

**Aus der Klinik und Poliklinik für Neurologie
des Universitätsklinikums Münster**
-Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. E.B. Ringelstein-

**Gender-spezifische Neuromanifestationen der HIV-Infektion
bei Patientinnen einer neurologischen HIV-Ambulanz**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung des doctor medicinae

der Medizinischen Fakultät

der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von

Altynchach Moldokmatova

aus Bischkek

2003

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. H. Jürgens

1. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. med. I. W. Husstedt

2. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. med. G. Kurlemann

Tag der mündlichen Prüfung: 23.10.2003

Aus der Klinik und Poliklinik für Neurologie
des Universitätsklinikums Münster
-Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. E.B. Ringelstein-
1. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. med. I. W. Husstedt
2. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. med. G. Kurlermann

Gender-spezifische Neuromanifestationen der HIV-Infektion bei Patientinnen einer neurologischen HIV-Ambulanz.

Altynchach Moldokmatova

Es ist seit längerem bekannt, dass die HIV-Infektion im Verlauf geschlechtsspezifische Unterschiede aufweist, deren Genese bis heute nicht eindeutig geklärt ist. Es wurden große Kollektive mit gleicher Erkrankungsdauer seit Akquirierung der HIV-Infektion bezüglich der Manifestation von neurologischen Erkrankungen durch die HIV-Infektion untersucht.

Die statistischen Analysen ergaben, dass Frauen signifikant jünger als Männer sind und signifikant höhere CD4⁺-Zahlen und eine niedrigere Viruslast aufweisen. Die klinischen Untersuchungen ergaben, dass Frauen zu einem geringeren Anteil eine distalsymmetrische, HIV-assoziierte Polyneuropathie aufwiesen. Die neurophysiologischen Untersuchungen des Nervus peroneus und des Nervus suralis sowie die Analyse der Messergebnisse zeigten statistisch signifikante Unterschiede zugunsten der Frauen bezüglich der Funktionsfähigkeit des peripheren Nervensystems. Bezüglich der klinischen Manifestation der HIV-assoziierten Enzephalopathie wurde die klinische Signifikanz knapp verfehlt. Die Analyse der Latenz der Komponente P300 der ereigniskorrelierten Potentiale zeigte jedoch signifikante Unterschiede zugunsten der Frauen.

Die Ursache der besseren immunologischen Situation von Frauen im Vergleich zu Männern ist bis heute nicht sicher geklärt. Gerade ältere Untersuchungen zu diesem Thema berücksichtigten nicht die schlechtere Adhärenz und psychosoziale Situation von Frauen. Zusätzlich scheinen Unterschiede der immunologischen Modulation zwischen Männern und Frauen zu bestehen. Die bessere Funktionsfähigkeit des zentralen und peripheren Nervensystems von Frauen im Vergleich zu Männern, die laborchemisch gleich lang HIV-infiziert sind, stellen primär das Resultat der besseren immunologischen Situation von Frauen dar.

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	IV
Abbildungsverzeichnis	VI
Tabellenverzeichnis	VII
1 Einleitung.....	1
1.1 Epidemiologie.....	1
1.2 Das Human Immune Deficiency Virus.....	6
1.2.1 Virologie.....	6
1.2.2 Übertragungsweg	6
1.3 Klinischer Verlauf der HIV-Erkrankung	7
1.4 Antiretrovirale Medikamente.....	10
1.5 Neurologische Manifestationen	13
1.5.1 Primäre Neuromanifestationen.....	13
Akute Formen.....	13
Chronische Formen	14
1.5.2 Sekundäre Neuromanifestationen	17
Opportunistische Infektionen	17
Neoplasien.....	19
Spezielle neurologische Erkrankungen	20
1.6 HIV bei Frauen	20
1.6.1 Epidemiologie	20
1.6.2 Viruslast und Krankheitsprogression	21
1.6.3 Biologische Unterschiede.....	22
1.6.4 Geschlechtsspezifische klinische Manifestationen	23
1.6.5 Antiretrovirale Therapie.....	24
2 Patientenkollektive und Methodik.....	26
2.1 Studienziel	26
2.2 Studienpopulation	26
2.3 HIV-spezifische immunologische Marker.....	26
2.4 Einschlusskriterien.....	27
2.5 Statistische Verfahren.....	28
3 Ergebnisse und statistische Analyse	30
3.1 Demographische Parameter	30
3.2 Klinische und neurophysiologische Ergebnisse	32
3.3 Ergebnisse neurophysiologischer Untersuchungen	33
3.4 Ergebnisse der statistischen Analyse	34

4 Diskussion.....	35
5 Zusammenfassung	41
Literaturverzeichnis.....	42
Danksagung	51

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1.1: Inzidenz AIDS-definierender opportunistischer Infektionen bei Männern im Vergleich zu Frauen.....	24
--	----

Tabellenverzeichnis

Tab. 1.1:	HIV und AIDS weltweit (UNAIDS/WHO Ende 2002)	2
Tab. 1.2:	Statistik und Besonderheiten der HIV/AIDS Epidemie weltweit Daten (UNAIDS 2003: Statistik für den 31.12.2002)	3
Tab. 1.3:	HIV und AIDS in Deutschland (Robert Koch Institut, 2003)	5
Tab. 1.4:	Die 93-er CDC Klassifikation: Subgruppen A1 bis C3	7
Tab. 1.5:	Die klinischen Kategorien von A bis C	9
Tab. 1.6:	Antiretrovirale Medikamente [41]	12
Tab. 1.7:	Formen HIV-assoziiertes Neuropathien [18]	16
Tab. 3.1:	Statistische Daten: Infektionsmodus, CDC-Klassifikation und Therapie der Frauen im Vergleich zu Männern	31
Tab. 3.2:	Immunologische Marker der Frauen im Vergleich zu Männern: CD4+Helferzellen und Viruslast	32
Tab. 3.3:	Prävalenz der distal-symmetrischen HIV-assoziierten Polyneuropathie und Enzephalopathie der Frauen im Vergleich zu Männern	32
Tab. 3.4:	Ergebnisse der neurophysiologischen Untersuchung des Nervus suralis und peroneus sowie der ereigniskorrelierten Potentiale bei Frauen im Vergleich zu Männern	33

1 Einleitung

Der erste Bericht über eine erworbene Immunschwäche erschien 1981, als in einer Kohorte homosexueller Männer in Los Angeles, Kalifornien das Auftreten von Pneumocystis carinii Pneumonien, rezidivierenden oralen Candidainfektionen und von Kaposi-Sarkoma festgestellt wurde [28, 31].

Im Laufe des Jahres 1981 gab es erste Hinweise darauf, dass ein Virus, welches hauptsächlich über Spermien und Blut übertragen wird, Ursache der Erkrankung sein könnte.

Dieses Virus wurde Ende 1983 von Montagnier und Mitarbeitern am Pasteur-Institut in Paris und wenig später erneut von der Gruppe um Robert Gallo aus den USA isoliert. Zunächst wurde das neu entdeckte Virus als Lymphadenopathie-Virus (LAV) oder „human-T-lymphotropic Virus type III“ bezeichnet.

Bis zu diesem Zeitpunkt waren 4100 Menschen erkrankt und 2900 verstorben. Die Krankheit erhielt offiziell den Namen „Acquired Immunodeficiency Syndrome“, abgekürzt AIDS [80].

1.1 Epidemiologie

Die Welt ist in das dritte Jahrzehnt der HIV/AIDS Epidemie eingetreten. AIDS ist mittlerweile die vierthäufigste Todesursache weltweit. Nach Angaben von UNAIDS und der Weltgesundheitsorganisation lebten im Jahr 2002 mehr als 42 Millionen Menschen mit HIV/AIDS weltweit, davon 19,2 Millionen Frauen und 3,2 Millionen Kinder bis zu 15 Jahren. Weltweit sind bis 2002 3,2 Millionen Menschen an AIDS verstorben, davon 1,2 Millionen Frauen und 610 000 Kinder [98].

HIV- Infektion	Total	42 Millionen
	Erwachsene	38,6 Millionen
	Davon Frauen	19,2 Millionen
	Kinder unter 15 Jahren	3,2 Millionen
Neuinfektionen	Total	5 Millionen
	Erwachsene	4,2 Millionen
	Davon Frauen	2 Millionen
	Kinder unter 15 Jahren	800.000
AIDS-Tote	Total	3,1 Millionen
	Erwachsene	2,5 Millionen
	Davon Frauen	1,2 Millionen
	Kinder unter 15 Jahren	610. 000

Tab. 1.1: HIV und AIDS weltweit (UNAIDS/WHO Ende 2002)

Osteuropa und Zentralasien ist der Teil der Erde mit der größten AIDS-Wachstumsrate. In dieser Region stieg die Anzahl HIV-Infizierter von 30 000 Anfang 1995 auf 1 Million im Jahre 2001. Dieser drastische Anstieg ist meist durch i.v. Drogenabusus bedingt. In der Ukraine z.B haben Frauen den größten Anteil an HIV-Neudiagnosen, von 1270 (24%) im Jahre 1996 bis 2674 (38%) im Jahre 2001.

Für andere Staaten Osteuropas betragen die Neudiagnosen (2001) pro 1 Million pro Einwohner: Estland 1067; Russland 594; Lettland 347; Ukraine 139; Kasachstan 73, Weissrussland 57, Moldau 53.

Für Zentralasien bestehen folgende Zahlen: HIV-Erstdiagnose pro 1 Million Einwohner im Jahr 2001: Kasachstan 73, Kirgisistan 31, Usbekistan 22, Tadjikistan 5, Aserbadjan 17, Georgien 19. Die sozioökonomischen Probleme der ehemaligen Sowjetunion fördern Mißstände, die die Ausbreitung von AIDS begünstigen. Präventionskampagnen laufen nur allmählich an [34].

Region	Anfang der Epidemie	Erwachsene und Kinder mit HIV/AIDS (Mio)	Zahl der Neuinfektionen (Mio)	Anteil an der Gesamtbevölkerung (%)	Davon Frauen (%)	Infektionsweg
Afrika südlich der Sahara	Ende 1970 Anfang 1980	29,4	3,5	8,8	58	heterosexuell
Nordafrika und mittlerer Osten	Ende 80 er	0,55	0,83	0,3	55	Heterosexuell, IVD
Süd- und Südostasien	Ende 80 er	6,0	0,7	0,6	36	Heterosexuell, IVD
Ostasien und Pazifik	Ende 80 er	1,2	0,27	0,1	24	IVD, heterosexuell, homosexuell
Lateinamerika	Ende 70 er Anfang 80 er	1,5	0,15	0,6	30	Homosexuell, IVD, heterosexuell
Karibik	Ende 70 er Anfang 80 er	0,44	0,06	2,4	50	Heterosexuell, homosexuell
Osteuropa und Zentralasien	Anfang 90 er	1,2	0,25	0,6	27	IVD
Westeuropa	Ende 70 er Anfang 80 er	0,57	0,03	0,3	25	Homosexuell IVD
Nordamerika	Ende 70 er Anfang 80 er	0,98	0,04	0,6	20	Homosexuell, IVD, heterosexuell
Australien und Neuseeland	Ende 70 er Anfang 80 er	0,15	0,005	0,1	7	homosexuell
Insgesamt		42	5	1,2	50	
* Prozent der Erwachsenen (von 15 bis 49 Jahre alt) mit HIV/AIDS im Jahr 2002						
# Heterosexuelle Kontakte, IVD (i. v. Drogenabusus), homosexuelle Kontakte bei Männern						

Tab. 1.2: Statistik und Besonderheiten der HIV/AIDS Epidemie weltweit Daten (UNAIDS 2003: Statistik für den 31.12.2002)

In Deutschland sind 2002 insgesamt 1.859 Meldungen über neu diagnostizierte HIV-Infektionen eingegangen. Unter den gemeldeten neu diagnostizierten HIV-Infektionen beträgt der Anteil der Frauen 25%. Männer, die Sex mit Männern (MSM) haben, stellen auch weiterhin mit 40% die größte Gruppe dar. Die zweitgrößte Betroffenengruppe mit 21% sind Personen, die aus Ländern mit einer hohen HIV-Prävalenz in der allgemeinen Bevölkerung (Hochprävalenzländer, HPL) stammen. Drittgrößte Gruppe mit knapp 13% sind Personen, die ihre HIV-Infektion durch heterosexuelle Kontakte erworben haben und nicht aus HPL stammen. Der Anteil der Personen, die eine HIV-Infektion über i.v. Drogengebrauch (IVD) erworben haben, steht mit 7% an vierter Stelle. Der Anteil der Meldungen ohne Angaben zum Infektionsweg beträgt 19%. Die Zahl der HIV-Neudiagnosen sinkt bei i.v. Drogenverbrauchern, während sie bei Männern mit gleichgeschlechtlichen Sexualkontakten (MSM) und bei Personen aus Hochprävalenzregionen ansteigt.

Die Zahl der in Deutschland lebenden HIV-Infizierten (die Anfang bis Mitte der 90er Jahre relativ stabil war) steigt seit etwa 1996 wieder an, da sich eine etwa gleichbleibende Zahl von Personen neu infiziert, aber dank der verbesserten Therapie die Überlebenszeit ansteigt. Vom Beginn der Epidemie Anfang der 80er Jahre bis Ende 2001 haben sich in Deutschland etwa 60.000 Menschen mit HIV infiziert, etwa 23.500 Menschen sind an AIDS erkrankt und etwa 19.000 an den Folgen der HIV-Infektion verstorben [81].

