

Aus dem  
CharitéCentrum für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie  
Klinik und Poliklinik für Neurologie  
Direktor: Professor Dr. med. M. Endres

**Habilitationsschrift**  
**Primäre HIV-assoziierte neurologische Komplikationen**

zur Erlangung der Lehrbefähigung  
für das Fach Neurologie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von  
Dr. med. Katrin Hahn

Eingereicht: Juni 2014  
Dekanin: Prof. Dr. med. Annette Grüters-Kieslich  
1. Gutachter: Prof. Dr. med. G. Stoll  
2. Gutachter: Prof. Dr. med. G. Fätkenheuer

## Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungen</b>	3
<b>1. Einleitung</b>	4
<b>1.1. HIV-assoziierte neurokognitive Defizite</b>	4
<b>1.2. HIV assoziierte sensorische Neuropathien</b>	5
<b>2. HIV-SN</b>	
<b>2.1. Pathogenese HIV-SN</b>	6
Hahn K, Robinson B, Anderson C, Li W, Gartner S, Simpson D, Morgello S, Nath A. <u>Differential effects of HIV infected macrophages on dorsal root ganglia     neurons.</u> <i>Experimental Neurology</i> , 2008 Mar; 210 :30-40	
<b>2.2. Untersuchung von Nervenregeneration in der Hautstanzbiopsie</b>	19
Hahn K., Sirdofsky M., Brown A., Ebenezer G., Hauer P., Miller C. & Polydefkis M., <u>Collateral sprouting of human epidermal nerve fibers following intracutaneous     axotomy.</u> <i>J Peripher Nerv Syst</i> 2006 11(2) 142-7;	
Hahn K., Triolo A, Hauer P, McArthur JC & Polydefkis M.: <u>Impaired reinnervation in     HIV infection following experimental denervation.</u> <i>Neurology</i> 2007, 68: 1251-1256	27
<b>2.3. Behandlung neuropathischer Schmerzen bei HIV-SN</b>	34
Hahn K., Arendt G., Braun J.S., von Giesen H.J., Husstedt I.W., Maschke M., Straube M.E. & Schielke E.: <u>A placebo-controlled trial of gabapentin for painful HIV-     associated sensory neuropathies.</u> <i>J Neurol</i> 2004 251(10) 1260-6	
<b>3. Therapie HIV-assoziiertes neurokognitiver Defizite</b>	43
Hahn K., Neifer, S., Kücherer, C., Meisel, H., Dietz, E., Jessen, H., Orhan, E., Arendt, G., and Schielke, E. <u>Cognitive outcome in HIV-individuals with HAART     containing ABC/AZT,</u> <i>Journal of Neuroinfectious Diseases</i> 2014 April 5(2)	
<b>4. Diskussion</b>	
<b>4.1. Pathogenese HIV-SN</b>	51
<b>4.2. Untersuchung von Nervenregeneration in der Hautstanzbiopsie</b>	53
<b>4.3. Behandlung neuropathischer Schmerzen bei HIV-SN</b>	55
<b>4.4. Therapie HIV-assoziiertes neurokognitiver Defizite</b>	56
<b>5. Zusammenfassung</b>	58
<b>6. Literaturverzeichnis</b>	59
<b>Erklärung</b>	64

## Abkürzungen

ADK	AIDS Demenz Komplex
ATN	antiretroviral toxische Neuropathie
cART	kombinierte antiretrovirale Therapie
DSG	dorsales Spinalganglion
DSP	distal symmetrische Polyneuropathien
FK506	Tacrolimus
FKBP	FK506 binding protein
GBP	Gabapentin
HAART	hochaktive antiretrovirale Therapie
HAND	HIV assoziiertes neurokognitives Defizit
HIV	Humanes Immunodefizienz Virus
HIV-DSP	HIV-assozierte distal symmetrische Polyneuropathie
HIV-MND	HIV-assoziertes mildes neurokognitives Defizit
HIV-SN	HIV-assozierten sensorische Neuropathien
MAPK	Mitogen-activated protein kinase
MCP1	monocyte-chemoattracting protein 1
MHC	major histocompatibility complex
SDF1	stromal derived factor 1
SIV	Simian Immunodefizienz Virus
TNF $\alpha$	Tumor Nekrose Faktor alpha
VAS	visuelle Analogskala
ZNS	Zentrales Nervensystem

## 1. Einleitung

Mit Einführung der *hochaktiven antiretroviralen Therapie* (HAART) hat sich die HIV Infektion zunehmend zu einer chronischen Erkrankung gewandelt. Bei frühzeitiger und erfolgreicher antiretroviraler Therapie ist eine normale Lebenserwartung durchaus realistisch [1]. Mit dem längeren Überleben HIV-Infizierter werden jedoch neurologische Komplikationen zunehmend relevanter, da sie häufig zu einer Einschränkung der Lebensqualität bei den Betroffenen führen. HIV assoziierte neurokognitive Defizite und HIV-assoziierte sensorische Neuropathien (HIV-SN) stellen die wesentlichen primären neurologischen Manifestationen dar. Mit der vorliegenden Habilitationsschrift möchte ich meine bisherigen Arbeiten zu diesem Gebiet zusammenfassen.

### 1.1. HIV-assoziierte neurokognitive Defizite (HAND)

HIV ist ein neurovirulentes Virus, welches in mindestens 50% der HIV-Infizierten zu einer kognitiven Beeinträchtigung führt [2, 3]. In der EuroSIDA Kohorte war der *AIDS Demenz Komplex* (ADK) die häufigste und schwerste zentralnervöse Komplikation, welche durch Einführung von HAART eine deutliche Reduktion der Inzidenz zwischen 1994 und 2002 erfahren hat [4]. Es besteht jedoch unverändert eine hohe Prävalenz bis zu ca. 50% der Patienten mit einem milden oder asymptomatischen neurokognitiven Defizit [5-8].

Der ADK ist eine klinische und neuropsychologische Diagnose, charakterisiert durch neurokognitive Beeinträchtigungen (z.B. mnestiche Störungen, Konzentrationsstörungen, psychomotorische Verlangsamung), affektive/emotionale Störungen (z.B. Apathie, sozialer Rückzug) und eine motorische Dysfunktion (Tremor, Spastik, Parkinsonoid). Eine 2007 erschienene revidierte Fassung ersetzt die ADK Definition durch den Terminus *HIV-assoziierte neurokognitive Defizite* (HAND) [5]. HAND umfasst auch Patienten mit nur sehr milder (*HIV-assoziiertes mildes neurokognitives Defizit* [HIV-MND]), oder fehlender funktioneller Beeinträchtigung (HIV-assoziiertes asymptomatisches neurokognitives Defizit) [5]. Ein asymptomatisches neurokognitives Defizit ließe sich demnach nur mittels neuropsychologischer Testung identifizieren. Defizite lassen sich vor allem in den Domänen Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit, Aufmerksamkeit, Exekutivfunktionen und mnestiche Funktionen herausarbeiten [9-11]. Motorische Funktionen bleiben in den neuen Kriterien unberücksichtigt.

Histomorphologische Kernmerkmale des ADK als Endform von HAND wurden in zahlreichen wissenschaftlichen Arbeiten beschrieben und umfassen: multinukleäre Riesenzellen, leukenzephalopathische Veränderungen, neuronale Apoptose und sekundär eine Unterbrechung synaptodendritischer Verbindungen [12].

## 1.1. HIV-assoziierte sensorische Neuropathien (HIV-SN)

Die Prävalenz der HIV-SN variiert in Abhängigkeit von der Studie und unabhängig von einer Exposition zu antiretroviralen Substanzen zwischen 13 und über 50% der HIV Infizierten [13-15]. Mehr als 50% der Patienten mit einer fortgeschrittenen HIV-Erkrankung entwickeln eine sensorische Neuropathie [16], etwa ein Drittel davon eine schmerzhaft. Unterschieden werden zwei Subtypen, die direkt *HIV-assoziierte distal symmetrische Polyneuropathie* (HIV-DSP) und die *antiretroviral toxische Neuropathie* (ATN). Beide zeigen den gleichen Phänotyp und werden als HIV-SN zusammengefasst.

Risikofaktoren für die Entwicklung einer HIV-SN sind Alter > 40 Jahre, CD4-Zell-Nadir < 50 Zellen pro  $\mu\text{l}$  und eine initiale Viruslast größer 10.000 Kopien pro ml [13, 17]. In einer mit 509 Patienten über 3 Jahre durchgeführten Fall-Kontroll-Studie entwickelten Patienten mit dem mitochondrialen Haplotyp T deutlich häufiger eine Polyneuropathie [18]. Ob dies tatsächlich ein Risikofaktor ist, muss durch weitere Studien bestätigt werden. Die E4 Isoform für Apolipoprotein E ist ebenfalls als Risikofaktor einzuordnen [19].

Medikamente die eine ATN verursachen, sind die Dideoxynukleoside Stavudin, Didanosin und Zalcitabin, wobei innerhalb dieser Substanzen nur Stavudin weltweit noch genutzt wird [20-22]. Neueren Daten zufolge ist die Einnahme der Proteaseinhibitoren Indinavir, Saquinavir und Ritonavir ebenfalls mit einem signifikant erhöhten Risiko der Entwicklung einer ATN assoziiert [16, 23]. Eine Zusammenfassung antiretroviral assoziierter neurotoxischer Effekte auf das periphere Nervensystem findet sich in der von der Autorin der Habilitationsschrift mitverfassten Übersicht [24]:

*Husstedt, I., Reichelt, D., Neuen-Jacob, E., Kästner, F., von Einsiedel R., Vielhaber, B., Arendt, G., Evers, S. and Hahn, K. Neurotoxicity and side-effects of highly active antiretroviral therapy (HAART) on the central and peripheral nervous system (review). Anti-Inflammatory&Anti-Allergy Agents in Medicinal Chemistry, 2009, pp 192-201, 8.*

Die HIV-SN ist eine typische längenabhängige Neuropathie. Initialsymptome sind meist Dysästhesien in den Zehen, die sich strumpfförmig bis zum Knöchel oder den Waden ausbreiten und häufig einen schmerzhaft brennenden Charakter haben. Im Verlauf können auch die Finger und Hände im handschuhförmigen Muster betroffen sein. Parallel bestehen sensible Ausfallerscheinungen wie Hypalgesien als auch eine geringe Beeinträchtigung des Hinterstrangsystems mit daraus resultierender Gangataxie. Signifikante Paresen müssen an der Verdachtsdiagnose zweifeln lassen. Abgeschwächte oder erloschene Achillessehnenreflexe finden sich häufig.

