Neuropsychiatrie, Band 4, Heft 1/1990, S. 1-4

587

Neuro-AIDS – eine Pandemie der Zukunft?

F. GERSTENBRAND und P. POHL

Neurologische Universitätsklinik (Vorstand: Univ.-Prof. Dr. F. Gerstenbrand), Innsbruck

Neuro-AIDS – eine Pandemie der Zukunft? Der Befall des Nervensystems durch das Human Immunodeficiency Virus (HIV) ist in vielen Fällen von zentraler Bedeutung. Die biologischen Ähnlichkeiten des HIV mit Erregern anderer Slow-Virus-Erkrankungen des Zentralnervensystems geben zu berechtigten Befürchtungen einer künftigen Neuro-AIDS-Pandemie Anlaß.

Schlüsselwörter: Neuro-AIDS – Epidemiologie – Slow-Virus-Erkrankungen.

Neuro-AIDS – a future pandemic? Involvement of the nervous system by the human immunodeficiency virus frequently plays an important role in the course of AIDS. The biological similarity between HIV and other infectious agents causing slow-virus-diseases of the central nervous system supports the suggestion of a self-sustaining neuro-AIDS pandemic.

Key words: Neuro-AIDS – epidemiology – slow-virus-diseases.

Einleitung

Hätte man im Jahre 1980 den heutigen Kenntnisstand über die AIDS-Epidemie Infektiologen vorgetragen, wäre man der Phantasterei bezichtigt worden. Wahrscheinlich hätte man bereits die hypothetische Möglichkeit einer solchen Pandemie bestritten. Die AIDS-Epidemie war zu diesem Zeitpunkt allerdings bereits in vollem Gange, und innerhalb von 9 Jahren hat sich AIDS von einer unbekannten Krankheit zu einem weltweiten Gesundheitsproblem entwickelt. Der Terminus AIDS ist historisch entstanden und bezeichnet die Endphase einer Infektionskrankheit, die durch das Human Immunodeficiency Virus Typ 1 (HIV-1) [7] hervorgerufen wird. Die ersten Bezeichnungen für den Erreger waren waren LAV [2] bzw. HTLV-III [10]. In ihrer Gesamtheit wird die Krankheit heute HIV-1-Infektion genannt. Neben HIV-1 sind noch HIV-2 und HTLV-1 als für das Nervensystem nosogene Retroviren zu nennen [18, 20] (letzteres wird als der Erreger der tropischen spastischen Paraparese angesehen). Genau genommen werden 3 aufeinander folgende Epidemien unterschieden:

- Die 1. Epidemie ist die Infektion mit dem HIV-1, welche bereits Mitte der 70er-Jahre pandemisch war und unbemerkt verlief. Retrospektive Analysen konnten erste sporadische HIV-1-Infektionen in Zaire im Jahre 1959 feststellen [4].
- Die 2. Epidemie ist die Erkrankung AIDS, die zum ersten Mal 1981 in den USA beschrieben wurde [6] und ebenfalls pandemisch verläuft.
- Die 3. Epidemie ist die Summe der ökonomischen, politischen, sozialen und Folgen der ersten beiden Epidemien [25].

1. Epidemie: die Infektion mit HIV

Die Übertragungswege für HIV sind im wesentlichen geklärt. In erster Linie wird es durch sexuelle Kontakte weitergegeben, daneben sind parenterale Infektion durch Blut, Blutprodukte oder kontaminierte Injektionsbestecke sowie die diaplazentare Übertragung von Bedeutung. Der jährliche Zuwachs an HIV-Infizierten in Österreich hat sich – wie in Abbildung 1 zu ersehen – in den Jahren 1988 und 1989 auf einem unteren Niveau stabilisiert (ähnliche Beobachtungen konnten auch in der BRD gemacht werden). Einzuräumen ist allerdings, daß es sich bei allen getesteten Personen um Freiwillige handelt, deren Untersuchungswilligkeit im Laufe der Jahre natürlich Änderungen unterworfen sein kann. Es sind daher voreilige Schlüsse nicht angebracht. Die Risikogruppe der i.v. Drogenabhängigen nimmt bei den Neuinfizierten in Österreich, (wie auch in den USA und der BRD) (Tab. 1) eine Spitzenposition ein. Dieser Tatsache kommt größte Bedeutung zu, da damit die Probleme "heterosexuelle Übertragung" und "AIDS im Kindesalter" direkt verknüpft sind.

