

KAPITEL
Entzündliche und erregerbedingte Krankheiten

Diagnostik und Therapie HIV-1-assoziiierter neurologischer Erkrankungen

Entwicklungsstufe: S1
Stand: September 2012
Gültig bis: 2014
AWMF-Registernummer: 030/044
[COI-Erklärung](#)

Federführend
Prof. Dr. Gabriele Arendt, Düsseldorf
Gabriele.Arendt@uni-duesseldorf.de

21.08.2015: Gültigkeit der Leitlinie
nach Überprüfung durch das
Leitliniensekretariat verlängert bis
29.9.2017

ERRATUM - Bitte beachten Sie die Änderung

in dieser Leitlinie war im Abschnitt „Therapie Toxoplasma gondii“ eine fehlerhafte Angabe für Cotrimoxazol-Monotherapie i. v. enthalten. Richtig ist: „..dann weiter 2880 mg = **3 x 2 Amp./d** über 4–6 Wochen.“ Die Korrektur ist in dieser Online-Ausgabe durchgeführt.

Was gibt es Neues?

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

Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick

- **HIV-1-assoziierte Demenz (HAD):** Bei gesicherter HIV-1-assoziiierter Demenz ist eine antiretrovirale Kombinationstherapie unabhängig von der CD4⁺-Zellzahl indiziert; sie sollte Azidothymidin enthalten. Bei Entwicklung einer HAD unter antiretroviraler Therapie mit supprimierter Plasma-HIV-RNA sollte eine Umstellung auf eine HAART mit möglichst liquorgängigen Substanzen erfolgen. Die Liquorgängigkeit ist am besten belegt für Azidothymidin (AZT), daneben noch für Emtricitabin (FTC), Abacavir (ABC), Efavirenz (EFV), Nevirapin (NVP), Indinavir (IDV), Darunavir (DRV), Fosamprenavir (FPV), Lopinavir (LPV/r), Raltegravir (RAL) und Maraviroc (MVC).
- **Polyneuropathie:** Bei schmerzhafter Polyneuropathie muss man differenzialdiagnostisch insbesondere bei asymmetrischem Verteilungstyp eine Vaskulitis erwägen (Nerven-/Muskelbiopsie durchführen).
- **Abklärung opportunistischer Infektionen:** JC-Virus-PCR nur in zuverlässigen Laboratorien bestimmen lassen – cave kommerzielle Primer! Tuschepräparat mit frischem (nicht älter als eine Stunde) Liquor herstellen bzw. Latex-Antigen-Test bei Verdacht auf zerebrale Kryptokokkose durchführen.
- Bei Patienten mit innerhalb von Monaten nach Einleitung einer erfolgreichen HAART auftretenden opportunistischen Infektionen sollte man an das Immunrekonstitutionsphänomen (IRIS) denken.
- Neurologen, die mit HIV-Infizierten wegen infektionsunabhängiger oder komplizierender Beschwerden (z.B. Kopfschmerzen, Schwindel, Depressionen, Psychosen, Anfälle, Schmerzzustände, Vaskulitiden) konfrontiert sind, können sich vor der Verordnung einer geeigneten symptomatischen Medikation auf den laufend aktualisierten Webseiten der Deutschen Neuro AIDS Arbeitsgemeinschaft (DNAA) informieren: www.dnaa.de.
- Viele in der Neurologie angewendete Medikamente interagieren pharmakokinetisch mit antiretroviralen Substanzen. Hilfreiche Informationen dazu finden sich unter: <http://www.hiv-druginteractions.org/>.
- Bei HIV-Infizierten mit gutem Immunstatus, klinisch-neurologisch unauffälligem Befund und „white matter lesions“ im MRT kann es sich um das sog. „CNS escape“-Phänomen handeln, bei dem eine vom systemischen Kompartiment unabhängige Replikation des HIV im ZNS diskutiert wird (Eggers et al. 2003). Diese Patienten müssen gut hinsichtlich der Manifestation zerebraler, virusassoziierter Erkrankungen überwacht werden. Differenzialdiagnostisch sind insbesondere in den höheren Altersgruppen zerebrovaskuläre Erkrankungen abzugrenzen (Valcour et al. 2007).

Einführung

Ziel dieser Leitlinie ist die Vermittlung von aktualisiertem Basiswissen über die neurologischen Systemmanifestationen der HIV-Infektion sowie über die mit der resultierenden Immunschwäche verbundenen opportunistischen Infektionen, die gängigen antiretroviralen Medikamente und ihre Anwendung bei neurologischen, virusassozierten Erkrankungen und die Nebenwirkungsprofile der Therapie bzw. ihre Wechselwirkungen mit typischerweise durch den Neurologen angewendeter Begleitmedikation. Dargestellt werden folgende Krankheitsbilder:

- HIV-1-assoziierte Demenz und ihre Vorstufen
- HIV-1-assoziierte Myelopathie
- HIV-1-assoziierte Neuropathien
- HIV-1-assoziierte Myopathien
- opportunistische zerebrale Infektionen
- primär zerebrales Lymphom
- Immunrekonstitutionssyndrom (IRIS)

Definition und Klassifikation

HIV-1-assoziierte Demenz und ihre Vorstufen

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

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

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

- **Erste Stufe der virusassozierten Gehirnerkrankung (= asymptomatisches, HIV-assoziiertes neuropsychologisches Defizit, ANPD):**
 1. Erworbenes Defizit in kognitiven Leistungen (in der verbalen Flüssigkeit, den Exekutivfunktionen, in der Geschwindigkeit der Informationsverarbeitung, der Aufmerksamkeit, dem Arbeitsgedächtnis, in verbalem und visuellem Lernen sowie in der visuellen Informationsverarbeitung); die Ergebnisse von mindestens zwei standardisierten Tests

müssen außerhalb der einfachen Standardabweichung liegen.