## 2. HIV-SN

### 2.1. Pathogenese HIV-SN

Bisher vorliegende Daten kommen zu dem Schluss, dass es sich bei der HIV-SN um eine längenabhängige Neuropathie mit den Charakteristika einer „Dying-back-Axonopathie“ handelt. Dafür sprechen die morphologisch pathologischen Untersuchungen, die eine distale Degeneration myelinisierter und unmyelinisierter Axone zeigt [44], sowie keinen oder nur einen sehr geringen neuronalen Zelltod im Spinalganglion [6, 13, 19]. Unterstützt wird diese Vermutung durch Beobachtungen in der Hautstanzbiopsie, die einen distal betonten Verlust epidermaler Nervenfasern zeigt [46].

Auch wenn die ATN und die HIV-DSP den gleichen klinischen Phänotyp aufweisen und häufig kombiniert auftreten, scheinen sie sich pathogenetisch deutlich voneinander zu unterscheiden. Typische pathologische Charakteristika in Patienten mit HIV-DSP sind die distale und proximale Degeneration langer Axone [25, 26] sowie eine Makrophageninfiltration im *sensiblen dorsalen Spinalganglien* (DSG) bei fehlendem oder eher geringen neuronalen Verlust von DSG Neuronen [25, 27-29]. Diese Beobachtungen führten zu der Vermutung, dass der primäre Ort der Schädigung das dorsale Spinalganglion selbst ist, während die Reduktion der intraepidermalen Nervenfasern der Haut ein sekundäres Phänomen im Sinne einer dying back Neuropathie darstellt. Ziel der ersten Originalarbeit war es daher, die im DSG als auch den Nerven stattfindenden Prozesse einer HIV-DSP anhand von autoptischen DSG und Nervengewebe HIV Infizierter und eines humanen DSG in-vitro Modells zu charakterisieren.

**Hahn K, Robinson B, Anderson C, Li W, Gartner S, Simpson D, Morgello S, Nath A.**  
***Differential effects of HIV infected macrophages on dorsal root ganglia neurons.***  
*Experimental Neurology, 2008 210 :30-40*

Ältere Untersuchungen beschrieben den Nachweis HIV-infizierter perivaskulärer Makrophagen im DSG sowohl in HIV-Infizierten mit HIV-DSP aber auch denen ohne Zeichen einer Neuropathie [30-33]. Es sollte anhand biopsischen DSG Materials HIV-Infizierter mit ante-mortem gestellter Diagnose einer HIV-DSP die Frage beantwortet werden, inwiefern sich diese Beobachtung reproduzieren aber gleichzeitig auch, welches Verteilungsmuster der HIV-Infektion sich darstellen lässt. Weiterhin sollte die Frage beantwortet werden, ob sich in Neuronen oder Schwann'schen Zellen der dorsalen Spinalganglien Zeichen aktiver HIV-Replikation nachweisen lassen.

Ein weiteres neuropathologisches Kernmerkmal ist die Darstellung aktivierter Makrophagen im DSG, welche MHC Antigene und proinflammatorische Zytokine exprimieren [25, 31, 33]. Die HIV-DSP scheint mit dem Grad der Makrophagenaktivierung zu korrelieren [34]. Dies führte zur Vermutung, dass aktivierten Makrophagen im DSG eine Kernrolle in der Pathogenese der HIV-DSP zukommt. Mit der vorliegenden Originalarbeit sollte die Frage beantwortet werden, ob der Überstand HIV-infizierter Makrophagen neurotoxisch, definiert anhand neuronaler Apoptose und/oder axonaler Retraktion,

wirkt. Im Falle einer Toxizität sollte die Frage beantwortet werden, inwiefern mitochondriale Toxizität an diesem Prozess beteiligt ist und ob sich differentielle Regulationsmechanismen auf neuronaler versus axonaler Ebene ergeben. Dazu wurde die Produktion freier Sauerstoffradikale und Veränderungen des mitochondrialen Membranpotentials sowohl an den Neuronen als auch Axonen im humanen in-vitro DSG Modell beurteilt und mit Untersuchungen mitochondrialer Toxizität in autoptischen Nervengewebe von HIV-Infizierten mit DSP verglichen.

Die HIV-Infektion des ZNS erfolgt vor allem durch CCR5 abhängige sogenannte Makrophagen-trophe Viren [35]. Demgegenüber entwickelt sich eine HIV-DSP vor allem in fortgeschrittenen Stadien der HIV Infektion, in der häufig CXCR4-trope oder duale HIV Viren dominieren. Letzteres bedeutet, die Nutzung sowohl des CCR5 als auch des CXCR4 Chemokinrezeptor als Korezeptor zur HIV-Infektion. Es sollte daher Frage beantwortet werden, ob neben CCR5- auch CXCR4 Isolate Makrophagen-troph sind und pathogene Effekte einer HIV-DSP vermitteln können und ob sich eine mögliche Neurotoxizität durch neutralisierende Chemokinrezeptorantikörper beeinflussen lässt.

Zur Evaluierung dieser Mechanismen erschienen Ratten- oder Mausmodelle nicht geeignet, da diese Tiere für HIV nicht empfänglich sind. Aus diesem Grunde wurde eine Technik zur Kultivierung humaner fötaler DSG Kulturen mit Schwann'schen Zellen etabliert mit dem Ziel den Einfluss HIV-Infizierter Makrophagen auf humane DSG Neurone zu untersuchen.

Zum Originalartikel: <http://dx.doi.org/10.1016/j.expneurol.2007.06.015>

**Hahn K**, Robinson B, Anderson C, Li W, Gartner S, Simpson D, Morgello S, Nath A.

***Differential effects of HIV infected macrophages on dorsal root ganglia neurons.***

*Experimental Neurology*, 2008 210 :30-40.



























## 2.2. Untersuchung von Nervenregeneration in der Hautstanzbiopsie

Die erste Beschreibung der Hautstanzbiopsie zur Untersuchung peripherer Nerven geht bis in die 60-ziger Jahre zurück [36]. Mit der Entdeckung des panaxonalen Markers Protein Gen Produkt 9.5 (PGP 9.5) in den 80-ziger Jahren gelang die direkte Visualisierung epidermaler Nervenfasern und daraus resultierend die Etablierung immunhistochemischer Techniken, welche bald den routinemäßigen diagnostischen Einsatz der Hautstanzbiopsie erlaubten [37]. Die standardisierte Evaluierung schmerzhafter sensibler Neuropathien mittels dieser Technik etablierte sich in den 90ziger Jahren [38-40]. Damit gelang mit einem gering invasiven Eingriff eine morphologische Beurteilung der einfach zugänglichen intraepidermalen Nervenfasern, welche sich in routinemäßigen elektrophysiologischen Verfahren dem Nachweis entzogen.

Eine erste systematische Untersuchung in HIV-Infizierten erfolgte 2002. Patienten mit einer HIV-SN zeigten in der Hautstanzbiopsie eine reduzierte intraepidermale Nervenfaserdichte, welche zur HIV-Viruslast im Plasma und zum CD4 Helferzellstatus korrelierte [41]. Neuropathische Schmerzen korrelierten invers zur Nervenfaserdichte. Die Daten konnten eindrucksvoll zeigen, dass Hautstanzbiopsien ein wichtiges Diagnostikum in der Evaluierung von Patienten mit HIV-SN sind. Diese erstmals durchgeführte systematische Untersuchung war eingebettet in eine Phase II Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit von Nervenwachstumsfaktor (NGF) [42]. Die relevante Besserung der neuropathischen Schmerzen unter NGF Therapie reflektierte sich jedoch nicht in einer Zunahme der intraepidermalen Nervenfaserdichte in den seriell vor Beginn der Therapie und 18 bzw. 48 Wochen später durchgeführten Hautstanzbiopsien [42, 43]. Die Gründe dafür mögen vielschichtig sein, aber auch in der Limitierung der Hautstanzbiopsie als dynamischer Marker bei nur langsam progredienter Neuropathie wie z.B. der HIV-assoziierten sensorischen Neuropathie und den unscharf definierten Beobachtungspunkten liegen. Das führte zur Herausforderung einen Surrogatmarker zu entwickeln, welcher es erlaubt, geringe Veränderungen der kleinkalibrigen Nervenfasern zu detektieren und Patienten bereits zu einem sehr frühen Zeitpunkt der Krankheitsprogression auf prospektive neuroregenerative Therapien zu evaluieren. Diese Punkte vor Augen, sollte im ersten Schritt ein experimentelles Denervierungs-Nervenregenerationsmodell etabliert und im zweiten Schritt der Einfluss einer neuregenerativen Substanz auf die Nervenregeneration untersucht werden.

**Hahn K., Sirdofsky M., Brown A., Ebenezer G., Hauer P., Miller C. & Polydefkis M.:  
Collateral sprouting of human epidermal nerve fibers following intracutaneous  
axotomy. J Peripher Nerv Syst: 2006 11(2): 142-7**

Zum Zeitpunkt der Durchführung der beschriebenen Studie gab es nur Einzelarbeiten, welche die Nervenregeneration nach experimenteller Denervation am Menschen beschrieben. Eine Möglichkeit war die mechanische Axotomie durch Inzision oder Exzision.

Rajan und Mitarbeiter evaluierten das Inzisionsmodell anhand von 8 Probanden [44]. Hierbei wird mittels zirkulärer Inzision durch Epidermis und Dermis der dermale Plexus diskonnektiert, der Hautzylinder aber in toto belassen. Axonales Wachstum zeigte sich vornehmlich über die vertikale Regeneration dermalen Axone und nur sehr gering durch kollaterales Wachstum epidermaler Nervenfasern. Die Nervenregeneration war nach ca. 75 Tagen beendet [44]. Problematisch an diesem Modell war, dass nur in 5 von 8 Probanden eine vollständige Denervierung erreicht und somit nur in 2 Drittel der Probanden die Nervenregeneration untersucht werden konnte.

