

Neurologische Erkrankungen bei Frauen mit HIV / AIDS

Gabriele Arendt

Neurologische Klinik des
Universitätsklinikums Düsseldorf

Einleitung

Studien beschreiben, daß HIV-positive Frauen bei niedrigerer Plasmavirustlast und höheren CD4+-Zellzahlen sterben als HIV-positive Männer !

Fragestellung

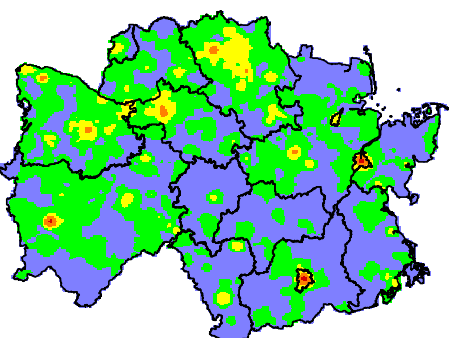
Gibt es bei HIV-assoziierten
neurologischen Systemerkrankungen
geschlechtsspezifische Unterschiede ?

Neurologische Systemmanifestationen der HIV-Infektion

1. Virus-assoziierte neurologische Systemmanifestationen (Demenz, Myelopathie, Polyneuropathie)
2. Opportunistische Infektionen (cerebrale Toxoplasmose, Cryptococcose, Tbc, PML)
3. HAART-Nebenwirkungen (Polyneuropathien, Myopathien, Kopfschmerzen, epileptische Anfälle)

HIV-Epidemiologie Deutschland

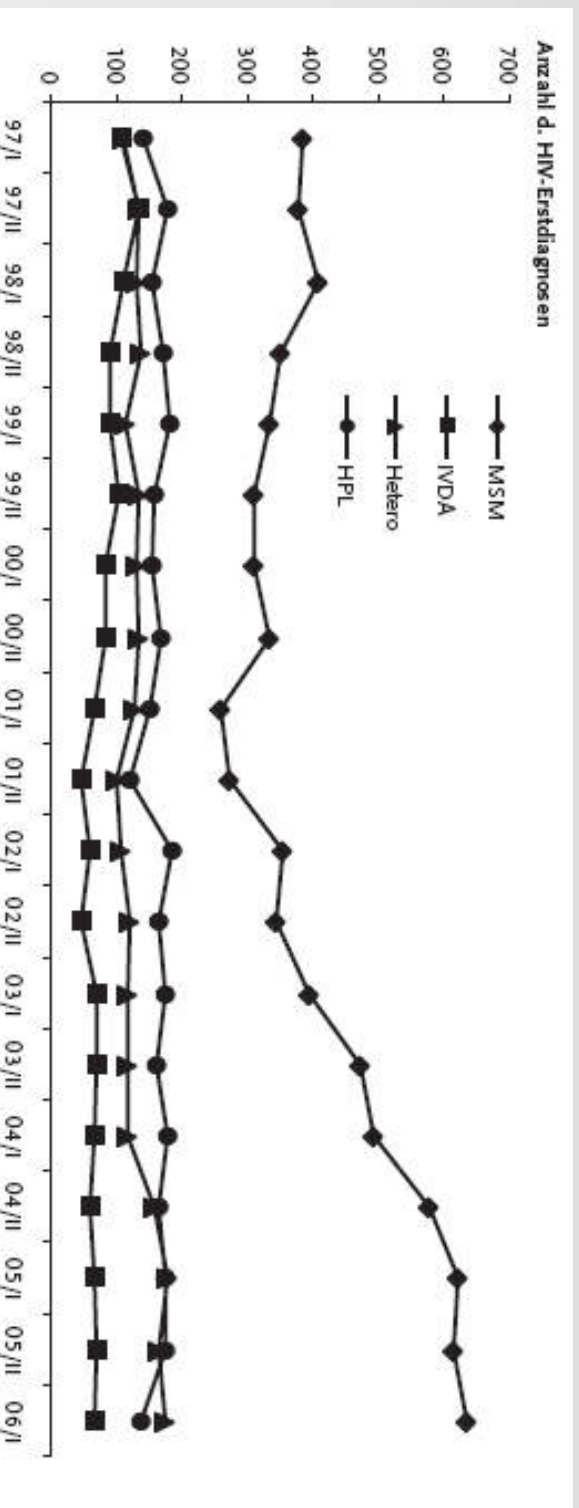
HIV in Deutschland (06/2006)



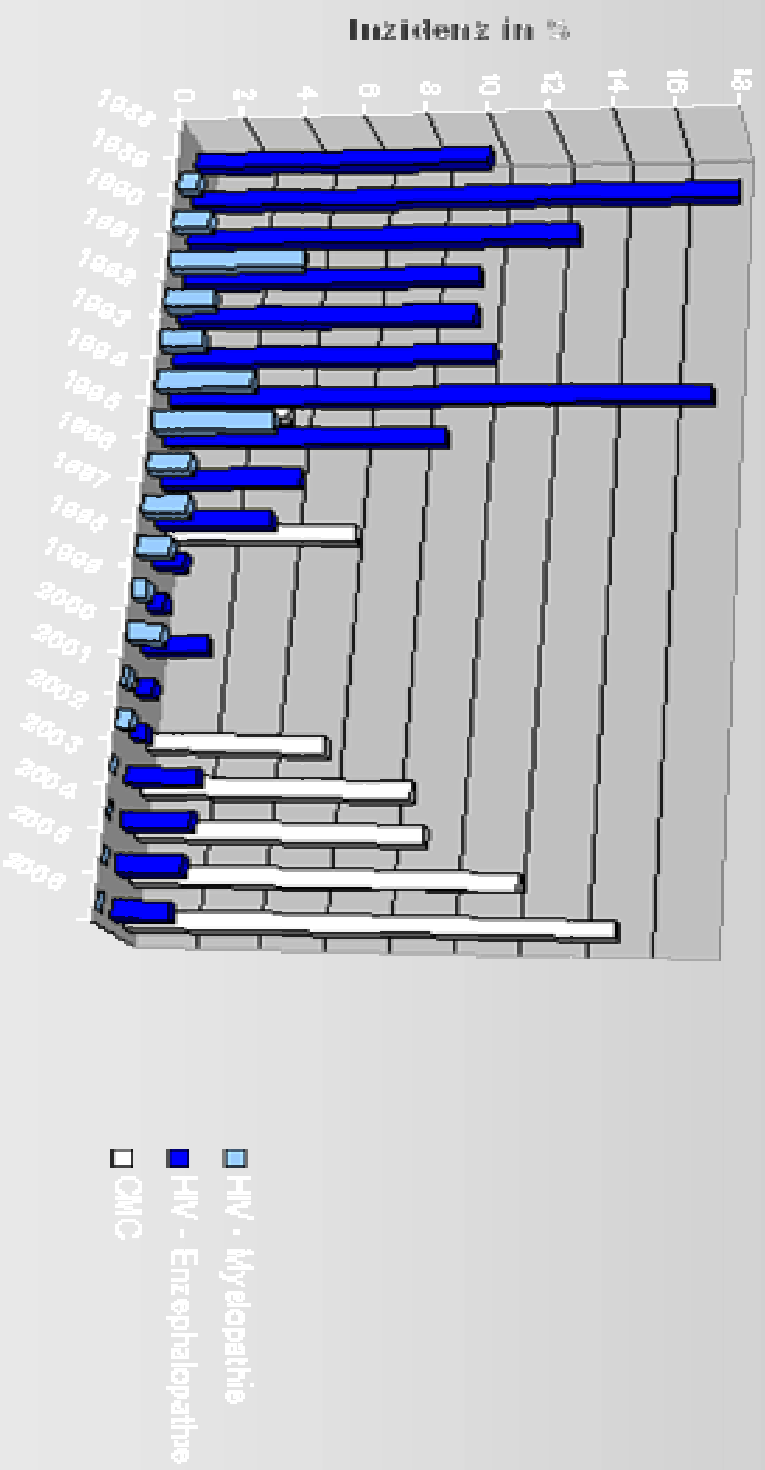
Inzidenz der in den letzten 12 Monaten diagnostizierten HIV-Infektionen pro 100.000 Einw. nach Postleitzahlenbereichen (geglättet)

Inzidenz pro 100.000 Einw.

ROBERT KOCH INSTITUT



Epidemiologie Düsseldorf 1988-2006



Neurologische „Alltagsprobleme“

HIV-Demenz

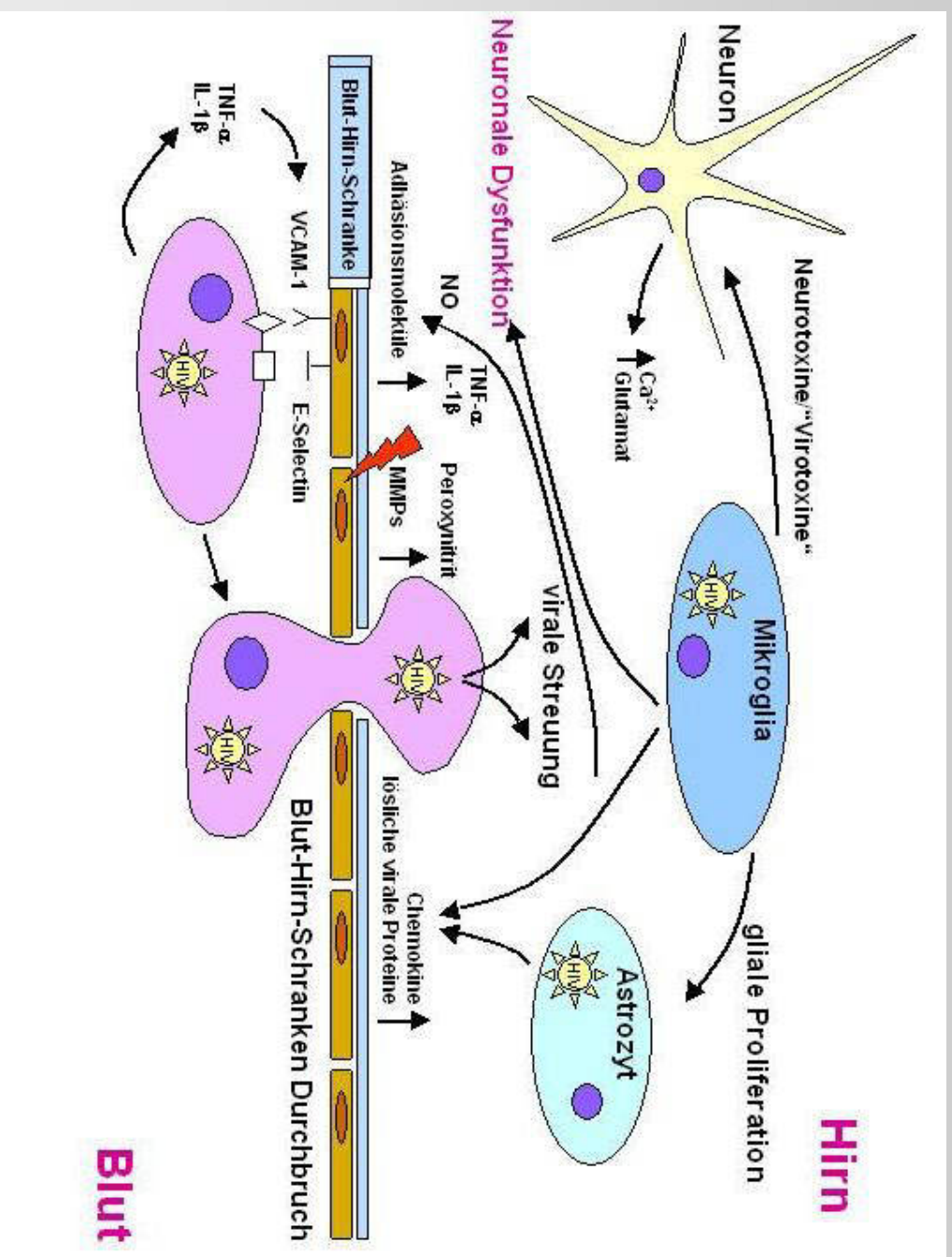
- **Depressionen**
- **Polyneuropathien**
- **Immunrekonstitutionssyndrom (IRIS)**

Neue Gesichtspunkte der HIV-assoziierten ZNS-Erkrankungen in der HAART-Ära

- Veränderter Phänotyp: weniger schwere Demenzen, mehr milde cognitive Einbußen
- Neuropathologie: neuronaler Zellverlust, Gliose, Mikrogliaaktivierung, persistierender synapto-dendritischer Schaden (Proteasomen)
- Bei Langzeitüberlebenden chronische Immunkaktivierung (CCL3L1; MIP1alpha), während des biologischen Alterungsprozesses, Ablagerung abnormer Proteine im Gehirn
- Erhöhte Bedeutung von Cofaktoren und Co-Morbiditäten, z.B. metabolische Störungen (Insulinresistenz), Bluthochdruck, Alkohol- und Drogenmißbrauch, virale Co-Infektionen (HCV), mitochondriale Toxizität von HAART

HIV-assoziierte Demenz

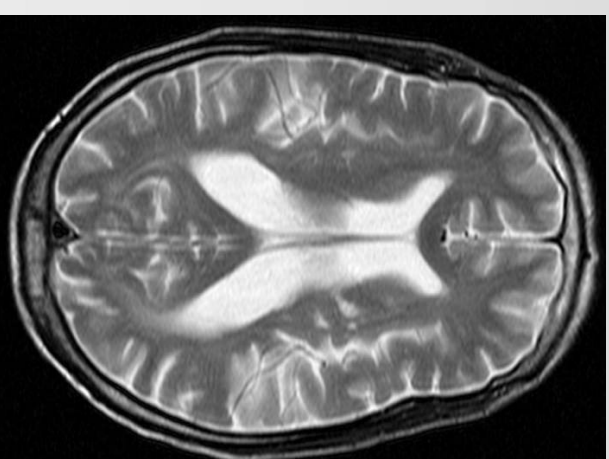
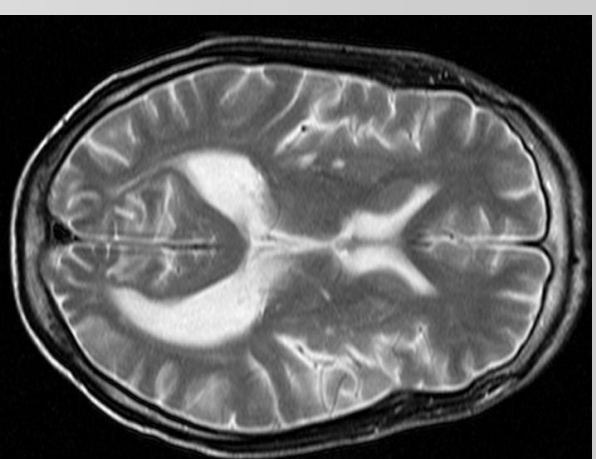
Pathophysiologie der ZNS HIV-Infektion



HIV-1-assoziierte Demenz

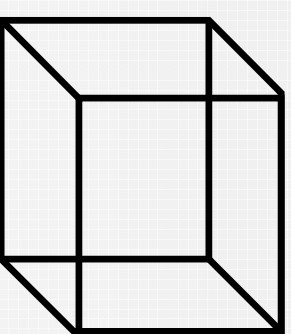
Symptome:

- Motorische Ungeschicklichkeit
- Kognitive Einbußen
- Persönlichkeitsveränderungen
- Depressive Verstimmung



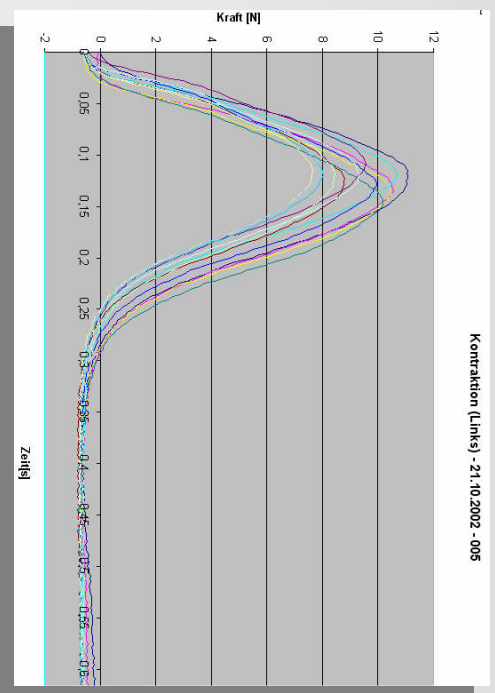
HIV-Demenz-Skala (Power et al., 1995)

- Gedächtnis (Aufnahme):
Merken Sie sich vier Begriffe (Katze, Hose, gelb, Banane).
- Aufmerksamkeit:
Antisakkadische Augenbewegungen (20 Befehle)
- Psychomotorische Geschwindigkeit (Zeitmessung):
Schreiben Sie das Alphabet in Großbuchstaben auf!
- Gedächtnis (Erinnerung):
Wie lauten die zuvor genannten vier Begriffe?
- Konstruktion:
Kopieren Sie den Würfel so schnell es geht!



