

Neues bei HIV und Neuro-Aids

Update HIV-Infection and Neuro-Aids

Autoren

Institute

G. Arendt¹, O. Grauer², K. Hahn³, M. Maschke⁴, M. Obermann⁵, I. W. Husstedt²

¹ Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Düsseldorf

² Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Münster

³ Klinik für Neurologie, Charité Berlin

⁴ Klinik für Neurologie, Klinikum Trier

⁵ Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Essen

Schlüsselwörter

- HIV-Infektion
- Neuro-Aids
- HIV-assozierte neurokognitive Störung
- Komorbiditäten
- opportunistische Infektionen

Keywords

- HIV-infection
- neuro-aids
- HIV-associated neurocognitive disorder
- comorbidities
- opportunistic infections

Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0035-1552692>
 Akt Neurol 2015; 42: 445–455
 © Georg Thieme Verlag KG
 Stuttgart · New York
 ISSN 0302-4350

Korrespondenzadresse

Univ.-Prof. Dr. I. W. Husstedt
 Klinik für Neurologie
 Universitätsklinikum Münster
 Albert-Schweitzer-Campus 1
 48129 Münster
 husstedt@uni-muenster.de

Zusammenfassung



Trotz sehr effektiver Behandlungsoptionen für die systemische HIV-Infektion sind Neuro-Aids und die HIV-assozierte neurokognitive Störung ein klinisches und alltagsrelevantes Problem. Man unterscheidet 3 Stufen, das HIV-assozierte, neuropsychologische Defizit (ANPD), das milde, HIV-assozierte neurokognitive Defizit (MNCD) und die HIV-assozierte Demenz (HAD). Die Behandlungsmöglichkeiten HIV-assoziierter neuro-kognitiver Störungen umfasst die antiretrovirale Therapie (cART), die den CPE-Score zur Penetration der Medikamente ins ZNS berücksichtigen sollte. Es ist sinnvoll, bei Auftreten multiresistenter Virusvarianten im Blut auch im Liquor entsprechende Untersuchungen durchzuführen. Im peripheren Nervensystem treten neben der klassischen, distal-symmetrischen, HIV-assozierten Polyneuropathie immunogen vermittelte Neuropathien oder Myopathien auf (CIDP, AIDP). Durch die antiretrovirale Therapie (cART) verursachte Polyneuropathien sind differenzialdiagnostisch zu berücksichtigen. Erworbene mitochondriale toxische Myopathien treten häufiger auf, da nun eine cART durchaus über 10–20 Jahre durchgeführt wird. Bei Patienten mit schweren depressiven Episoden zeigte sich eine 6-mal höhere Wahrscheinlichkeit, die Einnahme der cART mindestens einmal zu vergessen. Depressive Episoden sind oft ein Grund für mangelhafte Adhärenz, korrelieren mit einer höheren Viruslast und sind dringend zu behandeln. In den letzten Jahren kam es infolge der verbesserten cART zu einem Rückgang der opportunistischen Infektionen (OI) des ZNS.

Die häufigsten OI stellen die progressive multifokale Leukoencephalopathie (PML), die Toxoplasma-Enzephalitis und die Kryptokokken-Meningitis dar. Bei rasch progredientem Verlauf einer OI muss an ein Immunrekonstitutionssyndrom (IRIS) gedacht werden. Es gibt momentan keine

Abstract



Despite very effective treatment options for HIV-infection, Neuro-Aids and neuro-cognitive disorders remain a problem. There are three stages: HIV-associated, neurocognitive impairment (ANI), mild, HIV-associated neurocognitive deficit (MNCD) and HIV-associated dementia (HAD). Antiretroviral combination therapy (cART) should take into account the CNS penetration effectiveness (CPE)-score of the antiretroviral drugs. CSF-viral load and genetic virus variants should be analysed. There are also virus-associated complications of the peripheral nervous system. Besides the classic distal symmetrical, HIV-associated polyneuropathy, immunogenic neuropathies (CIDP, AIDP) and myopathies also occur. Polyneuropathies caused by cART represent a differential diagnosis. Acquired mitochondrial toxic myopathies occur more frequently, because nowadays cART is administered over 10–20 years. Depression, a frequent psychiatric complication, is associated with poor adherence and higher viral loads, and must be treated promptly. In recent years, the prevalence of opportunistic CNS-infections has declined due to the modern antiretroviral therapy. Progressive multifocal leucoencephalopathy (PML), Toxoplasma gondii encephalitis and Cryptococcus neoformans meningitis are the most common OIs. In case of rapidly progressive disease, an immune reconstitution syndrome (IRIS) should be considered. There is currently no reliable method to differentiate PML-deterioration from IRIS-PML. Because of a significantly increased life expectancy, comorbidities become more relevant. Neopterin as a marker of macrophage activation, neurofilament light protein and total tau protein represent biomarkers for disease activity in the CNS.

sichere Methode, z. B. die Verschlechterung einer PML durch den natürlichen Krankheitsverlauf von der Verschlechterung durch ein IRIS zu unterscheiden. Infolge der deutlich zunehmenden Lebenserwartung treten Komorbiditäten mehr in den Vordergrund. Zu den viralen Biomarkern für die Krankheitsaktivität im ZNS zählen Neopterin als Marker der Makrophagenaktivierung, das Neurofilament-Leichtprotein und das Gesamt-Tau-Protein.

Einleitung

Aus neurologischer Sicht hat sich in den letzten Jahren ein gewisser Wandel in der Versorgung HIV-Infizierter ergeben. Die Mehrzahl der Patienten ist durch eine chronische HIV-Infektion mit gut kompensiertem Immunstatus gekennzeichnet. Auch wenn die Dauer der HIV-Infektion und die CD4-Zellzahl einen guten klinischen Anhalt über die Immunkompetenz des Patienten geben, eignen sie sich doch nur bedingt zur Eingrenzung des differenzialdiagnostischen Spektrums, da die große Mehrzahl der Patienten stabile, häufig formal „normwertige“ CD4⁺-Helferzellen erreicht, ohne dass dies einer physiologischen Immunkontrolle gleichzusetzen ist. Die HIV-Infektion ist eine behandelbare Erkrankung geworden, die bei guter Adhärenz die Lebenserwartung kaum mindert.

Die HIV-assoziierte neurokognitive Störung (HAND)

In der Prä-cART-Ära (vor der Einführung der modernen antiretroviralen Kombinationstherapien 1996) korrelierte die Prävalenz neurokognitiver Defizite HIV-Infizierter mit dem Abfall CD4⁺-positiver Lymphozyten. 20–30% der Betroffenen waren zum Zeitpunkt ihres Todes dement [1]. Die „klassische“ HIV-assoziierte Demenz ist durch motorische, kognitive und emotionale Defizite charakterisiert, die Patienten zeigen niemals eine Aphasie oder Apraxie. Heutzutage ist die Symptomausprägung milder [2]. Außerdem stehen statt wie früher motorische, meist kognitive Einbußen im Vordergrund, wobei allerdings nach wie vor die motorischen Symptome – insbesondere bei älteren Patienten – am sensitivsten Verschlechterungen erfassen [3]. Trotz der modernen antiretroviralen Kombinationstherapien treten bei HIV-Infizierten auch heute noch neurokognitive Störungen auf, die seit einer Konsensuskonferenz 2005 in Frascati unter dem Begriff „HAND“ (HIV-associated neuro-cognitive disorders) zusammengefasst [4] bzw. als „Frascati“-Kriterien bezeichnet werden. Man unterscheidet 3 Stufen, das HIV-assoziierte, neuropsychologische Defizit (ANPD), das milde, HIV-assoziierte neurokognitive Defizit (MND) und die HIV-assoziierte Demenz (HAD), denen bestimmte Definitionskriterien zugrunde liegen (► **Tab. 1**).

Die Diagnosen dürfen nur gestellt werden, wenn pathologische neuropsychologische Testprofile in einem Mindestabstand von 4 Wochen gleichsinnig reproduziert werden können, d. h., es müssen dieselben Tests abnorme Ergebnisse zeigen.

Anamnese, Fremdanamnese und Screening

Zur Differenzierung zwischen aktiven und inaktiven „HAND“-Stadien werden Anamnese und Fremdanamnese genutzt. Hierzu können speziell entworfene Fragebögen [5] herangezogen werden, die durch die Kombination mit Surrogatmarkern der HIV-Infektion eine gewisse Spezifität (im zitierten Fall 0,6218) erreichen.

Fragebögen wie der vorgenannte münden in einen Score, der Wahrscheinlichkeiten, neurokognitive Defizite zu haben, angibt, sodass diejenigen Patienten, die einer ausführlichen neuropsychologischen Testung unterzogen werden sollten, erfasst werden. Im Falle des vorgenannten Fragebogens ist ein Score-Wert bei > 7 prädiktiv für kognitive Einbußen.

Auch ANPD und MNCD sowie die heute vorherrschende, attenuierte Form der HAD haben negative Auswirkungen auf den Erfolg im Beruf, die Therapietreue und somit auf das Überleben der Patienten. Es wird kontrovers diskutiert, ob ein „Screening“ bei jedem HIV-positiven Patienten durchgeführt werden sollte, wie in einer Konsensuspublikation aus dem Jahr 2013 [6] empfohlen wurde, oder ob dies primär auf Patienten mit subjektiven kognitiven Defiziten zu beschränken ist.

In jedem Fall sollten vor der Einleitung weiterer diagnostischer Schritte aktiver Drogengebrauch (Urinuntersuchung) und andere psychiatrische Erkrankungen ausgeschlossen werden. Auch Nebenwirkungen der antiretroviralen Therapie (die Einnahme von Efavirenz kann zu Depressionen, einigen Publikationen zufolge [7] bei Langzeitbehandelten auch zu kognitiven Einbußen führen) müssen differenzialdiagnostisch in Betracht gezogen werden.

Diagnostische Methoden

Nach Ausschluss bzw. unter Berücksichtigung von Komorbiditäten (z. B. auch einer Hepatitis-Virus-C-Ko-Infektion) sollten HIV-positive Patienten in einem ersten diagnostischen Schritt einer neuropsychologischen Testung entsprechend den „Frascati“-Kriterien unterzogen werden, also mindestens 5 Tests absolvieren, die zeitabhängig sein und z. B. Aufmerksamkeit, psychomotorische Geschwindigkeit, mentale Flexibilität und räumlich-konstruktive Fähigkeiten erfassen sollten. Hierfür geeignet sind u. a.:

- ▶ der Trail-Making-Test Form A+B
- ▶ der Digit-Symbol-Test
- ▶ der Stroop-Colour-Word-Test
- ▶ der Wisconsin-Card-Sorting-Test
- ▶ der Grooved-Pegboard-Test sowie

die Testung der formal-lexikalischen und semantisch-kategoriel- len Wortflüssigkeit, wobei – je nach Ausstattung der Institution – auch ausgedehntere Testbatterien zur Anwendung kommen können.