Im Gegensatz dazu wird beim Exzisionsmodell der Hautzylinder entfernt. Rajan und Mitarbeiter evaluierten dieses Modell anhand von 3 Probanden [44]. In allen war die Denervierung erfolgreich. Die verbleibende Läsion heilt schrittweise durch Proliferation und Migration epidermaler bzw. subepidermaler Zellen. Axonale Reinnervation entsteht unabhängig von Schwann'schen Zellen durch kollaterales Einsprossen entlang der dermal/epidermalen Junktionszone mit einer Geschwindigkeit von ca. 5-20µm/Tag, wobei die Regenerationsgeschwindigkeit mit der Zeit abzunehmen scheint. Nach ca. 23 Monaten war sie aber mehrheitlich beendet [44]. Neben der kleinen Fallzahl gelang es bis dato nur eingeschränkt, kollaterales Wachstum reliabel zu quantifizieren. Diese Lücke sollten in einer größeren Untersuchungspopulation mit im ersten Schritt gesunden Probanden mit der nachfolgenden Arbeit geschlossen werden.

Im zweiten Schritt wurde in der gleichen Arbeit der Versuch unternommen, anhand des Exzisionsmodells nicht nur Nervenregeneration zu quantifizieren, sondern auch die Frage zu beantworten, ob sich diese in gesunden Probanden durch neuroregenerative Substanzen beschleunigen lässt. Aus tierexperimentellen Untersuchungen lagen diesbezüglich vielversprechende Daten für das Neuroimmunophilin Timcodar vor [45].

Neuroimmunophiline sind Abkömmlinge des Immunsuppressivum FK506. Im Gegensatz zu diesen erzeugen sie keine relevante Immunsuppression. In vivo als auch in vitro Daten suggerieren jedoch eine neurotrophe Aktivität [46-48]. Mögliche Erklärung der differenten Wirkungen ist die FKBP-52 vermittelten regenerativen Eigenschaften im Vergleich zur FKBP-12 vermittelten Immunsuppression [49]. In der nachfolgenden Originalarbeit wird der Einfluss von Timcodar auf die Nervenregeneration nach mechanischer Axotomie mittels Exzisionsmodell untersucht.

Zum Originalartikel: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1085-9489.2006.00079.x>

Hahn K., Sirdofsky M., Brown A., Ebenezer G., Hauer P., Miller C. & Polydefkis M.:

**Collateral sprouting of human epidermal nerve fibers following intracutaneous axotomy.**  
*J Peripher Nerv Syst: 2006 11(2): 142-7*















**Hahn K., Triolo A, Hauer P, McArthur JC & Polydefkis M.:**

***Impaired reinnervation in HIV infection following experimental denervation.***

*Neurology 2007, 68: 1251-1256*

Nachdem mit der vorangegangenen Arbeit ein reliables Modell zur Untersuchung epidermaler Nervenregeneration mittels kollateralem Wiederaussprossen anhand einer größeren Kohorte gesunder Probanden standardisiert werden konnte, sollte im nächsten Schritt die Frage beantwortet werden, ob die Nervenregeneration intraepidermaler Nervenfasern nach experimenteller Denervierung in Patienten mit HIV Infektion mit und ohne Vorliegen einer HIV-SN im Vergleich zu gesunden Probanden beeinträchtigt ist. Dazu wurden neben dem bereits diskutierten Exisionsmodell auch das von Polydefkis und Mitarbeitern etablierte Modell der chemischen Denervierung durch Capsaicin und nachfolgend vertikaler axonaler Regeneration als komplementäres Modell genutzt [50].

Die chemische Axotomie nutzt Capsaicin, den aktiven Bestandteil im Chillipfeffer. Erste Untersuchungen zur Regeneration epidermaler Fasern nach Denervierung durch Capsaicin wurden erstmal in den 90 ziger Jahren durchgeführt [51, 52]. Capsaicin bewirkt am Tiermodell eine Degeneration kleinkalibriger sensibler Neurone sowohl bei systemischer, als auch bei nervaler Applikation [53, 54]. Die topische dermale Exposition von Capsaicin bewirkt eine nahezu komplette intraepidermale Denervierung und geht auf funktioneller Ebene parallel mit einer Hypalgesie gegen thermische und mechanische Stimuli [50, 51]. Reinnervation erfolgt sukzessive über eine vertikale axonale Reinnervation über mehrere Wochen. Dabei nähert sich die intraepidermale Nervenfaserdichte dem Ausgangsniveau mit paralleler Normalisierung der Algesie. Polydefkis und Mitarbeiter standardisierten und validierten 2004 erstmal das Modell der chemischen Denervierung und beschrieben mittels repetitiv durchgeführter Biopsien den zeitlichen Verlauf der epidermalen Regeneration [50]. Die epidermale Reinnervationsrate in gesunden Probanden wurde mit 0.18 Fasern/mm/Tag beschrieben. Reinnervation zeigte eine klare Korrelation zur intraepidermalen Nervenfaserdichte vor Capsaicin Applikation. Probanden mit einem Diabetes mellitus zeigten auch ohne klinische Zeichen einer Neuropathie im Vergleich zu gesunden Probanden eine herabgesetzte Reinnervationsrate. Diese Untersuchungen gaben Anlass, dieses Phänomen in HIV Infizierten zu untersuchen, um die Frage zu beantworten, ob die HIV-Infektion als Risikofaktor einer verminderten Nervenregeneration unabhängig vom Vorliegen einer Neuropathie fungiert.

Zum Originalartikel: <http://dx.doi.org/10.1212/01.wnl.0000261245.36884.7c>

Hahn K., Triolo A, Hauer P, McArthur JC & Polydefkis M.:

***Impaired reinnervation in HIV infection following experimental denervation.***

*Neurology 2007, 68: 1251-1256*















### 2.3. Behandlung neuropathischer Schmerzen bei HIV-SN

40% Schmerzen der Patienten mit einer HIV-SN berichten über Schmerzen oberhalb von 5/10 der visuellen Analogskala [55]. Etwa ein Drittel der Patienten mit HIV-SN leidet unter anhaltenden neuropathischen Schmerzen [16].

Diese scheinen partiell durch virale Proteine wie gp120 bedingt zu sein. In zahlreichen Tiermodellen konnte gezeigt werden, dass die Applikation von gp120 eine thermische und mechanische Schmerzempfindlichkeit provoziert [56-58]. Dabei scheint die direkte Aktivierung von CXCR4 und CCR5 Rezeptoren durch gp120 und die konsekutive Aktivierung nozizeptiver Neurone im DSG relevant zu sein [57]. Das Virusprotein Vpr scheint einen ähnlichen Effekt zu vermitteln [59]. Neben der direkten Stimulation nozizeptiver Neurone durch virale Proteine wie gp120 und Vpr werden indirekte neuroinflammatorische Mechanismen im peripheren Nerven, im dorsalen Spinalganglion als auch im Hinterhorn des Rückenmark mit konsekutiver peripherer und zentraler Sensitivierung nozizeptiver Bahnen diskutiert. Die lokale axonale Exposition von gp120 durch direkte Applikation in den N. ischiadicus provoziert einen über mehrere Wochen anhaltenden Schmerz, welcher sich dadurch erklären ließe [56, 58, 60, 61]. Dazu korrelierend zeigten experimentelle Untersuchungen, dass die Hyperpathie mit einer vermehrten Expression proinflammatorischer Zytokine (Interferon- $\gamma$ ) im N. ischiadicus als auch im DSG, einer vermehrten Makophageninfiltration und einer Aktivierung von mikroglialen Zellen und Astrozyten im spinalen Hinterhorn assoziiert war [56, 58, 60, 61].

Eine sichere kausale Therapie der HIV-SN existiert nicht. Bei Verdacht auf eine ATN sollte die Fortsetzung oder Umstellung der antiretroviralen Medikation interdisziplinär besprochen werden; soweit möglich, sollten neurotoxische Präparate abgesetzt werden. Häufig besteht jedoch eine parallele HIV-DSP. Für diese existiert bisher nur eine prospektive Arbeit, die über den Verlauf von 8 Monaten eine Besserung in der quantitativen sensorischen Testung unter HAART zeigen konnte [62]. Eine ähnliche Responsivität auf HAART implizieren die epidemiologischen Studien von Schifitto und Mitarbeitern, die eine Verringerung der Einjahresinzidenz der symptomatischen DSP von 36% in der Prä-HAART- auf 21% in der Post-HAART-Ära zeigen konnte [63, 64]. Mehrheitlich fokussieren die Therapien auf eine symptomatische Behandlung der neuropathischen Schmerzen.

Zum Zeitpunkt der Originalarbeit lagen bereits einige symptomatische placebo-kontrollierte oder randomisierte Therapieversuche vor, die jedoch keinen überlegenden Effekt zeigen konnten. Diese umfassten Substanzen wie Peptid T (6 mg/Tag intranasal) [65], Mexilitin (maximale Tagesdosis 600 mg) [66], Amitriptylin (Tagesdosen von 75–100 mg) [66, 67], Memantin [68], Prosapoin [69], Akkupunktur [67] oder topische Applikationen von 5%igem Lidocain [70] bzw. niedrigdosiertes (0,075%iges) Capsaicin [71]. Lamotrigin zeigte zwar keinen überlegenden Effekt für Patienten mit HIV-DSP, jedoch in der Gruppe der HIV-Infizierten mit ATN [72].

Die Wirksamkeit des Antikonvulsivum Gabapentin (GBP) war in Fallserien von Patienten mit HIV-SN berichtet [73, 74]. Darüber hinaus war die Effektivität von GBP bereits in der Behandlung der schmerzhaften diabetogenen Neuropathie als auch der postherpetischen Neuralgie gezeigt worden

[75, 76]. Besonders attraktiv erschien das geringe Interaktionspotential von GBP mit den antiretroviralen Substanzen, vor allem den Proteaseinhibitoren (PI) bzw. den nichtnukleosidalen Reversetranskriptaseinhibitoren (NNRTI), da abfallende Wirkspiegel der antiretroviralen Therapeutika sekundär einen Anstieg der Viruslast und tertiär Resistenzen nach sich ziehen kann. Ziel der Originalarbeit war die Evaluierung von GBP auf den neuropathischen Schmerz in Patienten mit HIV-SN in einem placebo-kontrollierten randomisierten Design.