<ul style="list-style-type: none"> • Menschen, die Ende 2002 mit HIV/AIDS leben: ca. 39.000 <p>Männer: ca. 30.000</p> <p>Frauen: ca. 9.000</p> <p>Kinder: weniger als 400</p> <p>Darunter Menschen, die mit AIDS leben: 5.000</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Zahl der Neuinfektionen im Jahr 2002: ca. 2.000 <p>Männer: ca. 1.500</p> <p>Frauen: ca. 500</p> <p>Kinder: weniger als 20</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Infektionswege (geschätzt) <p>Homosexuelle Kontakte bei Männern 50%</p> <p>Herkunft aus Hochprävalenzgebiet 24%</p> <p>Heterosexuelle Kontakte 16%</p> <p>i.v. Drogengebrauch 10%</p> <p>Mutter-Kind-Transmission >1%</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Neue AIDS-Erkrankungen im Jahr 2002: ca. 700 <p>Männer: ca. 550</p> <p>Frauen: ca. 150</p> <p>Kinder: weniger als 5</p>
<ul style="list-style-type: none"> • HIV/AIDS-Todesfälle im Jahr 2001: ca. 600
<ul style="list-style-type: none"> • Gesamtzahl der HIV-Infizierten seit Beginn der Epidemie: ca. 60.000
<ul style="list-style-type: none"> • Gesamtzahl der AIDS-Erkrankungen seit Beginn der Epidemie: ca. 26.000 <p>Männer: ca. 22.600</p> <p>Frauen: ca. 3.400</p> <p>Kinder: weniger als 150</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Gesamtzahl der HIV/AIDS-Todesfälle seit Beginn der Epidemie: ca. 21.000

Tab. 1.3: HIV und AIDS in Deutschland (Robert Koch Institut, 2003)

1.2 Das Human Immune Deficiency Virus

1.2.1 Virologie

Der Erreger ist ein zwischen 70 und 160 µl großes und von einer Glykoproteinhülle umgebenes Virus. Es besteht aus zwei RNS-Einzelsträngen, die durch das Enzym „Reverse Transkriptase“ in DNS Provirus umgeschrieben werden. Die spezifischen Hüllproteine gp 120 und gp 41 spielen eine bedeutsame Rolle für die Rezeptorbindungsfähigkeit und die immunologischen Eigenschaften des Virus. Bestimmte Zellmitogene und Regulatorproteine (tat) aktivieren die „long terminal repeats (LTR)“ und somit die Virus m-RNS-Produktion, andere (nef) hemmen sie. Das „pol“-Gen kodiert den Reverse-Transkriptase-Komplex, das „gag“-Gen die Kernproteine. P24 und p17 sind die die Antigenität bestimmenden Kernproteine, p51 und p65 sind die das Enzym „Reverse Transkriptase“-codierenden Strukturen, p15 ist ein RNS-codierender Baustein [2]. Es gibt zwei Arten von HIV: HIV-1 kommt weltweit vor, HIV-2 dagegen hauptsächlich in West-Afrika. Die beiden Virus-Typen unterscheiden sich in ihrer RNA-Sequenz und ihrer Virulenz. Die genetische Ähnlichkeit des HIV-1 mit dem HIV-2 ist nicht groß. So ist HIV-1 dem Simian Immunodeficiency-Virus (SIV) („Affen-AIDS-Virus,“) der Grünen Meerkatzen genetisch ähnlicher, HIV-1 ist dem SIV der Schimpansen genetisch ähnlicher als es beide HIV-Typen untereinander sind [84].

1.2.2 Übertragungsweg

Das HIV-Virus ist besonders infektiös bei Sexualkontakt, parenteral oder bei Schleimhautkontakt mit bluthaltiger Körperflüssigkeit oder auch perinatal. Bei Kontakt mit der Schleimhaut werden initial dendritische Zellen, sekundär CD4-Lymphozyten infiziert, bei direktem Blutkontakt kann es zur direkten Infektion von CD4-Lymphozyten kommen. Die Infektiosität eines Einzelkontaktes ist abhängig von mehreren Faktoren, z.B. der Viruskonzentration und eventueller Schleimhautläsionen und dem gleichzeitigen Vorhandensein anderer sexuell übertragbarer Erkrankungen, wie z.B. Lues [7, 84].

1.3 Klinischer Verlauf der HIV-Erkrankung

Sechs Tage bis sechs Wochen nach der Infektion wird bei einem Teil der Infizierten ein akutes mononukleoseähnliches Krankheitsbild mit Fieber, akuter Lymphknotenschwellung, diskretem Exanthem des Stammes und schmerzhaften Schluckbeschwerden beobachtet. In seltenen Fällen bestehen Symptome einer flüchtigen Meningoenzephalitis. Typischerweise findet sich in diesem Infektionsstadium eine hohe Zahl von HIV-Genomkopien im Plasma.

In der Phase der klinisch asymptomatischen HIV-Infektion kommt zu einem meist langsamen Abfall der CD 4-Lymphozyten, ohne dass vorerst opportunistische Krankheiten auftreten. Die Dauer der asymptomatischen Infektion ist sehr individuell, sie kann Monate bis viele Jahre, im Mittel 8-15 Jahre, dauern.

Der schwere Immundefekt (AIDS) manifestiert sich in der überwiegenden Zahl der bis dahin unerkannten und nicht prophylaktisch behandelten Fälle in Form lebensbedrohlicher opportunistischer Infektionen (70%) [7].

1993 wurde von den amerikanischen Centers for Disease Control die CDC-Klassifikation der HIV-Infektion veröffentlicht [84].

Die CDC-Klassifikation ordnet Patienten in je eine von drei klinischen (A, B und C) und drei laborchemischen Kategorien nach der Höhe der CD4-Zellen/ μ l ein [11].

Laborkategorie (CD4- Zellen/ μ l)	A (asymptomatisch)	B (Symptome, kein AIDS)	C (Symptome, AIDS)
1: > 500	A1	B1	C1
2: 200- 499	A2	B2	C2
3: < 200	A3	B3	C3

Tab. 1.4: Die 93-er CDC Klassifikation: Subgruppen A1 bis C3

Die klinischen Kategorien A, B und C entsprechen Symptomkomplexen oder Erkrankungen, die im Laufe der HIV-Infektion auftreten können. Kategorie A entspricht im wesentlichen dem asymptomatischen Stadium der Infektion, Kategorie B umfasst symptomatische Patienten ohne AIDS und Kategorie C symptomatische Patienten mit AIDS.

Kategorie A

Asymptomatische HIV- Infektion

- Persistierende generalisierte Lymphadenopathie (LAS)
- Akute, symptomatische (primäre) HIV-Infektion

Kategorie B

- Bazilläre Angiomatose
- Oropharyngeale Candida-Infektionen
- Vulvovaginale Candida-Infektionen, die entweder chronisch (länger als ein Monat) oder nur schlecht therapierbar sind
- Zervikale Dysplasien oder Carcinoma
- Konstitutionelle Symptome wie Fieber über 38.5 oder länger als 4 Wochen bestehende Diarrhoe
- Orale Haarleukoplakie
- Herpes Zoster bei Befall mehrerer Dermatome oder nach Rezidiven in einem Dermatome
- Idiopathische thrombozytopenische Purpura
- Listeriose
- Entzündungen des kleinen Beckens, bes. bei Komplikationen eines Tuben- oder Ovarialabszesses
- Periphere Neuropathie

Kategorie C

AIDS- definierende Erkrankungen

- Pneumocystis carinii-Pneumonie
- Toxoplasmosa-Enzephalitis
- Ösophageale Candida-Infektion oder Befall von Bronchien, Trachea oder Lungen
- Chronische Herpes simplex-Ulzera oder Herpes-Bronchitis, -Pneumonie oder -Ösophagitis
- CMV-Retinitis, Generalisierte CMV-Infektion (nicht von Leber oder Milz)
- Rezidivierende Salmonellen-Septikämien
- Rezidivierende Pneumonien innerhalb eines Jahres
- Extrapulmonale Kryptokokkeninfektion
- Chronische intestinale Kryptosporidieninfektion, chron. intestinale Infektion mit Isospora belli
- Disseminierte oder extrapulmonale Histoplasmosose
- Tuberkulose
- Infektionen mit Mykobakt. avium complex oder M. kansasii, disseminiert oder extrapulmonal
- Kaposi-Sarkom
- Maligne Lymphome (Burkitt's, immunoblastisches oder primäres zerebrales Lymphom)
- Invasives Zervix-Karzinom
- HIV-Enzephalopathie, Progressive multifokale Leukoenzephalopathie
- Wasting Syndrom

Tab. 1.5: Die klinischen Kategorien von A bis C

1.4 Antiretrovirale Medikamente

Im Juli 1985 erhielt der erste HIV-Patient Azidothymidin (AZT, Retrovir®). In den ersten Studien mit AZT bei weit fortgeschrittener HIV-Erkrankung wurde eine deutlich reduzierte Mortalität und Morbidität demonstriert. Offiziell wurde AZT (Retrovir®) durch die amerikanische Zulassungsbehörde im März 1987 als erstes Medikament für die Therapie der HIV-Infektion zugelassen [26]. Zalcitabin (ddC) war die zweite Substanz, die bereits ab Herbst 1986 getestet wurde. Als drittes Medikament wurde Didanosin (ddI) ab August 1989 klinisch getestet.

Sodann sind drei weitere Nukleosidanaloga entwickelt worden: im Juli 1994 Stavudin (Zerit®), 1995 Lamivudin (Epivir®) und im Dezember 1998 Abacavir (Ziagen®) [84]. Diese Medikamente hatten nur eine begrenzte Wirkungsdauer und zeigten nur einen begrenzten Einfluss auf Patienten im Stadium AIDS [79], zudem fiel die Entwicklung von Resistenzen auf [22] und die daraus folgende Wirkungslosigkeit der Medikamente.

Im Jahr 1995 wurde mit Squinavir der erste Proteasehemmer in die Therapie eingeführt, seither folgten fünf weitere Präparate. Ab 1996 wurde eine Dreifachtherapie mit zwei Nukleosidanaloga und einem Proteaseinhibitor eingeführt, die High Active Antiretroviral Therapy (HAART) genannt wurde. Die Inzidenz von opportunistischen Infektionen sank von 23,7 pro 100 Patientenjahren im Jahr 1994 auf 14,0 pro 100 Patientenjahren im Jahr 1998. Die Mortalität sank von 20,2/100 Patientenjahre im Jahr 1994 auf 8,4/100 Patientenjahre im Jahr 1998 [70]. Die Einführung der HAART zeigte eine deutliche Reduktion der HIV-assoziierten Mortalität und Morbidität bei gleichzeitiger Überlebenszeitverlängerung [75].

Bislang galt die Devise „Hit hard and early“. Ein Kriterium für den Beginn einer Mehrfachtherapie bestand dann, wenn die Viruslast über 5000 RNA-Kopien pro Milliliter Blut angestiegen war und der CD4-Wert unter 500 Zellen pro Mikroliter Blut lag. Doch diese Devise wird gegen „Hit later and wiser“ ersetzt. Gründe für diesen Strategiewechsel liegen zum Teil darin, dass die Therapien mit Toxizität (Lipodystrophie, Glukose-

Intoleranz, Hyperlipidämie und Laktatazidose) assoziiert sind und die Entwicklung von Resistenzen gegen antivirale Substanzen immer häufiger wird [93].

In den neuen US-Therapielinien wurde daher der CD4-Grenzwert, bei dessen Unterschreiten der Therapiebeginn empfohlen wird, von 500 auf 350 CD4-Zellen/Mikroliter Blut herabgesetzt. Gleichzeitig wurde die Untergrenze der Virusmenge, ab der eine Therapie erfolgen soll, auf mindestens 30 000 (bDNA) oder 55 000 (RT-PCR) Genomkopien pro Milliliter Blut heraufgesetzt [12, 20].

Aufgrund der Langzeitnebenwirkungen und der Schwierigkeiten bei der Einnahme der Medikamente sprechen sich viele Behandler für einen späteren Behandlungsbeginn aus. Andererseits ist das Ausmaß der Erholung des Immunsystems um so größer, je früher eine Therapie eingeleitet wird.

Der Zeitpunkt des Therapiebeginns als auch die Wahl der initialen Therapiekombination ist eine individuelle Entscheidung der Behandler [32].

Nukleosidale und Nukleotidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTIs)			
Handelsname	Abk	Substanzname	Nebenwirkungen
Combivir		AZT+3TC	Kopfschmerz, Neutropenie, Anämie
Epivir	3TC	3TC, Lamivudin	Pankreatitis
HIVID	DDC	DDC, Zalcitabin	Polyneuropathie
Retrovir	AZT	AZT, Zidovudin	Leukopenie, Anämie, Übelkeit
Trizivir		AZT+3TC+ABC	Kopfschmerz, Neutropenie, Anämie
Videx	DDI	DDI, Didanosin	Pankreatitis, Polyneuropathie
Viread	TDF	Tenofovir	Nephrotoxizität, Übelkeit
Zerit	D4T	D4T, Stavudin	Polyneuropathie
Ziagen	ABC	Abacavir	Überempfindlichkeit, Übelkeit
Nicht-Nukleosidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTIs)			
Rescriptor	DLV	Delavirdin	Hautausschlag, Übelkeit
Sustiva	EFV	Efavirenz	Hautausschlag, ZNS: Kopfschmerz, Schwindel
Viramune	NVP	Nevirapin	Hautausschlag, Übelkeit
Protease-Inhibitoren (PIs)			
Agenerase	APV	Amprenavir	Parästhesien, Übelkeit
Crivixan	IDV	Indinavir	Nephrolithiasis, Übelkeit
Fortovase	SQV-FTV	Saquinavir-Softgel	Kopfschmerz, Übelkeit
Invirase	SQV-INV	Saquinavir-Hardgel	Kopfschmerz, Übelkeit
Kaletra	LPV	Lopinavir/Ritonavir	Übelkeit
Norvir	RTV	Ritonavir	Neuropathie, Hyperlipidämie
Viracept	NFV	Nelfinavir	Durchfall, Übelkeit, Erbrechen

Tab. 1.6: Antiretrovirale Medikamente [41]

1.5 Neurologische Manifestationen

Bis zu 70% aller HIV-Infizierten zeigen parallel zur Progredienz der HIV-Infektion eine Beteiligung des Nervensystems [45], wobei primäre und sekundäre Neuromanifestationen unterschieden werden. Als primäre Neuromanifestationen werden alle Erkrankungen definiert, die das direkte Resultat der HIV-Infektion des Nervensystems darstellen (z.B. die HIV-assoziierte Enzephalopathie und die HIV-assoziierte distal-symmetrische Polyneuropathie). Als sekundäre Neuromanifestationen gelten alle Erkrankungen des Nervensystems, die infolge des progredienten Immundefizits auftreten (opportunistische Infektionen, Tumoren, Schlaganfälle).