Messung der MRC

(most rapid voluntary isometric index finger extension)

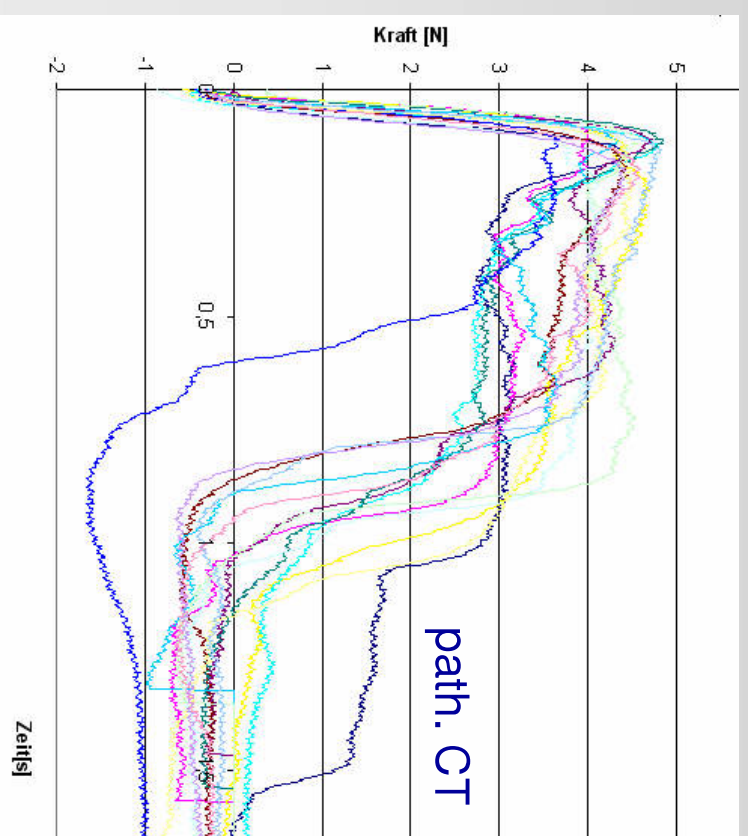
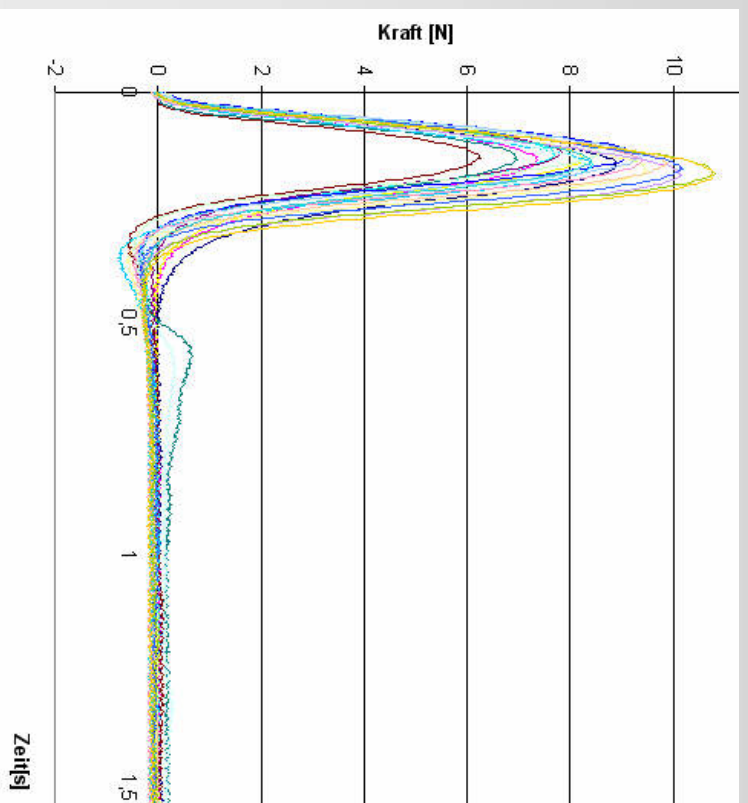


Der Zeigefinger des Patienten wird zur isometrischen Kraftmessung im Bereich der mittleren bzw. Endphalange in einem Plastikring variablen Durchmessers fixiert, der an einen Kraftaufnehmer (KD-45-20 mit Doppelbalken und resistivem DMS in Vollbrückenschaltung, ME-Meßsysteme, Hennigsdorf / Berlin)

angeschlossen ist. Aufgabe des Patienten ist es, nach dem Hören eines akustischen Signals von 50ms Länge so schnell wie möglich mit einer kurzen kräftigen Kontraktion nach oben zu reagieren. In der off-line Analyse der Kontraktionen werden Reaktionszeit RT (Zeitspanne zwischen Beginn des akustischen Signals und Beginn der Kontraktion) und Kontraktionszeit CT (Zeitspanne zwischen Beginn der Kontraktion und deren Maximum), sowie die Kraftamplitude (AM) und die Geschwindigkeit des Spannungsanstiegs RRT ($RRT = AM/RT$) berechnet.

Feinmotorik-Testung

- Schnellstmögliche Zeigefinger-Extensionen:
 - Reaktionszeit (RT)
 - Kontraktionszeit (CT)



HAART 2008

NRTIS

(Nukleosidische-
/Nukleotidische-Reverse-
Transkriptase-Inhibitoren)

Zidovudin AZT (Retrovir®)

Lamivudin 3TC (EpiVir®)

AZT + 3TC (Combivir®)

Abacavir ABC (Ziagen®)

AZT + 3TC + ABC (Trizivir®)

3TC + ABC (Kivexa®)

Didanosin ddi (Videx®)

Zalcitabin ddc (Hivid®)

Stavudin d4T (Zerit®)

Tenofovir TDF (Viread®)

Emtricitabin FTC (Emtriva®)

FTC + TDF (Truvada®)

FTC + TDF + EFV (Atripla®, FDA)



NNRTIS

(Nicht-
Nukleosidische-Reverse-
Transkriptase-Inhibitoren)

Nevirapin NVP (Viramune®)

Efavirenz EFV (Sustiva®)

Delavirdin DLV (Rescriptor®)

Etravirin (Phase III)

PIs

(Protease-Inhibitoren)

Saquinavir SQV
(Invirase500®)

Indinavir IDV (Crixivan®)

Nelfinavir NLV (Viracept®)

Ritonavir RTV (Norvir®)

Fosamprenavir APV (Telzir®)

Lopinavir/Ritonavir LPV/r
(Kaletra®)

Atazanavir ATV (Reyataz®)

Tipranavir TPV (Aptivus®)

TMC 114 (Prezista®)

Maturation- inhibitoren

Integrase-Inhibitoren

Raltegravir (Isentress)

GS-9137 (Phase I)

Fusions-Inhibitoren

Enfuvirtid T20 (Fuzeon®)

VRIP

CCR5-Antagonisten

Maraviroc

Vicriviroc (Phase III)

Amerikanische und australische Studien beschreiben einen „Gestaltwandel“ der HIV-1-assoziierten Enzephalopathie.

Ursächlich werden diskutiert:

- **Hormonmangel**
- **Mitochondriale Toxizität der antiretroviralen Medikamente**
- **Neprilysin-Hemmung durch „tat“**

ANCF = HIV-1-assoziierte, asymptomatische neurocognitive Einschränkung

- **Erworbenes Defizit in kognitiven Leistungen** (verbale Flüssigkeit, Exekutivfunktionen, Geschwindigkeit der Informationsverarbeitung, Aufmerksamkeit, Arbeitsgedächtnis, verbales und visuelles Lernen, visuelle Informationsverarbeitung); **die Ergebnisse von mind. 2 standardisierten Tests liegen außerhalb der einfachen Standardabweichung.**
- Die Einbußen beeinträchtigen das Alltagsleben **NICHT.**
- Die Dauer der Defizite beträgt mehr als 1 Monat.
- Andere Gründe für ein ANCF sind ausgeschlossen, d.h. es dürfen keine schwere depressive Episode, keine Psychose und kein chronischer Drogen- und/oder Alkoholgebrauch vorliegen.

MNCD = HIV-1-assoziiertes, mildes neurocognitives Defizit

- Die Ergebnisse von mindestens zwei standardisierten neuropsychologischen Tests liegen außerhalb der einfachen Standardabweichung.
- Die kognitiven Einschränkungen machen sich im Alltag bemerkbar
 - der Patient klagt über reduzierte intellektuelle Präsenz, Ineffizienz im Beruf + eigenen Haushalt sowie Schwierigkeiten in der sozialen Interaktion
 - Bestätigung oder primäres Erwähnen der unter i.) genannten Defizite durch Familie und/oder Partner
- Die Defizite dauern mehr als 1 Monat.
- Andere Ursachen für die Symptome sind ausgeschlossen (Psychiatrische Erkrankungen, Drogen- u./o. Alkoholmissbrauch)

ANCE und MNCD

Sollten die Kriterien für ANCE oder MNCD in der Vergangenheit zutreffen haben, aber gegenwärtig kompensiert sein, spricht man von ANCE/MNCD „in Remission“.

HAD = HIV-assoziierte Demenz

- Erhebliche cognitive Beeinträchtigung in mindestens 2 psychometrischen Testverfahren in verschiedenen cognitiven Funktionsbereichen; die Testergebnisse liegen außerhalb der zweifachen Standardabweichung.
- Das Alltagsleben ist ohne fremde Hilfe nicht zu bewältigen.
- Die Beeinträchtigung besteht seit mehr als einem Monat.
- Andere Ursachen sind ausgeschlossen.

ANCE, MNCD und HAD

Bei der Diagnose von ANCE, MNCD und HAD sind folgende interferierenden Variablen zu beachten:

Primäre Variablen

- Alter
- Hepatitis C-Coinfektion
- Vaskuläre oder Alzheimer Demenz
- Psychiatrische Co-Morbidität
- Schädel-Hirn-Trauma Grad II+III

Sekundäre Variablen

- Drogen- und/oder Alkoholmissbrauch
- Opportunistische cerebrale Infektionen

Kognitiv / motorische Einbußen – HIV-1-assoziierte Enzephalopathie

Subjektive Symptome

Konzentrationsstörungen, Kurzzeitgedächtnisstörungen,
Merkfähigkeitsstörungen

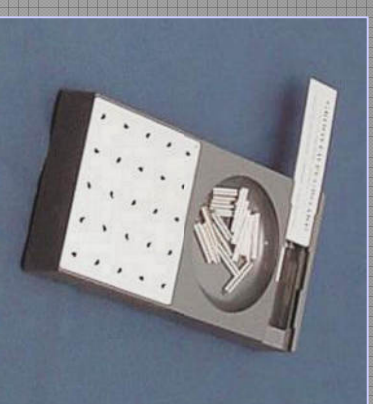
Digit-Symbol-Test

Zahlen- Symbol-Test (48 Symbols)		Punkte / 48							
1	2	3	4	5	6	7	8	9	
10	11	12	13	14	15	16	17	18	19
20	21	22	23	24	25	26	27	28	29
30	31	32	33	34	35	36	37	38	39
40	41	42	43	44	45	46	47	48	

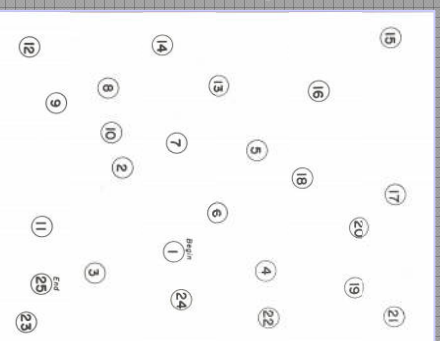
Beispiel

2	1	3	7	2	4	8	2	1	3	2	1	4	2	3	5	2	3	1	4	5	6	3	1	4
1	5	4	2	7	6	3	5	7	2	8	5	4	6	3	7	2	8	1	9	5	8	4	7	3
6	2	5	1	9	2	8	3	7	4	6	5	9	4	8	3	7	2	6	1	5	4	6	3	7
9	2	8	1	7	9	4	6	8	5	9	7	1	8	5	2	9	4	8	6	3	7	9	8	6

