

PROF. DR. I. W. HUSSTEDT, MÜNSTER

Enzephalopathie und HAART

Die HIV-assoziierte Enzephalopathie (HIVE) hat viele Facetten. In der HAART-Ära sind insbesondere leichte Verlaufsformen häufig, die auch bei gutem Immunstatus auftreten und oft nicht einfach zu diagnostizieren sind. Eine sorgfältige Differenzialdiagnostik inklusive Liquorpunktion ist daher obligat. Therapie der Wahl ist ein Regime mit ZNS-gängigen Substanzen.

Die HIV-assoziierte Enzephalopathie (HIVE) (Synonyme: AIDS-Demenz-Komplex, HIV-assoziierte Demenz) ist eine viral induzierte Gehirnerkrankung und gekennzeichnet 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. Sie kann zu schwerer Demenz sowie zu einer spastischen Tetraparese mit Blasenstörung und Mutismus führen.

SYMPTOMATIK

Die Palette der Symptome und klinischen Befunde bei HIVE ist groß und vielfältig (Tab. 1 und 2). Meningismus, klinisch eindeutige Herd- oder Seitenbefunde, Vigilanzstörungen und produktive psychotische Symptome sind untypisch. Epileptische Anfälle sind möglich. Meist sind diese fokal und können generalisieren (wegen Interaktionen mit HAART Therapie mit Gabapentin, Pregabalin). Die Inzidenz von Anfällen ist ca. 5-mal höher als in der Normalbevölkerung.

Als „kognitiv motorischer Komplex“ wird ein Syndrom geringfügiger motorischer und kognitiver Defizite bezeichnet, bei dem der Patient die manifesten Funktionsverluste selbst bemerkt. Diese geringfügigen motorischen Defizite gelten als Vorläufersymptome der HIVE. Eine neue, einfachere Nomenklatur und Krankheitsbeschreibung ist bei den amerikanischen Fachgesellschaften in Vorbereitung und wird demnächst publiziert werden.

DIAGNOSTIK

Die Diagnose einer HIVE beruht auf den typischen anamnestischen Angaben, Symptomen und klinischen Befunden, wobei Differenzialdiagnosen ausgeschlossen werden müssen. Technische Untersuchungser-

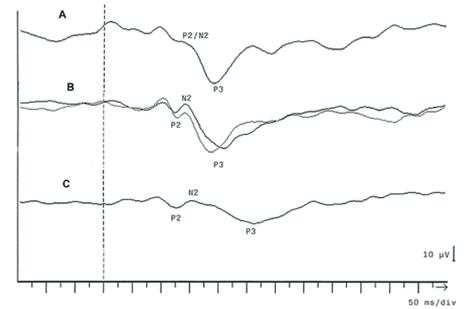


Abb. 2 stellt ereigniskorrelierte Potenziale bei gesunden Probanden (A), im Frühstadium der HIV-Infektion (B) und bei HIVE (C) dar. Während A und B normwertig sind, weist die Kurve C eine ausgeprägte Latenzverzögerung insbesondere der Komponente P3 und eine Amplitudenreduktion auf. Diese Veränderungen stellen das neurophysiologische Korrelat der HIVE dar.

gebnisse allein sind nicht beweisend. Die Diagnose der HIVE wird durch neurophysiologische, -psychologische, -radiologische und -chemische Untersuchungen gestellt, wobei erst die kritische Beurteilung und Synthese aller Befunde und Daten die Diagnose sichern (DNAA 2000) (Tab. 3).

VERLAUFSKONTROLLE

Motorische Testverfahren und ereigniskorrelierte Potenziale objektivieren bereits im Frühstadium in hohem Ausmaß die HIVE und sind sehr gut zur Basis- und Verlaufsuntersuchung einzusetzen. Die ereigniskorrelierten Potenziale messen die kognitive Verarbeitung von Reizen. Sie sind problemlos durchzuführen und werden von Patienten gut toleriert. Daher ist diese Untersuchung gut zur Verlaufskontrolle der HIVE geeignet. Neuropsychologische Untersuchungsverfahren sind aufwändig, aber insbesondere zur differenzialdiagnostischen Abklärung einer depressiven Pseudodemenz wichtig (Abb. 1 und 2).