Sind weniger als 2 von mindestens 5 Tests auffällig, empfiehlt sich eine Kontrolle in 6–12 Monaten, bei pathologischen Resultaten in 2 Tests in 3–6 Monaten, bei mehr als 2 pathologischen Tests ist die Diagnostik um – falls noch nicht erfolgt – eine ausführliche neuropsychologische Testung, ein kraniales Kernspin-

	keine vorbestehende Ursache	kein Delir	erworbenes Defizit in ≥ 2 kognitiven Domänen	Behinderung im Alltag
asymptomatisches neuropsychologisches Defizit (ANPD)	✓	✓	✓	nein
mildes neurokognitives Defizit (MND)	✓	✓	✓	wenig
HIV-assoziierte Demenz (HAD)	✓	✓	immer	schwer

Tab. 1 AAN-Definitionen der HIV-assoziierten neurokognitiven Erkrankungen (HAND) von 2007 [4].

Bitte durchnummerieren			Geschlecht		Alter	HCV	HBV	Drogengebr.	cART
Codenummer	-		M	W		J	N	J	N
						J	N	J	N

Fragenblock 1

Bemerken Sie seit mehr als drei Monaten Konzentrationsdefizite bei der Arbeit oder im Alltag?	Ja	Nein
Fühlen Sie sich seit mehr als drei Monaten ohne offensichtlichen Grund (Änderung Ihrer Lebensumstände) deprimiert?	Ja	Nein
Sind Sie trotz Nachtschlafs tagsüber müde?	Ja	Nein
Haben Sie seit mehr als drei Monaten Ein- und/oder Durchschlafstörungen?	Ja	Nein

Fragenblock 2

Äußern Freunde oder Verwandte spontan, Sie hätten sich in Ihrem Wesen verändert?	Ja	Nein
Sind Sie in den letzten 12 Monaten ohne physisch krank zu sein, Ihrer Arbeit fern geblieben (Gefühl: „Ich kann nicht mehr“)?	Ja	Nein

Im folgenden Abschnitt bitte Zutreffendes ankreuzen und die zugehörigen Scorewerte am Ende summieren

Subjektive Defizite	Nein	Ja, auf Nachfrage	Ja, spontan geäußerte Defizite
	0 SP	1 SP	2 SP

Alter	1 bis 25	25 bis 50	> 50
	1 SP	2 SP	3 SP

Dauer der HIV-Positivität	0 – 1 Jahr	1 – 5 Jahre	> 5 Jahre
	1 SP	2 SP	3 SP

CD4 ± Zell Nadir (/mikrol)	> 500	250 – 499	0 – 250
	1 SP	2 SP	3 SP

alternativ falls kein Nadir-Wert vorhanden:

CD4 ± Zellzahl (/mikrol)	> 500	250 – 499	0 – 250
	1 SP	2 SP	3 SP

Viruslast (Kopien/ml)	UNG	2 – 10 000	10 000 – 50 000	50 000 und mehr
	0 SP	1 SP	2 SP	3 SP

Scoresumme Σ	
--------------	--

Abb. 1 Modifiziert nach Arendt [5].

tomogramm und eine Lumbalpunktion mit Bestimmung der HI-Viruslast im Liquor sowie ggf. einem Resistenzprofil zu erweitern.

Bildgebende Diagnostik

Die kraniale Kernspintomografie ist in der klinischen Routine die Methode der Wahl; sie schließt zerebrale opportunistische Infektionen (Zytomegalie-Virus-Enzephalitiden, JC-Virus-Infektionen, Toxoplasma-gondii-Abszesse) und zerebrale Lymphome aus und weist häufig – vor allem in den T2-gewichteten und FLAIR-Sequenzen – fleckförmige Echoanhebungen in den hemisphärischen Marklagern und/oder den subkortikalen Kernstrukturen oder flächige, periventrikulär betonte, hyperintense Zonen ohne Entsprechungen in den T1-Wichtungen nach; es handelt sich bei diesen Befunden nicht um Entmarkungen, sondern um interstitielle Wasseransammlungen, die unter einer antiretroviralen Kombinationstherapie rückläufig sein können [8]. Ausgeprägte kernspintomografische Veränderungen sind im Zeitalter der cART selten geworden; in den weltweit alternden Kohorten (man rechnet damit, dass 2017 knapp über 50% aller HIV-Positiven älter als 50 Jahre sein werden) sind sie von vaskulären Erkrankungen (subkortikale arteriosklerotische Enzephalopathie) abzugrenzen, was im Einzelfall schwierig sein kann, zumal viele HIV-Patienten ein breites vaskuläres Risikoprofil haben. Hilfreich kann eine Kernspinspektroskopie (MRS) sein; man kann mit dieser Methode über reduzierte N-Acetyl-D-Aspartat-Spiegel eine

Beeinträchtigung neuronaler Zellfunktionen nachweisen, ebenso über erhöhte Gliazell-Marker (Myoinositol, Cholin) eine Zellmembrandysfunktion, eine erhöhte zelluläre „Turnover“-Rate bzw. eine Gliazellaktivierung [9]. Diese Befunde sind unter einer cART ebenfalls reversibel, allerdings nicht so schnell wie der Abfall der CD4⁺-Zellen oder der Anstieg der Liquor-Viruslast. Mit der MRS kann man auch neurotoxische Nebenwirkungen einer Langzeit-cART nachweisen [10], wobei die klinische Bedeutung dieser spektroskopischen Messergebnisse noch unklar ist.

Befunde im Liquor

Unter einer cART sind Pleozytosen und Gesamtproteinerrhöhungen meistens rückläufig, IgG-Erhöhungen und oligoklonale Banden persistieren häufig im Liquor. Allgemein akzeptierte Biomarker gibt es nicht, aber die Bestimmung der Liquor-Blut-Albumin-Ratio und des Neopterins lässt Rückschlüsse auf den Funktionszustand der Blut-Hirn-Schranke und eine intrathekale Immunaktivierung in Frühstadien der HIV-Infektion (ANPD, MNCD) zu [11, 12], ebenso wie die Bestimmung der Neurofilament-Leichtkettenproteine in Spätstadien (HAD) neuronale Zelldysfunktionen indizieren kann [13]. Die Bestimmung der HI-Viruslast im Liquor korreliert nicht immer positiv mit klinischen Symptomen oder neuropsychologischen Defiziten, ist nicht selten in Anwesenheit opportunistischer Erreger erhöht und normalisiert sich nach erfolgreicher Behandlung des jeweiligen Erregers. Etwa 10% der HIV-Infizierten zeigen im Liquor ein „viral esca-

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

pe“-Phänomen, d. h., eine Virusreplikation im Liquor trotz effektiver Suppression im Blut oder eine höhere Virusreplikation im Liquor im Vergleich zum Blut [14]. In solchen Fällen muss man eine Resistenzanalyse der Liquor-Virusvarianten durchführen lassen, um Diskordanzen erfassen und die antiretrovirale Therapie anpassen zu können (zu weiteren Einzelheiten siehe auch Abschnitt „Besonderheiten der Liquordiagnostik bei HIV-Infektion“).

Kofaktoren

Es gibt demografische und HIV- oder therapieassoziierte Kofaktoren HIV-assoziiierter Gehirnerkrankungen, die zudem durch genetische virus- oder wirtimmanente Eigenschaften, Schädel-Hirn-Traumata in der Vorgeschichte, epileptische Anfälle, Drogen- und Alkoholabhängigkeit bzw. Vitamin- oder Hormonmangelzustände beeinflusst werden können. Demografische Kofaktoren sind Alter [3], mangelnde Bildung sowie fehlender Zugang zu den modernen antiretroviralen Therapien [15]. Direkt virusassoziierte Kofaktoren sind: lange Dauer der HIV-Positivität, niedriger CD4⁺-Zell-Nadir, niedrige aktuelle CD4⁺-Zellzahlen [16], eine hohe Plasma-Viruslast [17] und zerebrale, opportunistische Infektionen in der Vorgeschichte [18]. Shiramizu et al. fanden eine gute Korrelation zwischen HAND und der Virus-DNA in infizierten Monozyten [19], therapieassoziierte Kofaktoren sind: niedrige Therapietreue, suboptimale Behandlung mit im Blut und/oder Liquor nachweisbarer Viruslast bzw. Therapieunterbrechungen [20], ein geringer „CNS-Penetration-Effectiveness“-Score [21] sowie die potenzielle Neurotoxizität der antiretroviralen Therapie [22].

Kandidatengene mit einer Korrelation zu neurokognitiven Defiziten sind das Mannose bindende Lectin-2=MBL2 und APOE e4 [23], virale Gene mit Bezug zur Kognition sind die CD4⁺-binding site des envelope-Gens, das Transaktivatorgen („tat“) und das „viral protein“ (Vpr).

Komorbiditäten

Richtunggebende Komorbiditäten für die Entwicklung neurokognitiver Störungen sind psychiatrische Erkrankungen, insbesondere Depressionen, die präexistent sein, infektionsassoziiert auftreten oder Therapiefolge sein können, Hepatitis-Virus-C-Konfektionen, eine floride Syphilis, kardiovaskuläre Ereignisse in der Vorgeschichte bzw. ein breites vaskuläres Risikoprofil, Anämien oder Thrombozytopenien [24], das Immun-Rekonstitutions-Syndrom (IRIS) und neurodegenerative Erkrankungen, die zudem wichtige Differenzialdiagnosen beim alternden HIV-Patienten sind. Komorbiditäten beeinflussen das Auftreten HIV-assoziiierter neurokognitiver Störungen so deutlich, dass sie im Rahmen der „Frascati-Kriterien“ Berücksichtigung finden, d. h., sie sind zusätzlich zu vermerken (zu weitere Einzelheiten siehe Abschnitt „Depressive Episoden, Bedeutung von Komorbiditäten“).