Zum Originalartikel: <http://dx.doi.org/10.1007/s00415-004-0529-6>

**Hahn K., Arendt G., Braun J.S., von Giesen H.J., Husstedt I.W., Maschke M., Straube M.E. & Schielke E.**  
***A placebo-controlled trial of gabapentin for painful HIV-associated sensory neuropathies.***

*J Neurol* 2004; 251(10) 1260-6

















### 3. Therapie HIV-assoziierter neurokognitiver Defizite

Aus neurologischer Sicht ist die Effektivität einer antiretroviralen Substanz maßgeblich durch ihre „ZNS- Gängigkeit“ limitiert, da Substanzen welche die Blut-Hirn-Schranke nur unzureichend penetrieren zwar eine gute „systemische“ Virussuppression induzieren, jedoch keine suffiziente Behandlung des ZNS darstellen. Dies kann dazu führen, dass sich das Virus im ZNS Kompartiment unabhängig von der Peripherie replizieren kann (viral escape bzw. Kompartimentalisierung). Eine insuffiziente Suppression von HIV im ZNS Kompartiment führt zu einer Immunaktivierung mit Inflammation und sekundärer Neurodegeneration. Dabei kann Neuroinflammation auch unabhängig von einer nachweisbaren viralen Replikation auftreten [77]. Die Mechanismen dafür sind wahrscheinlich vielschichtig und umfassen neben einer latenten Replikation von HIV in langlebigen Zellen, eine anhaltende Immunaktivierung unabhängig von HIV. Diese können im Verlauf der chronischen HIV-Infektion zu HIV-assozierten neurokognitiven Defiziten führen.

Letendre und Mitarbeiter unternahmen den Versuch, die Liquorgängigkeit einzelner antiretroviraler Substanzen mittels sogenannter *CNS Penetrations Scores* (CPE Score) zu quantifizieren [78]. Nucleosidanaloga vor allem Abacavir, Zidovudin und Emtricitabin gelten als sehr gut liquorgängig, von den Proteaseinhibitoren vermutlich nur Indinavir und Lopinavir/r. Relevant zur Beurteilung der Wirksamkeit am ZNS ist jedoch weniger die Liquorgängigkeit einer Substanz, da diese über die erzielten Gewebekonzentrationen keine sichere Aussage gestattet. Vielmehr müssen zerebral effektive Therapien zum einen zum Absinken der Viruslast im ZNS, zu einer Verminderung der Immunaktivierung und zu klinisch nachweisbaren Effekten führen [79]. Um diesen Fragen weiter nachzugehen, wurde eine longitudinale offene Beobachtungsstudie über 24 Monate durchgeführt mit dem Ziel neuropsychologische Leistungen, liquorologische und virologische Parameter vor und nach Initiierung einer antiretroviralen Therapie, welche vor allem gut liquorgängige Substanzen wie Zidovudin und Abacavir enthält, zu evaluieren.

Zum Originalartikel: <http://dx.doi.org/10.4172/2314-7326.1000151>

**Hahn, K., Neifer, S., Kücherer, C., Meisel, H., Dietz, E., Jessen, H., Orhan, E., Arendt, G., and Schielke, E.**

***Cognitive outcome in HIV-individuals with cART containing ABC/AZT.***

*Journal of Neuroinfectious Diseases, 2014 April 5(2)*

















## 4. Diskussion

### 4.1. Pathogenese HIV-SN

Vorliegende Arbeit konnte zeigen, dass der Überstand HIV-infizierter Makrophagen einen neurotoxischen Effekt auf die Neurone des DSG hat. Für diese Untersuchungen gelang es ein humanes DSG in-vitro Modell zu etablieren. Für die HIV-DSP gibt es derzeit nur sehr geringe Evidenz, dass HIV die Neurone im Spinalganglion direkt infiziert, sodass dies allenfalls einen Nebenmechanismus darstellt [25]. Dies deckt sich mit den hier vorliegenden Untersuchungen der eigenen Originalarbeit. P24 Antigen ließ sich in perineuronalen und interstitiellen Makrophagen nachweisen, nicht jedoch in Neuronen oder Schwann'schen Zellen.

Neurotoxizität war vor allem durch axonale Retraktion charakterisiert nicht jedoch durch Apoptose. Dabei konnte gezeigt werden, dass sowohl der mit CXCR4 als auch der mit CCR5 -tropen Viren infizierte Überstand von Makrophagen eine axonale Degeneration induziert. Korrelierend zu dieser Beobachtung erfolgte der Nachweis, dass sowohl der CXCR4 als auch der CCR5 Rezeptor gleichermaßen neuronal exprimiert werden.

Die Inhibierung axonalen Wachstums ging parallel mit einer neuronalen mitochondrialen Depolarisation und der Generierung freier Radikale. Antioxidantien konnten die neuronale mitochondriale Toxizität inhibieren, hatte jedoch keinen Einfluss auf die axonale Retraktion, so dass dies kein geeigneter klinischer Ansatzpunkt zur Behandlung der HIV-DSP zu sein scheint. Ein möglicher Erklärungsansatz für das beobachtete Phänomen mag die in der vorliegenden Arbeit beschriebene differentielle Regulation zwischen Axon und Neuron sein. Während die Neurone deutliche Zeichen mitochondrialer Toxizität aufwiesen, fand dies am Axon keine Parallelität. Es zeigten sich weder Veränderungen des mitochondrialen Membranpotentials nach Exponierung mit dem Überstand HIV-infizierter Makrophagen noch konnte die Untersuchung von autoptischem Gewebe des Nervus ischiadicus von Patienten mit HIV-DSP diesen Nachweis erbringen. Im Gegensatz zur vorliegenden Arbeit beschrieben Lehmann und Mitarbeiter 2011 eine mitochondriale Dysfunktion in den distalen Axonen in autoptischem Suralisgewebe von Patienten mit HIV-SN [80]. Diese Studie unterschied jedoch nicht zwischen HIV-DSP und ATN. Alle Patienten waren in fortgeschrittenen Stadien der HIV-Infektion und antiretroviral behandelt. Für die ATN ist es sehr gut belegt, dass sie Ausdruck einer primären mitochondrialen Schädigung ist. Im Vordergrund steht die Inhibition der mitochondrialen DNA Polymerase gamma [81], welche sich vor allem unter der Therapie mit Dideoxynukleosiden beobachten lässt. Am Beispiel von Patienten mit Didanosin assoziierter ATN wurde der histomorphologische Nachweis pathologisch veränderter Mitochondrien sowohl im Axon als auch den Schwann'schen Zellen erbracht, welche parallel mit einer bis zu 80% Abnahme mitochondrialer DNA im peripheren Nerven einhergehen [22]. Die mitochondrialen DNA Spiegel scheinen mit der Dideoxynukleosid - Behandlung zu korrelieren [82, 83]. Diese Beschreibungen korrelieren sehr gut zu den Daten von Lehmann und Mitarbeitern und stellen somit keinen Widerspruch zu den vorliegenden Ergebnissen dar. Lehmann und Mitarbeiter untersuchten parallel Suralisbiopsien von SIV infizierten Makaken und beschrieben eine klare additive mitochondriale

Toxizität in den antiretroviral behandelten Tieren [80]. Ein zweiter Erklärungsansatz wäre die von den Autoren aufgestellte Hypothese, dass eine mitochondriale Biogenese ausschließlich in den DSG stattfindet und mittels intra-axonalem Transport nach distal geleitet wird. Dafür sprach die Beobachtung von Lehmann und Mitarbeitern, dass sich distal deutlich größere Mengen mitochondrialer DNA Mutationen detektieren ließen.

Die Schwierigkeit die Mechanismen einer HIV-DSP und einer ATN zu differenzieren, scheitert bei der Verwendung von biopsisch oder autopsisch gewonnenem Material HIV-Infizierter sicher auch daran das sich Patienten im Zeitalter der chronischen HIV Infektion unter antiretroviraler Therapie mehrheitlich mit einer kombinierten Form der HIV-SN präsentieren. Das dargestellte in-vitro Modell humaner DSG Neurone scheint sehr gut geeignet, gezielt die pathogenetischen Mechanismen einer HIV-DSP als auch einer ATN auf der Ebene des dorsalen Spinalganglions separat zu evaluieren.

In der vorliegenden Originalarbeit beschränkte sich die Analyse der Überstände HIV-infizierter monozytärer Zellen auf eine Viruslastbestimmung und p24 Ag Quantifizierung. Eine Neutralisation der CCR5 bzw. CXCR4 Rezeptoren hatte keinen Einfluss auf diese Beobachtung [84]. Es ist daher davon auszugehen, dass neben einem direkt neurotoxischen Effekt durch HIV oder HIV-Proteine (wie z. B. gp120) andere Mechanismen eine Rolle spielen, bzw. das Neurotoxizität durch virale Proteine möglicherweise auch unabhängig von CXCR4 bzw. CCR5 Rezeptoren stattfindet. HIV-1 induziert die Freisetzung proinflammatorischer Substanzen aus den Makrophagen über eine gp120 abhängige Aktivierung der CXCR4 und CCR5 Rezeptoren [85]. Melli und Mitarbeiter erbrachten den experimentellen Nachweis, dass neben diesen indirekten Mechanismen eine direkte Virustoxizität pathophysiologisch relevant ist [86]. In kompartimentalisierten murinen DSG Zellkulturen provozierte die isolierte axonale Applikation von gp120 in Abwesenheit von Schwann Zellen eine axonale Degeneration, welche in Kombination mit Schwann Zellen in verminderter Weise auftrat. Dieser Effekt scheint durch einen axonalen Caspase-3-abhängigen Mechanismus vermittelt zu sein [86] und zeigt damit Parallelen zur traumatischen Nervenläsion am murinen Modell [87].

Relevant in der Pathogenese einer HIV- DSP scheinen jedoch auch indirekt neurotoxische Effekte durch Produkte HIV-infizierter Makrophagen zu sein [88-90]. Der Schweregrad der DSP korreliert mit dem Grad der Makrophageninfiltration [34]. Diese sind aktiviert und exprimieren MHC-Antigene sowie proinflammatorische Zytokine [25]. Frühere Studien haben gezeigt, dass multiple proinflammatorische Zytokine und virale Proteine diesen Effekt vermitteln können (review in [91]). Immunpathologische DSG Studien mit Patienten, welche eine HIV-DSP zeigten, erbrachten den Nachweis aktivierter Makrophagen und proinflammatorischer Mediatoren wie TNF- $\alpha$ , Interferon- $\gamma$ , Interleukin(IL)-1 $\beta$  und IL-6 [31, 33, 34]. Auch wenn dies nicht Bestandteil der Originalarbeit war, geben die Ergebnisse doch indirekte Hinweise darauf.

