

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

**Periphere Neuropathien bei
HIV-1-Patienten in der cART-Ära**

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

vorgelegt von
Anne Wegerhof

2016

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

gez.:

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

Erstgutachterin: Prof. Dr. Arendt

Zweitgutachterin: Priv.-Doz. Dr. Neuen-Jacob

Abkürzungen

HIV	Human Immunodeficiency Virus
"D/Drugs"	Dideoxynukleoside
HAART	Hochaktive antiretrovirale Therapie
cART	antiretrovirale Kombinationstherapie
NRTI	Nukleosid/-tidartige Reverse-Transkriptase-Hemmer
NNRTI	Nicht-nukleosidartige Reverse-Transkriptase-Hemmer
PI	Protease-Inhibitor
CDC	Centers for Disease Control
AIDP	Akute inflammatorisch-demyelinisierende Polyneuropathie
CIDP	Chronisch inflammatorisch-demyelinisierende Polyneuropathie
CMV	Cytomegalievirus
HIV-SN	HIV-assoziierte sensorische Neuropathien
HIV-DSP	Direkt HIV-assoziierte distal symmetrische Polyneuropathie
ATN	Antiretroviral toxische Neuropathie
ddC	Zalcitabin
d4T	Stavudin
ddI	Didanosin
NLG	Nervenleitgeschwindigkeit
MSAP	Muskelsummenaktionspotential

1. EINLEITUNG	1
1.1 Vorbemerkungen.....	1
1.1.1 Historische Entwicklung	1
1.1.2 Aufbau des Virus	2
1.1.3 Epidemiologie	3
1.2 Definitionen	6
1.2.1 HAART/cART	6
1.2.2 CDC-Klassifikation	7
1.2.3 Polyneuropathien	9
1.2.4 Diagnose einer Polyneuropathie	9
2. DIE HIV-INFektion DES NERVENSYSTEMS	11
2.1 Neurologische Manifestationen bei einer HIV-Infektion	11
2.2 HIV-1 assoziierte periphere Neuropathie.....	12
2.2.1 Die Stellung der Neuropathie bei der HIV-Infektion.....	12
2.2.2 Akute inflammatorisch-demyelinisierende Polyradikuloneuropathie	14
2.2.3 Chronisch inflammatorisch-demyelinisierende Polyradikuloneuropathie ..	15
2.2.4 Polyneuropathie bei diffuser infiltrativer Lymphozytose.....	16
2.2.5 Mononeuropathien und Mononeuritis multiplex.....	17
2.2.6 Neuropathie im Rahmen opportunistischer Infektionen	18
2.2.7 Autonome Neuropathie	19
2.2.8 HIV-1 assoziierte sensorische Neuropathien (HIV-SN)	19
2.2.9 Direkt HIV-assozierte distal-symmetrische Polyneuropathie (HIV-DSP) .	20
2.2.10 Antiretroviral-toxische Neuropathie (ATN)	21
2.2.11 Therapie der HIV-assozierten sensorischen Neuropathien	24
2.2.12 Differentialdiagnose der direkt HIV-assozierten distal-symmetrischen Polyneuropathie und der antiretroviral-toxischen Neuropathie.....	24
3. PATIENTEN UND METHODEN	26
3.1 Ein-/Ausschlusskriterien der Patienten	26
3.2 Elektroneurografie	26
3.2.1 Sensible Elektroneurografie	27
3.2.2 Motorische Neurografie	28
3.2.3 Beurteilung der Elektroneurografie.....	28
3.3 Definition der Neuropathie in dieser Studie	29
3.4 Patientenkollektiv	29
3.5 Statistik	30

4. ERGEBNISSE	32
4.1 Deskriptive Statistiken	32
4.2 Kreuztabellen	34
4.3 Mittelwerte	39
4.4 Multivariate Analyse mittels logistischer Regression	39
5. DISKUSSION	42
6. ZUSAMMENFASSUNG	55
7. LITERATURVERZEICHNIS	56
8. LEBENSLAUF	80

1. Einleitung

1.1 Vorbemerkungen

1.1.1 Historische Entwicklung

Im Jahr 1981 trat erstmals an der amerikanischen Westküste bei einigen ansonsten scheinbar gesunden, jungen Männern eine ungewöhnliche Konstellation von oralen Candidosen, Pneumocystis-Pneumonien und anderen opportunistischen Infektionen auf (Gottlieb et al. 1981).

Innerhalb weniger Monate wurde als Ursache des gehäuften Auftretens dieser seltenen Erkrankungen eine erworbene Immunschwäche erkannt, welche durch den selektiven Mangel an CD 4⁺ ; -Zellen bei den Betroffenen nachgewiesen wurde (Masur et al. 1981).

Unabhängig voneinander sammelten sich im Verlauf des Jahres die Veröffentlichungen ähnlicher Krankheitsfälle in Nordamerika an.

Die Gemeinsamkeit der Betroffenen bestand in ihrer Homosexualität, ihrem jungen Alter und vielen verschiedenen Sexualkontakten.

Gegen Ende des Jahres 1981 wurde GRID (Gay Related Immune Deficiency) zum allgemein üblichen Namen für das neue Krankheitsbild.

Während die Suche nach dem ätiologischen Agens dieser erworbenen Schwäche des zellulären Immunsystems begann, wurde das Krankheitsbild bereits 1982 „Acquired Immune Deficiency Syndrome“ (AIDS) genannt, da offensichtlich auch Hämophile und Menschen mit i.v.-Drogengebrauch betroffen waren.

1983 folgte die Erkenntnis, dass ein bis dahin unbekanntes Retrovirus dem neu definierten Krankheitsbild zugrunde

liegt und noch im selben Jahr gelang es einer Forschergruppe um Luc Montagnier am Pasteur Institut in Paris, dieses Virus zu isolieren und zu identifizieren (Barré-Sinoussi et al. 1983).

Kurz darauf gelang dies auch Robert Gallo und Mitarbeitern am National Cancer Institute in Bethesda, Maryland (Gallo et al. 1984).

Zuordnung und Benennung des neuen Virus wechselten anfangs. Gallo und Mitarbeiter rechneten es zunächst zu den Human T-cell Lymphotropic Viren und bezeichneten es deshalb als HTLV III.

Da der erste Patient, aus dessen Blut die Virusisolation gelang, an einem Lymphadenopathie-Syndrom litt, benannten Montagnier und seine Forschergruppe es hingegen als Lymphadenopathy-Associated-Virus (LAV).

1986 legte man die bis heute gültige Bezeichnung „Human Immunodeficiency Virus - HIV“ fest.

1987 wurde bewiesen, dass zwei große Hauptstämme HIV-1 und HIV-2 existieren (Guyader et al. 1987), wobei HIV-1 der weltweit häufigste und in Europa vorherrschende Typ ist (Evans et Levy 1993).

1.1.2 Aufbau des Virus

Das HI-Virus ist ein Retrovirus aus der Familie der Lentiviren.

Es besitzt die Form eines Isokaeders, dessen äußere Hülle aus einer Doppellipid-Membran besteht.

An dieser befinden sich u.a. die zwei Hüllproteine gp120 und gp41, die entscheidend für das Andocken des Virus an die Wirtszelle sind. Gp120 ist zuständig für dessen Ankopplung an die CD4⁺ ; -Rezeptoren.

Deshalb zählen die CD4⁺ ; -rezeptortragenden Zellen: T-Zellen und Zellen des Monozyten-Makrophagen-Systems (Langerhans`sche-Zellen der Epidermis, follikuläre dendritische Zellen, antigenpräsentierende Zellen, Gehirnmakroglia sowie CD4⁺ ; -Zellen des Darms) zu den wichtigsten Zielzellen des HI-Virus.

Durch Verschmelzen seiner Lipidhülle mit der Zellmembran der Zielzelle dringt das Virus in das Zytoplasma ein und verliert seine Hülle.

Da das HI-Virus seine genetische Information auf zwei RNA-Einzelsträngen trägt, benötigt es zur Vermehrung in der menschlichen Wirtszelle das Enzym Reverse Transkriptase, welches die Information in proteincodierende DNA transkribiert.

Diese Form des viralen Genmaterials kann nun durch das Virusenzym HIV-Integrase in das Genom der Wirtszelle eingebaut werden.

Durch Regulatorproteine bewirkt das Virus, dass dieser Teil des Genmaterials und somit die Virus-mRNA bevorzugt produziert wird.

Die Virusbestandteile werden unterhalb der Wirtsmembran zusammengesetzt. Durchdringt dieser Viruskern-Komplex dann die Zellmembran, erhält er dabei die Lipidhülle mit den Virushüllproteinen gp120 und gp41.

Der Infektionszyklus kann von Neuem beginnen.

1.1.3 Epidemiologie

Schon früh wurde deutlich, dass sich der Personenkreis der Betroffenen nicht nur auf homo- und bisexuelle Männer reduzieren ließ, sondern um Empfänger von Blutprodukten, Sexualpartner von gefährdeten Personen sowie um

intrauterin, peri- oder postnatal infizierte Kinder HIV-positiver Mütter erweitert werden musste.

Dies legte schon damals die Vermutung nahe, dass der Auslöser dieser neuen Erkrankung sexuell und parenteral übertragbar ist.

Regional wie national differiert die Häufigkeit der wichtigsten Transmissionswege erheblich.

In Deutschland zeigt sich laut dem epidemiologischen Bulletin des Robert Koch Institutes von 2010 folgende Situation:

Nachdem die Anzahl neu diagnostizierter HIV-Infektionen nach 1997 zurückgegangen war, war seit spätestens 2002 wieder eine Zunahme der Meldungen zu verzeichnen. Dieser beobachtete Anstieg hat sich seit 2007 deutlich verlangsamt und scheint sich auf einem Niveau von derzeit ca. 3.000 HIV-Neudiagnosen pro Jahr zu stabilisieren.

Unter den HIV-Neudiagnosen in Deutschland im Jahr 2009 stellt der Infektionsweg über homosexuelle Kontakte unter Männern mit 67% unverändert die größte Gruppe. Der Anteil der Personen, die nicht aus Hochprävalenzgebieten stammen und angaben, ihre HIV-Infektion durch heterosexuelle Kontakte erworben zu haben, blieb unverändert bei 17%.

11% betrug der Anteil an Personen, die sich durch heterosexuelle Kontakte infizierten und gleichzeitig aus einer Hochprävalenzregion stammen. Der intravenöse Drogengebrauch stellte bei 3,5% der Neuinfektionen den Infektionsweg dar. Unter 1% der Neudiagnosen war auf eine vertikale Übertragung von einer HIV-positiven Mutter auf ihr Kind zurückzuführen.

In Bezug auf die Gesamtzahl der HIV-positiven Menschen, die Ende 2009 in Deutschland lebten, waren 82% Männer und 18% Frauen. Der gleichgeschlechtliche Sexualkontakt bei Männern stellt mit rund 60% weiterhin den Hauptinfektionsweg dar.

Die zweitgrößte Betroffenenengruppe mit ca. 14% besteht aus Menschen, die sich über heterosexuelle Kontakte infizierten, jedoch nicht aus Hochprävalenzregionen stammen. Die Personengruppe, die sich über i.v.-Drogengebrauch infizierte, beträgt ca. 12% und ca. jeder Zehnte HIV-Infizierte stammt aus Hochprävalenzgebieten.

Richtet man den Blick auf die gesamte Welt, so sind nach Angaben des UNAIDS Report 2008 unverändert die Länder Afrikas unterhalb des Saharagürtels mit $\frac{2}{3}$ aller HIV-Infizierten weltweit am stärksten betroffen. Hier ist der heterosexuelle Transmissionsweg der vorherrschende. AIDS ist die häufigste Todesursache in Afrika und zählt zu den fünf häufigsten infektiösen Todesursachen weltweit. Schätzungen gehen von rund 33 Millionen Menschen aus, die derzeit mit einer HIV-Infektion leben. Weltweit findet sich die Hälfte aller HIV-Infektionen bei Frauen.

Jüngster Brennpunkt der globalen Epidemie sind die Staaten der ehemaligen Sowjetunion im östlichen Europa und in Zentralasien.

Innerhalb Europas lässt sich aus Daten von 1996 bis 2003 bei den neu gemeldeten HIV-Infektionen ein Aufwärtstrend beobachten. Die stärkste Zunahme verzeichneten die osteuropäischen Länder, wobei in Estland die Prävalenz von HIV mit 504 Infektionen auf eine Million Einwohner am höchsten ist (Gagel et Niederlaender, 2004). In Osteuropa sowie Spanien und Portugal spielt die Infektion durch intravenösen Drogengebrauch eine wesentlich größere Rolle als im europäischen Durchschnitt.

1.2 Definitionen

1.2.1 HAART/cART

Das erste Medikament zur Behandlung der HIV-Infektion kam 1987 auf den Markt. Mittlerweile gibt es fünf Substanzklassen. Die älteste Substanzklasse stellen die nukleosid/-tidartigen Reverse-Transkriptase-Hemmer (NRTI) dar. Aufgrund ihrer Bedeutung in der vorliegenden Arbeit werden aus der Substanzklasse der NRTI an dieser Stelle die so genannten Dideoxynukleoside („D-Drugs“) erwähnt. Zu Ihnen zählen Didanosin (ddI), Zalcitabin (ddC) und Stavudin (d4T).

Weitere Klassen sind die nicht-nukleosidartigen Reverse-Transkriptase-Hemmer (NNRTI) und die Protease-Inhibitoren (PI). Neuere Substanzgruppen stellen die Entry- und Integrase-Inhibitoren (INI) dar.

Unter der hochaktiven antiretroviralen Therapie (HAART), welche 1996 eingeführt wurde, versteht man eine Kombination aus zwei NRTIs und entweder einem NNRTI, einem mit Ritonavir geboosteten PI oder einem Integrase-Hemmer. Sie entspricht dem derzeitigen Versorgungsstandard. Die Monotherapie stellt keine akzeptable Behandlungsmethode mehr dar.

Mittlerweile wird die HAART häufig als antiretrovirale Kombinationstherapie (cART) bezeichnet.

In dieser Arbeit wird weiterhin der Begriff der HAART verwendet.

1.2.2 CDC-Klassifikation

Wie bei vielen anderen Erkrankungen auch, wurde versucht, die HIV-Infektion und ihren Verlauf in ein Klassifikationssystem zu fassen.

Klassifikationssysteme sollen helfen, den Schweregrad einer Erkrankung, ihre Begleiterkrankungen und ihren zeitlichen Verlauf einzuschätzen, prognostische Aussagen zu treffen, sowie eine Therapiestrategie abzuleiten. Außerdem dienen sie der Vergleichbarkeit wissenschaftlicher Studien und Ergebnisse.

Lange Zeit wurde die Klassifikation der Centers for Disease Control and Prevention (CDC) von 1987 verwendet, die eine Einteilung in vier Gruppen vorsah und sich vorwiegend an klinischen Symptomen orientierte.

Publikationen bis 1994 beziehen sich auf diese CDC-Klassifikation.

Im Laufe der Jahre zeigte sich, dass die Beschränkung auf klinische Auffälligkeiten für die Erfassung des Verlaufes der HIV-Infektion unzureichend ist.

Deshalb wurde 1993 eine gemeinsam mit der WHO überarbeitete Version der CDC-Klassifikation vorgestellt, die auch immunologische Aspekte mit einbezieht.

Diese neue Klassifikation unterteilt die HIV-Infektion in die drei klinischen Kategorien A bis C sowie in die drei CD4⁺ ; -Zellzahlbereiche 1 bis 3. So kann man die Patienten in neun Untergruppen einordnen.

Kategorie A entspricht der asymptomatischen HIV-Infektion, der akuten symptomatischen (primären) HIV-Infektion sowie der persistierenden generalisierten Lymphadenopathie (LAS).

Kategorie B umfasst Krankheitssymptome oder Erkrankungen, die nicht in die AIDS-definierende Kategorie C fallen,

dennoch aber der HIV-Infektion ursächlich zuzuordnen sind oder auf eine Schädigung der zellulären Immunabwehr hinweisen.

Der Kategorie C werden Patienten zugeordnet, die AIDS-definierende Erkrankungen aufweisen.

CDC-Klassifikation von 1993 – Subgruppen A1 bis C3

Laborkategorie (CD4⁺ ; -Zellen/μl)	Klinische Kategorie		
	A	B	C
1: ≥500	A1	B1	C1
2: 200-499	A2	B2	C2
3: <200	A3	B3	C3

Da die Erneuerung der CDC-Klassifikation mittlerweile 20 Jahre zurückliegt, setzt man sich immer häufiger mit der Notwendigkeit einer Überarbeitung auseinander.

Beispielsweise haben sich die Therapieoptionen weitreichend verändert, bleibt die individuelle Therapiesituation in der derzeitigen Klassifikation unberücksichtigt und steht die Zuordnung einiger Erkrankungen zu den opportunistischen Infektionen zur Diskussion.

1.2.3 Polyneuropathien

Polyneuropathien sind systemische Erkrankungen des peripheren Nervensystems.

Bis heute gibt es keine einheitliche, international akzeptierte Klassifikation von Polyneuropathien.

Mögliche Kriterien zur Unterteilung sind die Ätiologie, der zeitliche Verlauf, das Ausfallsmuster, die topische Verteilung der Ausfälle und die Art der Nervenschädigung.

Die möglichen Ätiologien bieten eine große Bandbreite: hereditär, metabolisch, nutritiv, paraneoplastisch, exogen toxisch, Systemerkrankungen, Infektionskrankheiten, serogenetisch, idiopathisch etc..

Isoliert oder betont, motorisch, sensibel, autonom oder ein Mischbild daraus stellen die verschiedenen Ausfallsmuster dar.

Nach der topischen Verteilung werden eine Mononeuropathie, eine Mononeuropathia multiplex, eine Schwerpunktneuropathie und ein distal-symmetrischer Typ voneinander unterschieden. Elektroneurografisch bzw. bioptisch kann man die Art der Nervenschädigung: primär axonal, primär demyelinisierend oder gemischt axonal-demyelinisierend bestimmen (Grehl et al. 2000).

1.2.4 Diagnose einer Polyneuropathie

Die klinische Diagnose einer Polyneuropathie beruht zunächst auf der Beschwerdeschilderung des Patienten, der Anamneseerhebung durch den Arzt und dem klinischen Befund. Typische Symptome sind beispielsweise Kribbeln, Ameisenlaufen, Stechen, Elektrisieren, Taubheitsgefühl in den Extremitäten, das Gefühl, wie auf Watte zu gehen, Gangunsicherheit insbesondere bei Dunkelheit, fehlendes

Temperaturempfinden, eine Schwäche beider Beine und trockene Haut.

