

**Aus der Universitätsklinik für Infektiologie, Inselspital Bern**

**Direktor : Prof. Dr. med. Hansjakob Furrer**

**Arbeit unter der Leitung von PD Dr. med. Parham Sendi**

**HIV-assoziierte Neuritis des  
Nervus vestibulocochlearis  
Fallbeschreibung  
und  
systematische Literaturanalyse  
der HIV-assoziierten Polyneuropathien**

**Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde der  
Humanmedizin  
der Medizinischen Fakultät der Universität Bern**

**vorgelegt von  
Marisa Christina Molinaro  
von Disentis/Mustér GR**

Originaldokument gespeichert auf dem Webserver der Universitätsbibliothek Bern



Dieses Werk ist unter einem  
Creative Commons Namensnennung-Keine kommerzielle Nutzung-Keine Bearbeitung 2.5  
Schweiz Lizenzvertrag lizenziert. Um die Lizenz anzusehen, gehen Sie bitte zu  
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.5/ch/> oder schicken Sie einen Brief an Crea-  
tive Commons, 171 Second Street, Suite 300, San Francisco, California 94105, USA.

## Urheberrechtlicher Hinweis

Dieses Dokument steht unter einer Lizenz der Creative Commons Namensnennung-Keine kommerzielle Nutzung-Keine Bearbeitung 2.5 Schweiz.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.5/ch/>

**Sie dürfen:**



dieses Werk vervielfältigen, verbreiten und öffentlich zugänglich machen

**Zu den folgenden Bedingungen:**



**Namensnennung.** Sie müssen den Namen des Autors/Rechteinhabers in der von ihm festgelegten Weise nennen (wodurch aber nicht der Eindruck entstehen darf, Sie oder die Nutzung des Werkes durch Sie würden entlohnt).



**Keine kommerzielle Nutzung.** Dieses Werk darf nicht für kommerzielle Zwecke verwendet werden.



**Keine Bearbeitung.** Dieses Werk darf nicht bearbeitet oder in anderer Weise verändert werden.

Im Falle einer Verbreitung müssen Sie anderen die Lizenzbedingungen, unter welche dieses Werk fällt, mitteilen.

Jede der vorgenannten Bedingungen kann aufgehoben werden, sofern Sie die Einwilligung des Rechteinhabers dazu erhalten.

Diese Lizenz lässt die Urheberpersönlichkeitsrechte nach Schweizer Recht unberührt.

Eine ausführliche Fassung des Lizenzvertrags befindet sich unter <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.5/ch/legalcode.de>

**Von der Medizinischen Fakultät der Universität Bern auf Antrag der  
Dissertationskommission als Dissertation genehmigt.**

**Promotionsdatum:**

**Der Dekan der Medizinischen Fakultät:**

# 1 Inhaltsverzeichnis

1	Inhaltsverzeichnis	4
2	Abbildungsverzeichnis	6
3	Tabellenverzeichnis	7
4	Zusammenfassung	8
5	Einleitung	9
5.1	HIV und AIDS	9
5.1.1	Historie	9
5.1.2	Übertragungswege von HIV	9
5.1.3	Der natürliche Verlauf der HIV-Infektion und Stadieneinteilung	10
5.1.3.1	Akute virale Erkrankung oder retrovirales Syndrom	10
5.1.3.2	Chronische Phase oder klinische Latenzphase	11
5.1.3.3	AIDS	11
5.1.3.4	CD4-Verlauf	11
5.1.4	CDC-Klassifizierung	11
5.1.5	Antiretrovirale Therapie	13
5.1.6	Periphere Neuropathie und HIV	14
5.1.7	Thema der Dissertation	15
6	Fallbeschreibung / Case Report	16
6.1	Epikrise	16
6.2	Diagnose	19
6.3	Aufarbeitung der Befunde bezüglich HIV-Infektion	19
6.4	Therapie und Verlauf	19
7	Literatursuche	23
7.1	Ziel	23
7.2	Methoden	23
7.2.1	Fragestellungen der Review	23
7.2.2	Ein- und Ausschlusskriterien	23
7.2.3	Suchstrategie	24
7.2.4	Auswahl geeigneter Studien	26
7.2.5	Datenerfassung	26

7.2.6	Beurteilung der Qualität der Daten	27
7.2.7	Datenauswertung	27
7.2.7.1	Definitionen der Bezeichnungen für die klinischen Ausfallsmuster	28
7.2.7.2	Auswahl der zu untersuchenden Variablen pro Gruppe	28
7.2.7.3	Kennzahlen	29
7.3	Resultate	30
7.3.1	Studien und Datenqualität	30
7.3.2	Publikationsform	31
7.3.3	Epidemiologische und klinische Charakteristika der Gesamtpopulation	32
7.3.3.1	Demographie der Gesamtpopulation	32
7.3.3.2	Latenzzeit der HIV-Erstdiagnose und Manifestation der Neuropathie	33
7.3.4	Beantwortung der Fragen	34
7.3.4.1	Polyradikulopathien (Datenqualität 47.0 Prozent hoch, 35.9 Prozent mittel, 17.1 Prozent tief)	35
7.3.4.2	Distale (sensible) Polyneuropathien (Datenqualität 13.4 Prozent hoch, 30.3 Prozent mittel, 56.3 Prozent tief)	38
7.3.4.3	Mono- und Oligoneuropathien (Datenqualität 28.0 Prozent hoch, 20.0 Prozent mittel, 52.0 Prozent tief)	41
7.3.4.4	Brachiale Neuritiden (Datenqualität 100.0 Prozent hoch)	45
7.3.4.5	Diverse (Datenqualität 25.0 Prozent hoch, 75.0 Prozent tief)	46
7.3.5	Deskriptive Assoziation zwischen Herkunft und klinischen Ausfallsmustern	47
7.3.6	Latenzzeit zwischen der HIV-Erstdiagnose und dem Auftreten der peripheren Neuropathie nach klinischen Ausfallsmustern	48
7.3.7	HIV-Stadien nach klinischen Ausfallsmustern	48
7.3.8	Liquordiagnostik nach klinischen Mustern	50
7.3.9	Therapie, Verlauf und klinische Endpunkte	52
8	Diskussion	56
8.1	Schlussfolgerungen	59
9	Danksagung	60
10	Referenzen	61

## 2 **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1.	CD4-Zahl und Viruslast über die Zeit	10
Abbildung 2.	Reintonaudiometrie vom 13.01.2010	20
Abbildung 3.	Reintonaudiometrie vom 15.04.2011	20
Abbildung 4.	Freifeldaudiogramm vom 21.10.2011, zwei Jahre nach Diagnosestellung mit restitutio ad integrum und 100 Prozent Hörfähigkeit	21
Abbildung 5.	CD4-Zahlen und HIV-RNA im Zeitverlauf nach Einführung der ART	22
Abbildung 6.	Flussdiagramm Literatursuche	25
Abbildung 7.	Herkunft der eingeschlossenen Personen nach Publikationsjahr	30
Abbildung 8.	Anzahl Personen nach Geschlecht, Gesamtpopulation	32
Abbildung 9.	Latenzzeit von der HIV-Erstdiagnose bis zur Manifestation der peripheren Neuropathie	33
Abbildung 10.	Anzahl Personen mit neurologischen Ausfallserscheinungen der Gruppe der Polyradikulopathien nach klinischen Entitäten	36
Abbildung 11.	Anzahl Personen mit neurologischen Ausfallserscheinungen in der Gruppe der distalen (sensiblen) Polyneuropathien nach klinischen Entitäten	39
Abbildung 12.	Anzahl Personen mit neurologischen Ausfallserscheinungen nach betroffenen Nerven in der Gruppe der Mono- und Oligoneuropathien	42
Abbildung 13.	Klinische Ausfallsmuster nach Herkunft	47
Abbildung 14.	Latenzzeit zwischen der HIV - Erstdiagnose (ED) und der Manifestation der peripheren Neuropathie (PNP) nach klinischen Ausfallsmustern	48
Abbildung 15.	Anzahl Personen in den klinischen HIV-Stadien der CDC-Klassifikation nach klinischen Ausfallsmustern	49
Abbildung 16.	CD4-Zahl zum Zeitpunkt der peripheren Neuropathie nach klinischen Ausfallsmustern	50
Abbildung 17.	Durchschnittliche Glucose-, Leukozyten- und Proteinwerte im Liquor nach klinischen Ausfallsmustern	51
Abbildung 18.	Outcome nach klinischen Ausfallsmustern	54

### 3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Beispiele für klinische Manifestationen der HIV-Infektion der Kategorie B	12
Tabelle 2:	AIDS-definierende Krankheiten der Kategorie C	13
Tabelle 3:	Definierte Werte	27
Tabelle 4:	Demographie Gesamtpopulation	32
Tabelle 5:	Demographie Polyradikulopathien	37
Tabelle 6:	HIV-Infektionsstadium nach CDC - Klassifikation Polyradikulopathien	37
Tabelle 7:	Liquordiagnostik Polyradikulopathien	37
Tabelle 8:	Demographie distale (sensible) Polyneuropathien	40
Tabelle 9:	HIV-Infektionsstadium distale (sensible) Polyneuropathie	40
Tabelle 10:	Demographie Mono- und Oligoneuropathien	42
Tabelle 11:	HIV-Infektionsstadium Mono- und Oligoneuropathien	43
Tabelle 12:	Liquordiagnostik Mono- und Oligoneuropathien	44
Tabelle 13:	Demographie brachiale Neuritiden	45
Tabelle 14:	HIV-Infektionsstadium brachiale Neuritiden	45
Tabelle 15:	Demographie Diverse	46
Tabelle 16:	HIV- Infektionsstadium Diverse	46
Tabelle 17:	Durchschnittswerte Krankheitsverlauf nach klinischen Ausfallsmustern	53

## 4 Zusammenfassung

Die Polyneuropathien sind Komplikationen der Infektion mit dem Human-Immunodeficiency-Virus (HIV). Dazu gehören Polyradikulopathien, distale (sensible) Polyneuropathien, Mono- und Oligoneuropathien und brachiale Neuritiden. Selten gibt es Formen, die sich nicht kategorisieren lassen. In dieser Dissertation präsentieren wir einen aussergewöhnlichen Fall einer bilateralen Neuritis des Nervus vestibulocochlearis (N. vestibulocochlearis). In einer ausgedehnten Literaturrecherche ist das erst der dritte beschriebene Fall. Gleichzeitig wurde die Literaturrecherche genutzt, um epidemiologische, klinische und laborchemische Parameter der HIV-assoziierten Polyneuropathien zu analysieren. Dazu wurden Daten von 539 Patientinnen aus 67 Publikationen extrahiert und ausgewertet. Die Daten wurden bezüglich ihrer Qualität gewertet, um den Schlussfolgerungen eine Gewichtung zu geben. Die Literaturanalyse ergab, dass die meisten Daten zu HIV-assoziierten – und bezüglich antiretroviraler Therapie (ART) naiven – Polyneuropathien von afrikanischen Patienten stammen. Die meisten europäischen und nordamerikanischen Studien zu diesem Thema wurden vor 1996 publiziert. Polyradikulopathien präsentieren sich typischerweise früh und distale (sensible) Polyneuropathien spät in der HIV-Krankheit. Das Guillain-Barré-Syndrom war das häufigste Krankheitsbild der Polyradikulopathien. Die häufigste Präsentation distaler Polyneuropathien sind Sensibilitätsausfälle an den unteren Extremitäten. Bei den Mono- und Oligoneuropathien hat ein Grossteil der Personen Mononeuropathien, wobei der N. facialis am häufigsten betroffen ist. Die Rolle der ART zur Erholung der Neuropathien konnte nicht beurteilt werden. Unter den HIV-assoziierten Polyneuropathien haben die distalen (sensiblen) Polyneuropathien die schlechtere und die Polyradikulopathien und Mono- oder Oligoneuropathien die bessere Prognose bezüglich Erholung.

## **5 Einleitung**

### **5.1 HIV und AIDS**

#### **5.1.1 Historie**

Als 1981 das Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS) erstmals beschrieben wurde, galt AIDS als eine unweigerlich tödliche Krankheit ohne bekannten Auslöser. Das Syndrom war erstmals in Erscheinung getreten, als Ende der 1970er und Anfang der 1980er Jahre plötzlich eine ungewöhnliche Häufung von bis dahin seltenen Erkrankungen wie das Kaposi-Sarkom oder die Pneumocystis-carinii-Pneumonie bei ansonsten jungen, gesunden Menschen auftrat [1, 2]. Anfangs waren vor allem Männer, die Sex mit Männern hatten, und Drogenabhängige von AIDS betroffen. Die Krankheit selbst, wie auch die vorwiegend betroffenen Personengruppen waren bis in die 1990er Jahre (und zum Teil heute noch) stark stigmatisiert [3]. Die Ursache der Krankheit wurde unter anderem in den verschiedenen Lebensstilen gesucht, bis 1983 das Humane Immunschwäche Virus-1 (HIV-1) und 1986 das Humane Immunschwäche Virus-2 (HIV-2) als auslösende Erreger von AIDS identifiziert werden konnten [4, 5]. Bereits 1987 wurde die erste antiretrovirale Substanz (Azidothymidin [AZT] oder auch Zidovudin genannt) in der Behandlung von HIV-Infektionen eingesetzt [6]. Als Monotherapie reichte AZT jedoch nicht aus, um die Virusvermehrung dauerhaft zu unterdrücken [6]. Erst mit der Entwicklung weiterer antiretroviraler Medikamente wurde HIV zu einer chronischen Krankheit, die sich effektiv und dauerhaft supprimieren lässt [7]. Bis heute ist die Zahl der Menschen, die mit HIV infiziert sind, weltweit auf schätzungsweise 35 Millionen gestiegen [8]. Jährlich kommen rund 2.3 Millionen Neuinfektionen dazu [8]. In der Schweiz sind etwa 0,3 Prozent der Bevölkerung, das heisst knapp 25'000 Personen, mit HIV infiziert [9-11]. Im Jahr 2013 wurden 575 Fälle neu diagnostiziert [12]. Dank der neuen Therapiekonzepte ist in den letzten 20 Jahren die Lebenserwartung deutlich angestiegen [13]. Dabei scheint – bei guter Therapieverträglichkeit und Compliance - eine nahezu normale Lebenserwartung für die meisten Patientinnen und Patienten möglich [7].

#### **5.1.2 Übertragungswege von HIV**

Die HIV-Infektion erfolgt über ungeschützte sexuelle Kontakte mit einer infizierten Partnerin oder einem infizierten Partner, durch den gemeinsamen Gebrauch von Spritzenutensilien oder perinatal von der Mutter auf das Kind vor oder während der

Geburt oder beim Stillen. Andere Übertragungswege sind meist Einzelfälle und sehr selten [14, 15]. Dazu gehören beispielsweise die Übertragung von HIV durch Transfusion von Blut oder Blutprodukten in Ländern, in denen Blutprodukte nicht routinemässig auf HIV untersucht werden [15].

### 5.1.3 Der natürliche Verlauf der HIV-Infektion und Stadieneinteilung

Der natürliche Verlauf der HIV-Infektion wird in drei Stadien eingeteilt: Akute Phase, chronische Phase und AIDS [16]. Abbildung 1 zeigt den Verlauf der Viruslast und der CD4-Zahl über die Zeit.

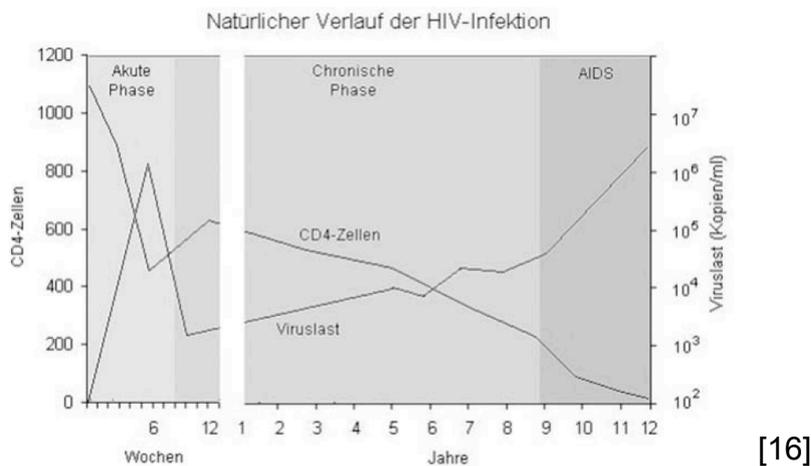


Abbildung 1. CD4-Zahl und Viruslast über die Zeit

#### 5.1.3.1 Akute virale Erkrankung oder retrovirales Syndrom

Kurz nach der Infektion mit HIV steigt die Viruszahl im Blut stark an. Oft treten dabei milde Symptome wie Fieber, Malaise, Lymphadenopathie oder Pharyngitis auf [16]. Weil die Viruslast im Blut hoch ist, verteilt sich das Virus und infiziert insbesondere das Lymphgewebe [17]. Eine HIV-spezifische Immunantwort erfolgt, worauf die Viruslast gesenkt wird und die Symptome wieder verschwinden [16, 17]. Die dabei gebildeten Antikörper gegen HIV können in der Regel spätestens nach drei Monaten im Blut nachgewiesen werden [18].

### **5.1.3.2 Chronische Phase oder klinische Latenzphase**

Auf die akute virale Erkrankung folgt eine symptomfreie Phase, die mehrere Jahre dauert [16]. Ohne Symptome zu verursachen repliziert sich das Virus in dieser Phase vorwiegend in den CD4-Zellen [19]. Im Verlauf der Erkrankung sinkt dadurch die CD4-Zahl (Abbildung 1), und die infizierten Personen werden anfälliger für Erkrankungen, die nach der Klassifikation der Centers for Disease Control and Prevention (CDC) der Kategorie B zugeordnet werden (Tabelle 1) [16, 20].

### **5.1.3.3 AIDS**

Im letzten Stadium der HIV-Infektion, im Median acht bis zehn Jahre nach der Erstinfektion, bricht auf Grund der Immunschwäche AIDS aus [20]. In Europa ist AIDS definiert als das Auftreten einer opportunistischen Krankheit, die der Kategorie C zugeordnet wird (Tabelle 2), mit bestätigtem, positivem HIV-Nachweis [21].

### **5.1.3.4 CD4-Verlauf**

Bei HIV-negativen Menschen liegt die CD4-Zahl je nach Angaben ungefähr zwischen 500 bis 1'400 Zellen/ $\mu$ l [20, 22]. Bei HIV-infizierten Personen sinkt die CD4-Zahl kontinuierlich. Dabei gibt es grosse individuelle Unterschiede [20]. Es gibt bisher keine Möglichkeit, genau vorzusagen, wie schnell sich das Virus im Einzelfall replizieren und die CD4-Zahl im Blut fallen wird. Wenn die CD4-Zahl unter 200 Zellen/ $\mu$ l Blut fällt, muss mit dem Auftreten von opportunistischen Infekten gerechnet werden [20]. Die CD4-Zahl ist somit ein Prädiktor für die Wahrscheinlichkeit, an einer opportunistischen Infektion zu erkranken [23, 24].

### **5.1.4 CDC-Klassifizierung**

Die international anerkannteste Definition von HIV/AIDS ist die Klassifikation der CDC [21], die letztmals 2008 überarbeitet wurde [25]. Häufig wird jedoch immer noch die Klassifikation von 1993 benutzt [26]. Da die meisten in dieser Doktorarbeit zitierten Publikationen die Klassifikation von 1993 benutzten, richtete sich auch diese Arbeit nach der CDC-Klassifikation von 1993. Die CDC-Klassifikation zur Einteilung der Stadien der HIV-Infektion berücksichtigt klinische Befunde und Laborparameter. Für beide Kriterien gibt es jeweils drei Stadien.

Die klinischen Kriterien der HIV-Infektion werden nach der CDC-Definition in die Kategorien A, B und C unterteilt: In die Kategorie A fallen asymptomatische HIV-Infektionen, persistierende, generalisierte Lymphadenopathien und akute, primäre HIV-Infektionen mit der typischen begleitenden Symptomatik. Kriterien, die in den Kategorien B oder C aufgelistet sind, dürfen dabei nicht erfüllt sein. In die Kategorie B werden HIV-Infektionen eingeteilt, in denen HIV-assoziierte, nicht aber AIDS-definierende Erkrankungen auftreten (Tabelle 1). Die Kategorie C enthält die AIDS-definierenden Erkrankungen (Tabelle 2). Es handelt sich dabei um opportunistische Infektionen oder maligne Erkrankungen, die bei einem gesunden Immunsystem in dieser Form nicht auftreten. Eine Person wird immer in der tiefsten eingestuften Kategorie bleiben, auch wenn die sekundäre Krankheit abgeheilt und die Person wieder asymptomatisch ist.

Aufgrund der CD4-Zahl werden HIV-Infektionen in die Kategorien 1, 2 und 3 eingeteilt: Der Kategorie 1 werden Personen mit HIV zugeteilt, wenn die CD4-Zahl 500 Zellen/ $\mu$ l oder mehr beträgt. Die Kategorie 2 beinhaltet CD4-Zahlen zwischen 200 und 499 Zellen/ $\mu$ l, und zur Kategorie 3 gehören absolute CD4-Zahlen unter 200 Zellen/ $\mu$ l oder relative CD4-Zahlen von weniger als 14 Prozent. Die tiefste je gemessene CD4-Zahl bestimmt, in welche Kategorie eine HIV-infizierte Person eingestuft wird, auch wenn die CD4-Zahl im weiteren Krankheitsverlauf wieder ansteigt.