2. Die Einbußen beeinträchtigen das Alltagsleben nicht.
 3. Die Dauer der Defizite beträgt mehr als einen Monat.
 4. Andere Gründe für ein ANPD müssen ausgeschlossen werden, das heißt, es dürfen keine schweren depressiven Episoden, keine Psychosen und kein chronischer Drogen- und/oder Alkoholgebrauch vorliegen.
- **Zweite Stufe der virusassoziierten Gehirnerkrankung (= HIV-assoziiertes, mildes neurokognitives Defizit, MNCD):**
 1. Die Ergebnisse von mindestens zwei standardisierten Tests müssen außerhalb der einfachen Standardabweichung liegen.
 2. Die kognitiven Einschränkungen machen sich im Alltag bemerkbar:
 - a. Die Patienten klagen über reduzierte intellektuelle Präsenz, Ineffizienz im Beruf und eigenen Haushalt sowie Schwierigkeiten in der sozialen Interaktion.
 - b. Die unter a. genannten Defizite müssen durch die Familie und/oder den Partner/die Partnerin eines Patienten primär erwähnt oder bestätigt werden.
 3. und 4. wie bei ANPD
 - **Dritte Stufe der virusassoziierten Gehirnerkrankung (= HIV-assoziierte Demenz, HAD):**
 1. Erhebliche kognitive Beeinträchtigung in mindestens zwei psychometrischen Testverfahren in verschiedenen kognitiven Funktionsbereichen; die Testergebnisse liegen außerhalb der zweifachen Standardabweichung.
 2. Das Alltagsleben ist ohne fremde Hilfe nicht zu bewältigen.
 3. und 4. wie bei ANPD und MNCD

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

Folgende interferierende Variablen sind zu beachten:

- primäre Variablen:
 - Alter
 - Hepatitis-Virus-C-Co-Infektion
 - vaskuläre oder Alzheimer-Demenz
 - psychiatrische Co-Morbidität
 - Schädel-Hirn-Trauma Grad II + III in der Vorgeschichte
- sekundäre Variablen:
 - Drogen- und/oder Alkoholmissbrauch
 - opportunistische zerebrale Infektionen

HIV-1-assoziierte Myelopathie

Langsam progrediente spinale Symptomatik mit beinbetonter Tetraparese und spastisch-ataktischem Gangbild, Hyperreflexie und positiven Pyramidenbahnzeichen, Sphinkterfunktionsstörungen sowie handschuh- und sockenförmigen sensiblen Störungen ohne Nachweis eines abgrenzbaren sensiblen Niveaus, die sich ohne die charakteristischen Zeichen der HIV-assoziierten Demenz als isolierte Rückenmarkserkrankung entwickelt und direkt HIV-1-assoziiert ist, obwohl der Nachweis viraler Produkte nur inkonstant gelingt. Allerdings treten bei 60 % der Patienten HIV-1-assoziierte Myelopathie und Demenz gleichzeitig auf (Arendt 2005).

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

HIV-1-assoziierte Neuropathien

Systemische periphere Nervenaffektion im Rahmen der HIV-1-Infektion, die je nach Stadium der HIV-1-Infektion mit unterschiedlicher Inzidenz in unterschiedlichen klinischen Verlaufsformen auftreten kann (Hahn et al. 2010):

- akute inflammatorische demyelinisierende Polyradikuloneuritis (HIV-1-assoziiertes GBS) (1 %), Primärinfektion mit Serokonversion
- chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyradikuloneuropathie (selten) bei beginnendem Immundefekt
- HIV-1-assoziierte, vorwiegend sensible Polyneuropathie (35–88 %) bei beginnendem Immundefekt, häufiger aber im AIDS-Stadium
- HIV-1-assoziierte vaskulitische Polyneuropathie
- Polyneuropathie bei diffus infiltrativem Lymphozytose-Syndrom (selten) in eher frühen Stadien
- Mononeuropathie (z.B. auch Fazialisparese) und Mononeuritis multiplex (< 1 %) zumeist im AIDS-Stadium
- Polyradikuloneuritis durch opportunistische Erreger (< 1 %) zumeist im AIDS-Stadium und CMV-bedingt
- medikamentös-toxisch induzierte Polyneuropathien (in Abhängigkeit von der Substanz, vor allem Didanosin, Stavudin,

Zalcitabin); Zalcitabin wird wegen der zu geringen antiretroviralen Wirksamkeit nicht mehr, Stavudin wegen seiner starken mitochondrialen Toxizität nur noch selten verordnet. Zunehmend wird angenommen, dass auch Proteasehemmer über das durch sie provozierte metabolische Syndrom Polyneuropathien hervorrufen können (Banerjee et al. 2010).