## 4.2. Untersuchung von Nervenregeneration in der Hautstanzbiopsie

Die erste der zwei Originalarbeiten zu diesem Themenkomplex konnte anhand einer Kohorte von 52 gesunden Probanden zeigen, dass das Denervierungsmodell der mechanischen Axotomie durch Exzision in einem klar definierten Zeitrahmen von 2 Monaten sehr reliabel ist, die Dynamik des kollateralen Wiederaussprossens zu untersuchen.

Kollaterales Wachstum in gesunden Probanden tritt mit einer Geschwindigkeit von 8.5µm pro Tag auf. Die Regenerationsgeschwindigkeit korreliert mit der intraepidermalen Nervenfaserdichte zur Baseline, während Alter, Geschlecht, Ethnizität und Körpergröße keinen Einfluss auf die Regenerationsgeschwindigkeit hatten. Die Quantifizierung der Nervenregeneration zeigte nur eine geringe Untersuchervariabilität und ist damit geeignet, auch in zukünftigen Studien dynamische Nervenregeneration in verschiedenen Settings wie beim Vorliegen systemischer zur Neuropathie führenden Erkrankungen oder Alterungsprozesse zu untersuchen, aber auch die Wirksamkeit neuroregenerativer Substanzen auf die Nervenregeneration, wie dies im zweiten Teil für das Neuroimmunophilin Timcodar angestrengt wurde.

In der dargestellten Originalarbeit zeigte sich keine Beschleunigung der Nervenregeneration durch das Neuroimmunophilin Timcodar [92]. In der vorliegenden Studie wurde der Versuch unternommen, die Nervenregeneration gesunder Probanden zu beschleunigen. Möglicherweise ist diese phylogenetisch determiniert und somit nicht in relevantem Maße steigerbar. Unterstützt wird diese Vermutung durch eine parallel durchgeführte Untersuchung an gesunden Probanden, welche den Effekt von Timcodar anhand der chemischen Denervierung durch Capsacin in der Hautstanzbiopsie untersuchte und ebenfalls ein negatives Ergebnis erbrachte. Eine günstigere Population könnten Patienten sein, welche als Folge einer systemischen Erkrankung eine reduzierte Nervenregeneration aufweisen.

Die Voraussetzung für eine solche Untersuchung ließ sich in der nachfolgenden Originalarbeit erbringen [93]. Probanden mit einer HIV Infektion zeigten im Vergleich zu gesunden Probanden unabhängig vom Vorliegen einer Neuropathie eine verminderte Nervenregeneration. Bei Vorliegen einer manifesten Neuropathie nahm die Regenerationsrate weiter ab. Das Modell erwies sich als gering invasiv, reliabel und sehr gut geeignet die Nervenregeneration über einen akzeptablen Zeitraum zu untersuchen. Gesunde Probanden erreichten nach 100 Tagen ca. 76% der initialen intraepidermalen Nervenfaserdichte, während es in der HIV-Infizierten Population ca. 50% waren. Eine Wiederherstellung oder Annäherung der Regenerationsrate an gesunde Probanden erscheint somit ein geeigneter Surrogatmarker in der Untersuchung neuroregenerativer Substanzen in HIV-Infizierten.

Die Regenerationsfähigkeit zeigte eine klare Abhängigkeit zur intraepidermalen Nervenfaserdichte vor Denervierung. Der Effekt war jedoch unabhängig von der HIV-Viruslast, der CD4 Zellzahl, der anamnestischen Exposition zu antiretroviral toxischen Substanzen und dem Apolipoprotein E ε4 Status. Damit konnte erstmals in komplementären Modellen der experimentellen chemischen und mechanischen Denervierung mit konsekutiver vertikaler bzw. kollateraler Reinnervation, eine

Abnahme der Regenerationsrate, bei Vorliegen einer HIV-Infektion gezeigt werden. Die verlangsamte Regeneration betraf sowohl das kollaterale Wiederaussprossen als auch die vertikale Regeneration. Diese Beobachtung deckt sich mit Ergebnissen aus dem Tiermodell. Ebenezer und Mitarbeiter beschreiben eine verminderte epidermale Regeneration nach Axotomie in SIV infizierten Makaken im Vergleich zu nichtinfizierten Tieren [94].

Die in der Originalarbeit beschriebene Ergebnisse zeigen starke Parallelen zu Patienten mit Diabetes mellitus [50]. Das Vorhandensein eines Diabetes mellitus fungierte unabhängig vom Vorliegen einer Neuropathie als Risikofaktor einer verlangsamten Nervenregeneration. Es könnte somit vermutet werden, dass die verminderte regenerative Kapazität intraepidermaler Nervenfasern ein Teilmechanismus ist, der letztendlich zum klinischen Bild einer HIV-SN führt. Diese könnte beispielsweise durch die erhöhte mitochondriale Dysfunktion mit Akkumulation von mitochondrial geschädigter DNA, welche in den distalen Axonen dominiert, mitbedingt sein [80].

### 4.3. Behandlung neuropathischer Schmerzen bei HIV-SN

In der dargelegten multizentrischen, randomisierten doppelblinden Placebo - kontrollierten Studie wurden 26 HIV-infizierte mit schmerzhafter HIV-SN eingeschlossen. Die Studie unterschied nicht zwischen Patienten mit ATN und HIV-DSP. Primärer Endpunkt der Studie war die Effektivität von GBP auf den neuropathischen Schmerz beurteilt anhand der visuellen Analogskala. Sekundär wurde das Schlafverhalten als auch das Nebenwirkungsprofil von GBP analysiert.

Im analytischen Vergleich zeigte sich unter Gabapentin eine signifikante Schmerzreduktion in der 4. Therapiewoche (median 5.1 versus 2.85 auf der VAS) bei paralleler Verbesserung des Schlafes. Damit konnte die Studie zeigen, dass GBP einen Placebo-überlegenden Effekt bezüglich der Linderung der Schmerzintensität als auch der Verbesserung der Schlafqualität in Patienten mit HIV-SN hat. Die häufigste Nebenwirkung war Müdigkeit bzw. Benommenheit, welche in nahezu 80% der Patienten in unterschiedlicher meist geringer bis mäßiger Ausprägung auftrat.

Neben der in unserer Studie gezeigte Wirksamkeit von Gabapentin [95] existiert eine positive prospektive kontrollierte Studien an Patientengruppen mit ATN, in welcher sich ein positiver Effekt von Lamotrigin darstellte [96] bzw. positive Studien für die HIV-SN mit Acetylcarnitin (intramuskuläre Applikation von 2-mal 500 mg) [97], 8%igem topischen Capsaicin [98] und Cannabis (inhalativ über 5 Tage) [99]. Vielversprechende Daten aus der Behandlung der schmerzhaften diabetogenen Polyneuropathie (PNP) gibt es für den selektiven Serotonin- und Noradrenalinwiederaufnahmehemmer Duloxetine [100]. Daten zur Wirksamkeit bei der schmerzhaften HIV-SN werden erwartet. Die aktuellen von der Autorin der vorliegenden Habilitationsschrift mit verfassten Empfehlungen der Deutschen-Neuro-AIDS Arbeitsgemeinschaft zur symptomatischen Behandlung der schmerzhaften HIV-SN umfassen neben Gabapentin, Pregabalin, Lamotrigin bei der ATN, Amitriptylin als auch Opiate [101].

**Hahn, K, Husstedt, I, Arendt G und die DNAA. HIV-assoziierte Neuropathien.** (review) Nervenheilkunde, Oktober 2008; pp 889-897.

**Hahn, K, Husstedt, I, Arendt G für die Deutsche Neuro-AIDS-Arbeitsgemeinschaft (DNAA).**

**HIV-assoziierte Neuropathien** (review). Nervenarzt, April 2010, pp 409-417, 81 (4).

Die ATN als auch die HIV-DSP zeigen ähnliche klinische Charakteristika mit dem neuropathischen Schmerz als ein verbindendes Element. Eine gemeinsame Grundlage scheint eine Schädigung der DRG Neurone durch virale Proteine und proinflammatorische von HIV-infizierten Makrophagen Substanzen zu sein, wie dies auch in der oben diskutierten ersten Originalarbeit dargestellt werden konnte [84]. Tiermodelle der kombinierten NRTI/HIV gp120 Protein-induzierten Neuropathie konnten ähnliche molekulare Mechanismen herausarbeiten. Diese umfassen neben proinflammatorischen Zytokinen, Chemokine, oxidativen Stress, MAPK und Veränderungen der Calciumhomöostase [102]. Therapien des HIV-induzierten neuropathischen Schmerzen werden daher in der Zukunft vor allem auch diese Punkte adressieren. Die Chemokine MCP1 und SDF1 und deren Rezeptoren CCR2 und CXCR4 scheinen dabei eine relevante Rolle zu spielen [103]. Mittels des CXCR4 Antagonisten

AMD3100 konnte neuropathischer Schmerz im Tiermodell positiv beeinflusst werden [104]. Ein anderer neuer und vielversprechender experimenteller Ansatz ist die Neutralisation von TNF $\alpha$  über lösliche neutralisierende TNF $\alpha$  Rezeptoren [105] und damit verbunden eine signifikante Reduktion einer mechanischen Allodynie im Nagernmodell.