RADIOLOGISCHES BILD

Typische neuroradiologische Befunde der HIVE stellen eine initial fronto-temporale Atrophie mit Erweiterung der inneren und

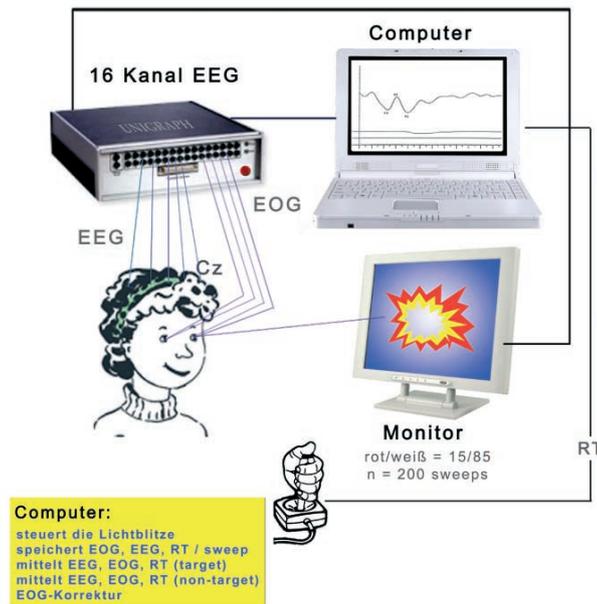


Abb. 1: Schema der Ableitung ereigniskorrelierter Potenziale. Der Patient blickt auf den Bildschirm, wo abwechselnd per Zufall rote oder weiße Lichtblitze entstehen. Über Oberflächenelektroden wird das Potenzial abgeleitet und erscheint auf dem Bildschirm. Parallel werden die Reaktionszeit bestimmt und die Augenbewegungen registriert.

äußeren Liquorräume dar. Die Kernspintomographie ist sensitiver. Sie gibt stadienabhängig bei bis zu 70% der Patienten mit HIVE Hinweise auf eine zerebrale Atrophie. In 20% der Fälle, bei denen die kraniale Computertomographie normal war, finden sich in der Kernspintomographie Hinweise auf eine HIVE. Kernspintomographisch lässt sich bei bis zu 10% neben der Atrophie auch eine HIV-assoziierte Leukoenzephalopathie nachweisen, insbesondere bei Patienten mit schwerer HIVE (Abb. 3).

LIQUORBEFUND

HIV-typische Befunde im Liquor sind eine mäßige lymphozytäre Pleozytose, eine Proteinerhöhung, eine intrathekale spezifische Antikörperbildung sowie oligoklonale Banden (Tab. 4, Seite 21).

Die Viruslast im Liquor korreliert statistisch signifikant positiv mit der Schwere der HIVE. Bei fehlendem Ansprechen auf HAART ist eine Resistenzbestimmung im Liquor indiziert, da erhebliche Diskrepanzen der Resistenzprofile im Vergleich zum hämatolymphatischen System bestehen können.

Untersuchungen an einem großen Kollektiv HIV-infizierter Patienten in verschiedenen Stadien ergaben, dass bei 23% eine wesentlich höhere Viruslast im Liquor vorlag als im Plasma. Motorische Testserien sowie neuropsychologische Untersuchungen wiesen nach, dass die Patienten mit einer höheren Viruslast im Liquor als im Plasma in weit höherem Maße motorische und neurophysiologische Einbußen aufwiesen, als die Patienten, bei denen die Viruslast im Plasma höher war (Arendt et al. 2007).