1.5.1 Primäre Neuromanifestationen

Akute Formen

Die akuten Formen primärer Neuromanifestationen treten typischerweise zu Beginn der Erkrankung im Stadium der Serokonversion auf.

Bei bis zu 8% der HIV-Infizierten kommt es zum Auftreten einer akuten Meningoenzephalitis [14]. Sie ist gekennzeichnet durch Kopfschmerzen, Fieber, Lichtscheu, Somnolenz bis zum Koma. Ebenso kann es zu einer Parese des N. facialis kommen. Im Liquor cerebrospinalis finden sich eine lymphozytäre Pleozytose, Proteinerhöhungen und das HIV- p24- Antigen ist nachweisbar. Im Elektroenzephalogramm manifestieren sich oft Allgemeinveränderungen, die sich nach einigen Wochen zurückbilden. Leichte Liquorveränderungen persistieren auf Dauer.

Bei 1% der HIV-Infizierten kommt es zum Auftreten einer HIV-assoziierten akuten Polyradikulitis vom Typ des Guillain-Barre-Syndroms [18]. Klinisch bildet sich innerhalb von Tagen oder Wochen eine aufsteigende schlaffe Paraparese der unteren Extremität aus, die sich auch auf die obere Extremität ausbreiten kann. Es kommt zur Abschwächung der Muskeleigenreflexe bis zum Reflexverlust, Parästhesien der unteren und oberen Extremitäten in strumpf- oder handschuhförmiger Anordnung sowie zur Inkontinenz. Hirnnervenausfälle sind nicht ungewöhnlich. Diagnostisch beweisend ist der ty-

pische klinische Befund, der Verlust oder die Latenzverzögerung der F-Wellen nach Stimulation des N. peroneus und der Befund des Liquor cerebrospinalis mit einer Erhöhung des Gesamtproteins bei normaler Zellzahl.

Chronische Formen

Im Gegensatz zu den seltenen akuten Formen treten die chronischen Formen primärer Neuromanifestationen in der Regel später mit einer Latenz von 6-7 Jahren nach Beginn der HIV-Infektion auf [3]. Durch die Entwicklung neuer Wirkstoffe gegen HIV und die Einführung der hochaktiven antiretroviralen Therapie in Form einer Kombinationstherapie sind Änderungen in der Inzidenz und Prävalenz der HIV-assoziierten neurologischen Erkrankungen erreicht worden [63, 95].

Die HIV-assoziierte Enzephalopathie weist mit einer Häufigkeit von 15 bis 20% eine Abhängigkeit vom Stadium auf [77]. Sie tritt meistens bei Patienten mit anderen AIDS-assoziierten Erkrankungen, einer hohen Viruslast und CD4-Zellzahlen von unter 200/ μ l auf [90].

Typische klinische Befunde der HIV-assoziierten Enzephalopathie sind kognitive Störungen, wie Konzentrations- und Gedächtnisstörungen, psychomotorische Verlangsamung, sozialer Rückzug, Kopfschmerzen und depressive Verstimmungen. Bei 5-10% der Patienten kommt es zu fokalen und generalisierten epileptischen Anfällen [67].

Zur Diagnose der HIV-Enzephalopathie werden neuropsychologische, neurophysiologische, radiologische und liquortechnische Methoden eingesetzt. Im Elektroenzephalogramm (EEG) findet man oft eine Verlangsamung des Grundrhythmus mit Zeichen leichter Allgemeinveränderungen. Zudem können Dysrhythmien und Herdbefunde auftreten. In der Computertomographie oder Magnetresonanztomographie des Schädels sind typische Befunde einer HIV-assoziierten Enzephalopathie eine kortikale Atrophie, eine Erweiterung der inneren Liquorräume und Veränderungen der weißen Substanzen [63]. Der Liquor zeigt in den üblichen Untersuchungsverfahren einen unspezifischen Befund, wobei ein Drittel der Patienten eine lymphozytäre Pleozytose, zwei Drittel eine milde Eiweißerhöhung und ein Drittel positive oligoklonale Banden aufweisen [64].

Unter den HIV-assoziierten Myelopathien ist die vakuoläre Myelopathie am häufigsten, bei der es zu Vakuolisierung insbesondere des thorakalen und cervikalen Rückenmarks mit Betonung der Seitenstränge kommt. Klinisch sind etwa 5-10% der Patienten im AIDS-Stadium von der vakuolären Myelopathie betroffen [16]. Klinische Symptome sind gesteigerte Muskeleigenreflexe der unteren Extremitäten und positive Pyramidenbahnzeichen (wie z.B. Babinski, Gordon, Oppenheimer). Langsam entwickelt sich eine spastische Tetraparese mit spastisch-ataktischem Gangbild, Sphinkterfunktionsstörungen und handschuh- und sockenförmigen Sensibilitätsstörungen [21].

Neurophysiologisch können magnetisch und sensorisch evozierte Potentiale die Läsion des Myelons durch eine Latenzverzögerung objektivieren. Die Liquordiagnostik und Bildgebung sind unspezifisch und dienen differentialdiagnostischer Erwägungen [46]. Eine spezifische Therapie ist zur Zeit nicht verfügbar, aber eine antiretrovirale Therapie ist indiziert.

Erkrankungen des peripheren Nervensystems treten bei bis zu 50% aller HIV-Infizierten auf. Bei HIV-Infizierten werden primär HIV-assoziierte Neuropathien von sekundären Neuropathien durch opportunistische Infektionen oder neurotoxische Medikamente unterscheiden [18]. Anhand klinischer, neurophysiologischer und histologischer Kriterien lassen sich folgende Formen unterscheiden:

Form	Häufigkeit	Zeitpunkt des Auftretens im Verlauf der HIV-Infektion	Verlauf
Akute inflammatorische demyelinisierende Polyneuroradikulitis (AIDP, GBS)	Ca. 1%	Serokonversion (CDC-Stadium 1)	Spontanremission
Benigne Mononeuropathie oder Mononeuritis multiplex periphere Facialisparese	Selten (<1%)	Serokonversion, frühe Infektionsstadien (CDC-Stadium I-II)	Spontanremission
Chronische inflammatorische demyelinisierende Polyneuroradikulitis(CIDP)	Selten	Bei beginnendem und fortgeschrittenem Immundefekt (CDC-Stadium II>II)	Chronisch progredient
Neuropathie bei diffuser infiltrativer Lymphozytose	Sehr selten	Bei beginnendem und fortgeschrittenem Immundefekt (CDC-Stadium II>III)	Akut bis subakut
Neuropathie bei nekrotisierender Vaskulitis	Selten	Bei beginnendem und fortgeschrittenem Immundefekt (CDC-Stadium II>III)	Subakut bis langsam progredient
Distal-symmetrische überwiegend sensible Polyneuropathie	35-88%	Bei beginnendem und fortgeschrittenem Immundefekt (CDC-Stadium II>III)	Meist langsam progredient
Mononeuritis multiplex	Selten (<1%)	AIDS, meist in Assoziation mit disseminierter ZMV-Infektion oder Lymphom (CDC-Stadium III)	Meist rasch progredient
Polyradikulitis durch opportunistische Erreger(vorwiegend ZMV und M. tuberculosis)	<1%	AIDS (CDC-Stadium III)	Meist rasch progredient

Tab. 1.7: Formen HIV-assoziiierter Neuropathien [18]

Die HIV-assoziierte distal-symmetrische sensomotorische Polyneuropathie stellt die häufigste HIV-Polyneuropathie dar. Die Angaben zur Häufigkeit schwanken zwischen 35 und 88% [86].

Klinisch fallen die Patienten durch Schmerzen und Parästhesien der unteren Extremität mit nächtlicher Akzentuierung auf. Zudem kommt es zur Reflexabschwächung und Verlust des Vibrations- und Schmerzempfindens. Die klinische Symptomatik breitet sich von distal nach proximal aufsteigend über viele Monate bis Jahre langsam progredient aus. Elektrophysiologisch findet man amplitudengeminderte Nervenaktionspotentiale und normale oder nur mäßig verlangsamte Nervenleitgeschwindigkeiten, elektromyographisch finden sich inkonstant Denervierungszeichen. Histologisch zeigt sich eine axonale Denervation, aber auch segmentale Demyelinisierung [46]. NRTIs wie Didanosin, Zalcitabin und Stavudin können zu medikamentös-toxischen Neuropathien führen [61].

1.5.2 Sekundäre Neuromanifestationen

Opportunistische Infektionen

Die zerebrale Toxoplasmose ist die häufigste opportunistische Infektion von HIV-Patienten, Angaben zur Inzidenz variieren zwischen 2,2% unter hochaktiver antiretroviraler Therapie (HAART) und 5,4% unter Monotherapie [83]. Seit HAART die Standardtherapie darstellt, ist die Prävalenz der zerebralen Toxoplasmose wesentlich rückläufig. Das Hauptrisiko für die Entstehung einer zerebralen Toxoplasmose stellt die zunehmende Immunsuppression von HIV-Infizierten mit CD4-Lymphozyten unter 100/ μ l dar [35].

Klinisch ist die zerebrale Toxoplasmose durch einen plötzlichen Beginn mit allgemeinen Krankheitszeichen wie Fieber, Kopfschmerzen und psychischen Alterationen gekennzeichnet, die sich innerhalb weniger Tage entwickeln. Klinisch-neurologisch finden sich fokalneurologische Zeichen wie z. B. eine Hemiparese mit Aphasie [45].

Die Diagnose einer zerebralen Toxoplasmose gilt als sehr wahrscheinlich, wenn fokalneurologische Ausfälle und typische Läsionen in der zerebralen Computertomographie

(CCT) und/oder Magnetresonanztomographie (MRT) auftreten. Nachweisend im klassischen Fall sind mono- oder plurifokale Herde, meist in den Stammganglien, wobei es sich um hypodense Areale mit zentraler Nekrose, ringförmiger Kontrastmittelanreicherung und perifokalem Ödem handelt [2]. Zusätzlich ist der IgG-Antikörper-Titer gegen *Toxoplasma gondii* im Serum bei nahezu allen AIDS-Patienten mit zerebraler Toxoplasmose positiv [60]. Oft treten bei Patienten als Erstmanifestationen fokal beginnende, sekundär-generalisierte epileptische Anfälle auf. Bei begründeter Verdachtsdiagnose ist der sofortige Therapiebeginn mit Pyrimethamin in Kombination mit Folsäure und Sulfadiazin oder Clindamycin indiziert. Bei 80% der Behandelten ist innerhalb von 1-4 Wochen eine Remission der Läsionen und der neurologischen Ausfälle zu erzielen [35, 45]. Die mittlere Überlebenszeit von HIV-positiven Patienten mit zerebraler Toxoplasmose beträgt 5-11 Monate, somit weist die Erkrankung trotz guter Therapiemöglichkeiten eine ungünstige Prognose auf [5].

Die Progressive Multifokale Leukenzephalopathie (PML) stellt eine Erkrankung des Myelins im Zentralnervensystem dar und resultiert aus einer Infektion der Oligodendrozyten mit einem Papovavirus, dem JC-Virus. Die PML wurde ursprünglich bei immunsupprimierten Patienten mit Leukämien, Morbus Hodgkin, nach einer Chemotherapie und bei Autoimmun-erkrankungen beobachtet [96]. Angaben zur Inzidenz der PML als AIDS-definierende Erkrankung bei HIV-infizierten Personen variieren stark und werden derzeit mit 4-5% angegeben [19, 36]. Kopfschmerzen, kognitive Defizite, Gesichtsfelddefekte, Dysarthrien, Ataxie, Gangstörungen und Hemiparesen gelten als typische neurologische Befunde. In der Kernspintomographie (MRT) sind homogene Herde, die streng auf das Marklager begrenzt sind und sich in der T1-Wichtung hypointens und der T2-Wichtung hyperintens darstellen, charakteristische Veränderungen. Die Liquordiagnostik der üblichen Routineparameter bei der PML ist unspezifisch und zeigt eine geringe lymphozytäre Pleozytose, eine leichtgradige Schrankenstörung und gelegentlich eine intrathekale IG-Synthese [36]. Die PML hat mit einer mittleren postdiagnostischen Überlebenszeit von 3-9 Monaten eine äußerst schlechte Prognose. Eine allgemein akzeptierte, generell wirksame Therapie der PML existiert bis heute nicht. Unter einer antiretroviralen Hochdosistherapie (HAART) konnten positive Verläufe mit Besserung der klinischen Symptome und verlängerter Überlebenszeit beobachtet werden [1, 17].

Die Prävalenz der Syphilis bei HIV-Infizierten soll bis zu 5 % betragen [6], und ca. 1,5% aller HIV-Infizierten mit AIDS weisen womöglich eine Neurosyphilis auf [40]. Die Stadien der Syphilis werden in das Primärstadium (Primäraffekt), Sekundärstadium (Generalisierung) und das Tertiärstadium (Gummen) unterteilt. Die Neurosyphilis tritt zumeist im Sekundär- oder Tertiärstadium auf und wird prinzipiell in eine symptomatische und asymptomatische Form unterteilt. Bei der asymptomatischen Form kommt es zu keinen neurologischen Auffälligkeiten, die Zellzahl und die Proteine sind im Liquor erhöht, zudem kann die Serologie sowie der VDRL-Test positiv sein. Eine Neurosyphilis kann jedoch trotz negativer Liquorergebnisse und fehlendem Nachweis im VDRL- oder FTA-ABS-Test vorliegen [40]. Klinisch findet man bei der symptomatischen Syphilis Fieber, Kopfschmerzen, Meningismus und Hirnnervenausfälle. Der N. facialis und der N. statoacusticus sind bevorzugt betroffen. Differentialdiagnostisch müssen alle opportunistischen Infektionen und spinale Raumforderungen durch Tumore berücksichtigt werden. 90% aller Patienten, die an einer Syphilis erkranken, sind homosexuell, wobei es sich um Neuinfektionen handelt und nicht um eine klassische opportunistische Infektion.