Grooved- Pegboard



Trail-Making- Test 1+2



Motorik CT



Verbale Tests zur Einschätzung neurocognitiver Defizite bei HIV-Infizierten

Formal-lexikalische und
Semantisch-kategoriale Wortflüssigkeit

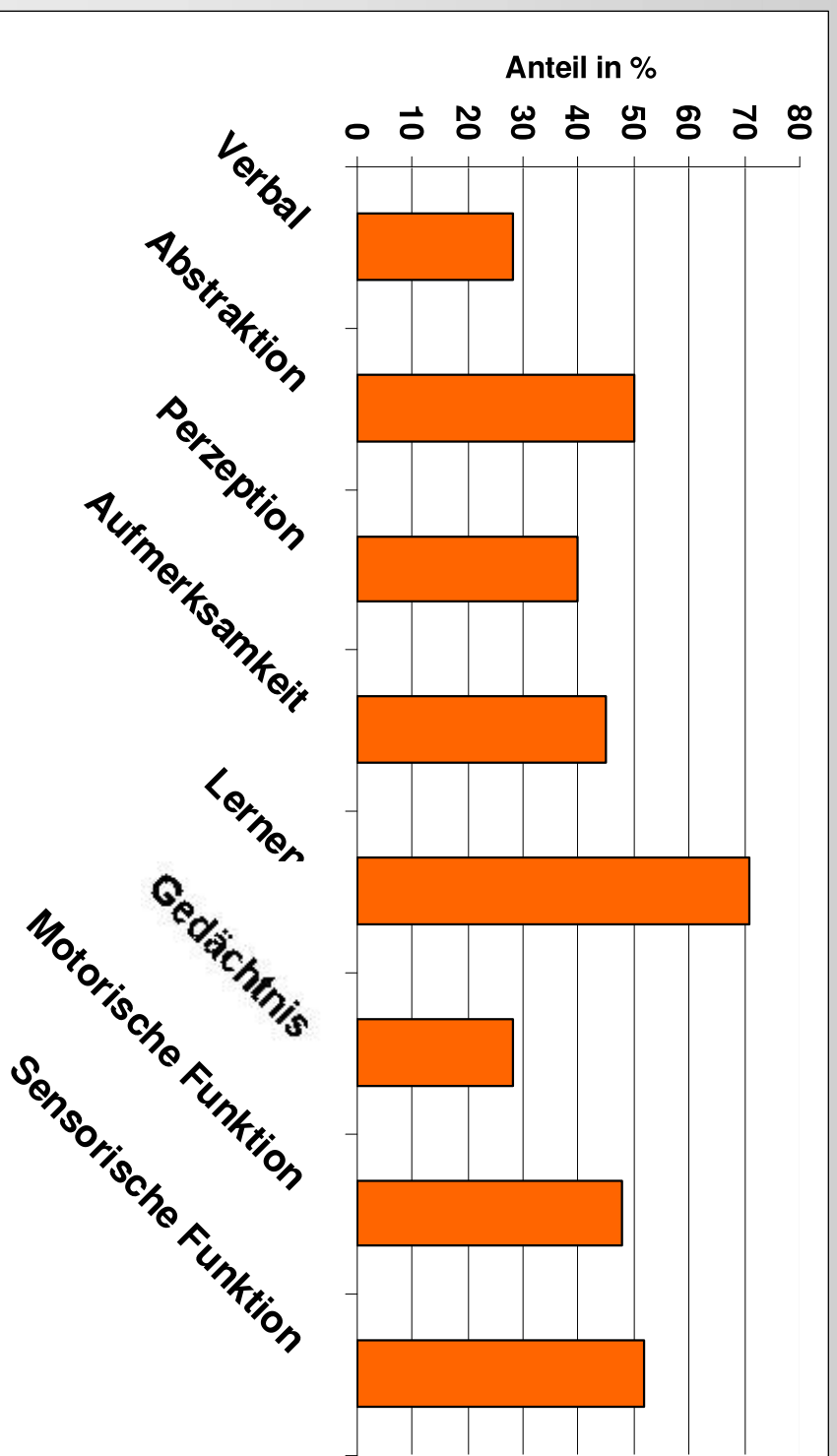
Paradigma: Formallexikalische Wortflüssigkeit									
RWTO		☒ S-Wörter ☐ P-Wörter ☐ M-Wörter ☐ K-Wörter ☐ B-Wörter							
Untertest: a		Alter: Jahre							
Name	☐	Geschlecht: ☐ männlich ☐ weiblich							
Datum	☐	Beruf: ☐							
Schuldung	☐								
1. Minute									
Wörter	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
2. Minute									
Wörter	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
3. Minute									
Wörter	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
4. Minute									
Wörter	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
5. Minute									
Wörter	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
6. Minute									
Wörter	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
7. Minute									
Wörter	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
8. Minute									
Wörter	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
9. Minute									
Wörter	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
10. Minute									
Wörter	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
11. Minute									
Wörter	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
12. Minute									
Wörter	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
13. Minute									
Wörter	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
14. Minute									
Wörter	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
15. Minute									
Wörter	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
16. Minute									
Wörter	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
17. Minute									
Wörter	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
18. Minute									
Wörter	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
19. Minute									
Wörter	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
20. Minute									
Wörter	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
21. Minute									
Wörter	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
22. Minute									
Wörter	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
23. Minute									
Wörter	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
24. Minute									
Wörter	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
25. Minute									
Wörter	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
26. Minute									
Wörter	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
27. Minute									
Wörter	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
28. Minute									
Wörter	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
29. Minute									
Wörter	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
30. Minute									
Wörter	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
31. Minute									
Wörter	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
32. Minute									
Wörter	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
33. Minute									
Wörter	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
34. Minute									
Wörter	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
35. Minute									
Wörter	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
36. Minute									
Wörter	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
37. Minute									
Wörter	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
38. Minute									
Wörter	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
39. Minute									
Wörter	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
40. Minute									
Wörter	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
41. Minute									
Wörter	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
42. Minute									
Wörter	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
43. Minute									
Wörter	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
44. Minute									
Wörter	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
45. Minute									
Wörter	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
46. Minute									
Wörter	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
47. Minute									
Wörter	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
48. Minute									
Wörter	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
49. Minute									
Wörter	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
50. Minute									
Wörter	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
51. Minute									
Wörter	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
52. Minute									
Wörter	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
53. Minute									
Wörter	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
54. Minute									
Wörter	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
55. Minute									
Wörter	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
56. Minute									
Wörter	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
57. Minute									
Wörter	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
58. Minute									
Wörter	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
59. Minute									
Wörter	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
60. Minute									
Wörter	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
61. Minute									
Wörter	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
62. Minute									
Wörter	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
63. Minute									
Wörter	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
64. Minute									
Wörter	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
65. Minute									
Wörter	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
66. Minute									
Wörter	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
67. Minute									
Wörter	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
68. Minute									
Wörter	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
69. Minute									
Wörter	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
70. Minute									
Wörter	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
71. Minute									
Wörter	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
72. Minute									
Wörter	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
73. Minute									
Wörter	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
74. Minute									
Wörter	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
75. Minute									
Wörter	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
76. Minute									
Wörter	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
77. Minute									
Wörter	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
78. Minute									
Wörter	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
79. Minute									
Wörter	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
80. Minute									
Wörter	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
81. Minute									
Wörter	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
82. Minute									
Wörter	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
83. Minute									
Wörter	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
84. Minute									
Wörter	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
85. Minute									
Wörter	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
86. Minute									
Wörter	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
87. Minute									
Wörter	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
88. Minute									
Wörter	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
89. Minute									
Wörter	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
90. Minute									
Wörter	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
91. Minute									
Wörter	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
92. Minute									
Wörter	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
93. Minute									
Wörter	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
94. Minute									
Wörter	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
95. Minute									
Wörter	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
96. Minute									
Wörter	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
97. Minute									
Wörter	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
98. Minute									
Wörter	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
99. Minute									
Wörter	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
100. Minute									
Wörter	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
101. Minute									
Wörter	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
102. Minute									
Wörter	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
103. Minute									
Wörter	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
104. Minute									
Wörter	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
105. Minute									
Wörter	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
106. Minute									
Wörter	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
107. Minute									
Wörter	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
108. Minute									
Wörter	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
109. Minute									
Wörter	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
110. Minute									
Wörter	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
111. Minute									

Test zur Einschätzung neurocognitiver Defizite bei HIV-Infizierten

Stroop-Color-Test

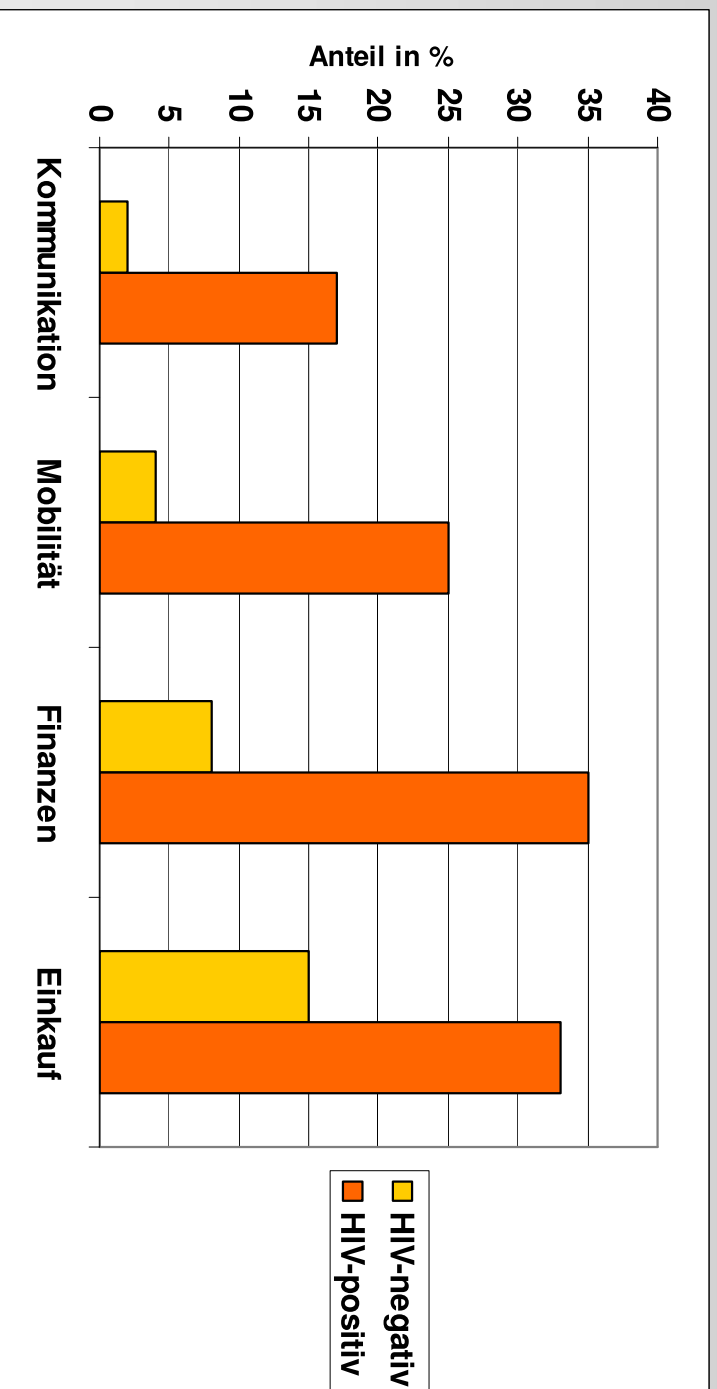


Muster der HIV-assoziierten neuropsychologischen Defizite



HIV Neurobehavioral research center
(HNRC), San Diego, USA

Einschränkungen des täglichen Lebens durch HIV



HIV Neurobehavioral research center
(HNRC), San Diego, USA

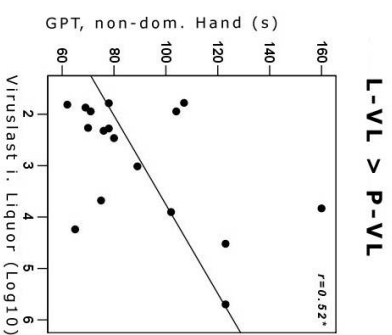
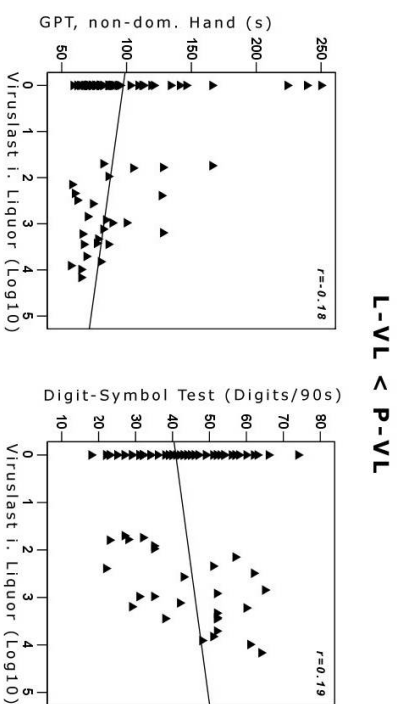
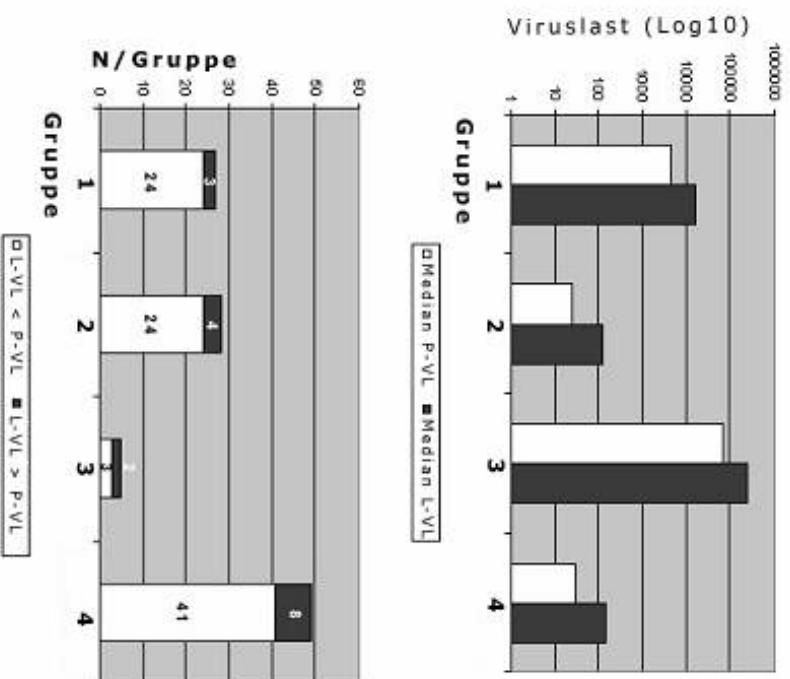
Alkoholwirkung bei HIV

Alkohol

- Stimuliert die HIV-Replikation in bereits infizierten Zellen
- Beeinflusst die Zytokinsynthese
- Vermindert die CD8+-Zellen
- Vermindert die Immunfunktion (z.B. Makrophagenfunktion)
- Erhöht die Durchlässigkeit der Blut-Hirn-Schranke
- Agiert synergistisch mit neurotoxischen HIV-Proteinen (hemmt N-methyl-D-aspartat-NMDA-Rezeptoren sowie den Na⁺/Ca⁺⁺-Austausch u.a.)

Methamphetamin

- führt zu neuronalen Schäden
- erhöht das Risiko neuropsychologischer Defizite bei HIV-Patienten
- führt in Tierversuchen zu selektiven Schäden von dopaminergen Neuronen in den Basalganglien
- ist besonders gefährlich bei HIV-HCV-Koinfizierten
- wirkt zusammen mit (HIV)-*tat* mitochondrial toxisch



Biomarker mit Relevanz für HIV-assozierte ZNS-Erkrankungen

- Viruslast im Liquor
- Marker für oxidativen Stress (Ceramide + DNA-Metabolite)
- CXCL12 (SDF1) als protektiver Marker
- Neurofilament Leichtketten-Protein – Marker für axonale Degeneration
- Sialoadhesin als Marker der HIV-Penetration in das ZNS
- Genotyp des Wirts: CCL3L1
- Mitochondriale Haplotypen T42/6

Neue Therapieformen mit potentieller ZNS-Effektivität

- HIV-Integrasehemmer
- CCR5-Antagonisten
- Erythropoetin
- MCP-1-aktivierende Substanzen
- MDR-Modulatoren
- Lithium (bisher Wirksamkeit im Tiermodell + *in-vitro* nachgewiesen)
- Minocyclin
- Cytokin-Antagonisten

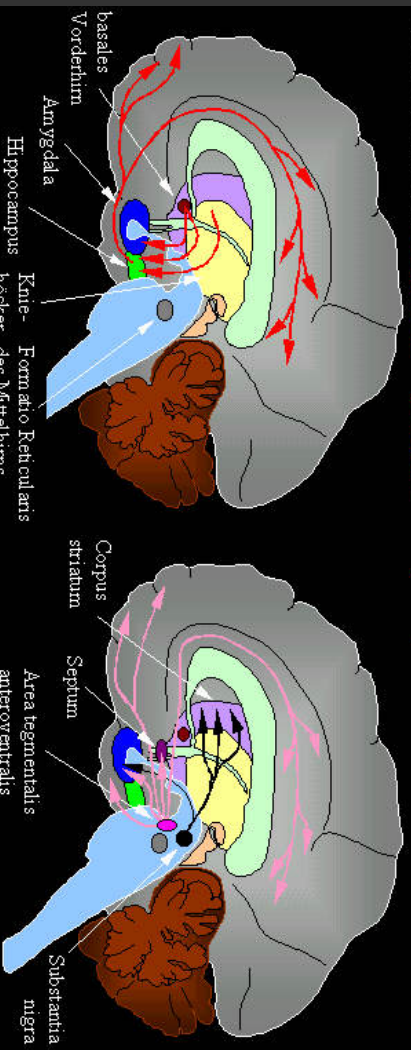
Depressionen

Lebenszeitprävalenz

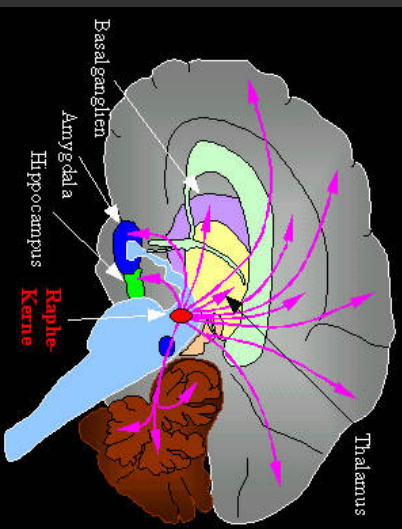
- Depressionen treten bei 22 - 45% aller HIV-positiven Menschen auf !