Diese richtungsweisenden Untersuchungen bestätigen erneut, dass die Lumbalpunktion mit Liquoranalyse sowie Resistenzbestimmung zur Grunddiagnostik bei Verdacht auf eine HIVE gehört, genauso wie die entsprechenden Untersuchungen des Blutes von internistischer Seite.

Kognitive Symptome	Gedächtnis- und Konzentrationsstörungen, Verlangsamung von Auffassung und Reagibilität, erhöhte Interferenzanfälligkeit
Motorische Symptome	Störung der Feinmotorik, bes. spürbar in bestimmten Berufen (Feinmechaniker, Musiker, Datentypisten), Ungeschicklichkeit z.B. beim Knöpfen von Kleidungsstücken
Emotionale Symptome	Verlust von Initiative und Antrieb, sozialer Rückzug mit Verlust sozialer Kompetenz (Umgang mit Geld, Kontakt mit Behörden), Depressivität, verminderte emotionale Schwingungsfähigkeit
Autonome Symptome	Störung von Miktion und Libido, erektile Impotenz

Tab. 1: Typische Symptome bei HIVE (www.DNAA.de)

Gedächtnisstörungen	70%
Gangveränderungen	45%
Depressives Syndrom	21%
Tremor	12%
Verhaltensauffälligkeiten	11%
Produktiv-psychotische Symptome	9%
Motorische Störungen	5%
Psychomotorische Verlangsamung	78%
Gesteigerte Muskeleigenreflexe anstelle Hyperreflexie	28%
Tonuserhöhung	14%
Pyramidenbahnzeichen	14%
Keine klinisch-neurologischen Auffälligkeiten	7%

Tab. 2: Prävalenz typischer Symptome und Befunde bei HIVE (Brew et al. 1997) (n=210)

- Neurologischer Status, psychopathologischer Befund
- Feinmotoriktestung, ereigniskorrelierte Potenziale
- Neuropsychologische Tests
- Kraniale Kernspintomographie (+ Flair-Wichtungen und T1-Wichtungen mit Kontrast, globale kortikale Atrophie, Ausschluss opportunistischer Infektionen)
- Liquorpunktion (einschließlich der HI-Viruslast, Resistenzbestimmung, aus differenzialdiagnostischen Gründen: JC-Virus- und Zytomegalie-Virus-PCR)

Tab. 3: Basis-Untersuchungen bei HIVE (Arendt et al. 2005)



Abb. 3: Flächige Signalabhebung des Marklagers in der Flair-Sequenz. Kein Enhancement nach KM-Gabe. Geringgradige Erweiterung der äußeren Liquorräume. Typisches Bild einer schweren, HIV-assoziierten Leukoenzephalopathie bei HIVE.

DIFFERENTIALDIAGNOSE

Eine wichtige Differenzialdiagnose leichter Formen der HIVE stellen depressive Episoden dar. Bis zu 85% aller Aids-Behandler in den USA geben an, dass ihre Patienten unter Depressionen leiden. Nach Mitteilung der Diagnose „HIV-Infektion“ durchleben 50% depressive Episoden, 5% haben kurzfristig suizidale Ideen und 2% unternehmen einen Suizidversuch. Die Inzidenz suizidaler Krisen ist bei Patienten mit HIV-Infektion größer als bei Patienten mit Malignomen.

Typische Symptome depressiver Episoden sind gedrückte Stimmung, Interessenverlust, Freudlosigkeit, Antriebsreduktion, vermehrte Ermüdbarkeit, Schlafstörungen, Müdigkeit, Konzentrationsverlust, Aufmerksamkeitsverlust, Schuldgefühle, Selbstvertrauensverlust, pessimistische Zukunftsperspektiven. Depressive Episoden haben großen Einfluss auf die Langzeitperspektive und die Adhärenz zu HAART. Sie gehören zu den häufigsten Gründen für einen Therapieabbruch. Frauen sind im Vergleich zu Männern häufiger betroffen. Eine Psychotherapie mit kognitiv-verhaltenstherapeutischen und psychodynamischen Verfahren sowie Antidepressiva wie Fluoxetin, Imipramin und Duloxetin können die Depression sowie die Lebensqualität entscheidend verbessern und dadurch die Adhärenz steigern.

