

Aus dem Institut für Mikrobiologie und Hygiene
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Charakteristika der Toxoplasma-Enzephalitis vor und nach Einführung
der Hochaktiven Antiretroviralen Therapie (HAART)

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Til Ramón Kiderlen

aus Friedberg / Hessen

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. O. Liesenfeld

2. Prof. Dr. med. H.-W. Presber

3. Prof. Dr. med. U. Gross

Datum der Promotion: 03.September 2010

Danksagung

An erster Stelle möchte ich Professor Dr. Oliver Liesenfeld und Professor Dr. Thomas Schneider sehr für die engagierte und freundliche Betreuung meiner Promotion danken.

Auch Dr. Dirk Schürmanns danke ich herzlich für die bereitwillige Unterstützung bei der Datenerhebung.

Für die Hilfe bei der statistischen Auswertung stehe ich außerdem bei Liana Ariza und PD Dr. Dr. Werner Hopfenmüller in der Schuld.

Des Weiteren gilt mein Dank den Mitarbeitern der HIV-Ambulanzen der Charité und den Archivmitarbeitern, die mir mit Rat und Tat zur Seite standen.

Mein besonderer Dank geht natürlich an meine Familie, Elisabeth Kiderlen, Frank Wolff und Meret Kiderlen, und meine Lebensgefährtin Tamar Aviv.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	Einführung in die Fragestellung.....	1
1.1.1	Das humane Immundefizienz-Virus (HIV) und das Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS).....	1
1.1.2	Opportunistische Infektionen (OI).....	2
1.1.3	Toxoplasma-Enzephalitis (TE).....	2
1.1.4	Therapie und Prophylaxe der OI.....	2
1.1.5	Hochaktive Antiretrovirale Therapie (HAART).....	3
1.1.5.1	HAART und OI.....	4
1.2	Problemstellung.....	5
1.3	Stand der Forschung.....	6
1.3.1	Toxoplasmose.....	6
1.3.1.1	<i>Toxoplasma gondii</i>	6
1.3.1.2	Übertragungswege auf den Menschen.....	6
1.3.1.3	Epidemiologie.....	7
1.3.1.4	Akute Infektion des Immungesunden.....	8
1.3.1.5	Immunantwort.....	8
1.3.2	Reaktivierungstoxoplasmose bei AIDS.....	8
1.3.2.1	Epidemiologie der Reaktivierungstoxoplasmose.....	8
1.3.2.2	Immunantwort bei der Reaktivierungstoxoplasmose.....	9
1.3.2.3	Histopathologie der Reaktivierungstoxoplasmose.....	10
1.3.2.4	Klinische Präsentation der Reaktivierungstoxoplasmose.....	10
1.3.2.5	Klinisches Outcome der Reaktivierungstoxoplasmose.....	11
1.3.3	Diagnostik.....	12
1.3.3.1	Antikörpernachweis.....	12
1.3.3.2	Polymerase-Ketten-Reaktion (PCR).....	12
1.3.3.3	Histologie.....	13
1.3.3.4	Bildgebende Diagnostik.....	13
1.3.4	Therapie und Prophylaxe.....	14
1.3.4.1	Therapie der Reaktivierungstoxoplasmose.....	14
1.3.4.2	Prophylaxe der Reaktivierungstoxoplasmose.....	14
1.4	Zielstellung.....	16
1.5	Methodischer Ansatz.....	16

2	Material und Methoden.....	17
2.1	Studiendesign.....	17
2.2	Auswahl der Zeitsegmente.....	17
2.3	Ein- und Ausschlusskriterien.....	17
2.3.1	Einschlusskriterien.....	17
2.3.2	Ausschlusskriterien.....	17
2.4	Patientenvariablen.....	18
2.4.1	Einteilung der klinischen Symptome.....	18
2.4.2	Gliederung der klinischen Symptome.....	18
2.4.3	HIV-assoziierte Erkrankungen.....	19
2.4.4	Outcome.....	19
2.5	Datenmanagement.....	20
2.5.1	Gruppenbezeichnung.....	20
2.5.2	Datenerhebung.....	20
2.5.3	Datenverarbeitung.....	21
3	Ergebnisse.....	22
3.1	Fallzahl.....	22
3.2	Alters- und Geschlechtsverteilung.....	22
3.3	Klinik.....	23
3.3.1	Klinische Symptome bei Aufnahme.....	23
3.3.2	AIDS-assoziierte Erkrankungen und Infektionen.....	24
3.4	Klinisch-chemische Laboranalyse.....	25
3.4.1	C-reaktives Protein (CRP).....	25
3.4.2	Lactatdehydrogenase (LDH).....	25
3.4.3	Blutbild.....	26
3.4.4	CD4-Zellzahl und CD4/CD8-Ratio.....	27
3.4.5	HIV-Kopien.....	27
3.4.6	Toxoplasma-Antikörpern.....	28
3.5	Bildgebende Diagnostik.....	29
3.5.1	Craniale Computertomographie (CCT).....	29
3.5.2	Magnetresonanztomographie (MRT).....	30
3.6	Therapie.....	31
3.6.1	HIV-Medikation vor Auftreten der Reaktivierungstoxoplasmose.....	31

3.6.2	Toxoplasmosetherapie.....	31
3.7	Tempus und Outcome.....	33
3.7.1	Zeitspanne zwischen HIV-Erstdiagnose und Reaktivierungstoxoplasmose.....	33
3.7.2	Outcome.....	34
3.8	Risikoparameter für Ausprägung und Verlauf der TE.....	35
3.8.1	Assoziation von Läsionen im CCT mit anderen Patientencharakteristika.....	35
3.8.2	Assoziation des Outcome mit anderen Patientencharakterisika	37
4.	Diskussion.....	38
4.1	Welche HIV-Patienten entwickelten vor bzw. nach Einführung der HAART eine TE?.....	39
4.2	Unterschieden sich klinische, laborchemische und radiologische Charakteristika der TE bei AIDS-Patienten vor und nach Einführung der HAART?.....	41
4.3	Gab es Veränderungen in der medikamentösen Therapie und dem Outcome der TE nach Einführung der HAART?.....	48
4.4	Lassen sich im Gesamtkollektiv Risikofaktoren für Ausprägung und Verlauf der TE darstellen?.....	51
5.	Zusammenfassung.....	54
6.	Literaturverzeichnis.....	56
7.	Anhang.....	71

1 Einleitung

1.1 Einführung in die Fragestellung

1.1.1 Das humane Immundefizienz-Virus (HIV) und das Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS)

Die Erstbeschreibung des HI-Virus erfolgte 1983 im Institut Pasteur in Paris durch Barré-Sinoussi und Montagnier (BARRÉ-SINOUSSE et al 1983) nachdem 1981 das Center of Disease Control (CDC) erstmals Berichte über das gehäufte Auftreten der eigentlich seltenen Pneumonie durch *Pneumocystis carinii* (heute *Pneumocystis jirovecii*) in Kombination mit anderen Infektionen bei zuvor gesunden homosexuellen Männern veröffentlichte (GOTTLIEB et al 1981). Als Vorgänger gilt das Simian Immundefizienz-Virus, welches in vielen Varianten vorkommt und wahrscheinlich erstmals als Hybrid zweier SIV-Varianten vom Schimpansen auf den Menschen übertragen wurde (BAILES et al 2003).

Der Virus findet sich in vielen Körperflüssigkeiten wie Blut, Sperma und Vaginalsekret. Der häufigste Übertragungsweg ist sexueller Kontakt, HIV kann aber auch durch Bluttransfusionen und verunreinigte medizinische Instrumentarien übertragen werden.

Die gängigste Einteilung der HIV-Infektion erfolgt über die CDC-Klassifikation nach den Kategorien A, B, und C. In Kategorie A besteht eine symptomlose oder mit unspezifischen Symptomen einhergehende dokumentierte HIV-Infektion. Kategorie B beinhalten HIV-assoziierte Erkrankungen welche direkt der HIV-Infektion zugeschrieben werden, aber nicht zu den sogenannten AIDS-definierenden Erkrankungen gehören (Kategorie C).

Tage bis Wochen nach einer akuten Infektion kommt es oft vorübergehend zu unspezifischen, grippeähnlichen Akutphase-Symptomen (COOPER et al 1985, KAHN et al 1998). Laborchemisch lässt sich ein starker Anstieg der HIV-RNA-Kopien mit einhergehendem Abfall der CD4-Leukozyten im Blut nachweisen. Nach einigen Tagen kommt es dann zu einem Wiederabfall der HIV-Kopien bis zu einem viralen Setpoint. In der folgenden „Latenzphase“, welche mehrere Jahre dauern kann, und in welcher der Infizierte meist weitgehend asymptomatisch ist, steigt die Viruslast im

Blut wieder an, was mit einer Abnahme der CD4-T-Lymphozyten und damit der Immunabwehr einhergeht. Die meisten AIDS-definierenden Erkrankungen treten ab einer CD4-Zellzahl von unter 200/ μ l auf (WONG et al 1984, LEPORT et al 1996, KAPLAN et al 1998). Ohne Einleitung einer Therapie führen AIDS-definierende Erkrankungen nachfolgend meist innerhalb kurzer Zeit zum Tode.

1.1.2 Opportunistische Infektionen (OI)

Als OI werden Infektionen bezeichnet, welche bei fortschreitender HIV-Erkrankung entweder häufiger auftreten oder deren Verlauf ungewöhnlich schwer ist. Sie sind die Haupttodesursache bei Patienten mit AIDS (BONNET et al 2005, LOUIE et al 2002, PALELLA et al 2006). Nach Einführung der antiretroviralen Chemotherapeutika in den 90er Jahren kam es zu einer signifikanten Abnahme der OI und deren Mortalität (WALENSKY et al 2006, PALELLA et al 1998, McNAGHTEN et al 1999). Bei vielen OI besteht ein direkter Zusammenhang des Auftretens mit der Ausprägung der Immunsuppression.

1.1.3 Toxoplasma-Enzephalitis (TE)

Die TE gehört zu den HIV-assoziierten AIDS-definierenden Erkrankungen. Sie wird durch den Protozoon *Toxoplasma gondii* ausgelöst und erfolgt normalerweise als Reaktivierung einer bestehenden latenten Infektion bei Immunsuppression. Nach der Reaktivierung kommt es zu zerebralen Läsionen, welche ohne Behandlung zum Tode führen.

1.1.4 Therapie und Prophylaxe der OI

Bei den zahlreichen OI kommen unterschiedliche antimikrobielle Medikamente zur gezielten Therapie der Erkrankung zur Anwendung. Mit Einführung dieser antimikrobiellen Prophylaxe der OI konnte bereits vor Einsatz der antiretroviralen Therapie eine signifikante Reduktion der Inzidenz von OI erreicht werden

(WALENSKI et al 2006). Bei fortgeschrittener Immunsuppression werden diese Medikamente zudem als Ergänzung zur hochaktiven antiretroviralen Therapie (HAART) auch zur Prophylaxe eingesetzt, wodurch sich eine weitere Absenkung der Morbidität und Mortalität erreichen lässt (DiRIENZO et al 2002, KAPLAN et al 1998). Für den Einsatz der medikamentösen Therapie existieren Leitlinien wie die „Guidelines for Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents“ (CDC).

Im Falle der TE stehen unterschiedliche Therapeutika zur Verfügung, wobei nur für die Standardtherapeutika Pyrimethamin, Sulfadiazin und Clindamycin die Wirksamkeit ausreichend gesichert ist (siehe unten).

1.1.5 Hochaktive Antiretrovirale Therapie (HAART)

Bei der HAART handelt es sich um eine Kombinationstherapie unterschiedlicher antiviraler Substanzen. Aktuell stehen fünf Wirkstoffklassen zur Verfügung: Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI), Nicht-Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI), Protease-Inhibitoren (PI), Entry-Inhibitoren und Integrase-Inhibitoren (SCOTT et al 2008).

Die HAART kommt seit 1996 zum Einsatz, nachdem Studien einen deutlichen Therapievorteil bei gleichzeitigem Einsatz unterschiedlicher antiviraler Medikamente gegenüber der zuvor praktizierten Monotherapien beweisen konnten (DELTA 1996, HAMMER et al 1996). Bei konsequenter Anwendung war es hierdurch möglich, die Viruslast im Blut unter die Nachweisgrenze zu drücken, was in der Folge zu einem Anstieg der CD4-T-Lymphozyten-Zahlen führte, wodurch sich die Morbidität und Mortalität der OI deutlich reduzierte (WALENSKY et al 2006, PALELLA et al 1998, McNAGHTEN et al 1999). Die HIV-Infektion, die in Europa und Nordamerika die häufigste Todesursache bei jungen Männern war, ging nach der Einführung der PI auf ein niedriges Niveau zurück (MOCROFT et al 2000, SAN-ANDRÈS et al 2003, BONNET et al 2006).

1.1.5.1 HAART und OI

Mocroft et al (1999) berichteten über einen Rückgang der AIDS-definierenden Erkrankungen von 27,4 auf 6,9 pro 100 Personenjahre durch die Einführung der HAART. Ledergerber et al (1999) dokumentierten 9 Monate nach Einleitung einer HAART eine Abnahme der AIDS-definierenden Erkrankungen von 15,1 auf 2,2 pro 100 Personenjahre. Es zeigte sich eine Abnahme der Auftrittshäufigkeit für OI von 18% pro Therapiemonat (von 38% bei Kaposi-Sarkom bis 5% bei Non-Hodgkin-Lymphomen) gegenüber der Auftretenshäufigkeit vor Beginn der HAART.

Mehrere Studien haben inzwischen einen Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der Immunsuppression und dem Auftreten von OI nachgewiesen (SKIEEST 2002, HOFFMANN et al 2006, LUFT et REMINGTON 1992).

1.2 Problemstellung

Durch die Einführung der HAART wurde 1996 eine deutliche Absenkung der Viruslast und im Zuge dessen eine signifikante Verbesserung des Krankheitsverlaufs bei HIV-Infizierten erreicht. Der Verfall der Immunkompetenz konnte so in vielen Fällen gestoppt und rückgängig gemacht werden. Infolge der Erholung des Immunsystems waren somit auch OI wie die TE rückläufig (LEDERGERBER et al 1999, KAPLAN et al 2000, MOCROFT et al 1998).

Es besteht eine direkte Korrelation zwischen der Anzahl der CD4-Zellen im Blut und dem Auftreten der TE (DANNEMANN et al 1992, ABGRALL et al 2001). Auch die Prophylaxe mit antiparasitären Medikamenten beeinflusst die Häufigkeit des Auftretens der TE (OKSENHENDLER et al 1994, JONES et al 2002). Die Zahl der TE-Fälle ging seit Einführung der HAART von 3,9 auf 1,0 Fälle pro 100 Personenjahre zurück (ABGRALL et al 2001). Bisher ist jedoch nicht im Detail untersucht worden, inwieweit sich das Krankheitsbild der TE und die Umstände des Auftretens seit Einführung der HAART geändert haben. Die Eingrenzung von Risikogruppen und die Kenntnis möglicher Ursachen für das Auftreten der TE in Zeiten von HAART soll eventuelle Lücken in der Versorgung betroffener Patienten aufdecken und könnte infolgedessen weitreichende Folgen auf Therapie und Prophylaxe der TE haben. Um Ursachen dieses Auftretens zu klären und mögliche Schlussfolgerungen für die Prävention ableiten zu können, wurden in der vorliegenden Arbeit klinische, laborchemische und mikrobiologische Charakteristika der TE sowie die Therapie bei AIDS-Patienten in 2 Zeitsegmenten vor und nach Einführung der HAART untersucht.

1.3 Stand der Forschung

1.3.1 Toxoplasmose

1.3.1.1 *Toxoplasma gondii*

T. gondii ist ein obligat intrazelluläres Protozoon. Es handelt sich um den weltweit vorkommenden Erreger der Toxoplasmose. Hauptwirt des Erregers ist die Katze, in deren Darm die sexuelle Vermehrung stattfindet. Der Mensch ist Nebenwirt, in ihm findet die asexuelle Vermehrung statt. Es existieren unzählige Tierarten, die als Zwischenwirte auftreten können.

T. gondii kommt in drei Stadien vor. Zum einen als Oozyste, die nach geschlechtlicher Vermehrung in den Darmepithelzellen von erstmalig infizierten Katzen mit dem Kot für 1 bis 2 Wochen ausgeschieden werden. Die invasive Form stellen die Tachyzoiten dar, die im Verlauf der akuten Infektion als schnell-replizierende intrazelluläre Parasiten auftreten. Nach mehrfacher Replikation rupturiert die Wirtszelle und die freigesetzten Tachyzoiten infizieren benachbarte Zellen. Die Erreger disseminieren im gesamten Wirtsorganismus, bis sich unter dem Einfluss des Immunsystems Tachyzoiten zu langsam reproduzierenden Bradyzoiten umwandeln, die in Gewebezysten als Dauerstadien des Erregers im zentralen Nervensystem (ZNS), Myokard, und der gestreiften Muskulatur persistieren.

1.3.1.2 Übertragungswege auf den Menschen

Die Übertragung auf den Menschen kann einerseits durch Aufnahme von Oozysten aus der Umgebung (u.a. Nahrung, Wasser), die durch Katzen kontaminiert wurde, zum anderen durch Aufnahme von Gewebezysten in ungenügend gekochtem oder rohem Fleisch erfolgen (COHEN 1999, MAURIUZ et al 1997).

Selten sind Infektionen durch Bluttransfusionen, Organtransplantationen oder Laborunfälle. Eine diaplazentare Übertragung kommt bei Erstinfektion der Mutter vor und kann zu schweren Fehlbildungen beim Föten führen (GUERINA et al 1994, GAVINET et al 1997).