Im neurologischen Untersuchungsbefund können sich hiernach in unterschiedlicher Ausprägung zeigen:

- Abschwächung oder Ausfall von Muskeleigenreflexen, insbesondere des Achillessehnenreflexes
- Motorische Störungen: schlaffe, atrophische Paresen
- Sensibilitätsstörungen: Störungen der taktilen Ästhesie/ Algesie, Pallhyp-/anästhesie, Graphhyp-/anästhesie, Störung des Lageempfindens, Thermhyp-/anästhesie, Hyp-/Analgesie, schmerzhaftes Dysästhesien
- Autonome Dysfunktion

Diabetes mellitus und Alkoholabusus sind in Deutschland die häufigsten Ursachen einer Polyneuropathie; daher sollten diese auch bei HIV-positiven Patienten in Betracht gezogen werden.

Ebenso ätiologisch zu bedenken sind u.a. Vitaminmangel, Hypothyreose, opportunistische Erkrankungen, Paraneoplasien, andere Infektions- und autoimmune Erkrankungen.

Die neurophysiologische Untersuchung dient in Ergänzung der klinischen Untersuchung dazu, das Vorhandensein einer generalisierten Schädigung des peripheren Nervensystems nachzuweisen, den Verteilungstyp (symmetrische/ asymmetrische Polyneuropathie, Schwerpunktneuropathie) und die Art der Nervenschädigung (axonale Polyneuropathie/ demyelinisierende Polyneuropathie) zu bestimmen sowie eine subklinische Mitbeteiligung des sensiblen Systems bei motorischer Neuropathie (und umgekehrt) zu erkennen.

2. Die HIV-Infektion des Nervensystems

2.1 Neurologische Manifestationen bei einer HIV-Infektion

Obwohl zu Beginn der HIV-1 Epidemie die internistischen Aspekte und opportunistischen Erkrankungen im Vordergrund standen, wurde schon früh in Publikationen über neurologische Affektionen im Rahmen einer HIV-Infektion berichtet (Horowitz et al. 1982; Snider et al. 1983). Der erste Artikel, welcher sich auf periphere Neuropathien konzentrierte, erschien im Jahr 1985 (Lipkin et al., Inflammatory neuropathy in homosexual men with lymphadenopathy).

Mit im Verlauf deutlich effizienteren Therapien und dadurch erheblich verlängerten Überlebenszeiten der Betroffenen, stellte sich heraus, dass das Nervensystem neben dem Immunsystem Hauptangriffspunkt des HI-Virus ist und die neurologischen Krankheitsbilder im Verlauf einer HIV-Infektion zunehmend an Bedeutung erlangen (Levy et al 1985; Berger et Levy 1993).

Dennoch wird die Affektion des Nervensystems weiterhin häufig unterschätzt.

Jede Ebene des Nervensystems kann während des Verlaufs einer HIV-Infektion in Mitleidenschaft gezogen werden (Snider et al. 1983).

Die Beeinträchtigungen treffen das zentrale Nervensystem, Neoplasien, Myelopathien, periphere Neuropathien und Myopathien.

Einige dieser neurologischen Affektionen resultieren aus einer direkten HIV-Infektion des Nervensystems, sind also primäre Neuromanifestationen, während sich sekundäre infolge des HIV-induzierten, progredienten Immundefizits entwickeln (Husstedt et al. 2001).

Zu den primären Neuromanifestationen zählen z.B. die HIV-assoziierte Demenz und Myelopathie; als Beispiele für sekundäre Neuromanifestationen gelten opportunistische Infektionen und Tumore.

Nachdem in der prä-HAART-Ära je nach Studienaufbau bei bis zu 70% der HIV-Infizierten Neuromanifestationen beschrieben wurden (Lange et al. 1988; So et al. 1988; de la Monte et al. 1987), bestand die große Hoffnung, dass es nach Einführung der HAART im Jahr 1996 zu einer Abnahme dieser Krankheitskomplikationen kommen würde. Bis zur Jahrtausendwende schien diese Erwartung einzutreten, jedoch mehrten sich im weiteren Verlauf Publikationen, die einen erneuten Anstieg zunächst nur der Prävalenz, dann aber auch der Inzidenz der direkt virusassoziierten neurologischen Komplikationen bei HIV-infizierten Patienten aufzeigten (Dore et al. 2002; Heaton et al. 2011).

2.2 HIV-1 assoziierte periphere Neuropathie

2.2.1 Die Stellung der Neuropathie bei der HIV-Infektion

HIV-1 kann demyelinisierende, axonale sowie gemischt axonal-demyelinisierende periphere Neuropathien verursachen. HIV-1-assoziierte Erkrankungen des peripheren Nervensystems können in allen Stadien vorkommen. Sie können begleitend zur Serokonversion in Erscheinung treten, die erste klinische Manifestation einer nachgewiesenen oder bisher unbekanntes HIV-Infektion darstellen oder das AIDS-Vollbild verkomplizieren.

Die Subformen der HIV-assoziierten Neuropathien zeigen eine konstante Bindung an spezifische CDC-Stadien.

So treten beispielsweise immunvermittelte Neuropathien, wie eine inflammatorisch-demyelinisierende Polyneuropathie, früh während der HIV-Infektion auf.

Im Gegensatz dazu werden Neuropathien, die in Zusammenhang mit dem Cytomegalievirus oder anderen opportunistischen Erkrankungen stehen, zumeist spät im AIDS-Stadium manifest. In Frühstadien sind Neuropathien relativ selten, jedoch konnten Husstedt et al. signifikant pathologische elektrophysiologische Messungen des N. suralis und des N. peroneus im Vergleich zu gesunden Probanden nachweisen (Husstedt et al. 2000).

Im Gegensatz zu der nach der Einführung der HAART sinkenden Inzidenz der opportunistischen Erkrankungen des Nervensystems sind die Inzidenz und Prävalenz der direkt virusassoziierten neurologischen Komplikationen angestiegen.

Nachdem die HIV-assoziierten Polyneuropathien lange Zeit die häufigste neurologische Komplikation bei HIV-Patienten waren, hat sich dies in der cART-Ära geändert, da Therapien mit neurotoxischen antiretroviralen Medikamenten gemieden werden (Arendt et Molting 2012; Sacktor 2002).

Nichtsdestotrotz sind die HIV-assoziierten Polyneuropathien weltweit eine der führenden Ursachen einer Neuropathie, da HIV-Infizierte infolge der cART eine verlängerte Lebenszeit haben. Bedeutsam sind der Häufigkeit nach die distal-symmetrische Polyneuropathie und die antiretrovirale toxische Polyneuropathie. Alle weiteren Neuropathien sind selten.

Elektrophysiologische Messungen sollten möglichst schon bei klinischem Verdacht auf eine HIV-assoziierte Neuropathie durchgeführt werden, weil die in Zusammenhang mit einer HIV-Infektion auftretenden Neuropathien oft invalidisierend sind.

Somit kann nach der Diagnosestellung gegebenenfalls eine Therapie begonnen werden bzw. liegen objektive Ausgangsmesswerte zur Verlaufskontrolle vor.

Zu den bekannten HIV-1 assoziierten peripheren Neuropathien gehören:

- Inflammatorische Polyneuropathien:
 - Akute inflammatorisch-demyelinisierende Polyradikuloneuropathie (AIDP)
 - Chronisch inflammatorisch-demyelinisierende Polyradikuloneuropathie (CIDP)
- Neuropathie bei diffuser infiltrativer Lymphozytose
- Mononeuropathie und Mononeuritis multiplex
- Neuropathie im Rahmen opportunistischer Infektionen
- Autonome Neuropathie
- HIV-1 assoziierte, überwiegend sensorische Neuropathien
 - Distal-symmetrische Polyneuropathie (DSP)
 - Antiretroviral-toxische Neuropathie (ATN)

2.2.2 Akute inflammatorisch-demyelinisierende Polyradikuloneuropathie (AIDP)

Die AIDP tritt selten (ca. 1%) und charakteristischerweise im Zeitrahmen der Serokonversion bzw. im Stadium 1 nach der CDC-Klassifikation auf (Piette et al. 1986; Vendrell et al. 1987).

Sie unterscheidet sich in den Grundzügen der Erscheinungsform nicht vom Guillain-Barré-Syndrom HIV-seronegativer Patienten.

Klinisch entwickeln sich innerhalb von Tagen bis zu vier Wochen symmetrische Paresen der Arme und Beine, die oft von distal aufsteigen. Bei Befall der Hirnnerven kann es zu

einer Dysphagie, bei Befall der Rumpfmuskulatur zur Ateminsuffizienz und bei Befall der vegetativen Nerven zu Herzrhythmusstörungen kommen. Des Weiteren besteht eine Hypo- bis Areflexie.

Elektrophysiologisch können sich als Hinweis auf die Demyelinisierung eine Verlängerung der distal motorischen Latenzen, eine Verlangsamung der Nervenleitgeschwindigkeiten und eine Verzögerung der minimalen F-Wellen-Latenz nachweisen lassen.

Im Gegensatz zu HIV-seronegativen Patienten kann bei jedem zweiten HIV-positiven Patienten aufgrund einer chronischen, Infektions-induzierten Erhöhung der Liquorzellzahl auf bis zu 150/3 lymphomonozytäre Zellen die typische albuminozytologische Dissoziation fehlen.

Als Therapie der ersten Wahl gelten die intravenöse Gabe von Immunglobulinen oder die Plasmapherese. Für die Immunglobulingabe sprechen die geringere Gefahr der Immunsuppression sowie das höhere Risiko der Infektionsgefahr und der hohe technische Aufwand einer Plasmapherese.

Auch gilt als allgemeine Empfehlung die Initiierung einer cART.

2.2.3 Chronisch inflammatorisch-demyelinisierende Polyradikuloneuropathie (CIDP)

Die chronisch inflammatorisch-demyelinisierende Polyradikuloneuropathie ist selten und tritt in der Regel in frühen Krankheitsstadien auf. Sie kann primär oder in Folge eines Guillain-Barré-Syndroms entstehen.

Charakteristika sind: subakuter Beginn, über Wochen bis Monate fortschreitende, symmetrische Paresen und Sensibilitätsstörungen, die von distal nach proximal

aufsteigen. Die hierfür typischen elektroneurografischen Befunde umfassen eine Verlängerung der motorischen und sensiblen Nervenleitgeschwindigkeiten, eine Verzögerung der distal motorischen Latenzen (Cornblath et al. 1991) und verlängerte oder ausgefallene F-Wellen.

Somit ist sie klinisch nicht von der erworbenen, auf Steroide ansprechenden CIDP HIV-negativer Individuen zu differenzieren (Leger et al. 1984).

Die Therapie besteht wie bei der AIDP in einer hochdosierten, intravenösen Gabe von Immunglobulinen oder einer Plasmapherese.

Als alternative Option gilt bei gutem Immunstatus eine Corticosteroidtherapie (Kiprov et al. 1988; Chimowitz et al. 1989).

2.2.4 Polyneuropathie bei diffuser infiltrativer Lymphozytose

Die diffuse infiltrative Lymphozytose ist eine sehr seltene systemische Erkrankung, die bei HIV-Infizierten im mittleren bis fortgeschrittenen Stadium auftritt. Es kommt zu einer CD 8⁺ ; -Hyperlymphozytose mit einer CD 8⁺ ; -T-Zell-Infiltration viszeraler Organe, die teilweise auch die peripheren Nerven betrifft. Diese führt dann zu einer meist distal-symmetrischen Polyneuropathie, welche akut oder subakut verläuft und immer schmerzhaft ist (Moullignier et al. 1997; Gherardi 1998).

In der Elektroneurografie finden sich Zeichen einer axonalen Schädigung (Amplitudenreduktion des sensiblen und motorischen Aktionspotentials), v.a. der sensiblen Beinnerven.

In der Behandlung haben sich AZT (=Zidovudin) und Corticosteroide in kleinen Fallstudien als wirksam erwiesen

(Moullignier et al. 1997). Erhielt der Patient bislang noch keine antiretrovirale Kombinationstherapie, sollte mit dieser begonnen werden.

2.2.5 Mononeuropathien und Mononeuritis multiplex

Die HIV-1-assoziierten Mononeuropathien bzw. die Mononeuritis multiplex sind ebenfalls selten.

Im Gegensatz zu dem symmetrischen Verteilungsmuster der Polyneuropathien kommt es bei der Mononeuritis multiplex zu einer asymmetrischen Akzentuierung. Je nachdem, ob lediglich ein einzelner peripherer Nerv oder mehrere Nerven gleichzeitig beteiligt sind, spricht man von einer Mononeuropathie oder von einer Mononeuritis multiplex.

In frühen Stadien der HIV-Erkrankung sind am häufigsten einzelne Hirnnerven (z.B. N. oculomotorius, N. facialis, N. glossopharyngeus) oder periphere Nerven (z.B. N. radialis, N. peronaeus) betroffen (Lipkin et al. 1985; Dalakas und Pezeshkpour 1988; Parry 1988; Dalakas et al. 1989).

Eine HIV-1-assoziierte Mononeuritis multiplex manifestiert sich in der Regel im AIDS-Stadium, kann aber auch relativ früh auftreten (Lipkin et al. 1985). Bei bereits fortgeschrittenem Immundefekt tritt sie gelegentlich in Zusammenhang mit einer Cytomegalievirus-Infektion bei $CD4^+$ -Zellzahlen $<50/\mu l$ auf (Said et al. 1991; Vinters et al. 1989) und kann im schlimmsten Fall bis zu einer Tetraplegie fortschreiten, während die frühe Verlaufsform in der Regel selbstlimitierend ist (So et al. 1991; Fuller 1992).

Da häufig eine Vaskulitis zugrunde liegt, müssen als diagnostische Mittel eine Liquoranalyse und bildgebende Verfahren großzügig herangezogen werden (Hahn et al. 2010).

Als Therapie werden primär Immunglobuline oder Corticosteroide eingesetzt bzw. als erregerspezifische Therapie bei CMV-Infektion Foscarnet bzw. Ganciclovir (Anders et al. 1998; Fuller et al. 1990; Miller et al. 1990).

2.2.6 Neuropathie im Rahmen opportunistischer Infektionen

Polyradikuloneuritiden durch opportunistische Erreger zeichnen sich durch einen subakuten, progredienten Verlauf aus. Sie treten zumeist bei weit fortgeschrittener Immunsuppression auf. Ihre Inzidenz liegt im Verlauf einer HIV-Infektion bei weniger als 1%.

In der Mehrzahl der Fälle (bis zu 80%) werden sie durch eine Infektion mit dem Cytomegalievirus (CMV) verursacht (Grafe und Wiley 1989). Andere opportunistische Erreger, wie beispielsweise *Mycobacterium tuberculosis*, *Cryptococcus neoformans*, *Varizella-zoster-Virus*, *Epstein-Barr-Virus* und *Herpes-simplex-Virus*, können ebenso Ursache einer Polyradikuloneuritis sein.

Das Cytomegalievirus vermag neben einer Polyradikulopathie mit selektiver Zerstörung der Motoneurone, der ventralen Spinalwurzeln und der motorischen Hirnnerven (Behar et al. 1987) auch eine schmerzhaft periphere Neuropathie (Fuller et al. 1989) oder eine multifokale Neuropathie hervorzurufen (Roullet et al. 1994).

Die CMV-assoziierte Polyradikuloneuritis äußert sich klinisch durch rasch aufsteigende schlaffe Paresen der Beine, denen häufig Schmerzen und Parästhesien, eine Areflexie und der Verlust der Sphinkterkontrolle vorangehen.

Die CMV-assoziierte multifokale Neuropathie verursacht asymmetrische, distale, schmerzhaft Parästhesien und

Hypästhesien in Händen und Beinen. Elektrophysiologisch lässt sich eine axonale Neuropathie darstellen. Die Behandlung dieser Neuropathien erfolgt erregerspezifisch.

2.2.7 Autonome Neuropathie

Auch das autonome Nervensystem kann im Rahmen der HIV-1 Infektion betroffen sein (Craddock et al. 1987, Ling-Greeberg und Taneja-Uppal 1987, Freeman et al. 1990), so dass Störungen sowohl im gastrointestinalen und urogenitalen, als auch im sympathischen und parasympathischen System auftreten können (Malessa et al. 1996). Klinische Symptome sind somit u.a. Diarrhoe, Enuresis und orthostatische Dysregulation. Die autonome Neuropathie ist keine eigenständige Krankheitsentität, sondern kann als autonome Mitbeteiligung im Rahmen der anderen HIV-assoziierten Neuropathien auftreten. Ihre Häufigkeit nimmt mit dem Fortschreiten der HIV-Infektion zu.

2.2.8 HIV-1 assoziierte sensorische Neuropathien (HIV-SN)

Die distal symmetrische Polyneuropathie wurde schon als häufige neurologische Manifestation im Rahmen von AIDS erkannt, bevor HIV als diesem Syndrom zugrunde liegendes ätiologisches Agens identifiziert wurde (So et al. 1988). Als Risikofaktoren für die Entwicklung einer HIV-SN beschrieben die Arbeitsgruppen um Lichtenstein bzw. McArthur ein Alter >40 Jahre, einen $CD4^+$ -Zell-Nadir <50/ μ l, eine initiale Viruslast >10.000 Kopien/ml und einen begleitenden Diabetes mellitus (Lichtenstein et al. 2005; McArthur et al. 2005).

In der Elektroneurografie bestehen häufig Hinweise auf ein sensibles axonales Schädigungsmuster (Hahn et al. 2010). In der neurologischen Untersuchung zeigen sich herabgesetzte oder erloschene Achillessehnenreflexe (Williams et al. 2001), sowie eine Hypästhesie, Hypalgesie und Pallesthesie der Füße in einem sockenförmigen Verteilungsmuster (Leger et al. 1989; Wulff et al. 2000). Charakteristischerweise ist eine Schwäche der kleinen Fußmuskulatur ein seltenes -und wenn, dann spät auftretendes- Symptom (Cornblath und McArthur 1988). Ebenso treten Beschwerden an den Armen seltener und in leichterer Ausprägung auf. Aus Sicht des Patienten dominiert das Symptom des brennenden Schmerzes der Fußsohlen mit begleitender Taubheit.

Die zwei Subtypen der HIV-assoziierten sensorischen Neuropathie, die direkt HIV-assoziierte distal-symmetrische Polyneuropathie (HIV-DSP) und die antiretroviral-toxische Neuropathie (ATN), lassen sich klinisch nicht sicher voneinander unterscheiden, die ATN verläuft lediglich häufiger schmerzhaft.

2.2.9 Direkt HIV-assoziierte distal-symmetrische Polyneuropathie (HIV-DSP)

Die HIV-DSP schreitet gewöhnlich langsam voran und ist mit Abstand die häufigste Verlaufsform einer peripheren Neuropathie bei Patienten mit AIDS, die in früheren Studien klinisch in mehr als 30% der Patienten auftrat (Bacellar et al. 1994; Tagliati et al. 1999; So et al. 1988).