#### 4.4. Therapie HIV-assoziiertes neurokognitiver Defizite

Die Originalarbeit belegte einen positiven Einfluss der Therapie auf die kognitive Funktion und noch wichtiger zeigte im Vergleich zu einer antiretroviral unbehandelten historischen Kontrollpopulation eine Normalisierung kognitiver Parameter, während unbehandelte HIV-Infizierte eine Verschlechterung zumindest in der Domäne motorische Funktionen aufwies. Dies ging einher mit einer mehrheitlich supprimierten HIV-Viruslast im Liquor. Wir zogen daraus den Schluss, dass dies maßgeblich einer antiretroviralen Therapie mit guter ZNS bzw. Liquorpenetration zuzuschreiben war. Alle untersuchten Studienpatienten erhielten eine antiretrovirale Kombination, welche einen ZNS Penetrationsindex (CPE Score) von mindestens 2.5. bzw. 9 aufwies [78, 106]

Trotz allem ist die Studienlage inkohärent und es mehrt sich die Zahl derer, welche trotz antiretroviraler Regime mit hohem CPE Score (CPE  $\geq$  2.5) eine Stagnation oder Verschlechterung neuropsychologischer Leistungen beschreiben [107-110]. Diese Studien fokussierten vor allem auf neuropsychologische Verlaufsparemeter. Was können wir aus den „negativen Studien“ lernen? Ist der ausbleibende Effekt auf kognitive Leistungen Ausdruck eines bereits bestehenden irreversiblen Schadens oder einer langsam progredienten Enzephalopathie auf dem Boden einer anhaltenden Neuroinflammation?

HAND scheint in HIV-infizierten Patienten keinen uniformen Verlauf zu haben [111, 112]. Während eine Teilpopulation von Patienten innerhalb von wenigen Wochen eine neurokognitive Verbesserung zeigt, ist es in anderen erst nach 6 oder 12 Monaten der Fall. Patienten mit einer sehr schnellen Verbesserung scheinen initial eine deutliche neurokognitive Affektion und Zeichen der zerebralen Inflammation aber guter viraler Suppression aufzuweisen [113]. Es scheint daher von spezieller Bedeutung, zwischen Patienten mit einer „aktiven“ bzw. stabilen oder „ausgebrannten“ Enzephalopathie zu unterscheiden [114]. Die letztgenannte Form lässt sich wahrscheinlich nur gering durch eine effektive antiretrovirale Therapie beeinflussen. Gisslen und Mitarbeiter haben zu diesem Zwecke versucht, Liquorparameter für hypothetische pathogenetische Krankheitsstadien zu beschreiben. Dabei erscheint es sinnvoll, neben der *HIV-Viruslast* (HIV-VL) als „driver“ der Neuropathologie, Indexmarker für eine ZNS-Immunaktivierung (z.B. Neopterin als Produkt aktivierter Makrophagen) als Mediator der pathologischen Veränderungen und das Strukturprotein Neurofilament [*light chain neurofilament* (NFL)] als Zeichen einer anhaltenden Neurodegeneration zu verwenden. Auf dieser Grundlage wurden folgende Stadien definiert [114]: 1) Benigne ZNS Infektion und Immunaktivierung (CSF: HIV-VL  $>50$ cop./ml, leicht  $\uparrow$  Neopterin ( $< 5$ nmol/l), normales NFL), 2) ZNS Immunaktivierung und mit beginnender Schädigung (CSF: HIV-VL  $>500$  cop./ml, Neopterin  $\uparrow$  ( $> 22$  nmol/l), normales NFL), 3) subklinische HIV-assoziierte Neurodegeneration (CSF: HIV-VL  $>1000$



cop./ml, Neopterin ↑ (> 22 nmol/l), leicht ↑ NFL (>500ng/ml) und 4) aktive HIV-assoziierte Neurodegeneration (CSF: HIV-VL >1000 cop./ml, Neopterin ↑ (> 22 nmol/l), NFL ↑ (> 1000ng/ml)). Basierend auf dieser Einteilung erscheint es daher für zukünftige Studien sinnvoll, neben klinisch neuropsychologischen Testergebnissen, Marker der Immunaktivierung und Neurodegeneration im Liquor [114] als Verlaufsparemeter zu verwenden. Meines Wissens existiert bisher nur eine Studie, die den Einfluss einer HAART auf die ZNS Inflammation MR morphologisch untersuchte [115].

Untermauert wird das Konzept der Neuroinflammation-Neurodegeneration durch morphologische Studien. Autopsiestudien in der cART Ära beschreiben einen außergewöhnlich hohen Grad der Neuroinflammation meist in Form mikroglialer Aktivierung. Im Gegensatz zu Untersuchungen der prä-cART Ära welche vor allem einen Befall der Basalganglien beschrieben, sind nunmehr die Hippocampi und der entorhinale bzw. temporale Kortex betroffen [116]. Eine andere Studie beschreibt die vermehrte Ablagerung von Beta-Amyloid in HIV-Infizierten mit cART und diskutiert dies als mögliche Folge anhaltender lokaler inflammatorischer Prozesse [117].

Der CPE Score gibt eine gute Annäherung an die Fähigkeit antiretroviraler Substanzen in den Liquor zu penetrieren. Er basiert dabei im Wesentlichen auf publizierte Daten über die Pharmakokinetik und –dynamik antiretroviraler Substanzen im Liquor. Waren diese Daten nicht verfügbar, wurde anhand der Medikamenteneigenschaften eine Schätzung vorgenommen [78]. Es ist unklar, inwiefern die Liquorkonzentration die intraparenchymatische Konzentration reflektiert. Eine Studie von Marra et al. [108] kam zu dem Schluss, dass Patienten mit einem antiretroviralen Regime mit hohem CPE Score schlechtere neurokognitive Leistungen aufwiesen und diskutierten damit den Punkt der potentiellen Neurotoxizität. Dieser Punkt wurde in Folgestudien beispielsweise für Efavirenz spezifiziert [118].

## 5. Zusammenfassung

HIV-SN und HAND stellen die häufigsten neurologischen Primärkomplikationen der chronischen HIV Infektion dar. Sie sind, wenn auch auf unterschiedlichen Ebenen, Ausdruck der chronischen im suffizient antiretroviral behandelten Patienten meist geringen HIV Replikation infizierter Monozyten/Makrophagen und einer daraus resultierenden Neuroinflammation. Diese findet für die HIV-DSP primär in den dorsalen Spinalganglien statt mit sekundären Phänomenen wie der axonalen Retraktion und Neurodegeneration und einer schon frühzeitig nachweisbaren verminderten Nervenregeneration. Der Effekt der antiretroviralen Therapie lässt sich besonders gut am Beispiel von HAND darlegen. Eine gut liquorgängige cART hat zwar zweifelsohne einen positiven Einfluss auf neurokognitive Leistungen, trotz allem bleibt die Prävalenz von milden neurokognitiven Defiziten in chronisch HIV-Infizierten hoch. Dies ist wahrscheinlich Ausdruck einer anhaltenden Neuroinflammation mit sekundärer Neurodegeneration, welche sich antiretroviral nicht suffizient beeinflussen lässt und Ziel zukünftiger wissenschaftlicher Untersuchungen sein wird.

## Literaturverzeichnis

1. Lewden, C., et al., *HIV-infected adults with a CD4 cell count greater than 500 cells/mm<sup>3</sup> on long-term combination antiretroviral therapy reach same mortality rates as the general population.* J Acquir Immune Defic Syndr, 2007. **46**(1): p. 72-7.
2. Tozzi, V., et al., *Prevalence and risk factors for human immunodeficiency virus-associated neurocognitive impairment, 1996 to 2002: results from an urban observational cohort.* J Neurovirol, 2005. **11**(3): p. 265-73.
3. Cysique, L.A., P. Maruff, and B.J. Brew, *Prevalence and pattern of neuropsychological impairment in human immunodeficiency virus-infected/acquired immunodeficiency syndrome (HIV/AIDS) patients across pre- and post-highly active antiretroviral therapy eras: a combined study of two cohorts.* J Neurovirol, 2004. **10**(6): p. 350-7.
4. d'Arminio Monforte, A., et al., *Changing incidence of central nervous system diseases in the EuroSIDA cohort.* Ann Neurol, 2004. **55**(3): p. 320-8.
5. Antinori, A., et al., *Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders.* Neurology, 2007. **69**(18): p. 1789-99.
6. Sacktor, N., *The epidemiology of human immunodeficiency virus-associated neurological disease in the era of highly active antiretroviral therapy.* J Neurovirol, 2002. **8 Suppl 2**: p. 115-21.
7. Heaton, R.K., et al., *HIV-associated neurocognitive disorders persist in the era of potent antiretroviral therapy: CHARTER Study.* Neurology, 2010. **75**(23): p. 2087-96.
8. Tozzi, V., et al., *Persistence of neuropsychologic deficits despite long-term highly active antiretroviral therapy in patients with HIV-related neurocognitive impairment: prevalence and risk factors.* J Acquir Immune Defic Syndr, 2007. **45**(2): p. 174-82.
9. Heaton, R.K., et al., *The HNRC 500--neuropsychology of HIV infection at different disease stages.* HIV Neurobehavioral Research Center. J Int Neuropsychol Soc, 1995. **1**(3): p. 231-51.
10. Martin, E.M., et al., *Auditory working memory in HIV-1 infection.* J Int Neuropsychol Soc, 2001. **7**(1): p. 20-6.
11. Durvasula, R.S., et al., *Predictors of neuropsychological performance in HIV positive women.* J Clin Exp Neuropsychol, 2001. **23**(2): p. 149-63.
12. Ellis, R., D. Langford, and E. Masliah, *HIV and antiretroviral therapy in the brain: neuronal injury and repair.* Nat Rev Neurosci, 2007. **8**(1): p. 33-44.
13. Lichtenstein, K.A., et al., *Modification of the incidence of drug-associated symmetrical peripheral neuropathy by host and disease factors in the HIV outpatient study cohort.* Clin Infect Dis, 2005. **40**(1): p. 148-57.
14. Morgello, S., et al., *HIV-associated distal sensory polyneuropathy in the era of highly active antiretroviral therapy: the Manhattan HIV Brain Bank.* Arch.Neurol., 2004. **61**(4): p. 546-551.
15. Simpson, D.M., et al., *HIV neuropathy natural history cohort study: assessment measures and risk factors.* Neurology, 2006. **66**(11): p. 1679-87.
16. Ellis, R.J., et al., *Continued high prevalence and adverse clinical impact of human immunodeficiency virus-associated sensory neuropathy in the era of combination antiretroviral therapy: the CHARTER Study.* Arch Neurol, 2010. **67**(5): p. 552-8.
17. McArthur, J.C., B.J. Brew, and A. Nath, *Neurological complications of HIV infection.* Lancet Neurol, 2005. **4**(9): p. 543-55.
18. Hulgán, T., et al., *Mitochondrial haplogroups and peripheral neuropathy during antiretroviral therapy: an adult AIDS clinical trials group study.* Aids, 2005. **19**(13): p. 1341-9.
19. Corder, E.H., et al., *HIV-infected subjects with the E4 allele for APOE have excess dementia and peripheral neuropathy.* Nat.Med., 1998. **4**(10): p. 1182-1184.
20. WHO, U., Unicef, *Towards universal access: scaling up priority HIV/AIDS interventions in the health sector: progress report 2010*, in WHO WHO, Editor. 2010: Geneva. p. p145.
21. Lewis, W., et al., *Antiretroviral nucleosides, deoxynucleotide carrier and mitochondrial DNA: evidence supporting the DNA pol gamma hypothesis.* Aids, 2006. **20**(5): p. 675-84.
22. Dalakas, M.C., C. Semino-Mora, and M. Leon-Monzon, *Mitochondrial alterations with mitochondrial DNA depletion in the nerves of AIDS patients with peripheral neuropathy induced by 2'3'-dideoxycytidine (ddC).* Lab Invest, 2001. **81**(11): p. 1537-44.
23. Pettersen, J.A., et al., *Sensory neuropathy in human immunodeficiency virus/acquired immunodeficiency syndrome patients: protease inhibitor-mediated neurotoxicity.* Ann Neurol, 2006. **59**(5): p. 816-24.
24. Husstedt IW, R.D., Neuen-Jakob E, Kästner F, von Einsiedel R, Vielhaber B, Arendt G, Evers S, Hahn K., *Neurotoxicity and Side-Effects of Highly Active Antiretroviral Therapy [HAART] on the Central and Peripheral Nerve System.* Anti-Inflammator & Anti-Allergy Agents in Medicinal Chemistry, 2009. **8**: p. 192-201.