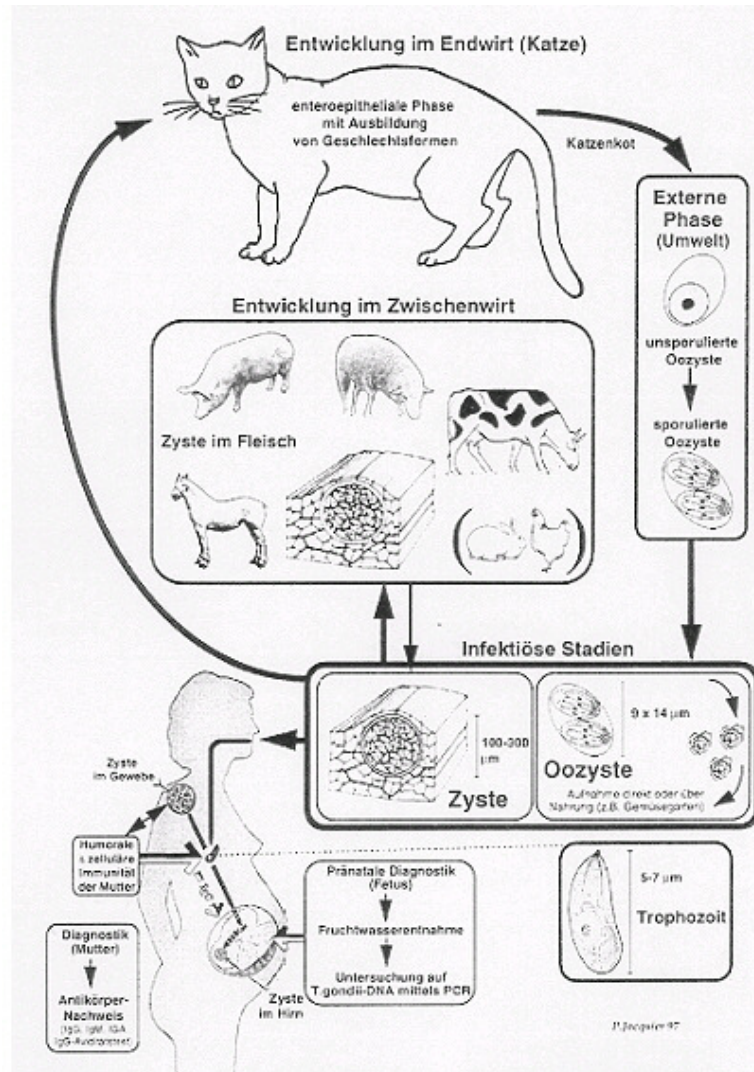


Abb. 1: Lebenszyklus von *Toxoplasma gondii* (Dr. Patrick Jacquier, Labor ParaDig, Bern)

1.3.1.3 Epidemiologie

Infektionen mit *T. gondii* sind weltweit zu finden. Die Inzidenz ist regional unterschiedlich und die Seroprävalenz kann mit zunehmendem Alter 90% erreichen (RENOLD et al 1992). Sie ist niedriger in kälteren und höhergelegenen Regionen. Zudem besteht ein Zusammenhang mit kulinarischen Gewohnheiten, wie dem Konsum von rohem Fleisch. Unterschiede zwischen den Geschlechtern lassen sich nicht nachweisen (JONES et al 2001). Die Prävalenz und Inzidenz der TE sind im Detail im Kapitel 1.3.2.1 beschrieben.

1.3.1.4 Akute Infektion des Immungesunden

Bei immunkompetenten Patienten verläuft die Infektion mit *T. gondii* meist unbemerkt. Symptome treten bei etwa 5-10% der Infizierten auf und ähneln meist denen eines grippalen Infekts. Dazu kann sich die Primärinfektion bei immunkompetenten Patienten als zervikale Lymphadenopathie manifestieren. Nur selten entwickeln immunkompetente Patienten schwerwiegende Ausprägungen wie Myo- oder Perikarditis, Polymyositis, Hepatitis, Pneumonie, Enzephalitis oder eine Retinochorioiditis (MONTROYA et LIESENFELD 2004).

1.3.1.5 Immunantwort

Von besonderer Bedeutung für eine adäquate Immunreaktion ist die T-Zell-vermittelte Immunität der CD4- und CD8-Zellen (GAZZINELLI et al 1991, SUBAUSTE et al 1991), welche in Verbindung mit anderen Effektorzellen (z.B. dendritische Zellen, Makrophagen, natürliche Killerzellen) die Parasitenreplikation kontrollieren. Die genannten Zellen sezernieren Zytokine, die neben der Zytotoxizität der CD8-Zellen eine zentrale Rolle in der Abwehr haben. Besonders IFN- γ hat entscheidende Bedeutung für die Resistenz gegen die Parasitenvermehrung (SUZUKI et al 1989, GAZZINELLI et al 1993). Die Infektion mit *T. gondii* resultiert zudem in der Produktion von IgG-, IgM-, IgA- und IgE-Antikörpern gegen unterschiedliche Proteine des Parasiten.

1.3.2 Reaktivierungstoxoplasmose bei AIDS

1.3.2.1 Epidemiologie der Reaktivierungstoxoplasmose

1968 beschrieb Vietzke erstmalig bei Patienten mit malignen Erkrankungen die durch *T. gondii* ausgelöste Enzephalitis (VIETZKE et al 1968). In der Folgezeit wurden mehrere Berichte von TE bei immunsupprimierten Patienten veröffentlicht. Man geht inzwischen davon aus, dass 20 bis 50% aller seropositiven AIDS-Patienten ohne adäquate Prophylaxe und Therapie eine TE entwickeln (GRANT et al 1990,

MATHERON et al 1990, ZANGERLE et al 1991, POHL et EICHENLAUB 1987, CLUMECK et al 1984). Die Häufigkeit des Auftretens hängt u.a. von der Seroprävalenz bei HIV-Infizierten ab; diese schwankt zwischen 10 und 45% in den USA und zwischen 50 und 78% in Westeuropa und Afrika (REMINGTON et KLEIN 1995, LUFT et CASTRO 1991, MATHEWS et FULLERTON 1994, CLUMECK 1991, ZUMLA et al 1991). Bis zur Einführung der antiparasitären und antiretroviralen Therapie entwickelten in den USA bis zu 5% der Patienten mit AIDS eine TE (LEVY et al 1988, PORTER et SANDE 1992). In Ländern mit hoher Seroprävalenz wurde bei bis zu 37% der AIDS-Patienten autoptisch eine TE diagnostiziert (KHUONG et al 1990).

1.3.2.2 Immunantwort bei der Reaktivierungstoxoplasmose

Die Kontrolle der latenten Toxoplasmose-Infektion bedarf des intakten, vorrangig zellulären Arms des Immunsystems. Die mit der AIDS-Erkrankung einhergehende Schädigung vor allem der T-Zellen, Makrophagen und NK-Zellen hat zur Folge, dass aus Gewebezysten im Hirn freigesetzte Tachyzoiten ungehindert proliferieren und so zu einer letalen Entzündung im ZNS führen. Insbesondere eine CD4-Zellzahl von unter $100/\text{mm}^3$ ist mit einer Reaktivierung der latenten Infektion und Entwicklung einer TE assoziiert (DANNEMANN et al 1992, ANTINORI et al 2004, ABGRALL et al 2001, MAURIUZ 1997). Die Abnahme der CD4-Zellzahl lässt sich auch in der CD4/CD8-Ratio dokumentieren. Ein höherer AK-Titer scheint ebenfalls mit einem höheren Risiko an TE zu erkranken assoziiert zu sein (DEROUIN et al 1996, HELLERBRAND et al 1996).

Sowohl die Anzahl der Zysten als auch genetische Faktoren wie HLA-Typen scheinen eine Rolle zu spielen (SUZUKI et al 1995, FREUND et al 1992, SUZUKI et al 1996).

1.3.2.3 Histopathologie der Reaktivierungstoxoplasmose

Die Toxoplasmose manifestiert sich bei Patienten mit AIDS vorrangig als Reaktivierungserkrankung im ZNS, wobei verschiedene Strukturen des ZNS unterschiedlich häufig betroffen sind. In der Mehrzahl der Fälle zeigt sich eine überwiegende Beteiligung der kortikalen Strukturen und eine Häufung der Läsionen in den Stammganglien (LUFT et al 1984, LEVY et al 1985). Häufig treten multiple Abszesse zur gleichen Zeit auf. In der zentralen Zone der Läsion findet sich ein vorrangig avaskuläres und amorphes Material mit nur wenigen Erregern. Die Zwischenzone ist hyperämisch mit vielen entzündlichen Infiltraten durchsetzt. Nekrotische Areale mit einer Vielzahl intra- und extrazellulärer Tachyzoiten bestimmen das Bild. In der äußeren Zone zeigen sich mehr Zysten mit nur wenigen Tachyzoiten und kaum nekrotischen Arealen. Um den Abszess herum können Ödeme, Vaskulitis, Hämorrhagie und zerebrale Infarkte als Folge von vaskulären Beteiligungen entstehen (CASADO-NARANJO et al 1988, STRITTMATTER et al 1992).

1.3.2.4 Klinische Präsentation der Reaktivierungstoxoplasmose

Durch die häufig multiplen ZNS-Läsionen präsentiert sich das klinische Bild sehr unterschiedlich und variiert von unspezifischen Symptomen wie Kopfschmerzen und Fieber bis hin zu motorischen Ausfällen, zentral-nervösen Beeinträchtigungen (Desorientierung, Lethargie, Koma, Sprachschwierigkeiten, Sehstörungen, Sensibilitätsstörungen, Meningismus, Gleichgewichtsstörungen, Schwindel) (ANTINORI et al 2004, PORTER et SANDE 1992, RENOLD et al 1992, NAVIA et al 1986, PETROL et al 1990, COHN et al 1989).

Tabelle 1: Charakteristische neurologische Symptome der TE vor Einführung der HAART

	Häufigkeit in %
Kopfschmerzen	49-67
psychomotorische oder Verhaltensänderungen	30-42
Verwirrtheit	15-56
Lethargie	12-52
Hemiparesen	39-52
Krampfanfälle	15-29
Ataxie	39
Hirnnervenausfälle	7-28

PORTER und SANDE 1992, RENOLD et al 1992, NAVIA et al 1986, PETROL et al 1990, COHN et al 1989

Differentialdiagnostisch müssen Lymphome im ZNS, Progressive Multifokale Leukoenzephalopathie (PML) und Infektionen des ZNS mit Viren (CMV, HSV, VZV und HIV), Pilzen (*Aspergillus spp.*, *Cryptococcus neoformans*, *Candida spp.* und *Coccidioides immitis*) und Bakterien (wie z.B. *Mycobacterium tuberculosis*) ausgeschlossen werden.

1.3.2.5 Klinisches Outcome der Reaktivierungtoxoplasmose

Eine TE verläuft unbehandelt letal. Bei antiparasitärer Therapie liegt die Heilungsrate zwischen 68 und 95% (LUFT et al 1984, NAVIA et al 1986, PORTER et SANDE 1992, PETROL et al 1990, COHN et al 1989, HAVERKOS 1987). Die mediane Überlebenszeit nach Einleitung der Therapie wurde vor Einführung der HAART auf 224 bis 490 Tage beziffert und nach adäquater Therapie zeigten bis zu 40% der Patienten bleibende neurologische Einschränkungen (PORTER et SANDE 1992, COHN et al 1989, MOORE et CHAISSON 1996). In einigen Studien werden multiple Läsionen als prognostisch ungünstig beschrieben (DANNEMANN et al 1992, LUFT et al 1993).

1.3.3 Diagnostik

1.3.3.1 Antikörpernachweis

Die Diagnostik beruht weitgehend auf dem Nachweis von IgG-Antikörpern. Ein serologischer Nachweis von *T. gondii*-spezifischem IgG gelingt in 97 bis 100% der AIDS-Patienten mit TE (LUFT et al 1984, NAVIA et al 1986, GRANT et al 1990, BOSSI et al 1998, ANTINORI et al 2004, LUFT et REMINGTON 1992) und gilt als Nachweis einer abgelaufenen Infektion. Hohe IgG-Titer werden in Verbindung mit niedriger CD4-Zellzahl bei AIDS-Patienten als Risiko für ein erhöhtes Auftrettsrisiko einer TE postuliert (DEROUIN et al 1996, HELLERBRAND et al 1996). Der Nachweis von IgG im Serum (Seropositivität) wird vorrangig für die Identifizierung von Risikopatienten eingesetzt. Bei Seropositivität wird bei Entwicklung von Symptomen umgehend antiparasitär behandelt. Bei Seronegativität mit charakteristischen Symptomen muss an Differentialdiagnosen gedacht werden. Ein Anstieg des IgM oder IgA wird bei AIDS-Patienten mit Reaktivierungstoxoplasmose selten beobachtet (WONG et al 1984, HAVERKOS 1987, PINON et al 1995, LUFT et al 1984, STEPICK-BIEK et al 1990, SULAHIAN et al 1993).

1.3.3.2 Polymerase-Ketten-Reaktion (PCR)

Mit der PCR lässt sich *T. gondii*-spezifische DNS aus Hirn, Liquor, BAL und Blut isolieren; die PCR ist bei einer Spezifität nahe 100% und einer Sensivität zwischen 11 und 77 (Liquor) bzw. 13 und 86.6% (Blut) oft wegen der nur eingeschränkt geeigneten Serologie ein probates Verfahren zum direkten Nachweis einer TE (DUPON et al 1995, PARMLEY et al 1992, FOUDRINIER et al 1996, EGGERS et al 1995, ROBERT et al 1996, KHALIFA et al 1994, DUPOUY-CAMET et al 1993).

1.3.3.3 Histologie

Der mikroskopische Nachweis von Tachyzoiten in Gewebe oder Körperflüssigkeiten ist beweisend für eine aktive Infektion. Spezifische Färbungen mit Antikörpern gegen Parasitenantigene erhöhen die Sensitivität der Methode (CONLEY et al 1981, MOSKOWITZ et al 1984).

1.3.3.4 Bildgebende Diagnostik

Im Computertomographie (CT) präsentieren sich ZNS-Läsionen der TE meist als hypodenses Areal, umgeben von einer ringförmigen Kontrastmittel-Anreicherung, welche sich in einer ödematösen Zone befindet. Im Magnetresonanztomographie (MRT) sieht man eine hyperintense Region im T2- oder T1-gewichteten Bild, die durch Kontrastmittel verstärkt wird. Dem MRT-Scan wird eine höhere Sensitivität zugeschrieben (LEVY et al 1986, JARVIK et al 1988, KUPFER et al 1990). In der Mehrzahl der Fälle sind multiple Läsionen darstellbar. Vor allem bei singulären Läsionen ist auch an Differentialdiagnosen wie Lymphome und PML zu denken (CIRICILLO et ROSENBLUM 1991). Die Größe der Läsionen variiert stark, überschreitet aber selten einen Durchmesser von 3 cm. Bei Patienten mit diffuser TE kann sich die bildliche Darstellung als unauffällig erweisen, oder es zeigt sich eine zerebrale Atrophie ohne konkrete Läsionen (KHUONG et al 1990, GRAY et al 1989). Nach Einleitung der Therapie kann neben der Besserung der klinischen Symptome (innerhalb der ersten Tage nach Therapie) die Umfangsreduktion der Läsionen (innerhalb der ersten 10-14 Tage) als Indikator für das Ansprechen auf die Therapie angesehen werden (LUFT et al 1993). Ein komplettes Verschwinden bei wirksamer Therapie dauert 6 Wochen bis 6 Monate (DE LA PAZ et ENZMANN 1988).

1.3.4 Therapie und Prophylaxe

1.3.4.1 Therapie der Reaktivierungstoxoplasmose

Die Kombination von klinischen Symptomen und ZNS-Läsionen reicht als Indikation für die Einleitung einer kalkulierten Therapie bei seropositiven Immunsupprimierten aus. Zur antiparasitären Therapie stehen als Standardtherapeutika Pyrimethamin in Kombination mit Sulfadiazin oder Clindamycin zur Verfügung (KATLAMA et al 1996, DANNEMANN et al 1992, LEPART et al 1988). Die Therapie mit Pyrimethamin wird zur Vermeidung einer Knochenmarkssuppression durch Folsäure (Leucovorin) ergänzt. Bei allergischen Symptomen wird Sulfadiazin durch Clindamycin und vice versa ersetzt. Bei Unverträglichkeit im Rahmen der Standardtherapie kommt die Kombination von Pyrimethamin mit Dapsone, Atovaquon, Clarithromycin oder Azithromycin zum Einsatz; die therapeutische Wirksamkeit dieser Medikamente ist jedoch nicht ausreichend mit Studien belegt (CHIRGWIN et al 2002, SABA et al 1993, FERNANDEZ-MARTIN et al 1991, DHIVER et al 1993, DEROUIN et al 1991, LACASSIN et al 1995). Der Nutzen von Kortikosteroiden zur Begrenzung von zerebralen Ödemen und erhöhtem Hirndruck ist umstritten (LUFT et al 1993, COHN et al 1989). Das initial klinische und nachfolgend radiologische Ansprechen auf die Therapie wird als Diagnosekriterium für die TE gewertet. Bei Nichtansprechen innerhalb von 7-14 Tagen ist an Differentialdiagnosen zu denken, jedoch ist auch weiterhin eine TE nicht ausgeschlossen (LEVY et BREDESEN 1988). Auch die invasive Diagnostik mittels Hirnbiopsie kann hinzugezogen werden.