Differenzialdiagnosen

Die wichtigsten Differenzialdiagnosen sind neurodegenerative (M. Alzheimer, M. Pick, u. a.), vaskuläre und prioneninduzierte Demenzen. Sie sind durch klinische und neuropsychologische Untersuchungen sowie durch den gezielten Einsatz technischer Zusatzmethoden (EEG, Bildgebung und Liquoranalysen) abzugrenzen. So haben Alzheimer-Kranke Hirnwerkzeugstörungen, die bei Patienten mit einer HIV-assoziierten Demenz – wie oben bereits erwähnt – selten zu finden sind. Die Positronen-Emissions-Tomografie zeigt bei Alzheimer-Patienten den kortikalen Hypometabolismus, aber keine subkortikalen Stoffwechselveränderungen, wie sie für die HIV-assoziierte Demenz typisch sind

(initial Hyper-, im Vollbild der Demenz Hypometabolismus). Liquorbefunde differenzieren nicht, da erhöhte Tau-Proteine und ein vermindertes Amyloid Aβ42 bei beiden Erkrankungen vorkommen können.

Am schwierigsten ist eine vaskuläre Demenz von HIV-assoziierten Veränderungen abzugrenzen, solange sie nicht mit Schlaganfällen einhergeht, sondern sich als subkortikale, arteriosklerotische Enzephalopathie (SAE) präsentiert, zumal HIV-Patienten nicht selten ein therapieinduziertes, metabolisches Syndrom haben. Sorgfältige MRT-Analysen des Verteilungsmusters der subkortikalen Herde (bei HIV-Patienten liegt der Schwerpunkt in den subkortikalen Kernstrukturen) können hier hilfreich sein.

Andere Demenzformen sind durch charakteristische klinische Symptome (M. Pick, Prionenerkrankungen) mit entsprechenden Zusatzbefunden (z. B. EEG-Rademacher-Komplexe bei Prionenerkrankungen) leichter zu differenzieren.

Therapie

Die Behandlungsmöglichkeiten HIV-assoziiierter neurokognitiver Störungen umfasst die antiretrovirale Therapie, die den CPE-Score [21] berücksichtigen sollte. Es ist sinnvoll, bei Auftreten multiresistenter Virusvarianten im Blut auch im Liquor entsprechende Untersuchungen durchzuführen, falls die Kopienzahlen in diesem Kompartiment ausreichend sind (für die meisten Laboren gilt: mindestens 100 c/ml).

Als adjuvante Therapie ist Memantin zur Behandlung der HAD in verschiedenen Studien als positiv bewertet worden, besitzt jedoch keine Zulassung und muss daher ggf. als individueller Heilversuch eingesetzt werden.

HIV-assoziierte Polyneuropathien und Myopathien

Das periphere Nervensystem stellt mit die häufigste HIV-assoziierte Organbeteiligung dar. Neben der klassischen, distal-symmetrischen, HIV-assoziierten Polyneuropathie (DSP) treten in vermehrte Ausmaß immunogen vermittelte Neuropathien oder Myopathien auf. Toxische Neuropathien entstehen durch den langjährigen Einsatz antiretroviraler Substanzen (antiretroviral toxische Neuropathien=ATN), resultieren aber auch aus der Anwendung von Chemotherapeutika bei der Behandlung von Tumorerkrankungen z. B. durch Vincristin. Die distal-symmetrische Polyneuropathie mit sensiblen Defiziten und Reizsymptomen stellt die häufigste Manifestation dar. Da einheitliche Diagnosekriterien fehlen, schwanken die Angaben zur Prävalenz zwischen 30 und 60% [25]. Die Mehrzahl der Patienten mit einer ATN entwickelt diese innerhalb der ersten 3 Monate nach Einnahme einer antiretroviral-toxischen Substanz, während nach ca. einjähriger beschwerdefreier Einnahme keine ATN mehr zu erwarten ist [26]. Typische Substanzen, die eine ATN verursachen können, sind neben Stavudin und Didanosin auch die Proteaseinhibitoren [27]. Die ATN als auch die HIV-DSP zeigen ähnliche klinische Charakteristika mit dem neuropathischen Schmerz als verbindendes Element. Eine gemeinsame Grundlage scheint eine Schädigung der Neurone im dorsalen Spinalganglion (DRG) durch virale Proteine und proinflammatorische von HIV-infizierten Makrophagen produzierten Substanzen zu sein [28]. Tiermodelle der kombinierten NRTI/HIV-gp120-Protein-induzierten Neuropathie konnten ähnliche molekulare Mechanismen herausarbeiten. Diese umfassen neben proinflammatorischen Zytokinen, Chemokine, oxidativen Stress, MAPK und Veränderungen der Kalziumhomöostase [29]. Therapien des HIV-induzierten

neuropathischen Schmerzes werden daher in der Zukunft v.a. auch diese Punkte adressieren. Die Chemokine MCP1 und SDF1 und deren Rezeptoren CCR2 und CXCR4 scheinen eine relevante Rolle zu spielen [30]. Mittels des CXCR4-Antagonisten AMD3100 konnte neuropathischer Schmerz im Tiermodell positiv beeinflusst werden [31]. Ein anderer neuer und vielversprechender experimenteller Ansatz ist die Neutralisation von TNF- α über lösliche neutralisierende TNF- α -Rezeptoren [32] und damit verbunden die signifikante Reduktion einer mechanischen Allodynie im Nagermodell. Bisherige, in der Klinik zur Anwendung kommende symptomatische Therapien beschränken sich jedoch auf den Einsatz von Gabapentin [33], Pregabalin, Lamotrigin bei der ATN, Amitriptylin, Duloxetin und Opiate [34]. Auch topische Substanzen wie 8% Capsaicin sind signifikant wirksam und besitzen keine Interaktionen mit anderen Substanzen [35]. Eine Wirksamkeit der kombinierten antiretroviralen Therapie (cART) bei Vorliegen einer HIV-DSP konnte unabhängig von einer kleinen Fallserie [36] bisher nicht belegt werden.

Auch wenn systematische Untersuchungen fehlen, existieren Fallserien, die implizieren, dass HIV-Infizierte ein erhöhtes Risiko für immunvermittelte, demyelinisierende Neuropathien aufweisen, welche akut (AIDP) oder chronisch (CIDP) verlaufen können [37, 38]. Dies sollte differenzialdiagnostisch bei Patienten mit relevanter motorischer Beeinträchtigung erwogen werden. Wie auch bei den nicht HIV-assoziierten Varianten zeigen sich elektrophysiologisch Hinweise auf eine erworbene Demyelinisierung mit dem Nachweis von Leitungsblöcken oder aber temporaler Dispersionen. Eine komorbide, sensible, HIV-assoziierte Neuropathie (HIV-DSP oder ATN) kann das typische klinische Erscheinungsbild unterlagern. Da bereits ca. zwei Drittel der HIV-Infizierten unabhängig von neurologischen Symptomen ein entzündliches Liquorsyndrom aufweisen, findet sich dies entsprechend überzufällig häufig und weicht somit vom typischen Liquorbefund einer isolierten Blut-Liquor-Schrankenstörung ab. Allerdings sollte die Pleozytose 50 Zellen/ μ l nicht überschreiten. Patienten mit einem weit fortgeschrittenen Immundefektsyndrom mit CD4-Helferzellen $<50/\mu$ l und akuten bis subakuten, häufig aufsteigenden Paresen sollten immer auch eine breite Liquordiagnostik bzgl. einer opportunistischen Infektion oder oder Tumorerkrankung, insbesondere einer Zytomegalievirusinfektion bzw. eines Lymphoms, erhalten.

Therapien orientieren sich an den nicht HIV-assoziierten, immunogenen Neuropathien und umfassen intravenöse Immunglobuline bzw. Plasmapheresen für die AIDP bzw. zusätzlich auch Kortikosteroide für die CIDP [25].

Seltener, aber klinisch relevant sind peripher-nervöse Erkrankungen, die mit einer motorischen Tetrasymptomatik und häufig assoziierten Myalgien einhergehen. Differenzialdiagnostisch sollte bei diesen Patienten an eine erworbene mitochondrial toxische Myopathie auf dem Boden einer langjährigen Nukleosidase-Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI) enthaltenden, antiretroviralen Therapie gedacht werden. Elektromyografisch zeigen sich häufig allenfalls minimale myopathische Veränderungen, nicht selten ein Normalbefund. Die Kreatinphosphokinase ist häufig normal oder nur gering erhöht. Um diese Verdachtsdiagnose zu bestätigen, ist zumeist eine Muskelbiopsie notwendig, welche in der COX/SDH-Färbung oder aber elektronenmikroskopisch typische Veränderungen zeigt. Details gehen über den Anspruch dieser Zusammenfassung hinaus und sind in einem aktuellen Review zusammengefasst [39].

Tab. 2 Husstedt (modifiziert nach [41]). Psychiatrische Nebenwirkungen antiretroviraler Medikamente [Fachinformation zum jeweiligen Produkt auf den Webseiten der EMA].

Nebenwirkungen	Arzneimittel
Depression, Nervosität, emotionale Labilität	AZT, d4T, 3TC, ABC, FTC, EFV, alle PIs, MVC, RAL, RLP
Schlaflosigkeit	d4T, 3TC, ABC, FTC, EFV, MVC, alle PIs, RAL, RLP
Suizidgedanken	EFV, NFV, RAL
Euphorie, Manie, aggressive Reaktionen	EFV, RTV
Angst, Konfusion, Verwirrtheit	AZT, d4T, ABC, EFV, SQV, NFV, RTV, LPV, RAL
Depersonalisation, Halluzinationen, paranoide Reaktionen, Psychosen	EFV, RTV
abnormales Denken/Träume	d4T, ABC, FTC, EFV, RTV, LPV, TPV, RAL, RLP

Abkürzungen: ABC = Abacavir; AZT = Azidothymidin; d4T = Stavudin; EFV = Efavirenz, FTC = Emtricitabin; LPV = Lopinavir, NFV = Nelfinavir; PI = Protease-Inhibitor; RTV = Ritonavir; SQV = Saquinavir; TPV = Tipranavir; 3TC = Lamivudin; MVC = Maraviroc; RAL = Raltegravir; RLP = Rilpivirin

Depressive Episoden

Eine Studie in Dänemark ergab, dass 38% der Studienteilnehmer unter Symptomen einer Depression litten und bei 26% eine schwere Depression festgestellt wurde, was die Wahrscheinlichkeit, die Einnahme von cART zu vergessen, wesentlich erhöht [40, 41]. Depressive Episoden sind oft ein Grund für eine mangelhafte Adhärenz und korrelieren mit einer höheren Viruslast [40, 41].

Leichte depressive Episoden treten bei 25% der Patienten auf, schwere depressive Episoden bei 14% [42]. Auslöser für psychische Störungen können die HIV-Infektion sowie Antibiotika und antiretrovirale Medikamente sein (► **Tab. 2**).