Es gibt keinen spezifischen diagnostischen Test.

Wegen der Häufigkeit der HIV-assoziierten, distal-symmetrischen Polyneuropathie besteht die Gefahr, dass alle Symptome und Zeichen einer peripheren Neuropathie der

HIV-DSP zugeschrieben werden, ohne dass man adäquate Untersuchungen zur Identifizierung anderer Neuropathien veranlasst.

Vor der Diagnosestellung einer HIV-DSP muss das Vorliegen anderer, zur Entwicklung einer distal-symmetrischen Polyneuropathie prädisponierender Faktoren, wie z.B. Diabetes mellitus, Alkoholabusus, aber auch die Einnahme potentiell nervenschädigender Substanzen (u. a. Dapson, Vincristin, Isoniazid und antiretrovirale Substanzen) geprüft werden.

Ein durch Studien hinreichend belegtes, kausales Therapiekonzept gibt es nicht. Therapeutisch steht zunächst die Intensivierung (oder gar erst die Einleitung) der antiretroviralen Therapie im Vordergrund.

Laut Martin et al. verbessert die cART effektiv die Nervenfunktion bei der distal-symmetrischen Polyneuropathie und vermindert ihre Inzidenz (Martin et al. 2000).

2.2.10 Antiretroviral-toxische Neuropathie (ATN)

Die antiretroviral-toxisch induzierte Neuropathie tritt in zeitlichem Zusammenhang mit dem Beginn einer neurotoxischen Medikation auf, zeigt einen abrupten Krankheitsbeginn und rasch fortschreitenden Verlauf.

Aus der Reihe der Nukleosid-analogen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTIs) können nahezu alle Wirkstoffe eine dosisabhängige, potentiell reversible, schmerzhaftes Neuropathie verursachen (Berger et al. 1993; Lambert et al. 1990).

Von den NRTIs wird diese am häufigsten durch Zalcitabin (ddC), Stavudin (d4T) und Didanosin (ddI) hervorgerufen, deren toxisches Potential sich der Reihe der Aufzählung nach reduziert (McMahon et al. 2007). Das Auftreten einer

Dideoxynukleosid-induzierten Neuropathie steht im Zusammenhang sowohl mit der täglichen als auch mit der kumulativen Dosis (Berger et al. 1993).

Allerdings finden die sogenannten „D-Drugs“ heute kaum noch Anwendung; Gründe hierfür sind die geringe antiretrovirale Wirksamkeit (ddC) und das Nebenwirkungsprofil (ddI, d4T).

Die Diagnose „ATN“ kann nur gestellt werden, wenn sie sich nach Absetzen des Medikamentes zurückbildet, wobei eine inkomplette Remission der Beschwerden aufgrund einer parallel bestehenden HIV-DSP häufig ist.

Grundsätzlich kann es nach Beendigung der Therapie mit dem potentiell neurotoxischen Medikament zunächst zu einer Verschlechterung der Symptomatik für die Dauer von einigen Wochen kommen (so genanntes „coasting“-Phänomen), bevor eine Verbesserung festzustellen ist (Berger et al. 1993).

Symptome, die länger als zwei Monate nach Absetzen des Medikamentes fortbestehen, deuten an, dass andere Ursachen zugrunde liegen. Patienten tolerieren dann oft ein erneutes Ansetzen des neurotoxischen Medikamentes in niedrigerer Dosis.

Vor Beginn jeder potentiell neurotoxischen antiretroviralen Medikation sollte routinemäßig neben einer gründlichen Anamnese zur Evaluation Polyneuropathie-prädisponierender Faktoren und einer klinischen Untersuchung, elektrophysiologisch eine vorbestehende Polyneuropathie ausgeschlossen werden.

Identifizieren und Ausschließen von Patienten mit erhöhtem Risiko für periphere Neuropathien kann die Inzidenz Nukleosidanaloga-assoziiierter Neuropathien senken. Die Wahrscheinlichkeit einer Neuropathie, ihr Schweregrad und das Maß, in dem der Patient sich infolge eines Absetzens des Präparates erholt, mag laut Moyle et al. mehr von

vorbestehenden Risikofaktoren als von der Wahl des Nukleosidanalogs selber abhängen (Moyle et al. 1993). Des Weiteren empfehlen sich im Verlauf der Therapie mit potentiell neurotoxischen NRTIs regelmäßige Kontrolluntersuchungen in Abständen von sechs Monaten, bei Auffälligkeiten alle drei Monate.

Besteht der erhärtete Verdacht auf das Vorliegen einer medikamentös-toxisch induzierten Neuropathie, ist die Entscheidung, ob man das vermutlich verursachende Medikament absetzt oder in seiner Dosis verringert, individuell zu treffen. Mit einzubeziehen sind dabei u.a. das Ausmaß der Beeinträchtigung der Lebensqualität des Patienten durch die Neuropathie sowie die Qualität der immunologischen und virologischen Antwort. Das Herabdosieren einer Therapie birgt immer das Risiko einer Resistenzentwicklung.

Frühe Monotherapie-Studien mit ddC berichteten über eine Neuropathie-Inzidenz von 12 bis 46% (Yarchoan et al. 1988; Merigan et al. 1989; Berger et al. 1993; Fischl et al. 1993; Browne et al. 1993). Die Inzidenzen für die anderen Nukleosidanaloga bewegten sich zwischen 12 und 34% für ddI und 12 bis 21% für d4T (Shelton et al. 1992).

Neuere Studien, die diese Nukleosidanaloga in niedrigeren Dosen sowie in Kombinations- statt Monotherapien einsetzten, stellten eine wesentlich niedrigere Inzidenz fest (Simpson et Tagliati 1995; Fichtenbaum et al. 1995; Moyle et Sadler 1998; Kelleher et al. 1999).

Der in der cART früher oft vorkommende kombinierte Gebrauch von Dideoxynukleosiden konnte als in seinen neurotoxischen Effekten synergistisch identifiziert werden und erhöhte das Risiko einer Neuropathie beträchtlich (Moore et al. 2000).

2.2.11 Therapie der HIV-assoziierten sensorischen Neuropathien

Neben der Beseitigung möglicher verschlechternder Faktoren (wie z.B. Alkoholabusus, mangelhafte Einstellung eines Diabetes mellitus oder ernährungsbedingte Mangelzustände), kann man bei Betroffenen mit milden Symptomen häufig durch einfache Maßnahmen Erleichterung erzielen, wie z.B. durch das Tragen bequemen Schuhwerkes, das Anwenden von Wechselbädern und das Vermeiden langen Stehens.

Abgesehen davon ist die Therapie primär symptomatisch und Schmerzlinderung das Hauptziel.

Medikamentös werden zunächst konventionelle Analgetika eingesetzt. Bei Beschwerdepersistenz ist in der Klinik der Einsatz von Gabapentin, Lamotrigin, Amitryptilin oder Pregabalin üblich. In Studien konnte ein Nutzen für Gabapentin bei HIV-SN (Hahn et al. 2004) und für Lamotrigin bei ATN (Simpson et al. 2003) belegt werden. Für Amitryptilin und Mexilitin (Kiebertz et al. 1998) sowie Lidocain- und Capsaicin-Gel (Estanislao et al. 2004; Paice et al. 2000) konnte kein signifikanter Effekt nachgewiesen werden.

2.2.12 Differentialdiagnose der direkt HIV-assoziierten distal-symmetrischen Polyneuropathie und der antiretroviral-toxischen Neuropathie

Die Differentialdiagnose dieser beiden Formen der Neuropathie ist ebenso schwierig, wie sie essentiell zur richtigen Therapiewahl ist.

Klinisch sind sie nicht sicher zu unterscheiden. Hinweise für die eine oder andere Form können folgende Details liefern:

die ATN tritt in zeitlich engem Rahmen mit dem Beginn einer potentiell toxischen, antiretroviralen Medikation auf. Sie beginnt zumeist abrupt, zeigt einen rapiden Verlauf und ist häufiger schmerzhaft.

Die HIV-DSP zeichnet sich eher durch einen schleichenden Beginn von Wochen bis Monaten (Simpson et al. 1994) und seltenere Klagen über Schmerzen, aber häufiger über Taubheit, aus. Sie tendiert dazu, fortzuschreiten, während sich die antiretroviral-toxische Neuropathie nach Absetzen der potentiell neurotoxischen Medikamente meist nach einer Phase der Verschlechterung klinisch verbessert (Dubinsky et al. 1988; Berger et al. 1993).

3. Patienten und Methoden

3.1 Ein-/Ausschlusskriterien der Patienten

Das untersuchte Patientenkollektiv stellt die Subpopulation einer in der Neurologischen Klinik des Universitätsklinikums Düsseldorf durchgeführten und bis zum heutigen Tage andauernden Kohorten-Observationsstudie dar (Ethikvotum-Aktenkennzeichen 3666).

Alle Patienten wurden von einem Facharzt für Neurologie klinisch-neurologisch untersucht.

Als Einschlusskriterien für die vorliegende Studie galten eine nachgewiesene HIV-Positivität, anamnestische Symptome einer Polyneuropathie (gefragt wurde nach Paresen, Schmerzen und sensiblen Defiziten), sowie die untersuchungs- und beschwerdeorientierte Elektroneurografie mindestens zweier Beinnerven.

Ausschlusskriterien waren derzeitiger oder vorangegangener Alkohol- oder Drogenabusus, das Vorliegen einer opportunistischen Infektion, eines Diabetes mellitus, einer Hepatitis-Infektion, einer Vitaminmangelkrankung oder einer positiven Familienanamnese für eine hereditäre Neuropathie sowie eine stattgehabte Chemotherapie mit Vinca-Alkaloiden, Amphotericin B oder Isoniacid.

3.2 Elektroneurografie

Die Elektroneurografie umfasst die Bestimmung und Auswertung der elektrischen Antwortpotentiale, die durch elektrische Reize eines peripheren Nervs ausgelöst werden. Darunter fallen die Ableitung der distal motorischen Latenz (dmL), der motorischen und sensiblen Antwortpotentiale und der dazugehörigen Nervenleitgeschwindigkeiten (NLG).

Zu allen elektrophysiologischen Messungen wurde in dieser Studie ein handelsübliches Gerät vom Typ MEDELEC MS-91a verwendet.

Der Untersuchungsablauf fand für jeden Patienten unter konstanten Bedingungen in einem von Außenlärm gut geschützten und angemessen temperierten Untersuchungsraum statt.

Nach Aufklärung, Einverständnis und Anleitung des Patienten erfolgten die neurografischen Messungen. Sowohl der sensiblen als auch der motorischen Elektroneurografie ging eine Kontrolle der Hauttemperatur (32° Celsius Minimum) voraus. Alle Untersuchungen wurden aus Sicherheitsgründen und zur Verminderung von Artefakten mit einer Erdungselektrode durchgeführt.

Die neurografischen Messungen umfassten beschwerdeorientiert diejenigen Nerven, in deren Bereich Defizite angegeben oder klinisch-neurologisch auffällige Befunde erhoben worden waren.

3.2.1 Sensible Elektroneurografie

Die sensible Nervenleitgeschwindigkeit wurde nach der antidromen Methode gemessen. Die antidrome Technik basiert auf der elektrischen Reizung des Nerven in seinem proximalen Abschnitt und der Ableitung des sensiblen Nervenaktionspotentials (SNAP) in seinem distalen Abschnitt oder über dem von dem Nerven versorgten Hautareal. Die Amplitude des SNAP ist die Summe der elektrischen Aktivität aller erregten sensiblen Nervenfasern und damit ein Maß der Zahl der Nervenfasern.

Die sensible Nervenleitgeschwindigkeit (NLG) kann sowohl bei Stimulation des Nerven an zwei unterschiedlichen

Punkten, als auch- anders als die motorische NLG- zwischen Stimulations- und Ableitort bestimmt werden, da zwischen Nerv und Endorgan keine Endplatte geschaltet ist.

Die Stimulation der sensiblen Nervenäste des N. suralis erfolgte nach Standardmethoden.

3.2.2 Motorische Neurografie

Der zu untersuchende Nerv wurde mit Oberflächenelektroden elektrisch gereizt und über einem von diesem Nerv versorgten Muskel die dabei ausgelöste elektrische Antwort, das Muskelsummenaktionspotential (MSAP), abgeleitet. Das MSAP ist die Summe der elektrischen Aktivität aller erregten Muskelfasern. Gemessen wurde auch die distal motorische Latenz (dmL), welche die Zeit zwischen Stimulus und Beginn des MSAP darstellt. Eine Bestimmung der NLG ist erst nach Stimulation des Nerven an zwei unterschiedlichen Punkten möglich, wozu die Strecke zwischen den beiden Stimulationspunkten abgemessen wurde.

Die Messungen des N. peroneus und N. tibialis erfolgten nach Standardmethoden.

3.2.3 Beurteilung der Elektroneurografie

Beurteilt wurden die Amplituden der Muskelsummenaktionspotentiale bzw. der sensiblen Nervenaktionspotentiale und die Nervenleitgeschwindigkeit der untersuchten Nerven.

Die Nervenleitgeschwindigkeit (NLG) errechnet sich aus der Distanz des proximalen und distalen Reizortes (s) geteilt durch die Differenz der beiden Latenzen (t_{prox} und t_{dist}):

$NLG(m/s) = \frac{s(mm)}{t_{prox} - t_{dist}(msec)}$ bzw. $NLG(m/s) = \frac{s(mm)}{t(msec)}$ für die sensible Nervenleitgeschwindigkeit.

Als pathologisch galt der Wert immer dann, wenn die Nervenleitgeschwindigkeit < 40m/s lag und/oder die Amplitude für den jeweiligen Nerven kleiner als folgender Wert war:

N. peroneus < 1,0 mV

N. tibialis < 5,0 mV

N. suralis < 3,0 μ V

3.3 Definition der Neuropathie in dieser Studie

Die Diagnose einer HIV-assoziierten Neuropathie wurde in dieser Studie gestellt, wenn der Patient einen oder mehrere pathologische Werte in der Elektroneurografie aufwies.

3.4 Patientenkollektiv

Durch die gewählte Definition einer Polyneuropathie ergab sich, dass die vorliegende Arbeit insgesamt 1.948 HIV-1-positive Patienten, die in der Zeit von November 1987 bis August 2006 untersucht wurden, umfasste. Hiervon waren 1.755 männlichen und 193 weiblichen Geschlechts.

Die Probanden kamen ambulant zur Untersuchung in die neurologische HIV-Ambulanz des Universitätsklinikums Düsseldorf.

Die Altersspanne betrug 19 bis 88 Jahre, das Durchschnittsalter war 41,57 Jahre.

Der Zeitraum zwischen positiver HIV-Testung und Untersuchungszeitpunkt lag zwischen 1 und 236 Monaten; der Mittelwert machte mit 71,71 Monaten nahezu 6 Jahre aus.

Die CD4⁺ ; -Zellzahl betrug zwischen 0 und 1.600/ μ l (353,91/ μ l im Mittel). Bei 273 Patienten fehlte diese Angabe.

Die Viruslast zeigte Werte von 1 bis 2.900.000 Kopien/ml bei einem Mittelwert von 29.667,19 Kopien/ml. Bei 727 Patienten war diese Angabe fehlend, da PCR-Werte erst ab 1996 zur Verfügung standen.

Zum Zeitpunkt der Untersuchung der 1.948 HIV-1-positiven Patienten, enthielt bei 116 Patienten das Therapieregime als Medikament ddI, bei 463 Probanden war d4T Bestandteil der Medikation, 134 Teilnehmer erhielten ddC und bei 198 Patienten war eine Kombination zweier dieser Medikamente Komponente der medikamentösen Behandlung.

3.5 Statistik

Die Ergebnisse der einzelnen Untersuchungen wurden zur weiteren statistischen Bearbeitung auf einem Personalcomputer datentechnisch erfasst. Die anschließende statistische Analyse erfolgte unter Zuhilfenahme der Statistikprogramme SPSS 9.0 Standardversion für MS Windows sowie der Tabellenkalkulationssoftware Microsoft Office Excel 2007.

Der Ausgangspunkt der statistischen Auswertung beschränkte sich auf deskriptive Statistiken mit Berechnung von Mittelwerten für die quantitativen Merkmale und auf absolute beziehungsweise relative Häufigkeiten für die qualitativen Merkmale.

Zum statistischen Vergleich der Gruppe der Patienten mit Polyneuropathie und der Gruppe der Patienten ohne Polyneuropathie wurde der Chi-Quadrat-Test nach Pearson angewendet.

Das Signifikanzniveau wurde mit $p < 0,05$ festgelegt.

Im Chi-Quadrat-Unabhängigkeitstest wird der statistische Zusammenhang zweier kategorialer Merkmale X und Y untersucht. Dabei soll geprüft werden, ob die beiden Merkmale statistisch unabhängig voneinander sind. Dazu werden die empirischen Häufigkeiten der entsprechenden Kreuztabelle beider Merkmale mit den unter dem Modell statistischer Unabhängigkeit erwarteten Häufigkeiten verglichen (Weiss 2001).

Anschließend wurde mittels logistischer Regression eine multivariate Analyse durchgeführt.

Hierfür wurde die Erkrankung an einer Polyneuropathie als abhängige Variable festgelegt und die Wahrscheinlichkeit des Eintretens dieser in Abhängigkeit von mehreren unabhängigen Variablen bestimmt.

Durch die Betrachtung des Regressionskoeffizienten kann man den Einfluss der unabhängigen Variablen auf die abhängige Variable abschätzen.

Der Vorteil einer multiplen Regression liegt darin, dass die unabhängigen Variablen nicht isoliert als Risikofaktoren betrachtet werden, sondern die Beziehungsstruktur der vorliegenden Variablen analysiert wird.

Die analysierten Zusammenhänge zeigen beim standardisierten Regressionskoeffizienten einen Wertebereich von -1 bis +1 an. Dieser ist vergleichbar mit einem Korrelationswert und kann anhand des Vorzeichens für einen positiven und negativen Zusammenhang interpretiert werden.