Neoplasien

Das primäre Lymphom des zentralen Nervensystems tritt mit einer Inzidenz von bis zu 2,4% bei HIV-Infizierten im AIDS-Stadium meistens bei CD4-Zellen $<50/\mu\text{l}$ auf [37]. Die klinischen Symptome sind unspezifisch und beinhalten Kopfschmerzen, fokalneurologische Ausfälle, Wesensveränderungen sowie symptomatische epileptische Anfälle [2].

In der Computer- und Magnetresonanztomographie zeigen sich typischerweise eine oder mehrere kontrastmittelaufnehmende Läsionen, die auch ringförmig strukturiert sein können. Oft besitzen die Läsionen raumfordernden Charakter mit Verdrängung der Ventrikel und Verlagerung der Mittellinie, das umgebende Ödem ist meistens nur gering ausgeprägt. Die mittlere Überlebenszeit beträgt 21-27 Tage, mit Strahlentherapie bis zu 119 Tage, so dass in beiden Fällen eine äußerst ungünstige Prognose vorhanden ist, unter einer HAART ist die Prognose besser [37].

Spezielle neurologische Erkrankungen

Bei 49% der HIV-Infizierten kommt es nach Mitteilung der Diagnose „HIV-positiv“ zu einer depressiven Episode. Suizidale Tendenzen treten bei 5% der Erkrankungen auf und 2% der Patienten unternehmen einen Suizidversuch [71]. Bei Patienten mit fortgeschrittenen Stadien der HIV-Infektion stellt die depressive Symptomatik einen Teilaspekt der HIV- assoziierten Enzephalopathie dar [99].

Epileptische Anfälle sind das Resultat von opportunistischen Infektionen, Neoplasien oder Schlaganfällen, jedoch kann eine HIV-assoziierte Enzephalopathie ebenfalls Ursache von epileptischen Anfällen sein. Differentialdiagnostisch müssen bei Auftreten epileptischer Anfälle ein Alkoholabusus oder die Einnahme von Glukokortikoiden, Indometacin, Metronidazol, Penicillin i.v., Pethidin, trizyklische Antidepressiva und Neuroleptika mit einer Erniedrigung der Krampfschwelle berücksichtigt werden [100].

1.6 HIV bei Frauen

1.6.1 Epidemiologie

Weltweit leben 42 Millionen Menschen mit einer HIV-Infektion, davon sind knapp die Hälfte Frauen, wobei sie jedoch einen Anteil der AIDS-Toten von 52% ausmachen. AIDS ist führend als Todesursache bei jungen Frauen zwischen 20 und 30 Jahren in den USA [29]. Allein in Deutschland sind 20% der HIV-Infizierten weiblichen Geschlechts und in Afrika südlich der Sahara beträgt der Anteil von Frauen 55% der HIV-Infizierten [98]. Intravenöser Drogenabusus war die primäre Ursache in der ersten Dekade der HIV-Epidemie bei Frauen, inzwischen ist der heterosexuelle Übertragungsweg führend in den USA und in Afrika südlich der Sahara [88]. In Europa stellt der Drogenabusus meist den Hauptrisikofaktor für eine HIV-Infektion bei Frauen dar [29].

1.6.2 Viruslast und Krankheitsprogression

Der größte Teil des heutigen medizinischen Wissens über HIV und AIDS geht aus Studien über den natürlichen Verlauf der HIV-Infektion bei homosexuellen Männern hervor. Verschiedene Studien zeigten jedoch, dass die HIV-Infektion bei Frauen und Männern unterschiedlich verläuft [94].

Frauen wiesen initial eine höhere CD4-Zahl [91] und eine niedrigere Viruslast als Männer in früheren Stadien auf, diese Unterschiede egalisieren sich aber später [85, 92]. Einige Studien zeigen, dass die Viruslast bei Frauen 32-50% niedriger ist als bei Männern mit einer Zahl von CD4+ Zellen >200/ml [72].

Es gibt Hinweise, dass die HIV-Infektion bei Frauen rascher progredient ist als bei Männern, obwohl Frauen eine niedrigere Viruslast aufweisen [39, 50].

Farzadegan [25] berichtet, dass Frauen bei vergleichbarem Immunstatus möglicherweise eine niedrigere Viruslast und bei gleicher Viruslast eine schlechtere Prognose haben als Männer.

Spätere Studien zeigen dagegen, dass es bei Frauen bei vergleichbarer Viruslast nicht zu einer schnelleren Krankheitsprogression kommt, zumindest dann nicht, wenn sie Zugang zu medizinischer Versorgung und einer antiretroviralen Therapie haben [53, 55].

Interessante Ergebnisse zeigten andere Untersuchungen: Frauen haben eine ca. 50% niedrigere Viruslast als Männer zu einem Zeitpunkt, wo die CD4+ Zahl relativ stabil ist [29]. Dieser Unterschied verschwindet mit einer Erhöhung der Viruslast und einem Abfall der CD4+ Zahl. Das Risiko der Krankheitsprogression ist gleich bei beiden Geschlechtern [23, 94]. Eine Progressionsrate betrug 25% bei Frauen und 23% bei Männern nach einer 7-jährigen Verlaufskontrolle und beide Geschlechter erkrankten an AIDS mit der gleichen CD4+ Zahl [29].

Die Viruslast stellt einen wesentlichen Marker für die Progredienz dar und ist nicht geschlechtsspezifisch korreliert. Eine hohe Viruslast (HIV-1-RNA Kopien/ml) geht in der Regel mit einem raschen, eine niedrige Viruslast mit einem langsamen Abfall der CD4-

Lymphozyten einher. Lebensbedrohliche opportunistische Krankheiten treten im allgemeinen erst bei CD4-Zellen von weniger als 200/ μ l auf [93].

HIV-infizierte Frauen haben eine größere Mortalitätsrate (27% zu 12,2%) [66] und eine kürzere Überlebenszeit im AIDS-Stadium (11,1 Monate zu 14,6 Monaten) [54].

Ursachen hierfür bestehen z.B. darin, dass Frauen zum Zeitpunkt der Infektion oftmals jünger sind als Männer [58] und sich in einer schlechteren ökonomischen und sozialen Situation befinden. Auch kulturelle Faktoren könnten eine Rolle spielen [10]. Neuere Studien zeigen, dass die Überlebenszeit für Frauen mit HIV-assoziierten Erkrankungen gleich der ist für Männer, wenn sie antiretroviral behandelt sind [13].

1.6.3 Biologische Unterschiede

Besondere Bedeutung besitzen die Schleimhäute der Vagina bei der Abwehr des HI-Virus und anderen Krankheitserregern. Es gibt eine Vielzahl natürlicher, schützender Faktoren gegen Infektionen mit HIV und anderen sexuell übertragbaren Krankheiten. Während der Pubertät verändert sich der weibliche Genitaltrakt aufgrund des Einflusses von Östrogen. Die bis dahin sehr dünnen Schleimhäute werden dicker und elastisch und lagern Glykogen ein. Laktobazillen produzieren Milchsäure, die ein saures Milieu (pH 4) erzeugt, was bakteri- viru- und fungizid ist.

Infektionen und Läsionen der Vagina erhöhen die Infektionswahrscheinlichkeit für HIV und andere sexuell übertragbare Krankheiten. Durch Bakterien und Pilze verursachte Entzündungen führen zu einem erhöhten HIV-Infektionsrisiko. Man geht davon aus, dass sexuell übertragbare Krankheiten, wie z. B. genitale Ulzerationen durch Herpes, Syphilis, das Risiko einer HIV-Infektion wesentlich erhöhen. Während des Menstruationszyklus verändert sich der Schutz gegen die HIV-Infektion. In der zweiten Zyklushälfte wird das Immunsystem supprimiert, wodurch das Infektionsrisiko gesteigert ist. Niedrige Östrogenspiegel erhöhen die Sensibilität der Schleimhäute, insbesondere in der Stillzeit, der Menopause und bei schlechter Ernährung [59].

Östrogene und Progesteron besitzen immunregulatorische Effekte durch die Produktion von Cytokinen. Luteinisierende Hormone erhöhen den Anteil zirkulierender CD 4+ Zel-

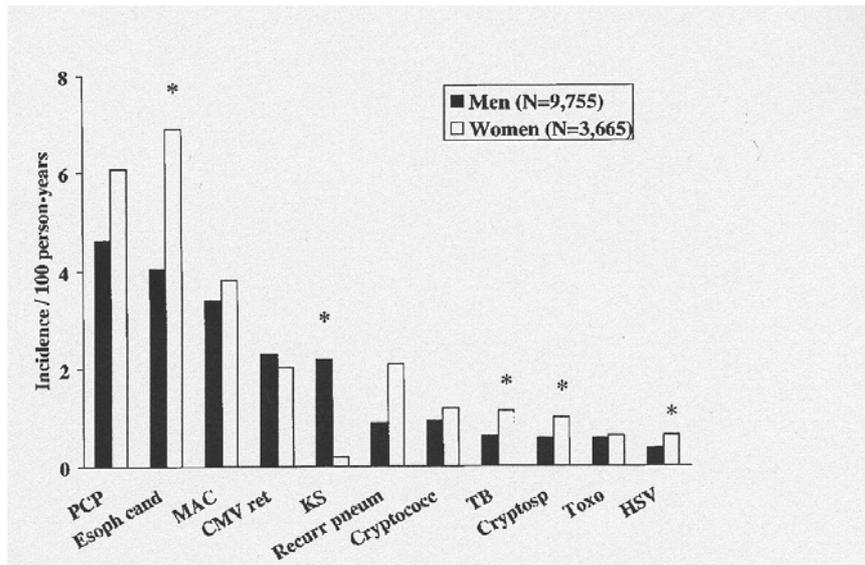
len, während das Follikul-Stimulierende Hormon eine Abnahme der CD 4+ Zellen bewirkt [39].

Progesteron kann also direkte inhibitorische Effekte auf die HIV-Replikation besitzen [33].

1.6.4 Geschlechtsspezifische klinische Manifestationen

HIV-infizierte Frauen unterscheiden sich nicht generell von Männern bezüglich HIV-assoziierten Komplikationen wie opportunistische Infektionen oder AIDS-definierende Erkrankungen [51]. Jedoch sind einige Unterschiede zwischen HIV-infizierten Frauen und Männern zu erwähnen wie z.B. das Kaposi-Sarkom, das bei Frauen seltener vorkommt, während bakterielle Pneumonien bei Frauen öfter auftreten als bei Männern [27, 65]. Frauen haben ein höheres Risiko oraler Läsionen im Vergleich zu Männern (56,5% zu 45,5%), insbesondere ösophageale Candida-Infektionen [9]. Die orale Haarleukoplakie kommt öfter bei HIV-infizierten Männern vor [89]. Das Auftreten gynäkologischer Infektionen, zervikaler Dysplasien oder einer Vaginitis ist bei HIV-positiven Frauen im Vergleich zu HIV-negativen Frauen erhöht [15].

In bisherigen Studien wurden keine geschlechtsspezifischen Unterschiede für Neuromanifestationen berichtet [56, 82].



PCP = Pneumocystis carinii-Pneumonie
 Esoph cand = Ösophagitis Candida
 MAC = Infektionen mit Mycobakterium avium complex
 CMV ret = Cytomegalovirus-Retinitis
 KS = Kaposi-Sarkom
 Recurr pneum = rezidivierende Pneumonie
 Cryptococc = Kryptokokkose
 TB = Tuberkulose
 Cryptop = Cryptosporidiose
 Toxo = Toxoplasmose
 HSV = Herpes simplex Virus
 * statistisch signifikanter Unterschied

Abb. 1.1: Inzidenz AIDS-definierender opportunistischer Infektionen bei Männern im Vergleich zu Frauen [9, 15, 27, 51, 56, 65, 82]

1.6.5 Antiretrovirale Therapie

HAART ist bei Frauen ebenso wirksam wie bei Männern [69, 101]. Frauen weisen sogar eine bessere virologische Antwort auf HAART auf, zumindest in den ersten Monaten nach Therapiebeginn [30, 52, 76].

Nach 2 Jahren HAART haben 45,9% der Frauen und 48,6% der Männer eine Viruslast unterhalb der Nachweisgrenze [73]; trotzdem versterben Frauen eher als Männer [68]. Frauen metabolisieren die Medikamente anders als Männer. Ursache hierfür ist z.B. der unterschiedliche Fettanteil (Frauen 33%, Männer 18%). Da das Gewicht von Frauen geringer ist, werden Medikamente oftmals schneller abgebaut. Desweiteren bestehen

Korrelationen zu den zyklischen hormonellen Alterationen, wodurch bereits unterschiedliche Medikamentenspiegel entstehen können [38].

Dagegen treten ernste Komplikationen der antiretroviralen Therapie bei 36,8% der Frauen und 25,4% der Männer auf [57].

Bei Frauen treten öfter unter NNRTI Hautausschlag [4], eine Laktatazidose, Pankreatitis und unter Nevirapin eine Hepatitis auf [74]. Unter Ritonavir treten neurologische Komplikationen bei 12,6% der Frauen zu 8,0% der Männer auf [57]. Auch die Lipodystrophie tritt häufiger bei Frauen auf (10,8% zu 2,0%) [73].

Die antiretrovirale Adhärenz der Frauen ist wesentlich schlechter (64% im ersten Beobachtungsmonat und 45% im sechsten Monat) als die bei homosexuellen Männern (90%) [42]. Psychosoziale Faktoren wie Depression, fehlende soziale Unterstützung, Stress, Missbraucherfahrungen, aber auch aktueller Drogengebrauch und Alkoholkonsum scheinen wesentliche Ursachen hierfür darzustellen.