Frauen sind von depressiven Episoden häufiger betroffen und weisen dann eine doppelt so hohe Wahrscheinlichkeit auf, an Aids zu versterben [43]. Ob unter Efavirenz ein erhöhtes Suizidrisiko besteht, wird momentan kontrovers diskutiert [44]. Viele Patienten mit depressiven Episoden erleben meist diffuse körperliche Beschwerden oder Schmerzen als im Vordergrund stehend. Niedergeschlagenheit und Angst werden dagegen primär nur in 7% bzw. 4% der Fälle angegeben. Weitere unspezifische Symptome, hinter denen sich eine depressive Episode verbergen kann, sind z.B. verminderte körperliche Leistungsfähigkeit, diffuse, schlecht lokalisierbare Schmerzen, Verdauungsbeschwerden, Schlafstörungen und Schwindel [45]. Nach Abklingen der Depression sollte die Behandlung noch weitere 3–6 Monate fortgesetzt und im Anschluss langsam ausgeschlichen werden [46]. Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) werden gegenüber tri- oder tetrazyklischen Antidepressiva oft bevorzugt, weil sie wesentlich weniger Nebenwirkungen aufweisen [41, 46, 47]. Für Serotonin-Wiederaufnahmehemmern ist belegt, dass sie die Adhärenz auf das Niveau von Patienten ohne depressive Episode erhöhen [47–49].

Es ist Standard, die medikamentöse Therapie durch psychotherapeutische Verfahren und den Kontakt zu Selbsthilfegruppen (z. B. AIDS-Hilfe) zu ergänzen [41].

Opportunistische Infektionen und inflammatorisches Immunrekonstitutionssyndrom (IRIS)

In den letzten Jahren kam es infolge der verbesserten systemischen Therapie mit Einführung neuerer Substanzen und Kombinationstherapien (cART) zu einem deutlichen Rückgang der opportunistischen Infektionen des zentralen oder peripheren Nervensystems [50]. Etwa ein Drittel der Infektionen treten bei CD4⁺-Zellzahlen unter 200/μl auf. Eine hohe HI-Viruslast über 100 000 RNA-Kopien/ml ist ein unabhängiger Risikofaktor für die Entstehung einer opportunistischen ZNS-Infektion. In den letzten Jahren werden jedoch vermehrt atypische Verläufe opportunistischer ZNS-Infektionen beobachtet. Zudem scheint es gerade nach Initiierung einer cART häufig zu entzündlichen Erkrankungen des zentralen und peripheren Nervensystems, aber auch innerer Organe zu kommen. Die daraus resultierenden Erkrankungen können inflammatorische Immunrekonstitutionssyndrome (IRIS) sein [51, 52]. Diese IRIS sind teilweise sehr schwer von der eigentlichen opportunistischen Infektion abzugrenzen, sodass häufig ein diagnostisches und daraus resultierend therapeutisches Dilemma entsteht. In diesen Fällen ist eine stereotaktische Biopsie oft indiziert und wegweisend.

Opportunistische Infektionen

Neuere Kohortenstudien zeigen, dass die Inzidenz opportunistischer Infektionen bei HIV-Patienten geringer geworden ist. So konnte die UK Collaborative HIV Cohort (CHIC) Study nachweisen [53], dass die Inzidenz aller ZNS-Komplikationen inklusive der opportunistischen Infektionen von 13,1/1000 Patientenjahre im Jahr 1996/1997 auf 1,0/1000 Patientenjahre in 2006/2007 drastisch abnahm [53]. Die häufigsten Infektionen waren die progressive multifokale Leukoenzephalopathie (PML) (0,7/1000 Patientenjahre), die Toxoplasma-Enzephalitis (0,4/1000 Patientenjahre) gefolgt von der Kryptokokken-Meningitis (0,2/1000 Patientenjahre).

Ein kürzlich publiziertes Review [54] wies darauf hin, dass sich die Epidemiologie der opportunistischen Infektionen aber auch je nach Region sehr unterscheiden kann. So gehört z. B. die tuberkulöse Meningitis in Afrika zu den häufigsten Infektionen bei HIV-positiven Patienten. Die Kryptokokken-Meningitis ist weltweit mit mehr als 1 Million Fälle und 625 000 Toten pro Jahr eine der häufigsten Pilzinfektionen des Gehirns. In der Therapie blieb zum einen unklar, ob die Kombinationstherapie Amphotericin B und Flucytosin besser wirksam ist als die Monotherapie mit Amphotericin B. Zudem ist Flucytosin nicht in allen Teilen der Welt problemlos erhältlich, sodass Fluconazol bereits in der Induktionstherapie eine billigere und besser erhältliche Therapie darstellen könnte. In einer kürzlich publizierten Studie wurde untersucht, ob Amphotericin B + Flucytosin oder Amphotericin B + Fluconazol der Monotherapie mit Amphotericin B überlegen ist [55]. Die Mortalität lag nach 14 und 70 Tagen in der Gruppe, die die Kombinationstherapie mit Amphotericin B + Flucytosin (Gruppe 1; 15 bzw. 30 Todesfälle; OR für Überleben 0,85 bzw. 0,69) erhielt, signifikant niedriger als bei der Monotherapie mit Amphotericin B (Gruppe 2; 25 bzw. 44 Todesfälle, OR für Überleben 0,75 bzw. 0,56) und der Kombinationstherapie Amphotericin B und Fluconazol (Gruppe 3; 20 bzw. 33 Todesfälle, OR für Überleben 0,80 bzw. 0,67). Nach dieser doppelblind-randomisierten Studie ist die Kombinationstherapie Amphotericin B plus Flucytosin in der Induktionsbehandlung der Kryptokokken-Meningitis bei HIV-erkrankten Patienten somit effektiver als die Monotherapie mit Amphotericin B, die Kombinationstherapie Amphotericin B + Flu-

conazol ist hingegen der Monotherapie mit Amphotericin B nicht überlegen.

Neue Ergebnisse gab es zu prädisponierenden Faktoren für die Entstehung einer PML unter HIV. So zeigte eine kürzlich veröffentlichte Studie, dass bei Patienten mit PML L-Selectin (CD62L) auf CD4⁺-Zellen geringer exprimiert ist als bei HIV-Patienten ohne PML [56]. Insofern könnte L-Selectin eventuell zukünftig als Biomarker für die Risikobestimmung der Entwicklung einer PML dienen.

Inflammatorisches Immunrekonstitutionssyndrom (IRIS)

Infektiöse IRIS entstehen auf dem Boden einer aktiven oder subklinischen opportunistischen Infektion. Infektiöse IRIS sind bei Weitem die häufigste Manifestation des IRIS. Dies scheint v. a. dann der Fall zu sein, wenn die zugrunde liegende Infektion sehr ausgeprägt ist [51]. Durch ein infektiöses IRIS entsteht klinisch häufig ein Bild, welches nicht oder nur sehr schwer von einer gewöhnlichen opportunistischen Infektion zu unterscheiden ist. Die bisher berichteten atypischen Infektionen, die auftreten, finden sich nach Infektion mit Mycobacterium-avium-Komplex (MAC), Mycobacterium tuberculosis, Cryptococcus neoformans, Pneumocystis carinii, Hepatitis B und C, Zytomegalievirus, Varicella-zoster-Virus, Herpes-simplex-Virus und JC-Virus. Darüber hinaus scheint es noch eine ganze Reihe sehr seltener infektiöser IRIS, z. B. nach Infektion mit Toxoplasma, Parvovirus Typ B19 oder Chlamydia trachomatis zu geben.

Bei wenigstens 18% der Patienten mit der Erstdiagnose einer PML kam es zu einem unerwarteten atypischen Verlauf [54]. Bei einem Teil der Patienten ergab die Kernspintomografie des Gehirns Kontrastmittelanreicherungen innerhalb der Läsionen, welches vor der cART-Ära ein eher seltener Befund war. In autopsischen Untersuchungen ergaben eine perivaskuläre Infiltration gerade von CD8⁺-Zellen, Monozyten und Plasmazellen, was auf ein IRIS als Ursache der raschen Progression mancher PML-Fälle schließen lässt [51, 52, 57]. Eine andere Studie zeigte, dass die PML-IRIS dadurch hervorgerufen wird, dass CD8⁺-Zellen die Dissemination von JC-Viren zwar reduzieren, es dabei aber zum Verlust von Oligodendrozyten und zu einer Demyelinisierung kommt [58]. Es gibt momentan keine sichere Methode, die Verschlechterung einer PML durch den natürlichen Krankheitsverlauf von der Verschlechterung durch ein IRIS zu unterscheiden [52, 59]. Möglicherweise können die Bestimmung der quantitativen JC-Viruslast im Liquor und der Verlauf dieser Viruslast unter Therapie ausschlaggebend sein.

In der Zeit vor cART verursachte die Infektion mit Cryptococcus neoformans zumeist eine sehr ausgeprägte Meningitis, die bei vielen Patienten nur schlecht durch eine antimykotische Therapie beherrschbar war. Unter cART werden jetzt häufig Patienten beobachtet, bei denen es zu einer ungewohnt hohen Zellzahl im Liquor bei einer Kryptokokken-Meningitis kommt. Wie bei allen Patienten mit einem infektiösen IRIS scheint dies v. a. bei den Patienten zuzutreffen, die eine gute Immunrekonstitution haben, d. h. einen raschen Anstieg der CD4⁺-Zellen und einen raschen Abfall der Viruslast im Blut [60]. Neben der Verschlechterung einer Kryptokokken-Meningitis kann es auch zu einer sehr ausgeprägten Lymphadenitis kommen. In Einzelfällen wurde nach einer Gabe von Kortikosteroiden eine Verbesserung des kryptokokkenassoziierten infektiösen IRS berichtet [61, 62].

Es ist derzeit noch nicht gut beantwortet, wie man therapeutisch auf das Vorliegen einer infektiösen IRIS reagieren kann. Nach Einzelfallberichten und kleineren Fallsammlungen kommt es nach der Gabe von Kortison, das theoretisch zur Suppression des über-

schießenden Immunprozesses führen könnte, zu keiner sicheren Verbesserung infektiöser IRIS. Es gibt Hinweise, dass die Unterbrechung oder Modifizierung einer cART ein besseres Outcome zumindest bei der JC-Virus-assoziierten IRIS erreichen kann. Eine allgemeine Therapieempfehlung lässt die derzeitige Studienlage jedoch nicht zu. Inwieweit neuere Substanzen wie der Entry-Inhibitor Maraviroc, der als selektiver Inhibitor den menschlichen Chemokinrezeptor CCR5 blockiert, zu einer Verminderung der PML-IRIS führen könnte, ist bei Patienten mit HIV noch nicht untersucht. Bei Patienten mit multipler Sklerose und PML-IRIS gibt es jedoch erste Hinweise, dass dies eine wirksame Therapie darstellen könnte [62].