HIV-1-assoziierte Myopathien

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

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

HIV-Infektion: opportunistische zerebrale Infektionen

Durch Parasiten (*Toxoplasma gondii*), Viren (JC-Virus, Zytomegalievirus [CMV]), Pilze (*Cryptococcus neoformans*) oder Bakterien (Mykobakterien) bei HIV-Infizierten oder sonstig immungeschwächten Patienten hervorgerufene zerebrale Infektionen. Die in Klammern gesetzten Erreger sind die bei HIV-positiven Patienten häufigsten; alle durch sie verursachte Infektionen stellen AIDS definierende Erkrankungen dar und treten bei $CD4^+$ -Zellzahlen $< 150/\mu l$ auf (Maschke et al. 2000, DNAA 2002, Maschke et al. 2004).

Primär zerebrales Lymphom

Das primär zerebrale Lymphom ist der häufigste zerebrale Tumor bei HIV-infizierten Patienten, meist bei $< 100 CD4^+$ -Zellen/ μl , heute jedoch auch bei deutlich besserem Immunstatus, insgesamt in der Zunahme begriffen. Es handelt sich überwiegend um Non-Hodgkin-Lymphome vom B-Zell-Typ, zu 90 % Epstein-Barr-Virus-assoziiert. Die Prognose ist schlecht, die mediane Überlebenszeit ohne Therapie beträgt 1 Monat, mit Radio 4 Monate, deutliche Zunahme der Überlebenszeit unter cART (siehe Abschnitt Therapie) (Antinori et al. 1997, Bayraktar et al. 2011).

Immunrekonstitutionssyndrom (IRIS)

Eine neu erkannte und gefürchtete Komplikation der HIV-Infektion, die auch den Neurologen involvieren kann, ist das Immunrekonstitutionssyndrom (IRIS) (Shelburne et al. 2005, Arendt u. Nolting 2010). Es tritt vor allem bei Patienten auf, die bei einer Viruslast im Plasma von

> 100.000 Kopien/ml und einer $CD4^+$ -Zellzahl von $< 50/\mu l$ – also sehr spät – mit der antiretroviralen Therapie beginnen. Die antiretrovirale Therapie führt durch Hemmung der viralen Replikation rasch zu einem Absinken der Plasmaviruslast, zu einer Veränderung des Zytokinmusters und innerhalb weniger Wochen zu einem Anstieg der $CD4^+$ -Zellzahl. Dies bewirkt eine Aktivierung von Entzündungszellen im Gewebe sowie auch im Gehirn. Diese Entzündungsreaktion kann eine subklinische opportunistische Krankheit (Infektion oder Tumor) demaskieren, also symptomatisch werden lassen. Andererseits können anbehandelte opportunistische Krankheiten aufflammen und sich wieder klinisch verschlechtern (Ringelstein et al. 2009). IRIS kann sich auch als Vaskulitis (im Kernspintogramm häufig wie eine Leukenzephalopathie konfluierend), Optikusneuritis oder durch Verschärfung präexistenter Autoimmunphänomene manifestieren.

Diagnostik

HIV-1-assoziierte Demenz und ihre Vorstufen

Notwendige Untersuchungen:

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

Im Einzelfall erforderliche Untersuchungen:

- kraniale Kernspintomografie plus FLAIR-Wichtungen und T1-Wichtungen mit Gadolinium, Kernspinspektroskopie (von Giesen et al. 2001)
- Liquorpunktion (einschließlich HI-Viruslast, ggf. mit Resistenzbestimmung sowie aus differenzialdiagnostischen Gründen:

JC-Virus- und Zytomegalievirus-PCR)

- EEG (keine typischen Veränderungen, gelegentlich Grundrhythmusverlangsamung und diffuse Unterlagerung langsamer Aktivität)
- multimodal evozierte Potenziale (MEP, VEP, AEP, SSEP und ereigniskorrelierte Potenziale) (Husstedt et al. 2002)
- Demente HIV-Patienten haben im Durchschnitt eine höhere Liquorviruslast als nicht demente. Allerdings ist dieser Unterschied in der cART-Ära nicht mehr so ausgeprägt. Außerdem ist die Wertigkeit der Viruslast im Liquor als Biomarker für die HAD des individuellen Patienten noch umstritten. Durch Identifikation einer Untergruppe von HIV-Trägern ohne klinische Symptome, aber mit höherer Liquor- als Plasmaviruslast (Arendt et al. 2007), wird die Rolle der Liquor-VL als Prädiktor für die HAD diskutiert.

Neuropathologische Befunde:

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

HIV-1-assoziierte Myelopathie

Notwendige Untersuchungen:

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

HIV-1-assoziierte Neuropathien

Notwendige Untersuchungen:

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

Im Einzelfall erforderliche Untersuchungen:

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

HIV-1-assoziierte Myopathien

Notwendige Untersuchungen:

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

Opportunistische zerebrale Infektionen

Notwendige Untersuchungen:

- Neurologischer Status (bei allen genannten Infektionen)
- Fieberkurve (bei Toxoplasma gondii und Mykobakterien)
- kraniales Computertomogramm mit Kontrastmittel:
 - bei Toxoplasma gondii ringförmig Kontrastmittel anreichernde, meist multifokale Herde mit perifokalem Ödem