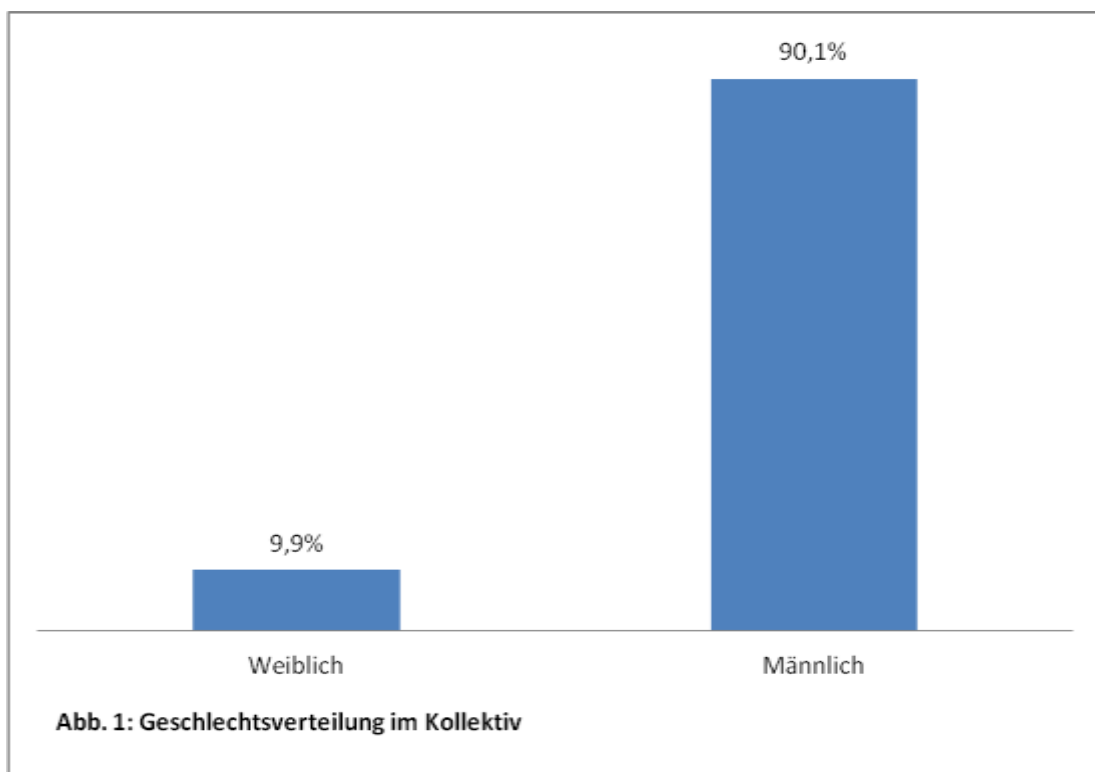
Auch für diese Analyse wurde das Signifikanzniveau mit $p < 0,05$ festgelegt.

4. Ergebnisse

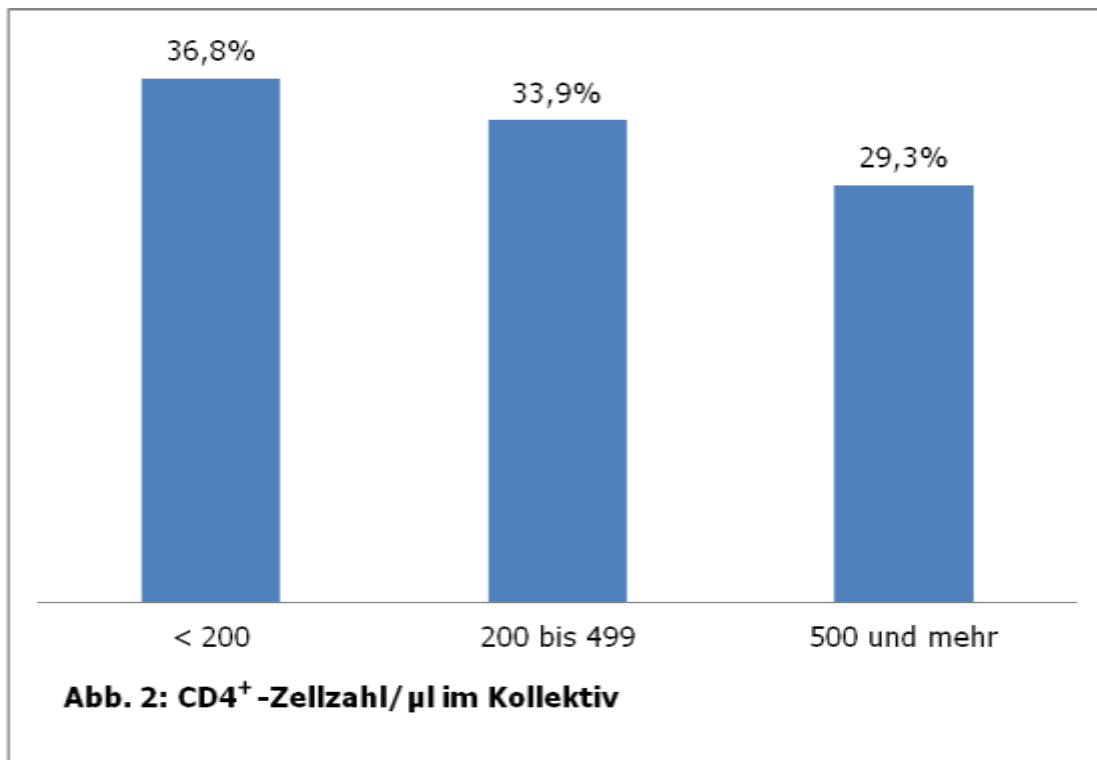
4.1 Deskriptive Statistiken

Insgesamt bestand bei dem Patientenkollektiv ein deutliches Übergewicht an Männern; rund 90% der Probanden waren männlichen, 10% weiblichen Geschlechtes (Abb. 1).

Nach den Daten des Robert Koch-Instituts waren Ende 2009 82% der Menschen, die in Deutschland HIV-positiv sind, Männer und 18% Frauen. Somit ist das Patientenkollektiv bezüglich des Geschlechtes annähernd vergleichbar mit dem Personenkreis der in Deutschland Betroffenen.



Bezüglich der zuletzt gemessenen CD4⁺ ; -Zellzahl konnten knapp 15% der Patienten keine Angaben machen. Wenn man diese aus der Betrachtung wegließ, dann stellte man ein relatives Gleichgewicht zwischen den Gruppen mit den Werten bis 199, 200-499 und $\geq 500/\mu\text{l}$ fest (das bedeutet ca. 30% in jeder Kategorie; Abb. 2).



Sortierte man die Probanden nach den Werten der Viruslast in die drei Sparten 1-1.000, 1.001-20.000 und > 20.000 Kopien/ml, dann erhielt man ein heterogenes Bild.

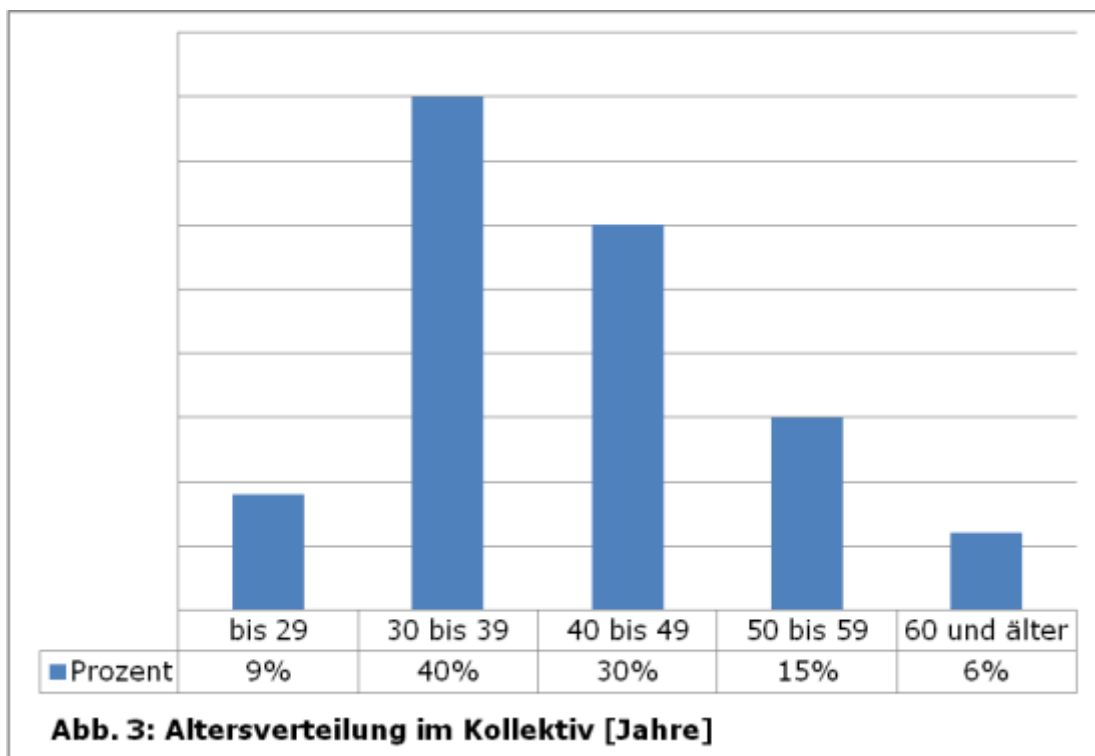
Einerseits entfielen 40% auf die erstgenannte Gruppe mit geringer Viruslast und 11,6 bzw. 11% auf die anderen beiden Gruppen. Andererseits konnten ca. 40% der Patienten keine Auskunft hierzu geben.

Teilte man die teilnehmenden Probanden ein, ob sie nach der oben angeführten Definition an einer Polyneuropathie litten oder nicht, dann ergab sich, dass knapp 70% keine Polyneuropathie hatten und 30% an einer Polyneuropathie erkrankt waren.

Von den teilnehmenden Patienten erhielten zum Untersuchungszeitpunkt 84% eine hochaktive antiretrovirale Therapie, 16% waren medikamentös unbehandelt.

Die HIV-Infektion war den meisten Probanden schon länger bekannt; knapp 50% wussten mindestens seit 5 Jahren von ihrer Erkrankung.

Die Verteilung des Alters verlief in dem Patientenkollektiv wellenförmig (Abb. 3), es gab wenige junge und wenige alte Patienten (< 29 bzw. > 59 Jahre). Somit befanden sich die Patienten mittleren Alters (30-59 Jahre) in der Überzahl (ca. 85%).

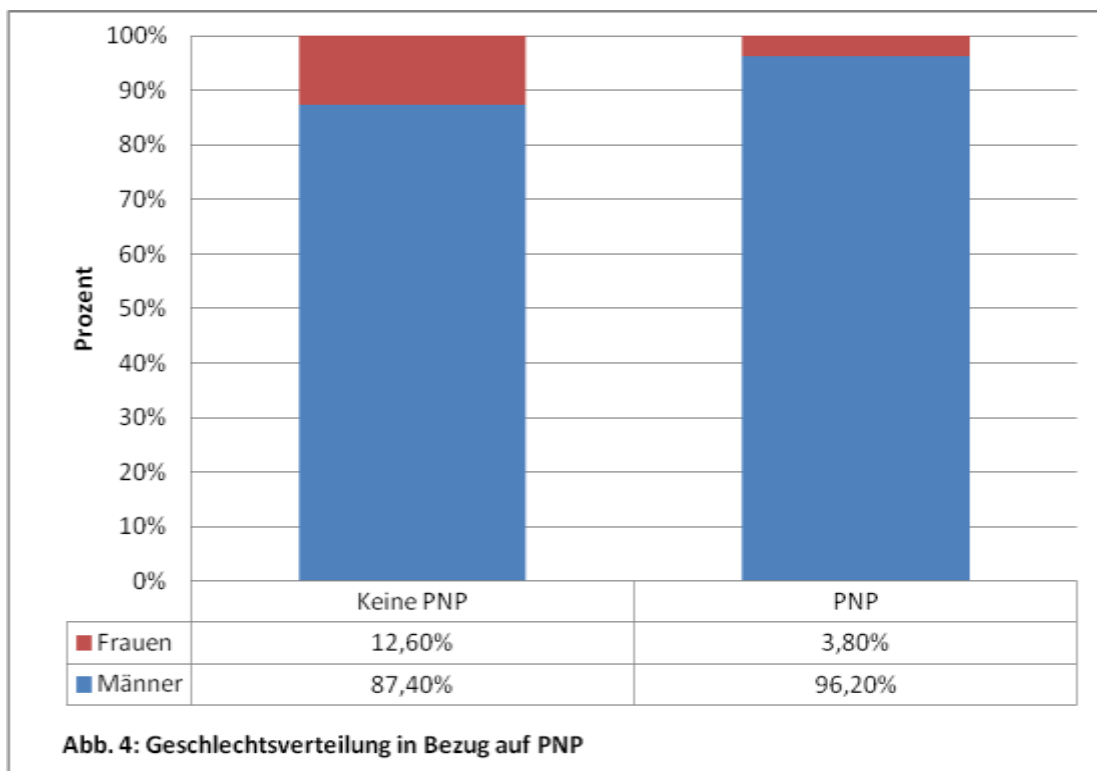


4.2 Kreuztabellen

In dem untersuchten Patientenkollektiv stieg der prozentuale Anteil der Männer im Vergleich der Gruppen ohne bzw. mit Polyneuropathie von 87,4% auf 96,2%.

Bei den Frauen sank der Anteil von 12,6% in dem Patientenkreis ohne Polyneuropathie auf 3,8% in der Gruppe mit Polyneuropathie (Abb. 4). Mit einer Chi-Quadrat-Signifikanz von 0,000 kann man hier von einem Einfluss sprechen.

Somit hatten Männer in dem untersuchten Patientenkollektiv ein höheres Risiko an einer Polyneuropathie zu erkranken als Frauen.



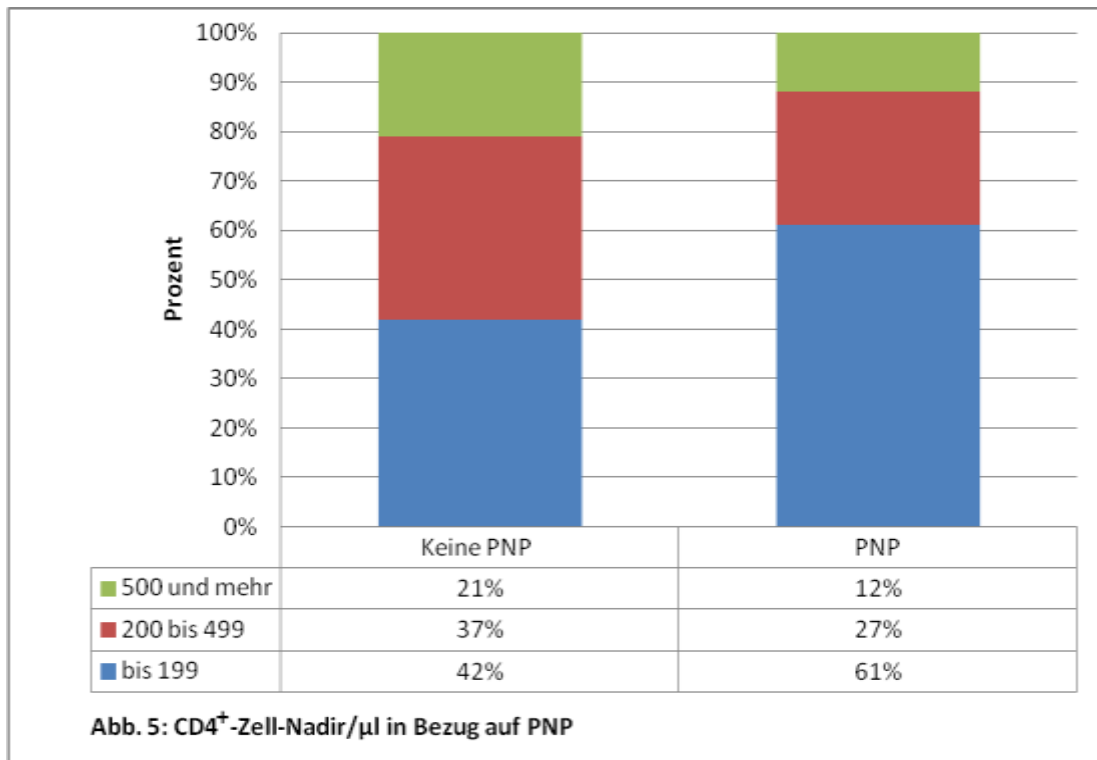
Hinsichtlich der $CD4^+$; -Zellzahl erfolgte zunächst eine Kategorisierung in die Gruppen 1-199/ μ l (Gruppe 1), 200-499/ μ l (Gruppe 2) und $\geq 500/\mu$ l (Gruppe 3). Bezüglich der anteilmäßigen Verteilung der Patienten ohne Polyneuropathie entfielen auf jede dieser drei Kategorien knapp 30%. Nahm man jedoch die Anteile dieser Gruppen an den Patienten mit diagnostizierter Polyneuropathie in den Blick, so fiel auf, dass der prozentuale Anteil der Patienten aus der Gruppe 1 auf 47,8% anstieg, im Vergleich

zu einem Anteil von 32,3% an den Patienten ohne Polyneuropathie.

Im Gegenzug hierzu sanken die Anteile der Patienten aus den Gruppen 2 und 3 an der Menge der Patienten mit Polyneuropathie im Vergleich mit ihren Anteilen an der Menge der Probanden ohne Polyneuropathie. Bei einer Chi-Quadrat-Signifikanz von 0,000 kann man von einer geltenden Einwirkung ausgehen.

Analysierte man nicht die aktuelle CD4⁺ ; -Zellzahl, sondern den niedrigsten je gemessenen Wert einer CD4⁺ ; -Zellzahl (Nadir), dann zeigte sich bei gleicher Kategorisierung wie bei der aktuellen CD4⁺ ; -Zellzahl ebenfalls ein bestehender Einfluss. Patienten mit einem Nadir, der bei einer CD4⁺ ; -Zellzahl zwischen 1-199/ μ l lag, stellten rund 42% der Patienten ohne Polyneuropathie und 60,7% der Patienten mit Polyneuropathie. Bei Patienten mit einem Nadir zwischen 200 und 499 CD4⁺ ; -Zellen/ μ l sank die Proportion im Vergleich der Gruppe der Patienten ohne Polyneuropathie mit der Gruppe der Patienten mit Polyneuropathie von 37,3% auf 27%. In der Kategorie der Probanden mit einem Nadir größer 500 CD4⁺ ; -Zellen/ μ l, reduzierte sich deren Anteil von 20,8% an den Patienten ohne Polyneuropathie auf 12,3% an denen mit Polyneuropathie (Abb. 5).

Somit hatte man ein erhöhtes Risiko an einer Polyneuropathie zu erkranken, wenn man in der Vergangenheit bereits an einer ausgeprägten Immunschwäche gelitten hatte.