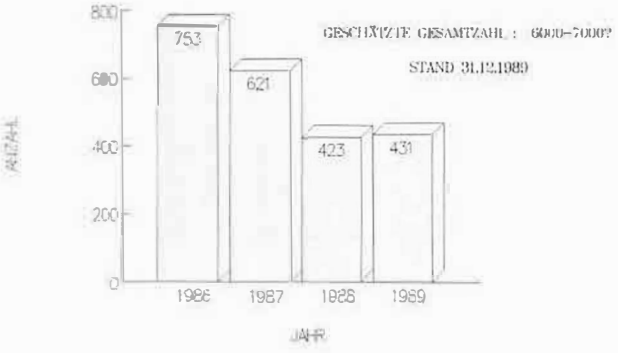

Abb. 1 Zuwachs an HIV-Infektionen in Österreich.

Tab. 1 Prävalenz der HIV-1-Infektion.

Homosexuelle		
USA	35%*	1985/87 [1]
BRD	15%	1985/86 [2]
* (12%–70%)		
i.v. Drogenabhängige		
USA	60%	1986/87 [3]
Berlin-West	67,4%	1986 [4]

[1] = [5], [2] = [11], [3] = [3], [4] = [13]

Ungeklärt sind die epidemiologischen Auswirkungen einer Verlaufsvariante, bei der die HIV-Infektion nur durch Amplifikation des Virusgenoms mittels Polymerase Chain Reaction (PCR) gesichert werden kann, HIV-spezifische Antikörper jedoch erst 2–4 Jahre später nachweisbar sind [14, 17].

2. Epidemie: die AIDS-Erkrankung

Die Statistik der AIDS-Erkrankungen in Österreich weist einen stetigen Anstieg seit 1983 auf (Abb. 2). Die Verdoppelungszeiten von anfangs etwa 8 Monaten haben sich auf ca. 1 Jahr verlängert. Weltweit waren der WHO am 1. Juni 1990 263051 AIDS-Fälle aus 156 Ländern offiziell bekannt, für das Jahr 2000 werden 5 Millionen AIDS-Fälle (30 Millionen HIV-Infizierte) erwartet.

Zu Beginn der Epidemie wurde die Inkubationszeit von AIDS und damit die Manifestationsrate weit unterschätzt. Nach derzeit vorliegenden Daten entwickeln innerhalb von 9 Jahren 42% der HIV-Infizierten das Vollbild von AIDS (Abb. 3).

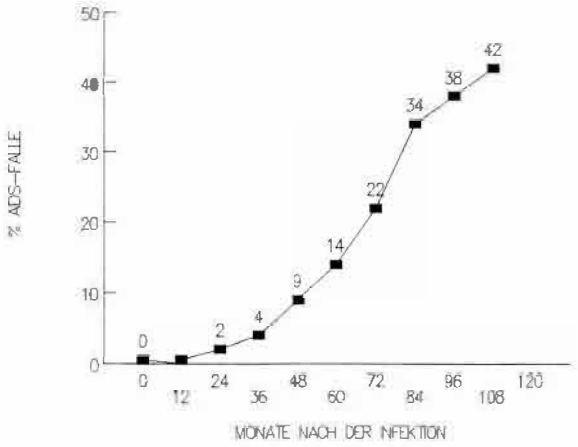

Abb. 3 AIDS-Manifestationsrate in Abhängigkeit von der Zeit.

3. Epidemie: ökonomische, soziale und politische Folgen

Von der "3. Epidemie" seien hier nur die ökonomischen Folgen am Beispiel der Schweiz erwähnt (Abb. 4). Dort wird der Anstieg der persönlichen (= medizinischen und pflegerischen) Behandlungskosten von 4,8 Millionen SFR (1986) auf 60,2 Millionen SFR (1991) von den volkswirtschaftlichen Gesamtkosten (1991: 541,1 Millionen SFR) weit übertroffen werden [25].