Depressionen haben auch einen großen Einfluss auf das Einnahmeverhalten [49], denn HIV-infizierte Frauen entwickeln öfter depressive Symptome. Eine Depression wird bei 34% der Frauen im Vergleich zu 29% der Männer diagnostiziert. Persistierende depressive Symptome sind mit einer niedrigen Überlebenszeit assoziiert [97].

65% aller HIV-infizierten Frauen mit i. v. Drogengebrauch weisen depressive Symptome auf [70, 87].

Frauen nehmen also signifikant weniger an HAART teil [69].

2 Patientenkollektive und Methodik

2.1 Studienziel

Ziel dieser Untersuchung ist es, Unterschiede in der Inzidenz und Prävalenz von Neuromanifestationen der HIV-Infektion wie der distal-symmetrischen, HIV-assoziierten Polyneuropathie und der HIV-assoziierten Enzephalopathie zu analysieren. Neben primär biologischen Eigenschaften wie unterschiedlicher Metabolisierung von Retrovirstatika zwischen Männern und Frauen können auch sekundäre Faktoren wie die unterschiedliche Adhärenz zu Therapien in unterschiedlicher Häufigkeit und Schwere von Neuromanifestationen der HIV-Infektion resultieren. Da Neuromanifestationen der HIV-Infektion eng mit der Progredienz der HIV-Infektion selbst korrelieren, sind die spezifischen immunologischen Marker wie CD4⁺-Zellen und Viruslast mit zu analysieren.

2.2 Studienpopulation

Die Daten für diese retrospektive Arbeit entstammen den Krankenakten der Neurologischen HIV-Ambulanz der Klinik und Poliklinik für Neurologie des Universitätsklinikums Münster. Bisher sind ca. 3000 ambulant untersuchte HIV-infizierte Patienten unterschiedlicher Stadien digital in einer Datenbank erfasst; auf diese Datenbank wird zur retrospektiven Analyse geschlechtsspezifischer Unterschiede von Neuromanifestationen der HIV-Infektion zurückgegriffen.

2.3 HIV-spezifische immunologische Marker

Therapieerfolge sowie die Progredienz und das therapeutische Versagen werden anhand typischer, international anerkannter Laborparameter dokumentiert. Die Labordaten der Internistischen HIV-Ambulanz wurden übernommen; diese Labordaten wurden im Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin des Universitätsklinikums Münster nach international akzeptierten Standardverfahren ermittelt. Es wurden die CD4⁺-Lymphozyten bestimmt, die eine Subpopulation der Gesamtlmphozyten darstellen. Es

ist bekannt, dass die Anzahl der CD4⁺-Lymphozyten mit der Entwicklung des Vollbildes Aids korreliert. Die absolute Anzahl der CD4⁺-Lymphozyten errechnet sich aus dem prozentualen Anteil der Gesamtlymphozyten, die physiologischen Schwankungen unterliegt. Daher wird in der Praxis die relative Zahl mit zur Beurteilung herangezogen. Die Bestimmung der CD4⁺-Lymphozyten stellt einen wesentlichen Parameter der CDC-Klassifikation dar. Die Messung der Viruslast im Plasma stellt einen der wichtigsten therapeutischen Parameter dar, um die Qualität der antiretroviralen Behandlung zu monitoren und die Akuität der Infektion zu beurteilen. Die Viruslast im Plasma ist quantitativ das Ausmaß der HIV-Replikation und spiegelt das Fortschreiten der HIV-Infektion sowie fehlendes Ansprechen auf die antiretrovirale Therapie wider.

2.4 Einschlusskriterien

Aus der vorhandenen Datenbank wurden alle Frauen mit einer HIV-Infektion unterschiedlicher Stadien herausgesucht, bei denen komplette Datensätze bezüglich der laborchemisch gesicherten Dauer der HIV-Infektion, bezüglich der CD4⁺-Helferzellen sowie der Viruslast vorlagen.

Weitere Einschlusskriterien stellten ein kompletter klinisch-neurologischer Status sowie neurographische Untersuchungen des Nervus peroneus und Nervus suralis dar. Die Diagnose einer HIV-assoziierten Enzephalopathie wurde aufgrund der klinisch-neurologisch-psychiatrischen Untersuchung, ereigniskorrelierter Potentiale und – wenn notwendig – wurden zur Ausschlussdiagnostik eine Kernspintomographie und testpsychologische Untersuchungen zur Differenzierung zwischen einer autochtonen demenziellen Entwicklung von einer Pseudodemenz bei depressivem Syndrom durchgeführt. Die Diagnose einer distal-symmetrischen Polyneuropathie wurde anhand der typischen Symptome und klinischen Befunde gestellt. Die Patienten wurden nach sensorischen Symptomen wie z. B. Parästhesien befragt, und es wurde ein sensorischer Status erstellt. Weiterhin wurde eine Abschwächung oder ein Verlust der Achillessehnenreflexe im Vergleich zu proximaler gelegenen Reflexen als positiver klinisch-neurologischer Hinweis auf eine distal-symmetrische Polyneuropathie gewertet.

Neurophysiologisch wurde der Nervus peroneus motorisch untersucht, die genaue Ableitetechnik und Untersuchungsbedingungen sind bereits früher publiziert worden [46].

Bestimmt wurde die distale Latenz nach Stimulation am Fußrücken, die Leitgeschwindigkeit zwischen Fibulaköpfchen und distalem Stimulationsort, die Amplitude der distalen Latenz. Weiterhin wurde eine F-Welle bestimmt. Die Neurographie des Nervus suralis wurde orthodrom mit Oberflächenelektroden am Segment Malleolus-externus-Wade bestimmt. Analysiert wurden die Leitgeschwindigkeit sowie die Amplitude des Nervenaktionspotentials. Als besonders sensibles neurophysiologisches Verfahren wurde eine Doppelreiztechnik mit Bestimmung der Latenzzeitverzögerung angewandt. Hierbei handelt es sich um eine Belastungsneurographie, die die funktionelle Integrität eines Nerven analysiert. Einzelheiten zu diesem Verfahren wurden bereits früher publiziert [47].

Ereigniskorrelierte Potentiale wurden nach einer standardisierten Vorgehensweise in einem dunklen, mit einer Klimaanlage versehenen Raum abgeleitet. Die Patienten wurden aufgefordert, einen Bildschirm 150 cm vor ihnen zu beobachten. Sie mussten einen Knopf drücken, wenn ein rotes Licht erschien, und wurden aufgefordert, weißes Licht zu ignorieren. Die evozierten Potentiale wurden durch ein sog. Oddball-Paradigma provoziert, wobei 15% rote Lichtblitze und 85% weiße Lichtblitze präsentiert wurden. Es wurden 400 rote und weiße Lichtblitze aufsummiert. Die Elektroden wurden in typischer Art und Weise als Oberflächenelektroden nach dem 10/20-System plaziert. Weitere Einzelheiten sind früheren Publikationen zu entnehmen [24]. Bestimmt wurde die Latenz der Komponente P3 gemäß den internationalen Empfehlungen, parallel wurde die mittlere Reaktionszeit bestimmt.

2.5 Statistische Verfahren

Diese Arbeit stellt eine retrospektive Analyse der in einer Datenbank erfassten geographischen Daten, klinischen Befunde und Ergebnisse technischer Untersuchungen der Neurologischen HIV-Ambulanz des Universitätsklinikums Münster dar. Die Daten wurden im Statistikprogramm SPSS for Windows, Version 8, bearbeitet und ausgewertet. Aus dieser Datenbank wurde aus der Gruppe der Patienten eine gleich große Gruppe ausgewählt, die eine gleich lange Infektionsdauer seit der laborchemischen Feststellung aufwiesen.

Zur statistischen Analyse wurde in dieser Arbeit der U-Test nach Mann, Whitney und Wilcoxon verwendet, es handelt sich um nicht parametrische Tests für zwei unabhängige Stichproben und setzt für die Messgröße keine Normalverteilung voraus. Falls die Verteilung der beiden Messgrößen annähernd gleiche Wölbungen aufweisen, ist dieser Test relativ trennscharf. Es wird die Hypothese überprüft, ob beide Variablen in derselben Verteilung liegen. Bei Ablehnung der Hypothese kann man auf einen signifikanten Unterschied zwischen beiden Variablen schließen. Dabei werden keine Angaben über beide Variablen und die Verteilungsform gemacht. Die Wertungswahrscheinlichkeit wird durch den Buchstaben „p“ ausgedrückt und hat folgende Bedeutung: $p < 0.05$ = signifikanter Unterschied, $p < 0.01$ = hochsignifikanter Unterschied, $p < 0.001$ = sehr hoch signifikanter Unterschied.

3 Ergebnisse und statistische Analyse

3.1 Demographische Parameter

Es wurden 167 Patientinnen im Alter von $34,8 \pm 8,1$ Jahren untersucht, bei denen die HIV-Infektion seit $6,3 \pm 4,1$ Jahren laborchemisch gesichert war.

Das Vergleichskollektiv bestand aus 169 Männern, die im Mittel $40,7 \pm 9,2$ Jahre alt waren und bei denen die HIV-Infektion im Mittel $6,3 \pm 4,1$ Jahre seit der laborchemischen Sicherung bekannt war.

Der Infektionsmodus bestand bei 18,6% der Frauen in sexueller Transmission, bei 43,7% durch Drogenabusus, bei 7,2% durch Blutprodukte und war bei 30,5% unbekannt. Bei den Männern hingegen war bei 39,6% eine HIV-Infektion durch sexuelle Transmission akquiriert worden, bei 51,5% durch Drogenabusus, bei 3,6% durch Blutprodukte und bei 5,3% war der Infektionsmodus unbekannt.

Die Frauen gehörten gemäß den CDC-Klassifikationskriterien zu 16,7% dem Stadium 1, zu 34,7% dem Stadium 2 und zu 48,6% dem Stadium 3 an, bei den Männern betrug die entsprechenden Werte 8,9%, 36,3% und 54,8%. Zum Zeitpunkt der Untersuchung standen 27,2% der Frauen unter einer Monotherapie, 37,4% unter einer hochaktiven antiretroviralen Therapie (HAART), während 35,4% unter keiner antiretroviralen Therapie standen. Bei den Männern wurde bei 16,6% eine Monotherapie durchgeführt, unter HAART standen 66,9% und 16,6% wurden nicht antiretroviral therapiert.

Parameter	Männer (n = 169) (%)	Frauen (n = 167) (%)
Infektionsmodus:		
Sexueller Transmission	39,6	18,6
Drogenabusus	51,5	43,7
Blutprodukt	3,6	7,2
unbekannt	5,3	30,5
CDC - Stadien:		
CDC - Stadium 1	8,9	16,7
CDC - Stadium 2	36,3	34,7
CDC - Stadium 3	54,8	48,6
Therapie:		
Monotherapie	16,6	27,2
HAART	66,9	34,7
Keine Therapie	16,6	35,4

Tab. 3.1: Statistische Daten: Infektionsmodus, CDC-Klassifikation und Therapie der Frauen im Vergleich zu Männern

Die mittlere CD4⁺-Helferzellzahl betrug zum Zeitpunkt der Untersuchung 300 ± 254 µl für die Männer sowie 368 ± 337 µl für die Frauen. Die Viruslast betrug zum Untersuchungszeitpunkt 46.109 ± 119.007 c/ml für die Frauen sowie 65.953 ± 143.126 c/ml für die Männer. Die mittlere Viruslast betrug für die Frauen unter Therapie 8.551 ± 10.497 c/ml, für die Frauen ohne Therapie 46.248 ± 123.299 c/ml. Für das Kollektiv der Männer betrug der Mittelwert der Viruslast unter antiretroviraler Therapie 60.589 ± 144.331 c/ml, für die Gruppe ohne Therapie 127.392 ± 173.067 c/ml.

Immunologische Marker	Männer (n = 169)	Frauen (n = 167)
CD4 + Helferzellen (μ l)	300±254	368 ± 337
mittlere Viruslast (c/ml)	65. 953 ± 143. 126	46. 109 ± 119. 007
mittlereViruslast unter Thera- pie (c/ml)	60. 589 ± 144. 331	8. 551 ± 10. 497
mittlere Viruslast ohne Thera- pie (c/ml)	127. 392 ± 173. 067	46. 248 ± 123. 299

Tab. 3.2: Immunologische Marker der Frauen im Vergleich zu Männern:
CD4+Helferzellen und Viruslast

3.2 Klinische und neurophysiologische Ergebnisse

Nach den bereits erwähnten klinischen Kriterien wiesen 55,6% der untersuchten Frauen eine distal-symmetrische, HIV-assoziierte Polyneuropathie auf, 44,4% nicht. Bei den Männern wiesen nur 32,9% eine distal-symmetrische, HIV-assoziierte Polyneuropathie auf. Eine HIV-assoziierte Enzephalopathie wurde bei 18,8% der Frauen sowie bei 27,2% der Männer festgestellt.

