

Diagnostik und Therapie HIV-1-assoziiierter Erkrankungen

Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie und der Deutschen Neuro-AIDS-Arbeitsgemeinschaft (DNAA)

Was gibt es Neues?

- Die HIV-1-assoziierte Demenz (HAD) hat ihr klinisches Erscheinungsbild verändert; sie präsentiert sich jetzt als mehr kortikale Erkrankung (Cysique et al. 2004). Schwere klinische Bilder nehmen an Häufigkeit ab, die Demenz-Vorstufen zu. Somit wurde die Nomenklatur revidiert.
- Bei Langzeitüberlebenden (> 10 Jahre nach Erstdiagnose der HIV-Infektion) kommt es zu einer chronischen Immunaktivierung und dadurch zu entzündlichen Veränderungen im zentralen Nervensystem. Während des physiologischen Alterungsprozesses lagern sich bei den HIV-Trägern vermehrt mit Neurodegeneration assoziierte Substanzen im Gehirn ab.
- Das Arsenal der antiretroviralen Medikamente hat sich in den letzten Jahren weiter vergrößert. Es wurden neue Substanzgruppen synthetisiert:
 - Fusions-Inhibitoren,
 - Integrase-Inhibitoren,
 - CCR5-Antagonisten und
 - nicht-kompetitive Hemmer der reversen Transkriptase.
- Da nach epidemiologischen Daten die antiretrovirale Therapie oft nicht ausreichend ZNS-effizient ist, herrscht Einigkeit über die Notwendigkeit der Suche nach und der Evaluation von adjuvanten Therapiestrategien für das ZNS.
- Bei der Entwicklung der ZNS-Manifestationen kommt Co-Faktoren (Therapie-induzierten metabolischen Störungen sowie der mitochondrialen Toxizität der hochaktiven antiretroviralen Therapie = HAART) und Co-Morbiditäten (psychiatrischen Erkrankungen, Alkohol- und Drogengebrauch sowie der Hepatitis-Virus-C-Co-Infektion) erhöhte Bedeutung zu.
- Infolge neu erkannter Phänomene wie dem Immun-Rekonstitutions-Syndrom (IRIS) kommt es zum Aufflammen opportunistischer Infektionen und zu veränderten klinischen und radiologischen Manifestation derselben (s. S. 467).

Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick:

- **HIV-1-assoziierte Demenz (HAD):** Bei gesicherter HIV-1-assoziiierter Demenz ist eine antiretrovirale Kombinationstherapie unabhängig von der CD 4 +-Zellzahl indiziert (**A**). Bei Entwicklung einer HAD unter antiretroviraler Therapie mit supprimierter Plasma-HIV-RNA sollte eine Umstellung auf eine HAART mit möglichst liquorgängigen Substanzen erfolgen (**A**). Die Liquorgängigkeit ist am besten belegt für Azidothymidin (AZT), daneben noch für Didanosin (ddl), Stavudin (d4 T), Lamivudin (3TC), Abacavir (ABC), Efavirenz (EFZ), Nevirapin (NVP), Indinavir (IDV), Atazanavir (ATV) und Lopinavir (LPV/r).
- **Polyneuropathie:** Bei schmerzhafter Polyneuropathie muss man differenzialdiagnostisch insbesondere bei asymmetrischem Verteilungstyp eine Vaskulitis erwägen (Nerven/Muskelbiopsie durchführen) (↑).

- **Abklärung opportunistischer Infektionen:** JC-Virus-PCR nur in zuverlässigen Laboratorien bestimmen lassen – cave kommerzielle Primer! Tuschepräparat mit frischem (nicht älter als eine Stunde) Liquor herstellen bzw. Latex-Antigen-Test bei Verdacht auf zerebrale Kryptokokkose durchführen.
- Bei Patienten mit innerhalb von Monaten nach Einleitung einer erfolgreichen HAART auftretenden opportunistischen Infektionen sollte man an das Immunrekonstitutionsphänomen (IRIS) denken.
- Neurologen, die mit HIV-Infizierten wegen infektionsunabhängiger oder komplizierender Beschwerden (z. B. Kopfschmerzen, Schwindel, Depressionen, Psychosen, Anfälle, Schmerzzustände, Vaskulitiden) konfrontiert sind, können sich vor der Verordnung einer geeigneten symptomatischen Medikation auf den laufend aktualisierten Webseiten der Deutschen Neuro AIDS Arbeitsgemeinschaft (DNAA) informieren: www.dnaa.de.
- Viele in der Neurologie angewendete Medikamente interagieren pharmakokinetisch mit antiretroviralen Substanzen. Hilfreiche Informationen dazu finden sich unter: <http://www.hiv-druginteractions.org/>.
- Bei HIV-Infizierten mit gutem Immunstatus, klinisch-neurologisch unauffälligem Befund und „white matter lesion“ im MRT kann es sich um das sog. „CNS escape“-Phänomen handeln, bei dem eine vom systemischen Kompartiment unabhängige Replikation des HIV im ZNS diskutiert wird (Eggers et al. 2003). Diese Patienten müssen gut hinsichtlich der Manifestation zerebraler, Virus-assoziiertes Erkrankungen überwacht werden. Differenzialdiagnostisch sind insbesondere in den höheren Altersgruppen zerebrovaskuläre Erkrankungen abzugrenzen (Valcour et al. 2007).

Definition des Gesundheitsproblems

Das humane Immundefizienz-Virus (HIV) kann unterschiedliche Krankheitsbilder am peripheren und zentralen Nervensystem hervorrufen. Die opportunistischen Krankheiten und schweren HIV-assoziierten ZNS-Manifestationen haben im Zeitalter der hochaktiven antiretroviralen Therapien deutlich abgenommen, dafür sind neurologische Nebenwirkungen der HAART und subklinische neurokognitive Beeinträchtigungen häufiger geworden. Zudem wird die HIV-Infektion auch heute noch bei einem Großteil der Patienten erst in einem symptomatischen Spätstadium diagnostiziert. Deshalb stellen neurologische Manifestationen weiterhin relevante Komplikationen der HIV-Infektion dar. Dies gilt auch für die zahlenmäßig noch nennenswerten opportunistischen (durch Parasiten, Viren oder Bakterien hervorgerufenen) Erkrankungen, deren klinische Manifestationen sich im Rahmen des Immunrekonstitutionsphänomens (IRIS) anders als üblicherweise präsentieren können.

Sollten diese Erkrankungen Anlass für eine erstmalige HIV-Testung sein, so ist zuvor die Einwilligung des Patienten einzuholen. Einer HIV-Testung sollte immer ein ausführliches Beratungsgespräch vorausgehen, ebenso wie bei einem positiven Testergebnis eine umfangreiche Beratung und Aufklärung hinsichtlich der Behandlung im Vordergrund stehen muss. Die Partner der Patienten sollten – wenn möglich – einbezogen werden.