25. Pardo, C.A., J.C. McArthur, and J.W. Griffin, *HIV neuropathy: insights in the pathology of HIV peripheral nerve disease*. J Peripher Nerv Syst, 2001. **6**(1): p. 21-7.
26. Rance, N.E., et al., *Gracile tract degeneration in patients with sensory neuropathy and AIDS*. Neurology, 1988. **38**(2): p. 265-71.
27. Bradley, W.G., et al., *Morphometric analysis of the peripheral neuropathy of AIDS*. Muscle Nerve, 1998. **21**(9): p. 1188-1195.
28. Esiri, M.M., C.S. Morris, and P.R. Millard, *Sensory and sympathetic ganglia in HIV-1 infection: immunocytochemical demonstration of HIV-1 viral antigens, increased MHC class II antigen expression and mild reactive inflammation*. J Neurol Sci, 1993. **114**(2): p. 178-87.
29. Griffin, J.W., et al., *Peripheral nerve disorders in HIV infection. Similarities and contrasts with CNS disorders*. Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis, 1994. **72**: p. 159-82.
30. Brannagan, T.H., 3rd, et al., *Human immunodeficiency virus infection of dorsal root ganglion neurons detected by polymerase chain reaction in situ hybridization*. Ann Neurol, 1997. **42**(3): p. 368-72.
31. Nagano, I., et al., *Parvalbumin and calbindin D-28 k immunoreactivity in dorsal root ganglia in acquired immunodeficiency syndrome*. Neuropathol Appl Neurobiol, 1996. **22**(4): p. 293-301.
32. Rizzuto, N., et al., *Role of HIV in the pathogenesis of distal symmetrical peripheral neuropathy*. Acta Neuropathol, 1995. **90**(3): p. 244-50.
33. Yoshioka, M., et al., *Expression of HIV-1 and interleukin-6 in lumbosacral dorsal root ganglia of patients with AIDS*. Neurology, 1994. **44**(6): p. 1120-30.
34. Jones, G., et al., *Peripheral nerve-derived HIV-1 is predominantly CCR5-dependent and causes neuronal degeneration and neuroinflammation*. Virology, 2005. **334**(2): p. 178-193.
35. Korber, B.T., et al., *Genetic differences between blood- and brain-derived viral sequences from human immunodeficiency virus type 1-infected patients: evidence of conserved elements in the V3 region of the envelope protein of brain-derived sequences*. J Virol, 1994. **68**(11): p. 7467-81.
36. Bolton, C.F., R.K. Winkelmann, and P.J. Dyck, *A quantitative study of Meissner's corpuscles in man*. Neurology, 1966. **16**(1): p. 1-9.
37. Dalsgaard, C.J., M. Rydh, and A. Haegerstrand, *Cutaneous innervation in man visualized with protein gene product 9.5 (PGP 9.5) antibodies*. Histochemistry, 1989. **92**(5): p. 385-90.
38. McCarthy, B.G., et al., *Cutaneous innervation in sensory neuropathies: evaluation by skin biopsy*. Neurology, 1995. **45**(10): p. 1848-1855.
39. Kennedy, W.R., G. Wendelschafer-Crabb, and T. Johnson, *Quantitation of epidermal nerves in diabetic neuropathy*. Neurology, 1996. **47**(4): p. 1042-1048.
40. Periquet, M.I., et al., *Painful sensory neuropathy: prospective evaluation using skin biopsy*. Neurology, 1999. **53**(8): p. 1641-1647.
41. Polydefkis, M., et al., *Reduced intraepidermal nerve fiber density in HIV-associated sensory neuropathy*. Neurology, 2002. **58**(1): p. 115-119.
42. McArthur, J.C., et al., *A phase II trial of nerve growth factor for sensory neuropathy associated with HIV infection*. AIDS Clinical Trials Group Team 291. Neurology, 2000. **54**(5): p. 1080-8.
43. Schifitto, G., et al., *Long-term treatment with recombinant nerve growth factor for HIV-associated sensory neuropathy*. Neurology, 2001. **57**(7): p. 1313-1316.
44. Rajan, B., et al., *Epidermal reinnervation after intracutaneous axotomy in man*. J.Comp Neurol., 2003. **457**(1): p. 24-36.
45. Cole DG, O.S., Chaturvedi P *Pharmacological activities of neurophilin ligands*. , in *In: Immunophilins in the Brain FKBP-Ligands: Novel Strategies for the Treatment of Neurodegenerative Disorders.*, B. Gold, Fischer, G,Herdegen, T, Editor. 2000, Prous Science: Barcelona, Spain. p. 109-116.
46. Hamilton, G.S., et al., *Synthesis of N-glyoxyl prolyl and pipercolyl amides and thioesters and evaluation of their in vitro and in vivo nerve regenerative effects*. J Med Chem, 2002. **45**(16): p. 3549-57.
47. Steiner, J.P., et al., *Neurotrophic immunophilin ligands stimulate structural and functional recovery in neurodegenerative animal models*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1997. **94**(5): p. 2019-24.
48. Gold, B.G., et al., *Oral administration of a nonimmunosuppressant FKBP-12 ligand speeds nerve regeneration*. Neuroreport, 1998. **9**(3): p. 553-8.
49. Gold, B.G., et al., *Neuroregenerative and neuroprotective actions of neuroimmunophilin compounds in traumatic and inflammatory neuropathies*. Neurol Res, 2004. **26**(4): p. 371-80.
50. Polydefkis, M., et al., *The time course of epidermal nerve fibre regeneration: studies in normal controls and in people with diabetes, with and without neuropathy*. Brain, 2004. **127**(Pt 7): p. 1606-1615.

51. Nolano, M., et al., *Topical capsaicin in humans: parallel loss of epidermal nerve fibers and pain sensation*. Pain, 1999. **81**(1-2): p. 135-45.
52. Simone, D.A., et al., *Intradermal injection of capsaicin in humans produces degeneration and subsequent reinnervation of epidermal nerve fibers: correlation with sensory function*. J Neurosci, 1998. **18**(21): p. 8947-59.
53. Lynn, B., *Capsaicin: actions on nociceptive C-fibres and therapeutic potential*. Pain, 1990. **41**(1): p. 61-9.
54. Holzer, P., *Capsaicin: cellular targets, mechanisms of action, and selectivity for thin sensory neurons*. Pharmacol Rev, 1991. **43**(2): p. 143-201.
55. Smyth, K., et al., *Prevalence of and risk factors for HIV-associated neuropathy in Melbourne, Australia 1993-2006*. Hiv Medicine, 2007. **8**(6): p. 367-373.
56. Herzberg, U. and J. Sagen, *Peripheral nerve exposure to HIV viral envelope protein gp120 induces neuropathic pain and spinal gliosis*. J Neuroimmunol, 2001. **116**(1): p. 29-39.
57. Oh, S.B., et al., *Chemokines and glycoprotein 120 produce pain hypersensitivity by directly exciting primary nociceptive neurons*. J Neurosci, 2001. **21**(14): p. 5027-35.
58. Zheng, W., et al., *Glial TNF $\alpha$  in the spinal cord regulates neuropathic pain induced by HIV gp120 application in rats*. Mol Pain, 2011. **7**: p. 40.
59. Acharjee, S., et al., *HIV-1 viral protein R causes peripheral nervous system injury associated with in vivo neuropathic pain*. FASEB J, 2010. **24**(11): p. 4343-53.
60. Wallace, V.C., et al., *Pharmacological, behavioural and mechanistic analysis of HIV-1 gp120 induced painful neuropathy*. Pain, 2007. **133**(1-3): p. 47-63.
61. Wallace, V.C., et al., *Characterization of rodent models of HIV-gp120 and anti-retroviral-associated neuropathic pain*. Brain, 2007. **130**(Pt 10): p. 2688-702.
62. Martin, C., et al., *Antiretroviral therapy may improve sensory function in HIV-infected patients: a pilot study*. Neurology, 2000. **54**(11): p. 2120-7.
63. Schifitto, G., et al., *Incidence of and risk factors for HIV-associated distal sensory polyneuropathy*. Neurology, 2002. **58**(12): p. 1764-1768.
64. Schifitto, G., et al., *Markers of immune activation and viral load in HIV-associated sensory neuropathy*. Neurology, 2005. **64**(5): p. 842-8.
65. Simpson, D.M., et al., *Peptide T in the treatment of painful distal neuropathy associated with AIDS: results of a placebo-controlled trial*. The Peptide T Neuropathy Study Group. Neurology, 1996. **47**(5): p. 1254-9.
66. Kiebertz, K., et al., *A randomized trial of amitriptyline and mexiletine for painful neuropathy in HIV infection*. AIDS Clinical Trial Group 242 Protocol Team. Neurology, 1998. **51**(6): p. 1682-8.
67. Shlay, J.C., et al., *Acupuncture and amitriptyline for pain due to HIV-related peripheral neuropathy: a randomized controlled trial*. Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS. Jama, 1998. **280**(18): p. 1590-5.
68. Schifitto, G., et al., *A placebo-controlled study of memantine for the treatment of human immunodeficiency virus-associated sensory neuropathy*. J Neurovirol, 2006. **12**(4): p. 328-331.
69. Evans, S.R., et al., *A randomized trial evaluating Prosaptide for HIV-associated sensory neuropathies: use of an electronic diary to record neuropathic pain*. PLoS ONE, 2007. **2**(6): p. e551.
70. Estanislao, L., et al., *A randomized controlled trial of 5% lidocaine gel for HIV-associated distal symmetric polyneuropathy*. J Acquir Immune Defic Syndr, 2004. **37**(5): p. 1584-6.
71. Paice, J.A., et al., *Topical capsaicin in the management of HIV-associated peripheral neuropathy*. J Pain Symptom Manage, 2000. **19**(1): p. 45-52.
72. Simpson, D.M., et al., *A placebo-controlled trial of lamotrigine for painful HIV-associated neuropathy*. Neurology, 2000. **54**(11): p. 2115-9.
73. La Spina, I., et al., *Gabapentin in painful HIV-related neuropathy: a report of 19 patients, preliminary observations*. Eur J Neurol, 2001. **8**(1): p. 71-5.
74. Newsham, G., *HIV neuropathy treated with gabapentin*. AIDS, 1998. **12**(2): p. 219-21.
75. Backonja, M., et al., *Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus: a randomized controlled trial*. JAMA, 1998. **280**(21): p. 1831-6.
76. Rowbotham, M., et al., *Gabapentin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized controlled trial*. JAMA, 1998. **280**(21): p. 1837-42.
77. Eden, A., et al., *Immune activation of the central nervous system is still present after >4 years of effective highly active antiretroviral therapy*. J Infect Dis, 2007. **196**(12): p. 1779-83.
78. Letendre, S., et al., *Validation of the CNS Penetration-Effectiveness rank for quantifying antiretroviral penetration into the central nervous system*. Arch Neurol, 2008. **65**(1): p. 65-70.
79. Kolson, D.L., E. Lavi, and F. Gonzalez-Scarano, *The effects of human immunodeficiency virus in the central nervous system*. Adv Virus Res, 1998. **50**: p. 1-47.