Klinische Diagnose	Männer (n = 169) (%)	Frauen (n= 167) (%)
Distal-symmetrische PNP	32,9	55,6
Enzephalopathie	27,2	18,8

Tab. 3.3: Prävalenz der distal-symmetrischen HIV-assoziierten Polyneuropathie und Enzephalopathie der Frauen im Vergleich zu Männern

3.3 Ergebnisse neurophysiologischer Untersuchungen

Die Leitgeschwindigkeit des Nervus peroneus betrug für die Frauen im Mittel $47,0 \pm 5,7$ m/s, für die Männer $43,4 \pm 5,7$ m/s. Die Latenz des Nervenaktionspotentials nach distaler Stimulation betrug für die Frauen $4,4 \pm 1,1$ ms, für die Männer $4,7 \pm 0,9$ ms. Die Amplitude des Nervenaktionspotentials nach distaler Stimulation betrug für die Frauen $5,9 \pm 3,2$ mV, für die Männer $5,3 \pm 2,5$ mV. Für die neurophysiologischen Untersuchungen des Nervus suralis ergaben sich folgende Werte: Die Leitgeschwindigkeit betrug für die Frauen $57,1 \pm 5,5$ m/s, für die Männer im Mittel $48,7 \pm 5,9$ m/s. Die Amplitude des sensiblen Nervenaktionspotentials des Nervus suralis betrug für die Frauen $11,9 \pm 13,7$ μ V, für die Männer $9,7 \pm 8,8$ μ V. Die Latenzverzögerung nach Doppelstimulation des Nervus suralis betrug für die Frauen $6,3 \pm 5,6\%$, für die Männer $8,3 \pm 6,6\%$. Für die ereigniskorrelierten Potentiale ergab sich für die Frauen eine Latenz der Komponente P3 von $416,6 \pm 55,6$ ms, für die Männer von $442,7 \pm 52,5$ ms. Die mittlere Reaktionszeit betrug für die Frauen $474,4 \pm 156,9$ ms, für die Männer $477,8 \pm 94,3$ ms.

Neurophysiologische Parameter	Männer (n= 169)	Frauen (= 167)
N. peroneus:		
Leitgeschwindigkeit (ms)	$43,4 \pm 5,7$	$47,0 \pm 5,7$
distale motorische Latenz (ms)	$4,7 \pm 0,9$	$4,4 \pm 1,1$
Amplitude (mV)	$5,3 \pm 2,5$	$5,9 \pm 3,2$
N. suralis:		
Leitgeschwindigkeit (ms)	$48,7 \pm 5,9$	$57,1 \pm 5,5$
Amplitude (mV)	$9,7 \pm 8,8$	$11,9 \pm 13,7$
Doppelreiz (%)	$8,3 \pm 6,6$	$6,3 \pm 5,6$
Erreigniskorrelierte Potentiale (P3):		
Latenz (ms)	$442,7 \pm 52,5$	$416,6 \pm 55,6$
Reaktionszeit (ms)	$477,8 \pm 94,3$	$474,4 \pm 156,9$

Tab. 3.4: Ergebnisse der neurophysiologischen Untersuchung des Nervus suralis und peroneus sowie der ereigniskorrelierten Potentiale bei Frauen im Vergleich zu Männern

3.4 Ergebnisse der statistischen Analyse

Die statistische Analyse ergab einen signifikanten Unterschied für das Alter zwischen beiden Gruppen ($p < 0.0001$), während sich die Infektionsdauer seit laborchemischer Feststellung nicht signifikant unterschied. Die statistische Analyse der Viruslast und der CD4⁺-Zellen ergab zwischen Männern und Frauen keinen statistisch signifikanten Unterschied. Gemäß den Zuordnungen zu den CDC-Stadien ergaben sich signifikante Unterschiede zwischen Männern und Frauen ($p < 0.04$). Die Frauen befanden sich signifikant häufiger in früheren Stadien der HIV-Infektion.

Signifikant different war häufig auch die klinische Diagnose „distal-symmetrische Polyneuropathie“ zwischen Männern und Frauen ($p < 0.001$). Auch bezüglich der Diagnose „HIV-assoziierte Enzephalopathie“ ergab sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Männern und Frauen. Bezüglich der Latenz der ereigniskorrelierten Potentiale war ein signifikanter Unterschied ($p < 0.003$) festzustellen, während sich für die Reaktionszeit kein signifikanter Unterschied darstellte.

Die statistische Analyse der neurographischen Parameter des Nervus suralis zeigte statistisch signifikante Unterschiede für die Leitgeschwindigkeit des Nervus peroneus ($p < 0.0001$) sowie für die distale Latenz nach Stimulation des Nervus peroneus ($p < 0.001$). Ein signifikanter Unterschied wurde auch für die Amplitude des Nervenaktionspotentials nach distaler Stimulation gefunden. Für die neurophysiologischen Parameter des Nervus suralis zeigte sich ein signifikanter Unterschied für die Leitgeschwindigkeit ($p < 0.001$) sowie für die Latenzverzögerung nach Doppelreiz ($p < 0.04$). Für die Amplitude des Nervenaktionspotentials des Nervus suralis fand sich dagegen kein signifikanter Unterschied.

4 Diskussion

Die Datenanalyse ergibt, dass Frauen ca. 6 Jahre jünger sind als HIV-infizierte Männer, wenn man den Zeitpunkt des laborchemischen Nachweises der HIV-Infektion nimmt. Frauen weisen bessere immunologische Parameter wie höhere CD4⁺-Zellen und eine niedrigere Viruslast auf. Diese Ergebnisse stehen im Gegensatz zu den autoptischen Untersuchungen zum Nachweis von Neuromanifestationen der HIV-Infektion [68]. In dieser Untersuchung an 394 HIV-Infizierten ergab sich, dass Frauen im Schnitt 4 Jahre früher verstarben als die Männer. Auch nach statistischer Korrektur von Risikofaktoren wie ethnische Gruppenzugehörigkeit und unterschiedliche therapeutische Verfahren wie z. B. hochaktive antiretrovirale Kombinationstherapie und Monotherapie blieb dieser Unterschied erhalten. Da eine niedrige Viruslast und höhere CD4⁺-Zellen einen besseren immunologischen Status anzeigen, bleibt offen, wieso Frauen im Schnitt 4 Jahre früher als Männer versterben, obwohl sie immunologisch bessere Parameter aufweisen. Ethnische Zugehörigkeiten scheinen auch einen Einfluss auf die Prognose einer HIV-Infektion zu besitzen. Die Autoren wiesen ebenfalls nach, dass Verstorbene hispanischer Zugehörigkeit eine geringere Überlebenszeit besitzen als kaukasische Amerikaner. Es ergeben sich somit erneut Hinweise darauf, dass der Verlauf der HIV-Infektion geschlechtsspezifische Eigenheiten aufweist.

Grundsätzliche Probleme bei wissenschaftlichen Untersuchungen an HIV-Infizierten ergeben sich dadurch, dass nur die wenigsten den genauen Zeitpunkt der Akquirierung der HIV-Infektion in der Praxis angeben können. Nach eigenen Erfahrungen in der Neurologischen HIV-Ambulanz vermögen nur 30 % der Patienten den Zeitpunkt der Akquirierung der HIV-Infektion auf das Jahr einzugrenzen.

Eine prospektive Untersuchung über 3½ Jahre an einer Gruppe von Männern und Frauen zur Entwicklung der Viruslast und der CD4⁺-Zellen ergab signifikante Unterschiede dieser Marker zum Endpunkt der Studie [23]. In dieser Untersuchung war die Viruslast bei den Frauen ca. 30 % niedriger als bei den Männern. Dies entspricht den Werten dieser Untersuchung, in der Frauen im Mittel 46.000 c/ml im Vergleich zu 66.000 c/ml für die Männer aufweisen. Prinzipiell gleiche Ergebnisse ergaben sich für die CD4⁺-Zellen,

wo Frauen signifikant besser abschnitten und 30 % höhere Werte aufwiesen. Die Ergebnisse für diesen laborchemischen Parameter liegen etwa in der gleichen Größenordnung. In dieser Dissertation wiesen Frauen im Schnitt ca. 70 CD4⁺-Zellen pro μ l mehr auf als das Kollektiv der Männer.

Die Mechanismen dieser hochsignifikanten geschlechtsspezifischen Unterschiede sind bis heute nicht sicher geklärt. Es besteht u. a. die Hypothese, dass zum Zeitpunkt der Infektion primär unterschiedliche Zellgruppen bei Männern und Frauen infiziert werden und daher geschlechtsspezifische Migrationsmuster entstehen.

Im Gegensatz zu den Ergebnissen dieser Dissertation stehen die Resultate einer prospektiven Analyse mit kleinen Kollektiven von Männern und Frauen zur Entwicklung der CD4⁺-Zellen unter antiretroviraler Therapie. Es stellte sich heraus, dass bei gleichem Durchschnittsalter und gleicher CD4⁺-Zellzahl zu Beginn der antiretroviralen Therapie zumindest nach 3 Monaten kein signifikanter Unterschied bezüglich der CD4⁺-Zellen zu verzeichnen war [8]. Eine Einschränkung der Ergebnisse von Busch et al. [8] besteht darin, dass dieses Kollektiv lediglich mit einer Mono- oder Dualtherapie behandelt wurde. Die schlechteren therapeutischen Möglichkeiten in dieser Entwicklungsphase der antiretroviralen Therapie implizieren auch eine geringere Adhärenz. Es gilt allgemein als gesichert, dass ältere HIV-infizierte Patienten eine schlechtere Überlebenszeit aufweisen. Dies wird darauf zurückgeführt, dass ältere HIV-Infizierte eine schlechtere Plastizität und subklinische Alterationen des Immunsystems aufweisen. Der Unterschied von sechs Jahren zwischen den beiden Kollektiven dieser Dissertation reicht bei den insgesamt jungen Patienten nicht aus, um die Unterschiede der CD4-Helferzellen und der Viruslast zu erklären.

Es konnte gezeigt werden, dass in weit fortgeschrittenen Stadien der HIV-Infektion geringere geschlechtsspezifische Unterschiede für die CD4⁺-Zellen und die Viruslast bestehen [50]. Als weitere mögliche Ursachen geschlechtsspezifischer Unterschiede der CD4⁺-Zellen und der Viruslast werden Effekte geschlechtsspezifischer Hormone angenommen. Korrelationen zwischen den zyklischen hormonellen Veränderungen und der Viruslast sollen jedoch nur einen Teilfaktor darstellen [33]. Humane Gonadotropine

vermindern zumindest tierexperimentell die Replikation des HI-Virus. Frauen in der Menopause weisen niedrigere CD4⁺-Zellzahlen im Vergleich zu Frauen davor auf. Progesteron soll direkte inhibitorische Effekte auf das HI-Virus besitzen [33]. Andere Ursachen für die bessere immunologische Situation von Frauen können genetische Faktoren darstellen. Um die HIV-Infektion zu akquirieren, ist u. a. der Korezeptor CCR5 notwendige Voraussetzung. Menschen, die homozygot sind für eine abortive Form dieses Gens (CCR5 δ 32), können keine HIV-Infektion akquirieren. Bereits Frauen, die heterozygot für dieses Gens sind, besitzen im Vergleich zu Männern eine geringere Wahrscheinlichkeit, eine HIV-Infektion zu akquirieren. Eventuell kann dieser genetische Unterschied, der bei Frauen in höherem Maße vorhanden ist, dazu führen, dass die Progression der HIV-Infektion bei Frauen mehr als bei Männern moduliert wird [62].

Trotz dieser immunologischen Vorteile scheinen Frauen früher an der HIV-Infektion zu versterben. Bei gleicher Viruslast besteht gegenüber Männern ein 1,6fach erhöhtes Risiko, Aids definierende Erkrankungen zu erleiden. Im Zeitalter vor HAART scheint diese Wahrscheinlichkeit kleiner geworden zu sein. Trotzdem treten Frauen bei höheren CD4⁺-Zellzahlen in das Aids-Stadium ein und versterben im Schnitt bei höheren CD4⁺-Zellen [78].

Gerade ältere Untersuchungen zur unterschiedlichen Überlebensrate HIV-infizierter Frauen im Vergleich zu Männern berücksichtigten nicht ausreichend sozioökonomische Unterschiede. Neuere Untersuchungen von Kollektiven, die die gleiche Adhärenz zur antiretroviralen Therapie aufwiesen, ergaben keinerlei Unterschiede bezüglich der geschlechtsspezifischen Überlebenszeit. Es muss daher davon ausgegangen werden, dass in früheren Untersuchungen der Zugang zur antiretroviralen Therapie nicht ausreichend berücksichtigt wurde. Gerade in den Vereinigten Staaten sind die Zugangsmöglichkeiten zur antiretroviralen Therapie schlechter als in Deutschland. Bei korrektem Einsatz der antiretroviralen Therapie ist die Mortalität von Patienten im Aids-Stadium um 50 % reduziert, und die Wahrscheinlichkeit für Patienten, Aids definierende Erkrankungen zu erleiden, ist um 75 % niedriger [55].

Dass Frauen im Vergleich zu Männern immunologische Besonderheiten aufweisen, geht indirekt auch aus den unterschiedlichen Nebenwirkungsprofilen einzelner Retrovirusta-

tika von Frauen im Vergleich zu Männern hervor. Für Nevirapin weisen Frauen ein 7fach erhöhtes Risiko im Vergleich zu Männern auf, schwere allergische Hautreaktionen zu erleiden, und ein 3,5fach erhöhtes Risiko, dass die Therapie abgesetzt werden muss. Voruntersuchungen konnten bereits früher eine höhere Inzidenz von Nebenwirkungen bei Frauen für die Substanzen Ampicillin, Pyrimethamin, Sulfadoxin nachweisen [4]. Die Ursachen dieser unterschiedlichen immunologischen Reaktionsbereitschaft zwischen Männern und Frauen ist bis heute nicht sicher geklärt, als Ursache werden u. a. der unterschiedliche Bodymass-Index, der unterschiedliche Fettanteil, hormonelle Effekte auf den Stoffwechsel von Medikamenten und anlagemäßige Unterschiede verschiedener Enzyme gesehen [74]. Diese Ergebnisse stellen jedoch einen indirekten Hinweis dar, dass Medikamentenspiegel und der Metabolismus von Antiretroviratika geschlechtsspezifisch unterschiedlich sein können. Diese Effekte bedürfen weiterer Evaluierung, da gerade Frauen in den meisten Medikamentenstudien zur HIV-Infektion unterrepräsentiert sind [57].

Weit weniger als die geschlechtsspezifischen Unterschiede der CD4⁺-Zellzahl sowie der Viruslast sind die Unterschiede bezüglich der Neuromanifestationen der HIV-Infektion untersucht. Die Ergebnisse dieser Dissertation weisen hochsignifikante geschlechtsspezifische Unterschiede zur Prävalenz der distal-symmetrischen, HIV-assoziierten Polyneuropathie auf. Die signifikanten Unterschiede der neurophysiologischer Parameter weisen auch mit objektiven Untersuchungsverfahren eine bessere Funktionsfähigkeit des peripheren Nervensystems bei Frauen im Vergleich zu Männern nach.