Biopsychiatrisches Konzept der Depressionspathogenese

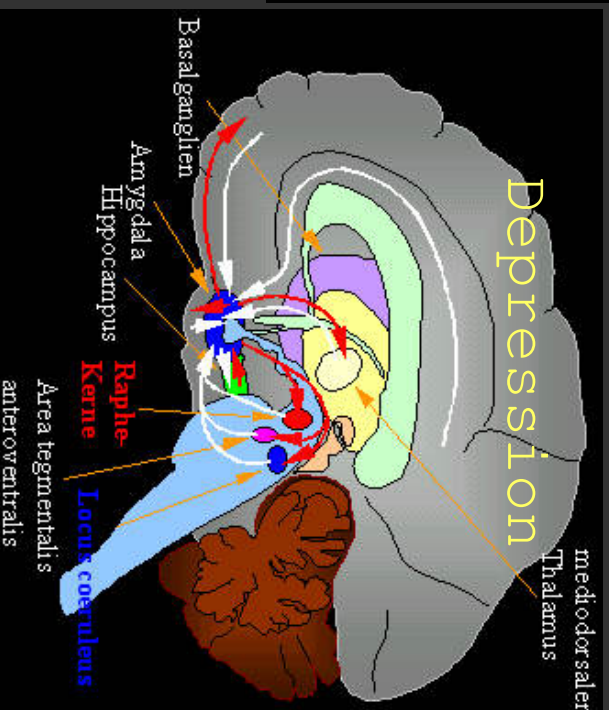
Cholinerges System: **Aetylcholin** $\oplus$, **erregend** **Dopamin**, **hemmend**



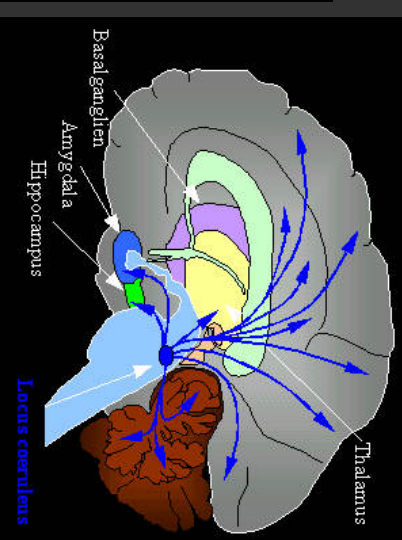
Aminerges System: **Serotonin**, **hemmend**



Depression



Aminerges System: **Noradrenalin**, **hemmend**



Depressionen beeinflussen die Therapieadhärenz !

Medikamentöse antidepressive Therapie

Trizyklische Antidepressiva	89% Erfolgsrate, relativ hohe NW- Rate
SSRI (Selektive Serotonin Reuptake Inhibitors)	85% Erfolgsrate, relativ niedrige NW- Rate
Androgene	Effektiv durch anabolen Effekt

Leichte bis mittelschwere Depressionen ohne wahnehmbares Erleben

Häufigkeit:

Schätzwerte >50% aller HIV-1-Träger

mögliche

HIV-assoziierte

Ursachen:

- Diagnose: HIV-Positivität
- AIDS-Manifestation
- HAART-Nebenwirkungen
- Multi-Resistenz-Bildung
- Partnerverlust, Verlust naher Freunde
- Ausbildung eines Lypodystrophie-Syndroms
- Minderbelastbarkeit im Alltag

Symptomatik:

- Traurigkeit ohne fixe tageszeitliche Schwankungen
- Neigung zum Weinen
- Ängste
- Schlaflosigkeit
- Interessenversandung
- Potenz- und Libidostörungen
- craniale Kernspintomographie
- Feinmotorikanalyse

Diagnostik:

Schwere depressive Episode mit/ohne wahnhaftes Erleben

Häufigkeit: 0,2 - 0,4%

Symptomatik:

- formale Denkstörungen (Verlangsamung)

- inhaltliche Denkstörungen (z.B. Verarmungs- und Versündigungsideen)

- Affektstörungen (tiefe Traurigkeit mit „Morgentief“, innere Leere, Angst und Verzweiflung), Suizidalität

- Antriebsstörungen, Antriebsminderung

- vegetative Symptome (Appetitmangel, Obstipation, Schwitzen, Potenzstörungen)

Diagnostik:

- craniale Kernspintomographie

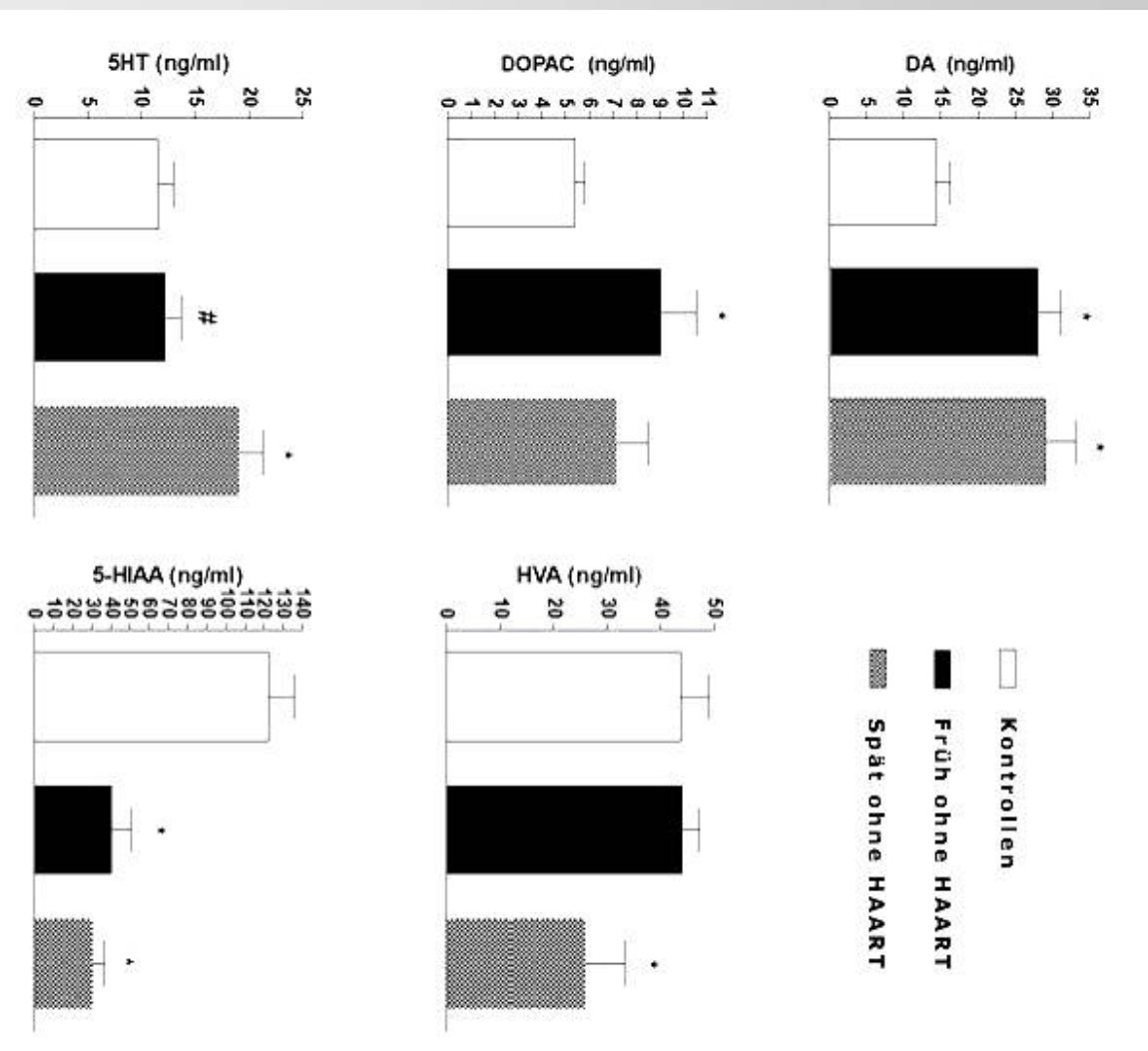
- Lumbalpunktion

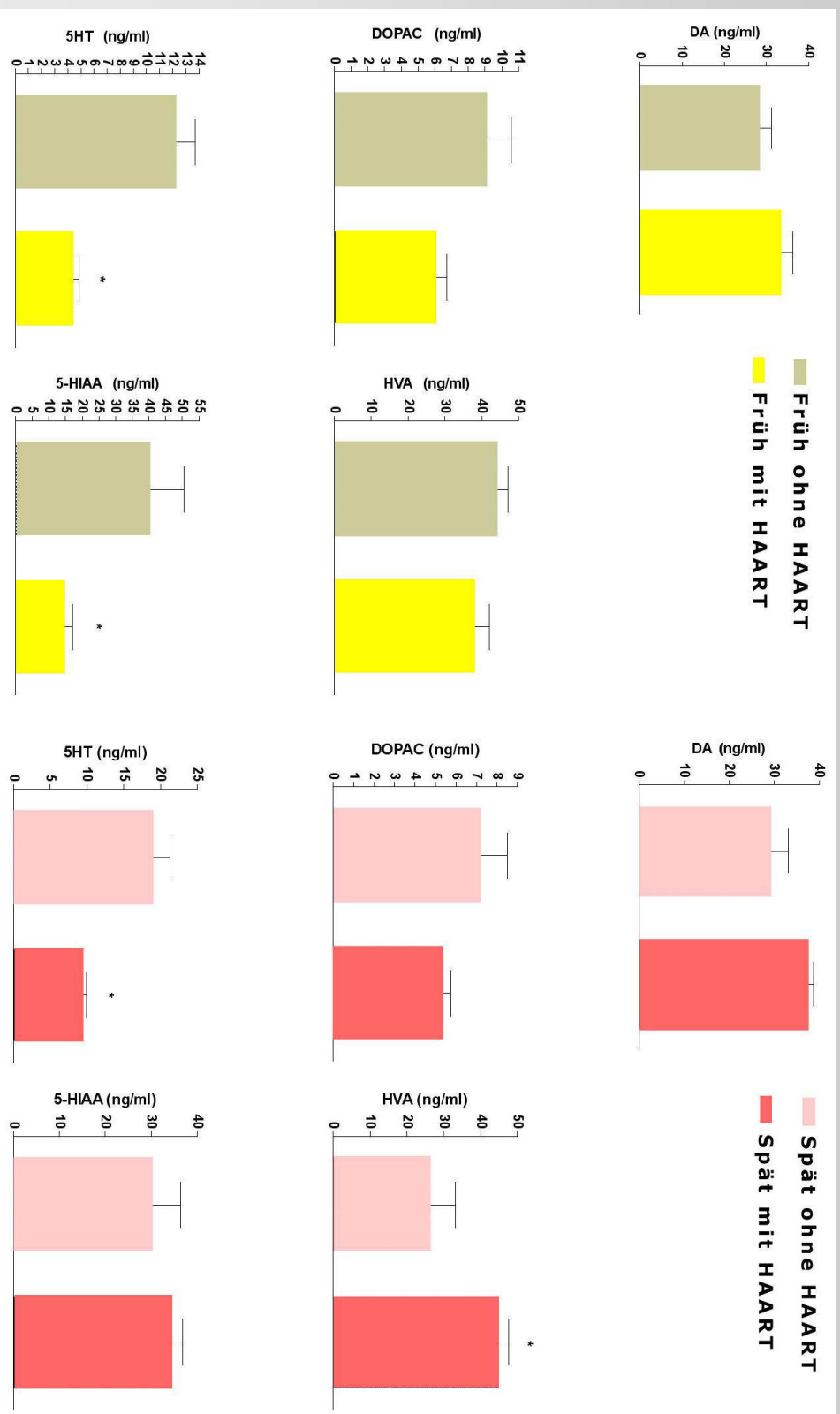
- Feinmotorikanalyse

- Antidepressiva (Serotonin-Reuptake Hemmer, Trizyklika)

Therapie

- nach dem Wirkungseintritt der Medikamente stützende Psychotherapie





Polyneuropathien

HIV-1-assoziierte Polyneuropathien

- Akute, inflammatorische demyelinisierende Polyradikuloneuritis (HIV-1-assoziiertes GBS, 1 %), häufig im Rahmen der Serokonversion
- chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyradikuloneuritis bei beginnendem Immundefekt
- HIV-1 assoziierte, vorwiegend sensible Polyneuropathie (35-88%) bei beginnendem Immundefekt, häufiger aber im AIDS-Stadium
- Mononeuropathie (z.B. auch Fazialisparese) und Mononeuritis multiplex (< 1 %) zumeist im AIDS-Stadium

HIV-1-assoziierte Polyneuropathien

- HIV-1-assoziierte Vaskulitis (Infiltration der Tunica media mittlerer und kleiner Gefäße durch das Virus)
- Polyneuropathie bei diffus infiltrativem Lymphocytose Syndrom (selten) in frühen Stadien
- Polyradikuloneuritis durch opportunistische Erreger (< 1%), häufig durch Cytomegalieviren bedingt (Leitungsblockneuropathie)
- medikamentös-toxisch induzierte Polyneuropathien (v.a. hervorgerufen durch ddi, ddc und ddT)

HAART 2008

NRTIS

(Nukleosidische-
/Nukleotidische-Reverse-
Transkriptase-Inhibitoren)

Zidovudin AZT (Retrovir®)

Lamivudin 3TC (EpiVir®)

AZT + 3TC (Combivir®)

Abacavir ABC (Ziagen®)

AZT + 3TC + ABC (Trizivir®)

3TC + ABC (Kivexa®)

Didanosin ddi (Videx®)

Zalcitabin ddc (Hivid®)

Stavudin d4T (Zerit®)

Tenofovir TDF (Viread®)

Emtricitabin FTC (Emtriva®)

FTC + TDF (Truvada®)

FTC + TDF + EFV (Atripla®, FDA)



NNRTIS

(Nicht-
Nukleosidische-Reverse-
Transkriptase-Inhibitoren)

Nevirapin NVP (Viramune®)

Efavirenz EFV (Sustiva®)

Delavirdin DLV (Rescriptor®)

Etravirin (Phase III)

PIs

(Protease-Inhibitoren)

Saquinavir SQV
(Invirase500®)

Indinavir IDV (Crixivan®)

Nelfinavir NLV (Viracept®)

Ritonavir RTV (Norvir®)

Fosamprenavir APV (Telzir®)

Lopinavir/Ritonavir LPV/r
(Kaletra®)

Atazanavir ATV (Reyataz®)

Tipranavir TPV (Aptivus®)

TMC 114 (Prezista®)

Maturation- inhibitoren

Integrase-Inhibitoren

Raltegravir (Isentress)

GS-9137 (Phase I)

Fusions-Inhibitoren

Enfuvirtid T20 (Fuzeon®)

VRIP

CCR5-Antagonisten

Maraviroc

Vicriviroc (Phase III)

Medikamenten-toxische Polyneuropathien

	ddI (Videx)	d4T (Zerit)
Neurotoxische Tagesdosis	>900mg	>150mg
Empfohlene Tagesdosis	400mg	60/80mg
Latenz bzw. Eindosierung und Symptombeginn	20 Wochen	6-8 Wochen
Besserung nach Absetzen	3-5 Wochen	unbekannt (in 6 Monaten muss die Besserung eingesetzt haben)

HIV-1-assoziierte Polyneuropathien

Schmerztherapie:

- Gabapentin 900 - 2400 mg / die
- Pregabalin 75 - 150 mg / die
- Carbamazepin 600 - 2400 mg / die
- Amitriptylin 75 - 300 mg / die
- Buprenorphin 150 - 300 mg / die

IRIS

IRIS = Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome

Patientenmerkmale

- Bis vor kurzem Therapie-naiv
- HI-Viruslast > 100.000 K/ml
- CD4+-Zellen <50/ μ l
- Akute oder subklinische opportunistische Infektion
- Genetische Disposition
- Fokal-neurologische Symptome 2 Monate bis 4 Jahre nach Einleitung von HAART

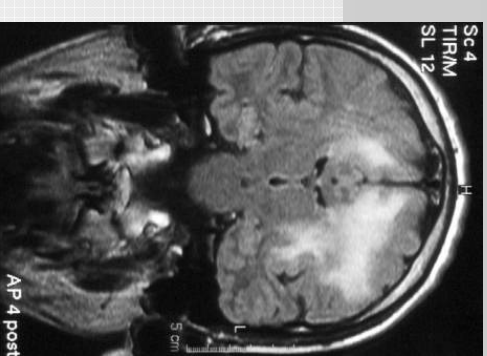
IRIS = Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome

Bildgebungsbefunde bei IRIS

- Leukencephalopathie
- Perivaskuläre Kontrastmittel-anreicherung

Neuropathologische/immunologische Befunde

- Gehirngewebeinfiltration mit CD8+-Lymphozyten und CD68+-Zellen
- Aktivierte CD4+ (CD8+?)-Zellen produzieren GranzymeB $\Rightarrow$ Aktivierung G-Protein-gekoppelter Rezeptoren auf Neuronen $\Rightarrow$ Induktion von Apoptose (mitochondriale Dysfunktion ?)