**Tabelle 1: Beispiele für klinische Manifestationen der HIV-Infektion der Kategorie B [27]**

- Bazilläre Angiomatose (*Bartonella henselae*, *Bartonella quintana*)
- Candidiasis (oropharyngeal, vulvovaginal: persistierend, häufig rezidivierend oder therapierefraktär)
- Gebärmutterhalsdysplasie (mässige oder schwere Dysplasie) oder Carcinoma in situ
- Orale Haarleukoplakie
- Herpes zoster (mindestens zwei verschiedene Episoden oder mehr als ein Dermatom betroffen)
- Idiopathische thrombozytopenische Purpura
- Listeriose (*Listeria monocytogenes*)
- Pelvic Inflammatory Disease (PID), insbesondere bei Tuboovarialabszess
- Periphere Neuropathie

**Tabelle 2: AIDS-definierende Krankheiten der Kategorie C [27]**

- Candidiasis (Bronchitis, Tracheitis oder Pneumonie)
- Candida-Ösophagitis
- Gebärmutterhalskrebs, invasiv
- Coccidioidomykose, disseminiert oder extrapulmonal
- Kryptokokkose, extrapulmonal
- Kryptosporidiose, chronisch intestinal (Dauer > 1 Monat)
- Cytomegalie (ausser Leber, Milz oder Lymphknoten)
- Cytomegalovirus-Retinitis (mit Visusverlust)
- Enzephalopathie, HIV-assoziiert
- Herpes simplex: chronisches Ulkus (1 oder mehrere, Dauer > 1 Monat), Bronchitis, Pneumonie oder Ösophagitis
- Histoplasmose, disseminiert oder extrapulmonal
- Isosporiasis, chronisch intestinal (Dauer > 1 Monat)
- Kaposi-Sarkom
- Burkitt -Lymphom (oder äquivalente Bezeichnung)
- Immunoblastische Lymphome (oder äquivalente Bezeichnung)
- Primäre zerebrale Lymphome
- Mycobacterium avium Komplex oder M. kansasii, disseminiert oder extrapulmonal
- Mycobacterium tuberculosis (pulmonal oder extrapulmonal)
- Mycobacterium, other species or unidentified species, disseminated or extrapulmonary
- Pneumocystis carinii-Pneumonie
- bakterielle Pneumonien, rezidivierend (> 2 in 1 Jahr)
- Progressive, multifokale Leukenzephalopathie
- Salmonellen-Sepsis, rezidivierend
- Zerebrale Toxoplasmose
- Wasting-Syndrom, HIV-assoziiert

### **5.1.5 Antiretrovirale Therapie**

Dank der antiretroviralen Therapie ist aus der ehemals zwangsläufig tödlichen Erkrankung AIDS eine chronische Krankheit geworden, die sich über Jahre behandeln lässt [13].

Heute stehen antiretrovirale Präparate aus den fünf Wirkstoffklassen Nukleosid/Nukleotid Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTIs), Nicht-nukleosid Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTIs), Protease-Inhibitoren (PIs), Entry-Inhibitoren und Integrase-Inhibitoren zur Verfügung [6]. Es wurde gezeigt, dass insbesondere Dideoxynucleoside (Didanosine, Zalcitabine, Stavudine) neurotoxisch sind und das Risiko, an einer peripheren Neuropathie zu erkranken, erhöhen [28, 29]. Die periphere Neuropathie, die in diesem Zusammenhang vor allem als Nebenwirkung von Didanosine (ddI), Zalcitabine (ddC) und Stavudine (d4T) vorkommen kann, ist von

der peripheren Neuropathie, die durch HIV verursacht wird und daher in den CDC-Klassifikationskriterien aufgeführt ist, zu unterscheiden.

### **5.1.6 Periphere Neuropathie und HIV**

In jedem Stadium der HIV-Infektion können neurologische Erkrankungen mit negativen Auswirkungen auf die Lebensqualität, die Medikamenten-Compliance, die Arbeitsfähigkeit und das Überleben auftreten. Gemäss einem 2009 publizierten Artikel, entwickeln 50 Prozent der HIV-infizierten Personen im Verlauf der Infektion neurologische Komplikationen, teilweise trotz antiretroviraler Therapie [30]. Vor der Einführung der modernen antiretroviralen Therapien waren neurologische Symptome sogar in 7 bis 20 Prozent der Fälle die Erstmanifestation von AIDS [31].

Unter den verschiedenen Formen neurologischer Erkrankungen, die in verschiedenen Stadien der HIV-Infektion beobachtet werden können, treten akute oder chronische demyelinisierende Formen (z.B. Guillain-Barré-Syndrom, Chronic Inflammatory Demyelinating Neuropathy) eher früh im Infektionsverlauf auf, während andere, beispielsweise mit opportunistischen Infektionen assoziierte Formen (z.B. Cytomegalovirus-assoziierte Polyradikulopathien), erst spät im Verlauf auftreten [32]. Die häufigste neurologische Komplikation der HIV-Infektion ist jedoch die distale, symmetrische und sensible Polyneuropathie [32, 33], wobei es unseres Wissens bisher keine einheitlichen Definitionskriterien für die distale, symmetrische und sensible Polyneuropathie gibt. Sie tritt eher spät im Infektionsverlauf auf [34] und betrifft häufiger die Beine als andere Körperregionen – vielleicht weil längere Nerven anfälliger für Schädigungen sind [35]. Bisher scheint jedoch umstritten, ob die Körpergrösse mit dem Auftreten von distalen Polyneuropathien assoziiert ist [36-38]. Neben dem HI-Virus selbst, das eine periphere, sensible Neuropathie auslösen kann (in der CDC-Klassifikation Kategorie B aufgeführt), können wie bereits erwähnt auch antiretrovirale Medikamente wie NRTIs (insbesondere ddI (Didanosine), ddC (Zalcitabine), d4T (Stavudine) [29]) oder PIs (Amprenavir und Lopinavir) [39] ein vergleichbares Krankheitsbild hervorrufen. Es gibt Hinweise dafür, dass die Neuropathie, die durch antiretrovirale Therapien verursacht wird, durch eine Schädigung an den Mitochondrien ausgelöst wird [35, 40, 41], im Gegensatz zur HIV-induzierten Neuropathie, deren Pathophysiologie weitgehend ungeklärt bleibt, mutmasslich jedoch durch eine Aktivierung von Chemokinrezeptoren mit konsekutiver Entzündungsreaktion geschieht [42-44].

Ebenso können auch weitere Medikamente wie Dapsone [45], Isoniazid [46, 47], Metronidazol [48], Vincristine [49, 50], Thalidomide [51] oder Hydroxyurea [52] eine periphere Neuropathie auslösen. Weiter können unter anderem auch opportunistische Infektionen [32, 53], Autoimmunerkrankungen [54], Alkoholkonsum [55, 56], Vitaminmangel [57], erhöhte Triglyzeride oder Diabetes mellitus [58, 59] periphere Neuropathien verursachen.

Unseres Wissens gibt es bisher keine Möglichkeit, eindeutig zwischen Virus-assoziierten peripheren Neuropathien und Neuropathien anderer Ätiologie zu unterscheiden. Diese Überlegung kommt in der Methodik der Literaturrecherche dieser Dissertation zum Tragen.

### **5.1.7 Thema der Dissertation**

In dieser Dissertation wird ein Patient mit einer HIV-Mononeuropathie mit Ausfall des N. Vestibulocochlearis vorgestellt. Danach wird eine detaillierte und systematische Literaturanalyse zum Thema Polyneuropathie und HIV durchgeführt.

## **6 Fallbeschreibung / Case Report**

### **6.1 Epikrise**

Ein 47-jähriger Mann stellte sich im Mai 2009 bei seinem Hausarzt vor und klagte über Ohrenscherzen, Husten und Schnupfen. Während seiner Ferien in der Türkei bemerkte er, dass das rechte Ohr zunehmend schmerzte und juckte. Noch in den Ferien begab er sich in die Apotheke und behandelte seine Ohrenscherzen mit Ohrentropfen, wobei nicht mehr eruiert werden kann, welche Inhaltsstoffe diese Tropfen enthielten. Zurück in der Schweiz klagte er immer noch über Husten und Schnupfen und bemerkte nun, dass jetzt auch das linke Ohr schmerzte und äusserlich gerötet war. Ausserdem konnte er neben der Sekretion von klarer Flüssigkeit im äusseren Gehörgang auch einen leichten Hörverlust links feststellen. Weiter beobachtete er, dass er öfters das Gleichgewicht verlor und mit der rechten Körperseite an Gegenständen oder Türpfosten anstiess.

Der Patient hatte keine bekannten Vorerkrankungen. Die persönliche Anamnese war bis auf eine lumbale Diskushernienoperation 1998, eine Vasektomie 1998 und eine Prostatitis 2002 unauffällig.

Der Hausarzt postulierte die Diagnose einer Otitis media beidseits, zusätzlich eine Otitis externa links, begleitet von einer Bronchitis. Er verschrieb dem Patienten eine antibiotische Therapie mit Amoxicillin/Clavulansäure für zwölf Tage.

Unter der antibiotischen Therapie verbesserte sich zwar die Symptomatik am linken Ohr (Otitis externa), das rechte, bis dahin weniger symptomatische Ohr wurde aber schmerzhafter und zeigte eine Schwellung. Zudem bemerkte der Patient eine zunehmend stärker werdende, bilaterale Schwerhörigkeit. Bei der nächsten Konsultation beim Hausarzt (Juni 2009) stellte dieser ein gerötetes Trommelfell fest und verschrieb bei Verdacht einer erneuten Otitis media zum zweiten Mal eine antibiotische Therapie, diesmal mit Cefuroxim. Da die Symptomatik sich unter Cefuroxim kaum verbesserte, wurde die Therapie bereits nach fünf Tagen wieder auf Amoxicillin/Clavulansäure gewechselt. Darüber hinaus schämte sich der Patient zunehmend für seine Gleichgewichtsstörungen, weil ihn einige Leute für betrunken hielten, wenn er in der Öffentlichkeit mit Personen oder parkierten Autos zusammenstiess.

Aufgrund dieses unbefriedigenden Verlaufs trotz antibiotischer Therapie und der Gleichgewichtsstörungen wurde der Patient zur Abklärung in eine Hals-Nasen-

Ohren-Sprechstunde zugewiesen (Juni 2009, Spezialpraxis). In der klinischen Untersuchung zeigte sich ein geröteter Gehörgang mit Tragusdruckschmerz rechts, ein Spontannystagmus nach links sowie ein pathologischer Unterberger Tretversuch nach links. Im Reintonaudiogramm zeigte sich eine funktionelle Ertaubung rechts mit einer erhöhten Hörschwelle um 90 dB. Es wurde die Diagnose einer postentzündlichen Cochleovestibulopathie rechts postuliert. Im Gegensatz dazu zeigte eine im Juli 2009 durchgeführte Hirnstammaudiometrie eine normale Hörschwelle bis 60 dB. Aufgrund dieser Hirnstammaudiometrie wurde die in der vorgängigen Reintonaudiometrie ermittelte Hörschwelle von 90 dB angezweifelt und stattdessen eine zentrale Hörstörung vermutet. Im daraufhin veranlassten Schädel-MRI zeigten sich ausser diskreten entzündlichen Veränderungen im Mastoid beidseits keine pathologischen Befunde.

Zwei Monate später (Oktober 2009) bemerkte der Patient Gefühlsstörungen in beiden Händen, er wurde ungeschickt und liess Gegenstände fallen. Er war weiterhin von einer Gangunsicherheit geplagt und stiess deshalb häufig mit der rechten Körperseite an. Ferner war er nun auf dem rechten Ohr taub. Der Hals-Nasen-Ohren-Spezialist veranlasste eine Lues-Serologie (Syphilis-Infektion), die negativ war. Eine Infektion mit *Borrelia burgdorferi* (Serologie B. burgdorferi IgG EIA < 80 Titer, IgM EIA < 20 U/ml) konnte ebenfalls mit grosser Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden. Bei weiterhin fehlender Erklärung für die Gleichgewichtsstörungen wurde er in die neurologische Sprechstunde zur weiteren Abklärung zugewiesen (20.11. bis 30.11.2009). Auch im zweiten Schädel-MRI konnten keine relevanten intrakraniellen Läsionen gefunden werden, worauf der Patient neurologisch abgeklärt wurde. Klinisch zeigte sich erneut das Bild eines vestibulocochleären Ausfalls mit Innenohrschwerhörigkeit und positivem Unterberger Tretversuch, der die Gangunsicherheit erklärte. Andere fokale-neurologische Defizite konnten nicht gefunden werden. Zusammen mit der Anamnese verstärkte dieser Befund die Hypothese eines **postinfektiösen vestibulocochleären Ausfalls**.

Um die initiale Infektion (und das fehlende Ansprechen) nochmals zu ergründen, wurde der Patient Ende Dezember 2009 in die ambulante Sprechstunde der Universitätsklinik für Infektiologie und Reisemedizin des Inselspitals Bern zugewiesen. Der Patient war in der Vergangenheit bezüglich HIV-Infektion keine wesentliche Risikosituation eingegangen und wurde anamnestisch 2004 letztmals HIV-negativ getestet.

Auch retrospektiv wurden die beidseits geröteten, stark schuppenden Ohren mit Tragusdruckschmerz im Mai und Juni 2009 als Otitis externa und Perichondritis bewertet. Diese Befunde persistierten immer noch im Dezember 2009. In der Kultur aus dem Abstrich aus dem linken wie auch aus dem rechten Ohr wuchsen *Pseudomonas aeruginosa*, *Alcaligenes denitrificans*, *Staphylococcus aureus* sowie beta-hämolyisierende Streptokokken der Gruppe B. Eine Kultur aus dem Abstrich aus beiden Ohren ergab kein Wachstum für Herpes simplex Viren (HSV) oder Varizella zoster Viren (VZV). Der Patient erhielt eine resistenzgerechte antibiotische Therapie mit Ciprofloxacin und Amoxicillin/Clavulansäure. Unter der Annahme, dass es sich um einen formal immunkompetenten Patienten handelte, war die Persistenz und der Verlauf dieser Symptomatik aussergewöhnlich. Des Weiteren war der vestibulocochleäre Ausfall ungenügend erklärt. Differentialdiagnostisch kam hierfür eine virale Neuritis in Frage. Aufgrund dieser Überlegungen wurde ein HIV-Test durchgeführt, der positiv ausfiel.

Immunoblot vom 23.12.2009:

• HIV-1		positiv
• Anti-sgp120 IgG	3.0	stark reaktiv
• Anti-gp41 IgG	4.0	stark reaktiv
• Anti-p31 IgG	3.0	stark reaktiv
• Anti-p24 IgG	4.0	stark reaktiv
• Anti-p17 IgG	2.0	reaktiv
• Anti-sgp105 IgG	0.0	negativ
• Anti-gp36 IgG	0.0	negativ

Zum Zeitpunkt der HIV-1-Diagnose betragen die absolute CD4-Zahl 99 Zellen/ $\mu$ L, die relative CD4-Zahl 9 Prozent und die Viruslast 360'198 Kopien/ml. Im Liquor betrug die Viruslast 39'167 Kopien/ml.

## 6.2 Diagnose

Die Diagnose lautete HIV-Infektion mit beidseitiger Neuritis des N. vestibulocochlearis und konsekutivem vestibulocochleärem Ausfall.

### Kausalität

Aufgrund (i) fehlender anderer Ursachen für die Neuritis trotz ausgiebiger Abklärungen, (ii) bekanntem Phänomen, dass eine HIV eine Neuritis verursachen kann und (iii) relevanter Virusreplikation im Liquor (i.e. ZNS Beteiligung) postulierten wir eine HIV-assoziierte Neuritis.

## 6.3 Aufarbeitung der Befunde bezüglich HIV-Infektion

Der Patient war seropositiv für Varicella Zoster Virus (VZV) und Cytomegalovirus (CMV), aber negativ für Hepatitis B Virus (HBV), Hepatitis C Virus (HCV) und Toxoplasma gondii. Der Quantiferon-Test war negativ. PCR für Epstein-Barr Virus (EBV), JC Virus und Toxoplasma gondii waren im Liquor negativ.

## 6.4 Therapie und Verlauf

Der Patient erhielt sofort eine Pneumocystis-carinii-Pneumonie-Prophylaxe mit Cotrimoxazol (Bactrim®). Eine Woche nach Diagnosestellung wurde eine antiretrovirale Therapie (ART) mit Lopinavir 2 x 400mg boosted mit Ritonavir 2 x 100mg (Kaletra®), Lamivudin 2x 150 mg und Zidovudin 2 x 600 mg (Combivir®) gestartet.

Nach zwei Wochen ART wurde erneut eine otoneurologische Untersuchung vorgenommen (Abbildung 2), die diesmal eine hochgradige Perzeptionsschwerhörigkeit rechts sowie eine leichtgradige Schwerhörigkeit links zeigte. Die Stapediusreflexe rechts waren kontralateral ab 100 dB und ipsilateral ab 80 dB auslösbar, links kontralateral nicht und ipsilateral ab 85 dB auslösbar. In der elektrischen Reaktionsaudiometrie (ERA) zeigte sich bei überschwelliger Stimulation mit 75 dB Clicks rechts eine schlechte Synchronisation der Kurven. Bei schwelennaher Stimulation mit 95 dB Clicks zeigten sich Kurven in der Norm. Bei überschwelliger Stimulation mit 75/95 dB Clicks zeigten sich links normale Latenzen und Kurven.

Die vorgängig erwähnte Otitis externa wurde durch eine prolongierte antibiotische Therapie im Verlauf kuriert.

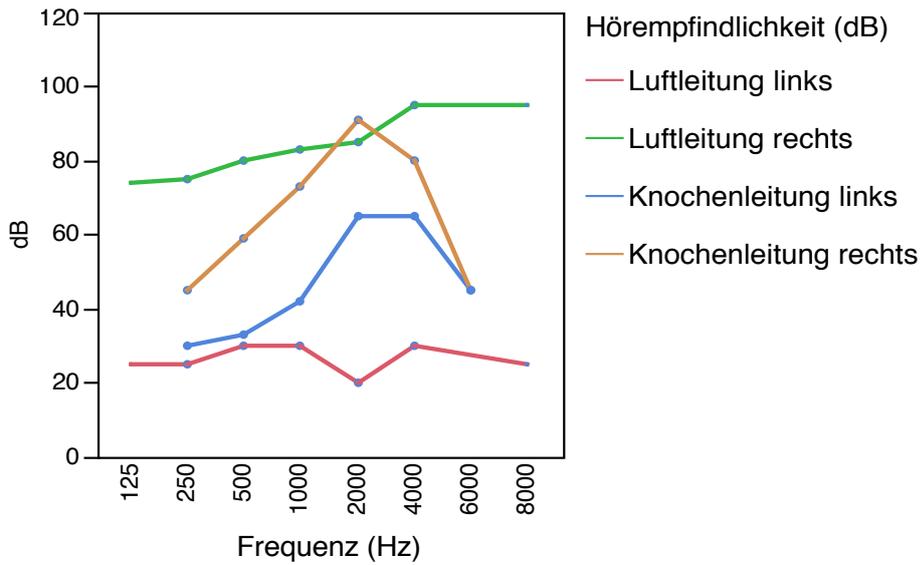


Abbildung 2. Reintonaudiometrie vom 13.01.2010

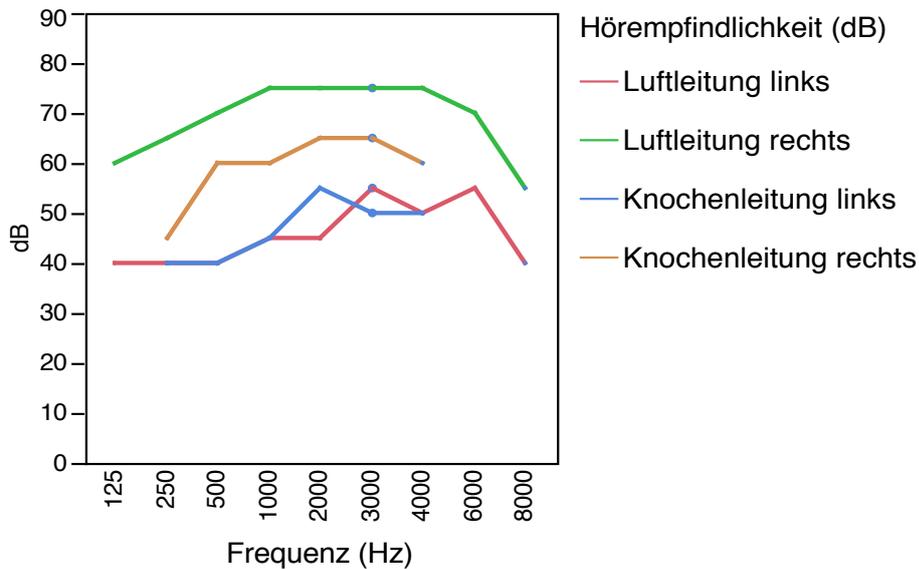


Abbildung 3. Reintonaudiometrie vom 15.04.2011

Unter der ART verbesserten sich sowohl die Immunlage des Patienten als auch die Schwerhörigkeit und die Gangunsicherheit stetig. Die Schwindelattacken konnten von anfänglich zehn bis zwanzig Episoden pro Tag reduziert werden, sodass der Pa-

tient auch ohne Ergotherapie zur Arbeit zurückfand. Das letzte follow-up für diese Dissertation fand am 28.08.2013 statt. Der Patient ist wieder 100 Prozent arbeitsfähig. Bereits gut ein Jahr nach der Diagnosestellung zeigte sich eine deutliche Hörverbesserung, die der Patient als zufriedenstellend empfand (Abbildung 3). Zwei Jahre nach der Diagnosestellung benötigte der Patient kein Hörgerät mehr und empfand sein Hörvermögen als sehr gut (Abbildung 4). Die absolute CD4-Zahl war 240 Zellen/ $\mu$ L, die relative CD4-Zahl 25 Prozent und die Viren sind supprimiert (Abbildung 5). Opportunistische Erkrankungen traten keine auf.