- bei Cryptococcus-neoformans-Meningoenzephalitis diffuses Hirnödem
- kraniales Kernspintomogramm (T1- und T2-Wichtungen sowie T1-Wichtungen mit Kontrast):
 - bei Toxoplasma gondii ringförmig Kontrastmittel anreichernde, meist multifokale Herde mit perifokalem Ödem; das Kernspintomogramm ist deutlich sensitiver für die zerebrale Toxoplasmose als das CT
 - Bei Infektionen mit JC-Virus (multifokale Echoanhebungen in den T2-Wichtungen mit wenig oder gar keiner Kontrastmittelanreicherung) und Zytomegalievirus (punktförmige Echoanhebungen in den T2-Wichtungen), Kryptokokken (meningeale Anreicherung, selten fokale intrazerebrale Läsionen mit ringförmiger Kontrastmittelanreicherung, Kryptokokkom) sowie mykobakterielle Infektionen (meningeale Kontrastmittelanreicherung, Mikroabszedierungen mit ringförmiger Kontrastmittelanreicherung) gilt Ähnliches.
- Liquorpunktion:
 - Liquordruckmessung: Bei Kryptokokkenmeningitis ist der Liquordruck meist deutlich erhöht (Jarvis u. Harrison 2007, Bicanic et al. 2009).
 - mikroskopische Untersuchung: Zellzahl, bakterielle und mykobakterielle Färbung sowie Tuschepräparat für Kryptokokkose am frischen Liquor (nicht älter als eine Stunde)
 - Kulturen: Bakterien, Mykobakterien, Pilze
 - PCR (Cinque et al. 2002):
 - JC-Virus-PCR: beweisend bei entsprechenden klinischen und radiologischen Befunden und Bestimmung in zuverlässigen Laboratorien – die Untersuchung sollte in virologischen Instituten und nicht in kommerziellen Laboratorien durchgeführt werden, da in letzteren falsch positive Befunde häufig sind!
 - Zytomegalie-, Toxoplasma-gondii-PCR: keine 100%ige Sensitivität, Spezifität, aber zusammen mit Radiologie und Klinik häufig hilfreich
 - mykobakterielle PCR für Tuberkulose: niedrige Sensitivität, aber hohe Spezifität
- Serologie:
 - Latex-Antigen-Test bei der zerebralen Kryptokokkose, Lues-Serologie (VDRL, TPHA)
 - Serologie bei Toxoplasma gondii und Kryptokokkose (Kryptokokken-Antigen):
 - Toxoplasma gondii: Durchseuchung der Normalbevölkerung hoch – somit IgG häufig auch ohne Krankheitserscheinungen positiv. Bei fokalen, kontrastmittelanreichernden Läsionen genügt eine positive IgG-Serologie zur Verdachtsdiagnose und Einleitung einer spezifischen Therapie. Die IgM-Untersuchung ist nicht hilfreich, da es sich um eine Reaktivierung und nicht um Neuinfektionen handelt (Antinori et al. 1997).
 - Kryptokokkose: Das Kryptokokken-Antigen im Serum ist sensitiver als die Antigenuntersuchung im Liquor oder das Tuschepräparat.

Im Einzelfall erforderliche Untersuchung

- Hirnbiopsie (bei Toxoplasma gondii im Fall des Versagens der antiparasitären Therapie nach 2–3 Wochen, bei der JC-Virusinfektion, falls die Liquor-PCR im Wiederholungsfall negativ ist)

Primär zerebrales Lymphom

Notwendige Untersuchungen:

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

Im Einzelfall erforderliche Untersuchungen:

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

Immunrekonstitutionssyndrom (IRIS)

Notwendige Untersuchungen:

- neurologischer Status
- Fieberkurve (bei opportunistischer zerebraler Infektion)
- kraniales MRT
- bei Verdacht auf opportunistische zerebrale Infektion oder Lymphom Vorgehen wie [siehe dort](#) beschrieben
- bei Verdacht auf Vaskulitis MR-Angiografie
- bei Verdacht auf Optikusneuritis ophthalmologisches Konsil

Therapie

HIV-1-assoziierte Demenz und ihre Vorstufen

- Einleiten einer gemäß Resistenztestung wirksamen hochaktiven antiretroviralen Therapie (cART). Dabei sind aus pathogenetischen Überlegungen möglichst liquorgängige Substanzen zu berücksichtigen; die Kombination sollte Azidothymidin und Abacavir enthalten (Arendt et al. 1992, Arendt et al. 1994, Arendt für die Deutsche Neuro-AIDS Arbeitsgemeinschaft 2000). Der „Letendre Score“ (Revised CNS Penetration Effectiveness Ranks) (Letendre et al. 2010) wird von vielen Experten verwendet, hat sich aber nicht in allen Untersuchungen als prädiktiv für bessere neurokognitive Leistungen erwiesen.
- In der Prophylaxe der HAD ist die cART allerdings – auch wenn sie liquorgängig ist – nicht immer erfolgreich (Evers et al. 2004).
- bei Versagen der cART versuchsweise Anwendung von NMDA-Rezeptor-Antagonisten (Memantin) (Schifitto et al. 2007)
- ggf. antidepressive Medikation unter Beachtung der pharmakokinetischen Interaktionen

Versorgungskoordination:

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

► Empfehlungen

Hochaktive antiretrovirale Kombinationstherapie (cART)

Seit 1996 wird die hochaktive antiretrovirale Kombinationstherapie mit dem Ziel einer möglichst effektiven Suppression der Plasmaviruslast angewendet. Hierzu stehen verschiedene Substanzgruppen zur Verfügung, von denen mindestens 3 miteinander kombiniert werden müssen:

Nukleosid-analoge Reverse-Transkriptase-Hemmer (NRTI):

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

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

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

Proteasehemmer (PI):