IRIS = Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome

IRIS entwickelt sich parallel zu aktiven oder latenten:

- **bakteriellen** (atyp. oder typ. Mykobakterien)
- **Pilz-** (Cryptococcen)
- **viralen** (Cytomegalievirus oder andere Herpesviren, JC-Virus)

Infektionen

Tumoren

- **Kaposi-Sarkom**
- **Anal-karzinom**

IRIS präsentiert sich als:

- **Vaskulitis**
- **Opticusneuritis**

und /oder verschärft präexistente Autoimmunphänomene wie: Thyreoiditis, SLE und Sarkoidose

„IRIS“ setzt voraus:

- ein externes Antigen (Bakterien, Viren, Pilze)
- eine messbare Veränderung im individuellen Immunstatus
- eine HAART-induzierte Veränderung der Immunantwort

„IRIS“ ist :

- pathogen- und organspezifisch
- assoziiert mit prädisponierenden, genetischen Faktoren
- assoziiert mit MHC- und Zytokin-Gen-Polymorphismen

„IRIS“: Mykobakterielle Meningitis

Erreger:

Mykobakterium tuberculosis

Klinik:

subakuter Beginn mit Kopfschmerzen, Erbrechen, Fieber, Lähmung basaler Hirnnerven (IX-XII)

Diagnostik:

Liquor: >10.000 lympho-monozytäre Zellen,

Proteingehalt > 1g/dl, Glucose erniedrigt, Laktat erhöht

mikroskopischer sowie PCR-Erregernachweis

(Achtung: häufig falsch positive Befunde!)

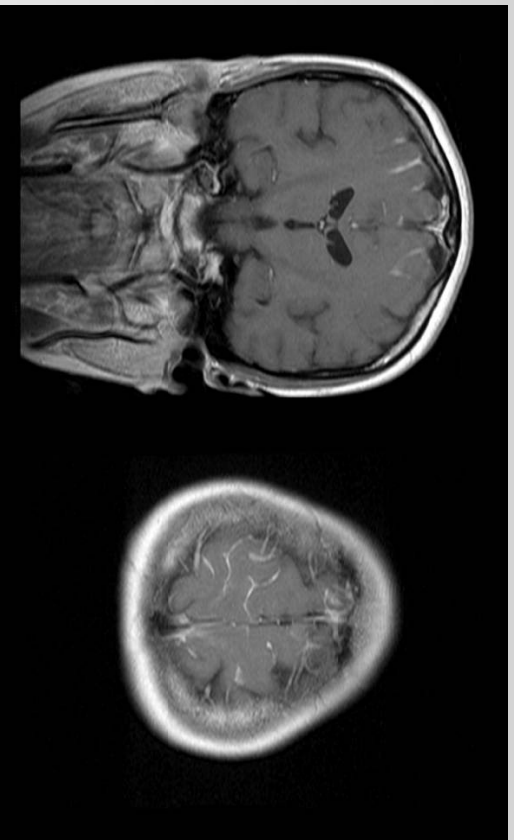
Therapie:

-INH (Tebesium®)

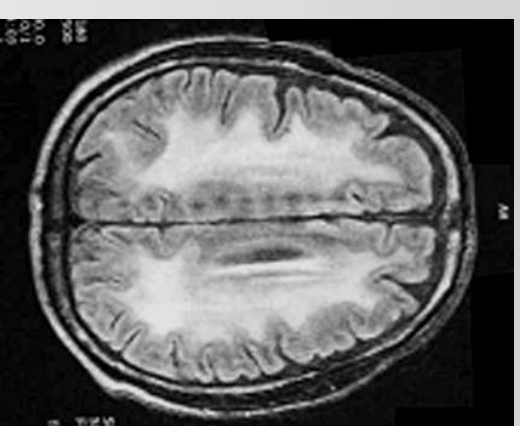
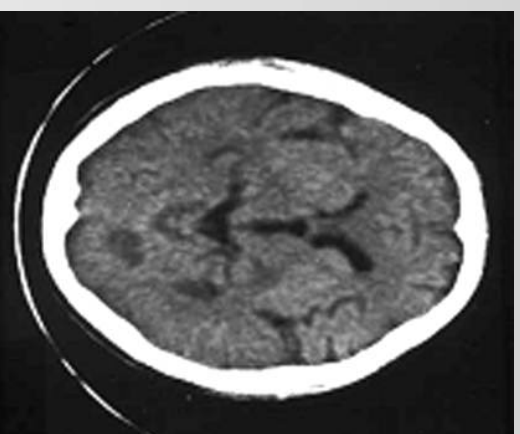
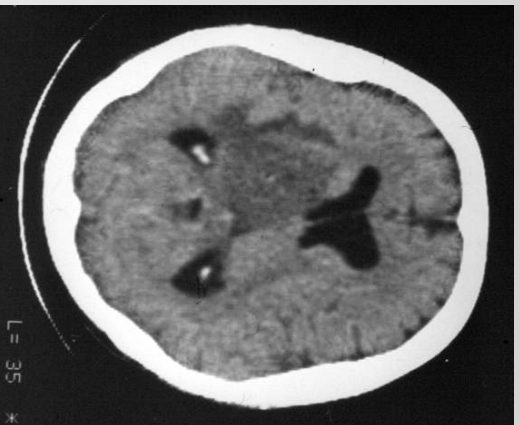
-Rifampicin (Rifa®)

-Ethambutol (Myambutol®)

-ggf. Pyrafat®, Streptomycin, Rifabutin, Clarithromycin



Cerebrale Toxoplasmose



CCT nativ

CCT mit KM

CCT

CMRT

Akuttherapie (6-9 Wochen):

- Pyrimethamin (Daraprim®) 75-150mg/d p.o.
- Sulfadiazin (Sulfadiazin Heyl®) 2-4g/d p.o.

alternativ:

- Pyrimethamin (Daraprim®) 75-150mg/d p.o.

- Clindamycin (Sobelin®) 1800-2400mg/d i.v.

alternativ:

- Pyrimethamin (Daraprim®) 75-150mg/d p.o.

- Clarithromycin (Klacid®) 2g/d p.o.

Vor der HAART-Ära: Erhaltungstherapie:

- Pyrimethamin (Daraprim®) 50-75mg/d p.o.
- Folsäure (Leukovorin®) 1-2 Tbl/d

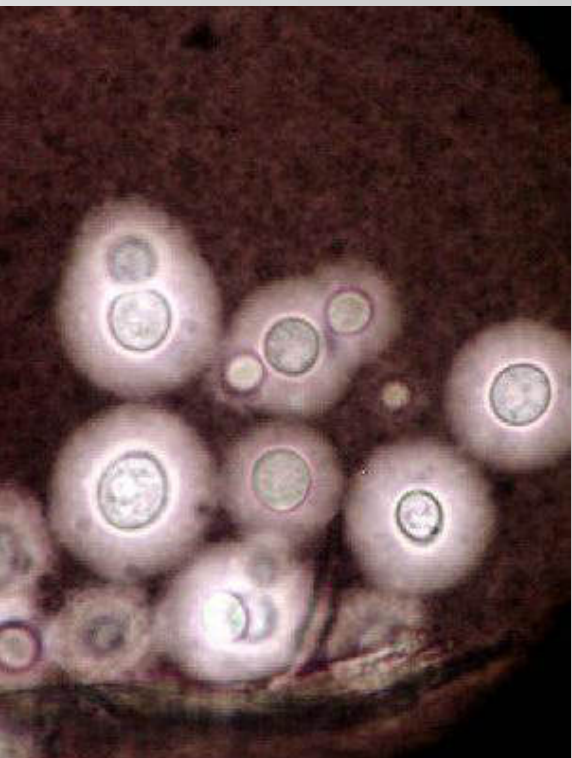
⇒ lebenslang

In der HAART-Ära: Erhaltungstherapie:

- Pyrimethamin (Daraprim®) 50-75mg/d p.o.
- Folsäure (Leukovorin®) 1-2 Tbl/d

⇒ bis zur Dauer von 6 Monaten nach vollständiger Suppression der Plasmaviruslast und einer CD4+-Zellzahl > 250/μl

„IRIS“: Cryptokokkose



Symptome: diffuse Kopfschmerzen mehrtäglich bis mehrwöchig, subfebrile Temperaturen, rasche

Bewusstseinstörung

Befunde: Nackensteifigkeit, Stauungspapille

Zusatzdiag.: a) Bildgebung: diffuses Hirnödem

b) Liquor: Druckerhöhung und

Lympho-monozytäre Pleozytose (nicht obligat); Eiweiss und Glucose normal; Erregernachweis im

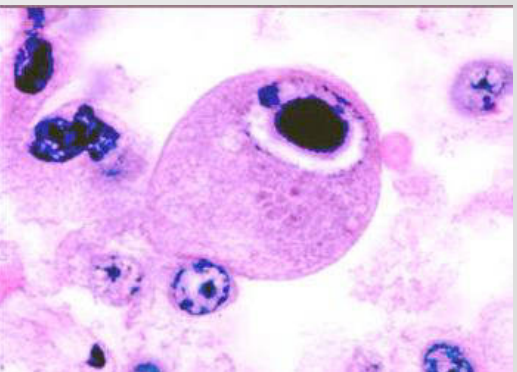
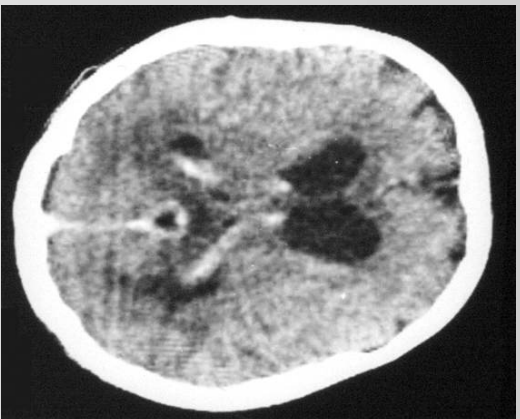
Tuschepräparat

bzw. Latexantigentest

Therapie: Antimykotische Therapie (i.v.) bis zur Antigennegativität

in Liquor

„IRIS“: Cytomegalievirus (CMV)- Enzephalitis



Symptome:

Hohes Fieber, rasche
Bewußtseinstrübung

Befunde:

Nackensteifigkeit, Mittelhirnsyndrom

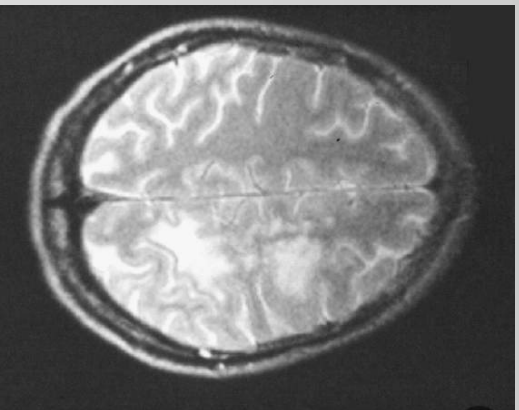
Zusatzdiagnostik:

- Bildgebung: Hirnödem und KM-Anreicherung im Ventrikelependym
- Granulozytäre Pleozytose, Eiweisserhöhung; Glucose + Laktat normal; CMV-Nachweis durch PCR

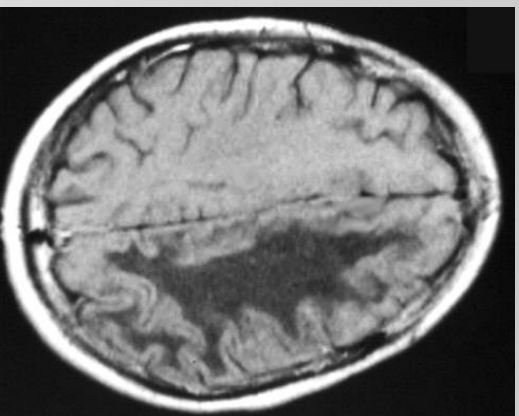
Therapie:

Ganciclovir i.v. (2 x 5 mg/kgG/die) oder Foscarnet i.v. (2 x 90 mg/kgG/die);
alternativ: Cidofovir i.v. (1 x 5 mg/kg/die)

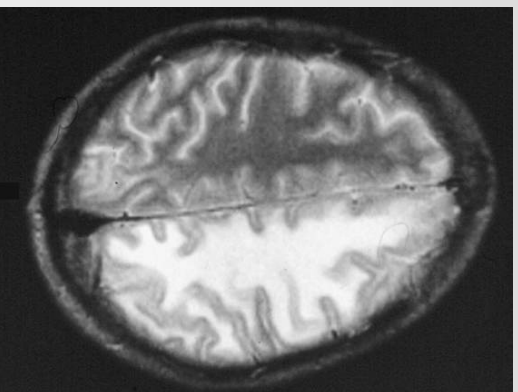
„IRIS“: PML



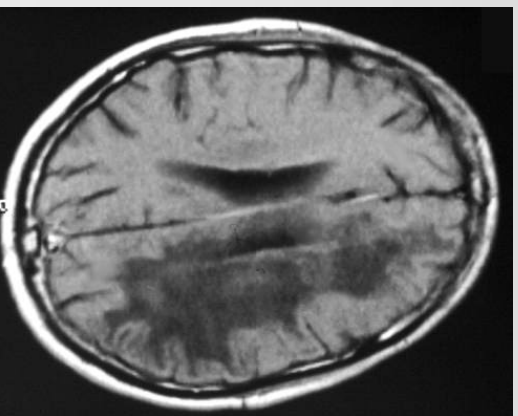
T2



T1



T2



T1 + KM

Symptomatik:

-initial leichte, aber mäßig bis rasch pro-grediente fokal-neurologische Defizite

-rasch progredientes Psychosyndrom

Diagnostik:

-craniales MRT mit KM (Gadolinium)

-Liquor PCR auf JC-Virus; Zellen, Eiweiss, Glucose und Laktat

normwertig

Therapie:

-keine etablierte Behandlung

-experimentelle Therapien:

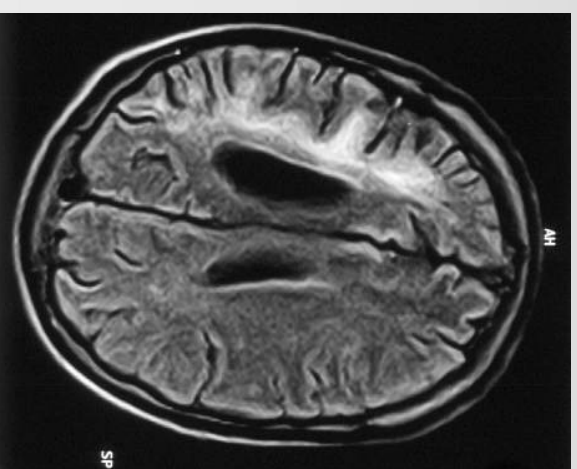
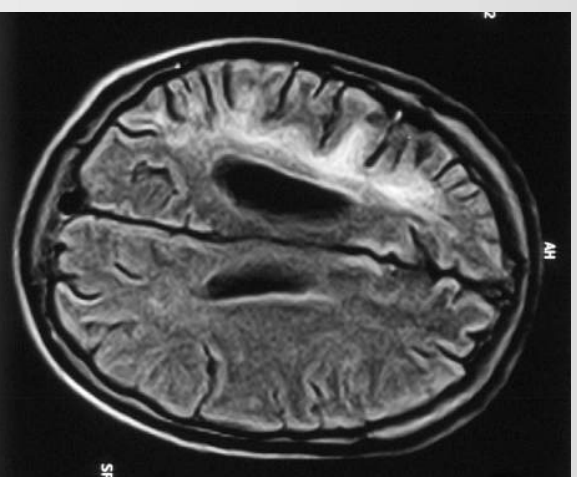
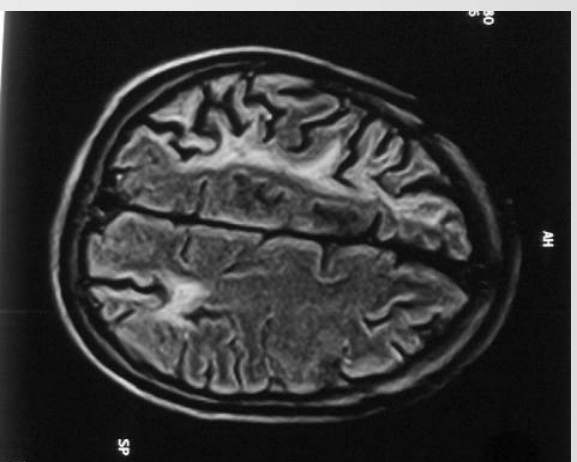
- Antiretroviral wirksame Substanzen

Vα-Interferon, Immunglobuline

- Foscarnet = Foscavir®

- Cidofovir = Vistide®

-bei HAART-naiven Patienten gelegentlich Besserung nach Einleitung einer Mehrfach-Kombinationstherapie



Differentialdiagnose „IRIS“

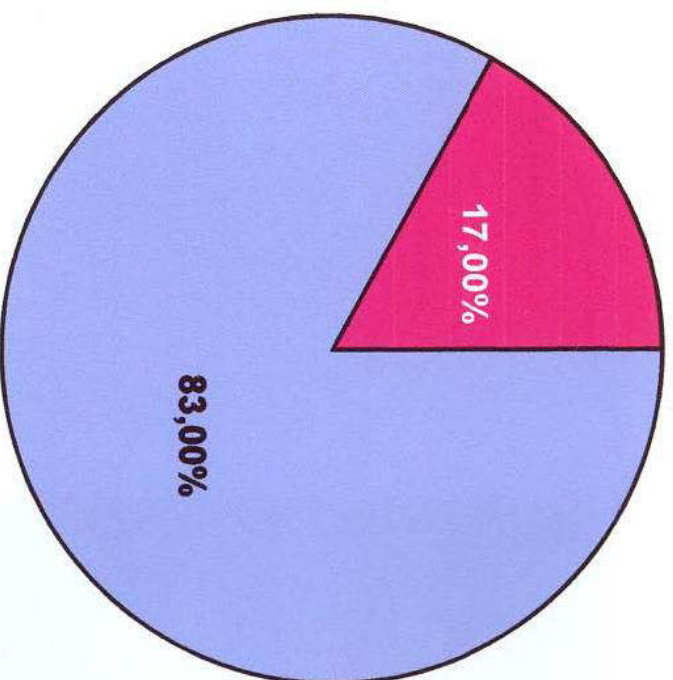
- **Non-Compliance des Patienten**
- **Medikamenten-Malabsorption**
- **Infektion mit primär resistenten HIV-Varianten**

IRIS-Therapie ???

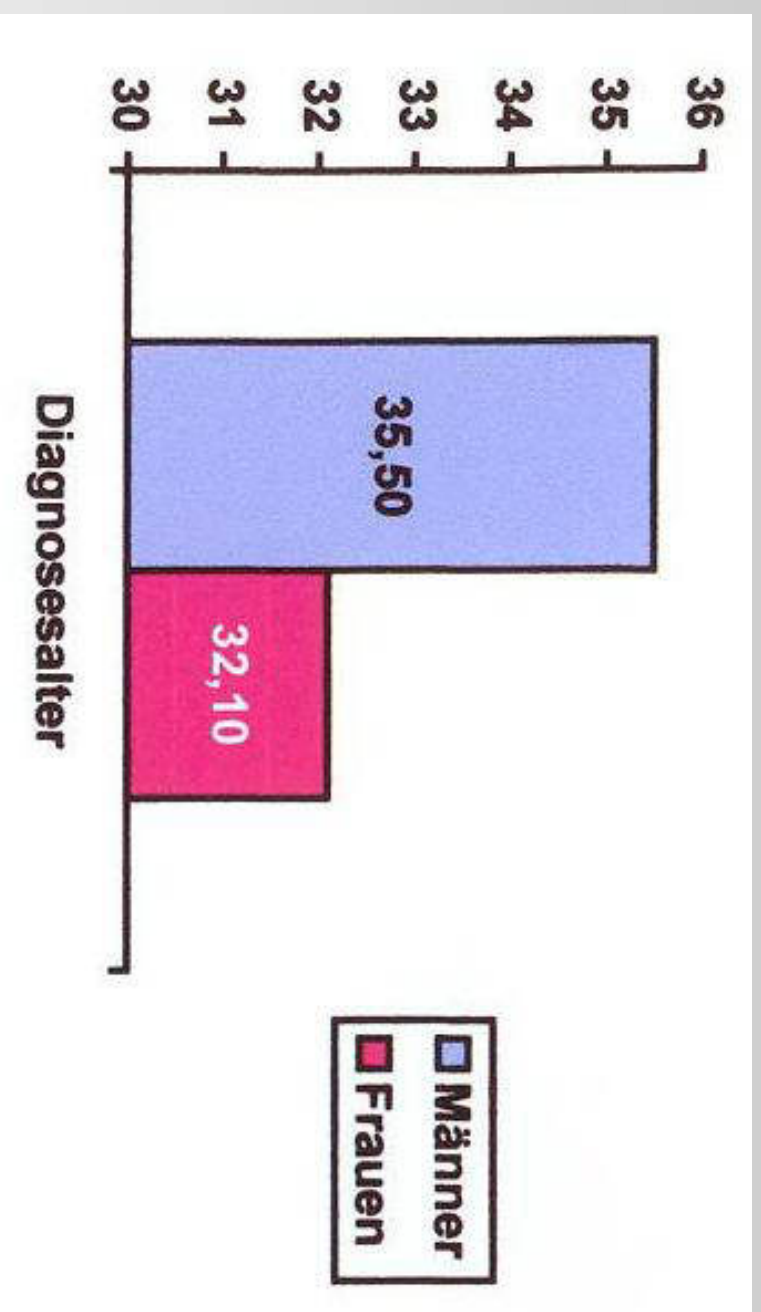
- HAART zurückhaltender einsetzen ?
- Cortisongabe ?
- Immunglobulingabe ?

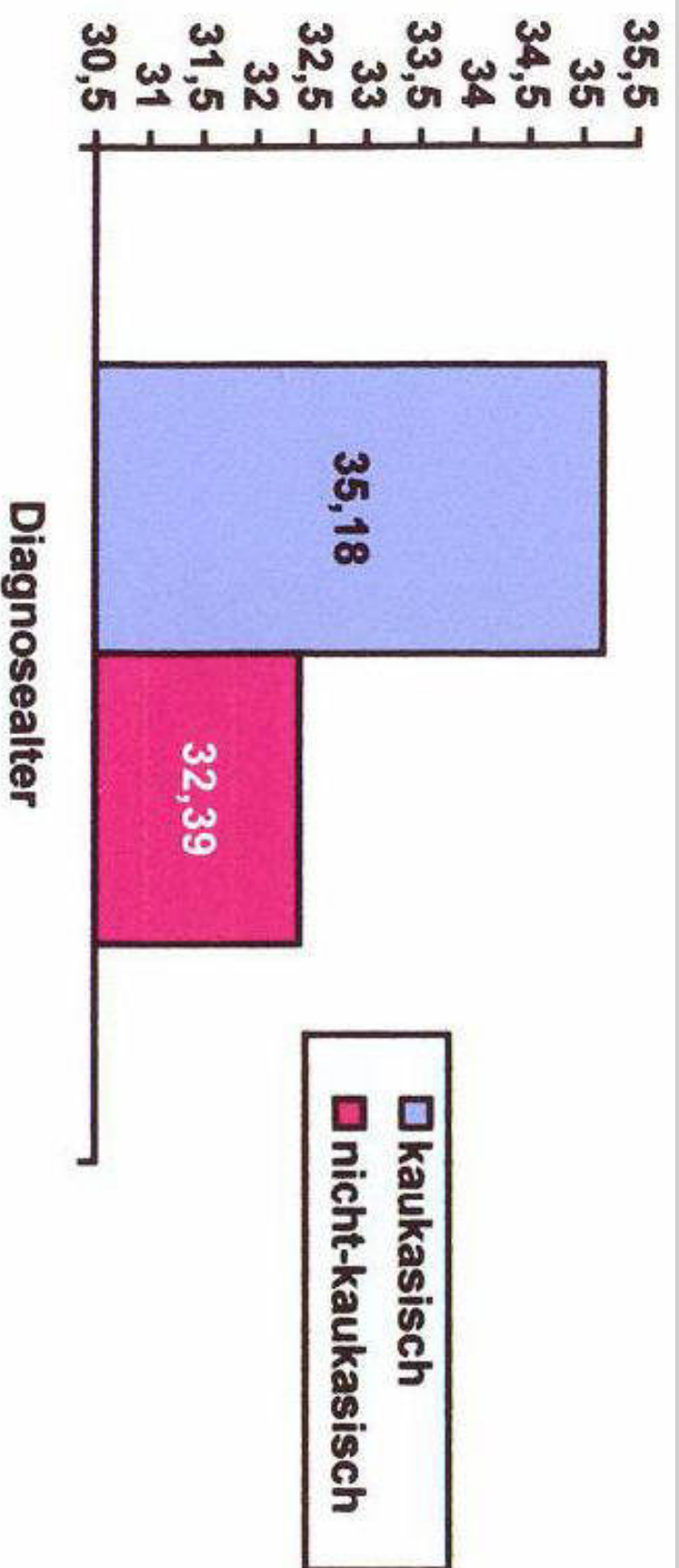
Düsseldorfer Neuro-AIDS Kohorte

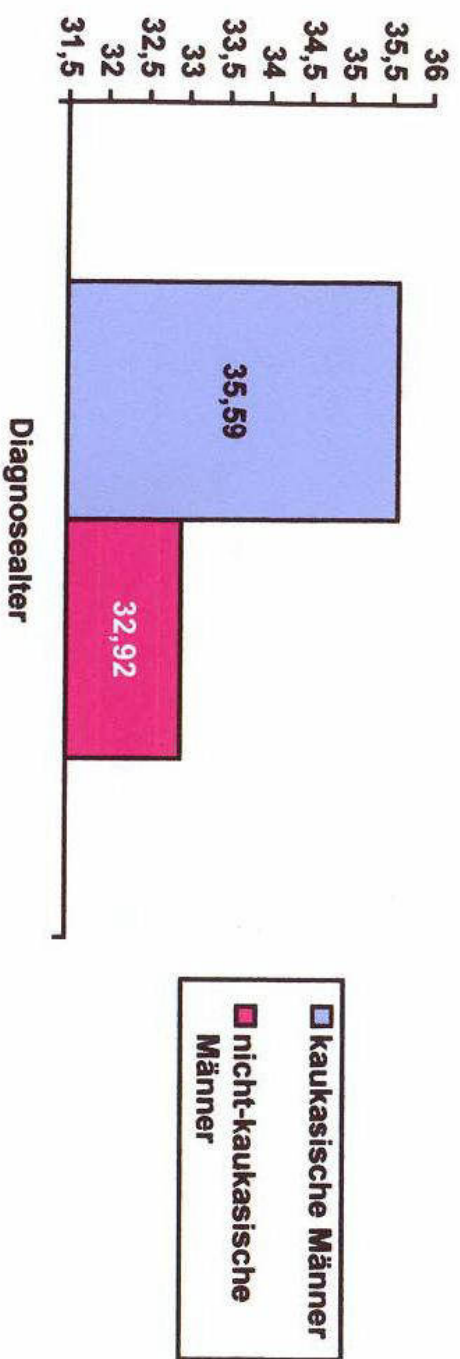
Männer (1987-12/2001)	n=1.693
Frauen (1987-12/2001)	n=253

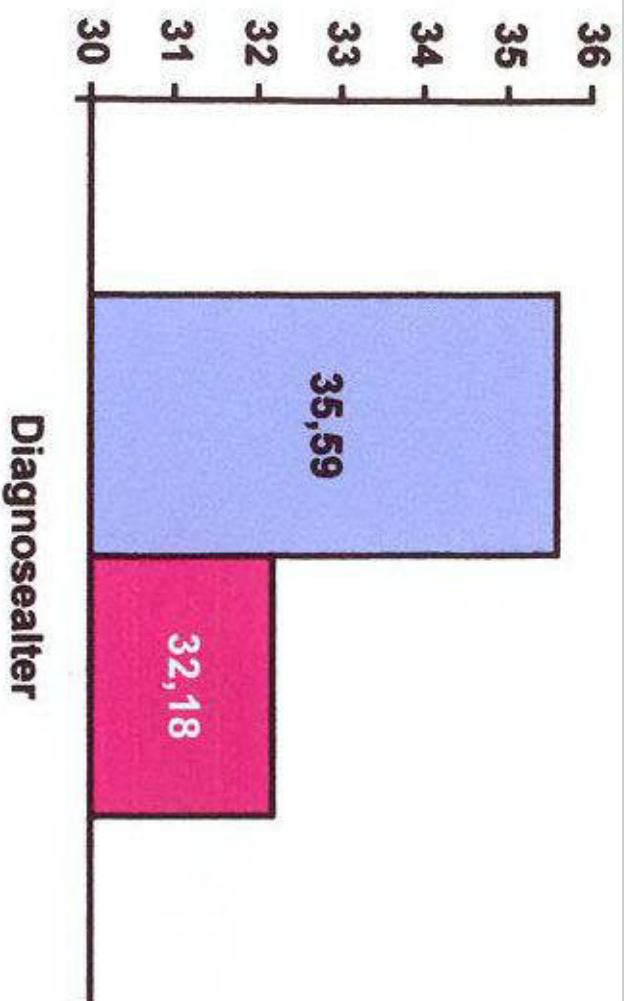


	Männer	Frauen	gesamt	in %	kaukasisch	nicht-kaukasisch	gesamt
Hauptbetroffenengruppe 1 (homosexuell)	1281	0	1281	65,83%	1264	17	1281
Hauptbetroffenengruppe 2 (bisexuell)	114	0	114	5,86%	113	1	114
Hauptbetroffenengruppe 3 (heterosexuell)	156	171	327	16,80%	253	74	327
Hauptbetroffenengruppe 4 (Transfusion)	41	12	53	2,72%	50	3	53
Hauptbetroffenengruppe 5 (i.v.-Drogengebrauchende)	69	97	166	8,53%	165	1	166
andere	4	1	5	0,26%	5	0	5
gesamt	1693	253	1946	100%	1850	96	1946