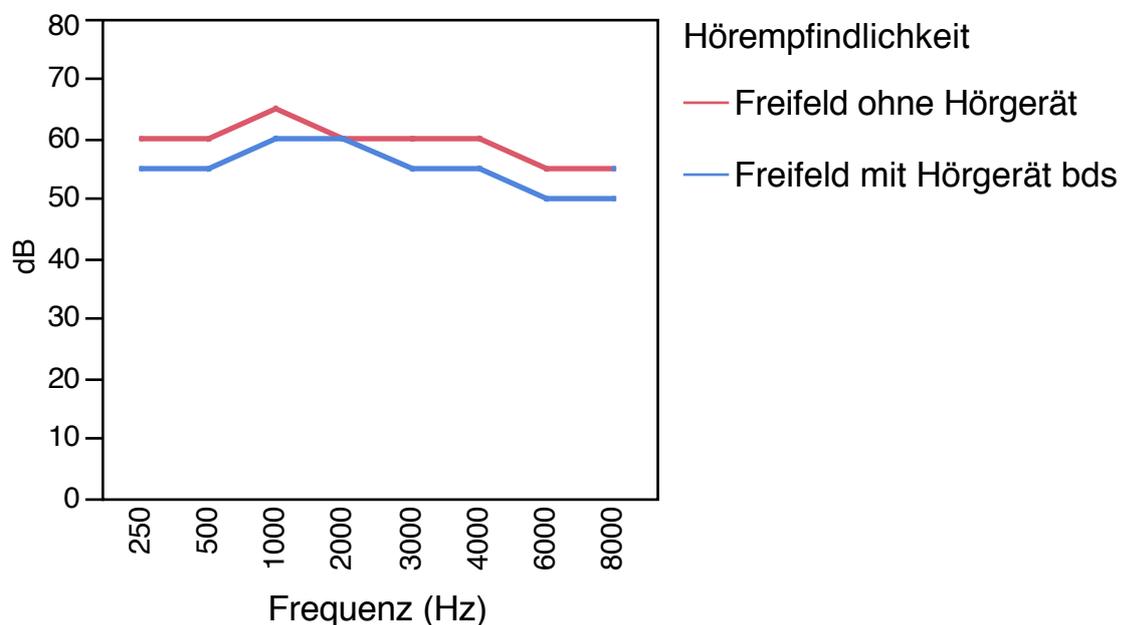


Abbildung 4. Freifeldaudiogramm vom 21.10.2011, zwei Jahre nach Diagnosestellung mit restitutio ad integrum und 100 Prozent Hörfähigkeit

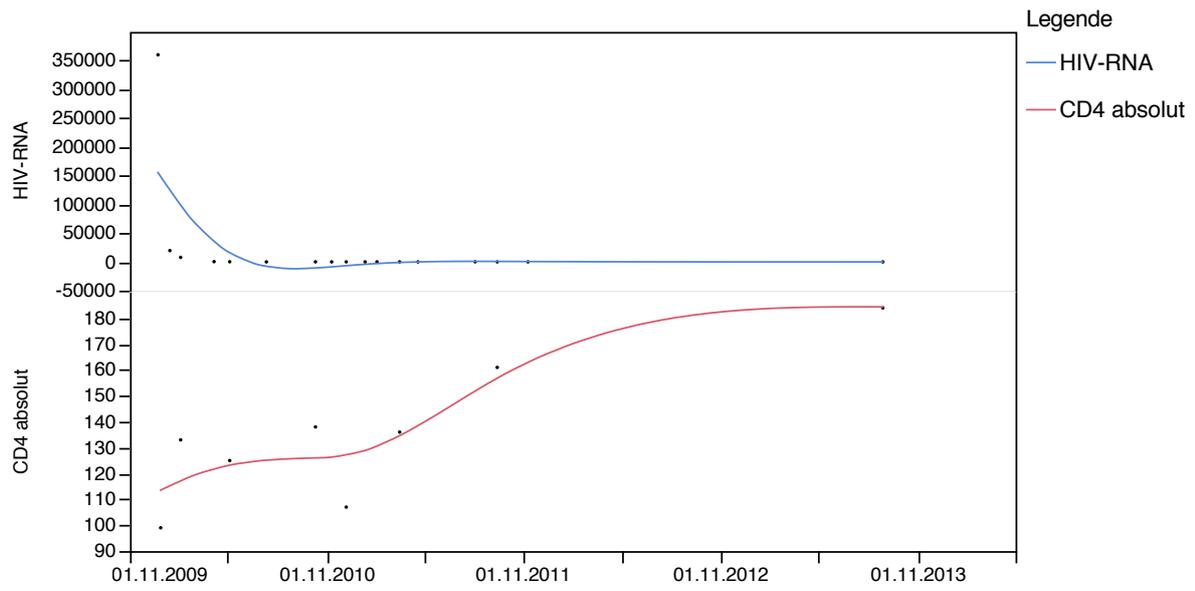


Abbildung 5. CD4-Zahlen und HIV-RNA im Zeitverlauf nach Einführung der ART

## **7 Literatursuche**

### **7.1 Ziel**

Das Ziel dieser Dissertation war, in Anlehnung an den beschriebenen Fall eine systematische Review der Literatur durchzuführen.

### **7.2 Methoden**

#### **7.2.1 Fragestellungen der Review**

1. Ist je eine Neuritis (Polyneuritis) der Nn. Vestibulocochleares auf Grund einer HIV-Infektion beschrieben worden?
2. Wo sind die Nervenausfälle bei Personen mit HIV-induzierten Neuritiden lokalisiert, von welcher Qualität sind sie und wie verhalten sich dabei die charakteristischen Laborparameter?

#### **7.2.2 Ein- und Ausschlusskriterien**

Die Einschlusskriterien für diese Review waren Personen über 18 Jahre mit bestätigter HIV-Infektion. Die Endpunkte waren einer oder mehrere der folgenden Punkte: Eine Einzel- oder Mehrfachbeschreibung einer HIV-induzierten Neuritis der Nn. vestibulocochleares und/oder beschriebene neurologische Defizite, die ursächlich auf HIV zurückzuführen sind. Die neurologischen Defizite, die ursächlich auf HIV zurückzuführen sind, wurden aufgeschlüsselt nach Lokalisation, Qualität, Viruslast, CD4-Zahl und klinischem HIV-Infektionsstadium nach der CDC-Klassifikation von 1993.

In diese Arbeit wurden folgende Studiendesigns aufgenommen: Case Reports, Kohortenstudien, randomisierte kontrollierte Studien oder vergleichende Studien, Konferenz- oder Kongresspapiere mit Originaldaten, Letters to the Editor und Short Reports.

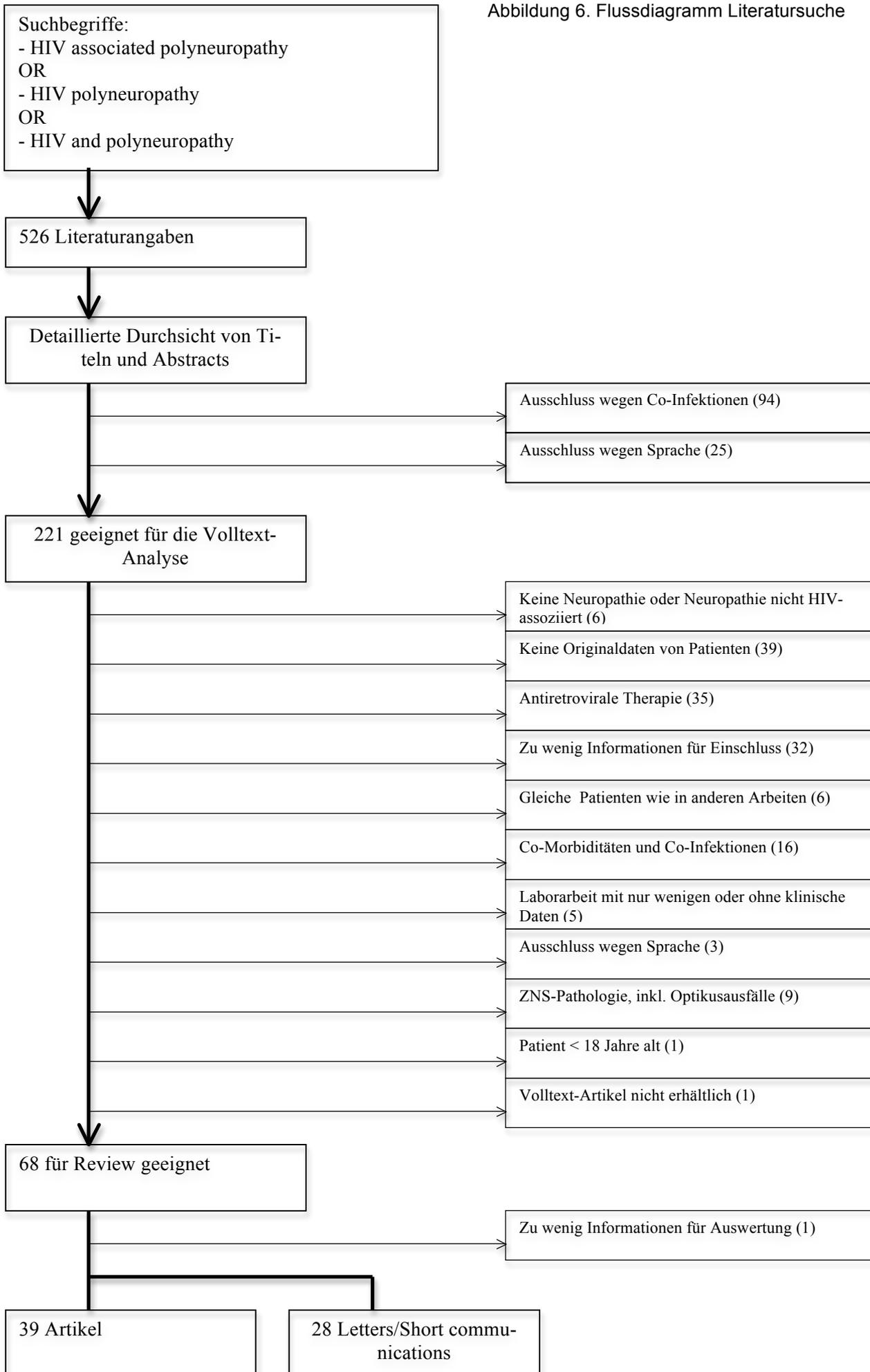
Ausschlusskriterien waren alle Fälle, die bereits unter einer ART standen (um die Differentialdiagnose der medikamentös assoziierten Neuropathie auszuschliessen), Personen unter 18 Jahre, nicht-infektiöse Zustände, die eine periphere Neuropathie erklären könnten (darunter Diabetes mellitus oder neurotoxische Medikamente), Personen, die an Co-Infektionen litten, die auch mit einer Neuropathie assoziiert sein können (zum Beispiel VZV), und Personen, die keine periphere Neuropathie oder

keine klinisch manifeste, sondern nur eine elektrophysiologisch detektierbare Neuropathie hatten. Weiter wurden narrative Reviews, Arbeiten in anderen Sprachen als Englisch, Deutsch, Italienisch und Französisch und Studien mit nicht-menschlicher Population ausgeschlossen.

### **7.2.3 Suchstrategie**

Die elektronischen Datenbanken Medline, Web of Science und Embase wurden nach Artikeln mit den Suchbegriffen „HIV associated polyneuropathy“ und „HIV and neuritis“ durchsucht (Abbildung 6). Dabei wurden Arbeiten vom 1. Januar 1983 bis zum 1. März 2012 berücksichtigt. Zusätzlich wurden im Verlauf der Arbeit die Referenzlisten der eingeschlossenen Publikationen nach Artikeln durchsucht, welche die Fragestellung beantworten könnten und noch nicht auf die oben genannte Weise in diese Review miteinbezogen wurden.

Abbildung 6. Flussdiagramm Literatursuche



#### **7.2.4 Auswahl geeigneter Studien**

Mit der oben genannten Suchstrategie wurden 526 Artikel gefunden (Abbildung 6). Die Sichtung ihrer Titel und Abstracts hat zu einer ersten Auswahl der für diese Review potentiell relevanten Studien geführt: 94 Arbeiten wurden wegen Co-Infektionen ausgeschlossen, und 25 Abstracts waren in anderen Sprachen verfasst als Englisch, Deutsch, Italienisch oder Französisch. 221 Artikel wurden als geeignet für eine Volltext-Analyse bewertet, wovon wiederum 220 Artikel zugänglich waren. Dabei wurden neben den gängigen online-Bibliotheken auch Texte aus Freihandbibliotheken angefordert und Autoren mit der Bitte angeschrieben, uns die gewünschten Artikel zukommen zu lassen. Einen Artikel [60] haben wir auf diese Weise nicht erhalten.

In einem nächsten Schritt wurden 220 Artikel gelesen und auf ihre Relevanz bezüglich der Fragestellungen überprüft. Von diesen 220 Arbeiten wurden 152 ausgeschlossen: In sechs Fällen hatte die untersuchte Population keine Neuropathie oder aber die beschriebene Neuropathie war nicht HIV-induziert, 39 Arbeiten enthielten keine Originaldaten von Patienten und in 35 Arbeiten waren die untersuchten Personen unter antiretroviraler Therapie. Weitere 32 Arbeiten wurden ausgeschlossen, weil sie zu wenige Informationen über die untersuchte Population enthielten, sodass sie nicht eingeschlossen werden konnten, obwohl sie keine Ausschlusskriterien erfüllten. Sechs Arbeiten behandelten Patienten, die bereits in anderen, in dieser Arbeit eingeschlossenen Artikeln beschrieben wurden. In 16 Fällen waren die Patienten von Co-Infektionen oder Co-Morbiditäten betroffen, die die beschriebenen Neuropathien ebenfalls auslösen könnten. Fünf Publikationen waren Laborarbeiten mit nur wenigen oder ohne klinische Daten, weitere drei Artikel waren in einer uns unverständlichen Sprache verfasst und in neun Arbeiten war die beschriebene Neuropathie Folge einer ZNS-Pathologie. Hierzu wurden auch Ausfälle des N. opticus gezählt. Eine beschriebene Person war weniger als 18 Jahre alt und wurde deshalb ausgeschlossen.

#### **7.2.5 Datenerfassung**

Aus den verbliebenen 68 Artikeln wurden die Daten extrahiert und mit dem Programm jmp (SAS Institute GmbH, JMP Office Germany, Austria, Switzerland and Italy, Böblingen, Germany) in eine tabellarische Form gebracht. Während der Datenextraktion wurde erneut eine Publikationen ausgeschlossen, die zu wenig Informatio-

nen enthielt [61]. Auf diese Weise wurden in der vorliegenden Arbeit aus 67 Publikationen Daten von 539 Patientinnen und Patienten ausgewertet [39, 62-127].

### 7.2.6 Beurteilung der Qualität der Daten

Die zu untersuchenden Variablen wurden vor der Extraktion festgelegt.

Konnte in einer Arbeit jeder Wert *genau einer* Person zugeordnet werden, wurde die Qualität der Daten mit *hoch* eingestuft. Wenn in einer Arbeit einerseits die Daten *aller* beobachteten Personen eingeschlossen werden konnten, von diesen aber nur *Mittelwerte* bekannt waren, wurde die Qualität der Daten mit *mittel* eingestuft. Wenn nicht alle aber *mehr als 50 Prozent* der in einer Studie beobachteten Personen eingeschlossen werden konnten, wurden die Mittelwerte der Gesamtpopulation als *bestmögliche Annäherung* für die Mittelwerte der Teilpopulation herangezogen. Die Qualität dieser Daten wurde mit *tief* eingestuft.

Wenn in einer Publikation eine Messgrösse lediglich als „normal“ beschrieben wurde, ohne dass der genaue Wert angegeben war, wurde ein Wert gemäss Tabelle 3 für diese Arbeit definiert und verwendet.

**Tabelle 3: Definierte Werte**

In der Publikation verwendeter Begriff	Normwerte	Definierter Wert
Glucose Liquor normal	2.2 - 3.9 mmol/L	3.05 mmol/L
Protein Liquor normal	0.2 - 0.5 g/L oder 20 - 50 mg%	0.35 g/L
Leukozyten Liquor normal	3 oder weniger	3 Zellen/ $\mu$ l

### 7.2.7 Datenauswertung

Aufgrund der von den Autorinnen und Autoren der Publikationen beschriebenen klinischen Daten und den gestellten Diagnosen wurden die erfassten Personen nach klinischen Mustern in fünf Gruppen eingeteilt:

- (1) Polyradikulopathien
- (2) distale (sensible) Polyneuropathien
- (3) Mono- und Oligoneuropathien
- (4) brachiale Neuropathien
- (5) Diverse

Ad Diverse: Vier Personen liessen sich anhand dieser Angaben nicht eindeutig einer Gruppe zuordnen und wurden deshalb in der fünften Gruppe (5) Diverse zusammengefasst.

#### **7.2.7.1 Definitionen der Bezeichnungen für die klinischen Ausfallsmuster**

(1) Polyradikulopathien: Eine Radikulopathie ist die Reizung oder kompressive Schädigung der Wurzeln der Spinalnerven [128]. Dadurch kann es zu neurologischen Symptomen wie Schmerzen, Parästhesien oder Sensibilitätsstörungen kommen [129]. Entzündungen der Wurzeln der Spinalnerven, Radikulitiden genannt, können die Spinalnervenwurzeln reizen [130] und sind folglich Teil der Radikulopathien. Betrifft die Radikulopathie mehrere Nervenwurzeln, spricht man von einer Polyradikulopathie [131].

(2) Distale (sensible) Polyneuropathien: Eine Neuropathie ist die Erkrankung peripherer Nerven [132]. Als Polyneuropathie wird eine nicht-traumatische, generalisierte oder sich über mehrere Nerven oder Innervationsgebiete ausgedehnte Erkrankung des peripheren Nervensystems bezeichnet [133]. Sind sensible Nervenfasern betroffen, handelt es sich um eine sensible Polyneuropathie.

(3) Mono- und Oligoneuropathien: Eine Neuropathie bezeichnet wie oben erwähnt die Erkrankung peripherer Nerven [132]. Eine Neuropathie kann entweder einzelne Nerven betreffen (Mononeuropathie) oder verteilt an mehreren Nerven gleichzeitig auftreten (Oligoneuropathie) [134, 135].

(4) Brachiale Neuropathien: Unter dem Begriff der brachialen Neuropathien werden Nervenausfälle, welche die Arm- und Schulterregion betreffen, zusammengefasst.

#### **7.2.7.2 Auswahl der zu untersuchenden Variablen pro Gruppe**

Es war zu erwarten, dass in den Publikationen ein Teil der von uns als interessant und untersuchenswert befundenen Variablen nicht vorhanden waren und dass wir somit bei der Datenextraktion weniger Daten zusammentragen konnten als wünschenswert gewesen wäre. Die Häufigkeit, mit der einige Variablen in den Publikationen beschrieben wurden, hing von der untersuchten Gruppe ab. Deshalb wurde nach einer primären Durchsicht der eingeschlossenen Literatur definiert, welche Va-

riablen bei welcher Gruppe unter welchen Bedingungen aufgenommen wurden und welche Variablen für die Gesamtpopulation untersucht wurden.

Da unser Fall der Gruppe Mono- und Oligoneuropathien zugeordnet werden konnte und dieser als Anstosspunkt dieser Review galt, wurden in der Gruppe Mono- und Oligoneuropathien alle Variablen – unabhängig von der Anzahl Nennungen – ausgewertet.

In den anderen vier Gruppen (Polyradikulopathien, distale (sensible) Polyneuropathien, brachiale Neuropathien und Diverse) wurde untersucht, wie viele Nennungen jede Variable hatte. Variablen, die in einer Gruppe weniger als 50 Prozent Nennungen hatten, wurden für diese Gruppe nicht ausgewertet. Ausnahmen waren folgende Variablen, obwohl nur 10 - 50 Prozent Nennungen vorlagen:

- In der Gruppe der Polyradikulopathien „CD4-Zahl zum Zeitpunkt der peripheren Neuropathie“ und „CD4-Zahl im Verlauf“.
- In der Gruppe der distalen (sensiblen) Neuropathien die Variablen „klinisches HIV-Stadium nach CDC“, „Latenz Erstdiagnose bis periphere Neuropathie“, „Kraft Beine vermindert“, „Sensibilität Arme vermindert“, „Therapie“, „Outcome“, „time of follow up“ und „CD4-Zahl im Verlauf“.
- In der Gruppe der brachialen Neuropathien sind es „Outcome“, „Ausfall N. thoracicus longus“, „Ausfall N. axillaris“ und „Ausfall N. suprascapularis“.

Variablen, bei denen weniger als 10 Prozent der Nennungen vorlagen, wurden unter keinen Umständen berücksichtigt, unabhängig von der pathogenetischen Wichtigkeit (z.B. Viruslast mit 41 Nennungen < 10 Prozent, vgl. Kommentar in Resultate 7.3).

### **7.2.7.3 Kennzahlen**

Für kontinuierliche Variablen wurden der Mittelwert und die Standardabweichung (SD) berechnet und der Median, der Minimal- und der Maximalwert ermittelt. Für diskrete Variablen wurde die Häufigkeit bestimmt. Die nominalen Variablen dienten der Präzision anderer Variablen und wurden nicht eigenständig untersucht.

## 7.3 Resultate

### 7.3.1 Studien und Datenqualität

In dieser Arbeit wurden 539 Personen aus 67 Publikationen beschrieben. Die Arbeiten wurden zwischen 1985 und 2010 verfasst. Die Abbildung 7 zeigt die Zahl der eingeschlossenen Personen nach Jahr. 123 (22.8 Prozent) der insgesamt 539 eingeschlossenen Personen wurden in einer einzigen afrikanischen Studie aus dem Jahr 2010 beschrieben [106]. Tendenziell zeigt sich auch, dass die eingeschlossenen europäischen und nordamerikanischen Studien in den 1980er und der ersten Hälfte der 1990er Jahre publiziert wurden. Die jüngeren Studien hingegen, die in den letzten 15 bis 20 Jahren erschienen sind, behandeln vorwiegend Menschen aus Afrika.

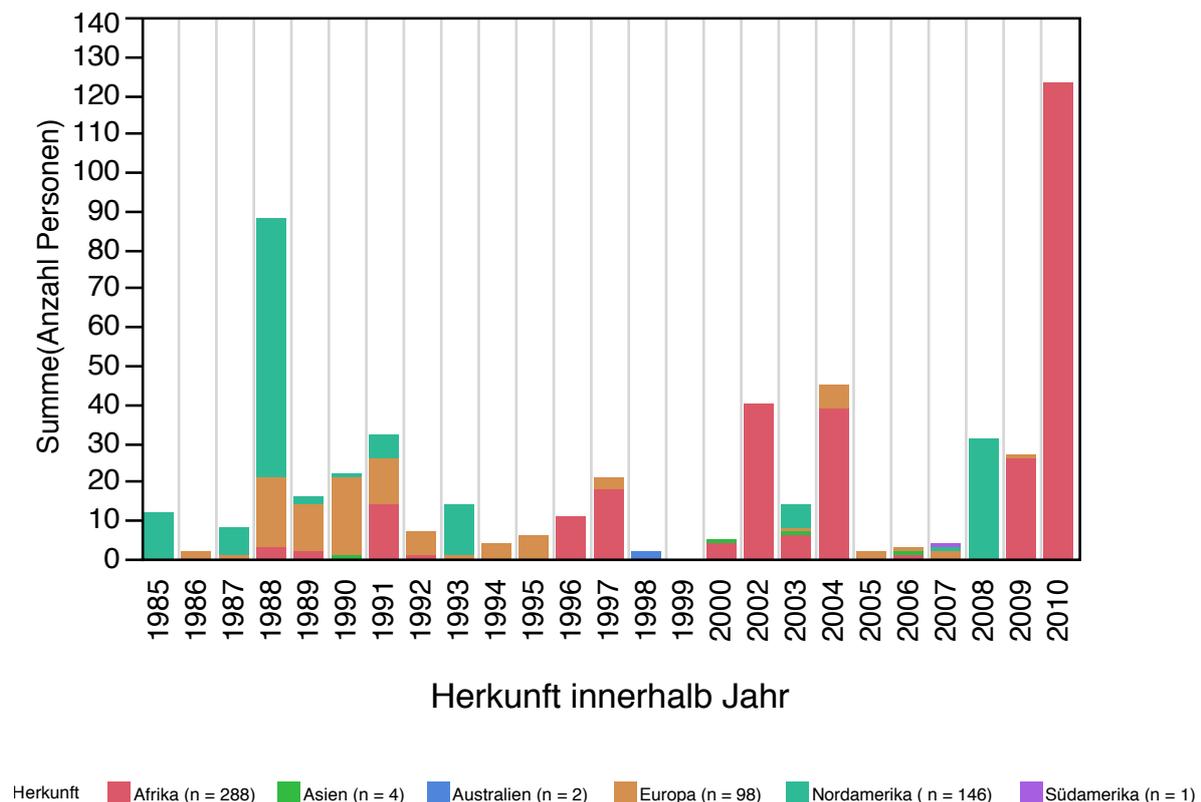


Abbildung 7. Herkunft der eingeschlossenen Personen nach Publikationsjahr

Die Daten von 133 dieser 539 untersuchten Personen (24.7 Prozent) haben eine hohe Qualität, sind also eindeutig einer Person zuzuordnen und unverändert aus der

Originalarbeit entnommen. In 155 Fällen (28.7 Prozent) handelt es sich um Durchschnittswerte, die für ein Studienkollektiv ermittelt wurden, wobei das ganze Kollektiv in dieser Arbeit eingeschlossen wurde (mittlere Qualität). In 251 Fällen (46.6 Prozent) handelt es sich bei den aus den Arbeiten extrahierten Daten um bestmögliche Annäherungen (tiefe Qualität). Das heisst es sind Durchschnittswerte, die für ein Studienkollektiv ermittelt wurden, wobei in dieser Arbeit nicht das ganze Kollektiv, jedoch mehr als 50 Prozent der beschriebenen Personen, eingeschlossen wurden.