- Saquinavir/SQV (Invirase, Fortovase)
- Ritonavir/RTV (Norvir)
- Fosamprenavir/FPV (Telzir)
- Lopinavir/Ritonavir/LPV/r (Kaletra)
- Atazanavir/ATV (Reyataz)
- Tipranavir/TPV (Aptivus)
- Darunavir/DRV (Prezista)

Fusionshemmer:

- Enfuvirtid/ENF/T20 (Fuzeon)

Integrase-Inhibitoren (INI):

- Raltegravir/RAL (Isentress)

CCR5-Inhibitoren:

- Maraviroc/MVC (Celsentri)

Neue Medikamente werden derzeit in der Gruppe der NNRTIs und INIs (Elvitegravir = GS9137), entwickelt. Außerdem steht eine neue Boostermedikation vor der Markteinführung. Ganz neue pharmakologische Gruppen sind Maturationshemmer und nicht kompetitive Hemmer der reversen Transkriptase.

Liquorgängigkeit und Wirksamkeit: Zur Prophylaxe und Therapie eines zerebralen Befalls durch das HI-Virus sind Substanzen mit hoher Liquorgängigkeit und nachgewiesener klinischer Effektivität vorzuziehen, wie AZT und Nevirapin.

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

Nebenwirkungen und Interaktionen: Alle antiretroviralen Substanzen haben das ZNS (NNRTI, seltener PI) oder PNS (NRTI) betreffende Nebenwirkungen, die PI der sog. 1. Generation interagieren mit nahezu allen Therapeutika, die in der Neurologie angewendet werden, negativ, das heißt, sie werden durch Induktion gemeinsam benutzter Abbausysteme in ihrer Wirkung gemindert bzw. sogar aufgehoben (Konsequenz: Ansteigen der Plasmaviruslast). PIs der 2. Generation werden nahezu immer mit RTV, einem Erstgeneration-Proteasehemmer, geboostert, also im Wirkspiegel angehoben. Dadurch wird das Cytochrom-P450-3A4-System nahezu vollständig gehemmt, was eine massive Anhebung der Wirkspiegel anderer, über dieses System metabolisierter Medikamente bewirkt.

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

HIV-1-assoziierte Myelopathie

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

HIV-1-assoziierte Neuropathien

Die Therapie unterscheidet kausale und symptomatische Ansätze. **Kausale Ansätze** ergeben sich für die:

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

Daneben sollte eine **symptomatische Therapie**, vor allem schmerzhafter Dysästhesien, erfolgen (Hahn et al. 2004, Simpson et al. 2008, Husstedt et al. 2009):

- Gabapentin 900–2400 mg/d
- Lamotrigin 100–200 mg/d
- Carbamazepin 600–2400 mg/d
- Buprenorphin 150–300 µg/d
- Amitriptylin 75–300 mg/d
- Capsaicin-Pflaster 8 %

Versorgungskoordination:

- in der Regel ambulant
- bei schwieriger Differenzialdiagnose kurzer stationärer Aufenthalt und ggf. Nervenbiopsie

HIV-1-assoziierte Myopathien

Leichte Erkrankungen mit ausschließlichen Myalgien sind mit NSAID ausreichend behandelt. Eine HIV-assoziierte Polymyositis lässt sich meistens mit Prednison (100 mg/d für 3–4 Wochen, dann langsam ausschleichen) oder in Einzelfällen

mit i. v. Immunglobulinen (0,4 g/kg KG tgl. über 5 Tage) gut behandeln, eine zusätzliche antiretrovirale Therapie ist meist indiziert.

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

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

Versorgungskoordination: Die Diagnose sollte mittels Muskelbiopsie gesichert werden; im Verlauf kann die Erkrankung ambulant behandelt werden.

Opportunistische zerebrale Infektionen

Infektion mit *Toxoplasma gondii*

- Pyrimethamin p. o. (1. Tag 100–200 mg, ab 2. Tag 50–100 mg/d) + Sulfadiazin p. o. (2 × 2–3 g/d) (Jordan et al. 2004) oder Cotrimoxazol-Monotherapie i. v. (3840 mg = 4 × 2 Amp. am 1. Tag, dann weiter 2880 mg = 3 × 2 Amp./d über 4–6 Wochen); zusätzlich Folsäure (15 mg/d)
- bei **Sulfonamidunverträglichkeit:** Clindamycin (4 × 600 mg/d i. v. oder p. o.) + Pyrimethamin (wie oben)
- **weitere Alternativen:** Azithromycin p. o. (1 × 0,5–1 g/d) zusammen mit Pyrimethamin und Folsäure; Atovaquon p. o. (2 × 1500 mg/d) zusammen mit Pyrimethamin oder Sulfadiazin (wie oben)
- **Kortikosteroide:** Dexamethason i. v. (4 × 4–8 mg/d), nur bei lebensbedrohlicher Raumforderung durch perifokales Ödem, da sonst Abgrenzung zum Lymphom erschwert (Benson et al. 2004)

Nach der initialen Therapie von ca. 6 Wochen ist eine Erhaltungstherapie, z.B. Sulfadiazin (2 × 1 g/d) und Pyrimethamin (25 mg/d) plus Folsäure (7,5 mg/d) erforderlich. Diese Erhaltungstherapie kann bei optimalem Ansprechen auf die antiparasitäre Therapie und bei erfolgreicher antiretroviraler Behandlung mit Immunrestitution (CD4 > 200 für > 3–6 Monate) unter klinischer Überwachung abgesetzt werden (Furrer 2002).