Die distal-symmetrische, HIV-assoziierte Polyneuropathie stellt die häufigste Neuromanifestation des HI-Virus überhaupt dar, die Inzidenz und Prävalenz dieser Polyneuropathieform korrelieren mit dem fortschreitenden Immundefekt und der Dauer der Infektion. Die Angaben zur Häufigkeit schwanken zwischen 35 % und 88 % [44]. Frühere Untersuchungen ergaben eine direkte Korrelation zwischen der Progredienz der HIV-assoziierten, distal-symmetrischen Polyneuropathie sowie der Abnahme von CD4⁺-Zellen und der Anstieg der Viruslast [46]. Die bessere Funktionsfähigkeit des peripheren Nervensystems bei Frauen kann daher primär als Resultat der besseren immunologischen Situation interpretiert werden.

Ob geschlechtsspezifische Differenzen der Leitgeschwindigkeiten peripherer Nerven bestehen, ist bis heute nicht eindeutig geklärt. Während Frauen höhere Leitgeschwindigkeiten aufweisen sollen, wird diese Beobachtung von anderen Autoren wiederum in Frage gestellt. Neurographische Untersuchungen mit den gleichen Methoden und technischen Verfahren im gleichen neurophysiologischen Laboratorium hier ergaben z. B. für Frauen eine Leitgeschwindigkeit des Nervus suralis von $52,1 \pm 1,39$ m/s sowie für Männer von $51,1 \pm 3,7$ m/s. Für die Leitgeschwindigkeit des Nervus peroneus betragen die Werte für Frauen im Mittel $49,1 \pm 4,9$ m/s und für Männer $48,1 \pm 3,9$ m/s. Statistische Analysen ergaben keinerlei Signifikanz dieser geringen Unterschiede [47]. Die hochsignifikanten Unterschiede der Funktionsfähigkeit des peripheren Nervensystems basieren primär auf den besseren immunologischen Parametern der Frauen.

Diese Ergebnisse dieser Dissertation stehen im Gegensatz zur Publikation von Lopez et al. [56], der keinerlei Unterschiede in der Prävalenz von Polyneuropathien, Myelopathien, Myopathien und der HIV-assoziierten Demenz zwischen Männern und Frauen gefunden hat. In dieser Studie wird jedoch ein Kollektiv verglichen, das aus 41 Frauen und 193 Männern bestand, so dass allein aufgrund der beiden sehr unterschiedlich großen Kollektive die statistische Aussage vom Ansatz her in Zweifel zu ziehen ist.

Auch Inzidenz und Prävalenz der HIV-assoziierten Enzephalopathie korrelieren mit dem immunologischen Status [21, 24, 43]. Wenn auch die statistische Analyse eine Signifikanz bezüglich der klinischen Manifestation der HIV-assoziierten Enzephalopathie knapp verfehlte, so weist die statistische Analyse der Komponente P300 der ereigniskorrelierten Potentiale eine signifikante Differenz zugunsten der Frauen nach. Für die Latenz der visuell evozierten Potentiale konnten geschlechtsspezifische Unterschiede nachgewiesen werden [74]. Die klare Abhängigkeit kognitiver Prozesse vom immunologischen Status konnte wiederholt in entsprechenden Arbeiten auch unter Einschluss verschiedener Kollektive mit unterschiedlicher antiretroviraler Therapie nachgewiesen werden. Zumindest für die visuell evozierten Potentiale konnten geschlechtsspezifische Unterschiede gefunden werden [82]. In dieser Studie wiesen Männer jedoch nach einjähriger Beobachtungszeit eine geringere Viruslast auf, was auf eine bessere Adhärenz zur antiretroviralen Therapie zurückgeführt wurde.

Diese Publikation weist somit erneut darauf hin, dass eine direkte Korrelation zwischen den immunologischen Parametern und Neuromanifestationen der HIV-Infektion besteht, wie es auch für opportunistische Infektionen klar nachgewiesen worden ist [18].

Es bestehen hochsignifikante Unterschiede bezüglich des Ausmaßes und des Umfangs von Neuromanifestationen zwischen Männern und Frauen mit HIV-Infektion. Die Ursachen dieser hochsignifikanten Unterschiede zwischen Männern und Frauen sind bislang nicht vollständig eruiert, in Korrelation zum besseren immunologischen Zustand von Frauen scheinen diese Unterschiede primär ein Resultat der höheren CD4⁺-Zellzahl und der geringeren Viruslast zu sein.

5 Zusammenfassung

Es ist seit längerem bekannt, dass die HIV-Infektion im Verlauf geschlechtsspezifische Unterschiede aufweist, deren Genese bis heute nicht eindeutig geklärt ist. Es wurden große Kollektive mit gleicher Erkrankungsdauer seit Akquirierung der HIV-Infektion bezüglich der Manifestation von neurologischen Erkrankungen durch die HIV-Infektion untersucht.

Die statistischen Analysen ergaben, dass Frauen signifikant jünger als Männer sind und signifikant höhere $CD4^+$ -Zahlen und eine niedrigere Viruslast aufweisen. Die klinischen Untersuchungen ergaben, dass Frauen zu einem geringeren Anteil eine distalsymmetrische, HIV-assoziierte Polyneuropathie aufwiesen. Die neurophysiologischen Untersuchungen des Nervus peroneus und des Nervus suralis sowie die Analyse der Messergebnisse zeigten statistisch signifikante Unterschiede zugunsten der Frauen bezüglich der Funktionsfähigkeit des peripheren Nervensystems. Bezüglich der klinischen Manifestation der HIV-assoziierten Enzephalopathie wurde die klinische Signifikanz knapp verfehlt. Die Analyse der Latenz der Komponente P300 der ereigniskorrelierten Potentiale zeigte jedoch signifikante Unterschiede zugunsten der Frauen.

Die Ursache der besseren immunologischen Situation von Frauen im Vergleich zu Männern ist bis heute nicht sicher geklärt. Gerade ältere Untersuchungen zu diesem Thema berücksichtigten nicht die schlechtere Adhärenz und psychosoziale Situation von Frauen. Zusätzlich scheinen Unterschiede der immunologischen Modulation zwischen Männern und Frauen zu bestehen. Die bessere Funktionsfähigkeit des zentralen und des peripheren Nervensystems von Frauen im Vergleich zu Männern, die laborchemisch gleich lang HIV-infiziert sind, stellen primär das Resultat der besseren immunologischen Funktion von Frauen dar.

Literaturverzeichnis

1. Albrecht H, Hoffmann C, Degen O, et al. Highly active antiretroviral therapy significantly improves the prognosis of patients with HIV-associated progressive multifokal leukoencephalopathy. *AIDS* 1998; 12: 1149-1154.
2. Arendt G, von Giesen HJ. Klinik, Pathogenese und Therapie von Neuro-AIDS. UNI-MED 2000, Bremen.
3. Baceliar H, Munoz A, Miller EN, et al. Temporal trends in the incidence of HIV-1-related neurologic disease: Multicenter AIDS cohort study, 1985-1992. *Neurology* 1994; 44: 1892-1900.
4. Bersoff-Matcha SJ, Miller WC, Aberg JA, van der Horst Ch, Hamrick HJ, Powderly WG, Mundy LM. Sex differences in Nevirapine Rash. *Clin Inf Dis* 2001; 32: 124-129.
5. Bossi P, Caumes E, Astagneau Li TS, Paris L, Mengual X, Katlama C, Bricaire F. Epidemiologic characteristics cerebral toxoplasmosis in 399 HIV-infected patients followed between 1983-1994. *Rev Med Int* 1998; 19: 313-317.
6. Brandon WR, Boulos PM, Morse A. Determining the prevalence of neurosyphilis in a cohort co-infected with HIV. *Int J St AIDS* 1993; 4: 99-101.
7. Brodt HR, Helm EB, Kamps BS. AIDS, Diagnostik und Therapie. 9 Auflage, Steinhäuser Verlag 1999.
8. Bush CE, Donovan RM, Markowitz N, et al. Gender is not a factor in serum human immunodeficiency virus type 1 RNA levels in patients with viremia. *J Clin Micr* 1996; 34: 970-972.
9. Campisi G, Pizzo G, Mancuso S, Margiotto V. Gender differences in human immunodeficiency virus-related oral lesion: an Italian study. *Oral Surg* 2001; 91: 546-51.
10. Cederfjäll C, Langius-Eklöf A, Lidman K, Wredling R. Gender Differences in Perceived Health-Related Quality of Life Among Patients with HIV Infection. *AIDS Patient Care and STDs* 2001; 15: 31-39.
11. Centers for Disease Control (1992). 1993 revised classification system for HIV infection and extended surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR* 41 (RR-17): 1-19.

12. Chaisson RE, Keruly JC, Moore RD. Association of Initial CD4 Cell Count and Viral Load With Response to Highly Active Antiretroviral Therapy. *JAMA* 2000; 284: 3128-3139.
13. Chaisson RE, Keruly JC, Moore RD. Race, Sex, Drug Use, and Progression of Human Immunodeficiency Virus Disease. *N Engl J Med* 1995, 333 (12): 751-756.
14. Clark SJ, Saag MS, Decker WD, et al. High titers of cytopathic virus in plasma of patients with symptomatic primary HIV-1 infection. *N Engl J Med* 1991; 324: 954.
15. Cu-Uvin S, Flanigan TP., Rich JD, et al. Human immunodeficiency virus infection and acquired immunodeficiency syndrome among north american women. *Am J Med* 1996; 101: 316-322.
16. Dal Pan GJ, Glass JD, Zeidman S, et al. Clinicopathologic correlations of HIV-associated vacuolar myelopathy: an autopsy based case-control study. *Neurology* 1994; 44: 2159-2164.
17. De Luca A, Giancola ML, Ammassari A, Grisetti S, Paglia MG, et al (2000). Clinical and Virological Correlates of Longer Survival in AIDS-Associated Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Foundation for Retrovirology and Human Health (Abstract).
18. Deutsche Neuro-AIDS-Arbeitsgemeinschaft (DNAA). Erkrankungen des peripheren Nervensystems und der Muskulatur bei der HIV-Infektion. *Nervenarzt* 2000; 71: 442-450.
19. Dworkin MS, Wan Pei-Chun T, Hanson DL, Jones JL, and the Adult and Adolescent Spectrum of HIV Disease Project. Progressive Multifocal Leukoencephalopathy: Improved Survival of Human Immunodeficiency Virus-infected Patients in the Protease Inhibitor Era. *J Infect Dis* 1999; 180: 621-625.
20. Dybul M., Fauci AS, Bartlett JG, Kaplan JE, Pau KP. Guidelines for using Antiretroviral Agents among HIV-Infected Adults and Adolescents. *Ann Int Med* 2002; 137: 5
21. Eggers CH for the German-Neuro-AIDS-Association. HIV-1 associated encephalopathy and myelopathy. *J Neurol* 2002; 249: 1132-1136.
22. Erice A, Mayers DL, Strike DG, Sannerud KJ, McCutchan FE, Henry K, Balfour HH. Primary Infection with zidovudine-resistant Human Immunodeficiency Virus Type 1. *N Engl J Med* 1993; 328 (16): 1163-1165.

23. Evans JS, Nims T, Cooley J, Bradley W, et. al. Serum Levels of Virus Burden in Early- Stage Human Immunodeficiency Virus Type 1 Disease in Women. *J Infect Dis* 1997; 175: 795-800.
24. Evers St, Grotemeyer KH., Reichelt D, Lüttmann S, and Husstedt IW. Impact of antiretroviral treatment on AIDS dementia: a longitudinal prospective event-related potential study. *J Acq Imm Defic Syndr and Hum Retrovir* 1998; 17: 143-148.
25. Farzagedan H, Hoover DR, Astembroski J, et. al. Sex differences in HIV-1 viral load and progression to AIDS. *Lancet* 1998; 1510-1514.
26. Fischl MA, Richman DD, Grieco MH et. al. The efficacy of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex. *N Engl Med* 1987; 317 (4): 185-91.
27. Flemming PL, Ciesieski CA, Byers HB, Castro KG, Berkelman RL. Gender differences in reported AIDS indicative diagnoses. *J Infect Dis* 1993; 168: 61-7.
28. Friedmann-Klein, MD, L. Laubenstein et. al. Kaposi Sarkoma and Pneumocystis Pneumonia Among Homosexual Men-New York City and California. *Center for Center Environmental Health* 1981, CDC; 30: 305-8.
29. Gilad J, Walfisch A, Borer A, Schleffer F. Gender differences and sex-specific manifestations associated with human immunodeficiency virus infection in women. *Eur J of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2003 (109): 199-205.
30. Giordano TP, Visnegarwala F, Wright JA, Adu-Oppong A, Graviss EA. Gender but not ethnicity predicts CD4cell increase to sustained virologic suppression (SVS) from highly active antiretroviral therapy (HAART). Abstract, XIV International AIDS conference 2002 Barcelona Juli 7-12.
31. Gottlieb MS, Schroff R, Schanker HM, et. al. Pneumocystis Pneumocystis carinii pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men. *N Engl J Med* 1981; 305: 1425-31.
32. Gölz J, Rockstroh J. Compliance in der HIV-Therapie. Bremen 2001: UNI-MED.
33. Greenblatt RM, Niloufar A, Grant RM, Bacchetti P, Taylor RN. Impact of the Ovulatory Cycle on Virologic and Immunologic Markers in HIV-Infected Women. *J Infect Dis* 2000; 181: 82-90.
34. Hamers FF, Downs AM. HIV in central und eastern Europe. *Lancet* 2003; 361: 1035-1044.