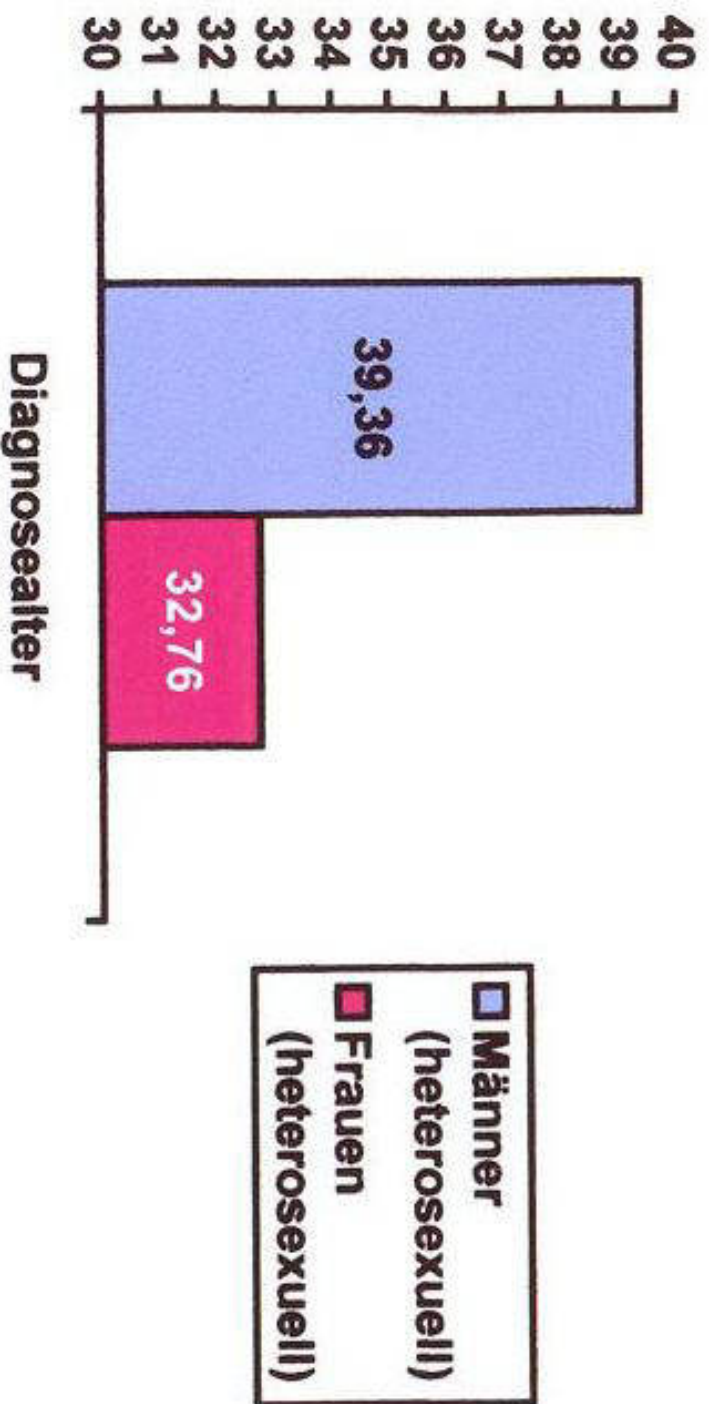


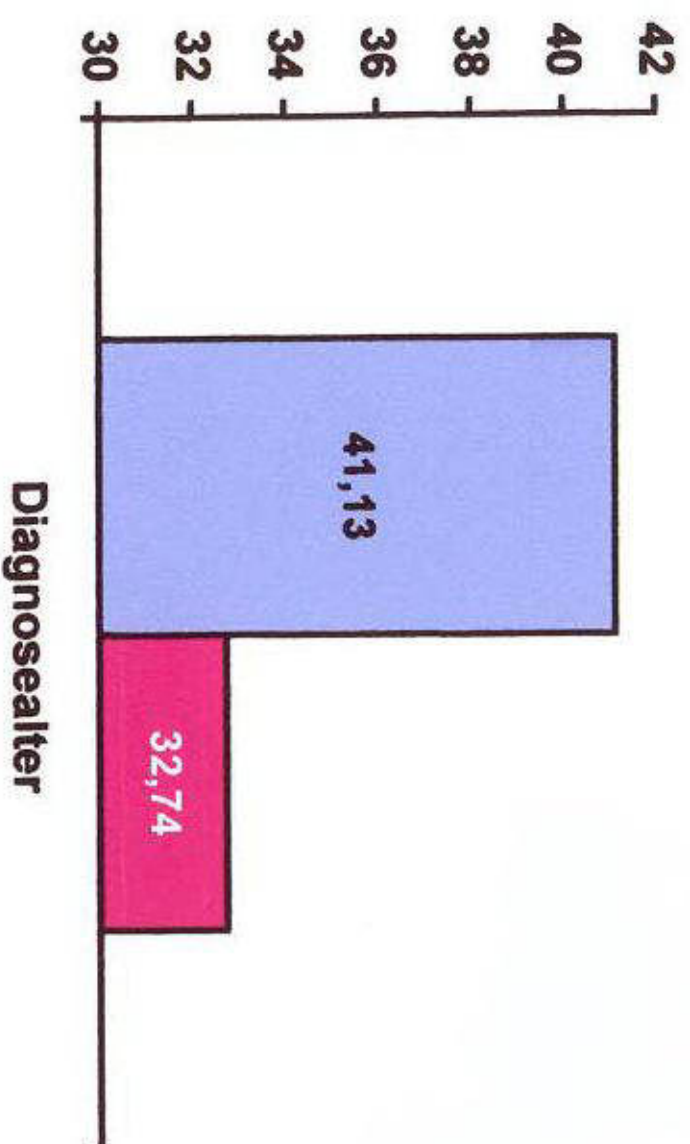




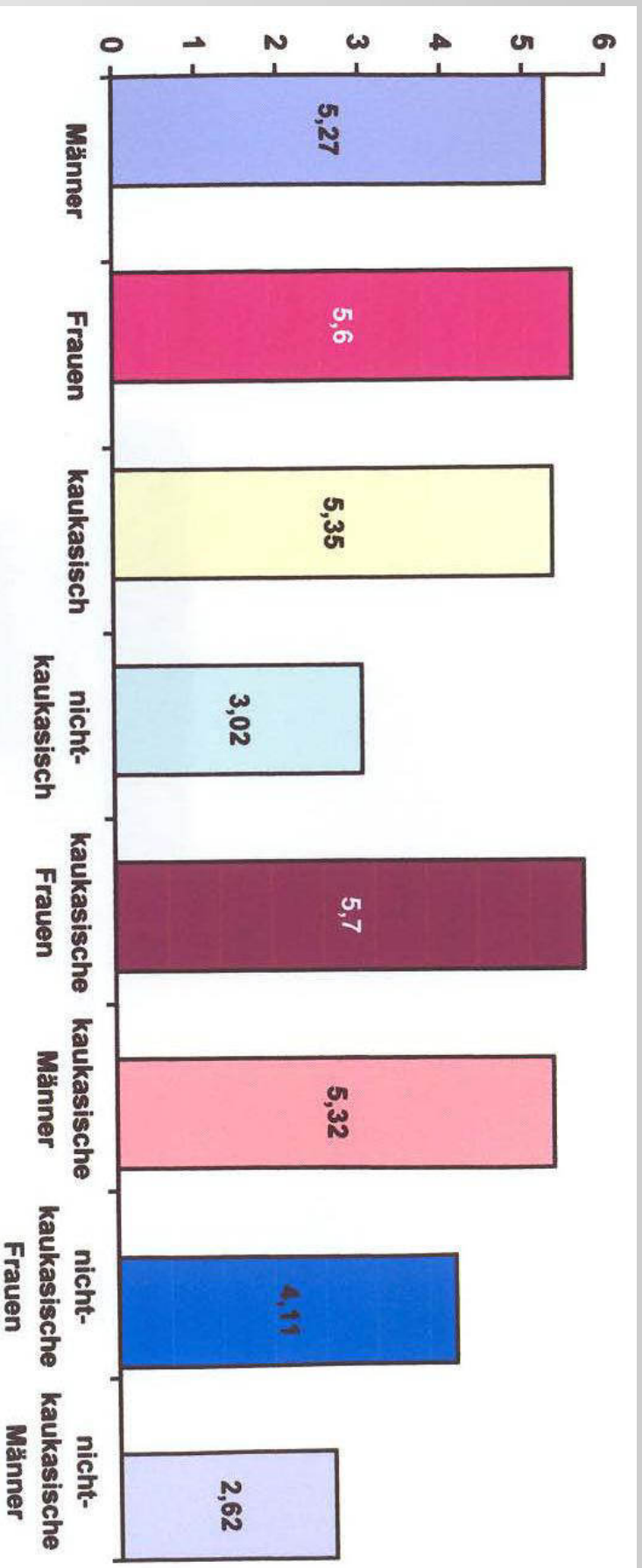


■ kaukasische Männer
■ kaukasische Frauen

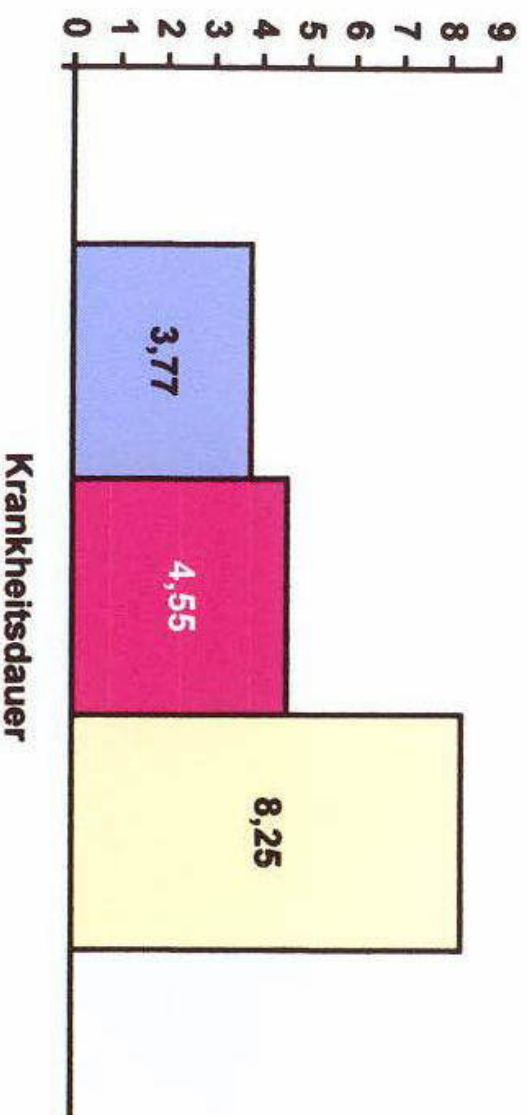




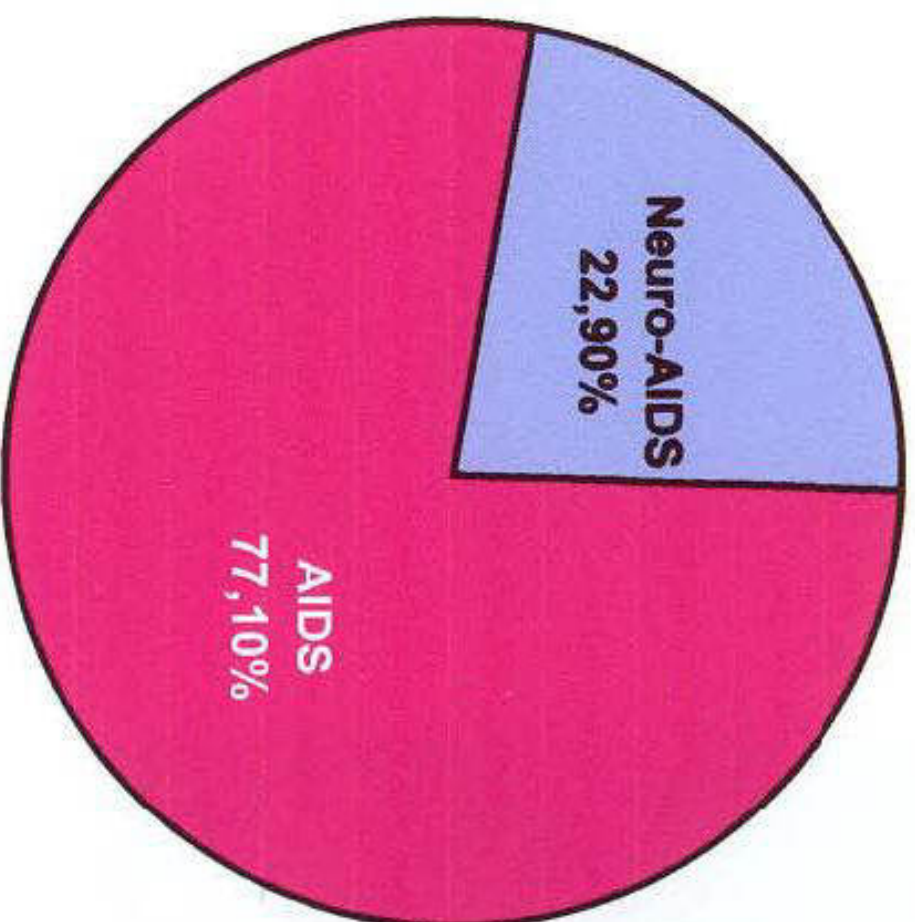
- kaukasische Männer (heterosexuell)
- nicht-kaukasische Männer (heterosexuell)