Pandemie Neuro-AIDS?

Nach derzeitigen Schätzungen ist in etwa 40–60% der Patienten mit neurologischen Komplikationen im Rahmen der HIV-Infektionen zu rechnen (bei der Obduktion weisen sogar 70–90% der Fälle neuropathologische Veränderungen auf) [1, 19, 21, 26, 32]. Neben den sekundären, durch die Immundefizienz bedingten Manifestationen (opportunistische Infektionen, Neoplasien) kommt den primären, durch HIV-1 direkt bedingten Manifestationen besondere Bedeutung zu, da sich

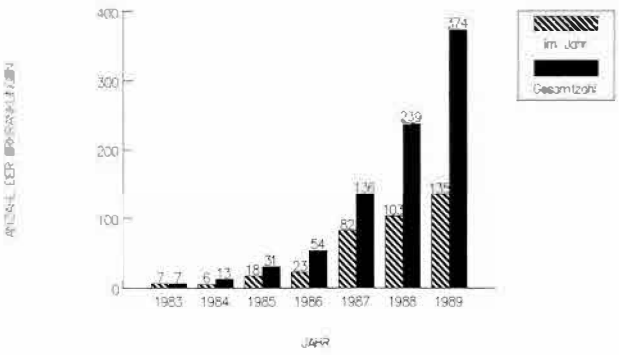

Abb. 2 AIDS-Kranke, amtlich gemeldet in Österreich.

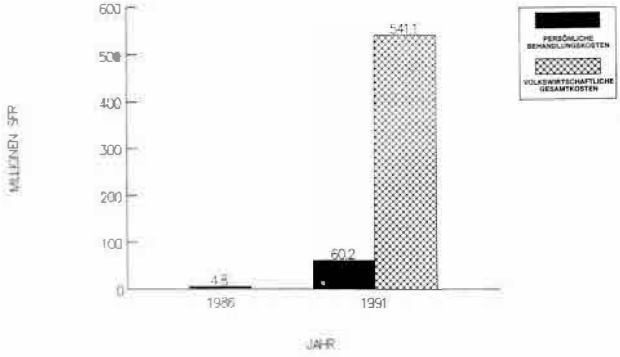

Abb. 4 AIDS – Kostenprognose Schweiz 1991.

Tab. 2 Postulierte pathogenetische Wirkungen des HIV-1 im Nervensystem [8].

Zelltypen	Wechselwirkung des HIV	pathophysiologische Folge
Makrophagen Mikrogliazellen	intrazelluläre HIV-Replikation	Einschleusung ins Nervensystem ("trojanisches Pferd")
	Bildung vielkerniger Riesenzellen	Persistenz im Nervensystem ("Reservoir")
Kapillarendothelien	Zellzerstörung?	Störung Blut-Liquorschranke vakuoläre Veränderungen
Neurone Gliazellen	passiv: Zellzerstörung durch proteolytische Enzyme und Chemotaxis ("innocent bistander")	fokale Nekrosen in Entzündungsarealen
		Hirnschwund
	aktiv: Virusaufnahme durch CD4-Rezeptoren	
Neurone	Besetzung der CD4-Rezeptoren (gleich Neuropeptid-Rezeptoren) durch gp 120	kompetitive Hemmung endogener Neuropeptide Hirnschwund bzw. kein Hirnwachstum
Oligodendrozyten	Zellbefall u. -zerstörung	Entmarkungsherde

mittlerweile gezeigt hat, daß die Langzeitprognose der HIV-Infektion in vielen Fällen durch den Befall des Nervensystems bestimmt wird. Die AIDS-Enzephalopathie (eine sogenannte primäre Manifestation) stellt die häufigste neurologische Komplikation überhaupt dar (neuroepidemiologischen Schätzungen zufolge wird die AIDS-Enzephalopathie in den USA im Jahre 1991 inzidenzmäßig vor der multiplen Sklerose rangieren [30]). Es handelt sich bei der AIDS-Enzephalopathie um eine progrediente, subkortikale Demenz, der auch motorische Störungen assoziiert sind [22, 23, 28]. Aus dieser Syndromen-Kombination hat sich der (mittlerweile umstrittene) Begriff "AIDS-Demenz-Komplex" abgeleitet, der neuerdings durch den Terminus "chronische HIV-Enzephalitis" ersetzt wird [27].