35. Happe S, Fischer A, Heese Ch, Reichelt D, Grüneberg U, Freund M, Kloska S, Evers St, Husstedt IW. HIV-assoziierte zerebrale Toxoplasmose. *Nervenarzt* 2002; 73: 1174-1178.
36. Happe S, Lünenborg N, Rickert, C. H., Heese C, Reichelt D, Schuierer G, Schul C, Husstedt I. W. Progressive multifokale Leukoenzephalopathie im Verlauf der AIDS-Erkrankung. *Nervenarzt* 2000; 71: 96-104.
37. Happe S, Milbrandt O, Heese Ch, Rickert ChH., Oelerich M., Schul Ch, Reichelt D, Husstedt IW. (2001). Primäres Lymphom des zentralen Nervensystems als Neuro-manifestation im AIDS-Stadium. *Nervenarzt* 2001; 72: 136-142.
38. Heinke N . Frauen reagieren anders. *Die Tageszeitung* 2003; Nr. 6968: 14, 259.
39. Hewitt RG, Parsa N, Lawrence Gudino L. The Role of Gender in HIV Progression. *AIDS Read* 2001; 11 (1): 29-33.
40. Hicks CB, Benson PM, Lupton G et al. Seronegative sekundary syphilis in a patient infected with human immunodeficiency virus (HIV) with Kaposi sarkoma: a diagnostic dilemma. *Ann Intern Med* 1987; 107: 942-5.
41. Hoffman Ch. Substanzen, Medikamentenübersicht. HAART 2003. HIV Medicine.
42. Howard AA, Arnsten JH, Lo Y, Vlahov D, et al. A prospective study of adherence and viral load in a large multi-center cohort of HIV-infected women. *AIDS* 2002; 16: 2175-2182.
43. Husstedt IW, Frohne L, Böckenholt S, Frese A, Rahmann A, Heese Ch, Reichelt D, Evers St. Impact of highly active antiretroviral therapy on cognitive processing in HIV infection: cross-sectional and longitudinal studies of event-related potentials. *AIDS Res and Hum Retrovir* 2002; 18: 485-490.
44. Husstedt IW, Evers S, Reichelt D, Grottemeyer K.-H, et al. Screening for HIV-associated distal-symmetric polyneuropathy in CDC-classification stages 1, 2 and 3. *Acta Neurol Scand* 2000: 101: 183-187.
45. Husstedt I. W. HIV und AIDS. Fachspezifische Diagnostik und Therapie. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg 1998.
46. Husstedt IW, Grottemeyer KH, Busch J, Zidek W. Early detection of distal symmetrical polyneuropathie during HIV infektion by paired stimulation of sural nerve. *Electroencephal Clin Neurophysiol.* 1994 ; 93: 169-174.

47. Husstedt I. W. Der Suralis-Doppelreiz. Technik und Methodik zur Diagnostik von Polyneuropathien und sensiblen Dysfunktionen. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 1992.
48. Jones JL, Hanson DL, Dworkin MS, et al. Surveillance for AIDS-defining opportunistic illnesses, 1992-1997. In: CDC Surveillance Summaries MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1999; 48: 1-22.
49. Jungwirth B. Highlights of presentations on Gender From Barcelona. The XIV International AIDS Conference. The Body Covers 2002: www.thebody.com.
50. Kalich LA, Ann C. Collier AC., et. al. Plasma HIV Type 1 RNA Load in Men and Women with Advanced HIV-1 Disease. J Infect Dis 2000; 182: 603-606.
51. Kaplan JE, Hanson D, Dworkin MS, et al. Epidemiology of human immunodeficiency virus-associated opportunistic infections in the United States in the era of highly-active antiretroviral therapy. Clin Infect Dis 2000; 30: 5-14.
52. Keiser P, Nassar NN, Koen G, Moreno S. Comparison of virologic response in a cohort of women and men treated with Nelfinavir containing HAART regimens. Abstract, XIV International AIDS conference 2002 Barcelona Juli 7-12.
53. Kremer H., Sonnenberg-Schwan U. Women living with HIV-does sex and gender matter? Eur J Med 2003; 8: 8-16.
54. Lemp GF, Hirozawa AM, Cohen JB, et al. Survival for women and men with AIDS. J Infect Dis 1992; 166 (1), 74-79.
55. Levine AM. Evaluation and Management of HIV-Infected Women. Ann Int Med 2002; 136: 228-242.
56. Lopez OL, Wess J, Sanchez J, Dew MA, Becker JT. Neurological characteristics of HIV-infected men and women seeking primary medical care. Eur J Neurol 1999; 6: 205-209.
57. Lucas GM, Chaisson RE, and Moore R. Highly Active Antiretrovirale Therapy in Large Urban Clinic: Risk Factors for Virologic Failure and Adverse Drug Reaktion. Ann Int Med 1999; 131: 81-87.
58. Magde S, Olaitan A, Mocroft A, Phillips A, Johnson M. Access to medical care one year prior to diagnosis in 100 HIV-positive women. Family Practice 1997; 14: 255-257.
59. Manhaupt G. Frauen und HIV. Treatment Issues 1997: www.hiv.ch.

60. Mariuz P, Bosler E, Luft BJ (1997). Toxoplasmosis. In: Berger JR, Levy RM (Hrsg) AIDS and the nervous system. 2-ond Ed. Lippincott-Raven, Philadelphia, pp: 641-659.
61. Marra CM., Boutin P, Collier AC. Screening for distal sensory peripheral neuropathy in HIV-infected persons in research and clinical setting. *Neurology* 1998; 51: 1678-1681.
62. Martinez LJ. Treatment during PHI as a method of altering the epidemic spread. *Res Initiat Treat Action* 2002; 7 (2): 20-25
63. Maschke M. HIV-assozierte neurologische Erkrankungen. *Akt Neurologie* 1999; 26: 349-359.
64. McArthur JC, Sipos E, Cornblath DR, et al. Identification of mononuclear cells in CSF of patients with HIV infection. *Neurology* 1989; 39: 66-70
65. McCoy HV, Miles C. A gender comparison of health status among users of crack cocaine. *J Psychoactive Drugs* 1992; 24 (4): 389-97.
66. Melnick SL, Sherer R, Lous TA, et. al. Survival and disease progression according to gender of patients with HIV infection. The Terry Bein Community Programms for Clinical Researsch on AIDS. *JAMA* 1994; 272 (24): 1915-21.
67. Modi G. New onset Seizures in HIV-infected patients without intracranial mass lesions- a clinical, radiological and SPECT scan study. *J Neurol Sci* 2002; 15: 202: 29-34.
68. Morgello S, Mahboob R Yakoushina T, Khan Sh, Hague K. Autopsy Findings in a Hunam Immunodeficiency Virus-Infected Population Over 2 Decades. *Arch Pathol Lab Med* 2002; 126: 182-190
69. Mocroft A, Gill MJ, Davidson W, Pfilips AN. Are there gender differences in starting protease inhibitors, HAART, and disease progression despite equal access to care? *J Acquir Immune Defic Syndrom* 2000; 24 (5): 475-82.
70. Moore RD, Chaisson RE. Natural history of HIV infection in the era of combination antiretroviral therapy. *AIDS* 1999; 14: 1933-1942.
71. Naber D. Neuropsychiatrische Störungen bei AIDS. *MMW* 1994; 136: 238-240
72. Napravnik S, Poole Ch, Thomas JC, Eron JJ. Gender Differences in HIV RNA Levels: A Meta-Analysis of Published Studies. *J of Acq Imm Defic Syndr* 2002; 31 (1): 11-19.

73. Nguyen ML., Nagy GS., Hernandez I., Holtzberg J., Del Rio C., Lennox J. Use of HAART in women: similar response but greater toxicity. Abstract. XIV International AIDS Conference 2002. Barcelona Juli 7-12.
74. Ofotokun I, Pomeroy C. Sex Differences in Adverse Reaktionen to Antiretroviral Drugs. Review. *Top HIV Med* 2003; 11 (2). 55-59.
75. Palella FJ, Gathe J, Brutus A, Sension M, Allen B, Morrow P. Gender comparisons in long term responses among patients receiving nelfinavir and dual nucleoside reverse transcriptase inhibitors as first ever highly active retroviral therapy. Abstract, XIV International AIDS Conference 2002 Barcelona Juli 7-12.
76. Palella FJ, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, et. al. Declining Morbidity and Mortality among Patients with Advanced Human Immunodeficiency Virus Infection. *N Engl J Med* 1998; 338: 853-860.
77. Portegies P, Rosenberg NR. AIDS Dementia Complex. Diagnosis and Drug Treatment Options. *CNS Drugs* 1998; 9 (1): 31-40
78. Prins M, Robertson JR, Brettle RP, Aguado IH, Broers B, et al. Do gender differences in CD4 cell counts matter? *AIDS* 1999; 13: 2361-2364.
79. Richman DD, Fischl MA, Grieco MH, et. al. The toxicity of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex. *N Engl J Med* 1987; 317 (4): 192-7.
80. Robert Koch-Institut (2000). Die HIV-Infektion (AIDS). Erstveröffentlichung in Bundesgesundheitsblatt 12/2000.
81. Robert Koch-Institut (2003). Epidemiologisches Bulletin. Sonderausgabe A, 17 März.
82. Robertson K, Vaughn B, Kapoor C, Robertson W et. al. (2000) Gender and neurological functioning in HIV Infection. 7th Conference on retroviruses and opportunistic Infections, Foundation for Retrovirology and Human Health (Abstract).
83. Sacktor N, Lyles RH, Skolasky R et al. and the Multicenter AIDS Cohort Study. HIV associated neurologic disease incidence changes. Multicenter AIDS Cohort Study, 1990-1998. *Neurology* 2001; 56: 257-260.
84. Salzberg B, Fätkenheuer G. Aktuelle HIV-Therapie. Auflage-Bremen: UNI-MED 2001.

85. Saul J, Erwin J, Sabin CA, et al. The Relationships between Ethnicity, Sex, Risk Group, and Virus Load in Human Immunodeficiency Virus Type 1 Antiretroviral-Naive Patients. *J Infect Dis* 2001; 183: 1518-1521.
86. Schifitti GM, McDermott MP, McArthur JC, et al. Incidence of and risk factors for HIV-associated distal sensory polyneuropathy. *Neurology* 2002; 58: 1764-1768.
87. Semple SJ, Patterson TL, Straits-Troster K, et al. Social and psychological characteristics of HIV-infected women and gay men. HIV Neurobehavioral Research Center (HNRC) Group. *Women Health* 1996; 24 (2): 17-41.
88. Semple SJ, Patterson TL, Grant I. Gender Differences in the Sexual Risk Practices of HIV+ Heterosexual Men and Women. *AIDS and Behavior* 2002; 6: 45-54.
89. Shiboski CH, Hilton JF, Neuhaus JM, Canchola A, Greenspan D. Human immunodeficiency virus-related oral manifestations and gender. *Arch Intern Med* 1996; 156 (19): 2249-54.
90. Simpson DM. Human Immunodeficiency Virus-Associated Dementia: Review of Pathogenesis, Prophylaxis, and Treatment Studies of Zidovudine Therapy. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 19-34.
91. Squires KE. Treating HIV Infection and AIDS in women. *AIDS Read* 2003; 13 (5): 228-240.
92. Sterling TR, Lyles CM, Vlahov D, et al. Sex Differences in Longitudinal Human Immunodeficiency Virus Type 1 RNA Levels among Serokonversion. *J Infect Dis* 1999; 180: 666-672.
93. Sterling TR, Chaisson RE., Moore RD. HIV-1RNA, CD4 T-lymphocytes, and clinical response to highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2001; 15 (17): 2251-2257.
94. Sterling TR, et al. Initial Plasma HIV-1 RNA Levels and Progression to AIDS in Women and Men. *NEJM* 2001; 344: 720-5.
95. Suarez S, Baril L, Stankoff B. Outcome of patients with HIV-1-related cognitive impairment on highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2001; 15: 195-200.
96. Thurnher MM, Thurnher SA, Mühlbauer et al. Progressive multifokal leukoencephalopathy in AIDS. *Lancet* 1997; 342: 622-623.
97. Turner Barbara J., Laine Christine., Cosler Leon, Hauck Walter W. Relationship of Gender, Depression, and Health Care Delivery with Antiretroviral Adherence in HIV-infected Drug Users. *J Gen Intern Med* 2003; 18: 248-257.

98. UNAIDS. AIDS Epidemic Update: December 2002.
99. Wolcott DL, Dilley JW, Mitsuyasu RT. AIDS und Psychiatrie. In: Freedman AM, Kaplan HI, Sadock BJ, et al. (eds.) Psychiatrie in Klinik und Praxis, bd 7: AIDS und Psychiatrie. Thieme 1994, Stuttgart, S. 227-258.
100. Wong MC, Suite NDA, Labar DR. Seizures in human immunodeficiency virus infection. Arch Neurol 1990; 47: 640-642.
101. Zorrilla CD. Antiretroviral combination therapy in HIV-1 infected women und men: are their responses different? Int J Fertil Womens Med 2000; 45 (2): 195-199.

Danksagung

Ich danke an dieser Stelle insbesondere Herrn Prof. Dr. med. I.W. Husstedt für die Überlassung des Themas der Doktorarbeit und für die außerordentliche Unterstützung und Betreuung, was zum Zustandekommen dieser Arbeit wesentlich beigetragen hat.

Ich möchte mich auch besonders bei Herrn PD Dr. med. St. Evers sowie bei Esra und Osman Öztürk für zahlreiche Korrekturen und Ratschläge bedanken. Ich weiss Ihre Hilfsbereitschaft und Bemühungen in Bezug auf die Fertigstellung der Arbeit sehr zu schätzen.

Ebenso danke ich Herrn Prof. Dr. med. G. Kurlemann für die Begutachtung dieser Doktorarbeit.

Ganz persönlichen Dank schulde ich meiner Mutter, Rosa Takyrbasheva, und meinen Geschwistern, Ainura und Nurdin, für ihre liebevolle moralische Unterstützung während meines Aufenthaltes in Deutschland.