- **Antikonvulsiva:** bei epileptischen Anfällen nur Clonazepam, Gabapentin, Pregabalin, Lamotrigin oder Levetiracetam, da die meisten anderen Antikonvulsiva eine problematische Interaktion mit der hochaktiven antiretroviralen Therapie haben. Man kann bei schlecht einstellbaren Anfallsleiden auch Carbamazepin oder Oxcarbazepin wählen, muss dann aber die Plasmaspiegel der antiretroviralen Medikamente und der Antiepileptika etwa vierwöchentlich kontrollieren). Diese Behandlungsprinzipien gelten auch für Patienten, die – ohne opportunistische Gehirninfection – rein HIV-assoziiert ein Anfallsleiden entwickeln (Kellinghaus et al. 2007).

JC-Virus-Infektion (PML)

- **cART:** Immunrestitution führt häufig zu einer Teilremission und Stabilisierung, zum Teil über Monate bis Jahre. Eine bewiesenermaßen wirksame spezifische Therapie gibt es nicht. Unter cART kann es initial zu einem Immunrestitutionssyndrom (IRIS) und zu einer konsekutiven klinischen Verschlechterung und radiologisch zu kontrastmittelanreichernden Läsionen kommen. Bei schwerem IRIS können Steroide erwogen werden; es müssen Einzelfallentscheidungen getroffen werden, da nicht nur prospektive Studien, sondern auch einheitliche Erfahrungswerte fehlen.

Zytomegalievirus-Infektion

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

Kryptokokkenmeningitis

- **Antimykotika:** Amphotericin B i. v. (0,7–1,0 mg/kg KG/d) + Flucytosin i. v. (100 mg/kg KG/d) + evtl. Fluconazol i. v. oder p. o. (2 × 200–400 mg/d für 2–6 Wochen), bis der Antigennachweis im Liquor negativ ist; dann weiter Fluconazol p. o. (400 mg/d) bis zur Immunrestitution unter cART (CD4 > 150 für mindestens 6 Monate)

Tuberkulose des zentralen Nervensystems

Die folgenden Ausführungen gelten **nicht für atypische Mykobakterien**, die allerdings nur sehr selten ZNS-Infektionen verursachen.

- Initiale Therapie für 2 Monate: Viererkombination: INH p. o. (3–5 mg/kg KG/d, maximale Tagesdosis 300 mg) + Rifampicin p. o. (600 mg/d) + Ethambutol p. o. (20–25 mg/kg KG/d) + Pyrazinamid p. o. (15–30 mg/kg KG/d, maximal 2000 mg/d); Alternative: + Streptomycin i. m. (15 mg/kg KG/d, maximal 1000 mg/d)
- Therapieanpassung gemäß Resistenztestung. Bei Resistenzen Kontaktaufnahme mit Spezialisten
- Nach 2 Monaten: Zweier- oder Dreierkombination bis zu einer Gesamtdauer von 12 Monaten (evtl. länger bei

protrahiertem Verlauf): INH p. o. (3–5 mg/kg KG/d, maximale Tagesdosis 300 mg) + Rifampicin p. o. (600 mg/d) (+ Pyrazinamid p. o. 15–30 mg/kg KG/d, maximal 2000 mg/d)

- Direkt überwachte Therapie (DOT) empfohlen, darunter allenfalls Wechsel auf Therapie 3x/Woche: INH p. o. (15 mg/kg KG/d, maximale Tagesdosis 900 mg) + Rifampicin p. o. (600 mg/d) (+ Pyrazinamid p. o. 50–70 mg/kg KG/d, maximal 3000 mg/d).
- Komedikation: Vitamin B₆ (40 mg/d) gegen INH-Polyneuropathie, evtl. Allopurinol 300 mg/d gegen Pyrazinamid-induzierte Hyperurikämie

►Cave

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

Neurolues

Bezüglich der Neurolues wird auf die entsprechende Leitlinie verwiesen. Die wesentliche Abweichung vom üblichen therapeutischen Vorgehen bei der Neuro-Lues des HIV-Patienten ist die geringere Zuverlässigkeit der VDRL-Reaktion als Marker für die Krankheitsaktivität, da das Immunsystem des HIV-Patienten nicht nur supprimiert, sondern auch moduliert sein kann und somit trotz negativer VDRL-Reaktion im Liquor ein aktives Krankheitsgeschehen vorliegen kann. Somit sollte bei klinischen Symptomen (länger anhaltenden Kopfschmerzen, Hirnnervenpareesen, häufig sind die Hirnnerven VII und VIII betroffen), positiven Lues-Reaktionen im Serum, ggf. mit steigenden Titern bei Kontrolluntersuchungen sowie ein- oder ausschließlich einer positiven VDRL-Reaktion und einem entzündlichen Liquorsyndrom mit positivem TPPA und FTA-Abs konsequent mit 24–30 Mio. IE Penicillin G/d oder 2 g Rocephin bei Penicillin-Allergie intravenös behandelt werden (siehe auch Marra et al. 1996). Auch wird bei latenter Syphilis eine Lumbalpunktion empfohlen, selbst wenn keine neurologischen Symptome vorliegen.