Bei der Behandlung opportunistischer Infektionen des ZNS ist das Risiko in Korrelation zum Immunstatus, ein IRIS zu entwickeln, zu berücksichtigen. Dieses Risiko scheint für die opportunistischen Infektionen des ZNS unterschiedlich zu sein [63].

Bedeutung von Komorbiditäten

Durch die in den letzten Jahrzehnten deutlich zunehmende Lebenserwartung und verbesserte Lebensqualität HIV-Infizierter treten Komorbiditäten immer mehr in den Vordergrund. Zum einen gewinnen „klassische“ Ko-Infektionen wie Hepatitis C oder Lues neue Beachtung, zum anderen werden auch andere alters- und nichtinfektiologisch bedingte Komorbiditäten wie Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Osteoporose oder Krebs zu einem wichtigen Faktor. In der guten Kontrolle der Komorbiditäten entscheidet sich zum jetzigen Zeitpunkt häufig die Lebensdauer und Lebensqualität des einzelnen Patienten. Dies wird uns in Zukunft sicher noch häufiger beschäftigen und liegt zu großen Teilen auf internistischem und neurologischem Fachgebiet.

Die altersassoziierten, nicht übertragbaren Komorbiditäten beinhalten kardiovaskuläre Erkrankungen, Diabetes mellitus, chronische Lebererkrankungen, eingeschränkte Nierenfunktion und verschiedene Krebsformen sowie Osteoporose. 2008 waren über 50% der mit HIV infizierten Patienten in den USA über 50 Jahre alt [64]. Es wird angenommen, dass sich die Zahl der älteren HIV Patienten innerhalb der nächsten Dekade verdoppelt. Zwischen 50 und 70% der HIV-positiven Patienten hatten mindestens eine Komorbidität [65]. Hierbei ist besonders brisant, dass HIV-positive Patienten diese altersassoziierten, also „normalen“ Alterserkrankungen zwischen 5 und 10 Jahre früher bekommen als eine alters- und geschlechtsgemachte Vergleichsgruppe aus der Allgemeinbevölkerung [66]. Auch wenn man Rauchen, Substanzgebrauch und andere „Life-style“-bedingte Risikofaktoren aus diesem Vergleich herausnimmt, haben HIV-positive Patienten ein deutlich erhöhtes Risiko früher einen Herzinfarkt oder Schlaganfall zu erleiden als ihre HIV-negativen Altersgenossen [66]. Eine aktuelle Metaanalyse über 5 Studien mit insgesamt 89 713 Teilnehmern zeigte, dass innerhalb von 5 Jahren Follow-up 1245 ischämische Schlaganfälle bei im Durchschnitt 46(46–50)-jährigen, überwiegend (70%) männlichen Patienten auftraten [67]. Neben den klassischen Risikofaktoren wie Alter, arterielle Hypertonie, Rauchen, Hyperlipidämie und Vorhofflimmern konnte auch die RNA-Viruslast (Odds Ratio 1,10 [1,04–1,17]) im Serum und eine CD4⁺-Helferzellzahl unter 200/μl als unabhängige Risikofaktoren identifiziert werden [68]. Die Ursache für diese frühen kardiovaskulären Komplikationen bleibt weiterhin spekulativ. Eine vorzeitige oder übermäßige exogene Glykierung (Advanced Glycation Endproduct) von Proteinen, Lipiden und DNA wurde als Ursache für die vorzeitigen Alterungsprozesse disku-

tiert. Eine erhöhte exogene Glykierung wurde bei HIV-negativen Patienten mit erhöhtem kardiovaskulären Risiko nachgewiesen. Als ein unabhängiger Risikofaktor wurden die Dauer der HIV-Infektion (OR 1,2 pro 5 Jahre) und der antiretroviralen Therapie (OR 1,35 pro 5 Jahre) identifiziert [68, 69].

HIV-positive Patienten haben ein höheres Risiko, bestimmte Krebsformen zu entwickeln als HIV-negative Menschen [70]. Hierbei unterscheiden sich AIDS-definierende Krebsformen wie das Kaposi-Sarkom oder das Non-Hodgkin-Lymphom von nicht AIDS-definierenden Formen wie Lungenkarzinomen, Analkarzinomen, Leberkarzinomen und nicht-Melanom-bedingten Hauttumoren [71]. In den westlichen Industrieländern mit breitem Zugang zu medizinischer Versorgung und antiretroviraler Therapie sind selbstverständlich die nicht AIDS-definierenden Tumoren bedeutsamer. Eine große Rolle spielen hier die virusassoziierten Tumoren, z. B. in der Leber durch Hepatitis B und C, aber auch im Anal- und Genitalbereich durch humane Papillomaviren und die HIV-Infektion selbst, die durch die Immunsuppression und Inflammation die Entwicklung von Tumoren begünstigen soll [72]. Verhaltensfaktoren wie Rauchen (Lungenkarzinome), Alkoholmissbrauch (Leber- und Pankreaskarzinome) und vermehrte UV-Exposition (Hauttumoren) spielen ebenfalls eine Rolle [70]. Aufgrund gleicher Transmissionswege kommen HIV/HCV-Doppelinfektionen häufig vor. In Deutschland sind ca. 10 000 (15% aller HIV-Patienten), in den USA 240 000 (30% aller HIV-Infizierten) mit HCV koinfiziert [73]. Die wenigsten dieser Patienten sind adäquat therapiert und es wird angenommen, dass eine HCV-Koinfektion mit einem beschleunigten Verlauf der HIV-Infektion bei unbehandelten Patienten assoziiert sein könnte [74]. Neurologische Symptome finden bei HCV-Patienten mehr und mehr Beachtung.

Nach Einführung einer Meldepflicht für die Diagnose „Syphilis“ stieg die Zahl der Meldungen stark an, wobei in Deutschland in den letzten Jahren im Schnitt ca. 3500 Erkrankungen pro Jahr registriert wurden [75]. Es wird angenommen, dass ca. 80% aller Fälle durch sexuelle Kontakte zwischen Männern auftreten (MSM), sodass bei vielen eine Koinfektion HIV/Lues besteht. Der Verlauf der Lues unterscheidet sich bei HIV-Infizierten von Patienten ohne HIV-Infektion, wobei der Verlauf bei Patienten mit HIV-Infektion wesentlich schneller ist und seltene Manifestationen wie Papillitis, Retinitis, Uveitis und Vaskulitis bereits sehr früh auftreten [76].

Besonderheiten der Liquordiagnostik bei HIV und Aids

Als neueres Verfahren der Liquoranalyse bei immunologischen Erkrankungen wie auch HIV und Aids gewinnt die Durchflusszytometrie zunehmend an Bedeutung [76, 77]. Durchflusszytometrische Analysen der Liquorzellen zeigen, dass die Pleozytose bei der HIV-Infektion mit Ausnahme von CD4⁺-T-Zellen alle Lymphozytensubpopulationen erfasst. Die Hauptkomponente nehmen dabei CD8⁺-T-Zellen ein. Die CD4:CD8-Ratio ist im Liquor analog zum peripheren Blut stark erniedrigt. Darüber hinaus finden sich vermehrt NK-Zellen, B-Zellen und Plasmazellen. Außerdem lassen sich aktivierte CD16⁺CD69⁺Monozyten im Liquor nachweisen [77]. Höhere Gesamtleukozytenzahlen (> 50/μl) weisen auf andere HIV-assoziierte Erkrankungen wie opportunistische Infektionen hin, insbesondere, wenn die Zahl peripherer CD4⁺-T-Zellen unter 200/μl sinkt. Dabei ist zu beachten, dass eine Schrankensörung und oligoklonale Banden generell nicht zwischen primä-

ren HIV-Neuromanifestationen und opportunistischen Infektionen differenzieren können [78, 79].

Opportunistische Infektionen

Wegweisend für eine sekundäre Neuromanifestation kann neben der Liquorzellzahl der Nachweis einer humoralen Reaktion von IgG, IgA und IgM sein, die bei opportunistischen, HIV-assoziierten ZNS-Infektionen in etwa der Hälfte der Fälle vorhanden ist. Diagnostisch entscheidend ist aber immer der direkte Erregernachweis aus dem Liquor, der wegen der unzuverlässigen Ausbildung einer spezifischen humoralen Immunantwort der Berechnung eines erregerspezifischen Antikörper-Indexes deutlich überlegen ist. Bei opportunistischen Infektionen bei HIV und Aids kommt daher der Detektion mikrobieller Genomsequenzen mittels Polymerasekettenreaktion (PCR) eine besondere diagnostische Bedeutung zu.

Eine Zytomegalie-Enzephalitis (CMV) tritt in der Regel bei CD4⁺-T-Zellzahlen von <50/μl auf. In der Akutphase findet sich im Liquor häufig zunächst eine milde granulozytäre Pleozytose mit einer Erhöhung des Liquorproteins und normalen bis leicht erniedrigten Glukosewerten. Erst später zeigt sich das für virale Infektionen typische lymphomonozytäre Zellbild. Die CMV-Infektion kann mit hoher Sensitivität (80–90%) und Spezifität (90–95%) mittels PCR nachgewiesen werden. Sehr sensitive PCR-Protokolle mit einer Nachweisgrenze <10 Kopien/ml Liquor können zur Differenzierung einer latenten von einer floriden CMV-Infektion herangezogen werden [80, 81].

Für den Nachweis des JC-Virus, dem Erreger der PML, liegt die Spezifität der PCR bei annähernd 90–100% und die Sensitivität bei 70–90%, mit ultrasensitiven Techniken sogar bei 95%. Die Sensitivität des Assays kann kritisch für die Diagnose einer PML sein. Eine negative Liquor-PCR schließt daher eine PML nicht aus. Eine Hirnbiopsie kann zur Sicherung der Diagnose erforderlich sein [82].

Das Risiko für die Entwicklung primärer ZNS-Lymphome steigt in späteren Krankheitsstadien einer HIV-Infektion an. Da diese fast immer mit einer Epstein-Barr-Virus (EBV)-Infektion assoziiert ist, hat die EBV-Diagnostik einen hohen Stellenwert bei primären ZNS-Lymphomen von AIDS-Patienten. Die EBV-DNA lässt sich mit einer Sensitivität von 80–90% und einer Spezifität von 80–95% im Liquor nachweisen [83, 84].