Wenn die Datenqualität nach klinischen Mustern aufgeschlüsselt wird, fällt auf, dass bei den Polyradikulopathien der grösste Teil der Daten eine hohe oder mittlere Qualität hat und nur ein kleiner Teil der Daten von tiefer Qualität ist. Im Gegensatz dazu zeigt sich bei den distalen (sensiblen) Polyneuropathien, dass über die Hälfte der Daten von tiefer Qualität sind, knapp ein Drittel eine mittlere Qualität aufweist und nur ein kleiner Anteil qualitativ hochwertig ist. Auch bei den Mono- und Oligoneuropathien handelt es sich grösstenteils um Annäherungen (tiefe Datenqualität), immerhin in etwas mehr als einem Viertel der Fälle sind die Daten genau einer Person zuzuordnen (hohe Datenqualität) und in einem weiteren Fünftel handelt es sich um Mittelwerte (mittlere Datenqualität). Die folgende Auflistung zeigt den Anteil der Daten mit hoher, mittlerer und tiefer Qualität in den drei Gruppen.

- |  |  |
|--|--|
| 1. Polyradikulopathien                 | (47.0% hoch, 35.9% mittel, 17.1% tief) |
| 2. Distale (sensible) Polyneuropathien | (13.4% hoch, 30.3% mittel, 56.3% tief) |
| 3. Mono- und Oligoneuropathien         | (28.0% hoch, 20.0% mittel, 52.0% tief) |

Brachiale Neuropathien und Diverse wurden aufgrund der geringen Fallzahl nicht beurteilt.

### **7.3.2 Publikationsform**

Insgesamt wurden in dieser Arbeit Daten aus 67 Publikationen ausgewertet. Von den insgesamt 539 eingeschlossenen Patienten wurden 452 Personen in 39 Artikeln beschrieben. Davon waren sieben Case Studies, 22 Case Reports, drei Querschnittstudien, drei Fall-Kontroll-Studien und vier Kohortenstudien. Die restlichen 87 Personen wurden in 28 Letters to the Editor oder Short Reports beschrieben. Dabei handelt es sich um 24 Case Reports, drei Case Studies und eine Kohortenstudie.

### 7.3.3 Epidemiologische und klinische Charakteristika der Gesamtpopulation

#### 7.3.3.1 Demographie der Gesamtpopulation

Das mittlere Alter der untersuchten Population betrug 35.5 Jahre (Tabelle 4). 61.3 Prozent waren Männer, 38.7 Prozent waren Frauen (Abbildung 8). Die meisten Personen stammten aus Afrika (53.4 Prozent), gefolgt von Nordamerika (27.1 Prozent) und Europa (18.2 Prozent). Die Personen aus Afrika waren im Durchschnitt 33.7 Jahre alt, diejenigen aus Nordamerika 37.7 und jene aus Europa 39.4 Jahre. Die vier Personen aus Asien waren im Mittel 25.8 Jahre alt, die beiden aus Australien 27 und der eine Patient aus Südamerika 40 Jahre.

**Tabelle 4. Demographie Gesamtpopulation**

N = 539 Personen	
Alter (466/539)	
Mittelwert (Jahre)	35.5
SD	5.7
Median (Jahre)	35
Min (Jahre)	19
Max (Jahre)	72
Geschlecht (435/539)	
Weiblich	38.7%
Männlich	61.3%
Herkunft (539/539)	
Afrika	288 (53.4%)
Asien	4 (0.7%)
Australien	2 (0.4%)
Europa	98 (18.2%)
Nordamerika	146 (27.1%)
Südamerika	1 (0.2%)

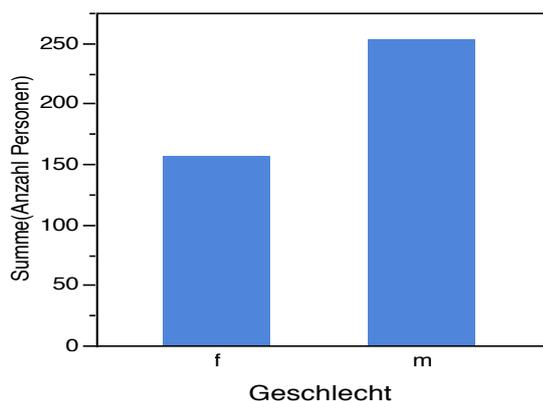


Abbildung 8: Anzahl Personen nach Geschlecht, Gesamtpopulation

### 7.3.3.2 Latenzzeit der HIV-Erstdiagnose und Manifestation der Neuropathie

Im Durchschnitt betrug die Latenzzeit zwischen der HIV-Erstdiagnose (ED) und der Manifestation einer peripheren Neuropathie (PNP) knapp fünf Monate (0.41 Jahre) mit einer Standardabweichung (SD) von 1.094, wobei nur von 152 Personen Angaben zur Dauer der HIV-Infektion vor einer neurologischen Manifestation vorlagen (28.2 Prozent). Der Medianwert dieser Latenzzeit betrug 0 Jahre, mit einem Minimum von 0 und einem Maximum von sieben Jahren. Bei 100 Personen war die periphere Neuropathie die Erstmanifestation der HIV-Infektion. Wie aus Abbildung 9 ersichtlich wird, manifestierte sich bei der afrikanischen Population (N=288, davon 59 mit bekannter Latenzzeit) eine Neuropathie in 58 Fällen innerhalb des ersten Jahres nach der HIV-Erstdiagnose.

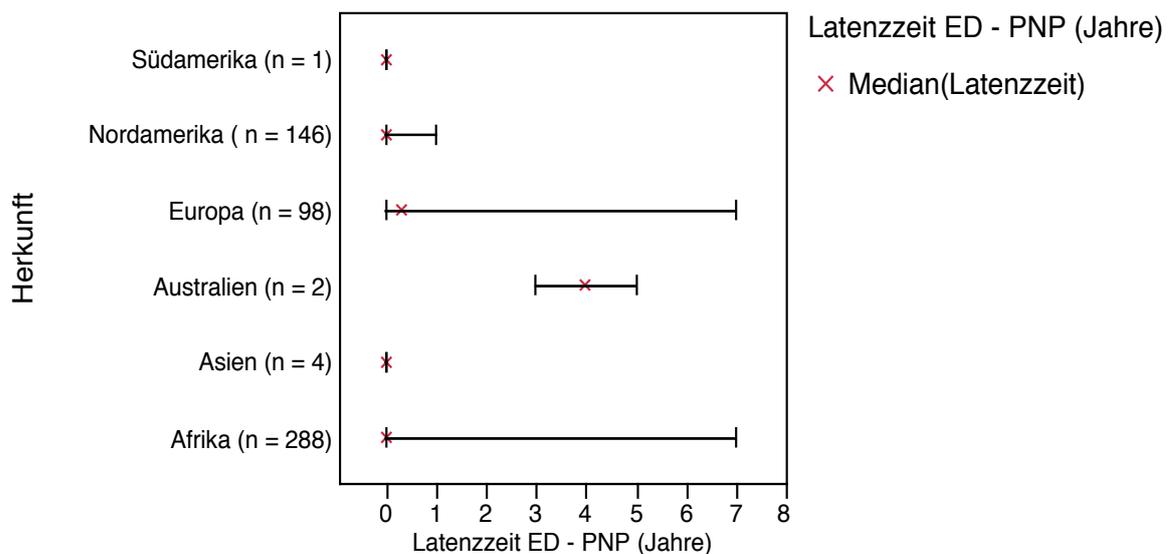


Abbildung 9. Latenzzeit von der HIV-Erstdiagnose bis zur Manifestation der peripheren Neuropathie

In einem Fall war die HIV-Infektion schon sieben Jahre vor den neurologischen Ausfällen bekannt. In allen vier Fällen aus Asien war die Manifestation der Neuropathie gleichzeitig die Erstmanifestation von HIV. Bei den beiden Personen aus Australien war die HIV-Infektion fünf Jahre und drei Jahre vor dem Auftreten der neurologischen Ausfälle bekannt. In der europäischen Population (N=98), wo 75 Angaben zur Dauer

zwischen HIV-Erstmanifestation und den neurologischen Symptomen vorliegen, betrug die Latenzzeit im Mittel etwas mehr als sieben Monate (0.61 Jahre) mit einer Standardabweichung von 1.12 Jahren und einem Medianwert von 0.33 Jahren (Minimum 0 Jahre, Maximum sieben Jahre). In Nordamerika (N=146) waren die elf Patientinnen und Patienten, von denen diesbezüglich Daten vorliegen, im Durchschnitt 0.12 Jahre bekanntermassen HIV-infiziert bevor es zu einer neurologischen Manifestation der Infektion kam (SD 0.3). Der Medianwert betrug 0 Jahre mit einem Minimum von 0 und einem Maximum von einem Jahr.

Zusammenfassende Analyse: Die untersuchten Daten deuten daraufhin, dass in den meisten berichteten Fällen – die meisten Daten stammen aus Afrika – die Manifestation der Neuropathie innerhalb eines Jahres nach der HIV-Erstdiagnose erkannt wird.

### **7.3.4 Beantwortung der Fragen**

Anhand der oben näher beschriebenen Studienlage wurden die Fragen der systematischen Review beantwortet.

1. Ist je eine Neuritis (Polyneuritis) der Nn. vestibulocochleares auf Grund einer HIV-Infektion beschrieben worden?

Bis zum März 2012 wurden nach oben beschriebener Methode zwei Beschreibungen einer Neuritis des N. vestibulocochlearis auf Grund einer HIV-Infektion in der Literatur gefunden. Eine der Personen hatte eine isolierte Neuritis des N. vestibulocochlearis [89], die andere Person hatte zusätzlich zur Neuritis des N. vestibularis eine Facialisparesse [84].

2. Welche peripheren Nerven ausfälle, deren Ursache eine HIV-Infektion war, sind nach Lokalisation und Qualität beschrieben worden?

Nach Evaluierung der Fälle entschlossen wir uns, die Personen nach klinischen Mustern in folgende Gruppen aufzuteilen:

- |  |                                     |
|--|-------------------------------------|
| 1. Polyradikulopathien                 | (117 Personen aus 38 Publikationen) |
| 2. Distale (sensible) Polyneuropathien | (290 Personen aus 19 Publikationen) |
| 3. Mono- und Oligoneuropathien         | (125 Personen aus 20 Publikationen) |
| 4. Brachiale Neuropathien              | ( 3 Personen aus 3 Publikationen)   |

Vier Patienten konnten keiner dieser Gruppen zugeordnet werden und figurieren deshalb unter Diverse. Im Folgenden werden die oben erwähnten Gruppen näher beschrieben.

#### **7.3.4.1 Polyradikulopathien (Datenqualität 47.0 Prozent hoch, 35.9 Prozent mittel, 17.1 Prozent tief)**

Zur Gruppe der Polyradikulopathien wurden 117 Personen gezählt, wovon bei 87 Personen ein Guillain-Barré-Syndrom (GBS), bei einer Person ein Miller-Fisher-Syndrom, bei 27 eine chronische inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie (CIDP) und bei zwei Personen Meningo- und Polyradikulitiden diagnostiziert wurden. Das klinische Hauptmerkmal dieser Gruppe war der Kraftverlust in den Beinen. In 113 von 117 Fällen (96.58 Prozent) war die Kraft in den Beinen vermindert, in den vier übrigen Fällen waren keine Angaben zur genauen klinischen Ausprägung der Neuropathie enthalten. Drei dieser Personen litten laut Angaben der Autoren an einer nicht näher beschriebenen CIDP [79], eine Person hatte eine inflammatorische, demyelinisierende Polyneuropathie, welche die klinischen Charakteristika eines GBS hatte, das jedoch nicht weiter beschrieben wurde [113]. Meistens betraf die Schwäche beide Beine gleichermassen: In 98.86 Prozent der angegebenen Fälle war der Kraftverlust beidseitig, bei einer Person war die Kraft nur in einem Bein vermindert. Häufig waren auch die oberen Extremitäten betroffen. 82 von 117 (70.08 Prozent) der untersuchten Personen zeigten auch einen Kraftverlust der Arme. Nur in neun Fällen war die Kraft der Arme nicht vermindert und in 26 Fällen fehlten Angaben zur Kraft der oberen Extremitäten. Häufig ging die Schwäche an Armen und/oder Beinen mit gestörten Muskeleigenreflexen einher. 80.34 Prozent der insgesamt 117 Personen wiesen pathologische Beinreflexe auf, 58.12 Prozent wiesen zusätzlich pathologische Armreflexe auf. Die Sensibilität der Beine war hingegen viel seltener betroffen: Nur bei 27 von 117 Personen (23.08 Prozent) war die Sensibilität der Beine beeinträchtigt, 30 Personen hatten keine Gefühlsstörungen der Beine und in den restlichen 60 Fällen fanden sich keine Angaben zur Sensibilität der unteren Extremitäten. Noch deutlicher zeigt sich dieses Bild in den oberen Extremitäten: 17 der 117 Personen (14.53 Prozent) wiesen Sensibilitätsstörungen an den Armen auf, 24 Personen wiesen keinerlei Sensibilitätsstörungen an den Armen auf und in 76 Fällen fehlten die Angaben. Die Personen in der Gruppe der Polyradikulopathien litten selten an Schmerzen, zwölf Personen (10.25 Prozent) hatten Schmerzen in den Beinen und

fünf (4.27 Prozent) hatten Schmerzen in den Armen. In den restlichen Fällen fehlten entweder die Angaben oder aber wurde explizit erwähnt, dass die Betroffenen frei von Schmerzen waren. Bei 28.63 Prozent der Personen manifestierten sich auch Hirnnervenausfälle (Angaben von 77 Personen, davon (errechnet) 33.5 mit Ausfallserscheinungen), wobei bei nur 12.82 Prozent (15 Personen) angegeben war, welche Hirnnerven betroffen waren. Alle Personen hatten – im Gegensatz zu den Personen mit Hirnnervenausfällen in der Gruppe der Mono- und Oligoneuropathien – einen Kraftverlust der Beine. Am häufigsten war dabei der N. facialis betroffen, in zwei Fällen handelte es sich um einen Ausfall des N. oculomotorius und einmal um einen Ausfall des N. abducens. Bei einer Person [92] manifestierte sich eine nicht näher bezeichnete Dysphagie und Dysphonie, eine weitere Person [99] litt unter Dysphagie, Dysarthrie und Dyspnoe. Die Abbildung 10 fasst die klinischen Ausfallserscheinungen in der Gruppe der Polyradikulopathien zusammen.

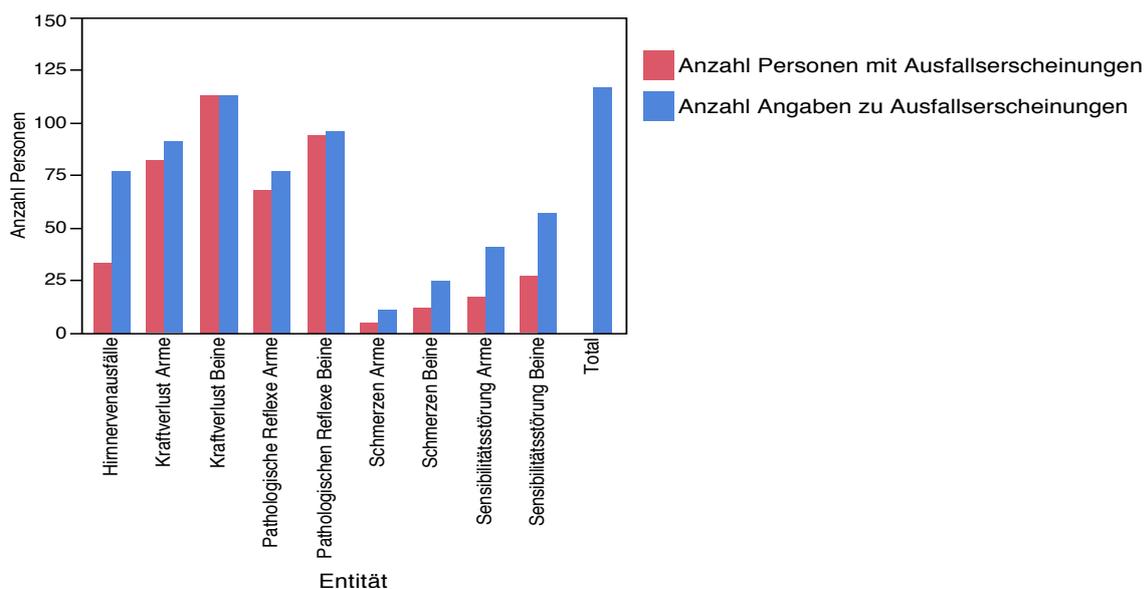


Abbildung 10. Anzahl Personen mit neurologischen Ausfallserscheinungen der Gruppe der Polyradikulopathien nach klinischen Entitäten

Wie aus der Tabelle 5 ersichtlich wird, betrug das mittlere Alter der Personen mit einer Polyradikulopathie 35.2 Jahre. 19.4 Prozent waren Frauen, 80.6 Prozent waren Männer. Der grösste Teil stammte aus Afrika, je 27.3 Prozent kamen aus Europa oder aus Nordamerika, die restlichen 2.6 Prozent wohnten in Asien. Die meisten Personen in dieser Gruppe (72.9 Prozent) befanden sich im klinischen CDC-Stadium A, 17.5 Prozent waren im Stadium B und nur 9.6 Prozent waren bereits im Stadium

C (Tabelle 6). Weiter kann aus der Tabelle 6 entnommen werden, dass die Latenzzeit zwischen der HIV-Erstdiagnose (ED) und der klinischen Manifestation der peripheren Neuropathie (PNP) im Durchschnitt ungefähr vier Monate (0.34 Jahre) betrug mit einer Standardabweichung von 1.22 Jahren. Hierbei ist erwähnenswert, dass der Median gleich dem Minimalwert null Jahre ist, der Maximalwert jedoch sieben Jahre beträgt.

In der Liquordiagnostik (Tabelle 7) zeigten sich im Mittel sowohl erhöhte Proteinwerte von 1.9 g/L (Normwert 0.2 -0.5 g/L) wie auch erhöhte Leukozytenzahlen von durchschnittlich 21.6 Zellen/ $\mu$ l (Normwert < 5 Zellen/ $\mu$ l), wobei die Standardabweichung hierbei 39.26 Zellen/ $\mu$ l betrug.

**Tabelle 7. Liquordiagnostik Polyradikulopathien**

N = 117 Personen	
Leukozyten (74/117)	
Mittelwert (Zellen/ $\mu$ l)	21.6
SD	39.26
Median (Zellen/ $\mu$ l)	12
Min (Zellen/ $\mu$ l)	0
Max (Zellen/ $\mu$ l)	220
Protein (74/117)	
Mittelwert (g/L)	1.9
SD	1.23
Median	1.8
Min (g/L)	0.1
Max (g/L)	7.5

**Tabelle 5: Demographie Polyradikulopathien**

N = 117 Personen	
Alter (89/117)	
Mittelwert (Jahre)	35.2
SD	8.77
Median (Jahre)	33
Min (Jahre)	19
Max (Jahre)	72
Geschlecht (78/117)	
Weiblich	19.4%
Männlich	80.6%
Herkunft (117/117)	
Afrika	50 (42.7%)
Asien	3 (2.6%)
Australien	0 (0%)
Europa	32 (27.35%)
Nordamerika	32 (27.35%)
Südamerika	0 (0%)

**Tabelle 6. HIV-Infektionsstadium nach CDC - Klassifikation Polyradikulopathien**

N = 117 Personen	
Klinisches Infektionsstadium (83/117)	
CDC A	60.5 (72.9%)
CDC B	14.5 (17.5%)
CDC C	8 (9.6%)
CD4 bei Manifestation PNP (37/117)	
Mittelwert (CD4/ $\mu$ l)	371.2
SD	311.46
Median (CD4/ $\mu$ l)	300
Min (CD4/ $\mu$ l)	3
Max (CD4/ $\mu$ l)	1276
Zeit ED bis PNP (60/117)	
Mittelwert (Jahre)	0.34
SD	1.22
Median (Jahre)	0
Min (Jahre)	0
Max (Jahre)	7

Zusammenfassung: Die in der Gruppe der Polyradikulopathien untersuchten Personen litten mehrheitlich an symmetrischen motorischen Störungen der Beine (seltener der Arme) die von fehlenden Muskeleigenreflexen begleitet wurden. Nur wenige dieser Personen scheinen an sensiblen Ausfällen und Schmerzen gelitten zu haben. Zudem scheint sich die Tendenz abzuzeichnen, dass es sich bei den Polyneuropathien um frühe Erscheinungen im Krankheitsverlauf handelt.