Zahlreiche Befunde sprechen für eine frühe Invasion des Nervensystems durch das HIV [29]. HI-Viren lassen sich aus Gehirn und Liquor infizierter Patienten isolieren [26, 29]. Bereits 1983 gelang es D.C. Gajdusek, die HIV-Infektion durch Inokulation von Gehirngewebe infizierter Patienten auf Schimpansen zu übertragen [9]. Der Angriff des HIV auf das Nervensystem ist multimodal: neben entzündlichen Veränderungen spielen immunpathologische und metabolische (möglicherweise auch genetische) Faktoren eine entscheidende Rolle (Tab. 2).

Das HIV ist ein Lentivirus, welches große morphologische und genetische Ähnlichkeiten mit dem Visna-Maedi-Virus und dem Caprine-Arthritis-Enzephalitis-Virus [22] aufweist, die beim Schaf bzw. der Ziege progrediente Enzephalopathien hervorrufen. Daneben wurden auch Parallelitäten mit dem Scrapie-Agent festgestellt [12, 15], dem Erreger einer weiteren progredienten Enzephalopathie des Zentralnervensystems bei Schafen. Hieraus leitet sich die Vorstellung ab, daß das HIV nach dem Muster einer Slow-Virus-Erkrankung für längere Zeit im ZNS latent bleibt, um zu einem späteren Zeitpunkt neuro-psychiatrische Symptome hervorzurufen [16], wobei in Analogie zu anderen Slow-Virus-Krankheiten mit einer Latenzzeit von 2–30 Jahren (durchschnittlich 15 Jahre) gerechnet wird.

Es ist also nicht unberechtigt, wenn man sich der pessimistischen Meinung von John Seale anschließt: "A new virus which...produces a slow virus encephalopathy after a mean incubation period of many years, would produce a self-sustaining epidemic. Indeed, it would produce a lethal pandemic throughout the crowded cities and villages of the third world of a magnitude unparalleled in human history. That is what AIDS virus is now doing" [31].

LITERATUR

[1] *Anders K.H. et al.:* The neuropathology of AIDS. UCLA experience and review. Am. J. Pathol. *124*, 537-558 (1986).

[2] *Barre-Sinoussi F. et al.:* Isolation of an T lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). Science *220*, 868-871 (1983).

[3] *Battjes R.J., R. Pickens:* HIV infection among Intravenous Drug Abusers (IVDAs) in five U.S. cities. IV. Intern. Conference on AIDS, Stockholm 1988, Abstr. Nr. 4523.

[4] *Biggar R.J.:* The AIDS problem in Africa. Lancet *I*, 79-83 (1986).

[5] *Cannon R.O. et al.:* Seroprevalence of HIV in individuals attending STD clinics in the USA. IV. Intern. Conference on AIDS, Stockholm 1988, Abstr. Nr. 4550.

[6] *CDC:* Pneumocystis Carinii Pneumonia – Los Angeles. MMWR 30, 250 (1981).

[7] *Coffin J. et al.:* Human immunodeficiency virus. Science *232*, 697 (1986).

[8] *Diederich N., U.H. Peters, A. Karenberg:* Warum befällt das Human Immunodeficiency Virus (HIV) das Nervensystem? Fortschr. Neurol. Psychiat. *57*, 223-227 (1989).

[9] *Gajdusek D.C. et al.:* Infection of chimpanzees by human T-lymphotropic retroviruses in brain and other tissues from AIDS patients. Lancet *I*, 55-56 (1985).

[10] *Gallo R.C. et al.:* Frequent detection and isolation of cytopathic retroviruses (HTLV III) from patients with AIDS and risk for AIDS. Science *224*, 500-503 (1984).

[11] *Görgens K., N. Kathke, H. Krahnke:* Erfahrungen und Ergebnisse der "Anonymen AIDS-Beratungsstelle" der Gesundheitsbehörde der Landeshauptstadt München. AIDS-Forschung 2, 104-109 (1987).

[12] *Goldwater P.N. et al.:* Structures resembling scrapie-associated fibrils in AIDS encephalopathy. Lancet *II*, 447-448 (1985).