1.3.4.2 Prophylaxe der Reaktivierungstoxoplasmose

HIV-Patienten, bei denen die CD4-Zellen unter 200/ μ l fallen, erhalten eine sogenannte „Primärprophylaxe“. Für die Prophylaxe der Reaktivierungstoxoplasmose stehen neben Trimethoprim-Sulfamethoxazol (Cotrimoxazol) wiederum Pyrimethamin plus Sulfadiazin in reduzierter Dosierung zur Verfügung. Im Anschluss an die Akuttherapie der TE erhalten diese Patienten auch eine „Sekundärprophylaxe“ mit den gleichen Medikamenten. Ein Ab- bzw. Aussetzen der Prophylaxe bei einem erneuten Anstieg der CD4-Zellen unter HAART auf über 200/ μ l wird sowohl für die

Primärprophylaxe nach 3 Monaten, als auch für die Sekundärprophylaxe nach 6 Monaten empfohlen (DWORKIN et al 2000, KIRK et al 1999, MUSSINI et al 2000, SORIANO et al 2000, MIRO et al 2006). Bei seronegativen Patienten muss durch Aufklärung über Übertragungswege der Infektion vorgebeugt werden.

1.4 Zielstellung

Die Inzidenz von OI hat sich bei AIDS-Patienten seit Einführung der HAART rapide verringert. Trotzdem kommt es immer wieder zum Auftreten von TE bei AIDS-Patienten. Es ist jedoch kaum untersucht, ob sich die Charakteristika der TE nach Einführung der HAART von denen der TE vor Einführung der HAART unterscheiden. In der vorliegenden Arbeit wurden deshalb zwei Kollektive von Patienten mit TE aus der Zeit vor (bis Ende 1995) und nach (ab 1996) der Einführung der HAART verglichen. Insbesondere sollte Antwort auf die folgenden Fragen gegeben werden:

1. Welche HIV-Patienten entwickeln vor bzw. nach der Einführung der HAART eine TE?
2. Unterscheiden sich klinische, laborchemische und radiologische Charakteristika der TE bei AIDS-Patienten vor und nach der Einführung der HAART?
3. Gab es Veränderungen in der medikamentösen Therapie und dem Outcome der TE nach Einführung der HAART?
4. Lassen sich im Gesamtkollektiv Risikofaktoren für Ausprägung und Verlauf der TE darstellen?

1.5 Methodischer Ansatz

Die vorliegende retrospektive Arbeit untersuchte vergleichend alle HIV-Patienten mit TE aus dem Archiv des Universitätsklinikum Benjamin Franklin (CBF) sowie aus den Krankenakten der HIV-Ambulanzen am CBF und des Virchow – Klinikums (CVK) der Charité in der Zeit vor und nach Einführung der HAART.

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Anhand eines standardisierten Fragebogens wurden archivierte Krankenakten aus dem Archiv des CBF, der HIV-Ambulanz am CBF sowie dem Archiv der HIV-Ambulanz des CVK der Charité, retrospektiv ausgewertet.

2.2 Auswahl der Zeitsegmente

Da in dieser Arbeit die Entwicklung der TE bei HIV-Patienten vor und nach Einführung der HAART untersucht werden sollte, wurden Daten von Patienten aus der Zeit von 1984 bis vor Einführung der HAART (inklusive dem Jahr 1995) erhoben. Die 2. Gruppe umfasste alle Patienten, bei denen ab 1996 eine TE diagnostiziert wurde.

2.3 Ein- und Ausschlusskriterien

2.3.1 Einschlusskriterien

Ausgewertet wurden Akten aller erwachsener HIV-Patienten ab 18 Jahren beiderlei Geschlechts, bei denen zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme im o.g. Zeitraum, basierend auf klinischen, radiologischen und mikrobiologischen Daten die Erstdiagnose einer TE gestellt wurde.

2.3.2 Ausschlusskriterien

Ausgeschlossen wurden Patientenakten, bei denen die Diagnose einer TE am Ende der Behandlung nicht im Sinne der in Punkt 1.3.1.7 beschriebenen Kriterien gestellt werden konnte, bzw. Differenzialdiagnosen genannt wurden.

2.4 Patientenvariablen

2.4.1 Einteilung der klinischen Symptome

Die folgenden klinischen Symptome wurden bei Aufnahme der Patienten vom Arzt dokumentiert:

- motorische Störungen
- zentral-nervöse Beeinträchtigung (z.B.: Desorientierung, Lethargie, Koma, Sprachschwierigkeiten inkl. Aphasien, Sehstörungen, Sensibilitätsstörungen, Meningismus, Gleichgewichtsstörungen, Schwindel)
- psychische Symptome
- Krampfanfall
- Respiratorische Infektsymptome (Husten, Auswurf)
- Übelkeit / Erbrechen
- Kopfschmerzen
- Fieber
- unspezifische Beeinträchtigungen (Krankheitsgefühl, Schwäche, Müdigkeit)
- reduzierter Allgemeinzustand
- reduzierter Ernährungszustand
- Appetitlosigkeit
- Gewichtsverlust
- Nachtschweiß

2.4.2 Gliederung der klinischen Symptome

Zur besseren Gliederung wurden unter dem Begriff „ZNS“ motorische Störungen, zentral-nervöse Störungen, psychische Symptome, Kopfschmerzen und Krampfanfall zusammengefasst.

Unter „Alimentierungsprobleme“ wurden Übelkeit / Erbrechen, Appetitlosigkeit und Gewichtsverlust, und unter „Allgemeinsymptome“ wurden Fieber, Verschlechterungen des Allgemein- oder Ernährungszustands, unspezifische Beeinträchtigungen und Nachtschweiß zusammengefasst.

2.4.3 HIV-assoziierte Erkrankungen

Folgende HIV-assoziierte Erkrankungen wurden bei Patienten mit TE- im Rahmen der Aufnahme bei Ersterkrankung erfasst:

- *Pneumocystis jirovecii* – Infektion
- Candida – Infektion (Soor)
- Cytomegalievirus – Infektion
- Herpes simplex Virus – Infektion
- Tuberkulose
- atypische Mykobakteriose
- Kaposi – Sarkom
- Kryptokokkose
- Haarzelleukoplakie
- HIV-Enzephalopathie
- HIV-Retinopathie
- periphere Polyneuropathie

2.4.4 Outcome

Das Outcome der Patienten wurde in vier Kategorien „Entlassung in die ambulante Betreuung“, „Tod“, „Verlegung in andere Krankenhäuser“ und „Entlassung in Pflegeeinrichtung“ eingeteilt.

In der Auswertung erfolgte auch die Zusammenfassung von „Tod“ und „Entlassung in Pflegeeinrichtung“ zu „schlechtes Outcome“, wobei in diesem Zusammenhang die „Entlassung in die ambulante Betreuung“ als „gutes Outcome“ bezeichnet wurde. Die „Verlegung in andere Krankenhäuser“ fand als indifferentes Outcome keinen Eingang in diese Auswertungen.

2.5 Datenmanagement

2.5.1 Gruppenbezeichnung

In der Gruppe „vor HAART“ wurden die Patienten zusammengefasst, bei welchen vor der Einführung der HAART 1996 erstmalig eine TE diagnostiziert wurde.

Die Gruppe „nach HAART“ schließt die Patienten ein, deren Erstdiagnose einer TE nach Einführung der HAART 1996 gestellt wurde.

2.5.2 Datenerhebung

Die Patientenakten im Zentralarchiv des CBF wurden über eine Liste von Patienten aus der Infektiologie mit Diagnose einer Toxoplasmose ausfindig gemacht.

Patienten aus der HIV-Ambulanz im CBF und dem Archiv der HIV-Ambulanz im CVK wurden durch Durchsicht aller vorhandenen Patientenakten identifiziert. Folgende Variablen fanden anhand eines standardisierten Fragebogens Eingang in die Dokumentation in Form einer Excel[®]-Tabelle (siehe Anhang):

- Aufnahmedatum, Name, Geschlecht, Alter, Geburtsdatum
- Aufnahmezustand, klinische Präsentation, andere AIDS-assoziierte Erkrankungen, andere Ko-Infektionen, CT, MRT
- CRP, LDH, Leukozyten, Erythrozyten, Thrombozyten, CD4-Zellzahl, CD4/CD8-Ratio, Toxoplasma-IgG und IgM-Antikörper, HIV-Kopienzahl
- Art der HIV-Therapie vor TE, Dauer der HIV-Therapie vor Auftreten der TE, HIV-Therapie bei TE, Toxoplasmose-Prophylaxe vor Auftreten der TE, Toxoplasmose-Therapie unter TE, Toxoplasmose-Erhaltungstherapie nach Entlassung
- Outcome

2.5.3 Datenverarbeitung

Die Auswertung der Daten erfolgte mit den Softwareprogrammen Excel[®] und EpilInfo6[®]. Es kamen folgende statistischen Tests zum Einsatz:

- Der Fisher Exact-Test wurde bei allen Berechnungen einer Signifikanz verwendet, bei denen zwei Werte miteinander in Beziehung gesetzt wurden.
- Der Mann-Whitney-U-Test wurde bei der Frage nach regelhafter Verteilung des Alters der Patienten angewandt.
- Der Chi-Quadrat-Test wurde angewandt bei den Berechnungen einer Signifikanz, bei der drei Werte miteinander in Beziehung gesetzt wurden.

Initial wurde die Häufigkeit aller Variablen in beiden Patientengruppen verglichen. Danach wurden Variablen in Assoziation gebracht, um z.B. Risikofaktoren für das Auftreten schwerer klinischer Verläufe zu identifizieren

3 Ergebnisse

3.1 Fallzahlen

Zwischen 1984 und 2005 wurden 172 Patienten mit TE identifiziert. Diese teilten sich auf in 102 Patienten mit TE vor Einführung der HAART (1984 – 1995) und 70 Patienten mit TE nach Einführung von HAART (1996-2005). Insgesamt konnten 83 Patienten mit TE im CBF (Zentralarchiv und HIV-Ambulanz) und 89 Patienten im CVK (Archiv der HIV-Ambulanz) identifiziert werden.

3.2 Alters- und Geschlechtsverteilung

Tabelle 2 zeigt die Alters- und Geschlechtsverteilung der TE-Patienten.

Tabelle 2: Alters- und Geschlechtsverteilung der Patienten mit TE

	Gesamt n = 172 (%)	vor HAART n = 102 (%)	nach HAART n = 70 (%)	p-Wert
<u>Alter:</u>				N.S.
MW ± SD	38,2 ± 9,6	37,7 ± 10,7	38,8 ± 7,7	
Varianz	22 – 72	22 - 72	24 - 54	
Median	38	37	39	
<u>Geschlecht:</u>				0,07
Männer	149 (86,6)	92 (90,2)	57 (81,4)	
Frauen	23 (13,4)	10 (9,8)	13 (18,6)	

MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung

Im Mittel waren die Patienten 38,2 Jahre alt; die Altersspanne war mit 22-72 Jahren sehr weit (Tab. 2). Das Alter der Patienten mit TE vor HAART und nach HAART unterschied sich nicht signifikant. Frauen waren in der Gruppe der Patienten mit TE nach HAART tendenziell häufiger vertreten als vor HAART (Tab. 2).

3.3 Klinik

3.3.1 Klinische Symptome bei Aufnahme

Die klinischen Symptome der TE-Patienten bei Aufnahme zeigt Tabelle 3.

Tabelle 3: Klinische Symptome der Patienten mit TE bei Aufnahme

	Gesamt n=171 (%)	vor HAART n=101 (%)	nach HAART n=70 (%)	p-Wert
<u>Klinische Symptome:</u>				
zentral-nervös	116 (67,8)	66 (65,3)	50 (71,4)	N.S.
motorisch	70 (40,9)	46 (45,5)	24 (34,3)	N.S.
psychisch	30 (17,5)	18 (17,8)	12 (17,1)	N.S.
Kopfschmerzen	58 (33,9)	41 (40,6)	17 (24,3)	0,02
Krampfanfall	40 (23,4)	20 (19,8)	20 (28,6)	N.S.
Übelkeit/Erbrechen	17 (9,9)	11 (10,9)	6 (8,6)	N.S.
respiratorisch	22 (12,9)	8 (7,9)	14 (20,0)	0,02
Fieber	62 (36,5)	39 (39,0)	23 (32,9)	N.S.
reduzierter AZ	57 (32,6)	26 (25,7)	31 (44,3)	0,01
reduzierter EZ	31 (18,1)	11 (10,9)	20 (28,6)	0,003
unspezifisch	25 (14,6)	14 (13,9)	11 (15,7)	N.S.
Appetitlosigkeit	16 (9,4)	8 (7,9)	8 (11,4)	N.S.
Gewichtsverlust	38 (22,2)	18 (17,8)	20 (28,6)	N.S.
Nachtschweiß	10 (5,8)	5 (5,0)	5 (7,1)	N.S.
<u>Organbezogene</u>				
<u>Zusammenfassung:</u>				
ZNS	159 (93,0)	93 (92,1)	66 (94,3)	N.S.
Alimentierung	56 (32,7)	28 (27,7)	38 (40,0)	0,065
Allgemeinsymptome	107 (62,6)	58 (57,4)	49 (70,0)	0,065

Die häufigsten Symptome waren zentral-nervöse und motorische Störungen (Tab. 3). Die klinischen Symptome unterschieden sich nicht wesentlich in Patienten vor und nach HAART. In der Gruppe nach HAART zeigten sich jedoch signifikant häufiger respiratorische Symptome sowie ein reduzierter Allgemein- und Ernährungszustand.

Im Gegensatz dazu waren Kopfschmerzen signifikant häufiger bei den TE-Patienten vor Einführung der HAART nachweisbar (Tab. 3). In der organbezogenen Zusammenfassung waren ZNS-Symptome in beiden Patientengruppen gleich häufig anzutreffen, jedoch zeigte sich ein Trend zu vermehrter Alimentierungsproblematik sowie zu gehäuften Allgemeinsymptomen in der Gruppe nach HAART (Tab. 3).

3.3.2 AIDS-assoziierte Erkrankungen und Infektionen

Bei 171 TE-Patienten wurden begleitende AIDS-assoziierte Erkrankungen dokumentiert, wie Tabelle 4 zeigt.

Tabelle 4: AIDS-assoziierte Erkrankungen der Patienten mit TE bei Aufnahme

	Gesamt	vor HAART	nach HAART	p-Wert
	n=171 (%)	n=88 (%)	n=83 (%)	
Candidiasis	83 (48,5)	49 (48,5)	34 (48,6)	N.S.
Herpes simplex-Infektion	23 (13,5)	12 (11,9)	11 (15,7)	N.S.
CMV-Infektion	20 (11,7)	12 (11,9)	8 (11,4)	N.S.
Kaposi-Sarkom	17 (9,9)	13 (12,9)	4 (5,7)	N.S.
<i>P. jirovecii</i>-Pneumonie	12 (7,0)	7 (6,9)	5 (7,1)	N.S.
atypische Mykobakteriose	12 (7,0)	5 (5,0)	7 (10,0)	N.S.
HIV-Encephalopathie	5 (2,9)	4 (4,0)	1 (1,4)	N.S.
Kryptokokkose	4 (2,3)	3 (3,0)	1 (1,4)	N.S.
periphere Polyneuropathie	3 (1,8)	3 (3,0)	0 (0,0)	N.S.
Haarzelleukoplakie	2 (1,2)	2 (2,0)	0 (0,0)	N.S.
Tuberkulose	2 (1,2)	2 (2,0)	0 (0,0)	N.S.
HIV-Retinopathie	1 (0,6)	0 (0,0)	1 (1,4)	N.S.

Die Infektion mit *C. albicans* war die häufigste Infektion im Gesamtkollektiv und kam bei beiden Gruppen ähnlich oft vor. Darüber hinaus waren Infektionen mit H. simplex und CMV sowie das Karposi-Sarkom häufiger nachzuweisen. Die Häufigkeit des Auftretens von OI unterschied sich nicht zwischen den beiden Patientengruppen.

3.4 Klinisch-chemische Laboranalyse

3.4.1 C-reaktives Protein (CRP)

Ein im Aufnahmezeitraum erhobener CRP-Wert konnte bei 86 Patienten ermittelt werden. Die Mehrzahl der Patienten (81,4%) hatte CRP-Werte im Normbereich (<0,6 mg/dl). Nur bei 18,6% der Patienten waren erhöhte Werte nachzuweisen. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten vor bzw. nach Einführung der HAART.

3.4.2 Lactatdehydrogenase (LDH)

Bei 130 Patienten konnte im Aufnahmezeitraum ein LDH-Wert ermittelt werden. 54,6% (71 von 130) der Patienten hatten erhöhte LDH-Werte. Bei 45,4% waren diese im normalen oder subnormalen Bereich. Vor (53,9%) und nach (55,6%) Einführung der HAART fanden sich gleich viele Patienten mit LDH-Erhöhung.

3.4.3 Blutbild

Die Werte von Leukozyten, Erythrozyten und Thrombozyten der TE-Patienten zeigt Tabelle 5.