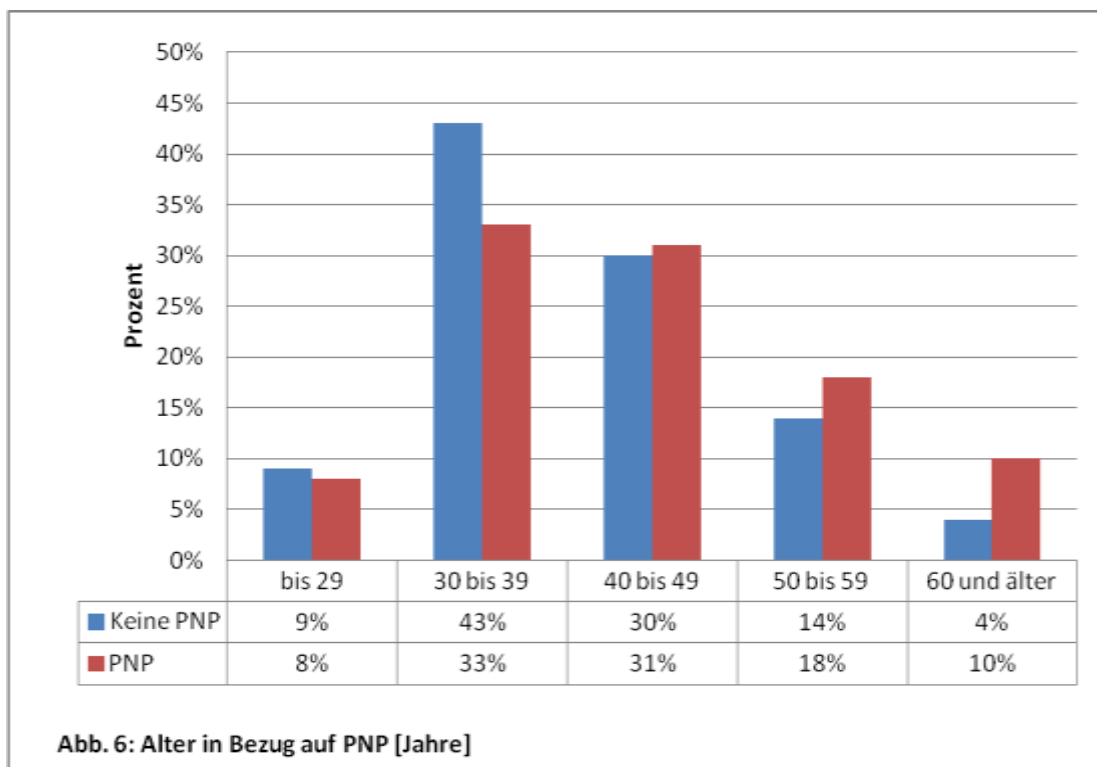


Auch bezüglich der Viruslast wurde die Betrachtung nach erfolgter Kategorisierung durchgeführt: 1-1.000 Kopien/ml (Gruppe 1), 1.001-19.999 Kopien/ml (Gruppe 2) und > 20.000 Kopien/ml (Gruppe 3). Hinsichtlich der anteilmäßigen Verteilung an den Probanden ohne Polyneuropathie verteilten sich die Gruppen heterogener als bei der Kategorisierung nach der CD4⁺ ; -Zellzahl.

An den Patienten ohne Polyneuropathie stellte Gruppe 1 mit 65,5% den größten Anteil, die anderen beiden Gruppen folgten mit 17,8% und 16,7%. Vergleich man dies mit den Positionen der Gruppen an den Probanden mit diagnostizierter Polyneuropathie, so sank der Anteil der Gruppe 1 auf 60,0%, stieg der Anteil der Gruppe 2 auf 20,3% und der Gruppe 3 auf 19,7%. Aufgrund der geringen prozentualen Unterschiede kann man hier bei einer Chi-Quadrat-Signifikanz von 0,192 nur einen Trend erkennen und beschreiben.

In Hinblick auf die bekannte Dauer der HIV-Erkrankung konnte man keine signifikante Zunahme der Wahrscheinlichkeit, an einer Polyneuropathie zu erkranken, erkennen, je länger die HIV-Erkrankung bekannt war.

Bezüglich des Alters der Patienten zeigte sich eine Signifikanz für die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer Polyneuropathie. In den kategorisierten Altersgruppen (≤ 29 , 30-39, 40-49, 50-59, ≥ 60 Jahre) nahmen die Gruppen, welche die Patienten bis 39 Jahre beinhalteten, jeweils einen größeren Anteil an den Patienten ohne Polyneuropathie ein als an den Patienten mit Polyneuropathie. In der Altersgruppe der Patienten zwischen 40 bis 49 Jahren war der Beitrag an den beiden Gruppen ausgewogen (30,3% an den Patienten ohne Polyneuropathie und 30,6% an den Patienten mit Polyneuropathie). Die Patienten, die 50 Jahre alt oder älter waren, machten einen Anteil von 18% an der Gruppe der Patienten ohne Polyneuropathie und einen Anteil von 28,3% an der Patientengruppe mit Polyneuropathie aus (Abb. 6).



4.3 Mittelwerte

Betrachtet man die Mittelwerte ohne Kategorisierung, dann wiesen die Patienten ohne Polyneuropathie im Durchschnitt eine $CD4^+$; -Zellzahl von 377/ μ l auf, bei den Patienten mit Polyneuropathie lag sie im Mittel bei 298,38/ μ l.

Die Patientengruppe ohne Polyneuropathie war durchschnittlich 40,62 Jahre alt, die Probanden mit Polyneuropathie 43,67 Jahre.

Bezüglich der Viruslast besaßen die Patienten ohne Polyneuropathie einen Mittelwert von 29.438,64 Kopien/ μ l, während es bei den Patienten mit Polyneuropathie ein Mittelwert von 30.224,74/ μ l war.

Eine höhere Fallzahl wäre geeignet, um zu prüfen, ob eine derartige Annäherung der Mittelwerte hierunter Bestand hat.

4.4 Multivariate Analyse mittels logistischer Regression

Bezüglich des Geschlechts der Patienten ergab sich eine höhere Wahrscheinlichkeit als Mann an einer Polyneuropathie zu erkranken. Mit einer Signifikanz von 0,000 bestand ein geltender Einfluss.

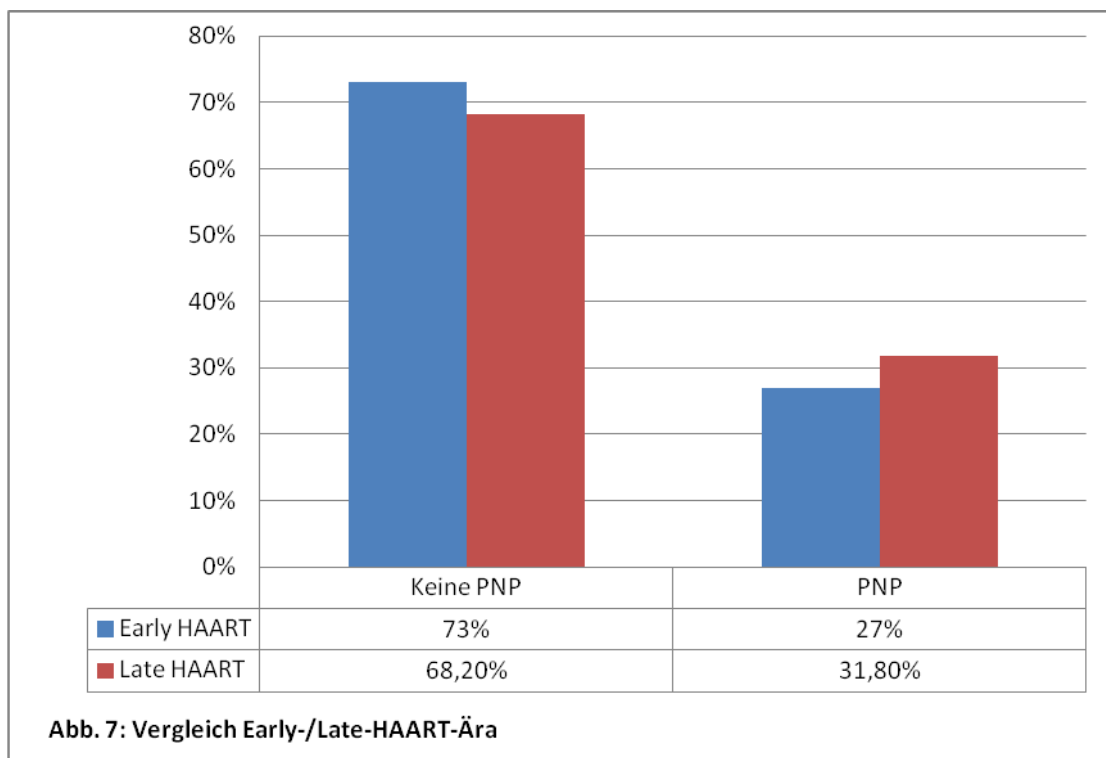
Der aktuellen $CD4^+$; -Zellzahl konnte in der multivariaten Analyse keine Signifikanz als Risikofaktor für das Vorliegen einer Polyneuropathie nachgewiesen werden.

Analysierte man nicht die aktuelle $CD4^+$; -Zellzahl, sondern den $CD4^+$; -Zell-Nadir, dann bestand mit einer Signifikanz von 0,000 eine höhere Wahrscheinlichkeit an einer Polyneuropathie erkrankt zu sein, je niedriger der $CD4^+$; -Zell-Nadir lag.

In Hinblick auf die Viruslast konnte kein signifikantes Ergebnis erzielt werden.

Im Vergleich der Probanden, die in der HAART- bzw. Prä-HAART-Ära an der Studie teilnahmen, zeigte sich zunächst keine Signifikanz in der Häufigkeit, an einer Polyneuropathie erkrankt zu sein.

Unterteilte man die Patienten der HAART-Ära in die Untergruppen Early-HAART-Ära (1996 bis 2000) bzw. Late-HAART-Ära (ab 2001), dann konnte mit einem signifikanten Ergebnis belegt werden, dass die Probanden der Late-HAART-Ära mit höherer Wahrscheinlichkeit an einer Polyneuropathie erkrankt sind (Abb. 7).



Des Weiteren stellte sich signifikant dar, dass sich jeweils innerhalb der Untergruppen der Early- bzw. Late-HAART-Ära die Wahrscheinlichkeit für das Vorhandensein einer Polyneuropathie im Laufe der Jahre erhöhte.

Mit einer Signifikanz von 0,005 für die Gruppe der Patienten aus der Early-HAART-Ära und einer Signifikanz von 0,022 für die Gruppe der Patienten aus der Late-HAART-Ära war diese Einwirkung für die Erstgenannten bedeutsamer. Für die Dauer der HIV-Positivität konnte mittels der Daten keine Signifikanz hinsichtlich der Erkrankung an einer Polyneuropathie belegt werden.

Bezüglich des Alters der Patienten zeigte sich eine Signifikanz für die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer Polyneuropathie mit zunehmendem Lebensalter.

Insgesamt konnten in der multivariaten Analyse als signifikanteste Risikofaktoren für das Vorliegen einer Polyneuropathie das Geschlecht des Patienten, sein Alter und der $CD4^+$; -Zell-Nadir ausgemacht werden.

5. Diskussion

Die zahlreichen Studien, die es mittlerweile zum Thema „HIV-assoziierte Neuropathien“ gibt, weisen unterschiedlich formulierte Definitionen dieser Erkrankung auf.

In den meisten Arbeiten umfasst die Definition der Polyneuropathie einen klinisch-neurologisch auffälligen Befund in Kombination mit durch den Patienten geklagten Beschwerden (Schifitto et al. 2002). Es gibt aber auch Untersuchungen, in denen der elektrophysiologische Nachweis einer bestehenden Neuropathie für die Diagnose genügt (Husstedt et al. 2000).

Neben der Definition einer Polyneuropathie machen sowohl die mannigfaltige Ausprägung und stark variierende subjektive Wahrnehmung der Symptome, als auch die Herausforderung, diese in Relation zu den elektrophysiologischen Messbefunden zu setzen, eine Vergleichbarkeit von Studien zu diesem Thema diffizil. Vermutlich liegen des Weiteren nicht zu unterschätzende Unterschiede in der Professionalität und Qualität der klinisch-neurologischen Untersuchungsbefunde zugrunde. Eine weitere Schwierigkeit besteht in der Vergleichbarkeit der Patientenkollektive unterschiedlicher Arbeiten, z.B. hinsichtlich der Anzahl der teilnehmenden Patienten oder der Dauer und des Stadiums ihrer HIV-Erkrankung.

Im Bewusstsein dieser Komplexität sollten in der vorliegenden Arbeit Patienten, welche sowohl subjektiv als auch elektrophysiologisch Merkmale einer Polyneuropathie aufwiesen, mit Patienten, für die in keinem dieser Belange Hinweise auf die Manifestation einer Polyneuropathie vorlagen, verglichen werden.

Diese Art der Definition wurde gewählt, da beispielsweise in einer Studie von Tagliati et al. 25% der Patienten mit

einer distal-sensiblen Polyneuropathie elektrophysiologisch pathologische Werte zeigten, jedoch subjektiv keine Symptome hatten.

Umgekehrt bestanden bei 20% der Probanden klinisch Anzeichen für das Vorliegen einer distal-sensiblen Polyneuropathie, die elektrophysiologischen Befunde waren jedoch normwertig (Tagliati et al. 1999).

Ziel war, sicher an einer Polyneuropathie Erkrankte mit sicher nicht hiervon betroffenen, HIV-positiven Patienten zu vergleichen.

Nachfolgend galt es mit dieser Definition einer Polyneuropathie zu überprüfen, ob sich die in vorherigen Studien beschriebenen Korrelationen zwischen dem Auftreten einer Polyneuropathie und anderen Parametern nachvollziehen lassen.

In der vorliegenden Arbeit wurden nach den oben angeführten Ein- und Ausschlusskriterien HIV-positive Patienten in die Gruppen derer mit einer bestehenden Polyneuropathie (insgesamt 603 Patienten, entsprechend 31%) und derer ohne Polyneuropathie (insgesamt 1.345, entsprechend 69%) unterteilt, was einer Gesamtteilnehmerzahl von 1.948 Personen entsprach. Hiernach erfolgte die kategorisierte Betrachtung unterschiedlicher Parameter in Bezug auf ihren Einfluss, an einer Polyneuropathie zu erkranken.

Bezüglich der zuletzt gemessenen $CD4^+$; -Zellzahl nach Kategorisierung in die Gruppen 1-199 (Gruppe 1), 200-499 (Gruppe 2) und $\geq 500/\mu l$ bestand ein relatives Gleichgewicht zwischen den Gruppen (ca. 30% in jeder Kategorie). Dies stellt eine günstige Konstellation für die Betrachtung des Zusammenhanges des Auftretens einer Polyneuropathie mit dem Immunstatus eines Patienten dar.

In anderen Studien findet sich im Gegensatz hierzu häufig eine ungleichmäßigere Verteilung, da deren Patientenkollektive Zentren entstammten, in welchen sich Patienten in fortgeschrittenem Erkrankungsstadium mit einer klinisch schwer ausgeprägten oder akuten Symptomatik vorstellen. Der Vorteil der vorliegenden Arbeit besteht darin, dass viele der in die Studie eingegangenen Patienten an regelmäßigen Kontrolluntersuchungen in der neurologischen HIV-Ambulanz des Universitätsklinikums Düsseldorf teilnehmen und daher nicht nur bereits stark immungeschwächte Patienten in die Betrachtung mit einbezogen wurden und konsekutiv auch eine hohe Vergleichszahl an Patienten mit hoher CD4⁺ ; -Zellzahl vorlag.

In dieser Arbeit stellte sich nach Anwendung des Chi-Quadrat-Tests heraus, dass Patienten mit einer CD4⁺ ; -Zellzahl < 200/µl signifikant häufiger in die Kategorie der an einer Polyneuropathie Erkrankten fielen als Probanden mit höheren CD4⁺ ; -Zellzahlen.

Dieses Ergebnis stimmt mit den vorliegenden Daten älterer Studien überein, welche einen Zusammenhang zwischen der Höhe der CD4⁺ ; -Zellzahl und der Wahrscheinlichkeit, eine Polyneuropathie zu entwickeln, beschrieben (Childs et al. 1999; McArthur 2001; Schifitto 2002; Wright et al. 2005). Hieraus wurde abgeleitet, dass je nach Grad der Immunsuppression, welcher sich beispielsweise in einer niedrigen CD4⁺ ; -Zellzahl widerspiegelt, ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer HIV-assoziierten, distal-sensiblen Neuropathie besteht.

Im Gegensatz hierzu stehen die Ergebnisse neuerer Studien, in welchen die aktuelle CD4⁺ ; -Zellzahl nicht mehr als Risikofaktor für das Auftreten einer distal-sensiblen Neuropathie (Morgello et al. 2004; Skopelitis 2006) oder

deren Voranschreiten (Simpson et al. 2006) bestätigt werden konnte.

Es wurde vermutet, dass die CD4⁺ ; -Zellzahl in Zeiten der cART in ihrer Aussagekraft hinsichtlich einer Vulnerabilität gegenüber neurologischen Erkrankungen verloren hat. Erklärt wurde dies mit einem Anstieg der CD4⁺ ; -Zellzahl durch die medikamentöse Therapie und einem hieraus resultierenden gewissen Grad an Immunrestitution.

Es wurde nun das Augenmerk auf die niedrigste, je gemessene CD4⁺ ; -Zellzahl (CD4⁺ ; -Zell-Nadir) gerichtet.

Hintergrund dieser Überlegung war, dass der Körper eine Art „Immungedächtnis“ hat, so dass, wenn man in der Vergangenheit bereits an einer ausgeprägten Immunschwäche gelitten hat, trotz cART eine erhöhte Vulnerabilität des Immunsystems bestehen bleibt, welche unter anderem in ein erhöhtes Risiko mündet, an einer distal-sensiblen Polyneuropathie zu erkranken.

So beschreiben Studien durch Ances et al. (2009), Ellis et al. (2010), Lichtenstein et al. (2005), Nakamoto et al. (2010) und Skopelitis et al. (2006) ein erhöhtes Risiko für eine distal-sensible Polyneuropathie bei niedrigem CD4⁺ ; -Zell-Nadir.

Auch in der vorliegenden Arbeit konnte nach Kategorisierung der Patienten bezüglich ihres CD4⁺ ; -Zell-Nadirs eine Signifikanz hinsichtlich des Vorliegens einer distal-sensiblen Polyneuropathie nachgewiesen werden.