Auch bei opportunistischen Pilzinfektionen, allen voran bei der Kryptokokkenmeningitis, sind die Routineliquorparameter diagnostisch nicht wegweisend. Häufig findet sich eine Erhöhung des Liquordrucks >50 cmH₂O als Ausdruck einer Liquorzirkulationsstörung. Die Glukose ist in der Regel erniedrigt, das Liquoreiweiß erhöht. Die Methode der Wahl für die rasche und zuverlässige Diagnose der Kryptokokkenmeningitis ist die Mikroskopie des nativen Liquors im Tuschepräparat innerhalb einer Stunde nach Punktion. Sie weist den Erreger durch Darstellung der charakteristischen bekapselten Hefezellen in 80–90% der Fälle nach. Beweisend für eine Kryptokokkose des Nervensystems ist der Latex-Antigen-Schnelltest zum Nachweis von Kapselpolysaccharid von *C. neoformans* bzw. *C. gattii* oder die Kultur der Erreger. Jeder Antigennachweis – unabhängig von der Höhe des Titers – ist bis zum Beweis des Gegenteils als Zeichen einer bestehenden oder kürzlich abgelaufenen Kryptokokkose zu werten [85, 86].

Eine weitere, typische opportunistische Infektion ist die Neurotuberkulose. Im Liquor finden sich ein deutlich erhöhtes Eiweiß bis 1000 mg/dl bei primär spinaler Krankheitslokalisation, eine mäßige Zellzahlerhöhung bis 300/μl mit überwiegend lymphozytärem, initial gemischtzelligem Zellbild mit polymorphkerni-

gen und mononukleären Zellen sowie eine erniedrigte Liquorglukose (Liquor/Blut <0,5) bei erhöhtem Liquorlaktat. Der Anteil an eosinophilen Granulozyten kann bis zu 20% ausmachen. Eine Schrankenfunktionsstörung sowie eine intrathekale IgA-Synthese (QIgA>QIgG) gelten als charakteristisch. Die Sensitivität der Mikroskopie nach Ziehl-Neelsen liegt bei weniger als 10% und die Chance auf eine kulturelle Erregeranzucht bei weniger als 20%. Am sensitivsten ist noch der PCR-Nachweis von mykobakterieller Nukleinsäure mit maximal 50% Sensitivität bei repetitiven Untersuchungen [87, 88].

Nicht selten findet sich eine Koinfektion mit *Treponema pallidum* bei HIV-Patienten. In erster Linie handelt es sich um eine syphilitische Meningitis oder eine meningovaskuläre Syphilis. Im Liquor zeigen sich eine mäßige Pleozytose mit durchschnittlichen Zellzahlen von 70/μl, leicht erhöhte Eiweiß- sowie erniedrigte Glukosewerte. Die serologische Diagnostik erfolgt nach einem Stufenschema. Als Suchtest wird die *Treponema-pallidum*-Partikel-Agglutination (TPPA) oder ein IgG-spezifischer Enzymimmunoassay (IgG-EIA) eingesetzt. Es schließt sich als Bestätigungstest der *Treponema-pallidum*-Antikörper-Fluoreszenz-Test (FTA-Abs-IgG) bzw. ein spezifischer IgG-Immunoblot an. Zur Verlaufskontrolle und Hinweis auf die Akuität der Infektion dienen der VDRL-Test („venereal research laboratory test“) oder der FTA-Abs-IgM, IgM-EIA bzw. Immunoblot. Die Abgrenzung gegenüber kreuzreagierenden Borrelienantikörpern gelingt mithilfe spezifischer Immunoblots mit hoher Zuverlässigkeit. Der Nachweis einer intrathekalen *Treponemen*antikörpersynthese wird durch die Bestimmung des intrathekal produzierten *Treponema-pallidum*-Antikörper-Index ITpA geführt. Dabei sind ITpA-Werte über 3,0 beweisend für eine intrathekale Antikörpersynthese gegen *Treponemen*. Der Nachweis einer intrathekalen Synthese von *Treponemen*-Antikörpern spricht aber nicht immer für das Vorliegen einer floriden Neuroloues. Auch bei ausgeheilten bzw. ausreichend therapierten Residualzuständen persistiert eine intrathekale Antikörpersynthese oft über Jahre. Zur Beurteilung der Krankheitsaktivität und Therapiebedürftigkeit sind daher auch nicht erregerspezifische Kriterien wie die Zellzahl und -differenzierung im Liquor sowie die Schrankenfunktion zu berücksichtigen. Nach erfolgreicher antibiotischer Therapie sind Zellzahl und Schrankenfunktionsstörung innerhalb von Wochen bis Monaten, der VDRL und das *Treponemen*-IgM innerhalb eines Jahres rückläufig [91, 92].

Die zerebrale Toxoplasmose ist eine der häufigsten opportunistischen Infektionen bei Patienten mit AIDS und einer CD4⁺-T-Zellzahl <100/μl. Die Toxoplasma-PCR hat nur geringe bis moderate Sensitivität (12–64%), wobei die Spezifität bei annähernd 100% liegt. Ein negativer Befund schließt eine zerebrale Toxoplasmose nicht aus, sodass im Verdachtsfall und passender MRT-Bildgebung eine Therapie eingeleitet werden sollte [91, 92].

Biomarker der HIV-Infektion

Einen hohen Stellenwert für die Beurteilung des Krankheits- bzw. Therapieverlaufs nimmt die Analyse spezifischer Biomarker ein [93, 96]. Ein wertvoller Marker ist die Bestimmung der HIV-1-RNA im Liquor. Diese kann bereits bei klinisch-neurologisch unauffälligen Patienten nachgewiesen werden und kann bei intakter Blut-Hirn-Schranke auf eine lokale, intrazerebrale Replikation des Virus hinweisen. Im Rahmen dieser Kompartimentbildung haben etwa 16–20% aller asymptomatischen HIV-Patienten eine stärkere Virusreplikation im Liquor als im Blut [93]. Bei unbehandelten, asymptomatischen Patienten bleibt die HIV-1-RNA im Liquor über Jahre relativ konstant (>50 Kopien/ml), steigt aber

Tab. 3 Liquorbiomarker bei HIV-Infektion.

Klassifikation	Hauptmarker	zusätzliche Marker
Virusmarker	HIV-1 RNA	genetische HIV-Varianten, Medikamentenresistenz, HIV-Korezeptorexpression
Immunmarker	Neopterin	CCL2 (MCP-1), CXCL10 (IP10), β 2-Mikroglobulin, IL-1 β , IL-6, TNF- α , löslicher TNF-Rezeptor II, L-Selektin (CD62L), PD-1, MMP3, MMP9, lösliches CD14, lösliches ICAM-1, Quinolinsäure, plättchenaktivierender Faktor (PAF)
neuronale Marker	Neurofilament-L	Gesamt-Tau-Protein, β -Amyloid, S100 β

bei Patienten mit einer HIV-Enzephalopathie signifikant an, wobei die höchsten Werte bei der HIV-assoziierten Demenz und der akuten HIV-Meningoenzephalitis erreicht werden [94, 95].

Neben der HIV-1-RNA als viralem Biomarker können noch weitere Parameter für die Krankheitsaktivität herangezogen werden. Dazu zählt insbesondere das Neopterin als Marker der Makrophagenaktivierung. Die Konzentration des Neopterins korreliert mit dem HIV-1-RNA-Spiegel im Liquor. Bei unbehandelten HIV-Patienten finden sich meist schon erhöhte Neopterin Spiegel im Liquor, die deutlich ansteigen können, wenn die Immunsuppression durch HIV zunimmt und die Zahl an CD4⁺-T-Zellen im peripheren Blut sinkt [12]. Neben dem Neopterin sind noch eine Reihe anderer Immunaktivierungsmarker beschrieben worden (► **Tab. 3**). Dazu zählen Interleukine wie IL-1 β , IL-6 und die Chemokine MCP-1 (CCL2) oder CXCL10 (IP10), das von aktivierten Makrophagen sezerniert wird und den Übertritt von Leukozyten aus der Blutbahn ins ZNS fördert [96].

Als Marker der neuronalen Schädigung des HI-Virus kann das Neurofilament-Leichtprotein (Neurofilament-L) herangezogen werden. Dieses Intermediärfilament kommt vorwiegend in großen, myelinisierten Neuronen vor und ist für die strukturelle Integrität von Axonen mit großen Kalibern maßgeblich verantwortlich. Eine erhöhte Konzentration des Neurofilament-L lässt sich bereits bei unbehandelten HIV-Patienten mit milden neurokognitiven Defiziten im Liquor nachweisen. In fortgeschrittenen Stadien der HIV-Infektion und bei HIV-assoziiierter Demenz finden sich zudem erhöhte Konzentrationen des Gesamt-Tau-Proteins als neuronaler Schädigungsmarker, wobei die Spiegel signifikant mit der Viruslast der Patienten und schweren globalen Veränderungen der weißen Substanz im MRT korrelieren [97].

Effekte einer hochaktiven antiretroviralen Kombinationstherapie (cART)

Unter einer suffizienten cART lassen sich eine Reihe von Veränderungen der Liquorparameter beobachten. Die Viruslast (HIV-RNA) im Blut und Liquor wird durch die cART deutlich vermindert und sinkt in der Regel unter die Nachweisgrenze der klinischen Assays (<20 Kopien/ml). Einhergehend mit dem Abfall der HI-Viruslast sinkt die Gesamtleukozytenzahl im Liquor und hier insbesondere die Zahl der CD8⁺-T- und B-Zellen, während sich die Zahl der CD4⁺-T-Zellen nicht signifikant ändert [77]. Die Schrankenstörung und der abnorme IgG-Index bleiben aber bei mehr als 40% der HIV-Patienten bestehen. Immunmarker wie das Neopterin bzw. β 2-Mikroglobulin oder Marker der neuronalen Schädigung wie das Neurofilament-L fallen unter der Langzeitbehandlung mit einer cART signifikant ab oder normalisieren

sich langsam [98, 99]. Die andauernde Immunaktivierung im ZNS wird als prädisponierender Faktor für die Entwicklung HIV-assoziiierter neurokognitiver Störungen angesehen. Darüber hinaus kommt es unter der cART im Langzeitverlauf bei bis zu 10% der Patienten zur Ausbildung isolierter HIV-Varianten, die sich hinsichtlich ihres Therapieansprechens von dem HI-Virus in der Peripherie deutlich unterscheiden und auch einen verstärkten Tropismus von infizierten Makrophagen/Monozyten ins Gehirn bewirken können [100, 101].