Tabelle 5: Leukozyten-, Erythrozyten- und Thrombozyten-Werte der Patienten mit TE

	Gesamt	vor HARRT	nach HAART	p-Wert
<u>Leukozyten:</u>	n = 160 (%)	n = 95 (%)	n = 65 (%)	N.S.
0 - 3,7/nl*	80 (50,0)	45 (47,4)	35 (53,8)	
3,8 - 10,5/nl**	77 (48,1)	49 (51,6)	28 (43,1)	
>10,5/nl***	3 (1,9)	1 (1,1)	2 (3,1)	
<u>Erythrozyten:</u>	n = 145 (%)	n = 81 (%)	n = 64 (%)	N.S.
0 - 3,9/pl*	73 (50,3)	40 (49,4)	33 (51,6)	
4,0 - 5,7 /pl**	72 (49,7)	41 (50,6)	31 (49,7)	
<u>Thrombozyten:</u>	n = 155 (%)	n = 91 (%)	n = 65 (%)	N.S.
0 - 139/nl*	48 (31,0)	27 (29,7)	21 (32,8)	
140-345/ml**	101 (65,2)	59 (64,8)	42 (65,6)	
>345/ml***	6 (3,9)	5 (5,5)	1 (1,6)	

* = Leuko-, Erythro- oder Thrombopenie, ** = Normbereich, *** = erhöhte Werte

50% der Patienten zeigten eine Leukopenie und 50% eine Anämie. Eine Thrombozytämie konnte bei 31% diagnostiziert werden. Unterschiede zwischen den Kollektiven vor und nach HAART waren nicht darstellbar.

3.4.4 CD4-Zellzahl und CD4/CD8-Ratio

Bei 110 (64,0%) der 172 Patienten wurde im Aufnahmezeitraum die CD4-Zahl, bei 98 (57,0%) Patienten die CD4/CD8-Ratio ermittelt.

Tabelle 6: CD4-Helferzellzahlen der Patienten mit TE

CD4-Zahl	0-49	50-99	100-199	200-299	300-434	Norm (435-1600/μl)
	/μl	/μl	/μl	/μl	/μl	
Patienten	75	17	12	2	3	1

68,2% (75 von 110) aller Patienten hatten weniger als 50 CD4-Zellen/ μ l. Der Mittelwert der CD4-Zahl lag bei allen Patienten bei $62,3 \pm 127,7$. Zwischen den Gruppen vor HAART ($83,75 \pm 179,39$) und nach HAART ($43,05 \pm 39,85$) zeigte sich kein signifikanter Unterschied.

81,6% (80 von 96) der Patienten zeigten eine CD4/CD8-Ratio von unter 0,2. Zwischen 0,2 und 0,59 lagen 16,3% der Patienten, während 2 Patienten (2,0%) eine erhöhte CD4/CD8-Ratio aufwiesen. Auch in der CD4/CD8-Ratio unterschieden sich Patienten vor und nach HAART nicht (Daten nicht gezeigt).

3.4.5 HIV-Kopien

Bei 46 Patienten wurde im Aufnahmezeitraum die Zahl der HIV-Kopien gemessen. Aufgrund der Einführung nach 1995 liegen diese Daten nur für die Gruppe nach HAART vor. Bei 50% der Patienten (23) konnte eine HIV-Kopien-Zahl bis 100.000/ml gemessen werden. 12 Patienten hatten eine HIV-Konzentration zwischen 100.001 und 500.000/ml; bei 8 Patienten betrug die HIV-Kopienzahl zwischen 500.001 und 1.000.000/ml und bei 3 Patienten mehr als 1.000.001/ml.

3.4.6 Toxoplasma-Antikörper

Bei 105 der 172 (61%) Patienten waren Toxoplasmose-IgG-Antikörper dokumentiert. 104 Patienten (99,0%) waren seropositiv, 1 Patient seronegativ. 4 Patienten (3,8%) wiesen zudem IgM-Antikörper auf, während 101 (96,2%) Patienten IgM-negativ waren.

3.5 Bildgebende Diagnostik

3.5.1 Craniale Computertomographie (CCT)

Bei 155 Patienten wurde im Aufnahmezeitraum ein CCT durchgeführt. Die Befunde der CCTs sind in Tabelle 7 dargestellt.

Tabelle 7: CCT-Befunde

	Gesamt n=155 (%)	vor HAART n=91 (%)	nach HAART n=64 (%)	p-Wert
unauffällig	6 (3,9)	6 (6,6)	0 (0,0)	0,038
Kortex + Marklager	128 (82,6)	71 (78,0)	57 (89,1)	0,056
Basalganglien	60 (38,7)	37 (40,7)	23 (35,9)	N.S.
Kleinhirn	26 (16,8)	11 (12,1)	15 (23,4)	0,0509
Hirnstamm	8 (5,2)	6 (6,6)	2 (3,1)	N.S.

Am häufigsten traten Läsionen im Kortex und Marklager (82,6%) auf. An zweiter Stelle waren die Basalganglien betroffen (38,7%), gefolgt von Kleinhirn (16,8%) und Hirnstamm (5,2%). Nur 3,9% der Patienten zeigten ein unauffälliges CCT.

Für Läsionen in Kortex plus Marklager sowie Läsionen im Kleinhirn zeigte sich ein Trend zu gehäuftem Auftreten bei Patienten nach HAART, während pathologische Veränderungen in den Basalganglien und dem Hirnstamm in beiden Patientengruppen gleich häufig zu beobachten waren.

Bei 37,6% (55 von 149) der Patienten waren solitäre Läsionen, bei 62,4% multiple Läsionen im CCT diagnostiziert worden. Der Nachweis von solitären vs. multiplen Läsionen unterschied sich nicht zwischen Patienten mit TE vor und nach Einführung der HAART.

3.5.2 MRT

Bei 60 Patienten wurde im Aufnahmezeitraum ein MRT durchgeführt. Die Ergebnisse zeigt Tabelle 8:

Tabelle 8: MRT-Befunde

	Gesamt	vor HAART	nach HAART	p-Wert
	n=60 (%)	n=35 (%)	n=25 (%)	
unauffällig	2 (3,3)	2 (5,7)	0 (0,0)	N.S.
Kortex + Marklager	46 (76,7)	25 (71,4)	21 (84,0)	N.S.
Basalganglien	26 (43,3)	14 (40,0)	12 (48,0)	N.S.
Kleinhirn	15 (25,0)	8 (22,9)	7 (28,0)	N.S.
Hirnstamm	12 (20,0)	7 (20,0)	5 (20,0)	N.S.

Auch die Ergebnisse der MRT-Untersuchung zeigen das Überwiegen von Läsionen in Kortex und Marklager. Die Befunde waren zwischen Patienten vor und nach HAART nicht signifikant unterschiedlich. 32,8% (19 von 60) der Patienten wiesen solitäre Läsionen auf, während bei 67,2% (39 von 60) der Patienten multiple Läsionen diagnostiziert wurden. Auch dieser Unterschied war zwischen beiden Patientengruppen nicht signifikant.

3.6 Therapie

3.6.1 HIV-Medikation vor Auftreten der Reaktivierungstoxoplasmose

Eine zentrale Frage zur Charakterisierung der beiden Patientengruppen und zur Darstellung von Ursachen für das Auftreten der TE in der Zeit nach Einführung der HAART war zu klären, inwieweit Patienten in der HAART-Ära vor dem Auftreten der TE wirklich eine adäquate antiretrovirale Therapie erhielten. Hierbei zeigte sich interessanterweise, dass nur 15,7% (11) aller Patienten in der Gruppe nach HAART bei Diagnose der TE eine antiretrovirale Therapie (8x NRTI + PI; 2x NRTI + NNRTI; 1x NRTIs kombiniert) eingenommen hatten. Von diesen wurden wiederum 3 als non-compliant beschrieben, bei 5 Patienten lag der Therapiebeginn weniger als 3 Monate zurück und 2 weitere Patienten hatten aufgrund deutlicher Zustandsverschlechterung die Medikamente unregelmäßig eingenommen. Nur bei einem dieser Patienten wurden in der Krankenakte keine Einschränkungen zur Einnahme der HAART vermerkt.

3.6.2 Toxoplasmosetherapie

Bei 166 (96,5%) der 172 ausgewerteten Patienten war in den Akten eine antiparasitäre Therapie dokumentiert, wie Tabelle 9 zeigt.

Tabelle 9: Erstmedikation zur Therapie der TE

Medikament	Anzahl	Prozent
Pyrimethamin	165	99,4
Sulfonamide	84	50,6
Clindamycin	87	52,4
Spiramycin	3	1,8
Dapson	3	1,8
Cotrimoxazol	2	1,2

Anmerkung: Bei 5 Patienten waren die Akten unvollständig. Bei einem Patienten wurde die Antibiotikagabe, bei symptomarmen Verlauf, ambulant eingeleitet, womit keine Informationen über die Therapie vorlagen.

Pyrimethamin war Teil der Standardtherapie in 91,6% der Fälle. Bei 45,2% der Patienten wurde Pyrimethamin mit Sulfadiazin, bei 46,4% der Patienten mit Clindamycin kombiniert. Vor der Einführung der HAART kam hierbei bevorzugt Pyrimethamin + Sulfonamide (57,6%; 57 von 99 Patienten) zum Einsatz, während nach HAART vorrangig Pyrimethamin + Clindamycin eingesetzt wurde (67,2%; 45 von 67 Patienten).

In 31 Fällen (18,7%) musste die Medikation aufgrund von Unverträglichkeit (Allergie, gastrointestinale Symptome) umgestellt werden. Bei 21 (25%) Patienten wurden Sulfonamide durch Clindamycin (18) oder Dapsone (1) ersetzt, oder die Therapie vorzeitig beendet (2). Clindamycin (87 Patienten) musste bei 9 Patienten (10,3%) abgesetzt und durch Sulfonamide (5x), Dapsone (2x), Spiramycin (1x) oder Clarithromycin (1x) ersetzt werden.

3.7 Tempus und Outcome

3.7.1 Zeitspanne zwischen HIV-Erstdiagnose und Reaktivierungstoxoplasmose

Die HIV-Erstdiagnose erfolgte bei allen Patienten zwischen 1983 und 2005; bei 59 (35,5%) der Patienten fiel das Auftreten der TE mit der Erstdiagnose der HIV-Erkrankung zusammen (Tab. 10). Die HIV-Erstdiagnose wurde signifikant häufiger zum Zeitpunkt der TE ($p = 0,001$) bei Patienten nach HAART gestellt (34 (49%) von 69 vs. 25 (25,5%) von 98 Patienten).

Tabelle 10: Dauer zwischen HIV-Erstdiagnose und TE

	Gesamt n=167 (%)	vor HAART n=98 (%)	nach HAART n=69 (%)
bei Erstdiagnose	59 (35,3)	25 (25,5)	34 (49,3)
<1 Jahr	9 (5,4)	7 (7,1)	2 (2,9)
1 Jahr	18 (10,8)	15 (15,3)	3 (4,3)
2 Jahre	24 (14,4)	18 (18,4)	6 (8,7)
3 Jahre	6 (3,6)	2 (2,0)	4 (5,8)
4 Jahre	8 (4,8)	8 (8,2)	0 (0,0)
5 Jahre	9 (5,4)	8 (8,2)	1 (1,4)
6 – 9 Jahre	21 (12,6)	12 (12,4)	9 (13,0)
>10 Jahre	13 (7,8)	3 (3,1)	10(14,5)

133 (79,6%) von 167 Patienten entwickelten innerhalb von 5 Jahren nach der HIV-Diagnose eine TE. In der Gruppe vor HAART waren dies mit 84,7% (83 von 98) signifikant ($p = 0,04$) mehr Patienten als in der Gruppe nach HAART mit 72,5% (50 von 69) (Tab. 10).

3.7.2 Outcome

Tabelle 11 zeigt das Outcome der Patienten mit TE.

Tabelle 11: Outcome der Patienten mit TE

	Gesamt	vor HAART	nach HAART	p-Wert
	n=172 (%)	n=102 (%)	n=70 (%)	
ambulante Betr.	139 (80,8)	84 (82,4)	69 (78,6)	N.S.
Tod	21 (12,2)	11 (10,8)	10 (14,3)	N.S.
Verlegung	3 (1,7)	3 (2,9)	0 (0,0)	N.S.
Pflegeeinrichtung	9 (5,2)	4 (3,9)	5 (7,1)	N.S.

80,8% aller Patienten konnten gebessert/geheilt aus dem Krankenhaus in die ambulante Betreuung entlassen werden; zwischen 10 und 15% der Patienten verstarben während des Krankenhausaufenthaltes. Ein signifikanter Unterschied im Outcome fand sich zwischen Patienten vor und nach HAART nicht (Tab. 11).

3.8 Risikoparameter für Ausprägung und Verlauf der TE

Da die Läsionen im CCT und das Outcome am objektivsten den Schweregrad der TE widerspiegeln, wurden Patienten mit TE in Gruppen nach Anzahl der Läsionen (singuläre und multiple Läsionen) und der Lokalisation im CCT, sowie dem Outcome (gutes und schlechtes Outcome) aufgeteilt. Diese Gruppen wurden zur Identifizierung von Risikoparametern für den Grad der Ausprägung und der Schwere des Verlaufes nach Assoziationen mit anderen Patientenparametern untersucht.

3.8.1 Assoziation von Läsionen im CCT mit anderen Patientencharakteristika

In Tabelle 12 werden nur die signifikante Assoziation von Läsionen im CCT mit anderen Patientencharakteristika dargestellt.

Patienten mit multiplen Läsionen wiesen signifikant häufiger eine LDH-Erhöhung auf ($p = 0,01$) und zeigten häufiger zentralnervösen Beeinträchtigungen als Patienten mit singulären Läsionen ($p = 0,004$). Jedoch hatte die Anzahl der Läsionen im CCT (multiple vs. solitär) keinen signifikanten Einfluss auf das Outcome der Patienten (Daten nicht gezeigt).

Bei Patienten mit Läsionen im Kortex-Marklager-Bereich traten signifikant häufiger Krampfanfälle auf als bei Patienten ohne Läsionen in dieser Region ($p = 0,015$). Das Auftreten von Läsionen in den Basalganglien war signifikant mit dem Nachweis von Leukopenien ($p = 0,05$) und dem Nachweis von CD4-Werten unter $50/\mu\text{l}$ ($p = 0,0003$) assoziiert. Darüber hinaus kam es beim Nachweis von Läsionen in den Basalganglien zu einem signifikant selteneren Auftreten von Krampfanfällen ($p = 0,0005$). Läsionen im Hirnstamm traten nur bei CD4-Zellzahlen unter $50/\mu\text{l}$ auf ($p = 0,05$) und Patienten mit Läsionen im Hirnstamm hatten häufiger ein negatives Outcome als Patienten ohne Läsionen in dieser Region ($p = 0,03$).

Tabelle 12: signifikante Assoziationen mit CCT-Läsionen

	Singuläre Läsionen	Multiple Läsionen	p-Wert
LDH-Erhöhung	n = 41 (%) 15 (36,6)	n = 72 (%) 44 (61,1)	0,01
Zentralnervöse Beeinträchtigungen	n = 56 (%) 31 (55,4)	n = 93 (%) 72 (77,4)	0,004
Krampfanfälle	Läsionen im Kortex-Marklager n = 128 (%) 36 (28,1)	Ohne Läsionen im Kortex-Marklager n = 27 (%) 2 (7,4)	0,015
Leukopenie	Läsionen in den Basalganglien n = 57 (%) 32 (56,1)	Ohne Läsionen in den Basalganglien n = 88 (%) 36 (40,9)	0,05
CD4-Werte unter 50/μl	n = 36 (%) 32 (88,9)	n = 63 (%) 34 (54,0)	0,0003
Krampfanfälle	n = 60 (%) 6 (10,0)	n = 95 (%) 32 (33,7)	0,0005
CD4-Werte unter 50/μl	Läsionen im Hirnstamm n = 7 (%) 7 (100,0)	Ohne Läsionen im Hirnstamm n = 92 (%) 59 (64,1)	0,05
Gutes Outcome	n = 8 (%) 4 (50,0)	n = 145 (%) 122 (84,1)	
Schlechtes Outcome	4 (50,0)	23 (15,9)	0,03

Anmerkung: Da nicht für alle Patienten alle Patientencharakteristika zur Verfügung standen, wird für jede Variable **n** extra genannt.

3.8.2 Assoziationen des Outcome mit anderen Patientencharakteristika

Die zum Zeitpunkt der Aufnahme erhobenen Laborparameter Leukozytenzahl, CD4-Zahlen und LDH hatten keinen signifikanten Einfluss auf das Outcome. Auch Geschlecht, Alter und klinische Symptome blieben ohne Einfluss.

Der Therapieerfolg war unabhängig von der Wahl des Antiparasitikaregimes (Pyrimethamin plus Sulfonamid oder plus Clindamycin). Der Therapieerfolg andere Medikationen war aufgrund der geringen Anzahl statistisch nicht auswertbar.

4 Diskussion

Primäres Ziel dieser Arbeit war es, Charakteristika von HIV-Patienten mit Toxoplasma-Enzephalitis vor und nach Einführung der HAART 1996 zu beschreiben. Hierfür wurden die Krankengeschichten betroffener Patienten aus der Charité ausgewertet.

Überraschenderweise zeigte sich hierbei, dass auch nach Einführung der HAART nur 11 Patienten (15,7%) eine antiretrovirale Therapie erhalten hatten und die Einnahme bei 10 dieser Patienten zudem zu kurz oder unregelmäßig erfolgt war. Daraus ergibt sich, dass das Patientenkollektiv in der Ära der HAART hinsichtlich der Therapienaivität dem Patientenkollektiv aus der Ära vor HAART weitgehend gleicht, TE-Patienten also auch nach 1995 überwiegend keine HAART-Patienten waren. Dies erklärt die in der vorliegenden Studie in weiten Teilen unveränderten Patientencharakteristika nach im Vergleich zu vor der Einführung der HAART.