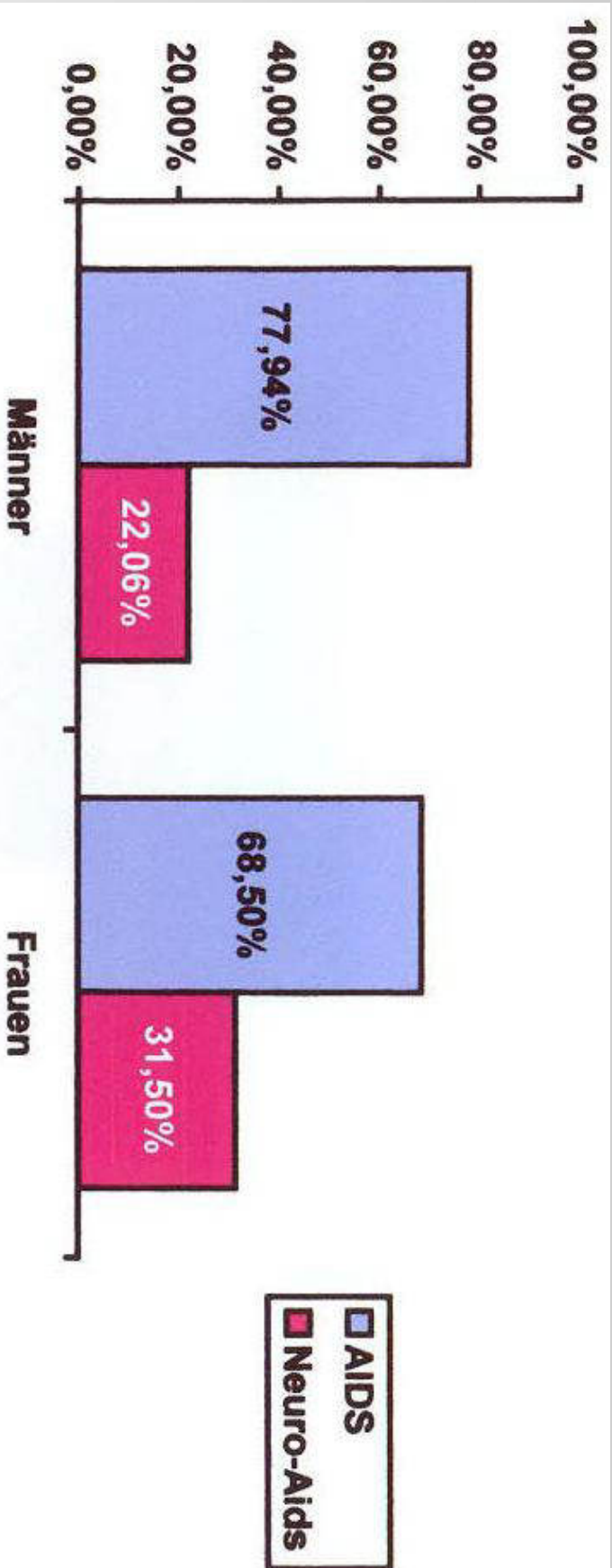


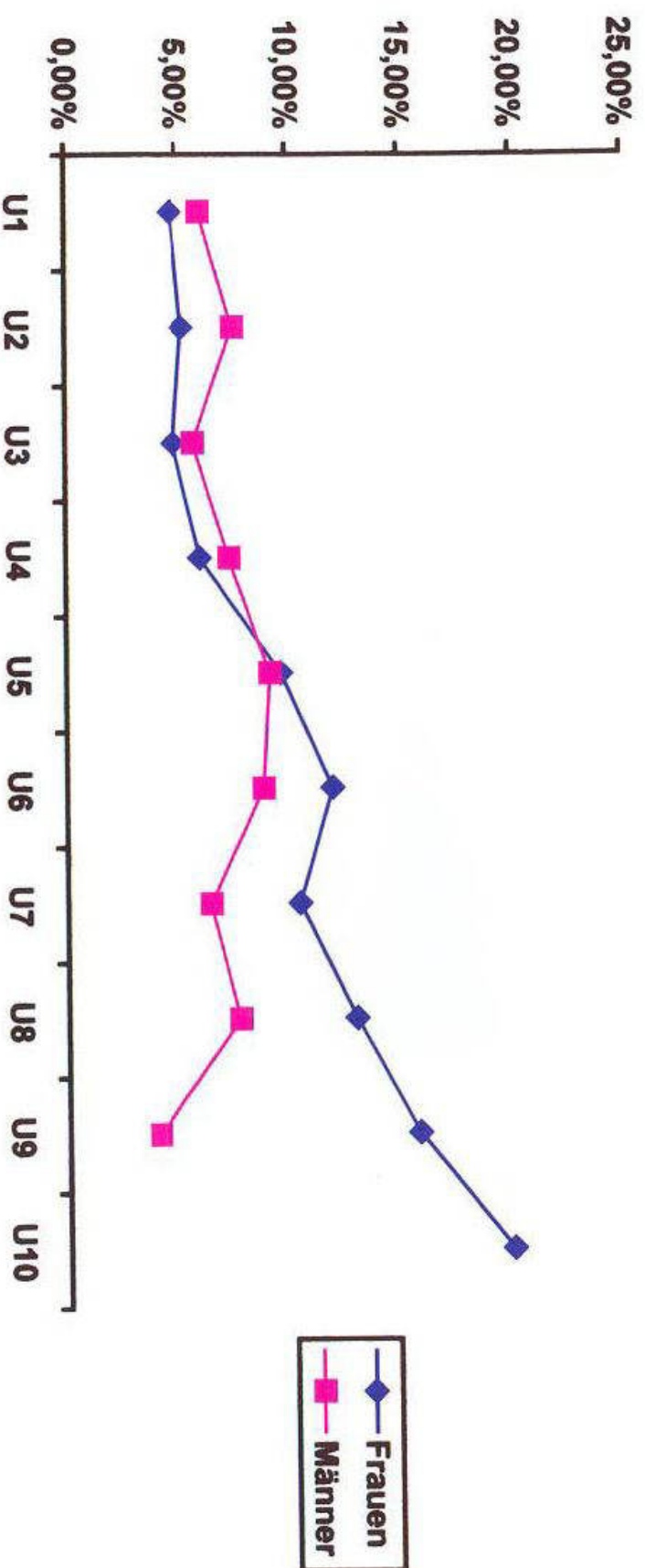
Mittlere Krankheitsdauer (Diagnose bis Tod)



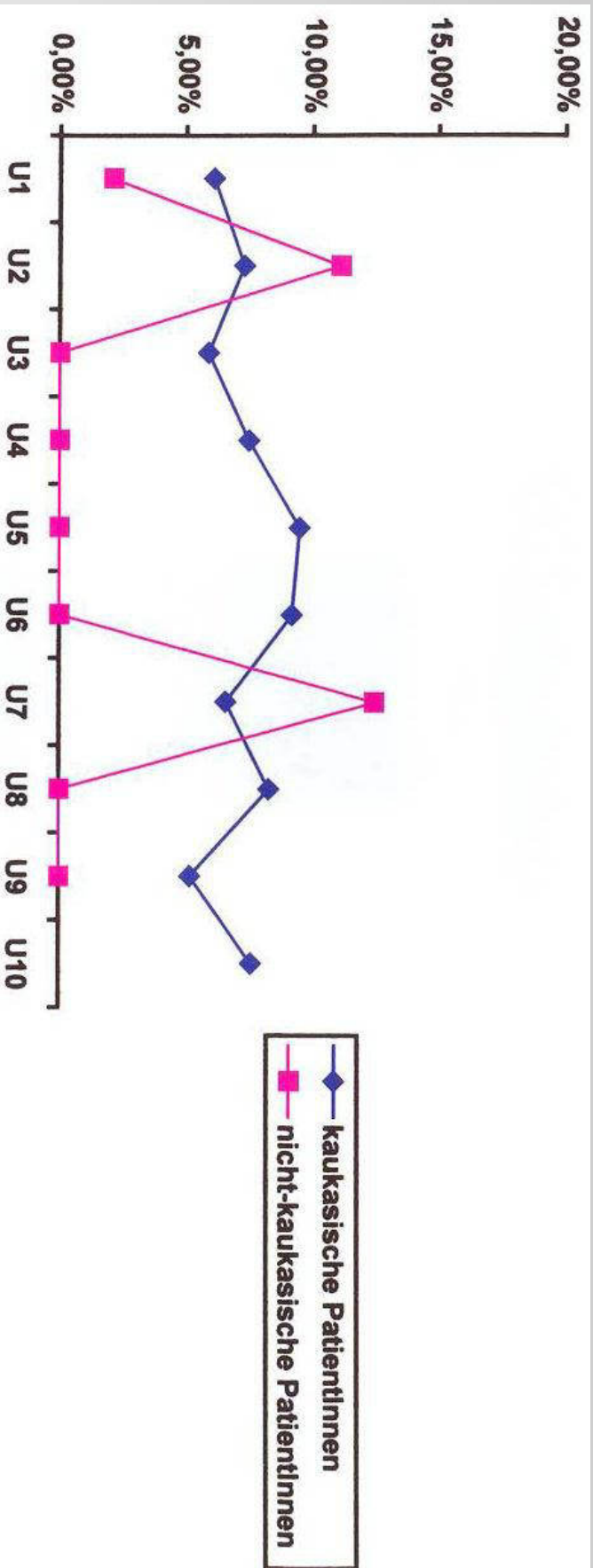
- ☒ Frauen der Hauptbetroffenengruppe 3 (heterosexuell)
- ☒ Frauen der Hauptbetroffenengruppe 4 (Transfusion)
- ☒ Frauen der Hauptbetroffenengruppe 5 (i.v.-Drogengebrauchende)



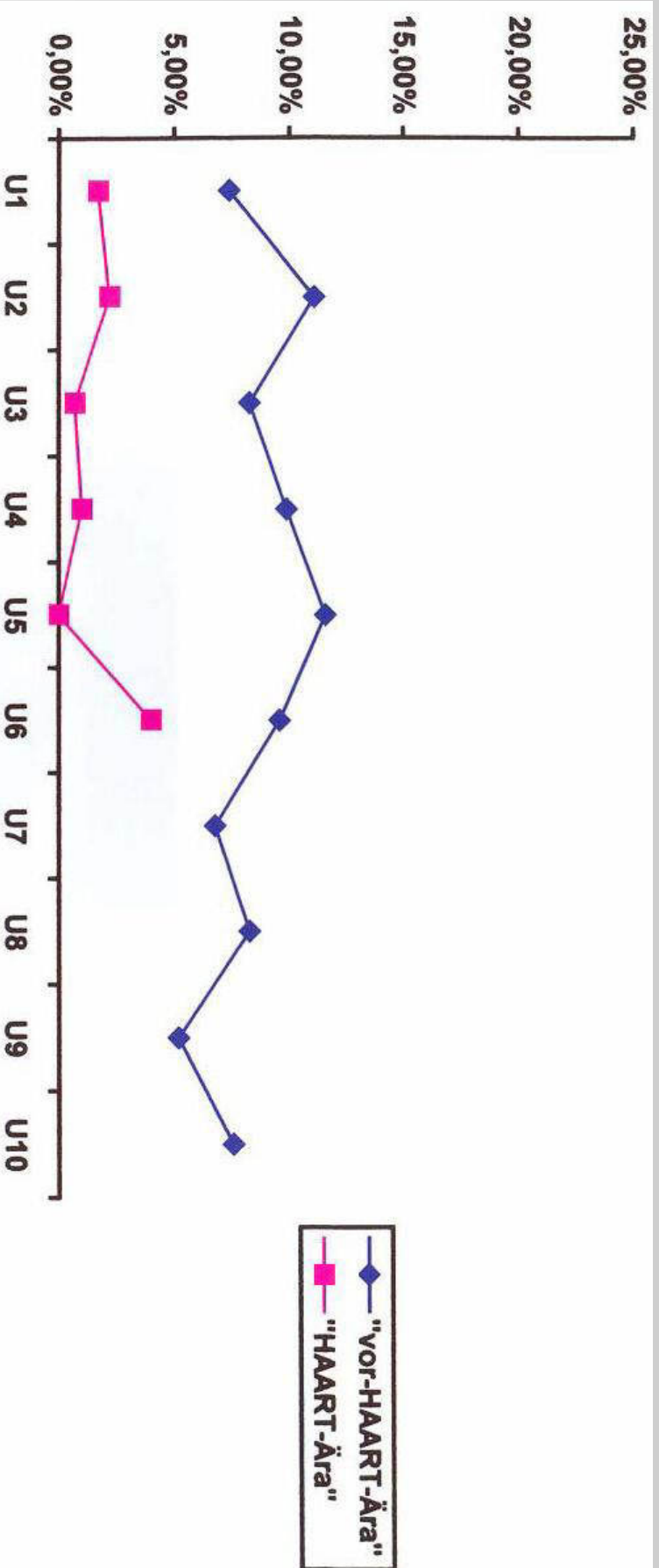




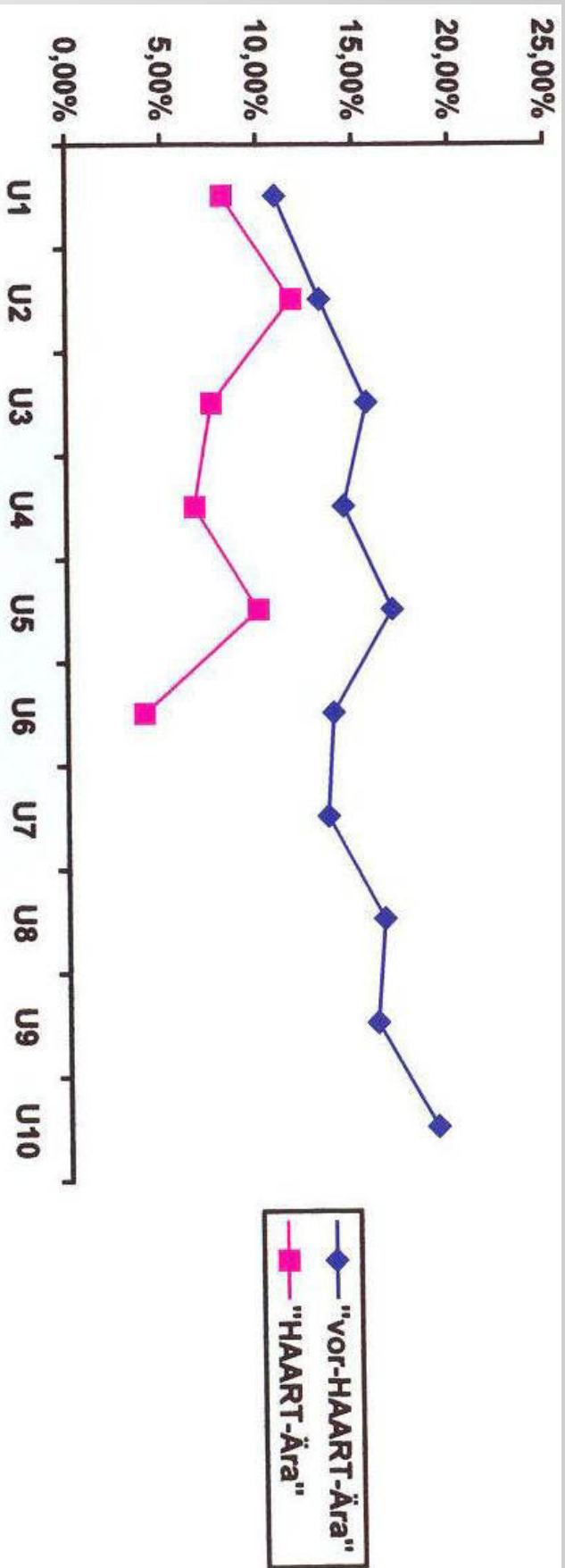
Prozentuales Auftreten von Demenzen bei HIV-positiven PatientInnen im Vergleich Frauen/Männer, im Verlauf von 2-10 Jahren nach Diagnosestellung der HIV-Erkrankung.



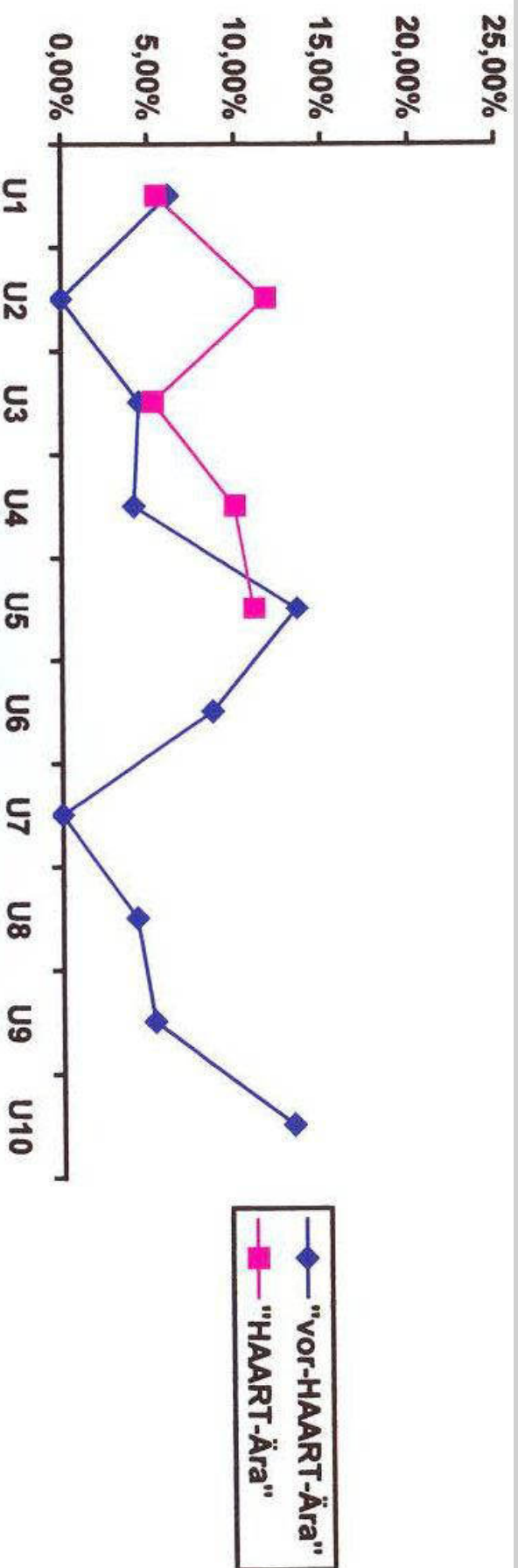
Prozentuales Auftreten von Demenzen bei HIV-positiven PatientInnen im Vergleich kaukasische/nicht-kaukasische Herkunft, im Verlauf von 2-10 Jahren nach Diagnosestellung der HIV-Erkrankung.



Prozentuales Auftreten von Demenzen bei HIV-positiven PatientInnen im Vergleich „vor-HAART-Ära/HAART-Ära“



Prozentuales Auftreten von neurologischen Symptome bei HIV-positiven **Patienten** im Vergleich „vor-HAART-Ära/HAART-Ära“ im Verlauf 2-10 Jahren nach Diagnosestellung



Prozentuales Auftreten von neurologischen Symptomen bei HIV-positiven **Patientinnen** im Vergleich „vor-HAART-Ära/HAART-Ära“ im Verlauf 2-10 Jahren nach Diagnosestellung

Schlußfolgerung

- Je länger eine HIV-Infektion besteht, desto eher entwickeln Frauen im Gegensatz zu Männern neurologische Symptome!