[13] *Harms G. et al.:* HIV-Antikörperprävalenz bei Berliner i.v.-Drogenabhängigen. AIDS-Forschung *2*, 392-393 (1987).

[14] *Haseltine W.A.:* Silent HIV infections. New Engl. J. Med. *320*, 1487-1489 (1989).

[15] *Haseltine W.A., R. Patarca:* AIDS virus and scrapie agent share protein. Nature *323*, 115-116 (1986).

[16] *Ho D.D., R.J. Pomerantz, J.C. Kaplan:* Pathogenesis of infection with human immunodeficiency virus. New Engl. J. Med. *317*, 278-286 (1987).

[17] *Imagawa D.T. et al.:* Human immunodeficiency virus type 1 infection in homosexual men who remain seronegative for prolonged periods. New Engl. J. Med. *320*, 1458-1462 (1989).

[18] *Klemm E. et al.:* HIV-II infection with initial neurological manifestation. J. Neurol. *235*, 304-307 (1988).

[19] *Koppel B.S. et al.:* Central nervous system involvement in patients with acquired immune deficiency syndrome. Acta. Neurol. Scand. *71*, 337-353 (1985).

[20] *Koprowski H., E. DeFreitas:* HTLV-I and chronic nervous diseases: present status and a look in the future. Ann. Neurol. *23*, (Suppl.) S166-S170 (1988).

[21] *Levy R.M., D.E. Bredesen, M.L. Rosenblum:* Neurological manifestations of the acquired immune deficiency syndrome (AIDS): experience at UCSF and review of the literature. J. Neurosurg. *62*, 475-495 (1985).

[22] *Narayan O., S. Kennedy-Stoskopf, M.C. Zink:* Lentivirus-Host Interactions: Lessons from Visna and Caprine Arthritis-Encephalitis Viruses. Ann. Neurol. *23*, (Suppl.), S95-S100 (1988).

[23] *Navia B.A., E.S. Cho, C.K. Petito, R.W. Price:* The AIDS dementia complex: II. Neuropathology. Ann. Neurol. *19*, 525-535 (1986).

[24] *Navia B.A., B.D. Jordan, R.W. Price:* The Aids dementia complex: I. Clinical features. Ann. Neurol. *19*, 517-524 (1986).

[25] *Pedergnana M., H. Schmid, W.P. Wartburg:* AIDS. Zur Entwicklung in der Schweiz bis 1995. Huber, Bern 1988.

[26] *Petito C.K. et al.:* Neuropathology of acquired immunodeficiency syndrome (AIDS): an autopsy review. J. Neuropathol. Exp. Neurol. *45*, 635-646 (1986).

[27] *Poser S. et al.:* Chronic HIV encephalitis – II. Clinical aspects. Klin. Wochenschr. *66*, 26-31 (1988).

[28] *Price R.W., B.J. Brew:* The AIDS dementia complex. J. Infect. Dis. *158*, 1079-1083 (1988).

[29] *Resnick L., J.R. Berger, P. Shapshak, W.W. Tourtellotte:* Early penetration of the blood-brain-barrier by HIV. Neurology *38*, 9-14 (1988).

[30] *Rosenblum M., R.M. Levy, D.E. Bredesen:* Overview of AIDS and the nervous system. In: Rosenblum M., R.M. Levy, D.E. Bredesen: AIDS and the nervous system. Raven Press, New York 1988, 1-12.

[31] *Seale J.:* AIDS virus infection: prognosis and transmission. J. Roy. Soc. Med. *78*, 613-615 (1985).

[32] *Snider W.D. et al.:* Neurological complications of acquired immune deficiency syndrome: analysis of 50 patients. Ann. Neurol. *14*, 403-418 (1983).

Univ.-Prof. Dr. med. F. Gerstenbrand
Anichstraße 35
A-6020 Innsbruck

570

Sonderdruck aus

Neuro-psychiatrie

Klinik, Diagnostik, Therapie und Rehabilitation

Organ der Gesellschaft
österreichischer Nervenärzte und Psychiater

Dustri-Verlag Dr. Karl Feistle
München-Deisenhofen