In der deskriptiven Analyse des Gesamtkollektivs waren die Patienten erwartungsgemäß überwiegend männlich (86,6%) mit einer weiten Streuung des Lebensalters (22 bis 72 Jahre) bei einem mittleren Alter von 38. Auch wurden die Patienten klinisch in den meisten Fällen durch neurologische Störungen mit Läsionen im CCT auffällig und präsentierten sich laborchemisch mit deutlich reduzierten CD4-Werten (Mittelwert 62/ μ l) bei positiver IgG-Toxoplasma-Serologie. Dies entspricht den klinischen Erfahrungen und den Daten anderer Studien (ABGRALL et al 2001, ANTINORI et al 2004, MONTOYA et LIESENFELD 2004). Die in dieser Studie untersuchten Patienten stellen somit ein für die TE repräsentatives Patientenkollektiv dar.

Bei der weiterführenden Auswertung der Daten wurde versucht Risikofaktoren zu identifiziert, die eine Vorhersage über den Verlauf oder die Schwere der Erkrankung zulassen und hieraus mögliche (präventive) Empfehlungen abzuleiten.

4.1 Welche HIV-Patienten entwickeln vor bzw. nach Einführung der HAART eine TE?

Im Zeitsegment vor Einführung der HAART konnten mehr Patienten mit TE rekrutiert werden (102) als nach der Einführung von HAART (70). Dies erscheint in dieser Größenordnung nicht überraschend, da in vorangegangenen Studien bereits ein deutlicher Rückgang der opportunistischen Erkrankungen nach Einführung der HAART beobachtet wurde (SACKTOR et al 2001, ABGRALL et al 2001, SAN-ANDRÉS et al 2003). Ebenfalls im Rahmen der Erwartungen bewegt sich die Alters- und Geschlechterverteilung. Der Mittelwert des Alters im Gesamtkollektiv lag bei 38,1 Jahren, der Median bei 38. Ein signifikanter Unterschied vor und nach der Einführung der HAART ergab sich nicht. In einer großangelegten prospektiven Studie, die über 35.000 HIV-Patienten mit ≤ 200 CD4-Zellen/ μ l in Frankreich einschloss, fanden Abgrall et al (2001) einen Median von 34 Jahren für Patienten mit TE vor Einführung der HAART und einem Median von 35 Jahren für die Zeit nach HAART. Antinori et al (2004) beschrieben in einer prospektiven multizentrischen Studie bei 205 AIDS-Patienten mit TE zwischen 2000 und 2002 in Italien einen Median von 39 Jahren. Die Zahlen liegen im Bereich der vom Robert Koch-Institut dokumentierten HIV-Neuinfektionen für die Jahre 2001 bis 2008 in Berlin; der Anteil der 30-49-Jährigen an allen HIV-Neuinfizierten betrug 63%, was dafür spricht, dass die Altersverteilung der TE mit dem Alter der HIV-Infizierten korreliert (ROBERT KOCH-INSTITUT: SurvStat).

Bei der Verteilung der Geschlechter in den Gruppen vor und nach Einführung der HAART kam es zu einer Verschiebung zum weiblichen Geschlecht mit 90,2% Männern und 9,8% Frauen in der Gruppe vor HAART vs. 81,4% Männer und 18,6% Frauen in der Gruppe nach HAART. Dies entspricht einer bekannten Zunahme des weiblichen Geschlecht bei HIV-Infizierten. So beschreibt das Robert Koch-Institut für Berlin in der Geschlechterverteilung bei HIV-Neuinfektionen einen Anstieg der weiblichen HIV-Neuinfizierten von 19% vor HAART auf 22,3% nach HAART (1996-2005) (ROBERT KOCH-INSTITUT 2006). Somit ist der Anstieg der TE bei Frauen als proportional zu der Gesamtzahl der HIV-Infizierten interpretierbar. Eine weitere Studie (ABGRALL et al 2001) berichtet von 76,6% männlichen und 23,4% weiblichen Patienten mit TE in der Ära vor HAART und 73,7% männlichen vs. 26,3% weiblichen Patienten in der Ära nach HAART in Frankreich. Interessanterweise berichten

Antinori et al (2004) in einer italienischen Studie, bei einer Verteilung der TE von 66% Männern zu 34% Frauen in den Jahren 2000-2002, von einem erhöhten TE-Risikos für Frauen. Eine Erklärung für die gezeigte Korrelation zwischen weiblichem Geschlecht und dem Auftreten einer TE haben die Autoren dieser Studie nicht. Im Vergleich mit dem Anteil der Frauen an den in Italien dokumentierten AIDS-Fälle für den gleichen Zeitraum (24,3%) zeigten sich die Zahlen der Studie jedoch ebenfalls erhöht (UNAIDS/WHO 2008). Da weder in der vorliegenden Studie noch bei Abgrall et al (2001) ein Zusammenhang zwischen der TE und dem Geschlecht gezeigt werden konnte, bleiben die Gründe für die Korrelation ungeklärt. Gegen eine geschlechtsspezifische Seroprävalenz als Ursache sprechen Ergebnisse von Jones et al (2001). Unterschiede zwischen den Geschlechtern in der Progression der HIV-Erkrankung oder der Therapie-Compliance konnten in vorangegangenen Studien ebenfalls nicht dargestellt werden (MORONI 1999, STERLING et al. 2001, AMMASSARI et al. 2002). Bei einem Patientenkollektiv von 205 sehen wir zudem die Möglichkeit eines Bias aufgrund geringer Patientenzahlen. Für eine abschließende Beurteilung sollten zukünftige Studien erneut auf diese Frage hin geprüft werden. Zusammenfassend folgte die Entwicklung der von TE betroffenen Patienten vor und nach HAART der Gesamtentwicklung der HIV-Patienten. Die Patienten sind überwiegend im mittleren Lebensalter und männlich, mit einer leichten Verschiebung zum weiblichen Geschlecht nach 1995.

4.2 Unterscheiden sich klinische, laborchemische und radiologische Charakteristika der TE bei AIDS-Patienten vor und nach der Einführung der HAART?

Um zu untersuchen, ob es in der Zeit nach Einführung der HAART im Rahmen geänderter Therapie- und Betreuungsverfahren zu Änderungen bei klinischen, laborchemischen und radiologischen Patientencharakteristika kam, wurden die Daten beider Patientenkollektive miteinander verglichen.

Hierbei zeigte sich, dass hinsichtlich der klinischen Ausprägung der TE nur wenige Unterschiede zwischen den beiden Patientengruppen bestehen, was auf die bereits gezeigte unveränderte Therapienaufrichtigkeit bezüglich der HAART nach 1995 zurückzuführen ist.

Ein Unterschied zeigte sich bei Kopfschmerzen, welche vor HAART signifikant häufiger auftraten als nach HAART (40,6 vs. 24,3%, $p = 0,02$). Bei unverändertem Auftreten der anderen neurologischen Symptome und ohne Nachweis vermehrter CCT-Läsionen im Kollektiv vor gegenüber dem nach HAART fanden wir für den gezeigten Unterschied jedoch keine Erklärung. In der Zeit vor HAART liegt die Häufigkeit der Kopfschmerzen im Bereich vorangegangener Studien (49-67%; siehe Tabelle 12); nach HAART liegen keine Vergleichsdaten vor, so dass Ergebnisse aus zukünftigen Studien für die Zeit nach der Einführung von HAART zeigen müssen, ob es sich um eine bedeutsame Verschiebung handelt. Aufgrund nicht einheitlich erfolgter Dokumentation bei der Aufnahme ist zudem die Abfrage des Symptoms Kopfschmerz stark untersucherabhängig, so dass hier ein Bias nicht auszuschließen ist.

Die Charakteristika von respiratorischen Infektsymptomen ($p = 0,02$) sowie reduziertem Allgemein- ($p = 0,01$) und Ernährungszustand ($p = 0,003$) traten wiederum häufiger bei Patienten mit TE in der Zeit nach HAART auf. Eine Erklärung für diese Verschiebung hin zur Periode nach HAART wäre, dass eine sorgfältigere Dokumentation im Zuge der Professionalisierung der HIV-Betreuung mit einer häufigeren Diagnose dieser unspezifischen Symptome einherging. In diesem Falle könnte man davon ausgehen, dass die klinischen Symptome in ihrer Gesamtheit vor und nach der Einführung der HAART unverändert blieben. Andererseits ist zu bedenken, dass die Dokumentation der Variablen respiratorische Infektsymptome, reduziertem Allgemein- und Ernährungszustand im klinischen Alltag nicht einheitlich

gestellt wird und die Dokumentation stark untersucherabhängig ist, so dass auch ein Bias in betracht gezogen werden sollte. Eine weitere Erklärung wäre, dass in der Gruppe nach der Einführung der HAART vermehrt Patienten sind, die sich aufgrund sozialer Ursachen (z.B. bei Drogenkonsum) einer adäquaten Therapie entzogen. In diesem Fall wäre der schlechtere Zustand der Patienten in der Gruppe nach HAART im Sinne eines Confounder auf eine andere Zusammensetzung des Patientenkollektivs zurückzuführen. Jedoch war in einer französischen Multizentrums-Studie nach Einführung der HAART der Anteil von i.v.-Drogenkonsumenten (IDU) unter Patienten mit TE im Vergleich zu IDU unter Patienten ohne TE nur wenig größer als vor HAART (vor HAART: 30,1 vs. 28,2%; nach HAART: 29,5 vs. 25,8%; ABRGRALL et al 2001). Weitere Untersuchungen sind notwendig zur Klärung der Ursachen unzureichender Versorgung von HIV-Patienten in der Ära von HAART.

Leider lassen sich die Klassifizierungen der klinischen Symptome in der vorliegenden und den publizierten Studien (PORTER et SANDE 1992, RENOLD et al 1992, NAVIA et al 1986, PETROL et al 1990, COHN et al 1989) aufgrund unterschiedlicher Definition der Symptomkomplexe nur teilweise vergleichen (siehe Tabelle 12). Zudem sind in der Literatur nur Daten aus der Ära vor der Einführung von HAART verfügbar. Die Anzahl der Patienten mit Kopfschmerzen (49-67 vs. 40,6%), Krampfanfällen (15-29 vs. 19,8%) und Fieber (49-78 vs. 39%) in der genannten Literatur entsprechen jedoch denen in der vorliegenden Studie. Die in genannten Studien beschriebenen Symptome Verwirrtheit (15-56%), Lethargie (12-52%) und Ataxie (39%) wurden in der vorliegenden Studie unter zentral-nervöse Beeinträchtigungen subsummiert, so dass von einem im Bereich des Ergebnisses der vorliegenden Studie liegenden Anteil von 65,9% der Patienten auszugehen ist. Eine eingeschränkte Vergleichbarkeit ergibt sich auch bei motorischen Störungen: in der vorliegenden Studie waren davon 45,5% aller Patienten betroffen. In der genannten Literatur wird von Hemiparesen bei 39-52% der Patienten berichtet.

Tabelle 12: Klinische Ausprägung der TE vor HAART

	Andere Studien* (vor HAART)	Vorliegende Studie (vor HAART)
Kopfschmerzen	49-67%	40,6%
Psychomotorische Veränderungen oder Verhaltensveränderungen	30-42%	-
Zentral-nervöse Beeinträchtigungen	-	65,3%
Psychische Beeinträchtigung	-	17,8%
Verwirrtheit	15-56%	-
Lethargie	12-52%	-
Hemiparese	39-52%	-
Krampfanfall	15-29%	19,8%
Ataxie	Ca. 39%	-
Hirnnervenausfälle	7-28%	-
Motorische Störungen	-	45,5%
Fokale Ereignisse	67-89%	-
Fieber	41-78%	39,0%
Respiratorische Infektsymptome	-	7,9%
Übelkeit/Erbrechen	-	10,9%
Reduzierter Allgemeinzustand	-	25,7%
Reduzierter Ernährungszustand	-	10,9%
Unspezifische Beeinträchtigung	-	13,9%
Appetitlosigkeit	-	7,9%
Gewichtsverlust	-	17,8
Nachtschweiß	-	5,0%

* = PORTER et SANDE 1992, RENOLD et al 1992, NAVIA et al 1986, PETROL et al 1990, COHN et al 1989

Da neben der TE auch andere Erkrankungen Einfluss auf die klinischen Symptome haben können, wurden alle AIDS-assoziierten Erkrankungen dokumentiert. Diese unterschieden sich in ihrer Häufigkeit vor und nach Einführung der HAART nicht. Dies unterstreicht dass, wie in der vorliegenden Studie gezeigt, in beiden Patientenkollektiven gleiche Krankheitsbedingungen im Sinne einer Therapienaivität bestand, da andere Studien bereits eine Abnahme der OI durch den Einsatz der HAART nachweisen konnten (SACKTOR et al 2001, KAPLAN et al 2000, SAN-ANDRÉS et al 2003).

Zu den häufigsten Erkrankungen zählten die Candidiasis (48,5%) und die CMV-Infektion (11,7%). Andere Studien zählen diese ebenfalls zu den häufigsten AIDS-assoziierten Erkrankungen mit einer Candidiasis von 17-34,2% und der CMV-Infektion von 10-25% (SAN-ANDRÉS et al 2003, IVES et al 2001).

Nachdem ein unterschiedlicher Einfluss durch die AIDS-assoziierten Erkrankungen ausgeschlossen werden konnte, untersuchten wir die erhobenen Laborwerte auf TE-spezifische Veränderungen und mögliche Unterschiede in den Gruppen.

Hierbei fand sich im Gesamtkollektiv bei mehr als 80% der TE-Patienten CRP-Werte im Normbereich. Das CRP scheint sich somit nicht als Marker für entzündliche Veränderungen im Rahmen der TE zu eignen, jedoch sollte bei deutlich erhöhten CRP-Werten die Differentialdiagnose des Hirnabszess in Betracht gezogen werden, welche üblicherweise mit erhöhten Entzündungswerten einher geht. Auch andere Differentialdiagnosen, wie das cerebrales Non-Hodgkin-Lymphom, können erhöhte CRP-Werte aufweisen. Eine weitere mögliche Ursache für erhöhte CRP-Werte sind infektiöse Begleiterkrankungen wie z.B. eine Pneumonie. Dieser Zusammenhang ließ sich jedoch in der vorliegenden Studie nicht nachweisen.

In der klinischen Praxis wird der LDH-Wert häufig als Marker für die TE genannt. Literatur liegt hierzu nicht vor. Auch in der vorliegenden Arbeit war ein erhöhter LDH-Wert in mehr als 50% der Patienten mit TE nachweisbar.

Als weiterer Laborwert für die Entwicklung der TE sind die CD4-Zellzahlen von besonderem Interesse. 99,1% der untersuchten Patienten wiesen zum Zeitpunkt der TE-Diagnose subnormale CD4-Zellzahlen auf, im Mittel 62,3/ μ l. Diese Ergebnisse stimmen mit denen anderer Studien überein, die eine erhöhtes Risiko der Erkrankung an TE bei subnormalen CD4-Zellzahlen proklamieren (ANTINORI et al 2004, ABGRALL et al 2001, LEPORT et al 1996, BELANGER et al 1999). Leport et

al (1996) berichteten, dass bei einer CD4-Zellzahl unter 50/ μ l 22% aller seropositiven AIDS-Patienten eine TE entwickeln. In der vorliegenden Studie hatten annähernd 70% der Patienten CD4-Zellzahlen von unter 50/ μ l. Nur bei 5% wurde die TE bei einer CD4-Zellzahl von über 200/ μ l beobachtet. Diese Zahlen entsprechen anderer Studien, in denen zwischen 50 und 60% aller Patienten CD4-Zellzahlen von unter 50/ μ l aufwiesen (DANNEMANN et al 1992, LUFT et al 1993). Auch der Median (30/ μ l) und der Mittelwert (62,3/ μ l) der CD4-Zellzahl unterschieden sich nicht von denen anderer Studien (ABGRALL et al 2001, ANTINORI et al 2004, PORTER et SANDE 1992B, RENOLD et al 1992, LUFT et al 1993, OKSENHENDLER et al 1994, DANNEMANN et al 1991).

Neben den CD4-Zellzahlen wird auch der Nachweis von Anti-Toxoplasma-IgG-Antikörpern als Risikofaktor bzw. Voraussetzung für die Entwicklung einer TE angesehen (MONTOYA et LIESENFELD 2004). Anti-Toxoplasma-IgG-Antikörper waren in allen bis auf 1 Patienten (99%) nachweisbar, was der Seroprävalenz in anderen Studien entspricht, bei welchen bis zu 3% negative Testergebnisse auftraten (ANTINORI et al 2004, LUFT et REMINGTON 1992). Ungeklärt bleibt, ob es sich bei diesen Fällen um Fehler in der serologischen Diagnostik (Fehlabbahme, ungenügende Sensivität des technischen Verfahrens) oder eine aufgrund der allgemein nur indirekten TE-Diagnose gestellte Fehldiagnose handelt. Während eine Fehldiagnose bei dem Patienten in unsere Studie aufgrund der typischen klinischen Symptome mit multiplen Läsionen im CCT bei niedrigen Leukozytenzahlen und gutem Ansprechen auf die eingeleitete Therapie unwahrscheinlich ist, wird sich eine endgültige Klärung negativer IgG-Titer nur durch Wiederholung serologischer Bestimmungen oder den direkten Nachweis in einer Gewebprobe mittels Hirnbiopsie in prospektiven Studien klären lassen.