Betrachtete man den Risikofaktor der CD4⁺ ; -Zellzahl bzw. des CD4⁺ ; -Zell-Nadir mittels multivariater Analyse, dann konnte wie in den oben angeführten Studien (Morgello et al. 2004; Skopelitis 2006) für die aktuelle CD4⁺ ; -Zellzahl keine Signifikanz gezeigt werden.

Der CD4⁺ ; -Zell-Nadir wird somit voraussichtlich in der Zukunft eine wichtige Rolle als Marker im Hinblick auf die

Vulnerabilität gegenüber neurologischen Erkrankungen spielen.

Vor diesem Hintergrund erscheint es auch sinnvoll, dass in der CDC-Klassifizierung keine Rückstufung in eine niedrigere Kategorie nach Erholung zuvor stark erniedrigter CD4⁺ ; -Zellzahlen erfolgt.

Auch bei der aktuellen Plasma-Viruslast kann man eine Änderung der Studienlage nach Einführung der HAART beobachten.

In der Vergangenheit wurde die aktuelle Viruslast als Prädiktor für das Auftreten einer distal-sensiblen Polyneuropathie erachtet (Childs et al. 1999; Simpson et Tagliati 1995; Tagliati et al. 1999).

Mittlerweile proklamieren zahlreiche Studien, dass die aktuelle Viruslast nicht mehr als prädiktiv für das Auftreten bzw. Vorhandensein (Skopelitis et al. 2006; Morgello et al. 2004) oder Voranschreiten (Simpson et al. 2006) einer distal-sensiblen Polyneuropathie ist, sondern vielmehr die initiale Viruslast vor Beginn einer kombinierten antiretroviralen Therapie (Lichtenstein et al. 2005; Simpson et al. 2006). Von McArthur wurde 2001 der Ausgangswert der Viruslast sogar als wichtigster Prädiktor bezeichnet.

Es wird also auch in Hinblick auf die Viruslast vermutet, dass trotz erfolgter Immunrestitution im Rahmen einer antiretroviralen Therapie eine Immunschwäche fortbesteht und, vergleichbar mit dem CD4⁺ ; -Zell-Nadir, die initiale Viruslast vor Beginn der medikamentösen Therapie der aussagekräftigere Parameter bezüglich der Entwicklung einer distal-sensiblen Neuropathie ist, als die aktuelle Viruslast.

In dem in der vorliegenden Studie untersuchten Patientenkollektiv konnte in der Tat keine Signifikanz

festgestellt werden, bei aktuell hoher Plasma-Viruslast verhältnismäßig häufiger an einer Polyneuropathie zu erkranken. Die Viruslast vor Therapiebeginn war nur in so wenigen Fällen bekannt, dass sie als Parameter nicht überprüft werden konnte.

Hinsichtlich einer Unterteilung der Patienten in die Gruppen derer, die vor bzw. nach Einführung der antiretroviralen Mehrfachkombinations-Therapien in die Behandlung der HIV-Infektion an der vorliegenden Studie teilnahmen, war in der multivariaten Analyse kein signifikanter Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit, an einer Polyneuropathie erkrankt zu sein, nachweisbar. Der fehlende Nachweis einer Signifikanz könnte daher rühren, dass sich zwar nach Einführung der HAART 1996 initial insbesondere die Krankheitskomplikationen am zentralen und peripheren Nervensystems rückläufig zeigten, im Verlauf jedoch ein erneuter Anstieg der Prävalenz und Inzidenz der direkt virusassoziierten neurologischen Komplikationen beobachtet werden konnte (Dore et al. 2002; Heaton et al. 2011).

Um diesem Aspekt nachzugehen, wurde für das Patientenkollektiv eine Untergruppierung der Patienten, die während der HAART-Ära untersucht wurden, in die Zeit der Early-HAART-Ära (1996 bis 2000) und der Late-HAART-Ära (ab 2001) vorgenommen.

Mit einem signifikanten Ergebnis konnte belegt werden, dass die Probanden der Late-HAART-Ära mit höherer Wahrscheinlichkeit an einer Polyneuropathie erkrankt waren als die der Early-HAART-Ära.

Des Weiteren stellte sich signifikant dar, dass sich jeweils innerhalb der Untergruppen der Early- bzw. Late-

HAART-Ära die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer Polyneuropathie im Laufe der Jahre erhöhte.

Unsere Daten stimmen insofern mit den zuvor erwähnten Studien überein, welche beschreiben, dass es in der HAART-Ära nach anfänglicher Rückläufigkeit wieder zu einer Zunahme der neurologischen Krankheitskomplikationen bei HIV-infizierten Patienten kam.

Dies wirft die Frage auf, ob die Ursache dieser Entwicklung in der Neurotoxizität der Therapien oder in der verlängerten Überlebensdauer HIV-positiver Patienten begründet ist.

Wenn man frühere Studien heranzieht, in denen ein erhöhtes Polyneuropathie-Risiko unter Dideoxynukleosiden- vor allem deren kombinierten Gebrauch- beschrieben wurde (Moore et al. 2000; McArthur 2001), muss bedacht werden, dass diese Präparate häufig in einer wesentlich höheren Dosis verabreicht wurden, als es heutzutage der Fall ist. Und da die Wahrscheinlichkeit, eine antiretroviral-toxische Neuropathie zu entwickeln, dosisabhängig ist (Berger et al. 1993, Browne et al. 1993), wurde in neueren Studien über eine deutlich niedrigere Inzidenz der medikamentös-toxischen Neuropathien berichtet.

So konnten in einer Arbeit von 2004 Morgello und Kollegen keine Korrelation zwischen einer theoretisch neurotoxischen antiretroviralen Medikation und dem Vorhandensein einer Neuropathie ausmachen. Simpson und Kollegen berichteten 2006 sogar, dass weder eine First-line-Therapie mit Dideoxynukleosiden noch ihre Kumulativdosis mit einer Verschlechterung der in ihrer Studie angewendeten Neuropathie-Skala einhergehen. Auch Schifitto et al. konnten 2002 in ihrer Kohorte den Einsatz von

Dideoxynukleosiden nicht als signifikanten Risikofaktor identifizieren.

Dies kann auch darin begründet liegen, dass seit Ende der 90iger Jahre des letzten Jahrhunderts wegen ihres Nebenwirkungsprofils Dideoxynukleoside nur noch sehr selten kombiniert angewendet wurden.

Dass weiterhin eine hohe Prävalenz an HIV-assoziierten, distal-sensiblen Neuropathien besteht (Lichtenstein et al. 2005), unterstreicht, dass dies eher in Zusammenhang mit der verlängerten Lebenserwartung von HIV-1-Patienten zu sehen ist, als in der hohen kumulativen Dosis neurotoxischer antiretroviraler Substanzen (Boly et al. 2006).

Insbesondere für die vorliegende Arbeit scheint dieser Aspekt zu greifen, wenn man sich die Versorgungsstrukturen der neurologischen HIV-Ambulanz des Universitätsklinikums Düsseldorf vor Augen führt.

Denn das variierende Risiko einer antiretroviral-toxischen Neuropathie in verschiedenen Studien kann Ausdruck des unterschiedlichen Maßes an Qualität und Spezialisierung der Untersucher sowie der behandelnden Ärzte sein.

Da die medikamentös-toxisch induzierte Polyneuropathie in zeitlichem Zusammenhang mit dem Beginn einer neurotoxischen Medikation auftritt, einen abrupten Krankheitsbeginn und rasch fortschreitenden Verlauf zeigt, kann man sie trotz der Schwierigkeit, sie klinisch von der HIV-1 assoziierten, distal-symmetrischen Polyneuropathie zu unterscheiden, bei aufmerksamer Anamnese und regelmäßigen Verlaufskontrollen detektieren. Auch sind antiretroviral-toxisch induzierte Polyneuropathien dosisabhängig und potentiell reversibel, so dass es entscheidend ist, dass ein erfahrener Facharzt für Neurologie ggf. rechtzeitig das Therapieregime umstellt (z.B. im Sinne einer Dosisreduktion des potenziell neurotoxischen Präparates oder einer

Medikamentenumstellung) und dadurch eine Manifestation dieser Komplikation verhindert.

In der neurologischen HIV-Ambulanz des Universitätsklinikums Düsseldorf wird vor Beginn jeder potenziell neurotoxischen Medikation routinemäßig durch einen Facharzt für Neurologie neben einer gründlichen Anamnese zur Evaluation Polyneuropathie-prädisponierender Faktoren und einer klinischen Untersuchung auch elektrophysiologisch eine vorbestehende Polyneuropathie ausgeschlossen. Des Weiteren erfolgen regelmäßige Kontrolluntersuchungen im Verlauf der Therapie mit Dideoxynukleosiden.

Eine Follow-up-Studie könnte zeigen, ob sich auch in dem hiesigen Patientenkollektiv die in den letzten Jahren diskutierte Risikoerhöhung für das Auftreten einer Polyneuropathie unter Therapie mit einem Proteaseinhibitor nachvollziehen lässt (Pettersen et al. 2006).

In Bezug auf das Geschlecht der Patienten in der vorliegenden Arbeit kann gesagt werden, dass Männer häufiger an einer Polyneuropathie litten als Frauen. Robinson-Papp (2010), Schifitto (2002), Simpson (2006) und Skopelitis (2006) stellten in ihren jeweiligen Studien diesbezüglich keine Signifikanz fest. Im Gegensatz dazu zeigten Morgello et al. (2004) eine Signifikanz für diesen Parameter zu Ungunsten des männlichen Geschlechts auf. Als Erklärung hierfür kann angeführt werden, dass Männer insgesamt seltener und später aufgrund neu aufgetretener körperlicher Beschwerden einen Arzt konsultieren als Frauen. So erläutert der BARMER GEK Arztreport von Januar 2010, dass die Behandlungsraten innerhalb eines Jahres bei Frauen und Männern deutlich variieren und dieser Unterschied insbesondere das gebärfähige Alter betrifft, in

welchem sich der Hauptanteil unseres Patientenkollektivs befand.

Auch legt eine Wiener Gesundheitsstudie dar, dass Frauen unabhängig von Bildung oder beruflicher Position mehr auf die eigene Gesundheit achten als Männer (Freidl et al. 2001).

Wie in anderen Studien auch (Robinson-Papp et al. 2009; Skopelitis et al. 2006), konnte in der vorliegenden Studie keine Signifikanz zwischen der Wahrscheinlichkeit, an einer Polyneuropathie zu erkranken, und der bekannten Dauer der HIV-Erkrankung detektiert werden.

Vielmehr scheint der individuelle Immunstatus, wie zuvor hinsichtlich des CD4⁺ ; -Zell-Nadirs und der initialen Viruslast diskutiert, entscheidend zu sein.

Vor allem ist zu bedenken, dass die Erstdiagnose einer HIV-Infektion nicht mit der Dauer der HIV-Positivität gleichzusetzen ist.

Der Risikofaktor des zunehmenden Alters zieht sich wie ein roter Faden durch die Publikationen (Ances et al. 2009; Cornblath et al. 2006; Ellis et al. 2010; McArthur et al. 2001; Nakamoto et al. 2010).

In der vorliegenden Arbeit bestand ebenfalls eine Altersabhängigkeit bezüglich des Auftretens einer Polyneuropathie. Je älter die Patienten waren, desto eher lag sie vor.

Dieses Ergebnis ist vor dem Hintergrund, dass das Alter an sich- auch ohne das Vorliegen einer HIV-Infektion- ein Risikofaktor für eine Polyneuropathie ist, verständlich und unterstützt die Zuverlässigkeit der erhobenen Daten (Watters et al., 2004).

Um die Qualität der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit einzuordnen, bedarf es der Einschätzung der Reliabilität und Validität.

Bezüglich der Reliabilität kann man sowohl aufgrund der hohen Qualifizierung der Untersucher, welche vermutlich zu einer lediglich geringen Messabweichung führte, als auch aufgrund der großen Anzahl an Patienten und der konsequenten Anwendung der Ein- und Ausschlusskriterien, eine gute Reproduzierbarkeit der Ergebnisse vermuten. Des Weiteren kann wegen der eng gefassten Definition einer Polyneuropathie eine hohe Reliabilität und Validität als wahrscheinlich erachtet werden. Dennoch ist die Validität grundsätzlich eingeschränkt, da die Messinstrumente zwingend vom Untersucher abhängig sind.

Zusammenfassend ist, wie bereits zu Beginn der Diskussion erwähnt, eine direkte Vergleichbarkeit der hier erarbeiteten Ergebnisse mit anderen Studien nicht gegeben, aufgrund der unterschiedlichen Definition einer Polyneuropathie in dieser Arbeit, welche neben klinischen Symptomen einer Polyneuropathie auch deren elektrophysiologischen Nachweis forderte.

Die vorliegende Arbeit kann viele der anderweitig benannten Risikofaktoren bzw. protektiven Koeffizienten einer HIV-assoziierten Polyneuropathie bestätigen. Jedoch bleibt eine Aussage bezüglich der Patienten, welche hinsichtlich einer Polyneuropathie klinisch asymptomatisch waren, aber elektrophysiologische Auffälligkeiten zeigten und umgekehrt, offen. Dies könnte Thema einer zukünftigen Studie sein.

Die vorgelegte Arbeit unterstreicht, dass in Zeiten der cART der Immunstatus zunehmend an seiner Vorhersagekraft für das Auftreten einer Polyneuropathie einbüßt. Um eine Aussage hinsichtlich der Entwicklung von Risikofaktoren treffen zu können, wäre eine Folge-Studie, welche lediglich Patienten, die nach Beginn der HAART-Ära die Diagnose der HIV-Erkrankung erhielten, als sinnvoll zu erachten.

Die vorliegenden Ergebnisse untermauern, dass sich durch eine regelmäßige und umfangreiche Befragung und Untersuchung HIV-positiver Patienten, welche eine elektrophysiologische Untersuchung beinhaltet, das Auftreten einer HIV-assoziierten, distal-sensiblen Neuropathie eindämmen lässt.

Die Schlussfolgerung muss, in Hinblick auf die Komplexität dieser Krankheitsentität, sein, dass bei dem Verdacht auf eine bestehende Polyneuropathie bei einem HIV-positiven Patienten, eine Weiterbehandlung in einem hierauf spezialisierten Zentrum erfolgen sollte (Hahn et al., 2010), zumal das Wissen um die Nebenwirkungen und Interaktionen der cART mit anderen Medikamenten essentiell für die Behandlung von Patienten mit Neuro-AIDS ist (Husstedt et al. 2009).

Insbesondere gilt dies anhand der Resultate der vorliegenden Studie für Patienten mit niedrigem CD4⁺ ; -Zell-Nadir und einem Alter über 50 Jahre, des Weiteren selbstverständlich für Patienten mit weiteren, für eine Polyneuropathie prädisponierenden Faktoren.

Auch wenn eine derartig spezialisierte Behandlung nicht jedem HIV-Erkrankten unmittelbar zugänglich ist, sollte es ein Ziel sein, den Blick der behandelnden Ärzte für die klinischen Symptome einer Polyneuropathie zu schärfen und

hierdurch frühzeitige therapeutische Konsequenzen zu ermöglichen.

Aus der Problematik der Verfügbarkeit und des Aufwands, den eine elektrophysiologische Untersuchung mit sich bringt, erklärt sich, warum in zahlreichen anderen Studien klinische Auffälligkeiten (bzw. deren Kombination mit Symptomen einer Polyneuropathie) als ausreichendes Kriterium für die Diagnosestellung gewählt wurden. Es erscheint sinnvoll, die Risikofaktoren einer Polyneuropathie im Rahmen einer Studie zu bestimmen, welche eine elektrophysiologische Untersuchung der Patienten beinhaltet.

Für den klinischen Alltag müssen jedoch die Möglichkeiten des Gesundheitssystems des jeweiligen Umfeldes des Patienten mitberücksichtigt werden.

Letztendlich werden periphere Neuropathien weiterhin eine große Rolle im Zusammenhang mit einer HIV-Infektion spielen und eine Herausforderung für die behandelnden Ärzte sein, zumal HIV-positive Patienten zunehmend älter werden und somit auch länger metabolischen Komplikationen ausgesetzt sind.

6. Zusammenfassung

Bei 1.948 HIV-1-positiven Patienten wurden eine gezielte Befragung bezüglich der Symptome einer Polyneuropathie, eine klinisch-neurologische Untersuchung sowie untersuchungs- und beschwerdeorientiert die elektrophysiologische Messung mindestens zweier Beinerven durchgeführt. Hieraufhin wurden diejenigen Patienten, die sowohl über Beschwerden im Sinne einer Polyneuropathie berichteten als auch klinisch-neurologisch und elektrophysiologisch Merkmale einer Neuropathie aufwiesen, in die Gruppe der Patienten mit gesicherter Polyneuropathie eingeteilt.

Jene Patienten, die keine Symptome einer Polyneuropathie beschrieben, weder auffällige Befunde in der klinisch-neurologischen noch in den elektrophysiologischen Untersuchungen zeigten, wurden der Gruppe „ohne Polyneuropathie“ zugeordnet.

Hiermit wurden 1.345 Patienten in die Gruppe derer mit und 603 in die Gruppe derer ohne Polyneuropathie einsortiert. Es konnte jeweils eine höhere Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer HIV-assoziierten, distal-sensiblen Polyneuropathie in Zusammenhang mit einem niedrigen CD4⁺ ; -Zell-Nadir und zunehmendem Alter nachgewiesen werden.

Patienten, die während der „Late-HAART-Ära“ (ab 2001) an der Studie teilnahmen, waren mit höherer Wahrscheinlichkeit an einer Polyneuropathie erkrankt, als Patienten der „Early-HAART-Ära“ (1996-2001).

Des Weiteren nahm innerhalb dieser Untergruppen jeweils im Laufe der Jahre die Wahrscheinlichkeit, eine Polyneuropathie zu entwickeln zu.

Die bekannte Dauer der HIV-Erkrankung schien keinen Einfluss zu haben.

7. Literaturverzeichnis

Ances BM, Vaida F, Rosario D et al. **(2009)** Role of metabolic syndrome components in HIV-associated sensory neuropathy. *AIDS*, **23** (17), 2317-2322.

Anders HJ, Weiss N, Bogner JR, Goebel FD **(1998)** Ganciclovir and foscarnet efficacy in AIDS-related CMV polyradiculopathy. *J Infect*, **36**, 29-33.

Anderson TD, Davidovich A, Arceo R, et al. **(1992)** Peripheral neuropathy induced by 2'3'-dideoxycytidine neurotoxicity. *Lab Invest*, **66**, 63-74.

Araujo AP, Nascimento OJ, Garcia OS **(2000)** Distal sensory polyneuropathy in a cohort of HIV-infected children over five years of age. *Pediatrics*, **106**, E35.

Arendt G **(2005)** Neurological manifestations of HIV-infection in the era of highly active antiretroviral therapy (HAART). *Fortschr Neurol Psychiatr*, **73** (10), 577-586.