Interessenkonflikt

▼
K. Hahn: Drittmittel: ehemals Glaxo (jetzt ViiV). Referententätigkeit/Reisekosten: Astellas, Gilead, ViiV, Abvie (bzw. Abbott), CSL Behring, Pfizer. M. Maschke: Honorare für Vorträge und Advisory Boards von Allergan Pharm, Biogen Idec, Novartis, UCB, Boehringer Ingelheim, Bayer, Ipsen Pharma. I. W. Husstedt: Advisory Board von Abbott, Astellas, Boehringer, BMS; Honorare für Vorträge von Astra, Boehringer, BMS, GSK, Gilead, Pfizer, Grünenthal, MSD, Behring; research funding from Gilead for investigator initiated study. G. Arendt und O. Grauer geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht. Mark Obermann hat finanzielle Unterstützung für Forschungsprojekte und/oder Honoraria von Biogen Idec, Novartis, Sanofi-Aventis, Genzyme, Pfizer, Teva und Heel erhalten. Er hat des Weiteren Forschungsstipendien von Allergan, Electrocore und dem Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) erhalten.

Literatur

- McArthur JC. Dementia, neuropathy, and HIV. An interview with Justin C. McArthur, MB, BS, MPH. Interview by Mark Mascolini. *J Int Assoc Physicians AIDS Care* 1996; 2: 27–28, 31–24
- Tozzi V, Balestra P, Serraino D et al. Neurocognitive impairment and survival in a cohort of HIV-infected patients treated with HAART. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2005; 21: 706–713
- Valcour VG, Sithinamsuwan P, Nidhinandana S et al. Neuropsychological abnormalities in patients with dementia in CRF 01_AE HIV-1 infection. *Neurology* 2007; 68: 525–527
- Antinori A, Arendt G, Becker JT et al. Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders. *Neurology* 2007; 69: 1789–1799
- Arendt G, Orhan E, Arbter P et al. Prospective Multicentric Evaluation of a Screening Questionnaire as an Entry Tool for Neuropsychological Short Testing in HIV/AIDS-Patients. Melbourne: World AIDS-Congress; 2014
- The Mind Exchange Workung G. Assessment, Diagnosis, and Treatment of HIV-Associated Neurocognitive Disorder: A Consensus Report of the Mind Exchange Program. *Clin Infect Dis* 2013; 56: 1004–1017
- Clifford DB, Evans S, Yang Y et al. Long-term impact of efavirenz on neuropsychological performance and symptoms in HIV-infected individuals (ACTG 5097s). *HIV Clin Trials* 2009; 10: 343–355
- McArthur JC, Brew BJ, Nath A. Neurological complications of HIV infection. *Lancet Neurol* 2005; 4: 543–555
- Chang L, Ernst T, Leonido-Yee M et al. Cerebral metabolite abnormalities correlate with clinical severity of HIV-1 cognitive motor complex. *Neurology* 1999; 52: 100–108
- Winston A, Duncombe C, Li PC et al. Two patterns of cerebral metabolite abnormalities are detected on proton magnetic resonance spectroscopy in HIV-infected subjects commencing antiretroviral therapy. *Neuroradiology* 2012; 54: 1331–1339
- Marshall DW. HIV penetration of the BBB. *Neurology* 1988; 38: 1000–1001
- Hagberg L, Cinque P, Gisslen M et al. Cerebrospinal fluid neopterin: an informative biomarker of central nervous system immune activation in HIV-1 infection. *AIDS Res Ther* 2010; 7: 15

- 13 *Abdulle S, Mellgren A, Brew BJ* et al. CSF neurofilament protein (NFL) – a marker of active HIV-related neurodegeneration. *J Neurol* 2007; 254: 1026–1032
- 14 *Arendt G, Nolting T, Frisch C* et al. Intrathecal viral replication and cerebral deficits in different stages of human immunodeficiency virus disease. *J Neurovirol* 2007; 13: 225–232
- 15 *Gupta G*. Current concepts in HIV pathogenesis and treatment. *J Calif Dent Assoc* 2001; 29: 129–135
- 16 *Heaton RK, Franklin DR, Ellis RJ* et al. HIV-associated neurocognitive disorders before and during the era of combination antiretroviral therapy: differences in rates, nature, and predictors. *J Neurovirol* 2011; 17: 3–16
- 17 *Pozniak A, Rackstraw S, Deayton J* et al. HIV-associated neurocognitive disease: case studies and suggestions for diagnosis and management in different patient subgroups. *Antivir Ther* 2014; 19: 1–13
- 18 *Cysique LA, Letendre SL, Ake C* et al. Incidence and nature of cognitive decline over 1 year among HIV-infected former plasma donors in China. *AIDS (London, England)* 2010; 24: 983–990
- 19 *Shiramizu B, Ananworanich J, Chalermchai T* et al. Failure to clear intra-monocyte HIV infection linked to persistent neuropsychological testing impairment after first-line combined antiretroviral therapy. *J Neurovirol* 2012; 18: 69–73
- 20 *Cysique LA, Brew BJ*. Neuropsychological functioning and antiretroviral treatment in HIV/AIDS: a review. *Neuropsychol Rev* 2009; 19: 169–185
- 21 *Letendre S, Marquie-Beck J, Capparelli E* et al. Validation of the CNS Penetration-Effectiveness rank for quantifying antiretroviral penetration into the central nervous system. *Arch Neurol* 2008; 65: 65–70
- 22 *Schweinsburg BC, Taylor MJ, Alhassoon OM* et al. Brain mitochondrial injury in human immunodeficiency virus-seropositive (HIV+) individuals taking nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *J Neurovirol* 2005; 11: 356–364
- 23 *Spector SA, Singh KK, Gupta S* et al. APOE epsilon4 and MBL-2 O/O genotypes are associated with neurocognitive impairment in HIV-infected plasma donors. *AIDS (London, England)* 2010; 24: 1471–1479
- 24 *Wachtman LM, Skolasky RL, Tarwater PM* et al. Platelet decline: an avenue for investigation into the pathogenesis of human immunodeficiency virus-associated dementia. *Arch Neurol* 2007; 64: 1264–1272
- 25 *Centner CM, Bateman KJ, Heckmann JM*. Manifestations of HIV infection in the peripheral nervous system. *Lancet Neurol* 2013; 12: 295–309
- 26 *Arenas-Pinto A, Bhaskaran K, Dunn D* et al. The risk of developing peripheral neuropathy induced by nucleoside reverse transcriptase inhibitors decreases over time: evidence from the Delta trial. *Antivir Ther* 2008; 13: 289–295
- 27 *Ellis RJ, Rosario D, Clifford DB* et al. Continued high prevalence and adverse clinical impact of human immunodeficiency virus-associated sensory neuropathy in the era of combination antiretroviral therapy: the CHARTER Study. *Arch Neurol* 2010; 67: 552–558
- 28 *Hahn K, Robinson B, Anderson C* et al. Differential effects of HIV infected macrophages on dorsal root ganglia neurons and axons. *Exp Neurol* 2008; 210: 30–40
- 29 *Hao S*. The Molecular and Pharmacological Mechanisms of HIV-Related Neuropathic Pain. *Curr Neuropharmacol* 2013; 11: 499–512
- 30 *Bhangoo SK, Ren D, Miller RJ* et al. CXCR4 chemokine receptor signaling mediates pain hypersensitivity in association with antiretroviral toxic neuropathy. *Brain Behav Immun* 2007; 21: 581–591
- 31 *Bhangoo SK, Ripsch MS, Buchanan DJ* et al. Increased chemokine signaling in a model of HIV1-associated peripheral neuropathy. *Molecular Pain* 2009; 5: 48
- 32 *Huang W, Zheng W, Ouyang H* et al. Mechanical allodynia induced by nucleoside reverse transcriptase inhibitor is suppressed by p55TNFSR mediated by herpes simplex virus vector through the SDF1 alpha/CXCR4 System in rats. *Anesth Analg* 2014; 118: 671–680
- 33 *Hahn K, Arendt G, Braun JS* et al. A placebo-controlled trial of gabapentin for painful HIV-associated sensory neuropathies. *J Neurol* 2004; 251: 1260–1266
- 34 *Hahn K, Husstedt IW*. [HIV-associated neuropathies]. *Nervenarzt* 2010; 81: 409–417
- 35 *Simpson DM, Brown S, Tobias J*. Controlled trial of high-concentration capsaicin patch for treatment of painful HIV neuropathy. *Neurology* 2008; 70: 2305–2313
- 36 *Martin C, Solders G, Sonnerborg A* et al. Antiretroviral therapy may improve sensory function in HIV-infected patients: a pilot study. *Neurology* 2000; 54: 2120–2127
- 37 *Brannagan TH 3rd, Zhou Y*. HIV-associated Guillain-Barre syndrome. *J Neurol Sci* 2003; 208: 39–42
- 38 *Thornton CA, Latif AS, Emmanuel JC*. Guillain-Barre syndrome associated with human immunodeficiency virus infection in Zimbabwe. *Neurology* 1991; 41: 812–815
- 39 *Gardner K, Hall PA, Chinnery PF* et al. HIV treatment and associated mitochondrial pathology: review of 25 years of in vitro, animal, and human studies. *Toxicol Pathol* 2014; 42: 811–822
- 40 *Rodkjaer L, Laursen T, Balle N* et al. Depression in patients with HIV is under-diagnosed: a cross-sectional study in Denmark. *HIV Med* 2010; 11: 46–53
- 41 *Husstedt IW, Arendt G*. HIV und ZNS Management neurologischer Erkrankungen. 2. Aufl. Königswinter: Immedis-Verlag; 2012
- 42 *Cruess DG, Evans DL, Repetto MJ* et al. Prevalence, diagnosis, and pharmacological treatment of mood disorders in HIV disease. *Biol Psychiatry* 2003; 54: 307–316
- 43 *Ickovics JR, Hamburger ME, Vlahov D* et al. Mortality, CD4 cell decline, and depressive symptoms among HIV-seropositive women: longitudinal analysis from the HIV Epidemiology Research Study. *JAMA* 2001; 285: 1466–1477
- 44 *Smith C, Ryom L, Monforte A* et al. Lack of association between use of efavirenz and death from suicide: evidence from the D:A:D study. *J Int Aids Soc* 2014; 17 (Suppl. 03): 19512 eCollection
- 45 *Schuster R, Bornovalova M, Hunt E*. The influence of depression on the progression of HIV: direct and indirect effects. *Behav Modif* 2012; 36: 123–145
- 46 *Kaestner F, Anneken K, Mostert C* et al. Depression associated with antiretroviral drug therapy in HIV: case report and overview. *Int J STD AIDS* 2012; 23: e14–19
- 47 *Pieper AA, Treisman GJ*. Drug treatment of depression in HIV-positive patients: safety considerations. *Drug Saf* 2005; 28: 753–762
- 48 *Horberg MA, Silverberg MJ, Hurley LB* et al. Effects of depression and selective serotonin reuptake inhibitor use on adherence to highly active antiretroviral therapy and on clinical outcomes in HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr (1999)* 2008; 47: 384–390
- 49 *Owe-Larsson B, Sall L, Salamon E* et al. HIV infection and psychiatric illness. *Afr J Psychiatry* 2009; 12: 115–128
- 50 *Buchacz K, Baker RK, Palella FJ Jr* et al. AIDS-defining opportunistic illnesses in US patients, 1994–2007: a cohort study. *AIDS (London, England)* 2010; 24: 1549–1559
- 51 *French MA, Price P, Stone SF*. Immune restoration disease after antiretroviral therapy. *AIDS (London, England)* 2004; 18: 1615–1627
- 52 *Goebel FD*. Immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS) – another new disease entity following treatment initiation of HIV infection. *Infection* 2005; 33: 43–45
- 53 *Committee UKCHCSS, Garvey L, Winston A* et al. HIV-associated central nervous system diseases in the recent combination antiretroviral therapy era. *Eur J Neurol* 2011; 18: 527–534
- 54 *Tan IL, Smith BR, von Geldern G* et al. HIV-associated opportunistic infections of the CNS. *Lancet Neurol* 2012; 11: 605–617
- 55 *Day JN, Chau TT, Laloo DG*. Combination antifungal therapy for cryptococcal meningitis. *N Engl J Med* 2013; 368: 2522–2523
- 56 *Schneider-Hohendorf T, Philipp K, Husstedt IW* et al. Specific loss of cellular L-selectin on CD4(+) T cells is associated with progressive multifocal leukoencephalopathy development during HIV infection. *AIDS (London, England)* 2014; 28: 793–795
- 57 *Hoffmann C, Horst HA, Albrecht H* et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy with unusual inflammatory response during antiretroviral treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74: 1142–1144
- 58 *Martin-Blondel G, Bauer J, Cuvincius V* et al. In situ evidence of JC virus control by CD8+ T cells in PML-IRIS during HIV infection. *Neurology* 2013; 81: 964–970
- 59 *Sahraian MA, Radue EW, Eshaghi A* et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy: a review of the neuroimaging features and differential diagnosis. *Eur J Neurol* 2012; 19: 1060–1069
- 60 *Longley N, Harrison TS, Jarvis JN*. Cryptococcal immune reconstitution inflammatory syndrome. *Curr Opin Infect Dis* 2013; 26: 26–34
- 61 *Skiest DJ, Hester LJ, Hardy RD*. Cryptococcal immune reconstitution inflammatory syndrome: report of four cases in three patients and review of the literature. *J Infect* 2005; 51: e289–297