Die in anderen Studien (LUFT et al 1984, WONG et al 1984, HAVERKOS 1987, PINON et al 1995) beschriebenen geringen Nachweisraten von Anti-Toxoplasma-IgM-Antikörpern bestätigten sich in der vorliegenden Studie (3,8%). Eine Erklärung für den Nachweis von IgM-Antikörpern ist, dass diese für Jahre nach der akuten Infektion persistieren können, wie Bobic et al (1991) in einer Fallstudie zeigen konnte. Alternativ könnten falsch-positive IgM-Ergebnisse dieses Phänomen erklären (ARAUJO et al 1971, LIESENFELD et al 1997). Das Auftreten einer TE im Rahmen einer Primo-Infektion (bei der IgM-Antikörper nachweisbar sind) ist bislang nicht beobachtet worden (MONTOYA et LIESENFELD 2004).

Kommt es bei HIV-Patienten mit niedriger CD4-Zellzahl und positiven Anti-Toxoplasma-IgG-Antikörper zu einer neurologischen Klinik, erfolgt eine radiologische Darstellung der Hirnstrukturen zum Nachweis von Läsionen. In der vorliegenden Studie waren (im CT) vorrangig die kortikalen Strukturen betroffen (82%), gefolgt von den Basalganglien (38,7%), dem Kleinhirn (16,8%) und dem Hirnstamm (5,2%). Levy et al (1985) beschrieben in einer Autopsie-Studie eine Beteiligung des Kortex in 91%, der Basalganglien in 78%, dem Kleinhirn in 51% und dem Hirnstamm in 31% der Fälle. Bei gleicher Reihenfolge der Häufigkeit liegen die Zahlen über denen der vorliegenden Studie, was aber durch eine höhere Sensitivität der Autopsie gegenüber dem CT erklärt werden kann. Eine erhöhte Sensitivität der Autopsie mit histologischer Untersuchung gegenüber dem CT wurde auch von Navia et al (1986) beschrieben.

Läsionen in Kortex und Marklager ($p = 0,056$) sowie Läsionen im Kleinhirn ($p = 0,05$) wurden in der Zeit nach Einführung der HAART häufiger als in der Zeit vor HAART nachgewiesen, während sich die anderen Läsionendarstellungen nicht unterschieden. Eine Erklärung hierfür wäre ebenfalls die bereits angesprochenen Zunahme der CT-Sensitivität. Interessant sind in diesem Kontext auch die nur in der Gruppe vor HAART beobachteten 6,6% der Patienten ohne Läsionen im CCT. Als Ursache kommen hier unter anderem ein frühes Krankheitsstadium und eine so genannte diffuse TE in Betracht (GRAY et al 1989). Diese verläuft typischerweise ohne sichtbare Läsionen im CCT und zeigt sich histopathologisch mit Zysten und freien Tachyzoiten im Parenchym. Hier ist jedoch darauf hinzuweisen, dass alle Patienten der vorliegenden Studie ohne Läsionen im CCT in der Zeit vor 1992 untersucht wurden, so dass auch hier eine im Vergleich zu heute weniger sensitive CT-Technik Grund der selteneren Läsionen sein könnte.

Vorausgegangene Studien beobachteten bei 69 bis 81% der Patienten multiple Läsionen (LUFT et al 1984, LEVY et al 1985, POST et al 1985, LEVY et al 1986, WHELAN et al 1983, WEISBERG et al 1988, LUFT et al 1993) und bei 27 bis 43% der Patienten solitäre Läsionen (PORTER et SANDE 1992, RENOLD et al 1992, LUFT et al 1993, GILDENBERG et al 2000, ANTINORI et al 2004, LUFT et REMINGTON 1992). Dies entspricht den in der vorliegenden Studie beobachteten Ergebnissen (62,4% multiplen vs. 37,6% solitäre Läsionen). Diese Verteilung

unterschied sich nicht signifikant zwischen Patienten vor oder nach Einführung der HAART.

Ein ähnliches Bild ergab die Auswertung der MRT-Befunde. Im Vergleich zum CCT fand sich eine häufigere Darstellung von Läsionen in den kleineren Hirnstrukturen (Basalganglien, Kleinhirn, Hirnstamm). Bei fünf Patienten mit singulärer Läsion im CCT konnten multiple Läsionen im MRT gesichert werden. In Verbindung mit einer im Vergleich zum CT häufigeren Darstellung von multiplen Läsionen (67,2 vs. 62,4%) unterstützt dies, trotz ausbleibender Signifikanz, die in anderen Studien beschriebene höhere Sensivität des MRT gegenüber dem CT (LEVY et al 1986, JAVRIK et al 1988, KUPFER et al 1990, CIRICILLO et ROSENBLUM 1990).

Zusammenfassend unterschieden sich die klinischen und laborchemischen Patientencharakteristika nicht zwischen Patienten mit TE vor und nach Einführung der HAART was wir auf die gezeigte gleichbleibenden HAART-Naivität der Patienten zurückführen. Auch bei den radiologischen Charakteristika ergaben sich vor und nach HAART nur wenige Unterschiede, wobei die beobachteten Veränderungen am ehesten auf eine im Laufe der Zeit verbesserte CT-Technik zurückzuführen sind.

4.3 Gab es Veränderungen in der medikamentösen Therapie und dem Outcome der TE nach Einführung der HAART?

Nachdem wir zeigen konnten, dass die demographischen, klinischen, laborchemischen und radiologischen Charakteristika der TE-Patienten vor und nach Einführung der HAART weitgehend unverändert blieben, stellte sich bei der Suche nach der Ursache die Frage nach der Effizienz der durchgeführten Behandlung.

Wie bereits einleitend erwähnt ergab die Analyse der Therapie der Patienten vor Entwicklung einer TE überraschenderweise, dass auch nach 1995 nur 11 der 70 (15,7%) Patienten vor Erkrankung an einer TE eine HAART erhalten haben. Zudem waren 3 dieser 11 Patienten unter HAART als non-compliant dokumentiert, 2 weitere Patienten hatten die Medikamente aufgrund eines verschlechterten Zustandes nicht mehr eingenommen, und 5 weitere Patienten mit vorbestehender HAART begannen weniger als 3 Monate vor Auftreten der TE mit der Therapie. Zusammenfassend zeigte sich als Ursache für die gleich bleibenden Patientencharakteristika vor und nach der Einführung der HAART die Therapienaivität, bzw. unzureichende medikamentöse Behandlung der betroffenen Patienten. Hieraus lässt sich schließen, dass auch in der Ära nach HAART weiterhin viele Patienten keinen Zugang zu einer adäquaten Therapie haben. Antinori et al (2004) beschreibt in einer Untersuchung von 205 Patienten mit TE in der Ära der HAART allgemein ein Therapieversagen als häufigste Ursache für das Auftreten der TE unter HAART. Unsere Zahlen legen nahe, dass das Therapieversagen vorrangig auf unzureichende Einnahme der Medikamente zurückzuführen ist. Während in der vorliegenden Studie keine Gründe für die unzureichende oder ausbleibende Therapie dokumentiert wurden, beschreiben andere Studien, dass eine Vielzahl von Gründe, wie soziale Faktoren (z.B. schlechte häusliche Umstände, mangelnder sozialer Rückhalt), Drogenmissbrauch, psychischer Beeinträchtigung und reale oder erwartete Nebenwirkungen der Therapie zu einer ausbleibenden oder unzureichenden Einnahme der HAART führen (SPIRE et al 2002, DE CARVALHO et al 2003, KERR et al 2004). In Anbetracht der individuellen und gesellschaftlichen Konsequenzen stellt die Entwicklung von Behandlungsstrategien für bisher nicht oder inadäquat betreuten HIV-Infizierten eine wichtige zukünftige Aufgabe für die ärztliche und soziale Betreuung dar.

Die nach Diagnosestellung eingeleitete Therapie gestaltete sich in den einzelnen Fällen und über die Jahre unterschiedlich. Als häufigste Medikamentenkombinationen wurden entsprechend den Therapieempfehlungen Pyrimethamin + Sulfonamide oder Pyrimethamin + Clindamycin (beide in 47% der Fälle) eingesetzt. Wurde in der Gruppe vor Einführung der HAART noch in mehr als 58% der Fälle Pyrimethamin + Sulfonamide gegeben, so waren es nach Einführung der HAART nur noch annähernd 30%; im Gegenzug nahm die Therapie mit Pyrimethamin + Clindamycin von 30% auf über 67% der Fälle nach Einführung der HAART zu. Eine Erklärung für die vermehrte Verschreibung von Clindamycin nach HAART ist in unseren Daten nicht zu finden, das Nebenwirkungsprofil (gastrointestinale Störungen vs. Allergien bei Sulfonamiden) mag ein Grund für die bevorzugte Verwendung von Clindamycin sein. Die Therapie der ersten Wahl ist auch heute noch Pyrimethamin + Sulfonamide (CDC 2009), Pyrimethamin + Clindamycin wird als Alternativregime genannt, auch wenn beide Regime weitgehend gleichwertig sind (DANNEMANN et al 1992, KATLAMA et al 1996). Die im Weiteren eingesetzten Medikamente Spiramycin (1,8%), Dapson (1,8%) und Cotrimoxazol (1,2%) haben kein ausreichend mit Studien belegtes Wirkungsprofil und kommen bei Unverträglichkeit im Rahmen der Standardtherapie zum Einsatz (CHIRGWIN et al 2002, SABA et al 1993, FERNANDEZ-MARTIN et al 1991, DHIVER et al 1993, DEROUIN et al 1991, LACASSIN et al 1995).

Ein anderer wichtiger Faktor für die Wahl des Therapeutikums sind die häufigen Nebenwirkungen der Medikamente. Auch bei den hier ausgewerteten Medikamenten traten in 18,7% der Fälle allergischer Reaktionen auf (Sulfonamide mussten in 25,0% der Fälle abgesetzt werden, Clindamycin hingegen nur in 10,5%). Die Allergieraten für Sulfonamide schwanken in den Quellen zwischen 30 und 40% (PORTER et SANDE 1992, RENOLD et al 1992, HAVERKOS 1987, CAUMES et al 1995). Bei der Therapie mit Clindamycin fanden sich Unverträglichkeiten in gleicher Höhe (DANNEMANN et al 1992, KATLAMA 1991, KATLAMA et al 1996).

Bei der Auswertung des Outcome war auffällig, dass sich in den Jahren nach Einführung der HAART keine verbesserte Prognose feststellen ließ, wobei wir bereits zeigten, dass auch in diesem Zeitraum bei fast keinem Patienten eine konsequente antiretrovirale Therapie vorausging.

Der Anteil der positiv auf die Therapie reagierenden und somit im weiteren Verlauf in die ambulante Betreuung entlassenen Patienten unterschied sich so vor und nach der Einführung der HAART nicht und lag jeweils um die 80%. Auch in einer klinischen Studie von 49 AIDS-Patienten mit TE sprachen über 70% der Patienten gut auf die Therapie an (Luft et al 1993).

Auffälligerweise stiegen die Verläufe mit tödlichem Ausgang in unserer Studie in den Jahren nach 1995 von 10 auf 14%. Obwohl dieser Anstieg aufgrund der relativ kleinen Patientenzahl keine Signifikanz aufweist, sind diese Zahlen Ausdruck des weiterhin bestehenden klinischen Problems einer TE bei schwer immunsupprimierten Patienten. Die Studie von Antinori et al (2004) berichtet von 10,7% TE-assoziiierter Todesfälle innerhalb eines mittleren Nachbeobachtungszeitraum von einem Jahr nach dem Erstereignis. Auch in der vorliegenden Studie verstarben 12% der Patienten. Einschränkend ist aber anzumerken, dass in die vorliegende Studie nur das Outcome des sich an die akute Episode der TE anschließenden Krankenhausaufenthaltes einging und keine weitere Nachbeobachtung der Patienten erfolgte. Eine zusätzliche Problematik ergibt sich aus der Tatsache, dass AIDS-Patienten multimorbide sind und eine klare Abgrenzung der Todesursache gegenüber Ko-Erkrankungen oft nicht möglich ist. Ein Einfluss der Ko-Erkrankungen auf das Outcome konnte in der hier vorliegenden Studie nicht dokumentiert werden, jedoch ist eventuell eine ausbleibende Signifikanz der relativ kleinen Patientenzahl zuzurechnen.

In einer retrospektiven Untersuchung gemeldeter Todesfälle von HIV-Infizierten in den USA durch das CDC wurde von einem Rückgang der TE-assoziierten Todesfälle unter allen mit HIV-assoziierten Todesfälle von 3,5% auf 1,9% zwischen 1992 und 1998 berichtet (JONES et al 2002). Auch Abgrall et al 2001 konnte eine Abnahme der Inzidenz der TE bei HIV-Infizierten von 3.9 Fälle pro 100 Personenjahren auf 1.0 Fälle pro 100 Personenjahre nach Einführung der HAART dokumentieren.

Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass in der Ära der HAART das Auftreten der TE mit ausbleibender oder unzureichender antiretroviraler Therapie assoziiert ist. Die gezeigten Ergebnisse dokumentieren im weiteren erneut die hohe Mortalität der TE und belegen die Notwendigkeit einer konsequenten antiretroviralen Therapie bzw. einer antiparasitären Prophylaxe zur Vermeidung der TE als potenziell tödliche opportunistische Infektion.

4.4 Lassen sich im Gesamtkollektiv Risikofaktoren für Ausprägung und Verlauf der TE darstellen?

Zur Identifizierung von Risikofaktoren und Markern für die Ausprägung und den Verlauf der TE wurde untersucht, ob Läsionen im CCT und das Outcome mit anderen Patientencharakteristika assoziiert sind.

Es zeigte sich, dass ein erhöhter LDH-Wert signifikant häufiger bei Patienten mit multiplen Läsionen im CCT nachweisbar war. Dieser Zusammenhang spricht dafür, dass die Verwendung des LDH-Wertes, äquivalent zu der Verwendung in anderen medizinischen Bereichen, als Marker für die Gewebsschädigung im Rahmen der TE genutzt werden kann, einen Einfluss auf den Verlauf der Erkrankung ergab sich aber nicht. Obwohl es sich bei der LDH-Erhöhung im Rahmen der TE um einen bekannten Umstand handelt, lagen uns keine Angaben hierzu in anderen Studien vor. Anzumerken ist, dass LDH ein unspezifischer Marker ist und nur allgemein eine Zellschädigung anzeigt. Zudem stellen sich Normabweichungen in Laborwerten bei AIDS-Patienten aufgrund der Ko-Morbiditäten oft als wenig spezifisch dar.

Im Weiteren ergab sich ein direkter Zusammenhang zwischen der Höhe der CD4-Helferzellzahl und der Wahrscheinlichkeit einer Infektion der Basalganglien und des Hirnstamms. Läsionen in den Basalganglien traten bei Patienten mit <50 CD4-Zellen/ μl signifikant häufiger auf als bei Patienten mit höheren CD4-Zellzahlen ($p = 0,0003$). Läsionen im Hirnstamm fanden sich sogar ausschließlich bei Patienten mit <50 CD4-Zellen/ μl ($p = 0,05$). Dies könnte darauf hinweisen, dass der Grad der Immunschwäche einen Einfluss auf die Lokalisation der Läsionen in bestimmten Hirnstrukturen hat. Eine mögliche Erklärung wäre, dass die Wahrscheinlichkeit einer Infektion regional unterschiedlich ist. Dies könnte zum einen in der Anatomie begründet sein, also in der Größe der Hirnstruktur oder dem breiteren kapilärem Endstromgebiet; eine andere Möglichkeit ist, dass regionale Unterschiede in der Funktion der Blut-Hirn-Schranke eine Rolle spielen. Auf letzteres weist eine Untersuchung mit durch Radioisotope markiertem Harnstoff bei Katzen hin, in welcher eine vermehrte Aufnahme im Bereich des Kortex und der Basalganglien beschrieben wird (SCHOOLAR et al 1960). In einer anderen Studie zu Verhaltensänderung durch *Toxoplasma*-Infektion bei Ratten und Mäusen kam es zu einer bevorzugte Ansiedlung in der Amygdala (VYAI et al 2007). Auch wenn die Adaption eines Parasiten abhängig von der Wirtsspezies ist, spricht dies für eine

unterschiedliche lokale Präferenz. Das in der vorliegenden Studie gezeigte häufigere Auftreten von Läsionen in Basalganglien und Hirnstamm bei niedrigen CD4-Zellzahlen begründet sich dann eventuell darin, dass bei einer zunehmenden Zahl freier Trachyzoiten im Rahmen einer Abnahme der Immunkompetenz die Häufigkeit einer Erregerinvasionen in den Regionen mit anderen Invasionsbedingungen zunimmt. Eventuell können zukünftige Studien die Frage klären, ob dies vorrangig auf anatomischen oder physiologischen Ursachen beruht.