Primär zerebrales Lymphom

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

Immunrekonstitutionssyndrom (IRIS)

Man begegnet dem IRIS am besten durch Fortführung der cART und Behandlung etwaiger Komplikationen (z.B. opportunistischer Infektionen als Folge der Immunrekonstitution). Strittig ist die Kortisongabe; sie kann lebensrettend sein, aber auch das Immunsystem erneut schwächen. Die bisherige Konvention sagt, dass Einzelfallentscheidungen getroffen werden müssen (Shelburne et al. 2006).

Versorgungskoordination

Patienten mit direkt virusassoziierten Erkrankungen können bis auf wenige Ausnahmen ambulant, Patienten mit opportunistischen Infektionen und/oder IRIS müssen überwiegend stationär behandelt werden.

Redaktionskomitee

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

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

Prof. Dr. H. Furrer, Universitätsklinik für Infektiologie, Inselspital, Bern

Prof. Dr. I. W. Husstedt, Klinik und Poliklinik für Neurologie UK Münster

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

Federführend: Prof. Dr. Gabriele Arendt, Neurologische Klinik des Universitätsklinikums Düsseldorf (UKD), Moorenstraße 5, 40225 Düsseldorf, Tel.: 0211/811-8981, Fax: 0211/81-09403

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

Entwicklungsstufe der Leitlinie: S1

Finanzierung der Leitlinie

Diese Leitlinie entstand ohne Einflussnahme oder Unterstützung durch die Industrie.

Methodik der Leitlinienentwicklung

Zusammensetzung der Leitliniengruppe, Beteiligung von Interessengruppen

Die Leitlinien werden von der Deutschen AIDS-Gesellschaft (DAIG) unterstützt.

Recherche und Auswahl der wissenschaftlichen Belege

Basierend auf den aktuellen Leitlinien der Deutschen, Österreichischen und Schweizer AIDS-Gesellschaft erfolgte durch jeden Co-Autor eine PubMed-Literaturrecherche für die Jahre 2009 bis 2011.

Verfahren zur Konsensfindung

Die Konsensusfindung erfolgte im modifizierten Delphi-Verfahren via E-Mails und Telefonkonferenzen.

Literatur

- Ances BM, Ellis RJ. Dementia and neurocognitive disorders due to HIV-1 infection. *Semin Neurol* 2007; 27: 86–92
- Antinori A, Ammassari A, De Luca A et al. Diagnosis of AIDS-related focal brain lesions: a decision-making analysis based on clinical and neuroradiologic characteristics combined with polymerase chain reaction assays in CSF. *Neurology* 1997; 48: 687–694
- Antinori A, Arendt G, Becker JT et al. Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders (HAND). *Neurology* 2007; 69: 1789–1799
- Arendt G für die Deutsche Neuro AIDS Arbeitsgemeinschaft DNAA. Antiretrovirale Therapie. Strategien aus Sicht des Neurologen. *Dtsch Ärztebl* 2000; 97: A972–A973
- Arendt G. Neurologische Manifestationen der HIV-Infektion in der Ära der hochaktiven antiretroviralen Therapie (HAART). *Fortschr Neurol Psychiat* 2005; 73: 1–10
- Arendt G, Hefter H, Buescher L et al. Improvement of motor performance of HIV-positive patients under AZT therapy. *Neurology* 1992; 42: 891–896
- Arendt G, Hefter H, Hilperath F et al. Motor analysis predicts progression in HIV-associated brain disease. *J Neurol Sci* 1994; 123: 180–185
- Arendt G, Nolting T. Immune reconstitution syndrome in HIV-positive patients: a review. *HIV Therapy* 2010; 4: 577–587
- Arendt G, Nolting T, Frisch C et al. for the Competence Network HIV/AIDS. Intrathecal viral replication and cerebral deficits in different stages of human immunodeficiency virus disease. *J Neurovirol* 2007; 13: 225–232
- Banerjee S, McCutchan JA, Ances BM et al. Hypertriglyceridemia in combination antiretroviral-treated HIV-positive individuals: potential impact on HIV sensory polyneuropathy. *AIDS* 2011; 25: F1–6
- Bayraktar S, Bayraktar UD, Ramos JC et al. Primary CNS lymphoma in HIV positive and negative patients: comparison of clinical characteristics, outcome and prognostic factors. *J Neurooncol* 2011; 101: 257–265
- Benson CA, Kaplan J, Masur H et al. Treating opportunistic infections among HIV-infected adults and adolescents. Recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association/Infectious Diseases Society of America. *MMWR* 2004; 53(RR-15): 1–112
- Bicanic T, Brouwer AE, Meintjes G et al. Relationship of cerebrospinal fluid pressure, fungal burden and outcome in patients with cryptococcal meningitis undergoing serial lumbar punctures. *AIDS* 2009; 23: 701–706
- Cinque P, Bossolasco S, Bestetti A et al. Molecular studies of cerebrospinal fluid in human immunodeficiency virus type 1-associated opportunistic central nervous system diseases – an update. *J Neurovirol* 2002; 8 (Suppl. 2): 122–128
- Cysique LA, Maruff P, Brew BJ et al. Prevalence and pattern of neuropsychological impairment in human immunodeficiency virus-infected/acquired immunodeficiency syndrome (HIV/AIDS) patients across pre- and post-highly active antiretroviral therapy eras: a combined study of two cohorts. *J Neurovirol* 2004; 10: 350–357
- Deutsche Neuro AIDS Arbeitsgemeinschaft DNAA. Aktuelle Diagnostik und Therapie opportunistischer Hirnerkrankungen bei AIDS. *Dtsch Med Wschr* 2002; 127: 1479–1485
- Dore GJ. Marked improvement in survival following AIDS dementia complex in the era of highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2003; 17: 1539–1545
- Eggers C für die Deutsche Neuro AIDS Arbeitsgemeinschaft DNAA. HIV-1 assoziierte Enzephalopathie und Myelopathie. *Nervenarzt* 2000; 71: 677–684
- Eggers C, Hertogs K, Sturenburg HJ et al. Delayed central nervous system virus suppression during highly active antiretroviral therapy is associated with HIV encephalopathy, but not with viral drug resistance or poor central nervous system drug penetration. *AIDS* 2003; 17(13): 1897–1906
- Evers ST, Rahmann A, Schwaag S et al. Prevention of AIDS dementia by HAART does not depend on cerebrospinal fluid drug penetration. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2004; 20: 483–491
- Furrer H. The Swiss HIV Cohort Study. Management of opportunistic infection prophylaxis in the highly active antiretroviral therapy era. *Curr Infect Dis Rep* 2002; 4: 161–174
- Hahn K, Arendt G, Braun JS et al. A placebo-controlled trial of gabapentin for painful HIV-associated sensory neuropathies. *J Neurol* 2004; 251: 1260–1266
- Hahn K, Husstedt IW, Arendt G und die Deutsche Neuro-AIDS-Arbeitsgemeinschaft (DNAA). HIV-assozierte Neuropathien. *Nervenarzt* 2010; 81: 409–417