#### **7.3.4.2            Distale (sensible) Polyneuropathien (Datenqualität 13.4 Prozent hoch, 30.3 Prozent mittel, 56.3 Prozent tief)**

Zur Gruppe der distalen (sensiblen) Polyneuropathien wurden 290 Personen gezählt, die sich über distale, symmetrische, meistens sensible und vorwiegend die unteren Extremitäten betreffende Nerven ausfälle beklagten (Abbildung 11). Entsprechend litten 98.64 Prozent der dieser Gruppe zugeordneten Personen an einer – unterschiedlich genau beschriebenen – Sensibilitätsstörung: 90.5 Prozent (285/290 Angaben) hatten eine Gefühlsstörung der unteren Extremitäten und 76.3 Prozent der 290 Personen litten entweder an einer isolierten sensiblen Neuropathie, oder die sensible Komponente überwog die assoziierten distalen motorischen Ausfälle. In nur zwei Fällen [101] handelte es sich um eine isolierte distale, symmetrische, motorische Neuropathie.

Insgesamt waren Füße und Beine häufiger sowohl von sensiblen als auch von motorischen Ausfällen betroffen als die oberen Extremitäten. Nur 7.2 Prozent der Personen wiesen Sensibilitätsstörungen der Arme auf, wobei wie oben erwähnt Gefühlsstörungen der Beine in über 90 Prozent der Fälle vorhanden waren. Analog dazu wurden nur bei 2.7 Prozent der Personen in dieser Gruppe motorische Störungen der Arme beobachtet, während 14.8 Prozent der gesamten 290 untersuchten Personen einen Kraftverlust der Beine hatten. Von den Personen, die motorische Ausfälle aufwiesen, hatten alle bis auf eine Person bilaterale, symmetrische Ausfälle.

Die Beinreflexe wurden bei 190 von 290 Personen getestet (65.5 Prozent) und waren in allen getesteten Fällen pathologisch. Im Gegensatz dazu wurden die Armreflexe nur bei sieben Personen erwähnt (2.4 Prozent). Bei sechs dieser sieben Personen waren die Armreflexe pathologisch.

Auch Schmerzen betrafen vorwiegend die Füße und Beine: 48.8 Prozent in dieser Gruppe hatten Schmerzen in den Beinen, in den Armen wurden Schmerzen jedoch

nur bei 2.7 Prozent der gesamten Gruppe beschrieben. Eine Person in der Gruppe der distalen (sensiblen) Polyneuropathien hatte weder Sensibilitätsstörungen noch motorische Ausfälle, sondern lediglich Schmerzen in den Armen und Beinen. In zwei Fällen [104] fanden sich keine genaueren Angaben zu den klinischen Ausfallerscheinungen.

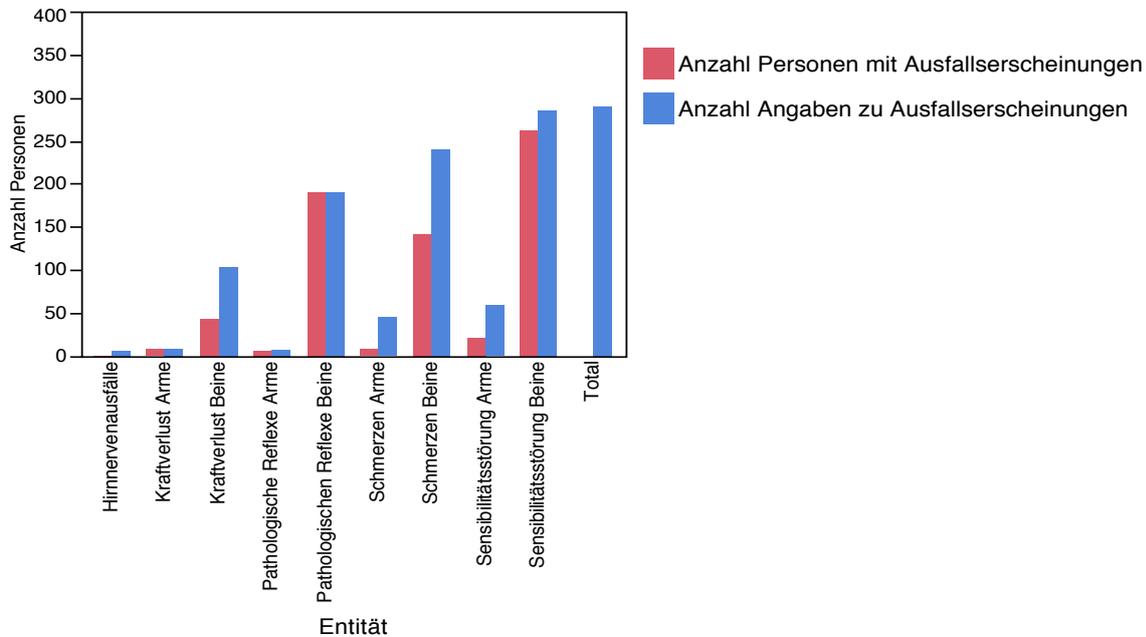


Abbildung 11. Anzahl Personen mit neurologischen Ausfallerscheinungen in der Gruppe der distalen (sensiblen) Polyneuropathien nach klinischen Entitäten

Das mittlere Alter der Personen mit einer distalen (sensiblen) Polyneuropathie betrug 36.65 Jahre (Tabelle 8). Von den Personen, deren Geschlecht bekannt war, waren 46 Prozent Frauen und 54 Prozent Männer. Fast die Hälfte der Personen (48.9 Prozent) stammten aus Afrika, 0.7 Prozent kamen aus Australien, 15.9 Prozent aus Europa und 34.5 Prozent aus Nordamerika. Die meisten Personen befanden sich zum Zeitpunkt der Manifestation der distalen (sensiblen) Polyneuropathie im klinischen HIV-Stadium C (Tabelle 9). Etwa ein Fünftel befand sich im Stadium B und nur 10.3 Prozent befanden sich im Stadium A. Im Durchschnitt hatten die untersuchten Personen bei Manifestation der Polyneuropathie CD4-Zahlen von 225.7 Zellen/ $\mu$ l, wobei die Streubreite zwischen den einzelnen Werten gross war. Durchschnittlich waren die Personen in dieser Gruppe ungefähr sieben Monate bekanntermassen HIV-positiv, bevor sich die distale (sensible) Polyneuropathie manifestierte. Bei einem Minimal-

wert von null Jahren und einem Maximalwert von fünf Jahren betrug die mediane Zeit zwischen der HIV-Erstdiagnose und dem Auftreten der Polyneuropathie vier Monate.

**Tabelle 8. Demographie distale (sensible) Polyneuropathien**

N = 290 Personen	
Alter (249/290)	
Mittelwert (Jahre)	36.65
SD	3.69
Median	35
Min (Jahre)	26
Max (Jahre)	58
Geschlecht (228/290)	
Weiblich	46%
Männlich	54%
Herkunft (290/290)	
Afrika	142 (48.9%)
Asien	0 (0%)
Australien	2 (0.7%)
Europa	46 (15.9%)
Nordamerika	100 (34.5%)
Südamerika	0 (0%)

**Tabelle 9: HIV-Infektionsstadium distale (sensible) Polyneuropathie**

N = 290 Personen	
Klinisches Infektionsstadium (107/290)	
CDC A	11 (10.3%)
CDC B	24 (22.4%)
CDC C	72 (67.3%)
CD4 bei Manifestation PNP (151/290)	
Mittelwert (CD4/ $\mu$ l)	225.7
SD	60.0
Median (CD4/ $\mu$ l)	249
Min (CD4/ $\mu$ l)	26
Max (CD4/ $\mu$ l)	322
Zeit HIV-Erstdiagnose bis PNP (45/290)	
Mittelwert (Jahre)	0.59
SD	0.87
Median (Jahre)	0.33
Min (Jahre)	0
Max (Jahre)	5

Zusammenfassung: Die in der Gruppe der distalen (sensiblen) Polyneuropathien untersuchten Personen litten mehrheitlich an symmetrischen, sensiblen Störungen und Schmerzen der Beine (seltener der Arme), die teilweise von fehlenden Muskelreflexen begleitet wurden. Das untersuchte Datenmaterial deutet darauf hin, dass es sich bei den distalen (sensiblen) Polyneuropathien um späte Erscheinungen im HIV-Krankheitsverlauf handelt.

### **7.3.4.3 Mono- und Oligoneuropathien (Datenqualität 28.0 Prozent hoch, 20.0 Prozent mittel, 52.0 Prozent tief)**

Zur Gruppe der Mono- und Oligoneuropathien wurden 125 Personen gezählt, die an neurologischen Ausfallserscheinungen litten, die entweder auf einen einzigen oder einige, klar definierte Nerven ausfälle zurückzuführen waren. Bei zwei Personen waren je drei Nerven uni- oder bilateral betroffen [80, 104]. Weitere 21 Personen wiesen Neuropathien an zwei verschiedenen Nerven auf (uni- oder bilateral). Der Grossteil dieser Gruppe (98/125 Personen, 78.4 Prozent) litt jedoch an einer Mononeuropathie, wobei in weiteren vier Fällen die detaillierten Angaben über die Art und Zahl der betroffenen Nerven fehlten [104].

Mit Abstand am häufigsten war bei den Mono- und Oligoneuropathien der N. facialis betroffen (Abbildung 12). 92.0 Prozent litten an einer Facialisparesie, wobei die Mehrheit der Personen eine isolierte Facialisparesie aufwies. Nur jede fünfte Person mit einer Facialisparesie hatte weitere Nerven ausfälle – darunter auch eine Person, die an einem Ausfall des N. vestibularis litt [84]. Es handelte sich fast doppelt so häufig um eine rechtsseitige Facialisparesie (N=23) als es sich um eine bilaterale (N=13) oder linksseitige (N=11) handelte. Bei den restlichen Nerven ausfällen handelte es sich um Einzelbeschreibungen. Bei zwei Personen wurde ein Peroneusausfall beschrieben, eine Person hatte zusätzlich zum Peroneusausfall einen Ausfall des N. medianus und eine Person hatte einen Ausfall des N. ulnaris. Nur eine Person litt an einem isolierten Ausfall des N. vestibulocochlearis [89]. Sechs Personen beklagten Ausfälle des N. trigeminus und eine Person litt an einer Trochlearisparesie.

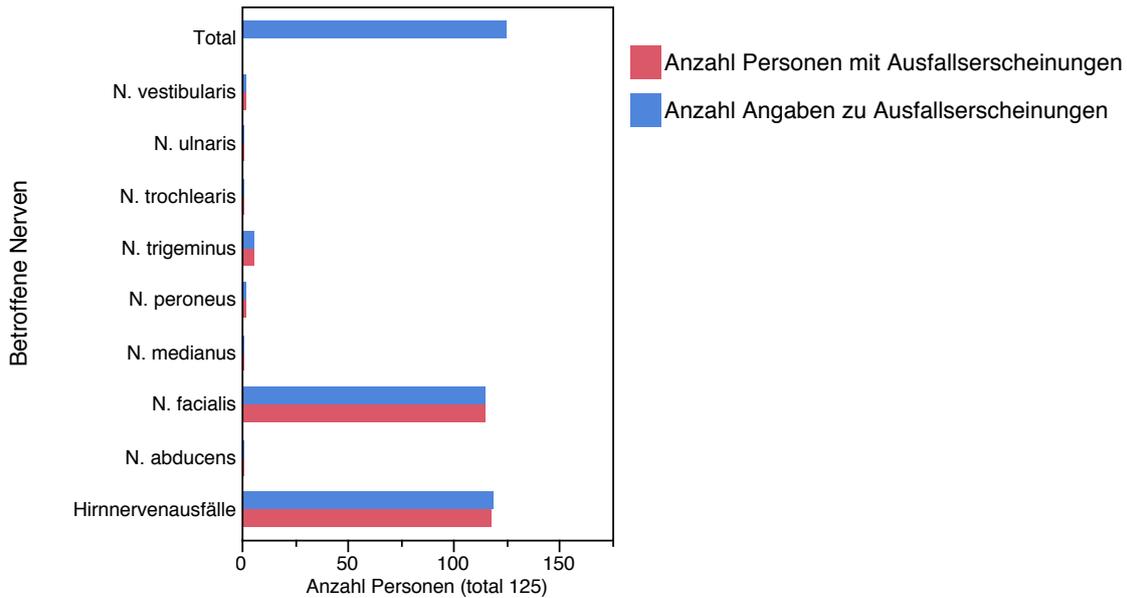


Abbildung 12. Anzahl Personen mit neurologischen Ausfallserscheinungen nach betroffenen Nerven in der Gruppe der Mono- und Oligoneuropathien

Das mittlere Alter der Personen mit einer Mono- oder Oligoneuropathie war 33.1 Jahre (Tabelle 10). Die jüngste Person war 19 Jahre alt, die älteste 60. Von den Personen, deren Geschlecht bekannt war, waren 39.4 Prozent Frauen und 60.6 Prozent Männer. Knapp drei Viertel dieser Personengruppe stammte aus Afrika, 13.6 Prozent der Personen kamen aus Europa, 10.4 Prozent aus Nordamerika und je eine Person stammte aus Asien und Südamerika.

**Tabelle 10. Demographie Mono- und Oligoneuropathien**

N = 125 Personen	
Alter (122/125)	
Mittelwert (Jahre)	33.1
SD	5.38
Median	34
Min (Jahre)	19
Max (Jahre)	60
Geschlecht (122/125)	
Weiblich	39.4%
Männlich	60.6%
Herkunft (125/125)	
Afrika	93 (74.4%)
Asien	1 (0.8%)
Australien	0 (0%)
Europa	17 (13.6%)
Nordamerika	13 (10.4%)
Südamerika	1 (0.8%)

Die meisten Personen mit Mono- oder Oligoneuropathien befanden sich entweder im klinischen HIV-Infektionsstadium A oder C. Nur wenige Personen wurden dem Stadium B zugeteilt (Tabelle 11). Im Durchschnitt betrug die CD4-Zahl bei Manifestation der peripheren Neuropathie (PNP) 529.3 Zellen/ $\mu$ l. Es waren jedoch nur von 16 Personen die CD4-Zahlen bekannt, und die Streubreite dieser Werte war sehr gross. Durchschnittlich waren die Personen in dieser Gruppe vier Monate bevor sich die Mono- oder Oligoneuropathie bemerkbar machte bekanntermassen HIV-positiv. Die Viruslast bei Manifestation der peripheren Neuropathie war nur bei drei Personen bekannt und die Streubreite dieser drei Werte war sehr gross.

**Tabelle 11: HIV-Infektionsstadium Mono- und Oligoneuropathien**

<b>N = 125 Personen</b>	
<b>Klinisches Infektionsstadium (85/125)</b>	
CDC A	40 (47.1%)
CDC B	4 (4.7%)
CDC C	41 (48.2%)
<b>CD4 bei Erstdiagnose (10/125)</b>	
Mittelwert (CD4/ $\mu$ l)	454.3
SD	256.4
Median (CD4/ $\mu$ l)	352
Min (CD4/ $\mu$ l)	41
Max (CD4/ $\mu$ l)	825
<b>CD4 bei Manifestation PNP (16/125)</b>	
Mittelwert (CD4/ $\mu$ l)	529.3
SD	307.37
Median (CD4/ $\mu$ l)	519.5
Min (CD4/ $\mu$ l)	41
Max (CD4/ $\mu$ l)	1217
<b>Zeit HIV-Erstdiagnose bis PNP (43/125)</b>	
Mittelwert (Jahre)	0.33
SD	1.17
Median (Jahre)	0
Min (Jahre)	0
Max (Jahre)	7
<b>HIV-RNA bei PNP (3/125)</b>	
Mittelwert	5849000
SD	9657352.3
Median	350000
Min	197000
Max	17000000

Im Liquor cerebrospinalis zeigte sich von den 24 untersuchten Personen bei 21 eine Pleozytose. Die durchschnittliche Liquorzellzahl war 34.5 Zellen/ $\mu$ l, wobei auch hier die Streubreite der Werte relativ gross war (Tabelle 12). Die Proteinkonzentration im Liquor war mit durchschnittlich 1.0 g/L in den meisten der 24 untersuchten Fälle deutlich erhöht. Der Glucosegehalt im Liquor war nur bei 17 Personen bekannt, die Werte differierten jedoch nur wenig, wobei Mittelwert und Median mit 3.00 und 3.05 mmol/L im Normbereich (2.2 - 3.9 mmol/L) lagen.

**Tabelle 12. Liquordiagnostik Mono- und Oligoneuropathien**

N = 125 Personen	
Leukozyten (24/125)	
Mittelwert (Zellen/ $\mu$ l)	34.5
SD	46.27
Median	17
Min (Zellen/ $\mu$ l)	0
Max (Zellen/ $\mu$ l)	200
Protein (24/125)	
Mittelwert (g/L)	1.00
SD	0.97
Median (g/L)	0.64
Min (g/L)	0.31
Max (g/L)	4.8
Glucose (17/125)	
Mittelwert (mmol/L)	3.0
SD	0.56
Median (mmol/L)	3.05
Min (mmol/L)	2.1
Max (mmol/L)	4.2

Zusammenfassung: Bei der untersuchten Population der Personen mit Mono- oder Oligoneuropathien litt der Grossteil an einer Mononeuritis, und der N. facialis war mit Abstand am häufigsten betroffen. Die ausgewerteten Daten stammen vor allem von Menschen aus Afrika, die an dieser Form der peripheren Neuropathie litten.

### 7.3.4.4 Brachiale Neuritiden (Datenqualität 100.0 Prozent hoch)

Brachiale Neuritiden waren gekennzeichnet durch isolierte Schulter- und Armschmerzen, die mit einem Kraftverlust der betroffenen Extremität assoziiert waren. Dieser Gruppe wurden nur drei Männer zugeteilt. In zwei Fällen manifestierte sich der Schulterschmerz beidseits, einer der Männer litt an linksseitigen Schulterschmerzen. Bei einem Mann mit bilateraler Neuropathie wurden zusätzlich bilaterale Ausfälle der Nn. suprascularis und Nn. axillaris sowie ein rechtsseitiger Ausfall des N. thoracicus longus beschrieben.

Im Durchschnitt waren diese drei Männer 41 Jahre alt, zwei stammten aus Europa und einer aus Nordamerika (Tabelle 13).

Einer der Männer befand sich im klinischen HIV-Stadium A, ein anderer im HIV-Stadium B und vom dritten ist das klinische HIV-Stadium nicht bekannt. Die CD4-Zahlen bei Auftreten der brachialen Neuritis waren nur bei zwei Männern bekannt. Für alle drei fiel das Auftreten der brachialen Neuritis zusammen mit der Erstdiagnose von HIV (Tabelle 14).

Zusammenfassung: Aufgrund der limitierten Datenlage können keine schlüssigen Aussagen gemacht werden.

**Tabelle 13: Demographie brachiale Neuritiden**

N = 3 Personen	
Alter (3/3)	
Mittelwert (Jahre)	41
SD	11
Median (Jahre)	41
Min (Jahre)	30
Max (Jahre)	52
Geschlecht (3/3)	
Weiblich	0%
Männlich	100%
Herkunft (3/3)	
Europa	2 (66.7%)
Nordamerika	1 (33.3%)

**Tabelle 14: HIV-Infektionsstadium brachiale Neuritiden**

N = 3 Personen	
Klinisches Infektionsstadium (2/3)	
CDC A	1 (50%)
CDC B	1 (50%)
CDC C	0 (0%)
CD4 bei Manifestation PNP (2/3)	
Mittelwert (CD4/ $\mu$ l)	466.5
Min (CD4/ $\mu$ l)	321
Max (CD4/ $\mu$ l)	612
Zeit ED bis PNP (3/3)	
Mittelwert (Jahre)	0
Min (Jahre)	0
Max (Jahre)	0

### 7.3.4.5 Diverse (Datenqualität 25.0 Prozent hoch, 75.0 Prozent tief)

Vier Personen konnten keiner der oben beschriebenen Gruppen zugeordnet werden und wurden deshalb unter **Diverse** zusammengefasst. Erwähnenswert ist, dass bei einer Person in dieser Gruppe ein Peroneusausfall ohne weitere Angaben beschrieben wurde. Diese Neuropathie wurde von den Autoren als 'indeterminate' klassifiziert. Das Durchschnittsalter in dieser Gruppe betrug 37.7 Jahre. 87.8 Prozent waren Männer, 12.2 Prozent waren Frauen<sup>1</sup>. Drei Personen stammten aus Afrika, eine Person aus Europa (Tabelle 15). Zwei Personen befanden sich im klinischen HIV-Stadium B, die anderen beiden im Stadium C. Von drei Personen war die CD4-Zahl bei Ausbruch der brachialen Neuritis bekannt, wobei der Mittelwert 170 Zellen/ $\mu$ l und der Median 139 Zellen/ $\mu$ l betrug (Tabelle 16).

Zusammenfassung: Aufgrund der limitierten Datenlage können keine schlüssigen Aussagen gemacht werden.

**Tabelle 15: Demographie Diverse**

N = 4 Personen	
Alter (4/4)	
Mittelwert (Jahre)	37.7
SD	3.5
Median	36
Min (Jahre)	36
Max (Jahre)	43
Geschlecht (4/4)	
Weiblich	12.2%
Männlich	87.8%
Herkunft (4/4)	
Afrika	3 (75%)
Asien	0 (0%)
Australien	0 (0%)
Europa	1 (25%)
Nordamerika	0 (0%)
Südamerika	0 (0%)

**Tabelle 16: HIV- Infektionsstadium Diverse**

N = 4 Personen	
Klinisches Infektionsstadium (4/4)	
CDC A	0 (0%)
CDC B	2 (50%)
CDC C	2 (50%)
CD4 bei Manifestation PNP (3/4)	
Mittelwert (CD4/ $\mu$ l)	170
SD	53.69
Median (CD4/ $\mu$ l)	139
Min (CD4/ $\mu$ l)	139
Max (CD4/ $\mu$ l)	232

<sup>1</sup> In dieser Arbeit wurden auch Personen aus Publikationen berücksichtigt, aus welchen nicht das gesamte Studienkollektiv eingeschlossen werden konnte. Daraus ergeben sich für einige Variablen unnatürliche Zahlen. Siehe Methode, Datenerfassung und Beurteilung der Qualität der Daten.

### 7.3.5 Deskriptive Assoziation zwischen Herkunft und klinischen Ausfallsmustern

Wenn man die Herkunft der untersuchten Personen nach klinischen Ausfallsmustern betrachtet, fällt auf, dass die meisten Personen in den Gruppen der Polyradikulopathien, distalen (sensiblen) Polyneuropathien sowie Mono- und Oligoneuropathien aus Afrika stammten. Weiter wurden in der Gruppe der distalen (sensiblen) Polyneuropathien am zweithäufigsten Personen aus Nordamerika beschrieben, deutlich häufiger als in den Gruppen der Polyradikulopathien oder Mono- und Oligoneuropathien.