THERAPIE

Die Diagnose einer HIVE stellt eine eindeutige, eigenständige neurologische Indikation zur HAART dar. Therapieziel ist es, die Replikation von HIV im ZNS zu supprimieren und so die Hirnfunktion zu verbessern. In der Literatur ergeben sich Hinweise auf eine gute Wirksamkeit von Zidovudin (AZT), Nevirapin (NVP), Didanosin (ddI), Stavudin (d4T), Abacavir (ABC) und Efavirenz (EFV) bei der HIVE.

Nach gegenwärtigem Therapiestandard muss Zidovudin oder Stavudin Bestandteil der HAART sein, da beide gut in das ZNS penetrieren. Proteasehemmer penetrieren

	CDC1		CDC2		CDC3	
	Ohne anti-retrovirale Therapie	Mit anti-retroviraler Therapie	Ohne anti-retrovirale Therapie	Mit anti-retroviraler Therapie	Ohne anti-retrovirale Therapie	Mit anti-retroviraler Therapie
Oligoklonale Banden positiv	50%	33%	100%	62%	44%	54%
Lymphozyten (3/μl)	6,8 +/- 4,8	10,6 +/- 9,6	4,2 +/- 2,3	7,3 +/- 5,5	4,7 +/- 4,7	5,1 +/- 6,1
Granulozyten (3/μl)	1,3 +/- 2,5	0,5 +/- 0,8	0,5 +/- 0,7	1,6 +/- 3,1	1,1 +/- 3,8	0,7 +/- 1,5
Gesamteiweiß (mg/l) ++	336 +/- 86	447 +/- 176	391 +/- 76	463 +/- 125	679 +/- 569	655 +/- 250
Albumin (mg/l)	63 +/- 5	62 +/- 5	53 +/- 4	53 +/- 10	58 +/- 13	54 +/- 10
Gamma-Globuline (mg/l)	9,0 +/- 1,9	11,0 +/- 4,2	13,2 +/- 2,5	15,8 +/- 10,0	10,5 +/- 4,2	16,8 +/- 8,4

++: p<0.01; CDC3 versus CDC1 und CDC2

Tab. 4: : Liquorparameter in verschiedenen Stadien der HIV-Infektion (keine Patienten mit opportunistischen Infektionen) (Kammer-Suhr et al. 2003)

Krankheit	Geeignete diagnostische Maßnahmen (Kommentar)
Opportunistische Infektionen	• Kernspintomographie, Liquoranalyse, Cytologie, PCR, ggf. stereotaktische Biopsie
ZNS-Lymphom	• MRT/CT (uni- oder multifokale, oft ventrikelnaher Läsionen mit Raumforderung)
Intoxikation	• Medikamentenspiegel/Drogenscreening
Metabolische Enzephalopathie und schlechter Allgemeinzustand	• Labor (Elektrolyte, Niere, Leber, ggf. Schilddrüse und Cortisol, Blutbild) • Hypoxämie? (Blutgasanalyse) • Aktuell stark verminderter AZ? (Bettlägerigkeit bei Kachexie, Fieber)
Depression mit Pseudodemenz	• Psychiatrische Untersuchung
Andere Formen der subkortikalen Demenzen	• Hydrocephalus, Parkinson-Syndrom, andere neurodegenerative Erkrankungen, subkortikale arteriosklerotische Enzephalopathie (SAE)

Tab. 5: Differenzialdiagnosen der HIVE (www.DNAA.de)