80. Lehmann, H.C., et al., *Mitochondrial dysfunction in distal axons contributes to human immunodeficiency virus sensory neuropathy*. *Ann Neurol*, 2011. **69**(1): p. 100-10.
81. Cupler, E.J., et al., *Early features of zidovudine-associated myopathy: histopathological findings and clinical correlations*. *Acta Neuropathol (Berl)*, 1995. **90**(1): p. 1-6.
82. Cherry, C.L., et al., *Exposure to dideoxynucleosides is reflected in lowered mitochondrial DNA in subcutaneous fat*. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2002. **30**(3): p. 271-7.
83. Cherry, C.L., et al., *Nucleoside analogues and neuropathy in the era of HAART*. *J Clin Virol*, 2003. **26**(2): p. 195-207.
84. Hahn, K., et al., *Differential effects of HIV infected macrophages on dorsal root ganglia neurons and axons*. *Exp Neurol*, 2008. **210**(1): p. 30-40.
85. Zhang, K., et al., *Human immunodeficiency virus type 1 envelope-mediated neuronal death: uncoupling of viral replication and neurotoxicity*. *J Virol*, 2003. **77**(12): p. 6899-912.
86. Melli, G., et al., *Spatially distinct and functionally independent mechanisms of axonal degeneration in a model of HIV-associated sensory neuropathy*. *Brain*, 2006. **129**(Pt 5): p. 1330-1338.
87. Buki, A., et al., *Cytochrome c release and caspase activation in traumatic axonal injury*. *J Neurosci*, 2000. **20**(8): p. 2825-34.
88. Apostolski, S., et al., *The gp120 glycoprotein of human immunodeficiency virus type 1 binds to sensory ganglion neurons*. *Ann Neurol*, 1993. **34**(6): p. 855-63.
89. Apostolski, S., et al., *Complement dependent cytotoxicity of sensory ganglion neurons mediated by the gp120 glycoprotein of HIV-1*. *Immunol Invest*, 1994. **23**(1): p. 47-52.
90. Keswani, S.C., et al., *Schwann cell chemokine receptors mediate HIV-1 gp120 toxicity to sensory neurons*. *Ann.Neurol.*, 2003. **54**(3): p. 287-296.
91. Mattson, M.P., N.J. Haughey, and A. Nath, *Cell death in HIV dementia*. *Cell Death Differ*, 2005. **12 Suppl 1**: p. 893-904.
92. Hahn, K., et al., *Collateral sprouting of human epidermal nerve fibers following intracutaneous axotomy*. *J.Peripher.Nerv.Syst.*, 2006. **11**(2): p. 142-147.
93. Hahn, K., et al., *Impaired reinnervation in HIV infection following experimental denervation*. *Neurology*, 2007. **68**(16): p. 1251-6.
94. Ebenezer, G.J., et al., *Altered cutaneous nerve regeneration in a simian immunodeficiency virus / macaque intracutaneous axotomy model*. *J Comp Neurol*, 2009. **514**(3): p. 272-83.
95. Hahn, K., et al., *A placebo-controlled trial of gabapentin for painful HIV-associated sensory neuropathies*. *J Neurol*, 2004. **251**(10): p. 1260-6.
96. Simpson, D.M., et al., *Lamotrigine for HIV-associated painful sensory neuropathies: a placebo-controlled trial*. *Neurology*, 2003. **60**(9): p. 1508-14.
97. Youle, M. and M. Osio, *A double-blind, parallel-group, placebo-controlled, multicentre study of acetyl L-carnitine in the symptomatic treatment of antiretroviral toxic neuropathy in patients with HIV-1 infection*. *HIV Med*, 2007. **8**(4): p. 241-50.
98. Simpson, D.M., S. Brown, and J. Tobias, *Controlled trial of high-concentration capsaicin patch for treatment of painful HIV neuropathy*. *Neurology*, 2008. **70**(24): p. 2305-13.
99. Abrams, D.I., et al., *Cannabis in painful HIV-associated sensory neuropathy: a randomized placebo-controlled trial*. *Neurology*, 2007. **68**(7): p. 515-21.
100. Wernicke, J.F., et al., *A randomized controlled trial of duloxetine in diabetic peripheral neuropathic pain*. *Neurology*, 2006. **67**(8): p. 1411-20.
101. Hahn, K. and I.W. Husstedt, *[HIV-associated neuropathies]*. *Nervenarzt*, 2010. **81**(4): p. 409-17.
102. Hao, S., *The Molecular and Pharmacological Mechanisms of HIV-Related Neuropathic Pain*. *Curr Neuropharmacol*, 2013. **11**(5): p. 499-512.
103. Bhangoo, S.K., et al., *CXCR4 chemokine receptor signaling mediates pain hypersensitivity in association with antiretroviral toxic neuropathy*. *Brain Behav Immun*, 2007. **21**(5): p. 581-91.
104. Bhangoo, S.K., et al., *Increased chemokine signaling in a model of HIV1-associated peripheral neuropathy*. *Mol Pain*, 2009. **5**: p. 48.
105. Huang, W., et al., *Mechanical Allodynia Induced by Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor Is Suppressed by p55TNFSR Mediated by Herpes Simplex Virus Vector Through the SDF1 alpha/CXCR4 System in Rats*. *Anesth Analg*, 2014. **118**(3): p. 671-80.
106. Letendre, S., *Correlates of CSF viral loads in 1221 volunteers of the CHARTER cohort*, in *17th Conference on retroviruses and opportunistic Infections*. 2010: San Francisco.
107. Brew, B.J., et al., *Factors in AIDS dementia complex trial design: results and lessons from the abacavir trial*. *PLoS Clin Trials*, 2007. **2**(3): p. e13.
108. Marra, C.M., et al., *Impact of combination antiretroviral therapy on cerebrospinal fluid HIV RNA and neurocognitive performance*. *Aids*, 2009. **23**(11): p. 1359-66.

109. Joska, J.A., et al., *Does highly active antiretroviral therapy improve neurocognitive function? A systematic review.* J Neurovirol, 2010. **16**(2): p. 101-14.
110. Letendre, S.L., et al., *Enhancing antiretroviral therapy for human immunodeficiency virus cognitive disorders.* Ann Neurol, 2004. **56**(3): p. 416-23.
111. Nath, A., et al., *Evolution of HIV dementia with HIV infection.* Int Rev Psychiatry, 2008. **20**(1): p. 25-31.
112. Cysique, L.A., et al., *Dynamics of cognitive change in impaired HIV-positive patients initiating antiretroviral therapy.* Neurology, 2009.
113. Wojna, V. and A. Nath, *Challenges to the diagnosis and management of HIV dementia.* AIDS Read, 2006. **16**(11): p. 615-6, 621-4, 626, 629-32.
114. Gisslen, M., et al., *Defining and evaluating HIV-related neurodegenerative disease and its treatment targets: a combinatorial approach to use of cerebrospinal fluid molecular biomarkers.* J Neuroimmune Pharmacol, 2007. **2**(1): p. 112-9.
115. Chang, L., et al., *Highly active antiretroviral therapy reverses brain metabolite abnormalities in mild HIV dementia.* Neurology, 1999. **53**(4): p. 782-9.
116. Anthony, I.C., et al., *Influence of HAART on HIV-related CNS disease and neuroinflammation.* J Neuropathol Exp Neurol, 2005. **64**(6): p. 529-36.
117. Green, D.A., et al., *Brain deposition of beta-amyloid is a common pathologic feature in HIV positive patients.* Aids, 2005. **19**(4): p. 407-11.
118. Ciccarelli, N., et al., *Efavirenz associated with cognitive disorders in otherwise asymptomatic HIV-infected patients.* Neurology, 2011. **76**(16): p. 1403-9.

### **Erklärung gemäß § 4 Abs. 3 (k) der HabOMED der Charité**

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde.
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden.
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Berlin, den 2.6. 2014

Dr. med. K. Hahn