Wenn hingegen die klinischen Ausfallsmuster nach der Herkunft aufgeschlüsselt werden, zeigt sich, dass sowohl in der afrikanischen als auch in der europäischen und nordamerikanischen Population am meisten Personen von einer distalen (sensiblen) Polyneuropathie betroffen waren. Bemerkenswert ist bei dieser Betrachtungsweise, dass die afrikanische Population anteilmässig deutlich häufiger von Mono- und Oligoneuropathien betroffen war als die europäischen oder nordamerikanischen Gruppen. Polyradikulopathien wurden prozentual am häufigsten bei Europäerinnen und Europäern und distale (sensible) Polyneuropathien bei Personen aus Nordamerika beschrieben (Abbildung 13).

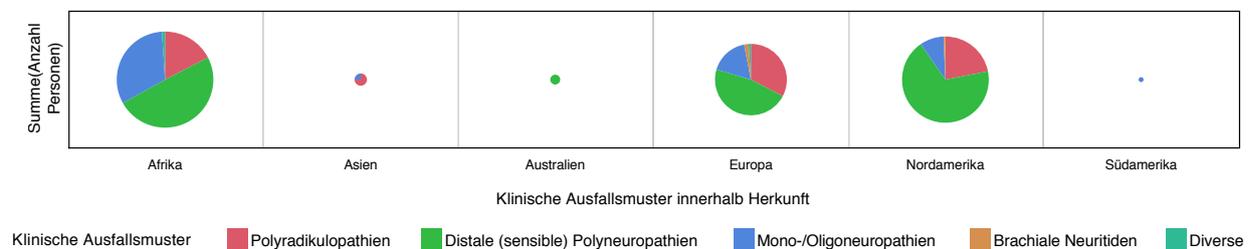


Abbildung 13. Klinische Ausfallsmuster nach Herkunft

### 7.3.6 Latenzzeit zwischen der HIV-Erstdiagnose und dem Auftreten der peripheren Neuropathie nach klinischen Ausfallsmustern

Die mittlere Dauer zwischen der HIV-Erstdiagnose und der Manifestation der peripheren Neuropathie, aufgeschlüsselt nach klinischen Ausfallsmustern, zeigt, dass die mittlere Latenzzeit über alle Gruppen zwischen null Monaten für die brachialen Neuritiden und knapp sieben Monaten für die distalen (sensiblen) Neuropathien betrug. Die einzelnen Werte innerhalb der Gruppen unterlagen jedoch einer grossen Streubreite von minimal 0 bis maximal 7 Jahren (Abbildung 14).

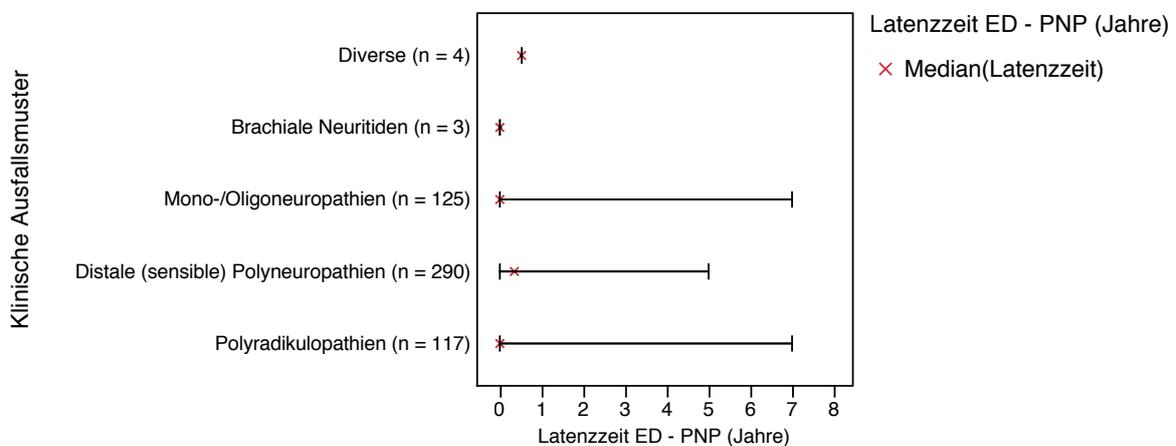


Abbildung 14. Latenzzeit zwischen der HIV - Erstdiagnose (ED) und der Manifestation der peripheren Neuropathie (PNP) nach klinischen Ausfallsmustern

### 7.3.7 HIV-Stadien nach klinischen Ausfallsmustern

Wenn die Anzahl Personen in den jeweiligen klinischen HIV-Stadien nach den klinischen Ausfallsmustern differenziert wird, zeigt sich Folgendes: Die meisten Personen in der Gruppe der Polyradikulopathien sind im CDC-Stadium A und die meisten Personen in der Gruppe der distalen (sensiblen) Neuropathien sind im CDC-Stadium C. Interessanterweise gibt es bei den Mono- und Oligoneuropathien zwei fast gleich hohe Spitzen: Die meisten Personen sind entweder im klinischen HIV-Stadium A oder C (Abbildung 15).

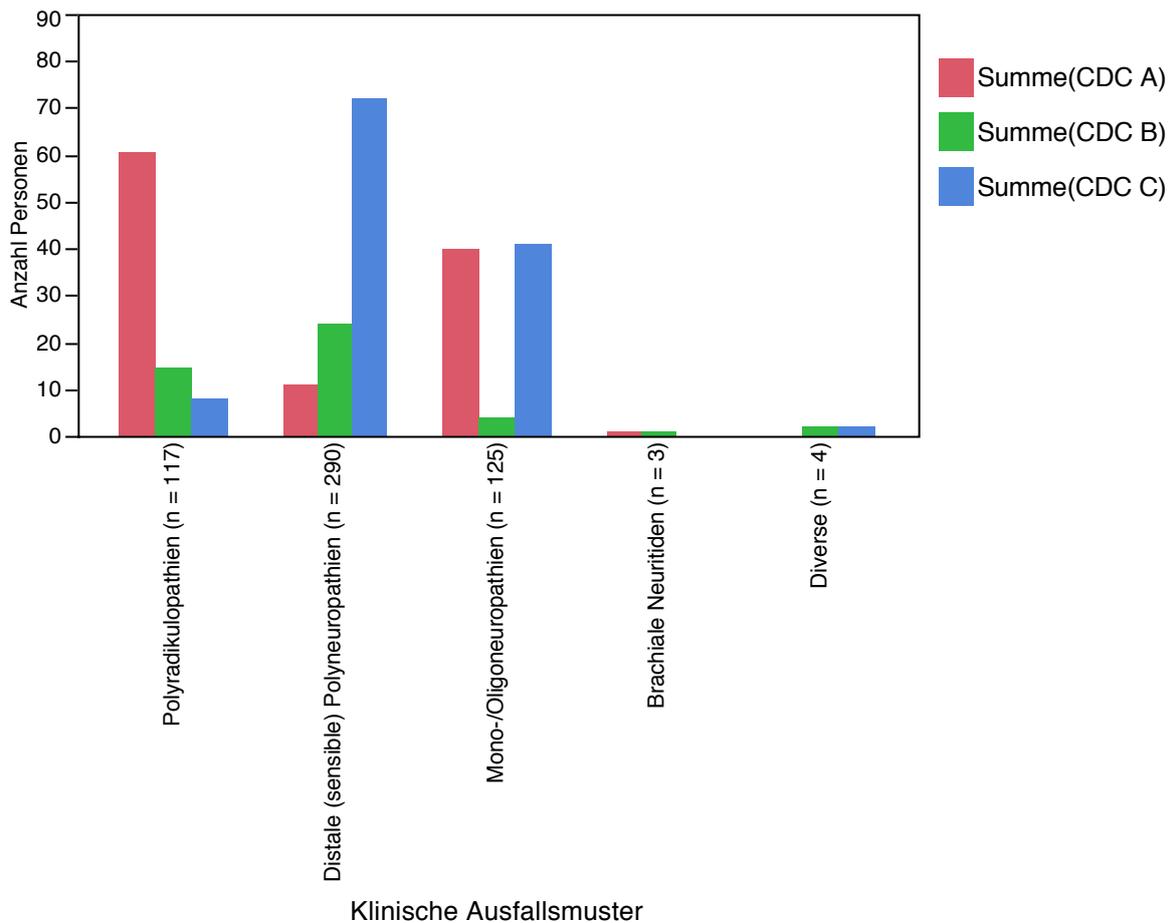


Abbildung 15. Anzahl Personen in den klinischen HIV-Stadien der CDC-Klassifikation nach klinischen Ausfallsmustern

Die Abbildung 16 zeigt die Mittelwerte und Einzelwerte der CD4-Zahl zum Zeitpunkt der peripheren Neuropathie nach klinischen Mustern. Im Mittel waren die CD4-Zahlen bei Auftreten einer Mono- oder Oligoneuropathie mit 529.3 Zellen/ $\mu$ l (N=16) am höchsten. Bei brachialen Neuritiden (466.5 Zellen/ $\mu$ l, N=2) und Polyradikulopathien (371.3 Zellen/ $\mu$ l, N=37) war der Mittelwert etwas tiefer. Es zeigt sich auch, dass sowohl bei den Mono- und Oligoneuropathien wie auch bei den Polyradikulopathien sowohl sehr hohe als auch sehr tiefe CD4-Zahlen gemessen wurden. Im Gegensatz dazu wurden bei den distalen (sensiblen) Polyneuropathien durchs Band eher tiefe Werte bis maximal 322 Zellen/ $\mu$ l gemessen (Mittel 225.7 Zellen/ $\mu$ l, N=151). Diese Verteilung deckt sich mit der Beobachtung, dass die meisten Personen mit distalen (sensiblen) Polyneuropathien im CDC-Stadium C sind.

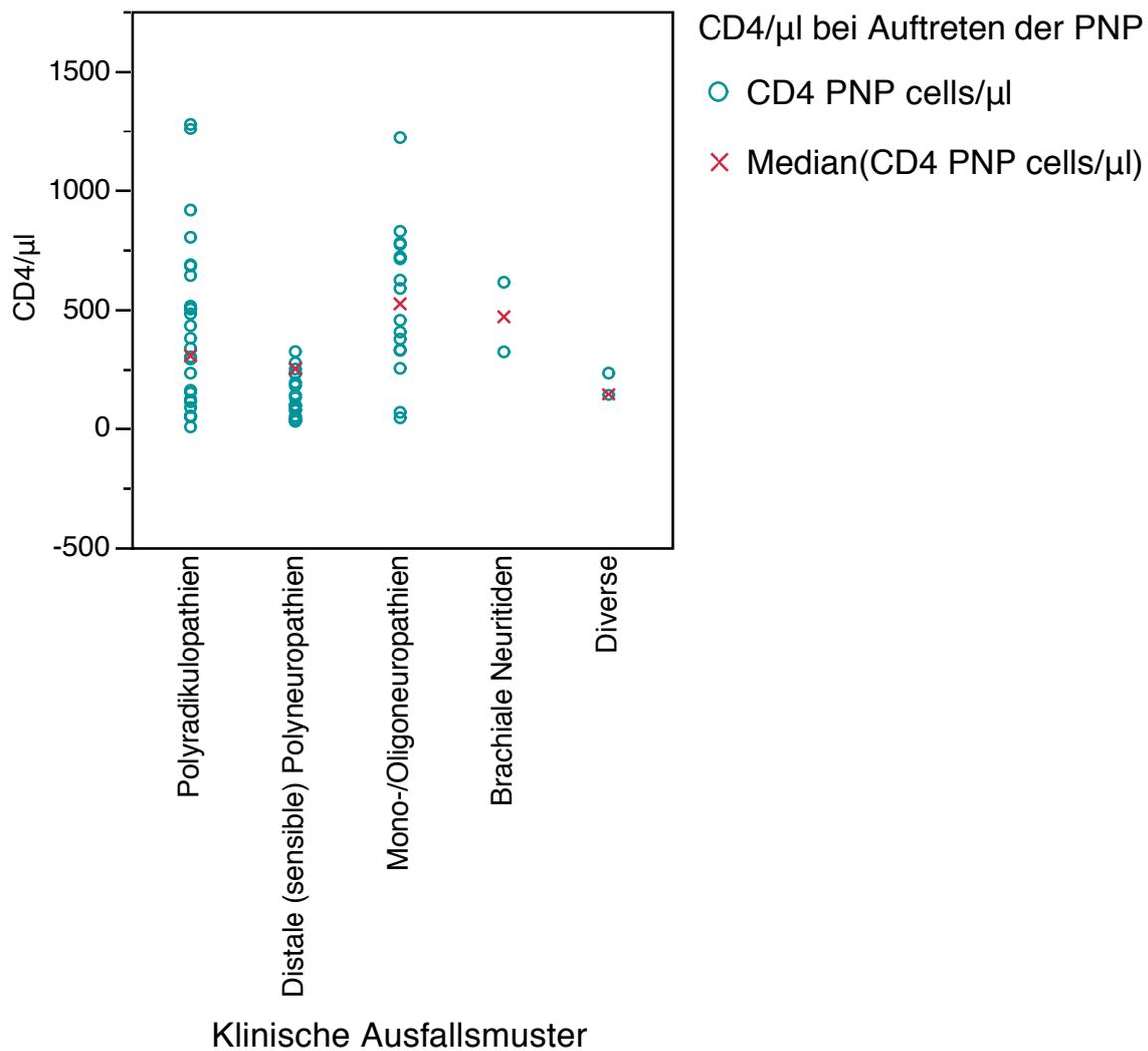


Abbildung 16. CD4-Zahl zum Zeitpunkt der peripheren Neuropathie nach klinischen Ausfallsmustern

### 7.3.8 Liquordiagnostik nach klinischen Mustern

Im Durchschnitt waren die Glucosewerte (Normbereich 2.2 - 3.9 mmol/L) im Liquor bei den Polyradikulopathien 4.12 mmol/L (N=11), bei den distalen (sensiblen) Polyneuropathien 2.75 mmol/L (N=2) und bei den Mono- und Oligoneuropathien 3.02 mmol/L (N=17), (Abbildung 17). Für die Gruppen der brachialen Neuritiden und Diverse waren keine Werte verfügbar.

Anders verhielt es sich mit den Leukozytenzahlen und dem Proteingehalt im Liquor: Die Gruppen der Polyradikulopathien und der Mono- und Oligoneuropathien wiesen beide im Mittel sowohl eine Pleozytose (Normwert Leukozytenzahl  $\leq 3$  Zellen/μl) als

auch erhöhte Liquorproteine auf (Normwerte 0.2 - 0.5 g/L). Die Leukozytenzahl bei den Polyneuropathien betrug im Durchschnitt 21.6 Zellen/ $\mu$ l (N=74) und bei den Mono- und Oligoneuropathien 34.5 Zellen/ $\mu$ l (N=24), (Abbildung 17). In den Gruppen der distalen (sensiblen) Polyneuropathien (N=36) und der brachialen Neuritiden (N=1) waren keine erhöhten Zellzahlen beschrieben. Zur Gruppe der Diversen gab es keine Angaben. Ein ähnliches Bild zeigte sich bei den Liquorproteinwerten, die für die Polyradikulopathien mit durchschnittlich 1.92 g/L (N=74) und für die Mono- und Oligoneuropathien mit durchschnittlich 1.0 g/L (N=24) deutlich über dem Normwert lagen (0.2 - 0.5 g/L). Der Proteingehalt im Liquor bei Personen mit einer distalen (sensiblen) Polyneuropathie war im Mittel im Normbereich bei 0.47 g/L (N=10). Bei den brachialen Neuritiden war der Wert nur einer Person (0.7 g/L) und für die Gruppe der Diversen keiner Person bekannt (Abbildung 17).

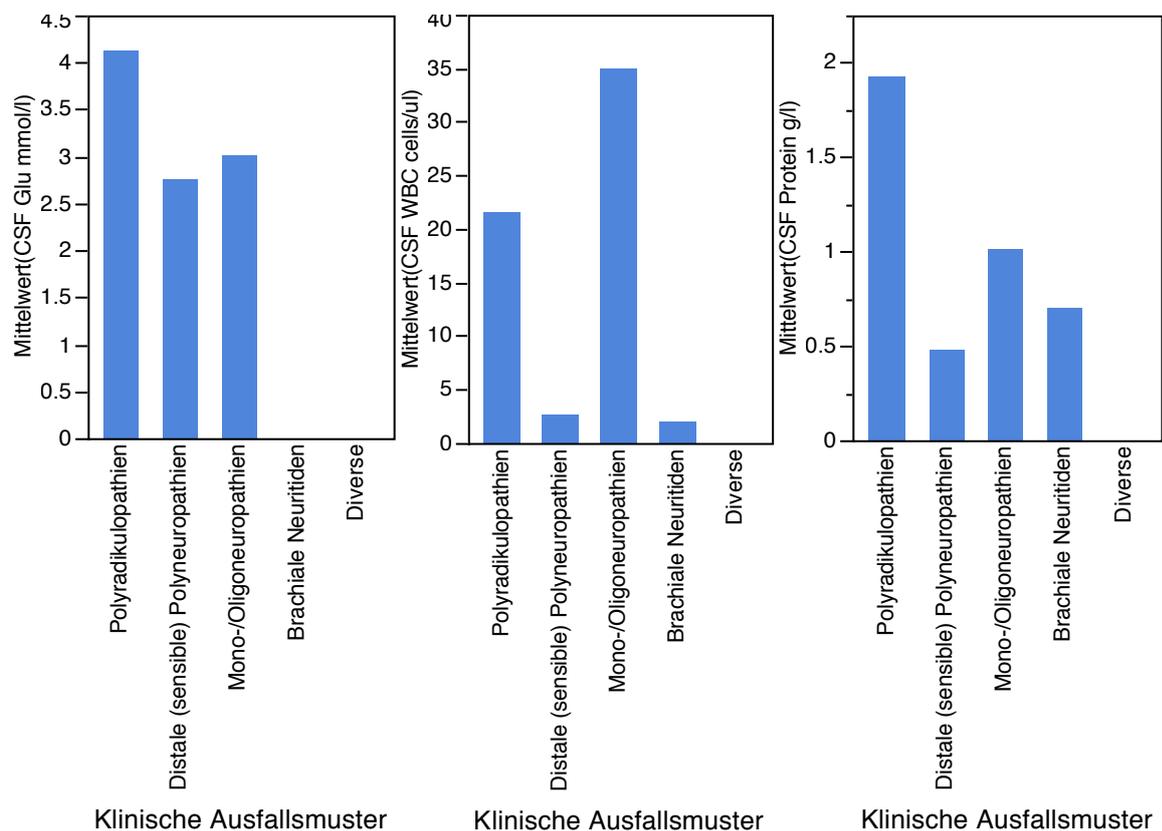


Abbildung 17. Durchschnittliche Glucose-, Leukozyten- und Proteinwerte im Liquor nach klinischen Ausfallsmustern

### **7.3.9 Therapie, Verlauf und klinische Endpunkte**

Von den 539 Personen, die in dieser Arbeit beschrieben wurden, erhielten lediglich 20 Prozent bekanntermassen eine Therapie. 42.6 Prozent hatten eine Polyradikulopathie, 33.3 Prozent eine Mono- oder Oligoneuropathie, 22.2 Prozent eine distale (sensible) Polyneuropathie und 1.9 Prozent eine brachiale Neuritis. Umgekehrt wurden 39.2 Prozent aller Personen mit einer Polyradikulopathie, 28.8 Prozent der Personen mit einer Mono- und Oligoneuropathie, 8.3 Prozent aller Personen mit distaler (sensibler) Polyneuropathie und 66.67 Prozent der Personen mit einer brachialen Neuritis therapiert.

Von allen Personen, die eine Therapie erhielten, wurden 18.54 Prozent mit einer antiretroviralen Therapie behandelt, 25.84 Prozent erhielten Glucocorticoide, 24.1 Prozent wurden einer Plasmapherese unterzogen, 15.76 Prozent wurden Immunglobuline intravenös (IVIg) appliziert und 24.1 Prozent erhielten Physiotherapie. Einige wenige Personen wurden auch mit nicht-steroidalen Anti-Rheumatika (NSAR), Cabapentin, Acetyl-L-carnitine oder chirurgischer Dekompression behandelt. Tabelle 17 beschreibt den durchschnittlichen Krankheitsverlauf und die Verteilung der Behandlungsmethoden auf die verschiedenen Gruppen.

Über die ganze Population waren nur von 254 Personen (47.1 Prozent) Daten zum weiteren klinischen Verlauf verfügbar. Bei 159 Personen (62.6 Prozent) verbesserte sich das klinische Bild, bei 51 Personen (20.1 Prozent) blieb der Zustand unverändert und 44 Personen (17.3 Prozent) ging es im Verlauf schlechter. Vor allem Polyradikulopathien und Mono- und Oligoneuropathien zeigten im Krankheitsverlauf eine Verbesserung der Symptomatik, wohingegen distale (sensible) Polyneuropathien tendenziell unverändert blieben oder gar dazu neigten, sich zu verschlechtern (Abbildung 18).

Von den 159 Personen, denen es am Ende der Erhebungen besser ging, erhielten lediglich 82 Personen (51.6 Prozent) eine Therapie. Das heisst, in 48.4 Prozent der Fälle verbesserte sich die Symptomatik spontan. Von den Personen, deren Zustand sich unter Therapie besserte, wurden wiederum nur neun mit einer ART behandelt. Alle anderen erhielten Glucocorticoide, Plasmapherese, intravenös applizierte Immunglobuline, NSAR, Cabapentin, Physiotherapie oder Acetyl-L-carnitine.