	Liquorpenetrationsindex	ZNS-Penetrationsindex
Zidovudin (500 mg)	0.6	0.8
Efavirenz (600 mg)	0.6	
Stavudin (80 mg)	0.5	0.34
Nevirapin (400 mg)	0.45	
Abacavir (600 mg)	0.2	
Indinavir (800-1.200 mg)	0.14	0.18
Nelfinavir (2.500 mg)	0.07	
Lopinavir (800 mg)	0.07	
Lamivudin (300 mg)	0.06	
Didanosin (400 mg)	0.05	0.05
Zalcitabin (225 mg)	0.03	0.19
Ritonavir (1.200 mg)	0.02	
Saquinavir (2.000 mg)	0.005	
Delavirdine (1.200 mg)	0.001	
Amprénavir (2.400 mg)	0.001	

* Hohe Werte stellen gute Penetrationseigenschaften dar. Die durchschnittliche tägliche Dosierung ist in Klammern angegeben. Bei einigen Substanzen wurde in der Literatur ein ZNS-Penetrationsindex gefunden, dieser ist in der rechten Spalte angegeben.

Tab. 6: Liquor und ZNS-Penetrationsindex verschiedener Retrovirostatika* (Evers 2004)

das ZNS dagegen weniger gut. Deshalb sollte das Therapieregime bei HIV-assoziierten neurologischen Erkrankungen Medikamente aus der Gruppe der NRTI (AZT, AZT/3TC, d4T, TDF) und NNRTI (EFV, NVP) enthalten, z.B. AZT/3TC und NVP. „Zusatztherapeutika“ wie Nimodipin, Selegilin, Antioxidantien, die mit dem Ziel eines Eingriffs in die Immunpathomechanismen der HIVE untersucht wurden, haben keinen signifikanten Effekt.

Aufgrund der spezifischen neuroanatomischen und -physiologischen Eigenschaften des ZNS ist es generell schwierig, ausreichend hohe Medikamentenspiegel in diesem Kompartiment zu erreichen. Die Spiegel der antiretroviralen Substanzen sind daher im Liquor deutlich geringer als im Plasma, wobei es innerhalb der Gruppe erhebliche Unterschiede gibt (Tab. 6). Ein niedriger Penetrationsindex weist darauf hin, dass das ZNS als Reservoir von HIV nicht optimal behandelt wird. Ob die Penetrationseigenschaften der Medikamente in das ZNS von so überragender Bedeutung sind, wie bislang angenommen, ist momentan nicht unumstritten. Fest steht jedoch, dass Patienten mit HIVE hochsignifikant von der HAART profitieren und sich

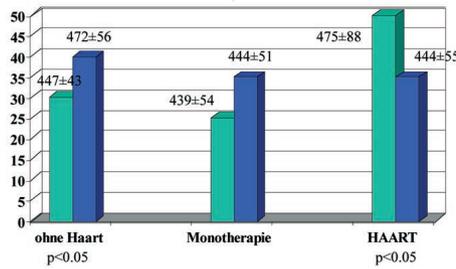


Abb. 4: Ergebnisse ereigniskorrelierter Potenziale (Patenz P 300) im Verlauf in 3 Patientenkollektiven in einer prospektiven Studie über 1 Jahr (m ± 1sd). Das Kollektiv unter HAART profitiert deutlich, ohne HAART ist eine Verschlechterung kognitiver Funktionen festzustellen (Husstedt et al. 2002).

die kognitiven Fähigkeiten wesentlich verbessern (Abb. 4).

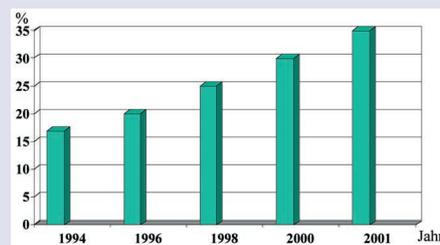
An die Industrie geht daher die Aufforderung, nachdem mehr als 20 antiretrovirale Substanzen auf dem Markt sind, die andere Organe exzellent behandeln, endlich auch Medikamente zu entwickeln, die den speziellen Bedürfnissen von Neuro-AIDS gerechter werden.