- 62 *Giacomini PS, Rozenberg A, Metz I et al.* Maraviroc and JC virus-associated immune reconstitution inflammatory syndrome. *N Eng J Med* 2014; 370: 486–488
- 63 *Lawn SD, Meintjes G.* Pathogenesis and prevention of immune reconstitution disease during antiretroviral therapy. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2011; 9: 415–430
- 64 *Harrison KM, Song R, Zhang X.* Life expectancy after HIV diagnosis based on national HIV surveillance data from 25 states, United States. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010; 53: 124–130
- 65 *Friis-Moller N, Weber R, Reiss P et al.* Cardiovascular disease risk factors in HIV patients – association with antiretroviral therapy. Results from the DAD study. *Aids* 2003; 17: 1179–1193
- 66 *Grunfeld C, Delaney JA, Wanke C et al.* Preclinical atherosclerosis due to HIV infection: carotid intima-medial thickness measurements from the FRAM study. *Aids* 2009; 23: 1841–1849
- 67 *D'Ascenzo F, Quadri G, Cerrato E et al.* A meta-analysis investigating incidence and features of stroke in HIV-infected patients in the highly active antiretroviral therapy era. *J Cardiovasc Med* 2014; Doi: 10.2459/JCM.0b013e328365ca31
- 68 *Krishnan S, Schouten JT, Atkinson B et al.* Metabolic syndrome before and after initiation of antiretroviral therapy in treatment-naïve HIV-infected individuals. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2012; 61: 381–389
- 69 *Schouten JN, Van der Ende ME, Koeter T et al.* Risk factors and outcome of HIV-associated idiopathic noncirrhotic portal hypertension. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 36: 875–885
- 70 *Engels EA.* Non-AIDS-defining malignancies in HIV-infected persons: etiologic puzzles, epidemiologic perils, prevention opportunities. *Aids* 2009; 23: 875–885
- 71 *Mani D, Haigentz M Jr, Aboulafia DM.* Lung cancer in HIV Infection. *Clin Lung Cancer* 2012; 13: 6–13
- 72 *Silverberg MJ, Abrams DI.* AIDS-defining and non-AIDS-defining malignancies: cancer occurrence in the antiretroviral therapy era. *Curr Opin Oncol* 2007; 19: 446–451
- 73 *Kim AY, Onofrey S, Church DR.* An epidemiologic update on hepatitis C infection in persons living with or at risk of HIV infection. *J Infect Dis* 2013; 207 (Suppl. 01): S1–6
- 74 *Murray J, Fishman SL, Ryan E et al.* Clinicopathologic correlates of hepatitis C virus in brain: a pilot study. *J Neurovirol* 2008; 14: 17–27
- 75 *Institut RK.* Syphilis Infektionen in Deutschland. *Epidemiol Bulletin* 2012; 48
- 76 *Conde-Sendin MA, Amela-Peris R, Aladro-Benito Y et al.* Current clinical spectrum of neurosyphilis in immunocompetent patients. *Eur Neurol* 2004; 52: 29–35
- 77 *Ho EL, Ronquillo R, Altmeyden H et al.* Cellular Composition of Cerebrospinal Fluid in HIV-1 Infected and Uninfected Subjects. *PLoS One* 2013; 8: e66188
- 78 *Arendt G, Nolting T.* [Neurological complications of HIV infection]. *Nervenarzt* 2008; 79: 1449–1462; 1463
- 79 *Letendre SL, Ellis RJ, Ances BM et al.* Neurologic complications of HIV disease and their treatment. *Top HIV Med* 2010; 18: 45–55
- 80 *Stanojevic M, Zerjav S, Jevtovic D et al.* CMV DNA in blood and CSF of HIV infected patients. *Virus Res* 2002; 85: 117–122
- 81 *Maschke M, Kastrup O, Diener HC.* CNS manifestations of cytomegalovirus infections: diagnosis and treatment. *CNS Drugs* 2002; 16: 303–315
- 82 *Wyen C, Hoffmann C, Schmeisser N et al.* Progressive multifocal leukoencephalopathy in patients on highly active antiretroviral therapy: survival and risk factors of death. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 37: 1263–1268
- 83 *Ambinder RF.* Epstein-Barr virus associated lymphoproliferations in the AIDS setting. *Eur J Cancer* 2001; 37: 1209–1216
- 84 *Bossolasco S, Cinque P, Ponzoni M et al.* Epstein-Barr virus DNA load in cerebrospinal fluid and plasma of patients with AIDS-related lymphoma. *J Neurovirol* 2002; 8: 432–438
- 85 *Chuck SL, Sande MA.* Infections with *Cryptococcus neoformans* in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1989; 321: 794–799
- 86 *Bicanic T, Wood R, Bekker LG et al.* Antiretroviral roll-out, antifungal roll-back: access to treatment for cryptococcal meningitis. *Lancet Infect Dis* 2005; 5: 530–531
- 87 *Marx GE, Chan ED.* Tuberculous meningitis: diagnosis and treatment overview. *Tuberc Res Treat* 2011; 2011: 798764
- 88 *Brancusi F, Farrar J, Heemskerk D.* Tuberculous meningitis in adults: a review of a decade of developments focusing on prognostic factors for outcome. *Future Microbiol* 2012; 7: 1101–1116
- 89 *Marra CM, Maxwell CL, Smith SL et al.* Cerebrospinal fluid abnormalities in patients with syphilis: association with clinical and laboratory features. *J Infect Dis* 2004; 189: 369–376
- 90 *Poliseli R, Vidal JE, Penalva De Oliveira AC et al.* Neurosyphilis in HIV-infected patients: clinical manifestations, serum venereal disease research laboratory titers, and associated factors to symptomatic neurosyphilis. *Sex Transm Dis* 2008; 35: 425–429
- 91 *Cingolani A, De Luca A, Ammassari A et al.* PCR detection of *Toxoplasma gondii* DNA in CSF for the differential diagnosis of AIDS-related focal brain lesions. *J Med Microbiol* 1996; 45: 472–476
- 92 *Arendt G, von Giesen HJ, Hefter H et al.* Long-term course and outcome in AIDS patients with cerebral toxoplasmosis. *Acta Neurol Scand* 1999; 100: 178–184
- 93 *Price RW, Peterson J, Fuchs D et al.* Approach to cerebrospinal fluid (CSF) biomarker discovery and evaluation in HIV infection. *J Neuroimmune Pharmacol* 2013; 8: 1147–1158
- 94 *Clifford DB, Ances BM.* HIV-associated neurocognitive disorder. *The Lancet infectious diseases* 2013; 13: 976–986
- 95 *Ellis RJ, Moore DJ, Childers ME et al.* Progression to neuropsychological impairment in human immunodeficiency virus infection predicted by elevated cerebrospinal fluid levels of human immunodeficiency virus RNA. *Arch Neurol* 2002; 59: 923–928
- 96 *Valcour V, Chalermchai T, Sailasuta N et al.* Central nervous system viral invasion and inflammation during acute HIV infection. *J Infect Dis* 2012; 206: 275–282
- 97 *Steinbrink F, Evers S, Buerke B et al.* Cognitive impairment in HIV infection is associated with MRI and CSF pattern of neurodegeneration. *Eur J Neurol* 2013; 20: 420–428
- 98 *Spudich SS, Nilsson AC, Lollo ND et al.* Cerebrospinal fluid HIV infection and pleocytosis: relation to systemic infection and antiretroviral treatment. *BMC Infect Dis* 2005; 5: 98
- 99 *Yilmaz A, Yiannoutsos CT, Fuchs D et al.* Cerebrospinal fluid neopterin decay characteristics after initiation of antiretroviral therapy. *J Neuroinflamm* 2013; 10: 62
- 100 *Dunfee RL, Thomas ER, Gorry PR et al.* The HIV Env variant N283 enhances macrophage tropism and is associated with brain infection and dementia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103: 15160–15165
- 101 *Stam AJ, Nijhuis M, van den Bergh WM et al.* Differential genotypic evolution of HIV-1 quasispecies in cerebrospinal fluid and plasma: a systematic review. *AIDS Rev* 2013; 15: 152–161