**Tabelle 17. Durchschnittswerte Krankheitsverlauf nach klinischen Ausfallsmustern**

Klinische Ausfallsmuster	Latenzzeit ED – PNP	CDC	Therapie	Follow up	Endpunkte
Polyradikulopathien (N=117)	4.17 Mte	n=83 A 72.9 % B 17.5 % C 9.6 %	n=45.875 <sup>2</sup> ART 10.9 % Glucocorticoide 43.3 % Plasmapherese 34.9 % IVIg 37.1 % NSAR 2.2 % Cabapentine 2.2%	n=60 8.5 Mte	n=85 Besserung 81.2 % Unverändert 7 % Verschlechterung 11.8 %
Distale (sensible) Polyneuropathien (N=290)	7 Mte	n=107 A 10.3 % B 22.4 % C 67.3 %	n=24 ART 54.2 % Plasmapherese 33.3 % Cabapentin 4.2 % Acetyl-L-carnitine 12.5 %	n=55 7.7 Mte	n=85 Besserung 17.6 % Unverändert 43.6 % Verschlechterung 38.8 %
Mono- und Oligoneuropathien (N=125)	4 Mte	n=85 A 47.1 % B 4.7 % C 48.2 %	n=36 ART 2.8 % Glucocorticoide 22.2 % Plasmapherese 2.8 % Physiotherapie 72.2 % chir. Dekompression 2.8 %	n=74 3.9 Mte	n=80 Besserung 91.2 % Unverändert 7.5 % Verschlechterung 1.3 %
Brachiale Neuritiden (N=3)	0 Mte	n=2 A 50% B 50%	n=2 ART 50 % Plasmapherese 50 %	n=3 4.9 Mte	n=3 Besserung 66.7 % Unverändert 33.3 %
Diverse (N=4)	6 Mte	n=4 B 50% C 50%	n=0	n=1 21 Mte	n=1 Unverändert 100 %

Wenn man die Personen, denen es im Verlauf besser ging, nach klinischen Ausfallsmustern betrachtet, fällt auf, dass sich von den 69 Personen, die eine Polyradikulopathie hatten, 42.2 Prozent ohne Therapie erholten, 50.5 Prozent von einer anderen – nicht antiretroviralen – Therapie profitierten und lediglich 7.2 Prozent antiret-

<sup>2</sup> In dieser Arbeit wurden auch Personen aus Publikationen berücksichtigt, aus welchen nicht das gesamte Studienkollektiv eingeschlossen werden konnte. Daraus ergeben sich für einige Variablen unnatürliche Zahlen. Siehe Methode, Datenerfassung und Beurteilung der Qualität der Daten.

roviral behandelt wurden. 28.3 Prozent der elf Personen mit einer distalen (sensiblen) Polyneuropathie, denen es im Verlauf besser ging, erhielten ART, alle anderen wurden mit anderen Methoden behandelt, wobei zu erwähnen ist, dass in dieser Gruppe keine Person mit einer spontanen Verbesserung beschrieben wurde. In der Gruppe der Mono- und Oligoneuropathien wurde keine der 73 Personen, deren neurologischen Symptome sich verbesserten, antiretroviral behandelt. Entweder sie profitierten von einer anderen Therapie (39.7 Prozent) oder es handelte sich um den natürlichen Verlauf der Krankheit (60.3 Prozent). Bei den brachialen Neuritiden wurden beide Personen, deren Zustand sich verbesserte, therapiert. Die eine der beiden Personen wurde antiretroviral behandelt.

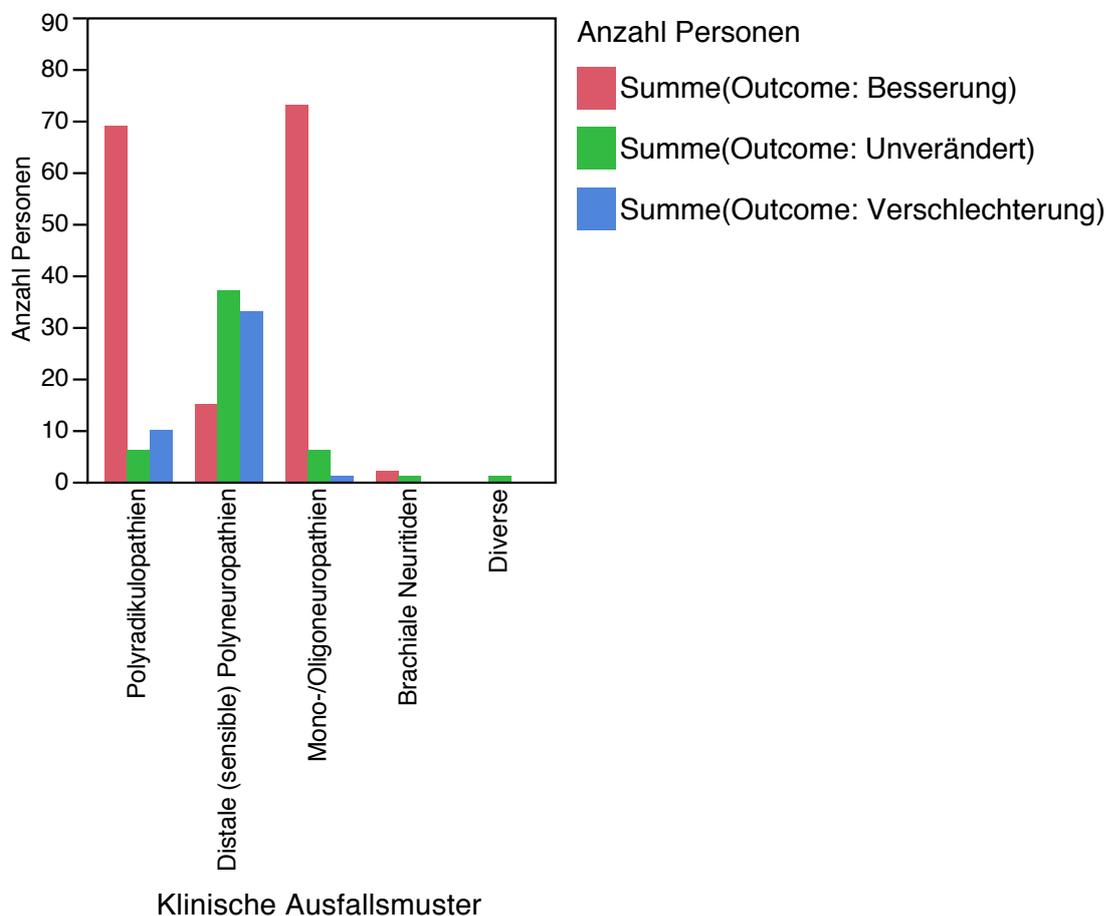


Abbildung 18. Outcome nach klinischen Ausfallsmustern

Von den 51 Personen, deren Zustand unverändert blieb, erhielten 31.4 Prozent eine Therapie, wovon wiederum die Hälfte antiretroviral behandelt wurde. Entsprechend wurden 68.6 Prozent nicht therapiert. Nach klinischen Ausfallsmustern aufgeschlüsselt zeigt sich, dass in der Gruppe der Polyradikulopathien von den sechs Personen,

deren Zustand unverändert blieb, drei therapiert wurden, wobei niemand von einer ART profitierte. Bei den 37 Personen mit einer distalen (sensiblen) Polyneuropathie wurden sieben Personen therapiert, die alle antiretroviral behandelt wurden. Bei den Mono- und Oligoneuropathien wurden alle sechs Personen, deren Zustand stabil blieb, therapiert, wobei nur eine Person ART erhielt. In den Gruppen der brachialen Neuritiden und der Diversen blieb der Zustand je einer Person unverändert, beide erhielten jedoch keine Therapie.

Die Verschlimmerung der Neuropathie war bei 79.8 Prozent der insgesamt 44 Personen, bei denen eine klinische Verschlechterung beschrieben wurde, der natürliche Verlauf der Erkrankung. Die anderen 20.2 Prozent erhielten eine Therapie, wobei sich 6.6 Prozent trotz ART verschlechterten. Von den zehn Personen mit einer Polyradikulopathie, denen es im Verlauf schlechter ging, wurden drei therapiert. Dabei erhielt niemand eine ART. In der Gruppe der distalen (sensiblen) Polyneuropathie wurde bei 33 Personen eine klinische Verschlimmerung beschrieben, wovon 17.8 Prozent eine Therapie erhielten. Dabei verschlechterte sich der Zustand bei 8.7 Prozent unter ART. Es wurde nur eine Person mit einer Mono- oder Oligoneuropathie beschrieben, deren neurologische Ausfälle sich verschlimmerten. Diese Person wurde nicht therapiert. In den Gruppen der brachialen Neuritiden und Diverse wurde bei niemandem eine Zustandsverschlechterung beschrieben.

## 8 Diskussion

Bis zum März 2012 wurden zwei Personen beschrieben, die an einer Neuritis des N. vestibulocochlearis litten. Damit ist diese Arbeit die dritte Fallbeschreibung, wobei es sich um die erste Beschreibung einer isolierten Neuritis des N. vestibulocochlearis mit klinisch imponierenden Ausfällen sowohl des N. vestibularis als auch des N. cochlearis handelt. Eine der in der Literatur beschriebenen Personen hatte eine isolierte Neuritis des N. vestibulocochlearis mit Hörverminderung, die Anteile des N. vestibularis wurden jedoch nur mittels thermischer Prüfung gemessen und waren in der klinischen Beurteilung des Patienten nicht auffällig [89]. Die andere Person hatte zusätzlich zur Neuritis des N. vestibularis eine Facialisparesse [84].

Die Literatur wurde nach Personen mit einer HIV-assoziierten Neuropathie durchsucht. Dabei wurden die meisten Daten zu Polyradikulopathien, distalen (sensiblen) Polyneuropathien und Mono- oder Oligoneuropathien gefunden. Die distale (sensible) Polyneuropathie war in dieser Literaturanalyse das häufigste klinische Ausfallmuster.

Die in der Gruppe der Polyradikulopathien untersuchten Personen litten mehrheitlich an symmetrischen, motorischen Störungen der Beine (seltener der Arme) die von fehlenden Muskeleigenreflexen begleitet wurden. Fast drei Viertel der Patienten waren im CDC-Stadium A bei Krankheitspräsentation (Tabelle 6, Seite 37). Die Tendenz, dass es sich bei den Polyradikulopathien um frühe Erscheinungen im Krankheitsverlauf handelt, passt zur Hypothese, dass die frühe HIV-Infektion eine Immun-kaskade auslösen kann wie zum Beispiel das Guillain-Barré-Syndrom.

Im Gegensatz dazu handelt es sich bei distalen (sensiblen) Polyneuropathien um späte Erscheinungen im HIV-Krankheitsverlauf (Tabelle 9, Seite 40). Ähnlich wie beispielsweise Diabetes mellitus handelt es sich bei HIV um eine chronische Krankheit. Mit fortschreitender Krankheitsdauer steigt das Risiko einer distalen sensiblen Polyneuropathie. Dies konnte in dieser Literaturrecherche auch beobachtet werden.

Während bei der Gruppe der Polyradikulopathien und der Gruppe der distalen (sensiblen) Polyneuropathien eine Assoziation zwischen der Pathogenese der HIV-Krankheit und dem Zeitpunkt der Neuropathie manifestierung dargelegt werden konnte, war dies in der Gruppe der Mono- und Oligoneuropathien nicht der Fall. Mono- und Oligoneuropathien können irgendwann im Verlauf der HIV-Infektion auftreten. Ent-

sprechend zeigte die Datenauswertung einen zweigipfligen Verlauf in der Häufigkeit der peripheren Neuropathien gemessen am Krankheitsverlauf (Tabelle 11, Seite 43). Die meisten Personen waren bei Auftreten der Neuropathie entweder im CDC-Stadium A oder C. Eine mögliche Erklärung für diese Beobachtung ist die Verweildauer der Krankheit im jeweiligen Stadium. Während die Stadien A und C länger dauern, ist das Stadium B in der Regel relativ kurz.

Weiter war die afrikanische Population anteilmässig deutlich häufiger von Mono- und Oligoneuropathien betroffen als die europäischen oder nordamerikanischen Gruppen. Wir haben derzeit keine Erklärung dafür, und es werden weitere Untersuchungen nötig sein, um diese Befunde zu erhärten oder zu widerlegen.

Die optimale Therapie der HIV-assoziierten peripheren Neuropathien ist unklar. Keine der beschriebenen Therapien zeigte eine Assoziation mit Verbesserung der Neuropathie (Tabelle 17, Seite 53). Einschränkend muss gesagt werden, dass die Studienpopulation und Publikationsarten heterogen waren. Ausserdem können die frühen ART wie zum Beispiel AZT oder d-Drugs selbst auch neurotoxisch sein (siehe Einleitung, Seite 13). Gemessen an klinischen Parametern scheinen jedoch Polyradikulopathien und Mono- und Oligoneuropathien die beste Prognose zu haben (Abbildung 18, Seite 54).

In dieser Arbeit wurde die Literatur nach Personen durchsucht, die eine HIV-Infektion mit neurologischen Ausfallserscheinungen hatten, die auf das Virus selbst zurückzuführen waren. Es musste sich dabei um Personen handeln, die keinen anderen Faktoren ausgesetzt sein durften, die ihrerseits eine periphere Neuropathie erklären könnten, worunter auch antiretrovirale Medikamente fallen. Dadurch, dass alle untersuchten Personen ART-naiv waren, ergeben sich folgende Besonderheiten dieser Arbeit: Einerseits wurden viele ältere Studien eingeschlossen, die verfasst wurden, bevor eine antiretrovirale Therapie im heutigen Sinne existierte. Andererseits gibt es auch immer wieder jüngere Studien, die den natürlichen Verlauf der HIV-Infektion dokumentieren. Diese Studien wurden in den vergangenen Jahren mehrheitlich in Afrika verfasst und eine antiretrovirale Therapie konnte wahrscheinlich auf Grund von fehlenden Mitteln nicht begonnen werden (Abbildung 7, Seite 30). Ein Nachteil vieler afrikanischer Studien ist jedoch auch, dass es sich bei der Studienpopulation häufig nicht um eine repräsentative Auswahl der HIV-infizierten Personen in der betroffenen

Gegend handelt, sondern um Personen, die vermögend genug sind, die Spitaleintrittstaxe und die Laboruntersuchungen zu bezahlen. Dadurch waren in den allermeisten Publikationen teure und für uns interessante Untersuchungen gar nicht durchgeführt worden wie beispielsweise die Bestimmung der HIV-Viruslast, die uns aus pathogenetischen Gründen interessiert hätte, weil postuliert wird, dass das Virus selbst und nicht die sekundäre Immundefizienz die peripheren Neuropathien auslöst. Dieser Umstand ist aus wissenschaftlicher Sicht bedauernswert und widerspiegelt gleichzeitig eine Realität in weiten Teilen der Erde. Eine weitere HIV-unabhängige Ursache für periphere Neuropathien, die in dieser Arbeit nicht sicher ausgeschlossen werden konnte, ist die Malnutrition. In keiner der eingeschlossenen Arbeiten wurden ausdrücklich mangelernährte Personen beschrieben, es lässt sich jedoch insbesondere bei einem hohen Anteil an Personen aus Afrika nicht ausschliessen, dass einige mangelernährt waren und deshalb eine periphere Neuropathie hatten.

Eine weitere Schwäche dieser Dissertation ergibt sich auch daraus, dass bei der Literatursuche nur Publikationen in den Sprachen Englisch, Deutsch, Französisch und Italienisch berücksichtigt wurden. Dadurch wurden die Kontinente Südamerika und Asien kaum berücksichtigt, da beispielsweise südamerikanische Studien oft auf Spanisch oder Portugiesisch verfasst waren. Um ein umfassenderes Bild der globalen Situation der peripheren Polyneuropathien zu erhalten, müssten daher Studien in weiteren Sprachen berücksichtigt werden können.

Eine technische Limite erfährt diese Arbeit auch dadurch, dass die Literatursuche von nur einer statt von zwei Personen durchgeführt wurde, was das Fehlerpotential in der Auswahl der richtigen Publikationen erhöht. Hierbei sollte jedoch erwähnt werden, dass alle Papers mehrmals gelesen und Grenzfälle mit dem Leiter der Dissertation rückbesprochen wurden. Da die aus den Publikationen extrahierten Daten von sehr unterschiedlicher Qualität waren, wurden die Daten in die drei Qualitätsgruppen hoch, mittel und tief eingeteilt. Dadurch wird die Vertrauenswürdigkeit des verwendeten Datenmaterials transparenter. Weiter wurde angenommen, dass jede Person, die eingeschlossen wurde, körperlich vollständig untersucht wurde. Wenn demzufolge bei der Datenextraktion Werte fehlten, wurde in der Regel angenommen, dass die entsprechende Variable nicht ausgeprägt war. Wenn beispielsweise in einer Publikation die Hirnnerven nicht erwähnt waren, wurde daraus geschlossen, dass kein Hirnnervenausfall vorhanden war, weil er andernfalls erwähnt worden wäre.

## 8.1 Schlussfolgerungen

1. Die meisten Daten zu HIV-assoziierten therapienaiven Polyneuropathien stammen von afrikanischen Personen. Die meisten europäischen oder nordamerikanischen Studien zu diesem Thema wurden vor 1996 publiziert.
2. Das mittlere Alter der untersuchten Population betrug 35.5 Jahre, 61.3 Prozent waren Männer, 38.7 Prozent waren Frauen.
3. Polyradikulopathien präsentieren sich typischerweise früh in der HIV-Krankheit (CDC-Stadium A). Das Guillain-Barré-Syndrom war das häufigste Krankheitsbild. Die Analyse des Liquors zeigt oft nur eine diskret erhöhte Zellzahl, aber klar erhöhte Proteinwerte.
4. Distale (sensible) Polyneuropathien sind die häufigste klinische Manifestation und treten typischerweise spät im Krankheitsstadium auf (CDC-Stadium C). Die häufigste Präsentation sind Sensibilitätsausfälle an den unteren Extremitäten.
5. Mono- und Oligoneuropathien können jederzeit im Krankheitsverlauf auftreten. Entsprechend sind die meisten Fälle im CDC-Stadium A oder C beschrieben. Der Grossteil der Personen hat Mononeuropathien, und der N. facialis ist am häufigsten involviert. Bei der Untersuchung des Liquors sind sowohl die Zellzahl wie auch der Proteingehalt leicht erhöht.
6. In afrikanischen Publikationen wurde anteilmässig häufiger von Mono- und Oligoneuropathien berichtet als in Publikationen mit europäischen oder nordamerikanischen Personen.
7. Bei den Polyradikulopathien scheint die HIV-Therapie (ART) oder der Beginn derselben keinen Einfluss auf die Erholung der Neuropathie zu haben. Die Polyneuropathie wurde typischerweise mit Glucocorticosteroiden oder mit Plasmapherese behandelt.
8. Die distale (sensible) Polyneuropathie hat unter den HIV-assoziierten Polyneuropathien die schlechteste Prognose bezüglich Erholung.
9. Die Mono- und Oligoneuropathien hatten in dieser Literaturanalyse – zusammen mit den Polyradikulopathien – die beste Prognose bezüglich der Erholung.

## 9 Danksagung

Dank geht an Frau Dr. med. Heidemarie Gast, Oberärztin Universitätsklinik für Neurologie, Inselspital, für ihre Unterstützung bei der Einteilung der Neuropathien in verschiedene Kategorien.

Ich danke PD Dr. med. Parham Sendi herzlich für die Unterstützung dieser Arbeit, für sein Vertrauen und die Freiheit, die er mir in ihrer Durchführung gewährte.

Meinen Eltern danke ich für die Liebe, mit der ich aufwachsen durfte, und das grosse Engagement, mit dem sie meine Interessen gefördert haben.

Ich bedanke mich ebenfalls bei meiner Freundin und Mitbewohnerin Géraldine Gemmet, die in den kritischen Phasen dieser Arbeit um mein leibliches und seelisches Wohlergehen besorgt war.

1. Gottlieb, M.S., et al., *Pneumocystis carinii pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men: evidence of a new acquired cellular immunodeficiency*. N Engl J Med, 1981. **305**(24): p. 1425-31.
2. Hymes, K.B., et al., *Kaposi's sarcoma in homosexual men-a report of eight cases*. Lancet, 1981. **2**(8247): p. 598-600.
3. *Wie die Pest*. Der Spiegel, 1983. **28**: p. 146-147.
4. Barre-Sinoussi, F., et al., *Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS)*. Science, 1983. **220**(4599): p. 868-71.
5. Clavel, F., et al., *Isolation of a new human retrovirus from West African patients with AIDS*. Science, 1986. **233**(4761): p. 343-6.
6. *HIV 2011*, in <http://www.hivbuch.de>, C. Hoffmann and J.K. Rockstroh, Editors. 2011, Medizin Fokus Verlag: Hamburg. p. 66.
7. *HIV 2011*, in <http://www.hivbuch.de>, C. Hoffmann and J.K. Rockstroh, Editors. 2011, Medizin Fokus Verlag: Hamburg. p. 62.
8. *Global report: UNAIDS report on the global AIDS epidemic 2013.*, 2013, Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). p. 4.
9. Bundesamt für Gesundheit, B. *Gesamtbevölkerung (Achse 1)*. 2014 [cited 2014 15.05.14]; Available from: [http://www.bag.admin.ch/hiv\\_aids/05464/05470/index.html?lang=de](http://www.bag.admin.ch/hiv_aids/05464/05470/index.html?lang=de).
10. Bundesamt für Statistik, B. *Bevölkerung - Die wichtigsten Zahlen*. 2014 [cited 2014 15.05.14]; Available from: <http://www.bfs.admin.ch/bfs/portal/de/index/themen/01/01/key.html>.
11. Schweiz, A.-H. *Zahlen zu HIV/Aids*. 2014 [cited 2014 15.05.14]; Available from: <http://www.aids.ch/de/fragen/hiv-aids/zahlen.php>.
12. Bundesamt für Gesundheit, B., *HIV- und STI-Fallzahlen 2013: Berichterstattung, Analysen und Trends*, 2014. p. 352.
13. Antiretroviral Therapy Cohort, C., *Life expectancy of individuals on combination antiretroviral therapy in high-income countries: a collaborative analysis of 14 cohort studies*. Lancet, 2008. **372**(9635): p. 293-9.
14. Bundesamt für Gesundheit, B., *HIV- und STI-Fallzahlen 2013: Berichterstattung, Analysen und Trends*, 2014. p. 372.
15. *HIV 2011*, in <http://www.hivbuch.de>, C. Hoffmann and J.K. Rockstroh, Editors. 2011, Medizin Fokus Verlag: Hamburg. p. 4.
16. *HIV 2011*, in <http://www.hivbuch.de>, C. Hoffmann and J.K. Rockstroh, Editors. 2011, Medizin Fokus Verlag: Hamburg. p. 7.
17. *HIV 2011*, in <http://www.hivbuch.de>, C. Hoffmann and J.K. Rockstroh, Editors. 2011, Medizin Fokus Verlag: Hamburg. p. 53.
18. *HIV 2011*, in <http://www.hivbuch.de>, C. Hoffmann and J.K. Rockstroh, Editors. 2011, Medizin Fokus Verlag: Hamburg. p. 18.
19. *HIV 2011*, in <http://www.hivbuch.de>, C. Hoffmann and J.K. Rockstroh, Editors. 2011, Medizin Fokus Verlag: Hamburg. p. 31-32.
20. *HIV 2011*, in <http://www.hivbuch.de>, C. Hoffmann and J.K. Rockstroh, Editors. 2011, Medizin Fokus Verlag: Hamburg. p. 9-10.
21. *HIV 2011*, in <http://www.hivbuch.de>, C. Hoffmann and J.K. Rockstroh, Editors. 2011, Medizin Fokus Verlag: Hamburg. p. 10-11.