*Pof. Dr. I. W. Husstedt, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Division HIV-Infektion, UKM Münster, Albert-Schweitzer-Straße 33, 48149 Münster
Email: husstedt@uni-muenster.de
Homepage: http://neurologie.uni-muenster.de*

Mehr leichte Enzephalopathien

Das ZNS ist mit 63% nach der Lunge mit 84% das zweithäufigste Zielorgan von HIV. Das ergaben neuropathologische Untersuchungen über 15 Jahre. Die HAART reduzierte die Inzidenz der neurologischen Manifestationen jedoch signifikant, und zwar von 5,9 pro 100 Personenjahre 1994 auf 0,5 im Jahr 2002. Zunächst war unter HAART eine Regression der schweren Formen der HIV-assoziierten Enzephalopathie (HIVE) zu beobachten. Gleichzeitig steigt allerdings bereits seit einigen Jahren die Prävalenz leichterer Formen der Enzepha-

lopathie aufgrund der langen Überlebenszeit an. Die durchschnittlichen Werte für die CD4⁺-Lymphozyten sind bei den neu diagnostizierten Fällen daher höher als früher.



Prävalenz der HIV-assoziierten Enzephalopathie in einer neurologischen HIV-Ambulanz in den USA (McArthur et al. 2003)

Pathogenese



HIV-Enzephalopathie. Perivaskuläres Infiltrat mit mononukleären Zellen (braun).

nach R. Dupasquier www.aids-images.ch

Wahrscheinlich dringt das Virus kurz nach der Primärinfektion hämatogen in infizierte Monozyten und Lymphozyten sowie transependymal aus dem Ventrikelliquor ins Hirnparenchym ein. Das HI-Virus wird in den immunkompetenten Zellen des Hirnparenchyms wie Makrophagen, Mikroglia und mehrkernigen Riesenzellen – schwerpunktmäßig in den Basalganglien – repliziert. Monozyten sind zwar infiziert, jedoch findet dort kaum Virusreplikation statt. Die Viruslast im Parenchym korreliert mit der Viruslast im Liquor. Für das häufig gefundene und pathogenetisch für relevant erachtete Phänomen der gestörten Blut-Hirn-Schranke ist möglicherweise eine erhöhte Expression von Matrix-Metalloproteinasen verantwortlich, die experimentell durch die viralen Proteine gp120, Tat oder Nef induziert werden können. Eine produktive Infektion mit HIV konnte im Hirnparenchym nur in immunkompetenten Zellen wie Makrophagen und Mikrogliazellen nachgewiesen werden. Obwohl Nervenzellen nicht direkt durch das HIV infiziert werden, sind eine reduzierte Dichte an Nervenzellen oder Synapsen und eine Apoptose als morphologisches Korrelat einer indirekten Nervenzellschädigung beschrieben worden. Es gilt als bisher allgemein anerkannt, dass Neurone nicht direkt mit dem HI-Virus infiziert werden, so dass Schädigung, Funktionsverlust und Apoptose aus den vielfältigen direkten und indirekten Prozessen, die zum Verlust der Homöostase und zur Veränderung des Gliagewebes im Gehirn führen, resultieren. Die Hochregulierung inflammatorischer Zytokine kann durch HAART reguliert werden, tritt jedoch im AIDS-Stadium trotz Therapie wieder auf (Nolting et al. 2007). Der Verlust von Neuronen bildet den letzten wesentlichen Faktor in der komplexen Kaskade der HIVE. Neben den zellulären Veränderungen, die zur HIVE führen, stellen direkte neurotoxische Effekte von Virusbestandteilen und indirekte Effekte als Resultat der akuten immunologischen Reaktion auf das HI-Virus weitere wesentliche Faktoren dar, die zur HIVE führen.