Arendt G, Nolting T **(2008)** Neurological complications of HIV infection. *Nervenarzt*, **79** (12), 1449-1462; 1463.

Arendt G, Nolting T **(2012)** Neuro-AIDS in der cART-Ära. *Fortschr Neurol Psychiatr*, **80**, 450-457.

Bacellar H, Munoz A, Miller EN, et al. **(1994)** Temporal trends in the incidence of HIV-1-related neurologic diseases: Multicenter AIDS Cohort Study, 1985-1992. *Neurology*, **44**, 1892-1900.

Bailey R, Baltch A, Venkatesh R, et al. **(1988)** Sensory motor neuropathy associated with AIDS. *Neurology*, **38**, 886.

Barré-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, et al. **(1983)** Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science*, **220**, 868-871.

Behar R, Wiley C, McCutchan JA **(1987)** Cytomegalievirus polyradiculoneuropathy in acquired immunodeficiency syndrome. *Neurology*, **37** (4), 557-561.

Berger AR, Arezzo JC, Schaumburg HH, Skowron G, Merigan T, Bozzette S, et al. **(1993)** 2',3'-dideoxycytidine (ddC) toxic neuropathy: a study of 52 patients. *Neurology*, **43**, 358-362.

Berger AR, Schaumburg HH, Gourevitch MN, Freeman K, Herskovitz S, Arezzo JC **(1999)** Prevalence of peripheral neuropathy in injection drug users. *Neurology*, **53**, 592-597.

Berger JR, Levy RM **(1993)** The neurologic complications of human immunodeficiency virus infection. *Med Clin North Am*, **77**, 1.

Blum AS, Dal Pan G, Raines C, Mayjo K, McArthur J **(1993)** ddC-related toxic neuropathy: risk factors and natural history. *Neurology*, **43 Suppl 2**, A190- A191.

Blum AS, Dal Pan GJ, Feinberg J, et al. **(1996)** Low-dose zalcitabine-related toxic neuropathy. *Neurology*, **46**, 999-1003.

Boly L, Cafaro V, Dynner T **(2006)** Depressive symptoms predict increased incidence of neuropsychiatric side

effects in patients treated with efavirenz. *J Acquir Immune Defic Syndr*, **42**, 514-515.

Breitbart W, Becker S **(1996)** Pain: Advances in management. Paper presented at the Critical Care Options for HIV 1996 Symposium.

Breitbart W, Rosenfeld BD, Passik SD, McDonald MV, Thaler H, Portenoy RK **(1996)** The undertreatment of pain in ambulatory AIDS patients. *Pain*, **65**, 243-249.

Brinley FJ Jr., Pardo CA, Verma A **(2001)** Human immunodeficiency virus and the peripheral nervous system workshop. *Arch Neurol* **58**, 1561-1566.

Brodt HR, Helm EB, Kamps BS **(1996)** AIDS 1996. Diagnostik und Therapie HIV-assoziiierter Erkrankungen. Wuppertal Steinhäuser Verlag.

Browne MJ, Mayer KH, Chafee SBD, et al. **(1993)** 2'3'-Dideoxy-3'-deoxythymidine (d4T) in patients with AIDS or AIDS-related complex: a phase I trial. *J Infect Dis*, **167**, 21-29.

Cepeda JA, Wilks D **(2000)** Excess peripheral neuropathy in patients treated with hydroxyurea plus didanosine and stavudine for HIV infection. *AIDS*, **14**, 332-333.

Chen CH, Cheng Y **(1989)** Delayed cytotoxicity and selective loss of mitochondrial DNA in cells treated with the anti-human immunodeficiency virus compound 2'3'-dideoxycytidine. *J Biol Chem*, **264**, 11934-11937.

Chen CH, Vazquez-Padua M, CHENG Y-C **(1991)** Effect of anti-human immunodeficiency virus nucleoside analogs on mitochondrial DNA and its implication for delayed toxicity. *Mol Pharmacol*, **39**, 625-628.

Cherry CL, Gahan M, McArthur J, et al. **(2002)** Exposure to dideoxynucleosides is reflected in lowered mitochondrial DNA in subcutaneous fat. *J Acquir Immune Defic Syndr*, **30**, 440-447.

Cherry CL, Skolasky RL, Lal L et al. **(2006)** Antiretroviral use and other risks for HIV-associated neuropathies in an international cohort. *Neurology*, **66**, 867-873.

Childs EA, Lyles RH, Selnes OA, et al. **(1999)** Plasma viral load and CD4 lymphocytes predict HIV-associated dementia and sensory neuropathy. *Neurology*, **52**, 607-613.

Chimowitz MI, Audet AM, Hallet A, Kelly JJ **(1989)** HIV-associated CIDP. *Muscle and Nerve*, **12**, 695-696.

Cooley T, Kunches L, Saunders C, Ritter J, Perkins C, McLaren C, McCaffrey R, Liebman H **(1990)** Once-daily administration of 2'3'-dideoxyinosine (ddI) in patients with the acquired immunodeficiency syndrome or AIDS-related complex. *N Engl J Med*, **322**, 1340-1345.

Cornblath DR **(1988)** Treatment of the neuromuscular complications of HIV infection. *Ann Neurol*, **23**, 88-91.

Cornblath DR, McArthur JC **(1988)** Predominantly sensory neuropathy in patients with AIDS and AIDS-related complex. *Neurology*, **38**, 794-796.

Cornblath DR, Asbury AK, Albers JW, Feasby TE, Hahn AF, McLeod JG, et al. **(1991)** Research criteria for diagnosis of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP). *Neurology*, **41**, 617-618.

Craddock C, Pasvol G, Bull R, Protheroe A, Hopkin J **(1987)** Cardiorespiratory arrest and autonomic neuropathy in AIDS. *The Lancet*, **II**, 16-18.

Dalakas MC, Pezeshkpour GH **(1988)** Neuromuscular diseases associated with human immunodeficiency virus infection. *Ann Neurol*, **23 Suppl**, 38-48.

Dalakas MC, Wichman A, Sever J **(1989)** AIDS and the nervous system. *J of the American Med Ass*, **261** (16), 2396-2399.

Dalakas MC, Cupler EJ **(1996)** Neuropathies in HIV infection. *Baillieres Clin Neurol*, **5**, 199-218.

D'Amico R, Yang Y, Mildvan D et al. **(2005)** Lower CD4⁺ ; T lymphocyte nadirs may indicate limited immune reconstitution in HIV-1 infected individuals on potent antiretroviral therapy: analysis of immunophenotypic markers results of AACTG 5067. *J Clin Immunol*, **25**, 106-115.

de la Monte SM, Gabuzda DH, Ho DD, Brown RH, Jr, Hedley-Whyte ET, Schooley RT, Hirsch MS, Bhan AK **(1988)** Peripheral neuropathy in the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Neurol*, **23** (5), 485-492.

de Gans J, Tiessens G, Portegies P, Tutuarima JA, Troost D **(1990)** Predominance of polymorphonuclear leukocytes in cerebrospinal fluid of AIDS patients with cytomegalovirus

polyradiculomyelitis. *J Acquir Immune Defic Syndr*, **3**, 1155-1158.

Dore GJ, Correll PK, Li Y, Kaldor JM, Cooper DA, Brew BJ **(1999)** Changes to AIDS dementia complex in the era of highly active antiretroviral therapy. *Aids*, **13**, 1249-1253.

Dore GJ, Li Y, McDonald A, et al. **(2002)** Impact of highly active antiretroviral therapy on individual AIDS-defining illness incidence and survival in Australia. *J Acquir Immune Defic Syndr*, **29**, 388-395.

Dore GJ, McDonald A, Li Y, Kaldor JM, Brew BJ **(2003)** Marked improvement in survival following AIDS dementia complex in the era of highly active antiretroviral therapy. *AIDS*, **17**, 1539-1545.

Dorfman D, Dalton A, Khan A, et al. **(1999)** Treatment of painful distal sensory polyneuropathy in HIV infected patients with a topical agent: results of an open label trial of 5% lidocaine gel. *AIDS*, **13**(12), 1589-1599.

Dubinsky RM, Dalakas M, Yarchoan R, Broder S **(1988)** Follow-up of neuropathy from 2',3'-dideoxycytidine. *Lancet*, **1**, 832.

Dubinsky RM, Yarchoan R, Dalakas M, Broder S **(1989)** Reversible axonal neuropathy from the treatment of AIDS and related disorders with 2',3'-dideoxycytidine (ddC). *Muscle Nerve*, **12**, 856-860.

Ellis RJ, Marquie-Beck J, Delaney P, et al. **(2008)** Human immunodeficiency virus protease inhibitors and risk for peripheral neuropathy. *Ann Neurol*, **64**, 566-572.

Ellis RJ, Rosario D, Clifford DB et al. **(2010)** Continued high prevalence and adverse clinical impact of the human immunodeficiency virus-associated sensory neuropathy in the era of combination antiretroviral therapy: the CHARTER Study. *Arch Neurol* **67** (5), 552-558.

Estanislao L, Carter K, McArthur J et al. **(2004)** A randomized controlled trial of 5% lidocaine gel for HIV-associated distal symmetric polyneuropathy. *J Acquir Immune Defic Syndr*, **32**, 1584-1586.

Evans LA, Levy JA **(1993)** The heterogeneity and pathogenicity of HIV. *In: Morrow WJW, Haigwood NL, (ed.), HIV Molecular Organization, Pathogenicity and Treatment. Elsevier Science Publishers, 29-73.*

Ferrari S, Vento S, Monaco S et al. **(2006)** Human immunodeficiency virus-associated peripheral neuropathies. *Mayo Clin Proc*, **81** (2), 213-219.

Fichtenbaum CJ, Clifford DB, Powderly WG **(1995)** Risk factors for dideoxynucleoside induced toxic neuropathy in patients with the human immunodeficiency virus infection. *J Acquir Immun Defic Syndr Hum Retrovir*, **10**, 169-174.

Fischl MA, Olson RM, Follansbee SE, et al. **(1993)** Zalcitabine compared with zidovudine in patients with advanced HIV-1 infection who received previous zidovudine therapy. *Ann Intern Med*, **118**, 762-769.

Freeman R, Roberts MS, Friedman LS, Broadbridge C **(1990)** Autonomic function and human immunodeficiency virus infection. *Neurology*, **40** ((4)), 575-580.

Freidl W, Stronegger WJ, Neuhold C **(2001)** Gesundheit in Wien. Wiener Gesundheits- und Sozialsurvey. Wien: Magistrat der Stadt Wien, Bereichsleitung Gesundheitsplanung und Finanzmanagement.

Fuller GN, Gill SK, Guilloff RJ et al. **(1990)** Ganciclovir for lumbosacral polyradiculopathy in AIDS. Lancet, **355**, 48-49.

Fuller GN, Jacobs JM, Guilloff RJ **(1991)** Subclinical peripheral nerve involvement in AIDS: an electrophysiological and pathological study. J Neurol Neurosurg Psychiatry, **54**, 318-324.

Fuller GN **(1992)** Cytomegalovirus and the peripheral nervous system in AIDS. J Acquir Immune Defic Syndr, **5 Suppl**, S33-S36.

Gagel S, Niederlaender E **(2004)** HIV und AIDS in der Europäischen Union. Statistik kurz gefasst. Bevölkerung und soziale Bedingungen, **18**.

Gallo RC, Salahuddin SZ, Popovic M, et al. **(1984)** Frequent detection and isolation of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and at risk for AIDS. Science, **224**, 500-503.

Gherardi RK, Chrétien F, Delfau-Larue MH, et al. **(1998)** Neuropathy in diffuse infiltrative lymphocytosis syndrome. Neurology, **50**, 1041-1044.

Gottlieb MS, Schroff R, Schanker HM, et al. **(1981)** Pneumocystis carinii pneumonia and mucosal candidiasis in

previously healthy homosexual men. Evidence of a new acquired cellular immunodeficiency. *N Engl J Med*, **305**, 1425-1431.

Grafe MR, Wiley CA **(1989)** Spinal cord and peripheral nerve pathology in AIDS: the roles of cytomegalovirus and human immunodeficiency virus. *Ann Neurol*, **25**, 561-566.

Grehl H, Reinhardt F, Neuberger J (2000) Checkliste Neurologie.

Griffin JW, Crawford TO, Tyor WR, et al. **(1991)** Predominantly sensory neuropathy in AIDS: distal axonal degeneration and unmyelinated fiber loss. *Neurology*, **41 Suppl 1**, 374.

Griffin JW, Wesselingh S, Oaklander AL, et al **(1993)** mRNA fingerprinting of cytokines and growth factors: a new means of characterizing nerve biopsies. *Neurology*, **43 Suppl 2**, A232.

Griffin JW, Crawford TO, McArthur JC **(1998)** Peripheral neuropathies associated with HIV infection. *In: Gendleman HE, Lipton SA, Epstein L, Swindells S, (ed.), The neurology of AIDS. New York: Chapman & Hall, 275-278.*

Grobe TG, Dörning H, Schwartz FW **(2010)** BARMER GEK Arztreport. Schriftreihe zur Gesundheitsanalyse, Band 1. Asgard-Verlag.

Guyader M, Emerman M, Sonigo P, Clavel F, Montagnier L, Alizon M **(1987)** Genome organization and transactivation of the human immunodeficiency virus type 2. *Nature*, **326**, 662-669.

Hahn K, Arendt G, Braun JS et al. **(2004)** A placebo-controlled trial of gabapentin for painful HIV-associated sensory neuropathies. *J Neurol*, **251**, 1260-1266.

Hahn K, Husstedt IW, Arendt G **(2010)** HIV-assozierte Neuropathien. *Der Nervenarzt*, **81**(4), 409-417.

Heaton RK, Franklin DR, Ellis RJ, et al. **(2011)** HIV-associated neurocognitive disorders before and during the era of combination antiretroviral therapy: differences in rates, natures, and predictors. *J Neurovirol*, **17**, 3-16.

Hermann DN, Griffin JW, Hauer P, Cornblath DR, McArthur JC **(1999)** Epidermal nerve fiber density and sural nerve morphometry in peripheral neuropathies. *Neurology*, **53**, 1634-1640.

Ho DD, Rota TR, Schooley RT, Kaplan JC, Allan JD, Groopman JE, Resnick L, Felsenstein D, Andrews CA, Hirsch MS **(1985)** Isolation of HTLV-III from cerebrospinal fluid and neural tissues of patients with neurologic syndromes related to the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med*, **313**, 1493-1497.

Holland N, Stocks A, Hauer P, et al. **(1997)** Intraepidermal nerve fiber density in patients with painful sensory neuropathy. *Neurology*, **48**, 708-711.

Horowitz SLD, Benson MS, Gottlieb, Davos I, Betson JR **(1982)** Neurological complications of gay-related immunodeficiency disorder. *Ann Neurol*, **12**, 80-84.

- Husstedt IW, Grotemeyer KH, Busch H, Zidek W **(1993)** Progression of distal-symmetric polyneuropathy in HIV infection: a prospective study. *AIDS*, **7**, 1069-1073.
- Husstedt IW, Evers S, Reichelt D, Grotemeyer KH, Kammer-Suhr B, Böckenholt S, Heese C **(2000)** Screening for HIV-associated distal-symmetric polyneuropathy in CDC-classification stages 1, 2 and 3. *Acta Neurol Scand*, **101**, 183-187.
- Husstedt IW, Böckenholt S, Kammer-Suhr B, Evers S **(2001)** Schmerztherapie bei HIV-assoziiierter Polyneuropathie. *Schmerz*, **15**, 138-146.
- Husstedt IW, Reichelt D, Neuen-Jakob E, Hahn K, Kaestner F, von Einsiedel R, Vielhaber B, Arendt G, Evers S **(2009)** Highly active antiretroviral therapy of neuro-AIDS. Side effects on the nervous system and interactions. *Nervenarzt*, **80** (10), 1133-1134, 1136-1138, 1140-1142.
- Keilbaugh SA, Prusoff WH, Simpson VMV **(1991)** The PC12 cell as a model for studies of mechanism of induction of peripheral neuropathy by anti-HIV dideoxynucleoside analogs. *Biochem Pharmacol*, **42** (1), R5-R8.
- Kelleher T, Cross A, Dunkle L **(1999)** Relation of peripheral neuropathy to HIV treatment in four randomized clinical trials including didanosine. *Clin Ther*, **21** , 1182-1192.
- Kennedy WR, Said G **(1999)** Sensory nerves in skin: painful feet. *Neurology*, **53**, 1614-1615.
- Kieburtz KD, Seidlin M, Lambert JS, Dolin R, Reichman R, Valentine F **(1992)** Extended follow-up of peripheral

neuropathy in patients with AIDS and AIDS-related complex treated with dideoxyinosine. *J Acquir Immune Defic Syndr*, **5**, 60-64.

Kieburtz K, Simpson D, Yiannoutsos C, Hall MM, Ellis RJ, Marra CM et al. **(1998)** A randomized trial of amitriptyline and mexiletine for painful neuropathy in HIV infection. AIDS Clinical Trial Group 242 Protocol Team. *Neurology*, **51**, 1682-1688.

Kiproff DD, Pfaeffe W, Parry G et al. **(1988)** Antibody-mediated peripheral neuropathies associated with ARC and AIDS: successful treatment with plasmapheresis. *J Clin Apheresis*, **4**, 3-7.

Kemper K, Kent G, Burton S, Deresinski SC **(1998)** Mexiletine for HIV-infected patients with painful peripheral neuropathy: a double-blind, placebo-controlled, crossover treatment trial. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*, **19**, 367-372.

Lambert JS, Seidlin M, Reichman RC, Plank CS, Laverty M, Morse GD, Knupp C, McLaren C, Pettinelli C, Valentine FT, et al. **(1990)** 2',3'-dideoxyinosine (ddI) in patients with the acquired immunodeficiency syndrome or AIDS-related complex: Results of a phase I trial. *New Engl J Med*, **322**, 1333-1340.

Lange DJ, Britton CB, Younger DS, Hays AP **(1988)** The neuromuscular manifestations of human immunodeficiency infections. *Arch Neurol*, **45**, 1084-1088.

Leger JM, Bouche P, Bolgert F, Chaunu MP, Rosenheim M, Cathala HP, Gentilini M, Hauw JJ, Brunet P **(1989)** The

spectrum of polyneuropathies in patients infected with HIV. J Neurol Neurosurg Psychiatry, **52**, 1369-1374.

Levy JA, Shimabukuro J, Hollander H, Mills J, Kaminsky L **(1985)** Isolation of AIDS-associated retroviruses from cerebrospinal fluid and brain of patients with neurological symptoms. Lancet, **ii**, 586-588.