- Husstedt IW, Reichelt D, Kästner F et al. Epidemiologie von Schmerzen und Depression bei HIV und AIDS. *Schmerz* 2009; 23: 628–639
- Husstedt IW, Frohne L, Böckenholt S et al. Impact of highly active antiretroviral therapy on cognitive processing in HIV infection: cross-sectional and longitudinal studies of event-related potentials. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2002; 18: 485–490
- Jarvis JN, Harrison TS. HIV-associated cryptococcal meningitis. *AIDS* 2007; 21: 2119–2129
- Jordan MK, Burstein AH, Rock-Kress D et al. Plasma pharmacokinetics of sulfadiazine administered twice daily versus four times daily are similar in human immunodeficiency virus-infected patients. *Antimicrobial Agents Chemother* 2004; 48: 635–637
- Kellinghaus C, Engbring C, Kovac S et al. Frequency of seizures and epilepsy in neurological HIV-infected patients. *Seizure* 2008; 17: 27–33
- Letendre S et al. Correlates of CSF viral loads in 1221 volunteers in the Charter Cohort. CROI 2010, abstract 172
- Marra CM, Gary DW, Kuypers J et al. Diagnosis of neurosyphilis in patients infected with human immunodeficiency virus type 1. *J Infect Dis* 1996; 174: 219–221
- Maschke M, Kastrup O, Esser S et al. Incidence and prevalence of neurological disorders associated with HIV since the introduction of highly active antiretroviral therapy (HAART). *J Neurol Neurosurg Psychiat* 2000; 69: 376–380
- Maschke M, Kastrup O, Forsting M et al. Update on neuroimaging in infectious central nervous system disease. *Curr Opin Neurol* 2004; 17: 45–80
- Power C, Selnes OA, Grim JA et al. HIV dementia scale: A rapid screening test. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1995; 8: 273–278
- Price RW, Epstein LG, Becker JT et al. Biomarkers of HIV-1 CNS infection and injury. *Neurology* 2007; 69: 1781–1788
- Ringelstein A, Oelschlaeger C, Saleh A et al. Severe aseptic leucoencephalopathy as immune reconstitution inflammatory syndrome in Caucasian and African patients. *AISA* 2009; 23: 1435–1437
- Shelburne SA 3rd, Montes M, Hamill RJ et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome: more answers, more questions. *J Antimicrob Chemother* 2006; 57: 167–170
- Shelburne SA 3rd, Visnegarwala F, Adams C et al. Incidence and risk factors for immune reconstitution inflammatory syndrome during highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2005; 19: 399–406
- Schifitto G, Navia BA, Yiannoutsos CT et al.; Adult AIDS Clinical Trial Group (ACTG) 301; HIV MRS Consortium. Memantine and HIV-associated cognitive impairment: a neuropsychological and proton magnetic resonance spectroscopy study. *AIDS* 2007; 21: 1877–1886
- Simpson DM, Brown S, Tobias J; NGX-4010 C107 Study Group. Controlled trial of high-concentration capsaicin patch for treatment of painful HIV neuropathy. *Neurology* 2008; 70: 2305–2313
- Sporer B, Maschke M. HIV-Infektion und AIDS: Neurologische Manifestationen. In: Brandt T, Dichgans J, Diener HC, Hrsg. *Therapie und Verlauf neurologischer Erkrankungen*. Stuttgart: Kohlhammer; 2003
- Valcour DG, Sithinamsuwan P, Nidhinandana S et al. for the Southeast Asia Research Collaboration with the University of Hawaii (SEARCH) 001 Protocol Team. Neuropsychological abnormalities in patients with dementia in CRF 01_AE HIV-1 infection. *Neurology* 2007; 68: 525–527
- von Giesen HJ, Wittsack HJ, Wenserski F et al. Basal ganglia metabolite abnormalities in HIV-1 associated minor motor deficits. *Arch Neurol* 2001; 58: 1281–1286