22. Voigt, E., et al., *MED-INFO, Medizinische Informationen zu HIV und Aids*, A.K. Deutsche Aids-Hilfe, Editor 2010, Aidshilfe Köln e.V. p. 6.
23. Crowe, S.M., et al., *Predictive value of CD4 lymphocyte numbers for the development of opportunistic infections and malignancies in HIV-infected persons*. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 1991. **4**(8): p. 770-6.
24. Fauci, A.S. and R.C. Desrosiers, *Pathogenesis of HIV and SIV*, in *Retroviruses*, J.M. Coffin, S.H. Hughes, and H.E. Varmus, Editors. 1997: Cold Spring Harbor (NY).
25. Schneider, E., et al., *Revised Surveillance Case Definitions for HIV Infection Among Adults, Adolescents, and Children Aged <18 Months and for HIV Infection and AIDS Among Children Aged 18 Months to <13 Years --- United States, 2008*, N.C.f.H.A. Division of HIV/AIDS Prevention, Viral Hepatitis, STD, and TB Prevention, Editor 2008, Centers for Disease Control and Prevention.
26. Castro, K., et al., *1993 Revised Classification System for HIV Infection and Expanded Surveillance Case Definition for AIDS Among Adolescents and Adults*, N.C.f.I.D.D.o. HIV/AIDS, Editor 1993, Centers for Disease Control and Prevention.
27. *HIV 2011*, in <http://www.hivbuch.de>, C. Hoffmann and J.K. Rockstroh, Editors. 2011, Medizin Fokus Verlag: Hamburg. p. 8.
28. Berger, A.R., et al., *2',3'-dideoxycytidine (ddC) toxic neuropathy: a study of 52 patients*. *Neurology*, 1993. **43**(2): p. 358-62.
29. Simpson, D.M. and M. Tagliati, *Nucleoside analogue-associated peripheral neuropathy in human immunodeficiency virus infection*. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*, 1995. **9**(2): p. 153-61.
30. Power, C., et al., *NeuroAIDS: An Evolving Epidemic*. *Canadian Journal of Neurological Sciences*, 2009. **36**(3): p. 285-295.
31. Maschke, M., et al., *Incidence and prevalence of neurological disorders associated with HIV since the introduction of highly active antiretroviral therapy (HAART)*. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, 2000. **69**(3): p. 376-380.
32. Hahn, K., et al., *HIV-associated neuropathies*. *Nervenarzt*, 2010. **81**(4): p. 409-+.
33. Bacellar, H., et al., *Temporal trends in the incidence of HIV-1-related neurologic diseases: Multicenter AIDS Cohort Study, 1985-1992*. *Neurology*, 1994. **44**(10): p. 1892-900.
34. Simpson, D.M., et al., *HIV neuropathy natural history cohort study: assessment measures and risk factors*. *Neurology*, 2006. **66**(11): p. 1679-87.
35. 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.
36. Cherry, C.L., et al., *Age and height predict neuropathy risk in patients with HIV prescribed stavudine*. *Neurology*, 2009. **73**(4): p. 315-20.
37. Wadley, A.L., et al., *HIV neuropathy risk factors and symptom characterization in stavudine-exposed South Africans*. *J Pain Symptom Manage*, 2011. **41**(4): p. 700-6.
38. Anziska, Y., et al., *The relationship between race and HIV-distal sensory polyneuropathy in a large cohort of US women*. *J Neurol Sci*, 2012. **315**(1-2): p. 129-32.
39. Ellis, R.J., et al., *Human immunodeficiency virus protease inhibitors and risk for peripheral neuropathy*. *Ann Neurol*, 2008. **64**(5): p. 566-72.
40. White, A.J., *Mitochondrial toxicity and HIV therapy*. *Sex Transm Infect*, 2001. **77**(3): p. 158-73.
41. Ng, K., et al., *Axonal excitability in viral polyneuropathy and nucleoside neuropathy in HIV patients*. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, 2011. **82**(9): p. 978-980.

42. Jones, G., et al., *Peripheral nerve-derived HIV-1 is predominantly CCR5-dependent and causes neuronal degeneration and neuroinflammation*. *Virology*, 2005. **334**(2): p. 178-93.
43. Keswani, S.C., et al., *Schwann cell chemokine receptors mediate HIV-1 gp120 toxicity to sensory neurons*. *Ann Neurol*, 2003. **54**(3): p. 287-96.
44. Hahn, K., et al., *Differential effects of HIV infected macrophages on dorsal root ganglia neurons and axons*. *Experimental Neurology*, 2008. **210**(1): p. 30-40.
45. Mery, L., et al., [*Dapsone-induced sensory peripheral neuropathy*]. *Ann Dermatol Venereol*, 2003. **130**(4): p. 447-9.
46. Grant, A.D., et al., *Adverse events with isoniazid preventive therapy: experience from a large trial*. *AIDS*, 2010. **24 Suppl 5**: p. S29-36.
47. Breen, R.A., M.C. Lipman, and M.A. Johnson, *Increased incidence of peripheral neuropathy with co-administration of stavudine and isoniazid in HIV-infected individuals*. *AIDS*, 2000. **14**(5): p. 615.
48. Kapoor, K., et al., *Evaluation of metronidazole toxicity: a prospective study*. *Int J Clin Pharmacol Res*, 1999. **19**(3): p. 83-8.
49. Okada, N., et al., *Risk Factors for Early-Onset Peripheral Neuropathy Caused by Vincristine in Patients With a First Administration of R-CHOP or R-CHOP-Like Chemotherapy*. *J Clin Med Res*, 2014. **6**(4): p. 252-60.
50. Quasthoff, S. and H.P. Hartung, *Chemotherapy-induced peripheral neuropathy*. *J Neurol*, 2002. **249**(1): p. 9-17.
51. Chaudhry, V., et al., *Thalidomide-induced neuropathy*. *Neurology*, 2002. **59**(12): p. 1872-5.
52. Moore, R.D., et al., *Incidence of neuropathy in HIV-infected patients on monotherapy versus those on combination therapy with didanosine, stavudine and hydroxyurea*. *AIDS*, 2000. **14**(3): p. 273-8.
53. Keswani, S.C., et al., *HIV-associated sensory neuropathies*. *AIDS*, 2002. **16**(16): p. 2105-2117.
54. Goransson, L.G., et al., *Peripheral neuropathy in primary sjogren syndrome: a population-based study*. *Arch Neurol*, 2006. **63**(11): p. 1612-5.
55. Martyn, C.N. and R.A. Hughes, *Epidemiology of peripheral neuropathy*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1997. **62**(4): p. 310-8.
56. Fennelly, J., et al., *Peripheral Neuropathy of the Alcoholic: I, Aetiological Role of Aneurin and Other B-Complex Vitamins*. *Br Med J*, 1964. **2**(5420): p. 1290-2.
57. Pfeiffer, R.F., *Neurologic manifestations of malabsorption syndromes*. *Handb Clin Neurol*, 2014. **120**: p. 621-32.
58. Ances, B.M., et al., *The Risk for HIV Associated Sensory Polyneuropathy is Increased by Metabolic Syndrome Components*. *Journal of Neurovirology*, 2009. **15**: p. 4-5.
59. Ances, B.M., et al., *Role of metabolic syndrome components in HIV-associated sensory neuropathy*. *AIDS*, 2009. **23**(17): p. 2317-2322.
60. Woolley I, et al., *An analysis of factors associated with HIV-related peripheral neuropathy*. *Neurol Infect Epidemiol*, 1997. **1997**(2): p. 33-37.
61. McKenzie, A.G., *Outcome of patients with human immunodeficiency virus (HIV) infection admitted to intensive care: a preliminary study*. *Cent Afr J Med*, 1991. **37**(12): p. 436-7.
62. Bailly, M.P., et al., [*Human immunodeficiency virus infection revealed by polyradiculoneuritis with favorable outcome*]. *Presse Med*, 1991. **20**(19): p. 916-7.
63. Bani-Sadr, F., et al., *Acute Guillain-Barre syndrome during the chronic phase of HIV infection and dramatic improvement under highly active antiretroviral therapy*. *AIDS*, 2002. **16**(11): p. 1562.

64. Barohn, R.J., et al., *Peripheral nervous system involvement in a large cohort of human immunodeficiency virus-infected individuals*. Arch Neurol, 1993. **50**(2): p. 167-71.
65. Belec, L., et al., *Peripheral facial paralysis and HIV infection: report of four African cases and review of the literature*. J Neurol, 1989. **236**(7): p. 411-4.
66. Benatar, M.G. and R.W. Eastman, *Human immunodeficiency virus-associated pure motor lumbosacral polyradiculopathy*. Arch Neurol, 2000. **57**(7): p. 1034-9.
67. Berger, J.R., et al., *HIV seropositivity in Guillain-Barre syndrome*. Ann Neurol, 1987. **22**(3): p. 393-4.
68. Beytout, J., et al., [*Meningoradiculitis in the primary phase of HIV infection. Value of plasmapheresis*]. Presse Med, 1989. **18**(20): p. 1031-2.
69. Brannagan, T.H. and Y.L. Zhou, *HIV-associated Guillain-Barre syndrome*. Journal of the Neurological Sciences, 2003. **208**(1-2): p. 39-42.
70. Brommer, M., A.A. Moller, and D. Eichenlaub, [*Subacute progressive polyneuropathy syndrome in HIV infection. The efficacy of immunosuppressive treatment?*]. Dtsch Med Wochenschr, 1992. **117**(30): p. 1142-5.
71. Brown, M.M., et al., *Bell's palsy and HIV infection*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1988. **51**(3): p. 425-6.
72. Calabrese, L.H., et al., *Acute infection with the human immunodeficiency virus (HIV) associated with acute brachial neuritis and exanthematous rash*. Ann Intern Med, 1987. **107**(6): p. 849-51.
73. de Castro, G., et al., *Episodes of Guillain-Barre syndrome associated with the acute phase of HIV-1 infection and with recurrence of viremia*. Arq Neuropsiquiatr, 2006. **64**(3A): p. 606-8.
74. Chimowitz, M.I., et al., *HIV-associated CIDP*. Muscle Nerve, 1989. **12**(8): p. 695-6.
75. Conlon, C.P., *HIV infection presenting as Guillain-Barre syndrome in Lusaka, Zambia*. Trans R Soc Trop Med Hyg, 1989. **83**(1): p. 109.
76. Cordonnier, C., et al., [*Parsonage-Turner syndrome disclosing HIV seropositivity*]. Ann Med Interne (Paris), 1993. **144**(5): p. 346-7.
77. Cornblath, D.R., *Treatment of the neuromuscular complications of human immunodeficiency virus infection*. Ann Neurol, 1988. **23 Suppl**: p. S88-91.
78. Cornblath, D.R. and J.C. McArthur, *Predominantly sensory neuropathy in patients with AIDS and AIDS-related complex*. Neurology, 1988. **38**(5): p. 794-6.
79. Cornblath, D.R., V. Chaudhry, and J.W. Griffin, *Treatment of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with intravenous immunoglobulin*. Annals of Neurology, 1991. **30**(1): p. 104-106.
80. Cruz Martinez, A. and C. Villoslada, *Electrophysiologic study in peripheral neuropathy associated with HIV infection*. Electromyogr Clin Neurophysiol, 1991. **31**(7): p. 407-14.
81. Dalakas, M.C., et al., *Treatment of human immunodeficiency virus-related polyneuropathy with 3'-azido-2',3'-dideoxythymidine*. Ann Neurol, 1988. **23 Suppl**: p. S92-4.
82. Engelhardt, A., *Peripheral neuropathies in HIV infection*. Nervenheilkunde, 1992. **11**(4): p. 165-168.
83. Franciotta, D.M., et al., *Acute Guillain-Barre syndrome associated with asymptomatic HIV infection*. Acta Neurol (Napoli), 1992. **14**(1): p. 66-70.
84. Gallego Perez-Larraya, J. and M. Riverol, *Facial diplegia and vestibular neuritis secondary to HIV seroconversion syndrome*. Can J Neurol Sci, 2009. **36**(4): p. 527-8.
85. Gibbels, E. and N. Diederich, *Human immunodeficiency virus (HIV)-related chronic relapsing inflammatory demyelinating polyneuropathy with multifocal unusual onion*

- bulbs in sural nerve biopsy. A clinicomorphological study with qualitative and quantitative light and electron microscopy.* Acta Neuropathol, 1988. **75**(5): p. 529-34.
86. Giordano, N., et al., *Possible pathogenetic role of antiphospholipid antibodies in a clinical case of human immunodeficiency virus infection with peripheral polyneuropathy and arterial thrombosis.* New Microbiol, 2005. **28**(3): p. 261-3.
  87. Gisslen, M., et al., *Temporarily controlled HIV-1 replication after intravenous immunoglobulin treatment of Guillain-Barre syndrome.* Scand J Infect Dis, 2005. **37**(11-12): p. 877-81.
  88. Gomez, E., et al., *Neuritis of the sixth cranial nerve. A case report.* Neuroradiology Journal, 2007. **20**(5): p. 510-512.
  89. Grimaldi, L.M., et al., *Bilateral eighth cranial nerve neuropathy in human immunodeficiency virus infection.* J Neurol, 1993. **240**(6): p. 363-6.
  90. Gross, F.J. and J.S. Mindel, *Pseudotumor cerebri and Guillain-Barre syndrome associated with human immunodeficiency virus infection.* Neurology, 1991. **41**(11): p. 1845-6.
  91. Hagberg, L., et al., *Guillain-Barre syndrome as an early manifestation of HIV central nervous system infection.* Scand J Infect Dis, 1986. **18**(6): p. 591-2.
  92. Hassan, K.M. and I. Mathew, *Guillain Barre' syndrome--in an HIV seropositive subject.* J Assoc Physicians India, 2000. **48**(12): p. 1214.
  93. Howlett, W.P., et al., *Guillain-Barre syndrome in northern Tanzania: a comparison of epidemiological and clinical findings with western Norway.* Acta Neurol Scand, 1996. **93**(1): p. 44-9.
  94. Hughes, P.J., K.A. McLean, and R.J. Lane, *Cranial polyneuropathy and brainstem disorder at the time of seroconversion in HIV infection.* Int J STD AIDS, 1992. **3**(1): p. 60-1.
  95. Kim, M.S., et al., *Bilateral peripheral facial palsy in a patient with Human Immunodeficiency Virus (HIV) infection.* Yonsei Med J, 2006. **47**(5): p. 745-7.
  96. Kohler, A., et al., *[Isolated peripheral facial paralysis and HIV infection: 7 cases].* Rev Neurol (Paris), 1995. **151**(5): p. 332-7.
  97. Komolafe, M.A., et al., *The role of human immunodeficiency virus infection in infranuclear facial paralysis.* J Natl Med Assoc, 2009. **101**(4): p. 361-6.
  98. Krasner, C.G. and S.H. Cohen, *Bilateral Bell's palsy and aseptic meningitis in a patient with acute human immunodeficiency virus seroconversion.* West J Med, 1993. **159**(5): p. 604-5.
  99. Kumar, S., et al., *Guillain-Barre syndrome presenting in the anti-HIV seroconversion period.* Neurol India, 2003. **51**(4): p. 559.
  100. Laifer, G., *[A case from practice (244). Polyradiculitis, Guillain-Barre type, in the framework of an HIV-infection].* Schweiz Rundsch Med Prax, 1992. **81**(22): p. 740-1.
  101. Wojciech Lapinski, T., A. Wiercinska-Drapalo, and D. Prokopowicz, *Plasmapheresis in the treatment of peripheral polyneuropathy in the course of human immunodeficiency virus infection--preliminary report.* Transfus Apher Sci, 2004. **30**(3): p. 267-8.
  102. Leger, J.M., et al., *[The peripheral nervous system and HIV infection. 13 cases].* Rev Neurol (Paris), 1988. **144**(12): p. 789-95.
  103. Leger, J.M., et al., *The Spectrum of Polyneuropathies in Patients Infected with Hiv.* Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry, 1989. **52**(12): p. 1369-1374.
  104. Lipkin, W.I., et al., *Inflammatory neuropathy in homosexual men with lymphadenopathy.* Neurology, 1985. **35**(10): p. 1479-83.
  105. Louis, E., et al., *[Bilateral amyotrophic neuralgia (Parsonage Turner syndrome) with HIV seroconversion].* Rev Neurol (Paris), 2003. **159**(6-7 Pt 1): p. 685-7.

1106. Maritz, J., et al., *Hiv Neuropathy in South Africans: Frequency, Characteristics, and Risk Factors*. Muscle & Nerve, 2010. **41**(5): p. 599-606.
1107. Markus, R. and B.J. Brew, *HIV-1 peripheral neuropathy and combination antiretroviral therapy*. Lancet, 1998. **352**(9144): p. 1906-7.
1108. Mastroianni, A., et al., [*Bell's palsy in HIV infection*]. Minerva Med, 1994. **85**(3): p. 117-9.
1109. Miller, R.G., *Neuropathies and myopathies complicating HIV infection*. J Clin Apher, 1991. **6**(2): p. 110-21.
1110. Millogo, A., et al., *Peripheral nervous system involvement revealing HIV infection in Bobo-Dioulasso hospital (Burkina Faso)*. Bulletin De La Societe De Pathologie Exotique, 2002. **95**(1): p. 27-30.
1111. Ondzotto, G., et al., [*Cervico-facial and ENT symptoms due to HIV infection in tropical area. About 253 Congolese cases*]. Bull Soc Pathol Exot, 2004. **97**(1): p. 59-63.
1112. Panicker, R., A.L. Bloom, and D.A. Compston, *Inflammatory demyelinating polyneuropathy in a haemophiliac associated with human immunodeficiency virus infection, responding to high dose intravenous immunoglobulin*. Postgrad Med J, 1988. **64**(755): p. 699-700.
1113. Parry, O., et al., *Peripheral neuropathy in individuals with HIV infection in Zimbabwe*. Acta Neurologica Scandinavica, 1997. **96**(4): p. 218-222.
1114. Paton, P., et al., *Acute meningoradiculitis concomitant with seroconversion to human immunodeficiency virus type 1*. Res Virol, 1990. **141**(4): p. 427-33.
1115. Scarpini, E., et al., *Effect of acetyl-L-carnitine in the treatment of painful peripheral neuropathies in HIV+ patients*. J Peripher Nerv Syst, 1997. **2**(3): p. 250-2.
1116. Schleicher, G.K., et al., *Effect of human immunodeficiency virus on intensive care unit outcome of patients with Guillain-Barre syndrome*. Crit Care Med, 2003. **31**(6): p. 1848-50.
1117. Seror, P., S. Harbach, and J.P. Mortier, [*Mononeuritis of the ulnar nerve revealing HIV infection*]. Presse Med, 1994. **23**(12): p. 582.
1118. Serrano, P., et al., *Bilateral Bell palsy and acute HIV type 1 infection: report of 2 cases and review*. Clin Infect Dis, 2007. **44**(6): p. e57-61.
1119. Sillevs Smitt, P.A. and P. Portegies, *Fisher's syndrome associated with human immunodeficiency virus infection*. Clin Neurol Neurosurg, 1990. **92**(4): p. 353-5.
1120. Smith, T., et al., *Symptomatic polyneuropathy in human immunodeficiency virus antibody seropositive men with and without immune deficiency: a comparative electrophysiological study*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1990. **53**(12): p. 1056-9.
1121. So, Y.T., et al., *Peripheral neuropathy associated with acquired immunodeficiency syndrome. Prevalence and clinical features from a population-based survey*. Arch Neurol, 1988. **45**(9): p. 945-8.
1122. Sobel, A., et al., [*Plasma exchange in polyradiculoneuritis in AIDS*]. Ann Med Interne (Paris), 1988. **139 Suppl 1**: p. 46-7.
1123. Souayah, N., et al., *Elevated anti-sulfatide antibodies in Guillain-Barre syndrome in T cell depleted at end-stage AIDS*. J Neuroimmunol, 2007. **188**(1-2): p. 143-5.
1124. Thierfelder, C., M. Landolt, and S. Bassetti, [*36-year-old patient with myalgia and pain-associated insomnia*]. Praxis (Bern 1994), 2006. **95**(39): p. 1505-7.
1125. Thornton, C.A., A.S. Latif, and J.C. Emmanuel, *Guillain-Barre-Syndrome Associated with Human-Immunodeficiency-Virus Infection in Zimbabwe*. Neurology, 1991. **41**(6): p. 812-815.
1126. Vendrell, J., et al., *Guillain-Barre syndrome associated with seroconversion for anti-HTLV-III*. Neurology, 1987. **37**(3): p. 544.

127. Wechsler, A.F. and D.D. Ho, *Bilateral Bell's palsy at the time of HIV seroconversion*. *Neurology*, 1989. **39**(5): p. 747-8.
128. Arnold, U., et al., *Radikulopathie*, in *Pschyrembel*, M. Bilic and S. Witzel, Editors. 2013, Walter de Gruyter: Berlin. p. 1739.
129. Arnold, U., et al., *Wurzelirritationssyndrom*, in *Pschyrembel*, M. Bilic and S. Witzel, Editors. 2013, Walter de Gruyter: Berlin. p. 2306.
130. Arnold, U., et al., *Radikulitis*, in *Pschyrembel*, M. Bilic and S. Witzel, Editors. 2013, Walter de Gruyter: Berlin. p. 1739.
131. Auberle, A., et al., *poly-, Poly-*, in *DUDEN Deutsches Universalwörterbuch*, W.R. Dudenredaktion, et al., Editors. 2003, Bibliographisches Institut & jF.A. Brockhaus AG: Mannheim, Deutschland. p. 1224.
132. Arnold, U., et al., *Neuropathie*, in *Pschyrembel*, M. Bilic and S. Witzel, Editors. 2013, Walter de Gruyter: Berlin. p. 1483.
133. Arnold, U., et al., *Polyneuropathie*, in *Pschyrembel*, M. Bilic and S. Witzel, Editors. 2013, Walter de Gruyter: Berlin. p. 1705.
134. Auberle, A., et al., *mono-, Mono-*, in *DUDEN Deutsches Universalwörterbuch*, W.R. Dudenredaktion, et al., Editors. 2003, Bibliographisches Institut & jF.A. Brockhaus AG: Mannheim, Deutschland. p. 1096.
135. Auberle, A., et al., *oligo-, Oligo-*, in *DUDEN Deutsches Universalwörterbuch*, W.R. Dudenredaktion, et al., Editors. 2003, Bibliographisches Institut & jF.A. Brockhaus AG: Mannheim, Deutschland. p. 1162.