Levy RM, Bredesen DE, Rosenblum ML **(1985)** Neurological manifestations of the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS): Experience at UCSF and review of the literature. J Neurosurg, **62**, 475-495.

Lewis W, Dalakas MC **(1995)** Mitochondrial toxicity of antiviral drugs. Nat Med, **1**, 417-422.

Lichtenstein KA, Armon C, Baron A et al. **(2005)** Modification of the incidence of drug-associated symmetrical peripheral neuropathy by host and disease factors in the HIV outpatient study cohort. Clin Infect Dis, **40**, 148-157.

Lin-Greenberg A, Taneja-Uppal N **(1987)** Dysautonomia and infection with the human immunodeficiency virus. Ann Intern Med, **106**, 167.

Lipkin WI, Parry G, Kiproff D, et al. **(1985)** Inflammatory neuropathy in homosexual men with lymphadenopathy. Neurology, **35**, 1479-1483.

Mah V, Vartavarian LM, Akers MA, Vinters HV **(1988)** Abnormalities of peripheral nerve in patients with human immunodeficiency virus infection. Ann Neurol, **24**, 713-717.

Malessa R, Ohrmann P, Agelink MW, Brockmeyer NH, Diener HC (1996) HIV-1-assoziierte autonome Dysfunktion. Nervenarzt, **67**, 147-154.

Manji H, Miller R (2004) The neurology of HIV infection. J Neurol Neurosurg Psychiatry, **75 Suppl 1**, i29-i35.

Markus R, Brew BJ (1998) HIV-1 peripheral neuropathy and combination antiretroviral therapy. Lancet, **352**, 1906-1907.

Marra CM, Boutin P, Collier A, et al. (1998) Screening for distal sensory peripheral neuropathy in HIV-infected persons in research and clinical settings. Neurology, **51**, 1678-1681.

Martin C, Solders G, Sonnerborg A, et al. (2000) Antiretroviral therapy may improve sensory function in HIV-infected patients: a pilot study. Neurology, **54**, 2120-2127.

Martinez AC, Villoslada C (1991) Electrophysiologic study in peripheral neuropathy associated with HIV infection. Electromyogr Clin Neurophysiol, **31**, 407.

Masur H, Michelis MA, Greene JB, et al. (1981) An outbreak of community-acquired Pneumocystis carinii pneumonia. Initial manifestation of cellular immune dysfunction. N Engl J Med, **305**, 1431-1438.

Max MB, Culnane M, Schafer SC, et al. (1987) Amitriptyline relieves diabetic neuropathy pain in patients with normal or depressed mood. Neurology, **37**, 589-596.

- Max MB, Kinshore-Kumar R, Schafer SC, et al. **(1991)**
Efficacy of desipramine in painful diabetic neuropathy: a placebo-controlled trial. *Pain*, **45**, 3-9.
- McArthur JC, Cohen BA, Farzedegan H, et al. **(1988)**
Cerebrospinal fluid abnormalities in homosexual men with and without neuropsychiatric findings. *Ann Neurol*, **23 Suppl**, S34.
- McArthur JC, Yiannoutsos C, Simpson DM et al. **(2000)** A phase II trial of nerve growth factor for sensory neuropathy associated with HIV infection. *Neurology*, **54**, 1080-1088.
- McArthur JC **(2001)** Sensory neuropathy in HIV/ AIDS. Report from the 8th CROI. The Hopkins HIV Report. May 2001.
- McArthur JC, Brew BJ, Nath A **(2005)** Neurological complications of HIV infection. *Lancet Neurol*, **4**, 543-555.
- McCarthy B, Hsieh S-T, Stocks A, et al. **(1995)** Cutaneous innervation in sensory neuropathies: evaluation by skin biopsy. *Neurology*, **45**, 1848-1855.
- Mc Mahon DK, Dinubile MJ, Meibohm AR et al. **(2007)** For the protokol 060 study group. Efficacy, safety and tolerability of long-term combination antiretroviral therapy in asymptomatic treatment adults with early HIV-infection. *HIV Clin Trials*, **8**, 269-281.
- Merigan TC, Skowron G, Bozzette SA et al. **(1988)**
Circulating p24 antigen levels and responses to dideoxycytidine in human immunodeficiency virus (HIV) infections. *Ann Intern Med*, **110**, 189-194.

Miller RG, Parry G, Pfaeffl W, et al. **(1988)** The spectrum of peripheral neuropathy associated with ARC and AIDS. *Muscle Nerve*, **11**, 857.

Miller RG, Storey JR, Greco CM **(1990)** Ganciclovir in the treatment of progressive AIDS-related polyradiculopathy. *Neurology*, **40**, 569-574.

Miura Y, Kishida S **(2013)** Neurological complications with HIV infection. *Brain Nerve*, **65** (3), 275-281.

Moore R, Wong W-M, Keruly J, McArthur J **(2000)** Incidence of neuropathy in HIV-infected patients on monotherapy versus those on combination therapy with didanosine, stavudine and hydroxyurea. *AIDS*, **14**, 273-278.

Morgello S, Estanislao L, Simpson DM et al. **(2004)** HIV-associated distal sensory polyneuropathy in the era of highly active antiretroviral therapy: the Manhattan HIV Brain Bank. *Arch Neurol* **61**, 546-551.

Moulinier A, Authier FJ, Baudrimont M, Pialoux G, Belec L, Polivka M, et al. **(1997)** Peripheral neuropathy in human immunodeficiency virus-infected patients with diffuse infiltrative lymphocytosis syndrome. *Ann Neurol*, **41**, 438-445.

Moyle G, Nelson M, Gazzard B **(1993)** Quantitative changes in peripheral nerve function in patients receiving didanosine. *Int Conf AIDS*, **9**, 468. (abstract no. PO-B26-1995).

Moyle G, Goll A, Snape S, et al. **(1996)** Safety and tolerability of zalcitabine (ddC) in patients with AIDS or

advanced AIDS-related complex in the European Expanded Access Programme. *Int J Antimicrob Agents*, **7**, 41-48.

Moyle G, Sadler M **(1998)** Peripheral neuropathy with nucleoside antiretrovirals: risk factors, incidence and management. *Drug Saf*, **19**, 481-494.

Murray HW, Squires KE, Weiss W, et al. **(1995)** Stavudine in patients with AIDS and AIDS-related complex: AIDS clinical trials group 089. *J Infect Dis*, **171 Suppl 2**, S123-S130.

Nakamoto BK, McMurtray A, Davis J et al. **(2010)** Incident neuropathy in HIV-infected patients on HAART. *AIDS Res Hum Retroviruses*, **26** (7), 759-765.

Paice JA, Ferrans CE, Lashley FR, Shott S, Vizgirda V, Pitrak D **(2000)** Topical capsaicin in the management of HIV-associated peripheral neuropathy. *J Pain Symptom Manage*, **19**, 45-52.

Parry GJ **(1988)** Peripheral neuropathies associated with human immunodeficiency virus infection. *Ann Neurol*, **23 Suppl**, S49-S53.

Petersen EA, Ramirez-Ronda CH, Hardy WD, Schwartz R, Sacks HS, Follansbee, Peterson DM, Cross A, Anderson RE, Dunkle LM **(1995)** Dose-related activity of stavudine in patients infected with human immunodeficiency virus. *J Infect Dis*, **171 Suppl 2**, S131-S139.

Petterson JA, Jones G, Worthington C, et al. **(2006)** Sensory neuropathy in human immunodeficiency virus/acquired immunodeficiency syndrome patients: protease inhibitor-mediated neurotoxicity. *Ann Neurol*, **59**, 816-824.

Piette AM, Tusseau F, Vignon D et al. **(1986)** Acute neuropathy coincident with seroconversion for anti-LAV/HTLV-III. *Lancet*, **1**, 852.

Pike IM, Nicaise C **(1993)** The didanosine expanded access program: safety analysis. *Clin Infect Dis*, **16 Suppl 1**, S63-S68.

Rathburn RC, Martin ES III **(1992)** Didanosine therapy in patients intolerant of or failing zidovudine therapy. *Ann Pharmacother*, **26**, 1347-1351.

Rizzuto N, Cavallero T, Monaco S, et al. **(1995)** Role of HIV in the pathogenesis of distal symmetrical peripheral neuropathy. *Acta Neuropathol*, **90**, 244-250.

Robinson-Papp J, Morgello S, Vaida F et al. **(2010)** Association of self-reported painful symptoms with clinical and neurophysiologic signs in HIV-associated sensory neuropathy. *Pain*, **151** (3), 732-736.

Roullet E, Assuerus V, Gozlau J, et al. **(1994)** Cytomegalovirus multifocal neuropathy in AIDS: analysis of 15 consecutive cases. *Neurology*, **44**, 2174-2182.

Rozencweig M, McLaren C, Beltangady M, et al. **(1990)** Overview of phase I trials of 2'3'-dideoxyinosine (ddI) conducted on adult patients. *Rev Infect Dis*, **12 Suppl 5**, S570-S575.

Sacktor N **(2002)** The epidemiology of human immunodeficiency virus-associated neurological disease in the era of highly

active antiretroviral therapy. *J Neurovirol*, **8 Suppl 2**, 115-121.

Said G, Lacroix C, Chemouilli P, et al. **(1991)** CMV neuropathy in acquired immunodeficiency syndrome: a clinical and pathological study. *Ann Neurol*, **29**, 139-146.

Schifitto G, McDermott MP, McArthur JC, et al. **(2002)** Incidence of and risk factors for HIV-associated distal sensory polyneuropathy. *Neurology*, **58**, 1764-1768.

Shaw GM, Harper ME, Hahn BH, Epstein LG, Gajdusek DC, Price RW, Navia BA, Petito CK, O'Hara CJ, Groopman JE, Cho E-S, Oleske JM, Wong-Staal F, Gallo RC **(1985)** HTLV-III infection in brains of children and adults with AIDS encephalopathy. *Science*, **227**, 177-182.

Shelton MJ, O'Donnell AM, Morse GD **(1992)** Didanosine. *Ann Pharmacother*, **26**, 660-669.

Shlay JC, Chaloner K, Max MB, Flaws B, Reichelderfer P, Wentworth D, et al. **(1998)** Acupuncture and amitriptyline for pain due to HIV-related peripheral neuropathy. *Journal of the American Medical Association*, **280** (18), 1590-1595.

Simpson DM, Tagliati M **(1994)** Nucleoside analogue-associated peripheral neuropathy in HIV infection. *J AIDS Hum Retrovir*, **9**, 153-161.

Simpson DM, Tagliati M **(1994)** Neurologic Manifestations of HIV Infection. *Ann Int Med*, **121**, 769-785.

Simpson DM, Dorfman D, Olney RK, et al. **(1996)** Peptide T in the treatment of painful distal neuropathy associated with AIDS. *Neurology*, **47**, 1254-1259.

Simpson DM, Katzenstein D, Hughes M, Hammer S, Williamson D, Jiang Q, Pi J **(1998)** Neuromuscular function in HIV infection: analysis of a placebo-controlled combination antiretroviral trial. *AIDS*, **12**, 2425-2432.

Simpson DM **(2002)** Peripheral neuropathies associated with HIV and antiretroviral therapies. *J Neurovirol*, **8 Suppl 1**, 3.

Simpson DM, Haidich AB, Schifitto G, Yiannoutsos CT, Geraci AP, McArthur JC, Katzenstein DA **(2002)** Severity of HIV-associated neuropathy is associated with plasma HIV-1 RNA levels. *AIDS*, **16**, 407-412.

Simpson DM, Olney R, Ross D, Barrett P, Baird BJ **(2002)** A multicenter, double-blind, placebo-controlled evaluation of lamotrigine in adult subjects with painful HIV-associated neuropathy. *Neurology*, **58**, A407.

Simpson DM, Mc Arthur JC, Olney R et al. **(2003)** Lamotrigine for HIV-associated painful sensory neuropathies: a placebo-controlled trial. *Neurology*, **60**, 1508-1514.

Simpson DM, Kitch D, Evans SR, McArthur JC, et al. **(2006)** HIV neuropathy natural history cohort study: assessment measures and risk factors. *Neurology*, **66** (11), 1679-1687.

Skopetitis EE, Kokotis PI, Kontos AN et al. **(2006)** Distal sensory polyneuropathy in HIV-positive patients in the

HAART era: an entity underestimated by clinical examination. *Int J STD AIDS*, **17** (7), 467-472.

Skowron G **(1995)** Biologic effects and safety of stavudine: overview of phase I and II clinical trials. *J Infect Dis*, **171 Suppl 2**, S113-S117.

Snider WD, Simpson DM, Nielsen S, Gold JWM, Metroka CE, Posner JB **(1983)** Neurological complications of Acquired Immune Deficiency Syndrome: Analysis of 50 patients. *Ann Neurol*, **14**, 403-418.

So YT, Holtzman DM, Abrams DI, Olney RK **(1988)** Peripheral neuropathy associated with acquired immunodeficiency syndrome: Prevalence and clinical features from a population-based survey. *Arch Neurol*, **45**, 945-948.

So YT, Olney RK **(1991)** The natural history of mononeuritis multiplex and simplex in HIV infection. *Neurology*, **41 Suppl 1**, 375.

Sparano JA, Anand K, Desai J, Mitnick RJ, Kalkut GE, Hanau LH **(1999)** Effect of highly active antiretroviral therapy on the incidence of HIV-associated malignancies at an urban medical center. *J Acquir Immune Defic Syndr*, **21 Suppl 1**, S18-22.

Steiberg JP, Gunthel CJ, White RL, et al. **(1991)** Outcomes and toxicities on 2',3'-dideoxyinosine (ddI) in the expanded access program (Abstract). Proceedings of the 31st Interscience Conference on Antibiotics and Chemotherapy, American Society of Microbiology, 217.

Tagliati M, Grinnell J, Godbold J, Simpson DM **(1999)** Peripheral nerve function in HIV infection: clinical, electrophysiological, and laboratory findings. Arch Neurol, **56**, 84-89.

Tyor WR, Glass JD, Griffin JW **(1992)** Cytokine expression in the brain during the acquired immunodeficiency syndrome. Ann Neurol, **31**, 349-360.

Tyor WR, Wesselingh SL, Griffin JW, et al. **(1995)** Unifying hypothesis for the pathogenesis of HIV-associated dementia complex, vacuolar myelopathy, and sensory neuropathy. J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol, **9**, 379-388.

Valcour V, Yee P, Williams AE et al. **(2006)** Lowest ever CD4⁺ ; lymphocyte count (CD4⁺ ; nadir) as a predictor of current cognitive and neurological status in human immunodeficiency virus type 1 infection—The Hawaii Aging with HIV Cohort. J Neurovirol, **12** (5), 387-391.

Vendrell J, Heredia C, Pujol M, Vidal J, Blesa R, Graus F, et al. **(1987)** Guillain-Barré syndrome associated with seroconversion for anti-HTLV-III (Letter). Neurology, **37**, 544.

Verma A **(2001)** Epidemiology and clinical features of HIV-1 associated neuropathies. J Peripher Nerv Syst, **6**, 8-13.

Villelabeitia-Jaureguizar K, Rivas-Gonzalez P, Ibarra-Luzar JI et al. **(2006)** Clinical and subclinical neuropathy in patients with human immunodeficiency virus receiving antiretroviral therapy. Rev Neurol, **42**, 513-520.

Vinters HV, Kwok MK, Ho HW, et al. **(1989)** Cytomegalovirus in the nervous system of patients with the acquired immune deficiency syndrome. *Brain*, **112**, 245-268.

Vivithanaporn P, Heo G, Gamble J, Krentz HB, Hoke A, Gill MJ, Power C **(2010)** Neurologic disease burden in treated HIV/AIDS predicts survival: a population-based study. *Neurology*, **75** (13), 1150-1158.

von Giesen HJ, Hefter H, Jablonowski H, Arendt G **(1999)** Stavudine and the peripheral nerve in HIV-1 infected patients. *J Neurol*, **246**, 211-217.

Watters MR, Poff PW, Shiramizu B et al. **(2004)** Symptomatic distal sensory polyneuropathy in HIV after age 50. *Neurology*, **62**, 1378-1383.

Weiss C **(2001)** Basiswissen Medizinische Statistik, Springer-Verlag.

Wesselingh SL, Power C, Fox R, et al. **(1993)** Cytokine mRNA expression in HIV-associated neurological disease. *Neurology*, **43 Suppl 2**, A291.

Wesselingh S, Glass J, McArthur J, et al. **(1994)** Cytokine dysregulation in HIV-associated neurological disease. *Adv Neuroimmunol*, **4**, 199-206.

Williams D, Geraci A, Simpson DM **(2001)** AIDS and AIDS-treatment neuropathies. *Curr Neurol Neurosci Rep*, **1**, 533-538.

Wulff EA, Wang AK, Simpson DM **(2000)** HIV-associated peripheral neuropathy: epidemiology, pathophysiology and treatment. *Drugs*, **59**, 1251-1260.

Yang Z, Bundage RC, Barbhuiya RH, Sawchuk RJ **(1997)** Microdialysis studies of the distribution of stavudine into the central nervous system in the freely-moving rat. *Pharm Res*, **14**, 865-872.

Yarchoan R, Perno CF, Thomas RV, et al. **(1988)** Phase I studies of 2',3'-dideoxycytidine in severe human immunodeficiency virus infection as a single agent and alternating with zidovudine. *Lancet*, **1**, 76-81.

Yarchoan RH, Pluda JM, Thomas RV, et al. **(1990)** Long term toxicity/activity profile of 2'3'-dideoxyinosine in AIDS or AIDS-related complex. *Lancet*, **336**, 526-529.

8. Lebenslauf

ANGABEN ZUR PERSON

Name	Anne Wegerhof
Geboren am	14.03.1978 in Gießen
Staatsangehörigkeit	Deutsch

SCHULBILDUNG

1984-1988	Gemeinschafts-Grundschule „Am See“, Duisburg
1988-1997	Steinbart-Gymnasium, Duisburg Abschluss mit der Allgemeinen Hochschulreife

AUSBILDUNG/STUDIUM

1998-2004	Medizinstudium an der Heinrich- Heine-Universität Düsseldorf
Nov. 2004	Drittes Staatsexamen

BERUFLICHE TÄTIGKEIT

2005-2008	Ärztin in der Klinik für Neurologie des Medizinischen Zentrums StädteRegion Aachen
2008-2009	Ärztin im Alexianer-Krankenhaus Aachen, Fachklinik für Psychiatrie
seit 2010	Ärztin in der Klinik für Neurologie des Medizinischen Zentrums StädteRegion Aachen
seit Juli 2011	Fachärztin für Neurologie

Eidesstattliche Versicherung

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

30.01.2014, Anne Wegerhof