Das Outcome zeigte sich unabhängig von den Laborwerten, den demographischen Angaben und den klinischen Symptomen. Allein Läsionen im Hirnstamm waren mit einem negativen Outcome assoziiert; signifikant mehr Patienten mit bleibenden Schädigungen und Tod als in die ambulante Betreuung entlassene Patienten zeigten Läsionen im Hirnstamm. Auch in einer deutschen Studie von 176 Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma ergab sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen im MRT nachweisbaren Hirnstammverletzungen und dem Outcome (FIRCHING et al 2003). Die Letalität betrug bei Patienten mit einer Hirnstammverletzung 41%, bei Patienten ohne nachweisbare Hirnstammläsion jedoch nur bei 4,5%. Auf der Basis der Ergebnisse ist eine TE-Läsion im Hirnstamm als prognostischer Faktor ernst zu nehmen und betroffene Patienten sollten entsprechend engmaschig überwacht werden. Aufgrund der im Hirnstamm eng beieinander liegenden neurologischen Systeme (Hirnnervenkerne, Pyramidenbahnen, etc.) und der anatomischen Enge ist zudem der Einsatz von Kortikoiden zur Begrenzung eines Ödems zu diskutieren. Zwar konnten Luft et al (1993) keinen Vorteil im Therapieansprechen durch den Einsatz von Kortikoiden bei einer TE feststellen, die gezeigten prognostischen Determinanten und die anatomischen Bedingung sprechen jedoch bei einer Hirnstammläsion für einen Einsatz. In der Literatur lagen keine Daten über einen Zusammenhang zwischen Läsionenregion und Outcome vor. Luft et al (1993) beschrieben jedoch in einer sechswöchigen prospektiven Studie mit 49 TE-Patienten einen Zusammenhang zwischen dem Therapieansprechen und multiplen Läsionen. In der hier vorliegenden Studie fand sich keine Korrelation zwischen der Läsionenanzahl und dem Outcome.

Auch der Einsatz der unterschiedlichen Therapeutika Pyrimethamin plus Sulfonamiden oder Pyrimethamin plus Clindamycin hatte keinen Einfluss auf das Outcome, so dass die beiden Therapieregime auf Basis unserer Daten als

gleichwertig betrachtet werden müssen. Dies entspricht den Erkenntnissen vergleichender Medikamentenstudien (DANNEMANN et al 1992, KATLAMA et al 1996; siehe auch Punkt 4.3). Die Wirksamkeit der übrigen Medikamente ist aufgrund der geringen Zahl nicht auswertbar. In der Literatur ist die therapeutische Wirksamkeit alternativer Therapien jedoch nicht belegt (CHIRGWIN et al 2002, SABA et al 1993, FERNANDEZ-MARTIN et al 1991, DHIVER et al 1993, DEROUIN et al 1991, LACASSIN et al 1995).

Zusammenfassend konnte die vorliegende Studie Ausprägung und Verlauf der TE vor und nach Einführung der HAART ausführlich darlegen und nachweisen, dass auch in der Ära der HAART Patienten mit TE überwiegend keine adäquate antiretrovirale Therapie erhalten haben, was die weiterhin relativ hohe Inzidenz der TE bei HIV-Patienten erklärt. Da die retrospektive Bearbeitung jedoch nur eine standardisierte Auswertung der Akten und keine standardisierte Patientenbetreuung und Betreuungsdokumentation ermöglicht, sind die Daten vielen nicht kontrollierbaren Fehlerquellen unterworfen. Die Vergleichbarkeit mit den Ergebnissen anderer Studien zeigt jedoch die Repräsentativität der hier erhobenen Daten. Als negativ muss gewertet werden, dass eine Auswertung der vorbestehenden Toxoplasma-Prophylaxe aufgrund der mangelnden Dokumentation in den Akten nicht möglich war. Es ist jedoch davon auszugehen, dass Patienten die nach Einführung der HAART nicht adäquat antiretrovirale Medikation einnahmen, auch keine adäquate Toxoplasmose-Prophylaxe betrieben.

Von Interesse wäre, auf Basis der hier dargelegten Ergebnisse, die weitere Klärung der Ursachen des Auftretens von TE in der Ära von HAART im Rahmen einer prospektive Studie. Hierdurch könnten Gründe für eine inadäquate Therapie dokumentiert und bei Patienten mit untypischen Erkrankungsmerkmalen (vermeidlich adäquate HIV-Therapie, negativer IgG-Titer, etc.) mögliche Risikofaktoren und Ursachen offen gelegt werden.

5 Zusammenfassung

Die Toxoplasma-Enzephalitis (TE) ist eine AIDS-definierende opportunistische Erkrankungen und tritt normalerweise als Reaktivierung einer latenten Infektion mit dem Protozoon *Toxoplasma gondii* auf. Durch die Einführung der hochaktiven antiretroviralen Therapie (HAART) zur Behandlung des humanen Immundefizienz-Virus (HIV) Anfang 1996 kam es zu einem rapiden Rückgang opportunistischer Erkrankungen bei HIV-Patienten, jedoch tritt die TE auch heute noch regelhaft auf und ist bedeutend für den Krankheitsverlauf und die Prognose von AIDS.

Um geeignete Präventionsstrategien zu entwickeln, ist es erforderlich, die Umstände und Risikofaktoren für das Auftreten der TE in der Ära der HAART zu kennen.

Anhand einer retrospektiven Untersuchung der Krankenakten von 172 Patienten mit der Erstdiagnose eine TE aus den Zeitabschnitten vor (bis 1995) und nach Einführung der HAART (ab 1996) an der Charité wurden Patientencharakteristika dokumentiert und auf Unterschiede zwischen den Zeitabschnitten untersucht. Zusätzlich wurden die Daten auf Prädiktoren für die Ausprägung und den Verlauf der TE hin ausgewertet. Die erhobenen Patientencharakteristika decken sich mit bekannten TE-spezifischen Veränderungen, so dass die Ergebnisse der hier vorliegenden Studie als repräsentativ für TE-Patienten zu werten sind.

Es stellte sich heraus, dass im Bezug auf die Manifestation der TE zwischen der Gruppe vor und der Gruppe nach Einführung der HAART kaum Unterschiede bestehen. Das Alter lag im Mittel bei 38,1 Jahren ohne Unterschied zwischen den Kollektiven. Beim Geschlecht kam es zu einer Verschiebung zum weiblichen Geschlecht (vor HAART 9,8%, nach HAART 18,6%) die im Rahmen der Zunahme von HIV-Infizierten Frauen in der Gesamtbevölkerung zu interpretieren ist. Eine geschlechtsspezifische Gefährdung konnte nicht gezeigt werden. Die klinischen, laborchemischen und radiologischen Patientencharakteristika wiesen keine weiterreichenden Unterschiede auf.

In der Auswertung der vor Auftreten der TE eingenommenen antiretroviralen Therapie zeigte sich überraschenderweise, dass auch nach der Einführung der HAART nur einer von 70 Patienten eine adäquate antiretrovirale Therapie über drei Monate eingenommen hatte, so dass das Fehlen von Unterschieden in vielen

Patientencharakteristika in den Gruppen vor und nach HAART nicht verwunderlich ist.

Die medikamentöse Therapie der TE erfolgte in gleichen Teilen mit Pyrimethamin + Sulfonamide und mit Pyrimethamin + Clindamycin (je 47%). Es zeigten sich keine Unterschiede in der Effektivität, jedoch mussten Sulfonamide häufiger aufgrund von Unverträglichkeitsreaktionen abgesetzt werden als Clindamycin (25 vs. 10,5%). 81% der Patienten sprachen gut auf die Therapie an und konnten in die ambulante Betreuung entlassen werden, während 12% der Patienten verstarben; auch hierin unterschieden sich die beiden Patientenkollektive nicht. Das Outcome war unabhängig von Demographie, Laborwerten und klinischen Symptomen. Nur Läsionen im Hirnstamm waren signifikant mit einem schlechteren Outcome assoziiert.

Die Tatsache, dass in der vorliegenden Studie fast alle Patienten mit einer TE auch nach Einführung der HAART nicht ausreichend oder gar nicht mit einer antiretroviralen Therapie vorbehandelt waren, unterstreicht erneut die Signifikanz einer adäquaten antiretroviralen Therapie zur Vermeidung von AIDS-assoziierten Erkrankungen wie der TE. Andererseits weist dieses Ergebnis darauf hin, dass auch heute noch viele Patienten nicht von der HAART erreicht werden. In Anbetracht individueller und gesellschaftlicher Konsequenzen stellt die Entwicklung von Behandlungsstrategien für die bisher nicht oder inadäquat behandelten HIV-Infizierten weiter eine ernstzunehmende ärztliche und soziale Herausforderung dar.

Mit dem Wissen um das fortbestehende Auftreten der TE in der Ära von HAART bei unzureichend antiretroviral behandelten Patienten sollten Maßnahmen zur Prävention und Früherkennung entwickelt werden, um betroffenen Menschen eine rechtzeitige Einbindung in die Gesundheitsversorgung zu ermöglichen.

6 Literaturverzeichnis

Abgrall S, Rabaud C, Costagliola D, et al. Incidence and Risk Factors for Toxoplasmic Encephalitis in Human Immunodeficiency Virus-Infected Patients before and during the High Active Antiretroviral Therapy Era. *Clin Infect Dis* 2001;33:1747-55

Ammassari A, Trotta MP, Murri R, et al. Correlates and predictors of adherence to highly active of antiretroviral therapy: overview of published literature. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;31:S123-7

Antinori A, Larussa D, Cingolani A, et al. Prevalence, Associated Factors, and Prognostic Determinants of AIDS-Related Toxoplasmic Encephalitis in the Era of High Active Antiretroviral Therapy. *Clin Infect Dis* 2004;39:1681-91

Araujo FG, Barnett EV, Gentry LO, et al. False-positive anti-*Toxoplasma* fluorescent-antibody tests in patients with antinuclear antibodies. *Appl Microbiol* 1971;22:270-275

Bailes E, Gao F, Bibollet-Ruche F et al. Hybrid Origin of SIV in Chimpanzees. *Science* 2003;300(5626):1713

Barré-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science* 1983;220(4599):868-71

Belanger F, Derouin F, Grangeot-Keros L, Meyer L. Incidence and risk factors of toxoplasmosis in a cohort of human immunodeficiency virus infected patients: 1988-1995. *Clin Infect Dis* 1999;28:575-81

Bobic, B., D. Sibalic, and O. Djurkovic-Djakovic. High levels of IgM antibodies specific for *Toxoplasma gondii* in pregnancy 12 years after primary toxoplasma infection. *Gynecol Obstet Invest* 1991;31:182–184

Bonnet F, Balestre E, Rodolphe T, et al. Factors Associated with the Occurrence of AIDS-Related Non-Hodgkin Lymphoma in the Era of Highly Active Antiretroviral Therapy : Aquitaine Cohort, France. *Clin Infect Dis* 2006;42:411-7

Bonnet F, Lewden C, May T, et al. Opportunistic infections as causes of death in HIV infected patients in the HAART era in France. *Scand J Infect Dis* 2005;37:482-7

Bossi P, Caumes E, Astagneau P, et al. Epidemiological characteristics of toxoplasmic encephalitis in 399 HIV-infected patients followed from 1983 to 1994, Service de maladies infectieuses et tropicales, hôpital de la Pitié-Salpêtrière, 47-83, boulevard de l'Hôpital, 75651 Paris cedex 13, France, 1998

Casado-Naranjo I, Lopez-Trigo J, et al. Hemorrhagic abscess in a patient with the acquired immunodeficiency syndrome. *Neuroradiology* 1988;31:289

Caumes E, Bocquet H, Guermonprez G, et al. Adverse cutaneous reactions to pyrimethamine/sulfadiazine and pyrimethamine/clindamycin in patients with AIDS and toxoplasmic encephalitis. *Clin Infect Dis* 1995;21:656-658

Chirgwin K, Hafner R, Leport C, et al. Randomized phase II trial of atovaquone with pyrimethamine or sulfadiazine for treatment of toxoplasmic encephalitis in patients with acquired immunodeficiency syndrome: ACTG 237/ANRS 039 Study. AIDS Clinical Trials Group 237/Agence Nationale de Recherche sur le SIDA, Essai 039. *Clin Infect Dis* 2002;34:1243-50

Ciricillo SF, Rosenblum ML. Use of CT and MR imaging to distinguish intracranial lesions and to define the need for biopsy in AIDS patients. *J Neurosurg* 1990;73:720-724

Ciricillo SF, Rosenblum ML. Imaging of solitary lesions in AIDS [letter]. *J Neurosurg* 1991;74:1029

Clumeck M, Sonnet J, Taelman H, et al. Acquired immunodeficiency syndrome in African patients. *N Engl J Med* 1984;310:492-7

Clumeck N. Some aspects of the epidemiology of toxoplasmosis and pneumocystosis in AIDS in Europe. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1991;10:177-178

Cohen BA. Neurologic manifestations of toxoplasmosis in AIDS. *Semin Neurol* 1999;19:201-11

Cohn J, McMeeking A, Cohen W, et al. Evaluation of the policy of empiric treatment of suspected *Toxoplasma* encephalitis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Med* 1989;86:521-527

Conley FK, Jenkins KA, Remington JS. *Toxoplasma gondii* infection of the central nervous system: use of the peroxidase-antiperoxidase method to demonstrate toxoplasma in formalin fixed, paraffin embedded tissue sections. *Hum Pathol* 1981;12:690-698

Cooper DA, Gold J, Maclean P et al. Acute AIDS retrovirus infection. Definition of a clinical illness associated with seroconversion. *Lancet* 1985;1:537-40.

Dannemann B, McCutchan JA, Israelski DM, et al. Treatment of toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS: a randomized trial comparing pyrimethamine plus clindamycin to pyrimethamine plus sulfonamides. *Ann Intern Med* 1992;116:33-43

Dannemann B, McCutchan JA, Israelski DM, et al. Treatment of acute toxoplasmosis with intravenous clindamycin. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1991;10:193-195

De Carvalho CV, Duarte DB, Merchán-Hamann E, et al. Predictors of compliance with highly active antiretroviral therapy in Brasilia, Brazil, 1999-2000. *Cad Saude Publica* 2003;19(2):593-604

De La Paz R, Enzmann D. Neuroradiology of acquired immunodeficiency syndrome. In: Rosenblum ML, ed. *AIDS and the nervous system*. New York: Raven Press 1988;121-154

Del Bono, V., A. Canessa, P. Bruzzi, M. A. Fiorelli, and A. Terragna. Significance of specific immunoglobulin M in the chronological diagnosis of 38 cases of toxoplasmic lymphadenopathy. *J Clin Microbiol* 1989;27:2133–2135

Delta: a randomised double-blind controlled trial comparing combinations of zidovudine plus didanosine or zalcitabine with zidovudine alone in HIV-infected individuals. *Lancet* 1996, 348: 283-91

Derouin F, Leport C, Pueyo S, et al. Predictive value of *Toxoplasma gondii* antibody titres on the occurrence of toxoplasmic encephalitis in HIV-infected patients. *AIDS* 1996;10:1521-1527

Derouin F, Piketty C, Chastang C, et al. Anti-*Toxoplasma* effects of dapsone alone and combined with pyrimethamine. *Antimicrob Agents Chemother.* 1991;35:252-5

Dhiver, C, Milandre C, Poizot-Martin I, et al. 5-Fluoro-uracil-clindamycin for treatment of cerebral toxoplasmosis. *AIDS*, 1993;7:143-4

DiRienzo, A., C. van Der Horst, D.M. Finkelstein, et al. Efficacy of trimethoprim-sulfamethoxazole for the prevention of bacterial infections in a randomized prophylaxis trial of patients with advanced HIV infection. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2002 ;18(2):89-94

Dupon M, Cazenave J, Pellegrin J-L, et al. Detection of *Toxoplasma gondii* by PCR and tissue culture in cerebrospinal fluid and blood of human immunodeficiency virus-seropositive patients. *J Clin Microbiol* 1995;33:2421-2426

Dupouy-Camet J, Lavareda de Souza L, Maslo C, et al. Detection of *Toxoplasma gondii* in venous blood from AIDS patients by polymerase chain reaction. *J Clin Microbiol* 1993;31:1866-1869

Dworkin MS, Hanson DL, Kaplan JE, et al. Risk for preventable opportunistic infections in persons with AIDS after antiretroviral therapy increases CD4⁺ T lymphocyte counts above prophylaxis thresholds. *J Infect Dis*, 2000;182:611-5

Eggers C, Grob U, Klinker H, et al. Limited value of cerebrospinal fluid for direct detection of *Toxoplasma gondii* in toxoplasmic encephalitis associated with AIDS. *J Neurol* 1995;242:644-649

Fernandez-Martin J, Leport C, Morlat P, et al. Pyrimethamine-clarithromycin combination for therapy of acute *Toxoplasma* encephalitis in patients with AIDS. *Antimicrob Agents Chemother*, 1991;35:2049-52

Firsching R, Woischneck D, Reissberg S, et al. Prognostic Relevance of Magnetic Resonance Imaging in Patients with severe Head Injury. *Dtsch Arztebl* 2003;100:A 1868-1874

Foudrinier F, Aubert D, Puygauthier-Toubas D, et al. Detection of *Toxoplasma gondii* in immunodeficient subjects by gene amplification: influence of therapeutics. *Scand J Infect Dis* 1996;28:383-386

Freund Y, Sgarlato G, Jacob C, et al. Polymorphisms in the tumor necrosis factor α (TNF- α) gene correlate with murine resistance to development of toxoplasmic encephalitis and with levels of TNF- α mRNA in infected brain tissue. *J Exp Med* 1992;175:683-688

Gavinet MF, Robert F, Firtion G, et al. Congenital toxoplasmosis due to maternal reinfection during pregnancy. *J Clin Microbiol* 1997;35:1276-77

Gazzinelli R, Eltoun I, Wynn T, et al. Acute cerebral toxoplasmosis is induced by in vivo neutralization of TNF- α and correlates with the down-regulated expression of inducible nitric oxide synthase and other markers of macrophage activation. *J Immunol* 1993;151:3672-3681

Gazzinelli R, Hakim FT, Hieny S, et al. Synergistic role of CD4+ and CD8+ T lymphocytes in IFN- γ production and protective immunity induced by an attenuated *Toxoplasma gondii* vaccine. J Immunol 1991;146:286-292

Gildenberg PL, Gathe JC Jr, Kim JH. Stereotactic biopsy of cerebral lesions in AIDS. Clin Infect Dis 2000;30:491-9