Ziele und Anwendungsbereich

Ziel dieser Leitlinie ist die Vermittlung von aktualisiertem Basiswissen über die neurologischen Systemmanifestationen der HIV-Infektion sowie über die mit der resultierenden Immunschwäche verbundenen opportunistischen Infektionen, die gängigen antiretroviralen Medikamente und ihre

Anwendung bei neurologischen, Virus-assoziierten Erkrankungen, die Nebenwirkungsprofile der Therapie bzw. ihre Wechselwirkungen mit typischerweise durch den Neurologen angewendeter Comedikation.

Diese Leitlinie wendet sich überwiegend an Neurologen und Psychiater, die im ambulanten und klinischen Bereich HIV-Patienten mit Infektions-bedingten Komplikationen oder HIV-unabhängigen Erkrankungen aus ihrem Fachbereich betreuen.

Die HIV-1-assoziierte Demenz und ihre Vorstufen

Definition

Bei der HIV-1-assoziierten Demenz (HAD) handelt es sich um eine durch motorische (Störung der Feinmotorik), kognitive (Gedächtnis- und Konzentrationsstörungen, Verlangsamung von Auffassung und Reagibilität) und emotionale (Verlust von Initiative und Antrieb, sozialer Rückzug mit Verlust sozialer Kompetenz, Depressivität und verminderte emotionale Schwingungsfähigkeit) Defizite gekennzeichnete, Virus-assoziierte Gehirnerkrankung, die zu einer schweren Demenz sowie schließlich zu einer spastischen Tetraparese mit Blasenstörungen und Mutismus führt (Eggers et al. 2000, Sporer et al. 2003) Unter HAART ist die Inzidenz dieser Erkrankung massiv zurückgegangen. Dieser Rückgang ist aber weniger ausgeprägt als bei anderen AIDS definierenden Erkrankungen (Dore 2003).

Deutlich zugenommen haben die Vorstufen der HIV-assoziierten Demenz; diese hat zudem ihr Erscheinungsbild gewandelt: Sie präsentiert sich als Alzheimer-ähnliches Krankheitsbild (Cysique et al. 2004, Ances u. Ellis 2007).

Wegen der veränderten klinischen Erscheinungsform wurden die **diagnostischen Kriterien der American Academy of Neurology (AAN)** wie folgt geändert (Antinori et al. 2007):

- **Erste Stufe der Virus-assoziierten Gehirnerkrankung = asymptomatische, HIV-assoziierte, neurokognitive Einschränkung (ANCE):**
 1. Erworbenes Defizit in kognitiven Leistungen (verbale Flüssigkeit, Exekutivfunktionen, in der Geschwindigkeit der Informationsverarbeitung, der Aufmerksamkeit, dem Arbeitsgedächtnis, in verbalem und visuellem Lernen sowie in der visuellen Informationsverarbeitung); die Ergebnisse von mindestens zwei standardisierten Tests müssen außerhalb der einfachen Standardabweichung liegen.
 2. Die Einbußen beeinträchtigen das Alltagsleben nicht.
 3. Die Dauer der Defizite beträgt mehr als einen Monat.
 4. Andere Gründe für eine ANCE müssen ausgeschlossen werden, das heißt, es dürfen keine schweren depressiven Episoden, keine Psychosen und kein chronischer Drogen- und/oder Alkoholgebrauch vorliegen.
- **Zweite Stufe der Virus-assoziierten Gehirnerkrankung = HIV-assoziiertes, mildes neurokognitives Defizit (MNCD):**
 5. Die Ergebnisse von mindestens zwei standardisierten Tests müssen außerhalb der

- einfachen Standardabweichung liegen.
6. Die kognitiven Einschränkungen machen sich im Alltag bemerkbar:
 - a. Die Patienten klagen über reduzierte intellektuelle Präsenz, Ineffizienz im Beruf und eigenen Haushalt sowie Schwierigkeiten in der sozialen Interaktion.
 - b. Die unter a) genannten Defizite müssen durch die Familie und/oder den Partner/die Partnerin eines Patienten primär erwähnt oder bestätigt werden.
 7. + 4. wie bei ANCE.
- **Dritte Stufe der Virus-assoziierten Gehirnerkrankung = die HIV-assoziierte Demenz (HAD):**
 8. Erhebliche kognitive Beeinträchtigung in mindestens zwei psychometrischen Testverfahren in verschiedenen kognitiven Funktionsbereichen; die Testergebnisse liegen außerhalb der zweifachen Standardabweichung.
 9. Das Alltagsleben ist ohne fremde Hilfe nicht zu bewältigen.
 10. + 4. wie bei ANCE + MNCD.

Treffen nach Diagnosestellung von ANCE oder MNCD bei einer Verlaufsuntersuchung die Kriterien nicht mehr zu, spricht man von ANCE/MNCD „ in Remission“ . Die Diagnose „ HAD“ ist unumkehrbar.

Folgende interferierende Variablen sind zu beachten:

- Primäre Variablen:
 - Alter
 - Hepatitis-Virus-C-Coinfektion
 - Vaskuläre oder Alzheimer-Demenz
 - Psychiatrische Co-Morbidität
 - Schädel-Hirn-Trauma Grad II + III in der Vorgeschichte
- Sekundäre Variablen:
 - Drogen- und/oder Alkoholmissbrauch
 - Opportunistische zerebrale Infektionen

Untersuchungen

Notwendig

- Neurologischer Status (motorische Verlangsamung, „ Parkinsonoid“ , Aufmerksamkeits- und Konzentrationsdefizite)
- Psychopathologischer Befund
- Feinmotoriktestung (motorische Leistungsserie nach Arendt et al. 1992)
- Neuropsychologische Tests (AIDS-Demenz-Skala nach Power et al. 1995, Trail-Making Test Form A+B, Digit Symbol Test, Grooved Pegboard Test, Stroop Colour Test, semantisch-kategorielle und formal-lexikalische Wortflüssigkeit)
- Die Diagnose „ HAD und Vorstufen“ ist eine klinische.
- Bildgebende und Liquoruntersuchungen erbringen prinzipiell keine spezifischen oder pathognomonischen Befunde, sind aber zum Ausschluss anderer Ursachen hilfreich.

Im Einzelfall erforderlich

- Kriale Kernspintomographie (+ FLAIR-Wichtungen und T1-Wichtungen mit Gadolinium)
- Liquorpunktion (einschließlich HI-Viruslast, ggf. mit Resistenzbestimmung sowie aus differenzialdiagnostischen Gründen: JC-Virus- und Zytomegalie-Virus-PCR)
- EEG (keine typischen Veränderungen, gelegentlich Grundrhythmusverlangsamung und diffuse Unterlagerung langsamer Aktivität)
- Multimodal evozierte Potenziale (MEP, VEP, AEP, SSEP und Ereignis-korrelierte Potenziale) (Husstedt et al. 2002)
- Demente HIV-Patienten haben im Durchschnitt eine höhere Liquorviruslast als nicht demente; allerdings ist dieser Unterschied in der HAART-Ära nicht mehr so ausgeprägt. Ferner ist die Wertigkeit der Viruslast im Liquor als Biomarker für die HAD des individuellen Patienten noch umstritten. Durch Identifikation einer Untergruppe von HIV-Trägern ohne klinische Symptome, aber mit höherer Liquor- als Plasma-Viruslast (Arendt et al. 2007) wird die Rolle der Liquor-VL als Prädiktor für die HAD diskutiert.

Neuropathologische Befunde

- **Makroskopische Befunde:** allgemeine Atrophie und Atrophie der tiefer gelegenen Kernstrukturen mit Demyelinisierungsherden und Vakuolisierung
- **Histopathologische Befunde:** multiple, disseminierte Mikrogliaherde, Makrophagen, mehrkernige Riesenzellen, Präsenz von HIV-Antigen oder spezifischen Nukleinsäuren, neuronaler Zellverlust im frontalen Kortex; Unterformen: HIV-1-assoziierte Leukenzephalopathie, vakuoläre Myelinopathie und diffuse Poliodystrophie

Therapie

- Einleiten einer gemäß Resistenztestung wirksamen hochaktiven antiretroviralen Therapie (HAART) (A). Dabei sind aus pathogenetischen Überlegungen möglichst liquorgängige Substanzen zu berücksichtigen; die Kombination sollte Azidothymidin, Abacavir (oder Stavudin) enthalten (B) (Arendt et al. 1992 u. 1994, Arendt für die Deutsche Neuro-AIDS Arbeitsgemeinschaft 2000).
- In der Prophylaxe der HAD ist die HAART allerdings – auch wenn sie liquorgängig ist – nicht immer erfolgreich (Evers et al. 2004).
- Bei Versagen der HAART breit wirksame antivirale Substanzen (z. B. Foscarnet oder Cidofovir) (↔) (B)
- Ggf. antidepressive Medikation unter Beachtung der pharmakokinetischen Interaktionen

Ambulant/stationär

- Bei geringer Krankheitsausprägung ambulant
- Bei mäßiger und starker Krankheitsausprägung stationär-neurologisch, bei Selbst- oder Fremdgefährdung stationäre Unterbringung in einer psychiatrischen Klinik (selten erforderlich)

HIV-1-assoziierte Myelopathie

Definition

Langsam progrediente spinale Symptomatik mit beinbetonter Tetraparese und spastisch-ataktischem Gangbild, Hyperreflexie und positiven Pyramidenbahnzeichen, Sphinkterfunktionsstörungen sowie handschuh- und sockenförmigen sensiblen Störungen ohne Nachweis eines abgrenzbaren sensiblen Niveaus, die sich ohne die charakteristischen Zeichen der HIV-assoziierten Demenz als isolierte Rückenmarkserkrankung entwickelt und direkt HIV-1-assoziiert ist, obwohl der Nachweis viraler Produkte nur inkonstant gelingt. Allerdings treten bei 60% der Patienten HIV-1-assoziierte Myelopathie und Demenz gleichzeitig auf.

Die HIV-1-assoziierte Myelopathie tritt überwiegend in den Spätstadien der Infektion auf. Häufigstes morphologisches Korrelat der HIVM ist die sog. vakuoläre Myelopathie (VM), deren Merkmale eine Vakuolisierung besonders des thorakalen und zervikalen Rückenmarks mit Betonung der Seitenstränge und das Auftreten Lipid-beladener Makrophagen sind.

Untersuchungen

Notwendig

- Somatosensibel evozierte Potenziale und motorisch evozierte Potenziale objektivieren das Ausmaß der Myelonaffektion.
- Elektroneurographie zum Ausschluss einer zusätzlichen Polyneuropathie
- Spinales MRT zum Ausschluss einer mechanischen Myelonkompression; mögliche Befunde: Atrophie des Rückenmarks meist thorakal und/oder zervikal
- Laborbestimmung von Vitamin B₁₂ zum Ausschluss einer funikulären Myelose
- Lumbalpunktion und Liquorserologie zum Ausschluss viraler Myelitiden durch CMV, HTLV-1, HSV und VZV (Serologie bzw. PCR), Toxoplasmose, Lues und Lymphom

Therapie

Eine spezifische Therapie ist nicht durch valide Studien gesichert (nur Kasuistiken). Eine HAART sollte eingeleitet respektive intensiviert werden (↔) (B).

Ambulant/stationär

Die Diagnose sollte im Rahmen eines kurzzeitigen stationären Aufenthaltes gesichert werden; im Verlauf kann die Erkrankung ambulant versorgt werden.

HIV-1-assoziierte Neuropathien

Definition

Systemische periphere Nervenaffektion im Rahmen der HIV-1-Infektion, die je nach Stadium der HIV-1-Infektion mit unterschiedlicher Inzidenz in unterschiedlichen klinischen Verlaufsformen auftreten kann (DNAA 2000):

- Akute inflammatorische demyelinisierende Polyradikuloneuritis (HIV-1-assoziiertes GBS) (1%), Primärinfektion mit Serokonversion
- Chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyradikuloneuropathie (selten) bei beginnendem Immundefekt
- HIV-1-assoziierte, vorwiegend sensible Polyneuropathie (35– 88%) bei beginnendem Immundefekt, häufiger aber im AIDS-Stadium
- HIV-1-assoziierte vaskulitische Polyneuropathie
- Polyneuropathie bei diffus infiltrativem Lymphozytose-Syndrom (selten) in eher frühen Stadien
- Mononeuropathie (z. B. auch Fazialisparese) und Mononeuritis multiplex (< 1%) zumeist im AIDS-Stadium
- Polyradikuloneuritis durch opportunistische Erreger (< 1%) zumeist im AIDS-Stadium und iCMV-bedingt
- Medikamentös-toxisch induzierte Polyneuropathien (in Abhängigkeit von der Substanz, vor allem Didanosin, Stavudin, Zalcitabin); Zalcitabin wird wegen der zu geringen antiretroviralen Wirksamkeit nicht mehr, Stavudin wegen seiner starken mitochondrialen Toxizität nur noch selten verordnet.

Untersuchungen

Notwendig

- Anamnese unter besonderer Berücksichtigung nicht HIV-1-assoziiierter Risikofaktoren einer Polyneuropathie
- Medikamentenanamnese unter besonderer Berücksichtigung der Einnahmedauer und Dosierung der antiretroviralen Therapie
- Neurologischer Status
- Erweitertes Basislabor unter besonderer Berücksichtigung der Blutzuckeruntersuchungen (HbA_{1c}), Vitamin-B₁₂- und Folsäure-Spiegel, ggf. Vaskulitisparameter und Erregerserologie (CMV, VZV, EBV, HSV)
- Elektroneurographie

Im Einzelfall erforderlich

- Liquordiagnostik
- Elektromyographie
- SEP zur Abgrenzung einer HIV-1-assoziierten Myelopathie
- Funktionstests des autonomen Nervensystems
- Nervenbiopsie

Therapie

Die Therapie unterscheidet kausale und symptomatische Ansätze.

Kausale Ansätze ergeben sich für die:

- akute inflammatorische demyelinisierende Polyradikuloneuritis: Immunglobuline, alternativ, falls extra Gerät vorhanden: Plasmapherese; hochaktive antiretrovirale Therapie (HAART), falls möglich unter Ausschluss potenziell neurotoxischer Substanzen (vgl. Therapie bei HIV-seronegativen Patienten) (**A**),
- chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyradikuloneuropathie: Kortikosteroide, Immunglobuline (vgl. Therapie bei HIV-seronegativen Patienten),
- HIV-1-assoziierte, vorwiegend sensible Polyneuropathie: antiretrovirale Therapie (**C**),
- Vaskulitis – Kortikosteroide (z. B. Prednison 100 mg/d für 2– 3 Wochen) (**A**),
- Polyradikuloneuritis durch opportunistische Erreger: erregerspezifische Therapie (**A**),
- medikamentös-toxisch induzierten Polyneuropathien: Absetzen der toxischen Substanz in Absprache mit dem internistischen HIV-Behandler (**A**).

Daneben sollte eine **symptomatische Therapie**, vor allem schmerzhafter Dysästhesien, erfolgen (Husstedt et al. 2001, Hahn et al. 2004):

- Gabapentin 900– 2400 mg/d (↑↑), (**B**)
- Lamotrigin 100– 200 mg/d (↑) (**B**)
- Carbamazepin 600– 2400 mg/d (↑) (**B**)
- Buprenorphin 150– 300 mg/d (↑) (**B**)
- Amitriptylin 75– 300 mg/d (↔) (**B**)

Ambulant/stationär

- In der Regel ambulant
- Bei schwieriger Differenzialdiagnose kurzer stationärer Aufenthalt und ggf. Nervenbiopsie

HIV-1-assoziierte Myopathien

Definition

Initial zunächst Myalgien, die häufig belastungsabhängig sind, und Erhöhung der CPK, zu der im weiteren Verlauf nach Monaten subakut bis chronisch progredient zunehmende Paresen und/oder Muskelatrophien, vor allem der proximalen Muskulatur, hinzutreten. Dabei bleibt trotz zum Teil ausgeprägter Atrophien die Parese zumeist gering- bis mäßiggradig. HIV-1-assoziierte Myopathien treten mit einer Inzidenz von ca. 1% in jedem Stadium der HIV-1-Infektion auf.

Dabei werden primär durch HIV-1 ausgelöste Myopathien (Polymyositis, Nemalin-Myopathie, Einschlusskörperchenmyositis) von sekundär ausgelösten Myopathien unterschieden (opportunistische Infektionen, erregerspezifische Myositiden, Pyomyositis, Lymphominfiltration, Arzneimittel-induzierte Rhabdomyolysen, AZT-vermittelte Myopathie). Die diagnostische Zuordnung erfolgt in der Regel nach histopathologischen Kriterien (DNAA 2000).

Untersuchungen

Notwendig

- Elektromyographie zum Nachweis myopathischer Veränderungen
- Laborbestimmung zum Nachweis einer CPK-Erhöhung
- Genaue Medikamentenanamnese unter besonderer Berücksichtigung der antiretroviralen Therapie (AZT)
- Muskelbiopsie zum histopathologischen Nachweis

Therapie

Leichte Erkrankungen mit ausschließlichen Myalgien sind mit NSAID ausreichend behandelt. Eine HIV-assoziierte Polymyositis lässt sich meistens mit Prednison (100 mg/d für 3– 4 Wochen, dann langsam ausschleichen) oder in Einzelfällen mit i. v. Immunglobulinen (0,4 g/kg KG tgl. über 5 Tage) gut behandeln, eine zusätzliche antiretrovirale Therapie ist meist indiziert (**B**).

Auch die Nemalin-Myopathie spricht gut auf die Gabe von Prednison (Dosierung s. o.) an (**B**).

Bei der AZT-Myopathie ist das Ab- bzw. Umsetzen des Medikaments Therapie der Wahl (**A**). Die Symptomrückbildung kann 4– 6 Wochen dauern. Falls AZT in der antiretroviralen Therapie unverzichtbar ist, sollte es in reduzierter Dosis gegeben werden. Wenn der Auslassversuch nicht zu einer Besserung führt, ist ein Therapieversuch mit Prednison (s. o.), wie für die Polymyositis angegeben, sinnvoll.

Ambulant/stationär

Die Diagnose sollte im Rahmen eines kurzzeitigen stationären Aufenthaltes mittels Muskelbiopsie gesichert werden; im Verlauf kann die Erkrankung ambulant behandelt werden.

Opportunistische zerebrale Infektionen

Definition

Durch Parasiten (*Toxoplasma gondii* = T.g.), Viren (JC-Virus, Zytomegalie-Virus = CMV), Pilze (*Cryptococcus neoformans*) oder Bakterien (Mykobakterien) bei HIV-Infizierten oder sonstig immungeschwächten Patienten hervorgerufene zerebrale Infektionen. Die in Klammern gesetzten Erreger sind die bei HIV-positiven Patienten häufigsten; sie stellen alle AIDS-definierende Erkrankungen dar und treten bei CD 4 +-Zellzahlen < 150/µl auf (DNAA 2002, Maschke et al. 2000 u. 2004).

Untersuchungen

Notwendig

- Neurologischer Status (bei allen genannten Infektionen)

- Fieberkurve (bei T.g. und Mykobakterien)
- Kraniales Computertomogramm mit Kontrastmittel. Bei T.g. ringförmig Kontrastmittel anreichernde, meist multifokale Herde mit perifokalem Ödem. Bei Cryptococcus-neoformans-Meningoenzephalitis diffuses Hirnödeme
- Kraniales Kernspintomogramm (T1- und T2-Wichtungen sowie T1-Wichtungen mit Kontrast). Bei T.g. ringförmig Kontrastmittel anreichernde, meist multifokale Herde mit perifokalem Ödem; das Kernspintomogramm ist deutlich sensitiver für zerebrale Toxoplasmose als das CT. Bei JC-Virus (multifokale Echoanhebungen in den T2-Wichtungen mit wenig oder gar keiner Kontrastmittelanreicherung) und Zytomegalie (punktförmige Echoanhebungen in den T2-Wichtungen), Kryptokokken- (meningeale Anreicherung, selten fokale intrazerebrale Läsionen mit ringförmiger Kontrastmittelanreicherung, Kryptokokkom) sowie mykobakterieller Infektion (meningeale Kontrastmittelanreicherung, Mikroabszedierungen mit ringförmiger Kontrastmittelanreicherung) gilt Ähnliches.
- Liquorpunktion:
 - Liquordruckmessung: Bei Kryptokokkenmeningitis ist der Liquordruck meist deutlich erhöht.
 - Mikroskopische Untersuchung: Zellzahl, bakterielle und mykobakterielle Färbung sowie Tuschepräparat für Kryptokokkose am frischen Liquor (nicht älter als eine Stunde)
 - Kulturen: Bakterien, Mykobakterien, Pilze
 - PCR (Cinque et al. 2002):
 - JC-Virus-PCR: beweisend bei entsprechender Klinik und Radiologie, falls positiv bei zuverlässigen Laboratorien – cave kommerzielle Primer!
 - Zytomegalie-, T.g.-PCR: keine 100%ige Sensitivität, Spezifität, aber zusammen mit Radiologie und Klinik häufig hilfreich
 - Mykobakterielle PCR für Tuberkulose: niedrige Sensitivität, aber hohe Spezifität
- Serologie:
 - Latex-Antigen-Test bei der zerebralen Kryptokokkose, Lues-Serologie (VDRL, TPHA)
 - Serologie peripher bei T.g. und Kryptokokkose (Kryptokokken-Antigen):
 - T.g.: Durchseuchung der Normalbevölkerung hoch – somit IgG häufig auch ohne Krankheitserscheinungen positiv. Bei fokalen, kontrastmittelanreichernden Läsionen genügt eine positive IgG-Serologie zur Verdachtsdiagnose und Einleitung einer spezifischen Therapie. Die IgM-Untersuchung ist nicht hilfreich, da es sich um eine Reaktivierung und nicht um Neuinfektionen handelt (Antinori et al. 1997).
 - Kryptokokkose: Das Kryptokokken-Antigen im Serum ist sensitiver als die Antigenuntersuchung im Liquor oder das Tuschepräparat.

Im Einzelfall erforderlich

- Hirnbiopsie (bei T.g. im Falle des Versagens der antiparasitären Therapie nach 2– 3 Wochen)

Prophylaxe

Gegen die häufigste opportunistische Infektion des zentralen Nervensystems, die zerebrale Toxoplasmose, existiert mit Cotrimoxazol (160 mg TMP/800 mg SMZ, pro Tag oder 3x/Woche) eine sehr wirksame Prophylaxe. Sie wird bei positivem Serum-IgG gegen *T. gondii* und einem Absinken der CD 4-Zellen unter 200/µl eingesetzt und schützt gleichzeitig vor einer Pneumocystis-Pneumonie (A). Sie kann abgesetzt werden, sobald unter antiretroviraler Therapie die CD 4-Zellen während

mindestens 3 Monaten über 200/µl angestiegen sind (A) (Furrer 2002).

Therapie

(Benson et al. 2004)

Bei Infektion mit *Toxoplasma gondii*:

- Pyrimethamin p. o. (1. Tag 100– 200 mg, ab 2. Tag 50– 100 mg/d) + Sulfadiazin p. o. (4 × 1– 2 g/d) oder Cotrimoxazol-Monotherapie i. v. (3840 mg = 4 × 2 Amp. am 1. Tag, dann weiter 2880 mg = 3 × 4 Amp./d über 4– 6 Wochen); zusätzlich Folinsäure (15 mg/d)
- Bei **Sulfonamidunverträglichkeit**: Clindamycin (4 × 600 mg/d i. v. oder p. o.) + Pyrimethamin (wie oben)
- **Weitere Alternativen**: Azithromycin p. o. (1 × 0,5– 1 g/d) zusammen mit Pyrimethamin und Folinsäure; Atovaquon p. o. (2 × 1500 mg/d) zusammen mit Pyrimethamin oder Sulfadiazin (wie oben)
- **Kortikosteroide**: Dexamethason i. v. (4 × 4– 8 mg/d), nur bei lebensbedrohlicher Raumforderung durch perifokales Ödem, da sonst Abgrenzung zum Lymphom erschwert

Nach der initialen Therapie von ca. 6 Wochen ist eine Erhaltungstherapie, z. B. Sulfadiazin (2 × 1 g/d) und Pyrimethamin (25 mg/d) plus Folinsäure (7,5 mg/d) erforderlich. Diese Erhaltungstherapie kann bei optimalem Ansprechen auf die antiparasitäre Therapie und bei erfolgreicher antiretroviraler Behandlung mit Immunrekonstitution (CD 4 > 200 für > 3– 6 Monate) unter klinischer Überwachung abgesetzt werden (A).

- **Antikonvulsiva**: bei epileptischen Anfällen nur Clonazepam, Gabapentin oder Levetiracetam, da alle anderen Antikonvulsiva eine problematische Interaktion mit der hochaktiven antiretroviralen Therapie haben (↑↑) (A). Man kann bei schlecht einstellbaren Anfallsleiden auch Carbamazepin oder Oxcarbazepin wählen, muss dann aber die Plasmaviralast öfter kontrollieren (z. B. bei Beginn der antiepileptischen Einstellung, danach alle 4 Wochen). Diese Behandlungsprinzipien gelten auch für Patienten, die – ohne opportunistische Gehirninfection – rein HIV-assoziiert ein Anfallsleiden entwickeln (Kellinghaus et al. 2007).

Bei JC-Virus-Infektion (PML):

- HAART: Immunrekonstitution führt häufig zu einer Teilremission und Stabilisierung, zum Teil über Monate bis Jahre (A). Eine bewiesene spezifische Therapie gibt es nicht. Unter HAART kann es initial zu einem Immunrekonstitutionssyndrom (IRIS) und zu einer konsekutiven klinischen Verschlechterung und radiologisch zu kontrastmittelanreichernden Läsionen kommen. Bei schwerem IRIS können Steroide erwogen werden (C).

Bei Zytomegalie-Virus-Infektion:

- Standardtherapie: Ganciclovir i. v. (2 × 5 mg/kg KG/d) oder Foscarnet i. v. (2 × 90 mg/kg KG/d) (A)
- Alternativ: Cidofovir i. v. (1 × 5 mg/kg KG/Woche) für mindestens 3 Wochen (↑↑) (B)

Bei Kryptokokkose-Meningitis:

- Antimykotika: Amphotericin B i. v. (0,7– 1,0 mg/kg KG/d) + Flucytosin i. v. (100 mg/kg KG/d) (A) + evtl. Fluconazol i. v. oder p. o. (2 × 200– 400 mg/d für 2– 6 Wochen) (C), bis der Antigennachweis im Liquor negativ ist; dann weiter Fluconazol p. o. (400 mg/d) bis zur Immunrekonstitution unter HAART (CD 4 > 150 für mindestens 6 Monate) (↑↑) (A)

Bei mykobakterieller Infektion:

- Initiale Therapie für 2 Monate: Viererkombination: INH p. o. (3– 5 mg/kg KG/d, max. Tagesdosis 300 mg) + Rifampicin p. o. (600 mg/d) + Ethambutol p. o. (20– 25 mg/kg KG/d) + Pyrazinamid p. o. (15– 30 mg/kg KG/d, maximal 2000 mg/d); Alternative: + Streptomycin i. m. (15 mg/kg KG/d, maximal 1000 mg/d)
- Therapieanpassung gemäß Resistenztestung. Bei Resistenzen Kontaktaufnahme mit Spezialisten
- Nach 2 Monaten: Zweier- oder Dreierkombination bis zu einer Gesamtdauer von 12 Monaten (evtl. länger bei protrahiertem Verlauf): INH p. o. (3– 5 mg/kg KG/d, max. Tagesdosis 300 mg) + Rifampicin p. o. (600 mg/d) (+ Pyrazinamid p. o. 15– 30 mg/kg KG/d, maximal 2000 mg/d)
- Direkt überwachte Therapie (DOT) empfohlen (B), darunter allenfalls Wechsel auf Therapie 3x/Woche: INH p. o. (15 mg/kg KG/d, max. Tagesdosis 900 mg) + Rifampicin p. o. (600 mg/d) (+ Pyrazinamid p. o. 50– 70 mg/kg KG/d, maximal 3000 mg/d).
- Comedikation: Vitamin B₆ (40 mg/d) gegen INH-Polyneuropathie (A), evtl. Allopurinol 300 mg/d gegen Pyrazinamid-induzierte Hyperurikämie (↑↑) (B)

Cave

Interaktionen von Rifampicin mit der antiretroviralen Therapie (Proteaseinhibitoren, Nicht-Nukleosid-analoge Reverse-Transkriptase-Hemmer) (A), ggf. Substitution von Rifampicin durch Rifabutin.

Bezüglich der **Neuro-Lues** wird auf die Leitlinie auf Seite 425ff. verwiesen. Einzige Abweichung vom üblichen therapeutischen Vorgehen bei der Neuro-Lues des HIV-Patienten ist die geringere Zuverlässigkeit der VDRL-Reaktion als Marker für die Krankheitsaktivität, da das Immunsystem des HIV-Patienten nicht nur supprimiert, sondern auch moduliert sein kann und somit trotz negativer VDRL-Reaktion im Liquor ein aktives Krankheitsgeschehen vorliegen kann. Somit sollte bei klinischen Symptomen (länger anhaltenden Kopfschmerzen, Hirnnervenpareesen, häufig sind die Hirnnerven VII und VIII betroffen), positiven Lues-Reaktionen im Serum, ggf. mit steigenden Titern bei Kontrolluntersuchungen sowie ein- oder ausschließlich einer positiven VDRL-Reaktion und einem entzündlichen Liquorsyndrom mit positivem TPPA und FTA-Abs konsequent mit 30 Mega Penicillin G/d oder 2 g Rocephin bei Penicillin-Allergie intravenös behandelt werden (siehe auch Marra et al. 1996). Auch wird bei latenter Syphilis eine Lumbalpunktion empfohlen, selbst wenn keine neurologischen Symptome vorliegen.

Primär zerebrales Lymphom

Definition

Das primär zerebrale Lymphom ist der häufigste zerebrale Tumor bei HIV-infizierten Patienten, meist bei < 100 CD 4 +-Zellen/µl, heute jedoch auch bei deutlich besserem Immunstatus, insgesamt in der

Zunahme begriffen. Es handelt sich überwiegend um Non-Hodgkin-Lymphome vom B-Zell-Typ, zu 90% Epstein-Barr-Virus assoziiert. Die Prognose ist schlecht, die mediane Überlebenszeit ohne Therapie beträgt 1 Monat, mit Radiatio 4 Monate, deutliche Zunahme der Überlebenszeit unter HAART (siehe Therapie) (Sparano et al. 2001).

Untersuchungen

Notwendig

- Neurologischer Status
- Kernspintomographie mit Kontrastmittel (ringförmig Kontrastmittel anreichernde uni- oder multilokuläre Raumforderungen)
- Liquorpunktion (einschließlich EB-Virus-PCR und Zytologie)
- „ Staging“ (CT von Abdomen und Thorax, Palpation und Ultraschall von Lymphknotenstationen und Testes, Yamshidi-Punktion bei ausreichendem Allgemeinzustand, ophthalmologisches Konsil)

Im Einzelfall erforderlich

- Hirnbiopsie (z. B. bei Versagen einer 2– 3-wöchigen Toxoplasmose-Therapie und negativer EBV-PCR)
- Thallium-SPECT

Therapie

- HAART: Die Immunrekonstitution allein kann zu einer deutlichen Verlängerung der mittleren Überlebenszeit (bis zu 36 Monate) führen (↑) (A).
- Radiatio: 30– 60 y, gesamtes Neurokranium, verbessert die Prognose nur geringfügig (↓↓) (A) bei Patienten in ausreichendem Allgemeinzustand.
- Chemotherapie: Methotrexat (3 g/m²) 14-tägig systemisch oder (bei gutem Allgemeinzustand des Patienten) Polychemotherapie (Vincristin, Procarbazin und Lomustin) verlängern die mittlere Überlebenszeit um ca. 12 Monate (↑↑) (A).
- Antivirale Substanzen: Ganciclovir (z. T. in Kombination mit IL-2) oder Hydroxyurea – vereinzelte Remissionen sind beschrieben (↔) (C).

Für weitere Informationen siehe Kapitel „ Diagnose und Therapie der primär zerebralen Lymphome“ , Seite 803ff.

Hochaktive antiretrovirale Therapie (HAART)

Seit 1996 wird die hochaktive antiretrovirale Kombinationstherapie mit dem Ziel einer möglichst effektiven Suppression der Plasmaviruslast angewendet. Hierzu stehen vier klassische Substanzgruppen zur Verfügung, die kombiniert werden müssen:

Nukleosid-analoge Reverse-Transkriptase-Hemmer (NRTI)

- Zidovudin/AZT (Retrovir)
- Lamivudin/3TC (Epivir)
- AZT/3TC (Combivir)

- AZT/3TC/ABC (Trizivir)
- 3TC/ABC (Kivexa)
- Emtricitabin/FTC (Emtriva)
- Didanosin/ddI (Videx)
- Zalcitabin/ddC (Hivid)
- Stavudin/d4 T (Zerit)
- Abacavir/ABC (Ziagen)
- Tenofovir/TDF (Viread)
- FTC/TDF (Truvada)
- FTC/TDF/EFV (Atripla)

Nicht-Nukleosid-analoge Reverse Transkriptase-Hemmer (NNRTI)

- Nevirapin/NVP (Viramune)
- Efavirenz/EFV (Sustiva)
- Delavirdin/DLV (Rescriptor)

Zwei weitere NNRTIs (TMC 125 = Etravirin und TMC 278) befinden sich in unterschiedlichen Phasen der klinischen Erprobung.

Proteasehemmer (PI)

- Saquinavir/SQV (Invirase, Fortovase)
- Indinavir/IDV (Crixivan)
- Nelfinavir/NFV (Viracept)
- Ritonavir/RTV (Norvir)
- Fosamprenavir/FPV (Telzir)
- Lopinavir/Ritonavir/LPV/r (Kaletra)
- Atazanvir/ATV (Reyataz)
- Tipranavir/TPV (Aptivus)
- TMC 114 (Prezista)

Fusionshemmer

- Enfuvirtid/ENF/T20 (Fuzeon)

Neue Medikamentengruppen sind Integrasehemmer (Raltegravir = Isentress, Elvitegravir = GS9137), CCR5 (von HIV benutzter Co-Rezeptor)-Antagonisten (Maraviroc = Celfentri), Maturationshemmer und nicht-kompetitive Hemmer der Reversen Transkriptase.

Liquorgängigkeit und Wirksamkeit: Zur Prophylaxe und Therapie eines zerebralen Befalls durch das HI-Virus sind Substanzen mit nachgewiesener Liquorgängigkeit und klinischer Effektivität vorzuziehen, wie AZT, d4 T und Nevirapin (↑) (B). Liquorgängigkeit ohne Prüfung der klinischen Effizienz ist nachgewiesen für ddI, 3TC, ABC, EFV, IDV, ATZ/r und LPV/r (↑) (B).

Indikationen: Die HIV-1-assoziierte Demenz ist die einzig gesicherte neurologische Indikation (↑↑) (A) für den Einsatz antiretroviraler Substanzen. Die Vorstufen sind weiterhin eine relative Indikation (↑) (B).

Nebenwirkungen und Interaktionen: Alle antiretroviralen Substanzen haben das ZNS (NNRTI, seltener PI) oder PNS (NRTI) involvierende Nebenwirkungen, die PI der sog. 1. Generation interagieren mit

nahezu allen Therapeutika, die in der Neurologie angewendet werden, negativ, das heißt, sie werden durch Induktion gemeinsam benutzter Abbausysteme in ihrer Wirkung gemindert bzw. sogar aufgehoben (Konsequenz: Die Plasmaviruslast steigt). PIs der 2. Generation werden nahezu immer mit RTV, einem Erstgenerationproteasehemmer, geboostert, also im Wirkspiegel angehoben. Dadurch wird das Cytochrom-P450- 3A4-System nahezu vollständig gehemmt, was eine massive Anhebung der Wirkspiegel anderer, über dieses System metabolisierender Medikamente bewirkt.

Daher sollten sich Neurologen, die mit HIV-Trägern wegen infektionsunabhängiger oder komplizierender Beschwerden (z. B. Kopfschmerzen, Schwindel, Depressionen, Psychosen, Anfälle, Schmerzzustände, Vaskulitiden) konfrontiert sind, vor der Verordnung einer geeigneten symptomatischen Medikation auf den Webseiten der Deutschen Neuro AIDS Arbeitsgemeinschaft (DNAA) bzw. anderen, hierfür geeigneten und laufend aktualisierten Websites informieren:

www.dnaa.de bzw. <http://www.hiv-druginteractions.org/>

Das Immunrekonstitutionssyndrom (IRIS)

Definition

Eine neu erkannte und gefürchtete Komplikation der HIV-Infektion, die auch den Neurologen involvieren kann, ist das Immunrekonstitutionssyndrom (IRIS) (Shelburne et al. 2005). Es tritt vor allem bei Patienten auf, die bei einer Viruslast im Plasma von > 100000 Kopien/ml und einer CD 4 +-Zellzahl von $< 50/\mu\text{l}$ – also sehr spät – mit der antiretroviralen Therapie beginnen. Die antiretrovirale Therapie führt durch Hemmung der viralen Replikation rasch zu einem Absinken der Plasmaviruslast, zu einer Veränderung des Zytokinmusters und innerhalb weniger Wochen zu einem Anstieg der CD 4 +-Zellzahl. Dies bewirkt eine Aktivierung von Entzündungszellen im Gewebe sowie auch im Gehirn. Diese Entzündungsreaktion kann eine subklinische opportunistische Krankheit (Infektion oder Tumor) demaskieren, also symptomatisch werden lassen. Andererseits können anbehandelte opportunistische Krankheiten aufflammen und sich wieder klinisch verschlechtern. IRIS kann sich auch als Vaskulitis (im Kernspintomogramm häufig wie eine Leukenzephalopathie konfluierend), Optikusneuritis oder durch Verschärfung präexistenter Autoimmunphänomene manifestieren.

Untersuchungen

Notwendig

- Neurologischer Status
- Fieberkurve (bei opportunistischer zerebraler Infektion)
- Kraniales MRT
- Bei Verdacht auf opportunistische zerebrale Infektion oder Lymphom Vorgehen wie auf Seite beschrieben
- Bei Verdacht auf Vaskulitis MR-Angiographie
- Bei Verdacht auf Optikusneuritis ophthalmologisches Konsil

Therapie

Man begegnet dem IRIS am besten durch vorsichtiges Einsetzen von HAART, z. B. Beginn der HAART erst nach erfolgreicher Behandlung einer opportunistischen Infektion. Strittig ist die Kortisongabe; sie kann lebensrettend sein, aber auch das Immunsystem erneut schwächen. Die bisherige Konvention sagt, dass Einzelfallentscheidungen getroffen werden müssen (Shelburne et al. 2006).

Expertengruppe

Prof. Dr. G. Arendt, Neurologische Universitätsklinik Düsseldorf (UKD)

PD Dr. Chr. Eggers, Neurologische Abteilung, Krankenhaus der Barmherzigen Brüder, Linz

Prof. Dr. H. Furrer, Klinik und Poliklinik für Infektiologie, Inselspital, Bern

Prof. Dr. I. W. Husstedt, Neurologische Klinik und Poliklinik des Universitätsklinikums Münster (UKM)

PD Dr. M. Maschke, Neurologische Abteilung, Krankenhaus der Barmherzigen Brüder, Trier

Dr. B. Sporer, Neurologische Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München

Federführend: *Prof. Dr. G. Arendt, Neurologische Klinik des Universitätsklinikums Düsseldorf (UKD),
Moorenstraße 5, 40225 Düsseldorf,*

Tel.: 0211/811– 8981, Fax: 0211/81– 09403

E-Mail: Gabriele.Arendt@uni-duesseldorf.de

Die Konsensusfindung erfolgte im modifizierten Delphi-Verfahren.

Diese Leitlinie entstand ohne Einflussnahme oder Unterstützung durch die Industrie. Die Kosten wurden von der DGN getragen.

Literatur

Ances BM, Ellis RJ. Dementia and neurocognitive disorders due to HIV-1 infection. *Semin Neurol* 2007;27:86– 92.

Antinori A, Ammassari A, De Luca A, et al. Diagnosis of AIDS-related focal brain lesions: a decision-making analysis based on clinical and neuroradiologic characteristics combined with polymerase chain reaction assays in CSF. *Neurology* 1997;48:687– 694.

Antinori A, Arendt G, Becker JT, et al. Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders (HAND). *Neurology* 2007; 69:1789– 1799.

Arendt G für die Deutsche Neuro AIDS Arbeitsgemeinschaft DNAA. Antiretrovirale Therapie. Strategien aus Sicht des Neurologen. *Dtsch Arztebl* 2000;97(15):A972-A973.

Arendt G. Neurologische Manifestationen der HIV-Infektion in der Ära der hochaktiven antiretroviralen Therapie (HAART). *Fortschr Neurol Psychiat* 2005;73:1– 10.

Arendt G, Hefter H, Buescher L, Hilperath F, Elsing C, Freund HJ. Improvement of motor performance of HIV-positive patients under AZT therapy. *Neurology* 1992;42(4):891– 896.

Arendt G, Hefter H, Hilperath F, von Giesen HJ, Strohmeyer G, Freund HJ. Motor analysis predicts progression in HIV-associated brain disease. *J Neurol Sci* 1994;123:180– 185.

- Arendt G, Nolting T, Frisch C, Husstedt IW, Gregor N, Koutsilieri E, et al. for the Competence Network HIV/AIDS. Intrathecal viral replication and cerebral deficits in different stages of human immunodeficiency virus disease. *J Neurovirol* 2007;13(3):225–232.
- Benson CA, Kaplan J, Masur H, Pau A, Holmes KK. Treating opportunistic infections among HIV-infected adults and adolescents. Recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association/Infectious Diseases Society of America. *MMWR* 2004;53(RR-15):1–112.
- Cinque P, Bossolasco S, Bestetti A, Sala S, Pierotti C, Lazzarin A. Molecular studies of cerebrospinal fluid in human immunodeficiency virus type 1-associated opportunistic central nervous system diseases – an update. *J Neurovirol* 2002;8(Suppl 2):122–128.
- Cysique LA, Maruff P, et al. Prevalence and pattern of neuropsychological impairment in human immunodeficiency virus-infected/acquired immunodeficiency syndrome (HIV/AIDS) patients across pre- and post-highly active antiretroviral therapy eras: a combined study of two cohorts. *J Neurovirol* 2004;10(6):350–357.
- Deutsche Neuro AIDS Arbeitsgemeinschaft DNAA. Erkrankungen des peripheren Nervensystems und der Muskulatur bei der HIV-Infektion. *Nervenarzt* 2000;71(6):442–500.
- Deutsche Neuro AIDS Arbeitsgemeinschaft DNAA. Aktuelle Diagnostik und Therapie opportunistischer Hirnerkrankungen bei AIDS. *Dtsch Med Wschr* 2002;127:1479–1485.
- Dore GJ. Marked improvement in survival following AIDS dementia complex in the era of highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2003;17:1539–1545.
- Eggers C für die Deutsche Neuro AIDS Arbeitsgemeinschaft DNAA. HIV-1 assoziierte Enzephalopathie und Myelopathie. *Nervenarzt* 2000;71(8):677–684.
- Eggers C, Hertogs K, Sturenburg HJ, van Lunzen J, Stellbrink HJ. Delayed central nervous system virus suppression during highly active antiretroviral therapy is associated with HIV encephalopathy, but not with viral drug resistance or poor central nervous system drug penetration. *AIDS* 2003;17(13):1897–1906.
- Evers ST, Rahmann A, Schwaag S, Frese A, Reichelt D, Husstedt IW. Prevention of AIDS dementia by HAART does not depend on cerebrospinal fluid drug penetration. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2004;20(5):483–491.
- Furrer H. The Swiss HIV Cohort Study. Management of opportunistic infection prophylaxis in the highly active antiretroviral therapy era. *Curr Infect Dis Rep* 2002;4:161–174.
- Hahn K, Arendt G, Braun JS, von Giesen HJ, Husstedt IW, Maschke M, et al. A placebo-controlled trial of gabapentin for painful HIV-associated sensory neuropathies. *J Neurol* 2004;251(10):1260–1266.
- Husstedt IW, Bockenholt S, Kammer-Suhr B, Evers S. Schmerztherapie bei HIV-assoziierter Polyneuropathie. *Schmerz* 2001;15(2):138–146.
- Husstedt IW, Frohne L, Böckenholt S, Frese A, Rahmann A, Heese CH, et al. Impact of highly active antiretroviral therapy on cognitive processing in HIV infection: cross-sectional and longitudinal studies of event-related potentials. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2002;18(7):485–490.
- Kellinghaus C, Engbring C, Kovac S, Möddel G, Boesebeck F, Fischera M, et al. Frequency of seizures and epilepsy in neurological HIV-infected patients. *Seizure* 2008;17:27–33.
- Marra CM, Gary DW, et al. Diagnosis of neurosyphilis in patients infected with human immunodeficiency virus type 1. *J Infect Dis* 1996;174(1):219–221.
- Maschke M, Kastrup O, Esser S, Ross B, Hengge U, Hufnagel A. Incidence and prevalence of neurological disorders associated with HIV since the introduction of highly active antiretroviral therapy (HAART). *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2000;69(3):376–380.
- Maschke M, Kastrup O, Forsting M, Diener HC. Update on neuroimaging in infectious central nervous system disease. *Curr Opin Neurol* 2004;17(4):45–80.
- Power C, Selnes OA, Grim JA, McArthur JC. HIV dementia scale: A rapid screening test. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1995;8:273–278.
- Price RW, Epstein LG, Becker JT, Cinque P, Gisslen M, Pulliam L, et al. Biomarkers of HIV-1 CNS infection and injury. *Neurology* 2007;69:1781–1788.
- Shelburne SA 3rd, Montes M, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome: more answers, more questions. *J Antimicrob*

Chemother 2006;57(2):167– 170.

Shelburne SA 3rd, Visnegarwala F, et al. Incidence and risk factors for immune reconstitution inflammatory syndrome during highly active antiretroviral therapy. AIDS 2005;19(4):399– 406.

Sparano JA. Clinical aspects and management of AIDS-related lymphoma. Eur J Cancer 2001;37(10):1296– 1305.

Sporer B, Maschke M. HIV-Infektion und AIDS: Neurologische Manifestationen. In: Brandt T, Dichgans J, Diener HC, Hrsg. Therapie und Verlauf neurologischer Erkrankungen. Stuttgart: Kohlhammer, 2003.

Valcour DG, Sithinamsuwan P, Nidhinandana S, Thitvichianlert S, Ratto-Kim S, Apateerapong W, et al. for the Southeast Asia Research Collaboration with the University of Hawaii (SEARCH) 001 Protocol Team. Neuropsychological abnormalities in patients with dementia in CRF 01_AE HIV-1 infection. Neurology 2007;68: 525– 527.

von Giesen HJ, Antke C, Hefter H, Wenserski F, Seitz RJ, Arendt G. Potential time course of human immunodeficiency virus type 1-associated minor motor deficits: electrophysiologic and positron emission tomography findings. Arch Neurol 2000;57(11): 1601– 1607.

von Giesen HJ, Wittsack HJ, Wenserski F, Köller H, Hefter H, Arendt G. Basal ganglia metabolite abnormalities in HIV-1 associated minor motor deficits. Arch Neurol 2001;58:1281– 1286.

Archiv - alte Auflage