Gottlieb MS, Schanker HM, Fan PT et al. *Pneumocystis* Pneumonia - Los Angeles. CDC Morbidity and Mortality Weekly Report 1981;30(21):1-3

Grant IH, Gold JWM, Rosenblum M, et al. *Toxoplasma gondii* serology in HIV-infected patients: the development of central nervous system toxoplasmosis. AIDS 1990;4:519-521

Gray MJD, Gherardi R, Wingate E , et al. Diffuse encephalitic cerebral toxoplasmosis in AIDS: Report of four cases. J Neurol 1989;236:273-7

Guerina N, Hsu H-W, Meissner H, et al. Neonatal serologic screening and early treatment for congenital *Toxoplasma gondii* infection. N Engl J Med 1994;330:1858-63

Hammer SM, Katzenstein DA, Hughes MD, et al. A trial comparing nucleoside monotherapy with combination therapy in HIV-infected adults with CD4 cell counts from 200 to 500 per cubic millimeter. N Engl J Med 1996;335:1081-90

Haverkos HW. Assessment of therapy for toxoplasma encephalitis: the TE Study Group. Am J Med 1987;82:907-14

Hellerbrand C, Goebel FD, Disko R. High predictive value of *Toxoplasma gondii* IgG antibody levels in HIV-infected patients for diagnosis of cerebral toxoplasmosis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1996;15:869-872

Hoffmann C, Rockstroh J, Kamps B. HIV.net 2006; 396

Ives NJ, Gazzard BG, Easterbrook PJ. The Changing Pattern of AIDS-defining Illnesses with the Introduction of Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART) in a London Clinic. *J Infect* 2001;42:134-139

Jarvik JG, Hesselink JR, Kennedy C, et al. Acquired immunodeficiency syndrome: magnetic resonance patterns of brain involvement with pathologic correlation. *Arch Neurol* 1988;45:731-736

Jones JL, Kruszon-Moran D, Wilson M, et al. *Toxoplasma gondii* infection in the United States: seroprevalence and risk factors. *Am J Epidemiol* 2001;154:357-65

Jones JL, Sehgal M, Maguire JH. Toxoplasmosis-associated deaths among human immunodeficiency virus-infected persons in the United States, 1992-1998. *Clin Infect Dis* 2002;34:1161

Kahn JO, Walker BD. Acute human immunodeficiency virus type 1 infection. *N Engl J Med* 1998;339: 33-9

Kaplan JE, Henson D, Dworking 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:S5-14

Kaplan JE, Hanson DL, Navin TR, et al., Risk factors for primary *Pneumocystis carinii* pneumonia in human immunodeficiency virus-infected adolescents and adults in the United States: reassessment of indications for chemoprophylaxis. *J Infect Dis* 1998;178(4):1126-32

Katlama C. Evaluation of the efficacy and safety of clindamycin plus pyrimethamine for induction and maintenance therapy of toxoplasmic encephalitis in AIDS. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1991;10:189-91

Katlama C, De Wit S, O'Doherty E, et al. Pyrimethamine-clindamycin vs. Pyrimethamine-sulfadiazine as acute and long-term therapy for toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 1996;22:268-275

Kerr T, Palepu A, Barness G et al. Psychosocial determinants of adherence to highly active antiretroviral therapy among injection drug users in Vancouver. *Antivir Ther* 2004;9(3):407-14

Khalifa K, Roth A, Roth B, et al. Value of PCR for evaluating occurrence of parasitemia in immunocompromised patients with cerebral and extracerebral toxoplasmosis. *J Clin Microbiol* 1994;32:2813-2819

Khuong MA, Matheron S, Marche C, et al. Diffuse toxoplasmic encephalitis (DTE) without abscess in AIDS patients [abstract]. Paper presented at the 30th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; Atlanta, GA, 1990

Kirk O, Lundgren JD, Pedersen C, et al. Can chemoprophylaxis against opportunistic infections be discontinued after an increase in CD4 cells induced by highly active antiretroviral therapy? *AIDS*, 1999;13:1647-51

Kupfer MC, Zee C-S, Colletti PM, et al. MRI evaluation of AIDS-related encephalopathy: toxoplasmosis vs lymphoma. *Magn Reson Imaging* 1990;8:51-57

Lacassin, F., D. Schaffo, C. Perronne, et al. Clarithromycin-minocycline combination as salvage therapy for toxoplasmosis in patients infected with human immunodeficiency virus. *Antimicrob Agents Chemother*, 1995;39:276-7.

Ledergerber B, Egger M, Erard V, et al. (A) AIDS-related opportunistic illnesses occurring after initiation of potent antiretroviral therapy: the swiss HIV Cohort Study. *JAMA* 1999;282:2220-6

Ledergerber B, Egger M, Opravil M, et al. (B) Clinical progression and virological failure on highly active antiretroviral therapy in HIV-infected patients: a prospective cohort study. Swiss HIV Cohort Study. *Lancet* 1999;353:863-8

Leport C, Chêne G, Moriat P, et al. Pyrimethamine for primary prophylaxis of toxoplasmic encephalitis in patients with human immunodeficiency virus: a double-blind randomized trial. *J Infect Dis* 1996;173:91-97

Leport, C., F. Raffi, S. Matheron, et al. Treatment of central nervous system toxoplasmosis with pyrimethamine/sulfadiazine combination in 35 patients with the acquired immunodeficiency syndrome. Efficacy of long-term continuous therapy. *Am J Med*, 1988;84:94-100

Levy RM, Bredezen DE. Central nervous system dysfunction in acquired immunodeficiency syndrome. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1988;1:41-64

Levy RM, Bredessen DE, Rosenblum ML. Neurological manifestations of the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS): experience at UCSF and review of the literature. *J Neurosurg* 1985;62:475-495

Levy RM, Janssen RS, Bush TJ, et al. Neuroepidemiology of acquired immunodeficiency syndrome. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1988;1:21-40

Levy RM, Rosenbloom SJ, Perrett LV. Neuro-radiologic findings in AIDS: a review of 200 cases. *Am J Neuroradiol* 1986;147:977-983

Liesenfeld O, Press C, Montoya JG, et al. False-Positive Results in Immunoglobulin M (IgM) Toxoplasma Antibody Tests and Importance of Confirmatory Testing: the Platelia Toxo IgM Test. *J Clin Microbiol* 1997;35:174-178

Louie JK, Hsu LC, Osmond DH, et al. Trends in causes of death among persons with acquired immunodeficiency syndrome in the era of highly active antiretroviral therapy, San Francisco, 1994–1998. *J Infect Dis* 2002;186:1023–7

Luft BJ, Brooks RG, Conley FK, et al. Toxoplasmic encephalitis in patients with acquired immune deficiency syndrome. *JAMA* 1984;252:913-917

Luft BJ, Castro KG. An overview of the problem of toxoplasmosis and pneumocystosis in AIDS in the USA: implication for future therapeutic trials. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1991;10:178-181

Luft BJ, Hafner R, Korzun AH, et al. Toxoplasmic encephalitis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1993;329:995-1000

Luft BJ, Remington JS. Toxoplasmic Encephalitis in AIDS. *Clin Infect Dis* 1992;15:211-22

Matheron S, Dournon E, Garakhanain S, et al. Prevalence of toxoplasmosis in 365 AIDS and ARC patients before and during zidovudine treatment [abstract]. In: 6th International Conference on AIDS. San Francisco: University of California at San Francisco, 1990

Mathews W, Fullerton S. Use of a clinical laboratory database to estimate *Toxoplasma* seroprevalence among human immunodeficiency virus-infected patients. *Arch Pathol Lab Med* 1994;118:807-810

Mauriuz P, Bosler E, Luft B. Toxoplasmosis, In: Berger JR, Levy RM, eds. *AIDS and the nervous system*, 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997;641-59

McNaghten AD, Hanson DL, Jones JL, et al. Effects of antiretroviral therapy and opportunistic illness primary chemoprophylaxis on survival after AIDS diagnosis: Adult/Adolescent Spectrum of Disease Group. *AIDS* 1999;13:1687-95

Miro, JM, Lopez JC, Podzamczar D, et al. Discontinuation of primary and secondary *Toxoplasma gondii* prophylaxis is safe in HIV-infected patients after immunological restoration with highly active antiretroviral therapy: results of an open, randomized, multicenter clinical trial. *Clin Infect Dis*, 2006;43:79-89

Mocroft A, Katlama C, Johnson AM, et al. AIDS across Europe, 1994-98: the EuroSIDA study. *Lancet* 2000;356:291-6

Mocroft A, Sabin CA, Youle M, et al. Changes in AIDS-defining illnesses in a London clinic, 1987-1998. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999;21(5):401-7

Mocroft A, Youle M, Phillips AN, et al. The incidence of AIDS-defining illness in 4883 patients with human immunodeficiency virus infection. Royal Free/Chelsea and Westminster Hospitals Collaborative Group. *Arch Intern Med* 1998;158:491-7

Montoya JG, Liesenfeld O. Toxoplasmosis. *Lancet* 2004;1965-76

Moore RD, Chaisson RE. Natural history of opportunistic disease in HIV-infected urban clinical cohort. *Ann Intern Med* 1996;124:634-642

Moroni M. Sex differences in HIV-1 viral load and progression to AIDS. ICONA Study Group, Italian cohort of HIV-1 positive individuals. *Lancet* 1999;353:589-90

Moskowitz LB, Hensley GT, Chan JC, et al. Brain biopsies in patients with acquired immune deficiency syndrome. *Arch Pathol Lab Med* 1984;108:368-371

Mussini C, Pezzotti P, Govoni A, et al. Discontinuation of primary prophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonia and toxoplasmic encephalitis in human immunodeficiency virus type I-infected patients: the changes in opportunistic prophylaxis study. *J Infect Dis*, 2000;181:1635-42

Navia BA, Petito CK, Gold JW, et al. Cerebral toxoplasmosis complicating the acquired immune deficiency syndrome: clinical and neuropathological findings in 27 patients. *Ann Neurol* 1986;19:224-238

Oksenhendler E, Charreau I, Tournerie C, et al. *Toxoplasma gondii* in advanced HIV infection. *AIDS* 1994;8:483-487

Palella FJ, Jr., Baker RK, Moorman AC, et al. Mortality in the highly active antiretroviral therapy era: changing causes of death and disease in the HIV outpatient study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006;43:27-34

Palella FJ, Jr., Delaney KM, Moorman AC, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med* 1998;338:853–60

Parmley SF, Goebel FD, Remington JS. Detection of *Toxoplasma gondii* DNA in cerebrospinal fluid from AIDS patients by polymerase chain reaction. *J Clin Microbiol* 1992;30:3000-3002

Petrol E, Gonzales-Clemente JM, Gatell JM, et al. Central nervous system toxoplasmosis in AIDS patients: efficacy of an intermittent maintenance therapy. *AIDS* 1990;4:511-517

Pinon JM, Foudrinier F, Mougheto G, et al. Evaluation of risk and diagnostic value of quantitative assays for anti-*Toxoplasma gondii* immunoglobulin A (IgA), IgE, and IgM and analytical study of specific IgG in immunodeficiency patients. *J Clin Microbiol* 1995;33:878-884

Pohl HD, Eichenlaub D. Toxoplasmosis of the CNS in AIDS patients. Program of Berlin symposium: HIV and the Nervous system. Berlin. Germany 1987

Porter S, Sande M. Toxoplasmosis of the central nervous system in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1992;327:1643-1648

Post MJ, Kursunoglu SJ, Hensley GT, et al. Cranial CT in acquired immunodeficiency syndrome: spectrum of diseases and optimal contrast enhancement technique. *AJNR Am J Neuroradiol* 1985;6:743-754

Remington JS, Klein JO. Infectious diseases of the fetus newborn infant. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1995

Renold C, Sugar A, Chave J, et al. Toxoplasma encephalitis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome, *Medicine (Baltimore)* 1992;71:224-39

Robert F, Outas T, Blanche P, et al. Evaluation retrospectiv de la detection de *Toxoplasma gondii* par reaction de polymerisation en chaine chez des patients sidéens. Presse Med 1996;25:541-545

Robert Koch-Institut. HIV-Infektionen und AIDS-Erkrankungen in Deutschland, Aktuelle epidemiologische Daten (Stand vom 01.03.2006), Halbjahresbericht II/2005

Robert Koch-Institut: SurvStat, <http://www3.rke.de/SurvStat>, Datenstand: 22.08.2009

Saba J, Morlat P, Raffi F, et al. Pyrimethamine plus azithromycin for treatment of acute toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1993;12:853-6

Sacktor N, Lyles RH, Skolasky R, et al. HIV-associated neurologic disease incidende changes: Multicenter AIDS Cohort Study, 1990-1998. Neurology 2001;56:257-60

San-Andrés F-J, Rubio R, Castilla J, et.al. Incidence of Acquired Immundeficiency Syndrom-Associated Opportunistic Diseases and the Effect of Treatment on a Cohort of 1115 Patients Infected with *Human Immunodeficiency Virus*, 1989-1997. Clin Infect Dis 2003;36:1177-85

Schoolar JC, Barlow CF, Roth LJ. The penetration of carbon-14 urea into cerebrospinal fluid and various areas of the cat brain. J Neuropathol 1960;19:216-227

Scott M. Hammer; Joseph J. Eron, Jr; Peter Reiss; et al. Antiretroviral Treatment of Adult HIV Infection: 2008, Recommendations of the International AIDS Society USA Panel. JAMA 2008;300(5):555-570

Skiest DJ. Focal neurological disease in patients with acquired immunodeficiency syndrome. Clin Infect Dis 2002;34(12):103-15

Soriano V, Dona C, Rodriguez-Rosado R, et al. Discontinuation of secondary prophylaxis for opportunistic infections in HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy. *AIDS*, 2000;14:383-6

Spire B, Duran S, Souville M, et al. Adherence to highly active antiretroviral therapy (HAART) in HIV-infected patients : from a predictive to a dynamic approach. *Soc Sci Med* 2002;54(10):1481-96

Stepick-Biek P, Thulliez P, Araujo FG, et al. IgA antibodies for diagnosis of acute congenital and acquired toxoplasmosis. *J Infect Dis* 1990;162:270-273

Sterling TR, Vlahov D, Astemborsky J, et al. Initial plasma HIV-1 RNA level and progression to AIDS in woman and men. *N Engl J Med* 2001;344:720-5

Strittmatter C, Lang W, Wiestler OD, et al. The changing pattern of human immunodeficiency virus associated cerebral toxoplasmosis: a study of 46 postmortem cases. *Acta Neuropathol* 1992;83:475-481

Subauste CS; Koniaris AH, Remington JS. Murine CD8+ cytotoxic T lymphocytes lyse *Toxoplasma gondii*-infected cells. *J Immunol* 1991;147:3955-3959

Sulahian A, Ngues C, Garin Y, et al. Serodiagnosis of toxoplasmosis in patients with acquired or reactivating toxoplasmosis and analysis of specific IgA antibody response by ELISA agglutination and immunoblotting. *Immunol Infect Dis* 1993;3:63-69

Suzuki Y, Conley FK, Remington JS. Importance of endogenous IFN- γ for prevention of toxoplasmic encephalitis in mice. *J Immunol* 1989;143:2045-2050

Suzuki Y, Joh K, Orellna MA, et al. A gene(s) with the H-2D region determines the development of toxoplasmic encephalitis in mice. *Immunology* 1995;74:732-739

Suzuki Y, Wong S-Y, Grumet FC, et al. (A) Evidence for genetic regulation of susceptibility to toxoplasmic encephalitis in AIDS patients. *J Infect Dis* 1996;173:265-268

Suzuki Y, Yang Q, Yang S, et al. (B) IL-4 is protective against development of toxoplasmic encephalitis. *J Immunol* 1996;157:2564-2569

UNAIDS/WHO. Epidemiological Fact Sheets on HIV and AIDS, 2008 Update

Vietzke WM, Gelderman AH, Grimley PM, et al. Toxoplasmosis complicating malignancy: experience at the National Cancer Institute. *Cancer* 1968;21:816-827

Vyai A, Kim SK, Giacomini N, et al. Behavioral changes induced by *Toxoplasma* infection of rodents are highly specific to aversion of cat odors. *PNAS* 2007;104(15):6442–6447

Walensky RP, Paltiel AD, Losina E, et al. The survival benefits of AIDS treatment in the United States. *J Infect Dis* 2006;194:11–9

Weisberg LA, Greenberg J, Stazio A. Computed tomographic findings in cerebral toxoplasmosis in adults. *Comput Med Imaging Graph* 1988;12:379-383

Whelan MA, Kricheff II, Handler M, et al. Acquired immunodeficiency syndrome: cerebral computed tomographic manifestations. *Radiology* 1983;149:477-484

Wong B, Gold JWM, Brown AE, et al. Central-nervous-system toxoplasmosis in homosexual men and parenteral drug abusers. *Ann Intern Med* 1984;100:36-42

Zangerle R, Allenberger F, Pohl P, et al. High risk of developing toxoplasmic encephalitis in AIDS patients seropositive to *Toxoplasma gondii*. *Med Microbiol Immunol* 1991;180:59-66

Zumla A, Savva D, Wheeler RB, et al. *Toxoplasma* serology in Zambian and Ugandan patients infected with the *human immunodeficiency virus*. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg* 1991;85:227-229

Erklärung

„Ich, Til Ramón Kiderlen, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Charakteristika der Toxoplasma-Enzephalitis vor und nach der Einführung der Hochaktiven Antiretroviralen Therapie (HAART)“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Datum

Unterschrift

"Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht."