

Aus der II. Medizinischen Klinik und Poliklinik  
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel  
(Direktor: Prof. Dr. Dr. M. Kneba)

**TOXOPLASMOSE-ENZEPHALITIS BEI HIV-INFIZIERTEN PATIENTEN IM  
ZEITALTER HOCHAKTIVER ANTIRETROVIRALER THERAPIEN:  
VERLAUF, KLINISCHE CHARAKTERISTIKA UND  
TOXOPLASMA-GONDII-SPEZIFISCHE IMMUNANTWORT**

Inauguraldissertation  
zur  
Erlangung der Doktorwürde  
der Medizinischen Fakultät  
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von

**PHILIPP MEYER**

aus Münster

Kiel 2010

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Helmut Fickenscher

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Peter Rautenberg

Tag der mündlichen Prüfung: 28.10.2010

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 03.08.2010

gez. Prof. Dr. Dr. I. Cascorbi  
(Vorsitzender des Ausschusses für Promotion)

# Inhaltsverzeichnis

	<b>Seite</b>
<b>1. Einleitung</b>	1
<b>2. Fragestellung</b>	5
<b>3. Patienten und Methoden</b>	6
3.1. Patienten	6
3.2. Datenerhebung	6
3.3. Statistik	8
3.4. Untersuchung der toxoplasmosespezifischen Immunantwort	9
<b>4. Resultate</b>	11
4.1. Patientenkollektiv	11
4.2. Diagnosesicherung	12
4.3. Diagnostik und Labordaten	13
4.4. Toxoplasmose-Therapie und Prophylaxe	15
4.5. ART und antiretroviraler Therapieerfolg	16
4.6. Verlauf	18
<i>Überleben</i>	18
<i>Todesursachen</i>	20
<i>Neurologische Folgeschäden bei den lebenden Patienten</i>	20
<i>Verlauf der TE</i>	21
4.7. Extracerebraler Befall	22
4.8. Prädiktive Faktoren für den Verlauf, univariate Analyse	23
4.9. Prädiktive Faktoren für den Verlauf multivariate Analyse	31
4.10. ELISPOT	32

<b>5. Diskussion</b>	34
<i>Charakteristika bei TE-Diagnose</i>	34
<i>Therapie der Toxoplasmose</i>	35
<i>Verlauf, Prognose</i>	35
<i>Neurologische Folgeschäden</i>	36
<i>Prädiktive Faktoren für das Überleben</i>	37
<i>Limitierungen</i>	38
<i>Toxoplasma gondii-spezifische Immunantwort</i>	38
<b>6. Zusammenfassung</b>	40
<b>7. Literatur</b>	41
<b>8. Anhang</b>	52
<i>Abkürzungsverzeichnis</i>	54
<i>Danksagung</i>	55
<i>Lebenslauf</i>	56

## Einleitung

Seit der Erstbeschreibung des humanen Immunschwäche-Virus (HIV) (Barre-Sinoussi et al. 1983, Gallo et al. 1984) hat sich die HIV-Infektion zu einer Epidemie mit dramatischen Ausmaßen entwickelt. Weltweit leben 33 Millionen HIV-infizierte, 2007 starben weltweit 2 Millionen Menschen (UNAIDS/WHO 2007). In Deutschland lebten Ende 2008 ca. 63.500 HIV-infizierte Menschen, 650 sind im Jahr 2008 an der erworbenen Immunschwäche AIDS gestorben (Robert Koch Institut 2008).

Der natürliche Verlauf der HIV-Infektion zeigt einige Charakteristika. Nach der Primärinfektion kommt es mit zunehmender Krankheitsdauer zu einer progredienten Depletion immunkompetenter CD4<sup>+</sup> T-Lymphozyten (Abbildung 1). Etwa ab einer Zahl von unter 200 CD4<sup>+</sup> T-Lymphozyten/μl muss mit zunehmender Dauer der Immunsuppression mit AIDS-definierenden Erkrankungen gerechnet werden (Hanson et al. 1995). Zu diesen zählen opportunistische Infektionen durch Viren, Bakterien, Pilze oder Parasiten, aber auch einige Tumorerkrankungen und das Wasting-Syndrom (Center for Disease Control 1993).

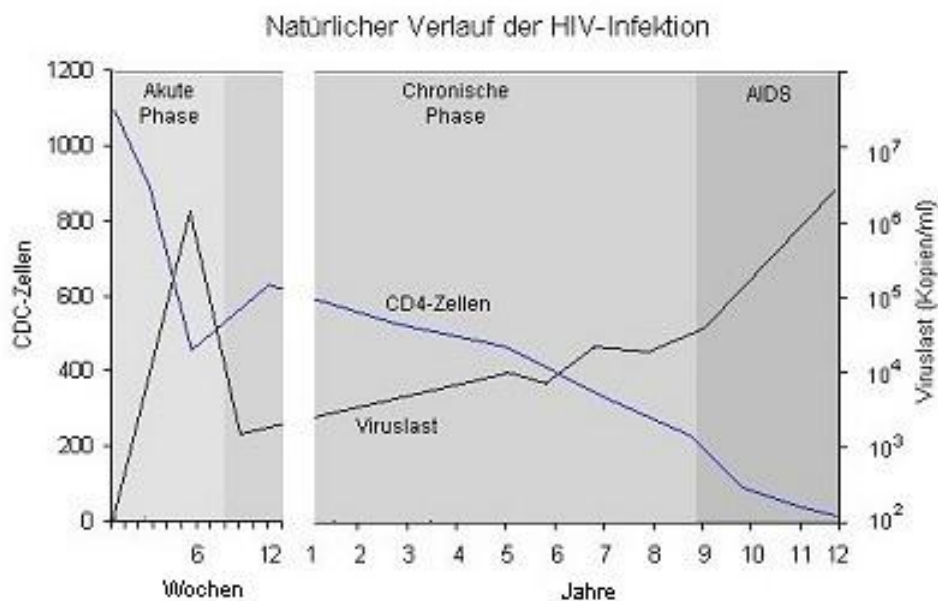


Abbildung 1: Verlauf von Viruslast und CD4<sup>+</sup> T-Lymphozyten während der HIV-Infektion: Mit zunehmender Krankheitsdauer kommt es bei gleichzeitigem Anstieg der HI-Viruslast zur progredienten Depletion von CD4<sup>+</sup> T-Lymphozyten (Kamps 2007).

Zwischen der ersten AIDS-Erkrankung und dem Tod vergingen in der Zeit vor der Einführung hochaktiver antiretroviraler Therapien (HAART) in der Regel zwei bis vier Jahre (Phair 1999, Lyles et al. 2000).

Durch die Einführung von HAART - üblicherweise eine Kombination zweier Nukleosidanaloga mit entweder einem Proteaseinhibitor oder einem nicht-nukleosidalen Reverse Transkriptase-Inhibitor (Deutsche AIDS-Gesellschaft (DAIG) und Österreichische AIDS-Gesellschaft (ÖAG) (2007)) hat sich die Prognose von HIV-Patienten deutlich verbessert. HAART führt bei den meisten Patienten zu einem deutlichen Wiederanstieg der CD4<sup>+</sup> T-Lymphozytenzahl und so zu einem erheblichen Rückgang der HIV-assoziierten Morbidität und Mortalität (Brodt et al. 1997, Stoehr 1998, Ledergerber et al. 1999, Jacobsen und French 2002, Mocroft et al. 2002, Mocroft et al. 2003, Lampe et al. 2006). Die dauerhafte Wirkung von HAART wird allerdings durch Toxizitäten und die Selektion therapieresistenter HIV-Stämme limitiert (Coffin 1995, Perelson et al. 1996, Phillips et al. 2001, Lampe et al. 2006).

### **Toxoplasmose-Enzephalitis (TE)**

Vor der Einführung von HAART erkrankten einigen Kohortenanalysen zufolge bis zu 26 % aller HIV-infizierten Patienten im Verlauf an einer TE (Abgrall 2001, Antinori 2004). Obgleich die Inzidenz der TE durch HAART auf etwa ein Viertel zurückgegangen ist, bleibt sie die häufigste neurologische opportunistische Infektion bei HIV-infizierten Patienten (Abgrall et al. 2001, Antinori et al. 2004, Bonnet et al. 2005).

*Toxoplasma gondii* (TG) ist ein weltweit verbreiteter Parasit, der vor allem durch den Verzehr von unzureichend gekochtem oder rohem Fleisch übertragen wird. Die Durchseuchung ist regional sehr unterschiedlich und schwankt von 15-30 % in den USA bis zu 90 % in Mitteleuropa (Porter und Sande 1992, Jones et al. 1996). Bei immunkompetenten Menschen verläuft die Infektion trotz meist lebenslanger Persistenz fast immer inapparent. Bei einem deutlichen zellulären Immundefekt kann es zu einer Reaktivierung der latenten Infektion kommen. IgG-positive HIV-infizierte Patienten mit weniger als 100 CD4<sup>+</sup> T-Lymphozyten/ $\mu$ l benötigen daher eine Primärprophylaxe, die erst beendet werden kann, wenn die CD4<sup>+</sup> T-Lymphozytenzahl mindestens drei Monate über 200/ $\mu$ l liegt (Masur et al. 2002).

*Toxoplasma gondii* besitzt eine starke Affinität zum zentralen Nervensystem (ZNS), extracerebrale Manifestationen sind selten. Die klinische Symptomatik ist abhängig von dem betroffenen Areal im ZNS. Im Vordergrund stehen meist fokale neurologische Defizite (Porter und Sande 1992). Nicht selten ist ein epileptischer Krampfanfall die Erstmanifestation, oft wird auch ein mit Fieber einhergehendes hirnormales Psychosyndrom beobachtet. Gelegentlich manifestiert sich eine Toxoplasmose auch als Chorioretinitis, welche isoliert

vorkommen kann und eine wichtige Differentialdiagnose für Visusstörungen bei HIV-infizierten Patienten darstellt (Rodgers und Harris 1996).

Diagnostisch wegweisend für die TE sind bildgebende Verfahren wie cerebrales CT bzw. MRT. In diesen zeigen sich charakteristischerweise mehrere Herde mit ringförmiger Kontrastmittelanreicherung, die häufig von einem Begleitödem umgeben sind. Mitunter ist die initiale Abgrenzung von anderen Differentialdiagnosen wie einem cerebralem Lymphom oder auch Abszessen schwierig. Die Diagnose wird dann meist durch das Ansprechen einer probatorischen Toxoplasmose-Therapie gesichert (Center for Disease Control 1993).

Die Therapie der TE ist komplikationsreich und muss im Verlauf bei bis zu 50 % der Patienten aufgrund von Nebenwirkungen (Allergien und Toxizitäten) modifiziert werden. Die am häufigsten verwendeten Kombinationen aus Pyrimethamin und Sulfadiazin bzw. Pyrimethamin und Clindamycin, jeweils mit Folinsäure kombiniert, sind wahrscheinlich gleichwertig (Dannemann et al. 1992, Katlama et al. 1996). Alternativen sind die Kombination aus Atovaquon und Pyrimethamin (Chirgwin et al. 2002) oder hoch dosiertes Cotrimoxazol (Canessa et al. 1992). Die intracerebrale Persistenz von TG macht nach Therapie der akuten Infektion eine Erhaltungstherapie notwendig. Diese Sekundärprophylaxe besteht meist aus der halbierten Dosis der Akuttherapie (Podzamczar et al. 2000) oder auch aus Cotrimoxazol (Ribera et al. 1999). Ohne Immunrekonstitution ist die lebenslange Gabe der Erhaltungstherapie erforderlich. Bei einer dauerhaften Immunrekonstitution mit mehr als 200 CD4<sup>+</sup> T-Lymphozyten/ $\mu$ l über mindestens sechs Monate gilt es als vertretbar, die Sekundärprophylaxe zu beenden (Kirk et al. 1999, Guex et al. 2000, Soriano et al. 2000, Masur et al. 2002, Miro et al. 2006).

Allerdings existieren mehrere Fallberichte, in denen es trotz ausreichender CD4<sup>+</sup> T-Lymphozytenzahl zu einem Rezidiv nach Absetzen der Sekundärprophylaxe kam (Stout et al. 2001, Tsambiras et al. 2001, Ghosn et al. 2003, Bertschy et al. 2006).

Trotz einer erfolgreichen Therapie können neurologische Residualsyndrome in Form einer Hemiparese, einer erhöhten cerebralen Krampfbereitschaft oder einer kognitiven Einschränkung verbleiben.

### **Zelluläre Immunantwort**

Interferon-Gamma (IFN- $\gamma$ ) wird unter Einfluss von Interleukin-12 (O'Garra 1998) durch T-Lymphozyten sowie Natürliche Killerzellen nach Antigenstimulation sezerniert und spielt eine entscheidende Rolle bei der Bekämpfung intrazellulärer Pathogene, somit auch bei der Immunantwort auf TG (Suzuki et al. 1988, Beaman et al. 1992). Es konnte gezeigt werden,

dass bei stark reduzierter CD4<sup>+</sup> T-Lymphozytenzahl sowie während der akuten Erkrankungsphase der Toxoplasmose die antigenspezifische Lymphozytenproliferation für TG eingeschränkt ist (Derouin et al. 1989) und auch IFN- $\gamma$  in nur geringerem Maße sezerniert wird (Murray et al. 1985, Ullum et al. 1997).

Umgekehrt ist nach erfolgter Immunrestitution durch HAART bei den meisten Patienten eine wieder verstärkte TG-spezifische Immunantwort zu verzeichnen (Fournier et al. 2001, Miro et al. 2003, Furco et al. 2008). Letztere kann jedoch bei einigen Patienten auch trotz quantitativer Immunrestitution limitiert bleiben (Gorochov et al. 2000, Tortajada et al. 2000, Fournier et al. 2001, Lederman 2001, Lange et al. 2002, Miro et al. 2003).

Insgesamt existieren bisher nur wenige Arbeiten, die sich mit der TG-spezifischen Immunantwort befassen. Im klinischen Alltag ist bisher keine Messmethode etabliert, die TG-spezifische Immunantwort zu bestimmen.

### **ELISPOT-Assay**

Ein Verfahren zum Nachweis der spezifischen zellulären Immunantwort ist der ELISPOT-Assay (*Enzyme Linked Immuno Spot*). Mittels ELISPOT kann die Menge der durch aktivierte mononukleäre Zellen sezernierten Zytokine quantitativ bestimmt werden und somit ein Rückschluss auf die Zahl der reagierenden Zellen gezogen werden. Das zellulär sezernierte Zytokin wird dabei durch auf Assayplatten absorbierte spezifische Antikörper abgefangen. Nach Entfernen der Zellen werden die Zytokine durch Gegenfärben mit einem zweiten zytokinspezifischen Antikörper und einem Sekundärreagenz für eine enzymatische Reaktion in Form von Spots sichtbar gemacht. Die Spots werden mit einem speziellen Lesegerät ausgezählt, dabei entspricht ein Spot einer zytokinproduzierenden Zelle.



## 2. Fragestellungen

Die vorliegende Arbeit ist in zwei Abschnitte zu gliedern.

Der erste Abschnitt beschreibt den Verlauf von 140 HIV-infizierten Patienten, die in dem Zeitraum von Januar 1990 bis Dezember 2004 an einer cerebralen Toxoplasmose erkrankten. Hierbei sollten folgende Fragestellungen untersucht werden:

1. Hat sich das Spektrum der Patienten im Laufe des untersuchten Zeitraums verändert, bzw. welche Patienten erkrankten im HAART-Zeitalter an einer cerebralen Toxoplasmose? Wie hoch ist der Anteil von HAART-behandelten Patienten?
2. Hat sich die Prognose der Patienten im Zeitalter von HAART verbessert? Welche Risikofaktoren für eine schlechte Prognose gibt es und wie viele Patienten haben bleibende, residuelle Schäden nach erfolgreicher Therapie?

Der zweite Abschnitt der Arbeit untersucht die *Toxoplasma gondii*-spezifische Immunantwort an ausgewählten Patienten. Hierbei sollte untersucht werden, in wie weit der quantitative Immunstatus, gemessen an der absoluten CD4<sup>+</sup> T-Lymphozytenzahl, den qualitativen Immunstatus in Form der *Toxoplasma gondii*-spezifische Immunantwort reflektiert.

1. Ist bei TE-Patienten, die nach erfolgter HAART-vermittelter Immunrestitution ihre Sekundärprophylaxen erfolgreich absetzten und ohne Rezidiv blieben, eine gute *Toxoplasma gondii*-spezifische Immunantwort mittels ELISPOT nachweisbar?
2. Ist umgekehrt bei Patienten, die trotz einer quantitativ ausreichenden CD4<sup>+</sup> T-Lymphozytenzahl ein Rezidiv entwickeln, mittels ELISPOT eine unzureichende *Toxoplasma gondii*-spezifischen Immunantwort detektierbar?

### 3. Patienten und Methoden

Bei dem ersten Teil der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine bizenrische, retrospektive Erhebung von Daten HIV-infizierter, an cerebraler Toxoplasmose erkrankter Patienten, die in der Infektionsambulanz der II. Medizinischen Klinik der Universität Kiel bzw. in der Ambulanz des Allgemeinen Krankenhauses St. Georg in Hamburg behandelt wurden.

#### 3.1 Patienten

Eingeschlossen in die Erhebung wurden HIV-infizierte Patienten, bei denen eine Toxoplasmose in dem Zeitraum vom 01.01.1990 bis zum 31.12.2004 erstmals diagnostiziert wurde. Durch elektronische Datenabfrage der Patientendatenbanken konnten insgesamt 140 Patienten identifiziert werden. Von diesen Patienten wurden 102 in der HIV-Ambulanz des Allgemeinen Krankenhauses St. Georg behandelt, 38 Patienten in der Infektionsambulanz der Universitätsklinik Kiel. Patienten mit einem extracerebralen Befall wurden in die Untersuchung mit eingeschlossen.

#### 3.2. Datenerhebung

Die Daten wurden mittels eines anonymisierten Fragebogens in eine standardisierte Form überführt (Anhang). Die erfassten Patientendaten umfassten das Alter, das Geschlecht sowie die ethnische Herkunft des Patienten. Erfasst wurden das Datum der HIV-Erstdiagnose, der wahrscheinliche Infektionsmodus, bereits andere vorliegende AIDS-definierende Erkrankungen, der Zeitpunkt der TE-Diagnose, vorliegende TG-Serologien sowie die jeweils mittels CCT bzw. MRT erfassten cerebralen Herde.

Angelehnt an das Klassifikationssystem des CDC (Center for Disease Control 1993) wurde die Sicherheit der Diagnose der Toxoplasmose wie folgt definiert:

- *bewiesen* – bei histologischer Sicherung
- *unzweifelhaft* – bei einem typischen klinischen und radiologischen Befund sowie einem Ansprechen einer eingeleiteten Toxoplasmotherapie ohne dem zusätzlichen Einsatz von Kortikosteroiden
- *wahrscheinlich* – bei einem typischen klinischen und radiologischen Befund sowie einem Ansprechen einer eingeleiteten Therapie mit einem zusätzlichem Einsatz von Kortikosteroiden
- *möglich* – in allen anderen Fällen, ggf. auch im Falle fehlender Daten

Um den Zeitraum der TE-Diagnose ( $\pm 2$  Monate) wurde der Immunstatus in Form  $CD4^+$  T-Lymphozyten (absolute und relative Anzahl), die HI-Viruslast, der Hämoglobin- sowie LDH-Wert dokumentiert. Erhielt der Patient länger als drei Monate eine antiinfektiöse Prophylaxe bzw. länger als einen Monat vor TE-Diagnose eine antiretrovirale Therapie, wurde diese ebenfalls erfasst.

Weiterhin dokumentiert wurden Art und Anzahl der verwendeten TE-Therapieregime sowie der Therapieerfolg. Dieser wurde nach durchschnittlich drei Monaten (nach minimal 2 Monaten bis maximal 4 Monaten) sofern aus den schriftlichen Befunden der bildgebenden Verfahren ersichtlich, wie folgt dokumentiert (Center for Disease Control 1993):

- Komplette Remission (*CR*), wenn radiologisch keine cerebralen Herde mehr nachzuweisen waren.
- Partielle Remission mit geringer bzw. keiner Aktivität (*PR, geringe / keine Aktivität*), wenn die cerebralen Herde in ihrer Größe um mindestens 50 % abgenommen hatten und sie keine bzw. allenfalls nur noch gering entzündliche Restaktivität bzw. Kontrastmittelanreicherung zeigten.
- Partielle Remission mit Aktivität (*PR, noch Aktivität*), wenn die cerebralen Herde in ihrer Größe um mindestens 50 % abgenommen und noch eine deutliche entzündliche Aktivität zeigten.
- Progression (*Progression / Tod*), wenn die cerebralen Herde in ihrer Größe um weniger als 50% abgenommen oder in ihrer Größe und Zahl zugenommen hatten oder der Patient an den Folgen der cerebralen Toxoplasmose verstorben war.

Ein Rezidiv wurde definiert als neu auftretende cerebrale Läsion nach dokumentierter Komplettremission oder partieller Remission mit geringer bzw. keiner Aktivität.

Der Zustand der lebenden Patienten wurde, soweit nach Aktenlage möglich, mit dem *Karnofsky-Index* objektiviert (Tabelle 1).

Erhielt der Patient mindestens einen Monat nach der TE-Diagnose eine antiretrovirale Therapie wurde die Art der Therapie (Mono / Duo-Therapie oder eine mindestens aus drei Substanzen bestehende HAART) sowie das jeweilige Ansprechen ( $CD4^+$  T-Lymphozyten-Anstieg, HI-Viruslastabfall) erfasst. Wurde die TE-Therapie in Form einer Sekundärprophylaxe fortgeführt, wurden Art des Regimes sowie die Verträglichkeit dokumentiert.

Tabelle 1: Mit dem *Karnofsky-Index* wird die Leistungsfähigkeit eines Patienten objektiviert. Er berücksichtigt dabei sowohl körperliche als auch soziale Faktoren (Hermann und Drings 1998).

100 %	Der Patient ist beschwerdefrei, es bestehen keine Krankheitszeichen
90 %	Der Patient ist fähig zur einer normalen Aktivität, es bestehen nur geringe Krankheitszeichen
80 %	Der Patient ist nur mit Anstrengung zu einer normalen Aktivität fähig, es bestehen mäßige Krankheitszeichen
70 %	Der Patient kann sich selbst versorgen, ist jedoch unfähig zur Entfaltung einer normalen Aktivität oder aktiven Tätigkeit nicht in der Lage
60 %	Der Patient benötigt gelegentlich fremde Hilfe
50 %	Der Patient benötigt erhebliche Hilfeleistungen und häufig medizinische Pflege
40 %	Der Patient ist behindert und pflegebedürftig
30 %	Der Patient ist stark behindert, ein Krankenhausaufenthalt ist indiziert
20 %	Der Patient ist schwer krank, eine Krankenhausaufnahme zur aktiven unterstützenden Therapie ist notwendig
10 %	Der Patient ist moribund, es besteht ein rasches Fortschreiten der lebensbedrohlichen Erkrankung

### 3.3. Statistik

Zur Auswertung wurden die Daten numerisch kodiert in das Tabellenkalkulationsprogramm Excel (Version 2003) übertragen. Das Programm wurde genutzt, um Summen, Anteile, Mediane, Mittelwerte und Standardabweichungen der erhobenen Daten zu berechnen. Zusätzlich erfolgte die Berechnung von Zeitintervallen und zwar von der HIV-Erstdiagnose bis zur TE-Erstdiagnose, von der TE-Erstdiagnose bis zum Tod des Patienten sowie von der HIV-Erstdiagnose bis zum Tod des Patienten.

Unter Berücksichtigung der oben aufgeführten Fragestellung wurden Fälle aus dem Zeitraum 1990-1996 (die so genannte Prä-HAART-Ära) mit Fällen des Zeitraumes 1997-2004 (HAART-Ära) verglichen. Zum Einsatz kamen dabei der Fisher-Exact-Test (Vergleich von Häufigkeiten in zwei Gruppen) sowie der Mann-Whitney-Test (Vergleich kontinuierlicher Variablen). Als statistisches Mindestsignifikanzniveau galt dabei eine Irrtumswahrscheinlichkeit von weniger als 5 % ( $p < 0,05$ ).

In univariaten Analysen wurden für verschiedene Untergruppen die Überlebenszeiten getrennt analysiert und in Form von Überlebenszeitkurven nach der Produkt-Limit-Methode von Kaplan Meier graphisch dargestellt und miteinander verglichen. Im Einzelnen wurden folgende Faktoren analysiert und verglichen:

Das Geschlecht (weiblich versus männlich), das Alter (<45 Jahre versus  $\geq 45$  Jahre), der Fortschritt der AIDS-Erkrankung (Kein AIDS in der Vorgeschichte versus AIDS in der Vorgeschichte), das Datum der TE-Erstdiagnose (Erstdiagnose 1997-2004 versus 1990-1996), das Vorliegen einer extracerebralen TE (kein extracerebraler Befall versus extracerebraler Befall), der Immunstatus ( $CD4^+$  T-Lymphozytenzahl  $\geq 50/\mu l$  versus  $<50/\mu l$ ,  $CD4^+$  T-Lymphozytenzahl  $\geq 100/\mu l$  versus  $<100/\mu l$ ), Laborparameter (LDH  $<300$  U/l versus  $\geq 300$  U/l, Hb  $\geq 10$  g/dl versus  $<10$  g/dl), der Einsatz von HAART nach TE-Diagnose (HAART versus keine HAART nach TE), der immunologische und virologische Therapieerfolg ( $CD4^+$  T-Lymphozytenanstieg um  $\geq 100/\mu l$  nach HAART versus  $<100/\mu l$ ,  $CD4^+$  T-Lymphozytenanstieg auf  $\geq 200/\mu l$  nach HAART versus  $<200/\mu l$ , HI-Viruslast mindestens einmal  $<500$  Kopien/ml nach HAART versus Immer  $\geq 500$  Kopien/ml), der Einsatz einer Sekundärprophylaxe (Sekundärprophylaxe versus keine Sekundärprophylaxe), das Auftreten eines Rezidives (Kein Rezidiv versus Rezidiv).

Mittels Logrank-Test wurde überprüft, ob sich die Kurvenverläufe statistisch signifikant unterscheiden bzw. beobachtete Differenzen zufallsbedingt sind. Hierbei galt ebenfalls ein p-Wert von kleiner 0,05 als statistisch signifikant.

Zur Ermittlung der Variablen, die unabhängig von anderen Faktoren mit dem Überleben assoziiert waren, wurde eine Cox-Proportional-Hazards-Regressionsanalyse durchgeführt. Alle Variablen mit einem p-Wert  $<0.10$  in der univariaten Analyse wurden in das Modell aufgenommen. Variablen mit einem p-Wert  $<0.05$  in der multivariablen Analyse wurden im Modell beibehalten. Die Risikoabschätzung für die einzelnen Faktoren wurde in Form von *Hazard Ratios* (incl. 95%-Konfidenzintervalle) angegeben.

### **3.4. Untersuchung der toxoplasmosespezifischen Immunantwort**

Im zweiten Teil der vorliegenden Arbeit wurde die *Toxoplasma gondii*-spezifische Immunantwort bei einem Teil des zuvor untersuchten Patientenkollektivs untersucht. Die Bestimmung erfolgte mittels des ELISPOT-Assay Verfahrens und wurde am Forschungszentrum Borstel durchgeführt.

Zur Bestimmung der *Toxoplasma gondii*-spezifischen Immunantwort wurden zwölf Patienten nach Aufklärung und schriftlichem Einverständnis ausgewählt. Diese Patienten wurden in

zwei klinische distinkte Gruppen unterteilt. Gruppe A bestand aus fünf Patienten mit einer akuten Episode der Toxoplasmose. Gruppe B bestand aus sieben Patienten, die nach durchlittener Toxoplasmose ihre Sekundärprophylaxe seit mindestens zwölf Monaten abgesetzt hatten und seither rezidivfrei geblieben waren.

Mittels ELISPOT-Assay wurden mononukleäre Zellen (PBMC) der Patienten durch Toxoplasma-Antigen stimuliert und das daraufhin sezernierte Interferon-gamma (IFN- $\gamma$ ) quantitativ bestimmt. Verwendet wurde der ELISPOT-Assay-Kit der Firma AID (Straßberg, Deutschland). Bei jedem Patienten wurde aus 20 ml heparinisiertes Blut die PBMC mittels Ficoll-Hypaque Trennung isoliert und in RPMI1640-Medium unter Zusatz von 5% fetalem Kälberserum kultiviert. Von den so gewonnenen PBMC wurden auf einer IFN- $\gamma$  spezifischen 96-Well ELISPOT-Mikrotiterplatte 200.000 PBMC pro Kavität bei 37°C 20 Stunden lang in 200  $\mu$ l Kulturmedium kultiviert. Dabei erfolgte die Kultur unter jeweils 5 verschiedenen Stimulationsbedingungen:

(1) unstimuliert (Negativ-Kontrolle), (2) polyklonale Stimulation (Positiv-Kontrolle) mit anti-CD3+ Antikörper (1 ng/ml Clone X35 der Fa. Beckman-Coulter, Krefeld), (3) Stimulation mit *Toxoplasma gondii*-Antigen (2  $\mu$ g/ml lösliches Antigen der Tachyzoiten der Firma Acris, Hiddenhausen, Deutschland), (4) Stimulation mit *Toxoplasma gondii*-Antigen + Interleukin 12 (IL-12, 10 ng/ml der Firma Strathmann, Hamburg), (5) Stimulation mit *Toxoplasma gondii*-Antigen + IL-15 (10 ng/ml der Firma Strathmann, Hamburg).

Nach der Inkubation wurden die Zellen dreimal mit PBS (phosphate buffered saline), dann dreimal mit PBS-Tween gewaschen. Anschließend erfolgte die Zugabe der Biotin-konjugierten anti-IFN- $\gamma$  Antikörper. Nach zweieinhalb Stunden Inkubation in feuchter Kammer bei Raumtemperatur wurde viermal mit PBS-Tween gewaschen, nachfolgend jeder Kavität 100  $\mu$ l einer 1:2000 vorverdünnten Streptavidin-HRP-Konjugatlösung (HRP = horseradish peroxidase, Meerrettich-Peroxidase) zugesetzt. Nach erneuter zweistündiger Inkubation wurde erneut dreimal mit PBS-Tween und anschließend viermal mit PBS gewaschen. In einem letzten Schritt wurden die Mikrotiter-Platte zusammen mit einer Substratlösung (3-amino-9-ethylcarbazole mit 0,015 % H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) für 15 - 60 Minuten inkubiert, bis Spots zu sehen waren. Dann wurde die Enzymreaktion durch Zugabe von Wasser gestoppt. Die Platten wurden getrocknet und die Spots mit einem ELISPOT-Lesegerät der Firma AID ausgezählt. Ein Spot entspricht dabei einer IFN- $\gamma$  produzierenden Zelle.

Alle zwölf Untersuchungen wurden jeweils zweimal durchgeführt. Die Untersuchung erfolgte in Unkenntnis der klinischen Daten der Patienten.

## 4. Resultate

### 4.1. Patientenkollektiv

Ausgewertet wurden Daten von insgesamt 140 Patienten, darunter 125 Männer (89,3 %) und 15 Frauen (10,7 %). 131 Patienten (93,6 %) waren kaukasischer Abstammung. 9 Patienten (6,4 %) waren anderer Abstammung (7 Patienten afrikanischer Abstammung, 2 Patienten asiatischer Abstammung). Das mittlere Alter bei Erstdiagnose der TE lag bei  $41,6 \pm 10,4$  Jahren, der jüngste Patient war 20,1 Jahre alt, der älteste 78,9 Jahre. Der wahrscheinliche HIV-Transmissionsweg war bei 80 von 124 Patienten (64,5 %) homosexuelle Kontakte, bei 18 Patienten (14,5 %) heterosexuelle Kontakte und bei 10 Patienten (8,0 %) intravenöser Drogenkonsum. Weitere 8 Patienten (6,5 %) stammten aus HIV-Endemiegebieten, bei 8 Patienten (6,5 %) waren infizierte Blutprodukte der wahrscheinlichste Transmissionsweg. Bei 16 der 140 Patienten (11,4 %) war der Transmissionsweg nicht zu eruieren.

Bei 97 der 140 Patienten wurde die TE-Erstdiagnose in dem Zeitraum 1990-1996 gestellt, bei 43 Patienten in dem Zeitraum 1997-2004. Der Vergleich der Patientenkollektive beider Zeiträume ergab keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Geschlechterverteilung sowie des Alters bei TE-Erstdiagnose. Die HIV-Transmission über homosexuellen bzw. heterosexuellen Geschlechtverkehr war in der Zeit von 1997-2004 im Vergleich zu 1990-1996 seltener zu beobachten, diese Unterschied waren jedoch statistisch nicht signifikant ( $p=0,099$  bzw.  $p=0,085$ ). Signifikant häufiger waren jedoch in der Zeit nach 1996 HIV-Übertragungen über andere Wege zu beobachten (zusammengefasst wurden Übertragungswege durch intravenösen Drogenkonsum, Blutprodukte sowie durch Aufenthalt in einem Endemiegebiet) ( $p=0,014$ ).

Tabelle 2: Demographische Daten und Infektionsmodus aller Patienten, sowie getrennt nach Toxoplasmoseerstdiagnose in den Zeiträumen 1990-1996 und 1997-2004.

	Alle Patienten	1990-1996	1997-2004	p Wert
Anzahl	140	97	43	n.a.
Geschlecht (männlich)	125/140 (89,3 %)	90/97 (92,8 %)	35/43 (81,4 %)	0,072
Geschlecht (weiblich)	15/140 (10,7 %)	7/97 (7,2 %)	8/43 (18,7 %)	0,072
Alter bei TE-ED, Jahre (Range)	41,6 ± 10,4 (20,1-73,9)	41,8 ± 10,3 (20,1-67,7)	41,1 ± 11,7 (21,4-73,9)	0,462
<i>HIV-Infektionsmodus</i>				
Homosexuelle Kontakte	80/124 (64,5 %)	61/88 (69,3 %)	19/36 (52,8 %)	0,099
Heterosexuelle Kontakte	18/124 (14,5 %)	14/88 (15,9 %)	4/36 (11,1 %)	0,085
Anderer Infektionsmodus	26/124 (21,0 %)	13/88 (14,8 %)	13/36 (36,1 %)	0,014

n.a. = nicht anwendbar, TE-ED = Toxoplasmose-Enzephalitis Erstdiagnose

#### 4.2. Diagnosesicherung

Bei 10 (7,1 %) Patienten wurde die Toxoplasmose histologisch gesichert. Gemäß obiger Definitionen wurde die Toxoplasmose bei 80 (57,1 %) Patienten als „unzweifelhaft“, bei 32 (22,9 %) Patienten als „wahrscheinlich“, bei 18 (12,9 %) Patienten als „möglich“ diagnostiziert.

Zur Diagnosesicherung wurde initial in 68 Fällen eine cerebrale Computertomografie (CCT) durchgeführt, in 66 Fällen ein Magnet-Resonanz-Tomogramm (MRT). Bei 24 Patienten erfolgte keine Bildgebung oder war retrospektiv mehr nicht zu klären, ob und welche Bildgebung erfolgt war.

Mittels MRT wurden durchschnittlich mehr cerebrale Herde als mittels CCT detektiert. Im Durchschnitt betrug die Anzahl der Herde bei einem CCT  $2,15 \pm 1,17$  (Median 2,0), im Falle eines MRT  $2,91 \pm 1,26$  (Median 3,0). Dieser Unterschied war mit einem p-Wert von 0,002 signifikant.

Innerhalb der HAART-Ära wurde signifikant häufiger zur Diagnosesicherung ein MRT durchgeführt ( $p < 0,001$ ).



Tabelle 3: Anzahl der CCT- bzw. MRT-Bildgebungen aller Patienten, sowie getrennt nach Toxoplasmoseerstdiagnose in den Zeiträumen 1990-1996 und 1997-2004.

	Alle Patienten	1990-1996	1997-2004	p Wert
CCT	68/140 (48,6 %)	52/97 (53,6 %)	16/43 (37,2 %)	0,099
MRT	66/140 (47,1 %)	33/97 (34,0 %)	33/43 (76,7 %)	<0,001

CCT = cerebrales Computertomogramm, MRT = Magnetresonanztomogramm

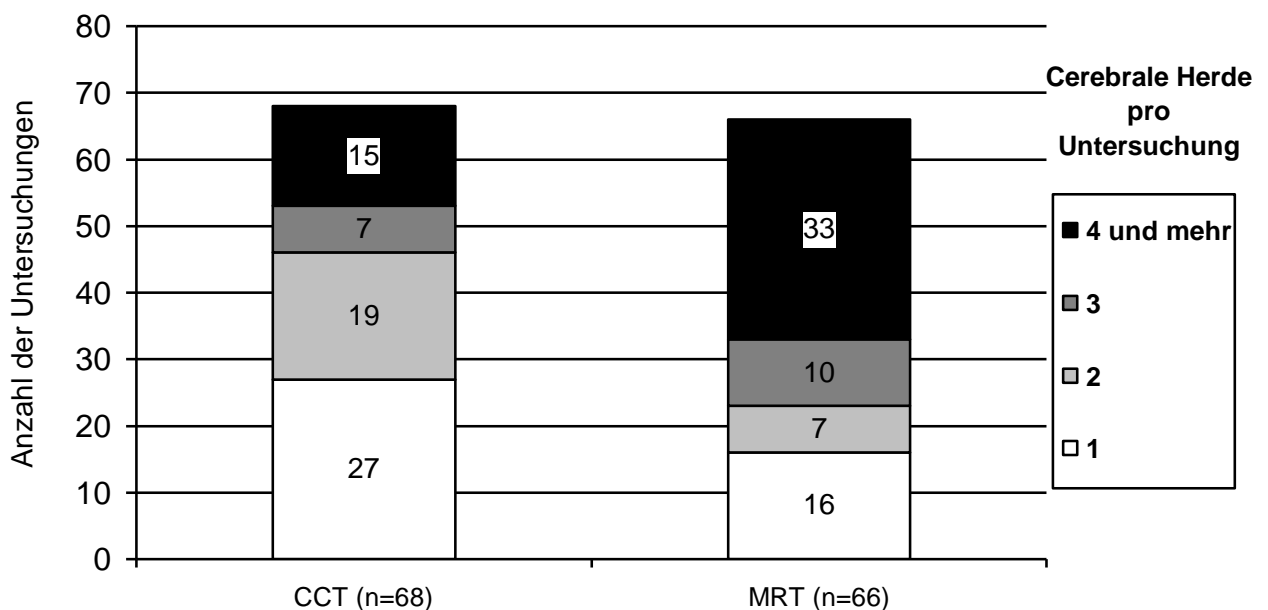


Abbildung 2: Anzahl der mittels CCT und MRT detektierten cerebralen Toxoplasmose-Läsionen.

#### 4.3. Diagnostik und Labordaten

Wesentliche Diagnostik- und Labordaten sind in der Tabelle 4 dargestellt.

Für 68 von 139 Patienten (48,9 %) war die Toxoplasmose die erste AIDS-definierende Erkrankung. 71 der 139 Patienten (51,5 %) waren zuvor bereits an mindestens einer anderen AIDS-definierenden Erkrankung erkrankt. Bei einem Patienten lagen zu dieser Frage insuffiziente Daten vor.

Die mittlere Dauer von der Erstdiagnose der HIV-Infektion bis zur Erstdiagnose der TE betrug  $3,98 \pm 3,72$  Jahre. Bei 40 der 140 Patienten (28,6 %) trat die TE innerhalb von weniger

als 6 Monaten nach HIV-Erstdiagnose auf. Innerhalb der HAART-Ära stellt die TE im Vergleich zur Prä-HAART-Ära signifikant häufiger die erste AIDS-definierende Erkrankung dar ( $p < 0,001$ ). Zudem trat die TE in der HAART-Ära signifikant häufiger innerhalb der ersten 6 Monaten nach HIV-Erstdiagnose auf ( $p=0,001$ ).

Tabelle 4: Diagnostik und Labordaten aller Patienten bei TE-Erstdiagnose.

	Alle Patienten	1990-1996	1997-2004	p Wert
Zeit HIV-ED bis TE-ED, Jahre	3,98 ± 3,72 (0-12,8)	3,94 ± 3,11 (0-10,6)	4,06 ± 4,81 (0-12,8)	0,166
Zeit HIV-ED bis TE-ED <6 Monate	40/140 (28,6 %)	19/97 (19,6 %)	21/43 (48,8 %)	0,001
AIDS vor TE	71/139 (51,1 %)	60/97 (61,9 %)	11/42 (26,2 %)	<0,001
TG-Serologie positiv	113/116 (97,4 %)	78/80 (97,5 %)	35/36 (97,2 %)	1,0
CD4 <sup>+</sup> T-Lymphozyten absolut /µl	51 ± 60 (0-379)	43 ± 47 (0-300)	70 ± 79 (0-379)	0,018
CD4 <sup>+</sup> T-Lymphozyten relativ, %	5,1 ± 5,0 (0-33)	4,1 ± 3,2 (0-14,5)	7,4 ± 7,3 (0-33)	0,07
CD4 <sup>+</sup> T-Lymphozyten <50 /µl	85/130 (66,2 %)	63/88 (71,6 %)	22/42 (52,4 %)	0,048
CD4 <sup>+</sup> T-Lymphozyten <100 /µl	113/130 (86,9 %)	79/88 (89,9 %)	34/42 (81,0 %)	0,175
LDH, U/l	282 ± 129 (86-860)	296 ± 143 (110-860)	244 ± 72 (86-404)	0,218
Hämoglobin, g/dl	11,5 ± 1,7 (7,6-15,3)	11,4 ± 1,6 (8,1-15,3)	12,3 ± 1,8 (7,6-15,0)	0,187
HI-Viruslast, log RNA Kopien/ml	4,8 ± 1,1 (1,1-6,1)	n.d.	4,7 ± 1,1 (1,1-6,1)	n.d.

HIV-ED = HIV-Erstdiagnose, TE-ED = Toxoplasmose-Enzephalitis Erstdiagnose,

TG = *Toxoplasma gondii*, LDH = Laktatdehydrogenase, Hb = Hämoglobin, n.d. = nicht durchgeführt (die Bestimmung der HI-Viruslast erfolgte erst ab Einführung der HAART routinemäßig).

Zum Zeitpunkt der TE-ED wiesen die meisten Patienten einen deutlich reduzierten zellulären Immunstatus auf. Im Mittel betrug die CD4<sup>+</sup> T-Lymphozytenzahl der Patienten bei

Erstdiagnose der Toxoplasmose  $49 \pm 56/\mu\text{l}$ . Nur bei 3 Patienten lag die  $\text{CD4}^+$  T-Lymphozytenzahl zum Zeitpunkt der Diagnose über  $200/\mu\text{l}$ .

Patienten in der Prä-HAART-Ära wiesen zum Zeitpunkt der TE-ED verglichen mit der HAART-Ära einen schlechteren zellulären Immunstatus auf. Sowohl die absolute  $\text{CD4}^+$  T-Lymphozytenzahl sowie der Anteil der Patienten mit einer  $\text{CD4}^+$  T-Lymphozytenzahl von  $<50/\mu\text{l}$  unterschieden sich signifikant ( $p=0,018$  bzw.  $p=0,048$ ). Ein Vergleich zwischen HI-Viruslasten konnte nicht erfolgen, da die HI-Viruslast erst seit Beginn der HAART-Ära routinemäßig bestimmt wurde.

Bei 116 Patienten lagen Angaben über eine *Toxoplasma gondii*-Serologie vor. Der Nachweis spezifischer Antikörper gegen *Toxoplasma gondii* war bei 113 Patienten (97,4 %) positiv, bei 3 Patienten (2,6 %) negativ. Bei 24 Patienten fehlten Angaben über eine Serologie.

Der mittlere Hämoglobin-Wert der Patienten betrug  $11,5 \pm 1,7$  g/dl, die mittlere Laktatdehydrogenase-Konzentration  $282 \pm 129$  U/l. Beide Werte unterschieden sich in den untersuchten Zeiträumen nicht wesentlich.

#### 4.4. Toxoplasmose-Therapie und Prophylaxe

Die wesentlichen Daten zu Therapie und Prophylaxe der TE sind in der Tabelle 5 dargestellt. Lediglich 11 von 130 Patienten (8,5 %) wurden zum Diagnosezeitpunkt mit einer Prophylaxe behandelt, 119 (91,5 %) Patienten erhielten keine Prophylaxe. Bei 10 Patienten waren keine Daten zur Prophylaxe eruierbar. Patienten in beiden untersuchten Zeiträumen nahmen bei Auftreten der TE überwiegend keine Primärprophylaxe ein.

Bei 125 von 129 Patienten (96,9 %) wurde nach TE-Diagnose mit einer TE-Therapie begonnen. Bei 86 (66,7 %) der Patienten bestand die initiale Akuttherapie aus Sulfadiazin in Kombination mit Pyrimethamin, 17 (13,2 %) Patienten wurden primär mit einer Kombination aus Clindamycin und Pyrimethamin therapiert. Insgesamt 22 (17,1 %) Patienten erhielten andere Therapieschemata (unter anderem Cotrimoxazol oder Rovamycin in Kombination mit Pyrimethamin). Keine spezifische Therapie erhielten 4 Patienten (3,1 %). Bei 11 Patienten fehlten Angaben über eine initiale Therapie.

Die Abbruchrate der initialen Therapie war mit 55 der 125 therapierten Patienten (44,0 %) hoch. Insgesamt entwickelten 38 (30,4 %) der Patienten eine Allergie. Von den 55 Patienten mit Abbruch erhielten 50 (90,9 %) ein Zweitlinienregime. Dieses bestand bei 26 Patienten (52,0 %) aus Clindamycin und Pyrimethamin und bei 3 Patienten (6,0 %) aus der Kombination Sulfadiazin und Pyrimethamin. In 21 Fällen (42,0 %) wurden andere Therapieschemata verabreicht, 5 der 55 Patienten (9,1 %) erhielten keine weiteren

Therapieregime. Bei 106 von 133 Patienten (79,7 %) Patienten wurde im Anschluss an die Akuttherapie eine Erhaltungstherapie bzw. Sekundärprophylaxe begonnen. 27 (20,3 %) Patienten erhielten keine Erhaltungstherapie, bei 7 Patienten fehlten diesbezüglich Angaben. In beiden untersuchten Zeiträumen wurde ähnlich häufig mit einer Toxoplasmosetherapie begonnen, die verwendeten Substanzen unterschieden sich nicht relevant. Signifikant häufiger wurde jedoch bei Patienten in der HAART-Ära eine Sekundärprophylaxe weitergeführt ( $p=0,001$ ).

Tabelle 5: Therapie und Prophylaxe aller Patienten, sowie getrennt für Patienten mit Toxoplasrose-Erstdiagnose in den Zeiträumen 1990-1996 und 1997-2004.

	Alle Patienten	1990-1996	1997-2004	p Wert
Prophylaxe vor TE	11/130 (8,5 %)	9/90 (10,0 %)	2/40 (5,0 %)	0,502
TE-Therapie nach TE-Diagnose	125/129 (96,9 %)	85/88 (96,6 %)	40/41 (97,6 %)	1,0
Initiale TE-Therapie: SDZ+PYR	86/129 (66,7 %)	63/89 (70,7 %)	23/40 (57,5 %)	0,16
Initiale TE-Therapie: CLD+PYR	17/129 (13,2 %)	9/89 (10,1 %)	8/40 (20 %)	0,16
Andere TE-Therapie	22/129 (17,1 %)	13/89 (14,6 %)	9/40 (22,5 %)	0,314
Sekundärprophylaxe begonnen	106/133 (79,7 %)	65/90 (72,2 %)	41/43 (95,3 %)	0,001

SDZ = Sulfadiazin, PYR = Pyrimethamin, CLD = Clindamycin, TE = Toxoplasrose-Enzephalitis

#### 4.5. ART und antiretroviraler Therapieerfolg

Die wesentlichen Daten zur antiretroviralen Therapie sind in der Tabelle 6 dargestellt. Zum Zeitpunkt der Diagnose hatten 65 von 134 Patienten (48,5 %) keinerlei ART erhalten, 61 der 134 Patienten (45,5 %) der Patienten wurden zum Diagnosezeitpunkt mindestens einen Monat mit einer antiretroviralen Mono- oder Duotherapie behandelt. Insgesamt 8 Patienten (6,0 %) erhielten eine HAART. Bei 6 Patienten fehlten Angaben über eine ART.

Im Anschluss an die TE-Akuttherapie erhielten 58 von 137 Patienten (42,3 %) eine HAART, die in 51 (87,9 %) Fällen einen Proteasehemmer enthielt. Bei 3 Patienten fehlten diesbezügliche Angaben.

Es fällt auf, dass Patienten innerhalb der Prä-HAART-Ära signifikant häufiger zum Zeitpunkt der TE-Diagnose eine antiretrovirale Therapie erhielten ( $p < 0,001$ ). Mehrheitlich handelte es sich dabei um eine Mono- oder Duotherapie. Patienten mit TE-Erstdiagnose innerhalb der HAART-Ära waren zum Zeitpunkt der Diagnose überwiegend antiretroviral naiv. Innerhalb der HAART-Ära wurde jedoch im Gegensatz Prä-HAART-Ära bei nahezu allen Patienten nach Diagnose der TE mit einer antiretroviralen Therapie begonnen ( $p < 0,001$ ). Entsprechend der Verfügbarkeit erhielten die Patienten dabei nahezu ausschließlich eine HAART.

Unter der HAART kam es mindestens einmal bei 42 von 51 Patienten (82,4 %) zu einem Abfall der HI-Viruslast auf unter 500 Kopien/ml (bei 7 der 58 mit einer HAART therapierten Patienten fehlten diesbezügliche Angaben). Bei 34 von 49 (69,4 %) Patienten kam es im Rahmen einer Immunrestitution unter HAART zu einem  $CD4^+$  T-Lymphozytenanstieg um mindestens 100/ $\mu$ l (bei 9 fehlenden Angaben), bei 24 von 46 Patienten (52,2 %) Patienten zu einem Anstieg der  $CD4^+$  T-Lymphozyten auf über 200/ $\mu$ l (bei 12 fehlenden Angaben).

Tabelle 6: ART und antiretroviraler Therapieerfolg aller Patienten, sowie getrennt für Patienten mit TE-Erstdiagnose in den Zeiträumen 1990-1996 und 1997-2004.

	Alle Patienten	1990-1996	1997-2004	p Wert
ART vor/bei TE	69/134 (51,5 %)	59/93 (63,4 %)	10/41 (24,4 %)	<0,001
Mono-/Duotherapie bei TE	61/134 (45,5 %)	58/93 (62,4 %)	3/41 (7,3 %)	<0,001
HAART bei TE	8/134 (6,0 %)	1/93 (1,1 %)	7/41 (17,1 %)	<0,001
HAART nach TE	58/137 (42,3 %)	16/94 (17,0 %)	42/43 (97,7 %)	<0,001
<i>Nach HAART:</i>				
VL-Abfall <500 Kopien /ml	42/51 (82,4 %)	n.d.	n.d.	n.d.
$CD4^+$ T-Lymphozytenanstieg um 100 / $\mu$ l	34/49 (69,4 %)	n.d.	n.d.	n.d.
$CD4^+$ T-Lymphozytenanstieg auf >200 / $\mu$ l	24/46 (52,2 %)	n.d.	n.d.	n.d.

ART = antiretrovirale Therapie, HAART = Hochaktive Antiretrovirale Therapie, TE = Toxoplasmose-Enzephalitis, VL = Viruslast, n.d. = nicht durchgeführt (ein Vergleich des antiretroviralen Therapieerfolgs durch HAART kann nicht erfolgen, da eine HAART erst ab 1997 verfügbar war).

## 4.6. Verlauf

### *Überleben*

Am 31.12.2004, dem letzten Tag des Beobachtungszeitraums, lebten noch 41 der 140 Patienten. Insgesamt 86 Patienten waren verstorben, 13 Patienten waren *lost to follow up*. Im Mittel verstarben die Patienten  $5,32 \pm 3,79$  Jahre nach HIV-Erstdiagnose, die längste Überlebenszeit nach Erstdiagnose der HIV-Infektion betrug 17,56 Jahre.

Die mittlere Überlebenszeit nach TE-Erstdiagnose betrug  $1,13 \pm 1,34$  Jahre (Median 0,65 Jahre). Mit  $1,74 \pm 1,56$  Jahren (Median 0,99 Jahre) war die mittlere Überlebenszeit der Patienten mit TE-ED in der HAART-Ära signifikant länger in der Prä-HAART-Ära ( $1,07 \pm 1,30$  Jahre, Median 0,58 Jahre) ( $p < 0,001$ ).

79 von 133 Patienten (56,4 %) lebten länger als ein Jahr (bei 7 fehlenden Patientendaten), 57 von 127 Patienten (44,9 %) länger als 2 Jahre (bei 13 fehlenden Patientendaten) und 40 von 124 Patienten (32,3 %) länger als 5 Jahre (bei 16 fehlenden Patientendaten). Auch hier waren signifikante Unterschiede in den untersuchten Zeiträumen zu beobachten: 89,5 % aller Patienten mit der TE-ED in der HAART-Ära überlebten mindestens ein Jahr, 85,7 % mindestens zwei Jahre und 78,1 % mindestens fünf Jahre. Verglichen dazu lagen die Überlebensraten in der Prä-HAART-Ära mit 47,5 % ( $p < 0,001$ ), 29,3 % ( $p < 0,001$ ) bzw. 16,3 %, ( $p < 0,001$ ) signifikant niedriger.

Tabelle 7: Daten zum klinischen Verlauf / Überleben aller Patienten, sowie getrennt für Patienten mit Toxoplasmoseerstdiagnose in den Zeiträumen 1990-1996 und 1997-2004.

	Alle Patienten	1990-1996	1997-2004	p Wert
Zeitintervall HIV-Erstdiagnose – Tod, Jahre	$5,32 \pm 3,79$ (0,08-17,56)	$5,23 \pm 3,54$ (0,08-16,81)	$6,19 \pm 5,6$ (0,34-17,56)	0,694
Zeitintervall TE-Erstdiagnose – Tod, Jahre	$1,13 \pm 1,34$ (0-7,4)	$1,07 \pm 1,30$ (0-7,4)	$1,74 \pm 1,56$ (0-5,19)	<0,001
1-Jahresüberleben	79/133 (59,4%)	45/95 (47,4%)	34/38 (89,5%)	<0,001
2-Jahresüberleben	57/127 (44,9%)	27/92 (29,3%)	30/35 (85,7%)	<0,001
5-Jahresüberleben	40/124 (32,3%)	15/92 (16,3%)	25/32 (78,1%)	<0,001

TE = Toxoplasmose-Enzephalitis

Wird die Prä-HAART-Ära zeitlich weiter unterteilt, fällt auf, dass Patienten mit einer TE-Diagnose in der Zeit von 1994-1996 bereits längere Überlebensraten aufwiesen als Patienten mit einer TE-ED in dem Zeitraum 1990-1993. Statistisch signifikant ist hier jedoch nur der Unterschied der 5-Jahresüberlebensrate ( $p=0,009$ ) (Tabelle 8). 1994 markiert in etwa den Zeitpunkt der antiretroviralen Duotherapie, die seit dem bis zur Einführung von HAART etabliert war.

Tabelle 8: 1-, 2- sowie die 5-Jahresüberlebensrate der Patienten nach TE-Diagnose, getrennt für die Zeiträume 1990-1993, 1994-1996 und 1997-2004.

	1990-1993	1994-1996	p Wert*	1997-2004
1-Jahresüberlebensrate	23/56 (41,1 %)	22/39 (56,4 %)	0,15	34/38 (89,5 %)
2-Jahresüberlebensrate	15/54 (27,8 %)	12/38 (31,6 %)	0,82	30/35 (85,7 %)
5-Jahresüberlebensrate	4/54 (7,4 %)	11/38 (28,9 %)	0,009	25/32 (78,1 %)

\*Verglichen wurden die Überlebensraten der Zeiträume 1990-1993 sowie 1994-1996

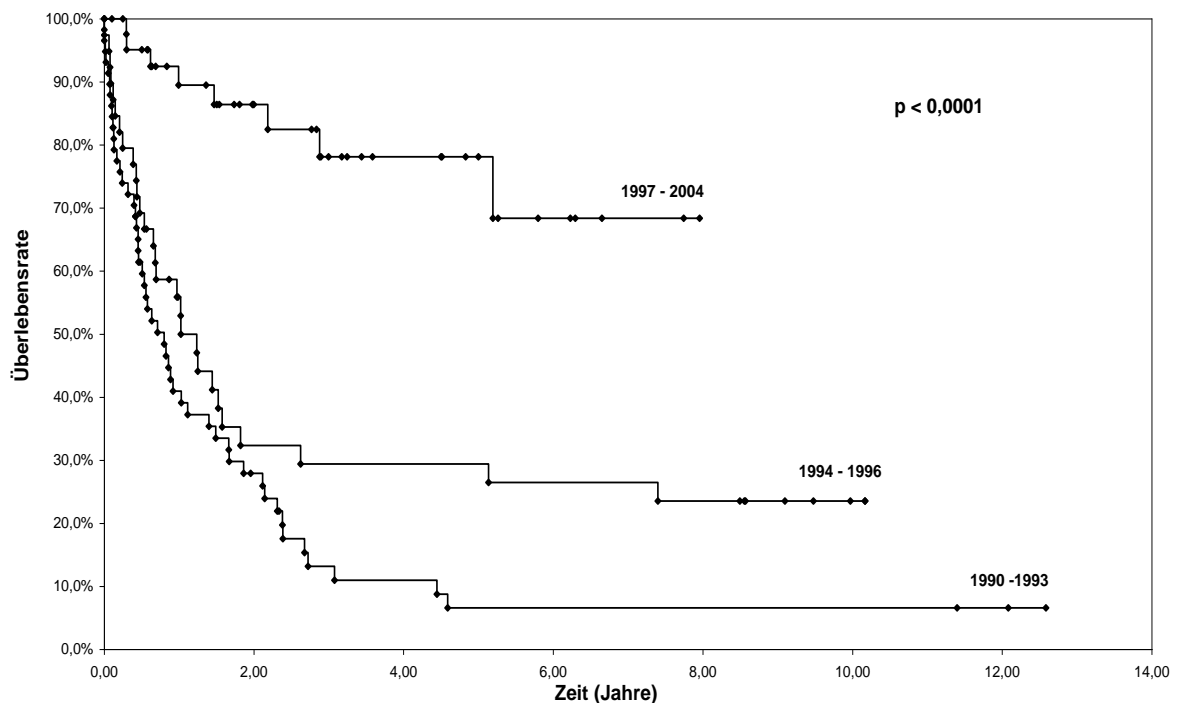


Abbildung 3: Überleben nach TE-Diagnosestellung, Zeiträume 1990-1993, 1994-1996 und 1997-2004.

### ***Todesursachen***

Unter den 86 verstorbenen Patienten ließ sich bei 65 (75,6 %) anhand der Aktenlage eine wahrscheinliche Haupttodesursache eruieren. Bei 21 (24,4 %) war dies nicht möglich. Insgesamt 14 (21,5 %) der 65 Patienten verstarben allein an den Folgen der TE, für 35 (53,8 %) Patienten war die TE oder eine andere AIDS-definierende Erkrankung die Todesursache. Insgesamt 16 (24,6 %) Patienten verstarben aufgrund anderer Ursachen. Beim Vergleich von Prä-HAART-Ära und HAART-Ära bestanden keine signifikanten Unterschiede.

Tabelle 9: Todesursachen aller Patienten, sowie in den Zeiträumen 1990-1996 und 1997-2004.

	Alle Patienten	1990-1996	1997-2004	p Wert
<i>Todesursache</i>				
TE	14/65 (21,5 %)	12/57 (21,0 %)	2/8 (25,0 %)	1,0
AIDS	35/65 (53,8 %)	32/57 (56,1 %)	3/8 (37,5 %)	0,455
Andere Gründe	16/65 (24,6 %)	13/57 (22,8 %)	3/8 (37,5 %)	0,395

TE = Toxoplasmose-Enzephalitis

### ***Neurologische Folgeschäden bei den lebenden Patienten***

Bei 38 der 41 zum Zeitpunkt des Beobachtungsendes noch lebenden Patienten (92,7 %) existierten Angaben über neurologische Folgeschäden nach durchgemachter Toxoplasmose. So wiesen 14 der 38 Patienten (36,8 %) neurologische Folgeschäden auf, darunter in 4 Fällen eine Hemiparese, in 5 Fällen rezidivierende cerebrale Krampfanfälle, sowie in 7 Fällen kognitive Einschränkungen. Bei 5 Patienten blieben andere neurologische Defekte.

Im Mittel betrug der Karnofsky-Index der lebenden Patienten  $88,2 \pm 17,9$  (50 % - 100 %).

In den untersuchten Zeitintervallen fanden sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Häufigkeit neurologischer Residuen oder hinsichtlich des Karnofsky-Index.

Tabelle 10: Neurologische Folgeschäden aller lebenden Patienten.

	Alle Patienten	1990-1996	1997-2004	p Wert
Neurologische Folgeschäden	14/38 (36,8 %)	1/10 (10,0 %)	13/28 (46,4 %)	0,059
Karnofsky-Index (%)	$88,2 \pm 17,9$ (50-100)	$94,4 \pm 12,6$ (60-100)	$86 \pm 19,0$ (50-100)	0,226



### *Verlauf der TE*

Bei 123 der 140 Patienten (87,9 %) konnte 2 bis 4 Monate nach Diagnose der TE mittels CCT oder MRT der Krankheitsverlauf erfasst werden. Bei 17 Patienten (12,1 %) fand keine Verlaufsbildgebung statt bzw. fehlten diesbezüglich Angaben.

Bei 10 der 123 Patienten (8,1 %) war eine Komplettremission zu verzeichnen. Bei 33 (26,8 %) Patienten bestand eine partielle Remission mit nur noch geringer bzw. keiner entzündlichen Aktivität, bei 39 (31,7 %) Patienten eine partielle Remission mit einer noch sichtbaren entzündlichen Aktivität. Bei 41 Patienten (33,3 %) konnte keine Rückbildung der Erkrankung beobachtet werden.

Bei dem Vergleich von Prä-HAART-Ära und HAART-Ära fällt auf, dass innerhalb der prä-HAART-Ära signifikant häufiger eine Komplettremission zu verzeichnen war ( $p=0,03$ ). Innerhalb der HAART-Ära wurde signifikant häufiger eine partielle Remission mit noch entzündlicher Restaktivität gesehen ( $p < 0,001$ ). Nicht signifikant unterschied sich die Anzahl partieller Remission ohne bzw. mit noch leichter Restaktivität. Ebenfalls ohne signifikanten Unterschied blieb der Vergleich der beobachteten Progresse.

Bei 33 der 140 Patienten (23,6 %) trat nach Behandlung ein Rezidiv auf. Die Häufigkeit von Rezidiven innerhalb der Prä-HAART-Ära und innerhalb der HAART-Ära unterschied sich nicht signifikant.

Tabelle 11: Daten zum bildmorphologischen Verlauf sowie zur Häufigkeit eines Rezidives aller Patienten, sowie getrennt für Patienten mit TE-Erstdiagnose in den Zeiträumen 1990-1996 und 1997-2004.

	Alle Patienten	1990-1996	1997-2004	p Wert
Verlauf nach 3 Monaten:				
CR	10/123 (8,1 %)	10/84 (11,9 %)	0/39 (0,0 %)	0,03
PR(-)	33/123 (26,8 %)	26/84 (31,0 %)	7/39 (17,9 %)	0,189
PR(+)	39/123 (31,7 %)	17/84 (20,2 %)	22/39 (56,4 %)	<0,001
Progress	41/123 (33,3 %)	31/84 (36,9 %)	10/39 (25,6 %)	0,304
Rezidiv der TE	33/140 (23,6 %)	27/97 (27,8 %)	6/43 (14,0 %)	0,087

CR = Komplettremission, PR(-) = partielle Remission mit geringer bzw. keiner Aktivität, PR(+) = partielle Remission mit Aktivität, TE = Toxoplasmoseenzephalitis

#### 4.7. Extracerebraler Befall

Bei insgesamt 8 Patienten lag ein extracerebraler Befall der Toxoplasmose vor. Von diesen präsentierten 3 Patienten isoliert eine Chorioretinitis, bei 4 Patienten trat eine Chorioretinitis zusätzlich zu einem cerebralen Befall auf. Bei 1 Patienten bestand ein ausgedehnter Organbefall in Form einer Pankarditis, Myelitis sowie einer Adrenalitis. Bei insgesamt 116 Patienten ergaben sich retrospektiv keinerlei Hinweise für einen extracerebralen Befall, bei 16 Patienten war ein extracerebraler Befall nicht eindeutig auszuschließen.

Wie Tabelle 12 verdeutlicht, bestanden keine wesentlichen Unterschiede hinsichtlich Immunstatus und Verlauf zwischen Patienten mit und ohne extracerebralen Befall.

Tabelle 12: Vergleich zwischen Patienten mit und ohne extracerebraler Toxoplasmose.

	Patienten mit extracerebralem Befall	Patienten ohne extracerebralen Befall	p Wert
Anzahl der Patienten	8	116	
Alter bei TE-ED, Jahre	40,25 ± 9,5 (27,4-55,7)	42 ± 10,23 (20,1-73,9)	0,496
CD4 <sup>+</sup> T-Lymphozyten absolut /μl	56 ± 50 (0-177)	50 ± 62 (0-379)	0,216
CD4 <sup>+</sup> T-Lymphozyten <50 /μl	5/8 (62,5 %)	73/116 (62,9 %)	1,0
CD4 <sup>+</sup> T-Lymphozyten <100 /μl	7/8 (87,5 %)	96/116 (82,8 %)	1,0
1-Jahresüberlebensrate	5/8 (62,5 %)	58/116 (50,0 %)	0,718
Zeitintervall TE-ED – Tod, Jahre	0,61 ± 0,5 (0,1-8,0)	1,08 ± 1,27 (0-12,6)	0,947

TE = Toxoplasmoseenzephalitis, TE-ED = Toxoplasmose-Enzephalitis Erstdiagnose

#### 4.8. Prädiktive Faktoren für den Verlauf, univariate Analyse

In univariaten Analysen wurden für verschiedene Untergruppen die Überlebenszeiten getrennt analysiert und in Form von Überlebenszeitkurven nach der Produkt-Limit-Methode von Kaplan Meier graphisch dargestellt und miteinander verglichen.

Tabelle 13: Für ein längeres Überleben prädiktive Faktoren, univariate Analyse.

	p Wert
Weibliches Geschlecht (vs. männliches Geschlecht)	0,51
Alter <45 Jahre (vs. ≥45 Jahre)	<0,001
Kein AIDS in der Vorgeschichte (vs. AIDS in der Vorgeschichte)	<0,001
LDH <300 U/l (vs. ≥300 U/l)	0,026
Hämoglobin ≥10 g/dl (vs. <10 g/dl)	0,19
CD4 <sup>+</sup> T-Lymphozytenzahl ≥ 50 /μl (vs. <50 /μl)	0,056
CD4 <sup>+</sup> T-Lymphozytenzahl ≥ 100 /μl (vs. <100 /μl)	0,25
Erstdiagnose 1997-2004 (vs. 1990-1996)	<0,001
Erstdiagnose 1994-1996 (vs. 1990-1993)	0,044
Erstdiagnose 2000-2004 (vs. 1997-1999)	0,184
HAART nach TE (vs. keine HAART nach TE)	<0,001
Mono-/Duotherapie nach TE (vs. keine ART nach TE)	0,012
HI-Viruslast mindestens einmal <500 /ml nach HAART (vs. ≥500 /ml)	<0,001
CD4 <sup>+</sup> T-Lymphozytenanstieg um ≥100 /μl nach HAART (vs. <100 /μl)	0,001
CD4 <sup>+</sup> T-Lymphozytenanstieg auf ≥200 /μl nach HAART (vs. <200 /μl)	0,021
Sekundärprophylaxe (vs. keine Sekundärprophylaxe)	<0,001
Kein extracerebraler Befall (vs. extracerebraler Befall)	0,473
Kein Rezidiv (vs. Rezidiv)	0,943

vs. = versus, LDH = Lactatdehydrogenase, TE = Toxoplasmoseenzephalitis

Es zeigte sich, dass das Geschlecht keinen Einfluss auf die Überlebenszeit hatte. Einen signifikanten Überlebensvorteil besaßen jedoch Patienten, die zum Zeitpunkt der Erstdiagnose jünger als 45 Jahre waren ( $p < 0,001$ ) (Abbildung 4).

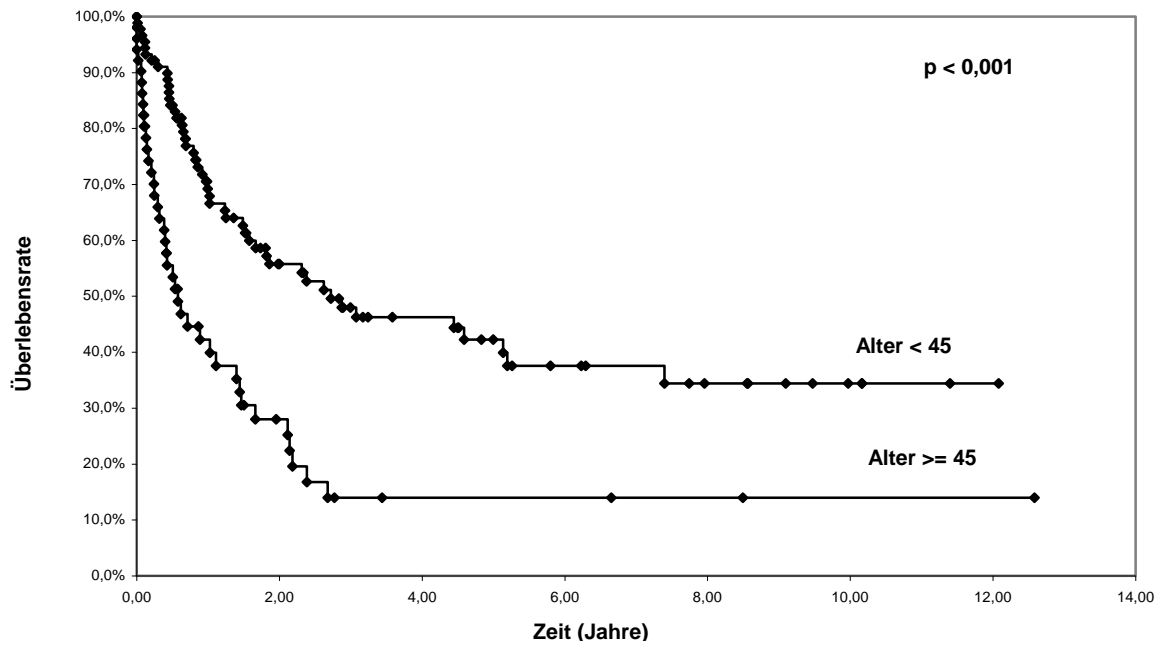


Abbildung 4: Überleben in Abhängigkeit vom Alter des Patienten bei Erstdiagnose.

Signifikant länger lebten außerdem die Patienten, für die die Toxoplasmose die erste AIDS-definierende Erkrankung darstellte ( $p < 0,001$ ) (Abbildung 5).

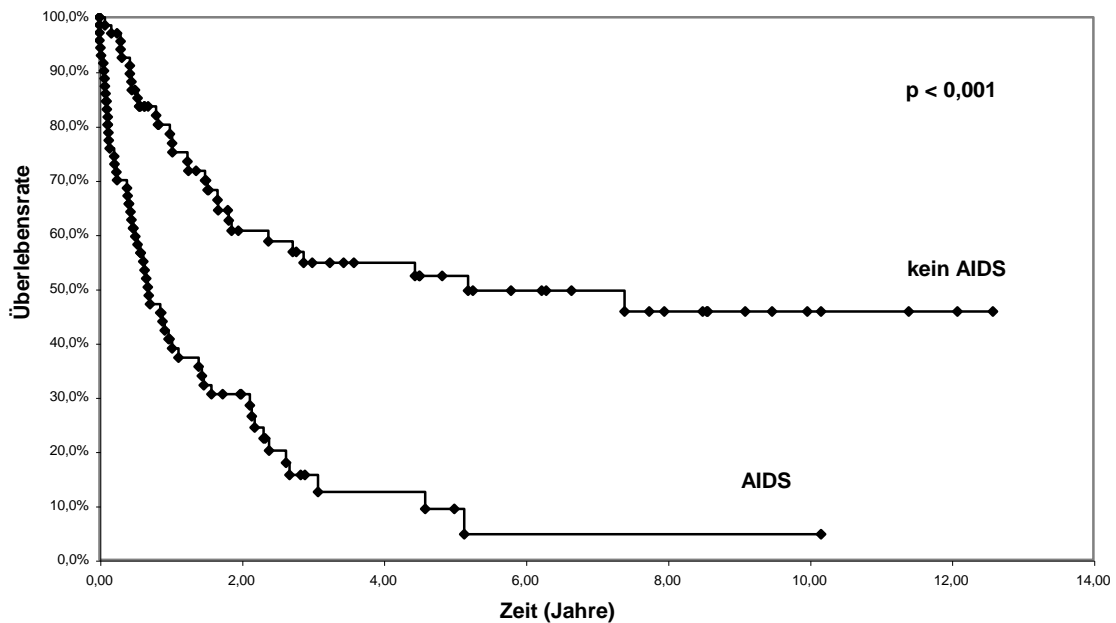


Abbildung 5: Überleben von Patienten mit und ohne AIDS in der Vorgeschichte.

Auch ein LDH-Wert von über 300 U/l war mit einer kürzeren Überlebenszeit assoziiert ( $p=0,026$ ) (Abbildung 6).

Patienten mit einer  $CD4^+$  T-Lymphozytenzahl von  $<50/\mu\text{l}$  zum Zeitpunkt der TE-Erstdiagnose zeigten verglichen mit Patienten mit einer  $CD4^+$  T-Lymphozytenzahl von  $\geq 50/\mu\text{l}$  einen Trend zu einer geringeren Überlebensrate (Abbildung 7), jedoch war der Unterschied mit einem p-Wert von 0,056 statistisch nicht signifikant.

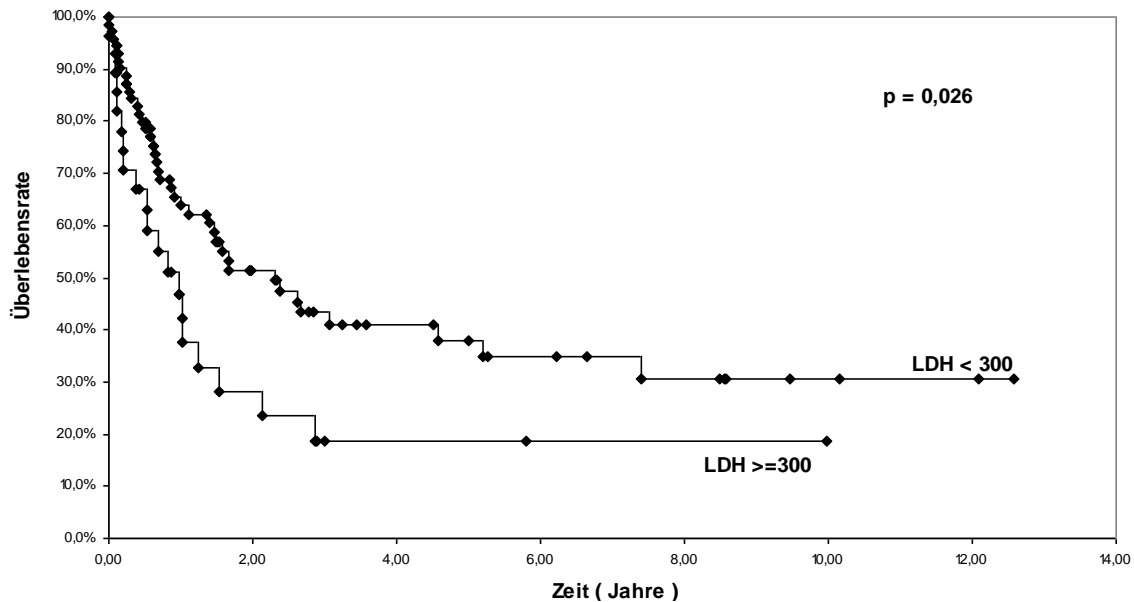


Abbildung 6: Überleben in Abhängigkeit vom LDH-Wert bei TE-Erstdiagnose.

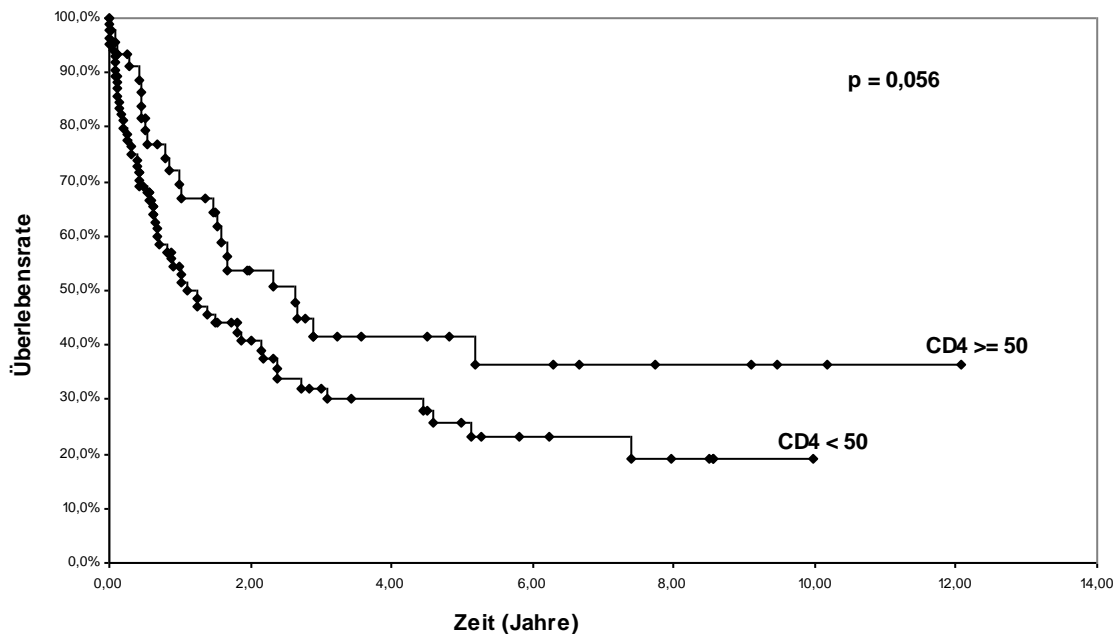


Abbildung 7: Überleben in Abhängigkeit von der  $CD4^+$  T-Lymphozytenzahl.

Patienten mit einer TE-Erstdiagnose innerhalb der HAART-Ära lebten signifikant länger als Patienten mit einer TE-Erstdiagnose in der Prä-HAART-Ära ( $p < 0,001$ ) (Abbildung 8). Unterteilt man die prä-HAART-Ära sowie die HAART-Ära weiter, fällt auf, dass Patienten in dem Zeitraum 1994-1996 bereits signifikant längere Überlebenszeiten aufwiesen, als zu Beginn des Erhebungszeitraums 1990-1993 ( $p=0,044$ ). In der HAART-Ära zeigten sich dagegen keine signifikanten Unterschiede in der „frühen“ HAART-Ära (1997-1999) und der „späten“ HAART-Ära (2000-2004) (Abbildung 9).

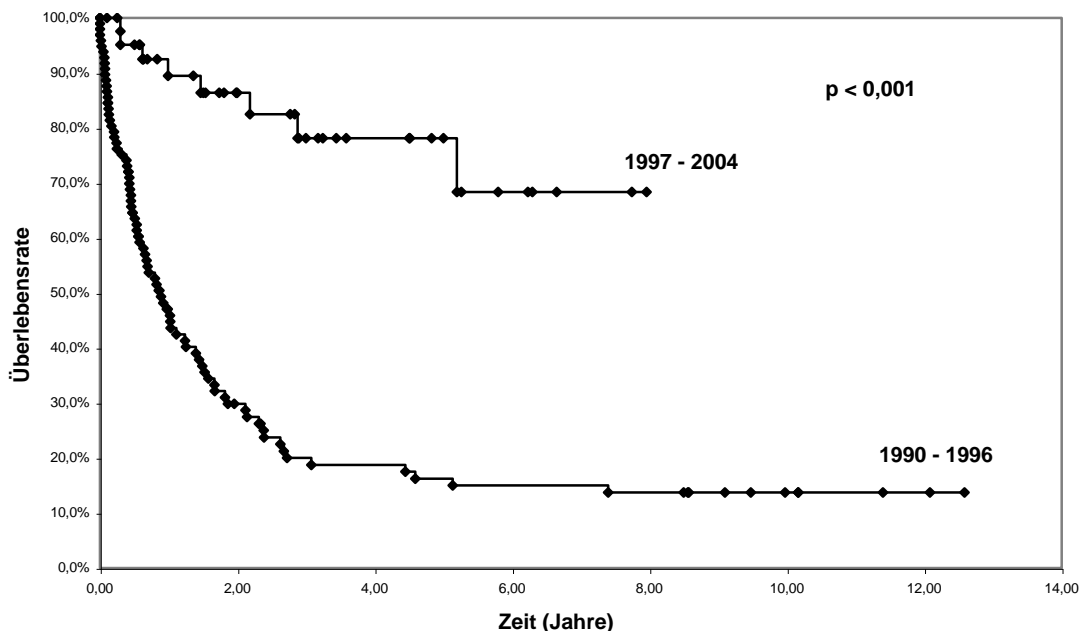


Abbildung 8: Überleben nach TE-Diagnosestellung, Zeiträume 1990-1996 und 1997-2004.

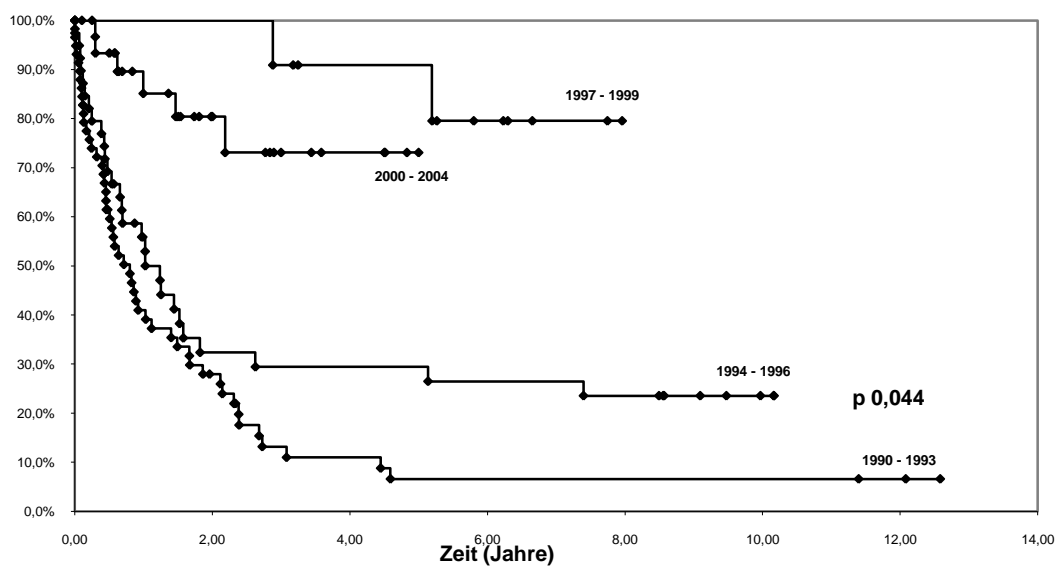


Abbildung 9: Überleben nach TE-Diagnose-Stellung, in den Zeiträumen 1990-1993, 1994-1996, 1997-1999 und 2000-2004.

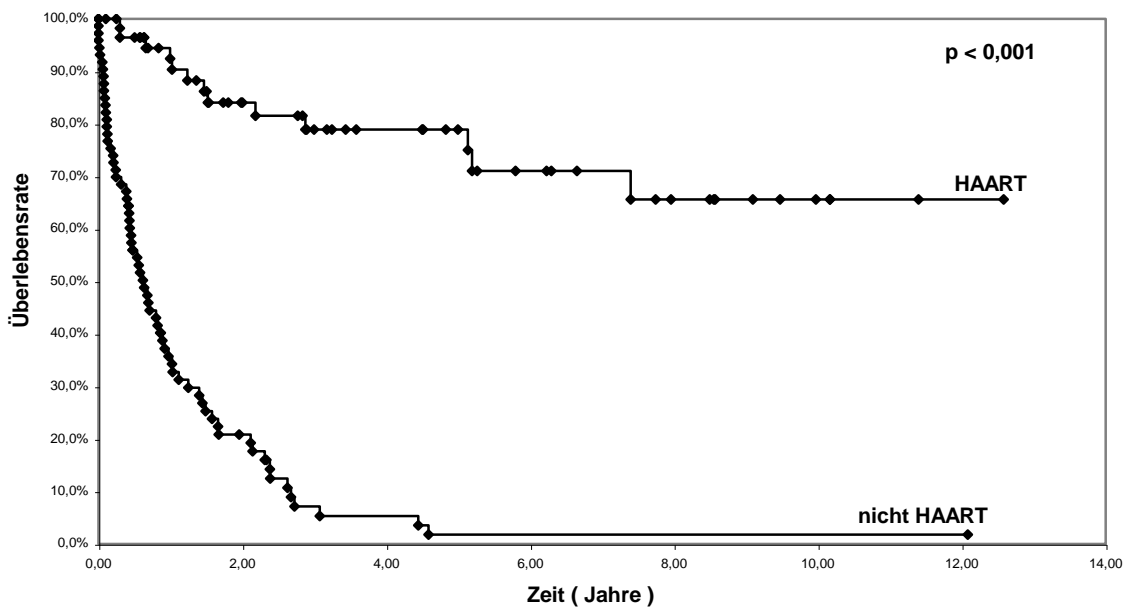


Abbildung 10: Überleben in Abhängigkeit von HAART.

Patienten, bei denen im Anschluss an die TE-Therapie mit HAART begonnen wurde, lebten signifikant länger als Patienten, die keine HAART erhielten ( $p < 0,001$ ) (Abbildung 10). Aus Abbildung 11 geht zudem hervor, dass Patienten, die eine Mono- oder Duotherapie erhielten, gegenüber Patienten ohne jede antiretrovirale Therapie in den ersten Jahren einen deutlichen Überlebensvorteil hatten, der ebenfalls statistisch signifikant war ( $p=0,012$ ).

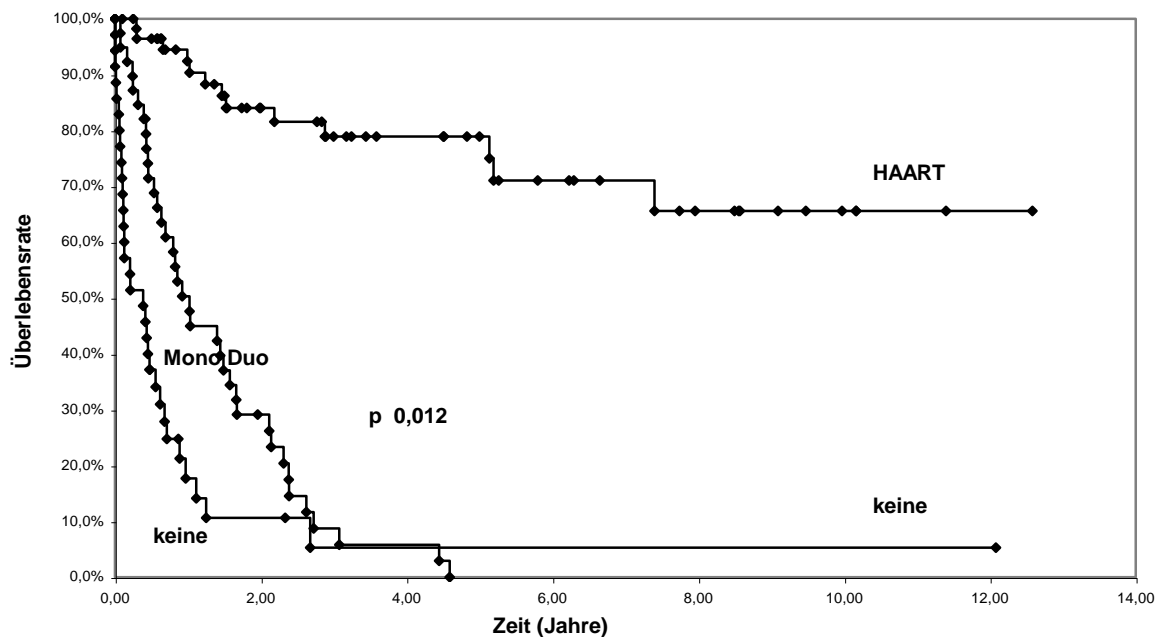


Abbildung 11: Überlebenszeiten in Abhängigkeit von der antiretroviralen Therapie.

Von den Patienten, die im Anschluss an die TE-Erstdiagnose eine HAART erhielten, lebten die Patienten mit einem CD4<sup>+</sup> T-Lymphozytenanstieg um 100/ $\mu$ l (Abbildung 12) bzw. auf mehr als 200/ $\mu$ l (Abbildung 13) länger als jene Patienten ohne einen solchen Anstieg der CD4<sup>+</sup> T-Lymphozyten. Ein signifikanter Unterschied fand sich auch zwischen Patienten, deren HI-Viruslast mindestens einmal auf unter 500 Kopien/ml fiel (Abbildung 14).

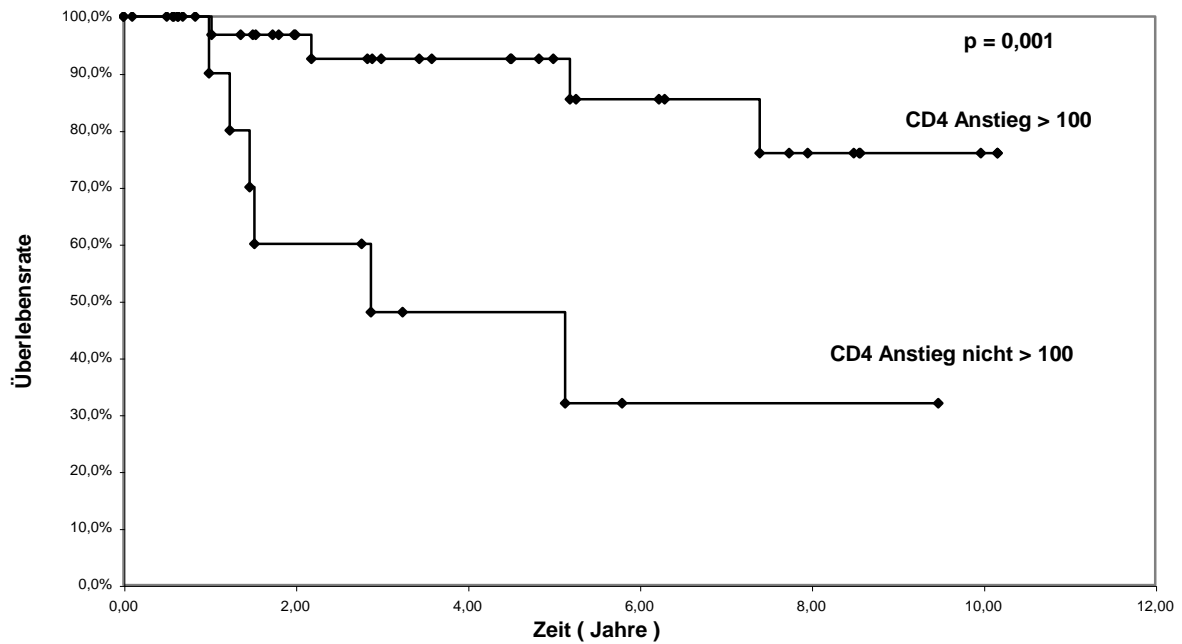


Abbildung 12: Überleben aller mit HAART-behandelten Patienten, abhängig vom CD4<sup>+</sup> T-Lymphozytenanstieg von mehr oder weniger als 100/ $\mu$ l.



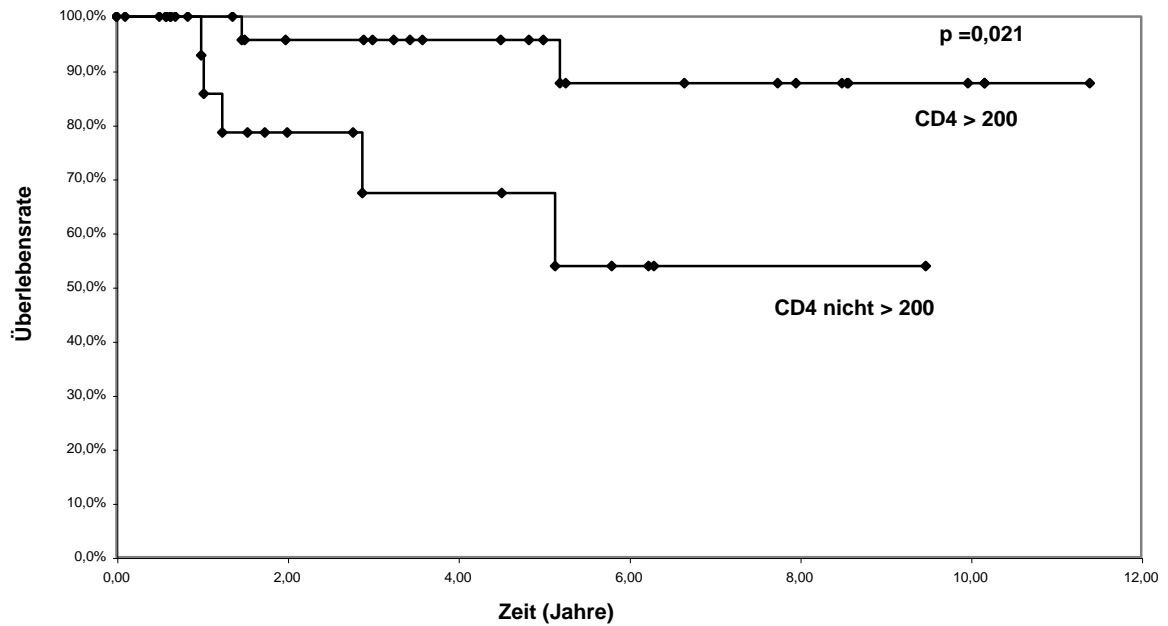


Abbildung 13: Überleben aller mit HAART-behandelten Patienten, abhängig von einem CD4<sup>+</sup> T-Lymphozytenanstieg auf über oder unter 200/ $\mu$ l.

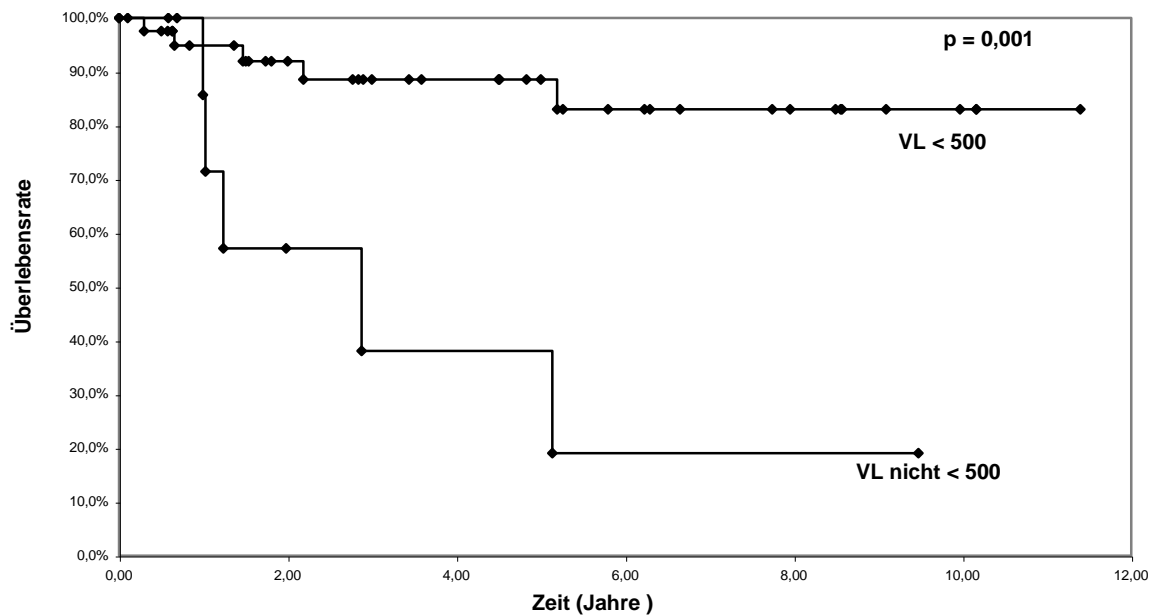


Abbildung 14: Überleben aller mit HAART-behandelten Patienten, in Abhängigkeit von einem HI-Viruslastabfall auf unter 500 Kopien/ml.

Wurde bei Patienten eine medikamentöse Sekundärprophylaxe fortgeführt, korrelierte dies signifikant mit einem längeren Überleben ( $p < 0,001$ ) (Abbildung 15).

Für die Überlebenszeit war es unerheblich, ob ein extracerebraler Befall der Toxoplasmose vorlag oder ob es zu einem Rezidiv der Erkrankung gekommen war.

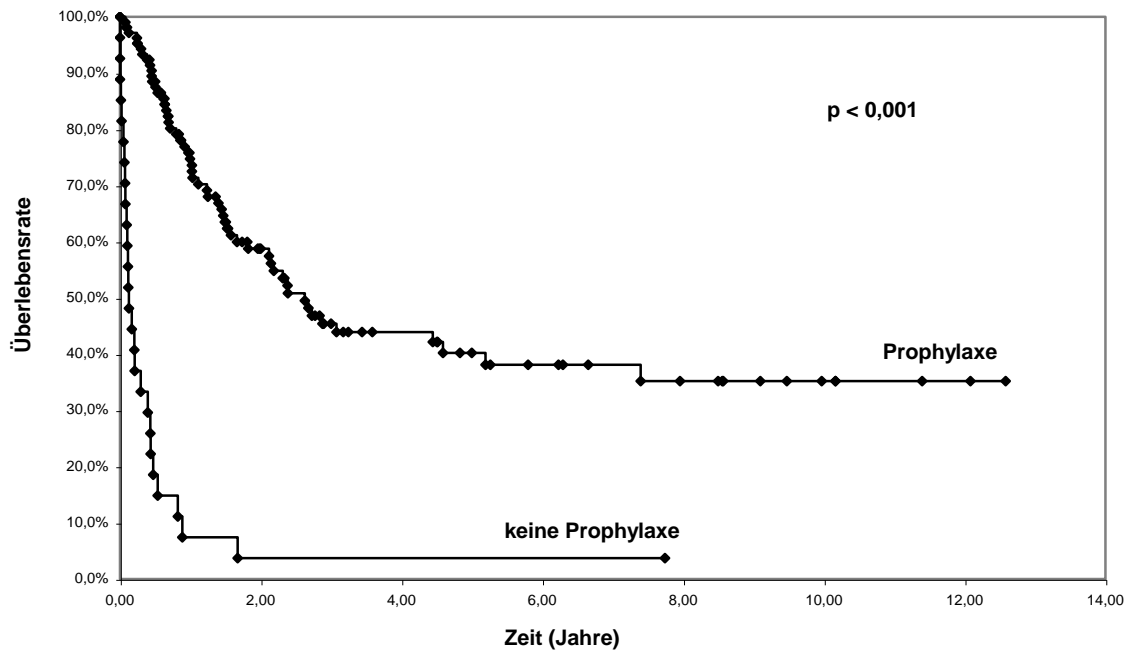


Abbildung 15: Überleben von Patienten mit und ohne Sekundärprophylaxe.

#### 4.9. Prädiktive Faktoren für den Verlauf, multivariate Analyse

Alle Variablen, die in der univariaten Analyse einen p-Wert von  $<0,10$  aufwiesen, wurden mittels dem Cox-Regressionsmodell einer multivariaten Analyse zugeführt. Da nahezu alle Patienten in dem Zeitraum 1997-2004 eine HAART erhielten, wurde der Faktor HAART im Cox-Modell nicht zusätzlich eingeschlossen.

Demnach verblieben folgende Faktoren unabhängig mit einem signifikant längerem Überleben assoziiert (Tabelle14): Patienten, für die die TE die erste AIDS-definierende Erkrankung bedeutete, Patienten, bei denen die TE-ED innerhalb der HAART-Ära, Patienten, die bei TE-ED jünger als 45 Jahre waren sowie Patienten, die laborchemisch einen LDH-Wert von unter 300 U/l aufwiesen.

Tabelle 14: Prädiktive Faktoren für ein längeres Überleben in der multivariate Analyse.

	RH (95% CI)	p Wert
Kein AIDS in der Vorgeschichte (vs. AIDS)	0.33 (0.18-0.61)	0.0005
Erstdiagnose 1997-2004 (vs. 1990-1996)	0.27 (0.11-0.64)	0.0032
Alter $<45$ Jahre (vs. $\geq 45$ Jahre)	0.49 (0.29-0.84)	0.0086
LDH $<300$ U/l (vs. $\geq 300$ U/l)	0.53 (0.31-0.93)	0.0260

RH = relative hazard, CI = confidence interval, LDH = Laktatdehydrogenase

#### 4.10. ELISPOT

Bei insgesamt 12 Patienten wurden ELISPOT-Analysen vorgenommen.

Gruppe A bestand aus fünf Patienten, denen Blut im während einer akuten Episode der Toxoplasmose entnommen wurde. Drei dieser Patienten (*Ki9*, *Ki10*, *HH5*) wurden zuvor nicht antiretroviral therapiert und waren zum Zeitpunkt der Diagnose stark immunsupprimiert (mittlere CD4<sup>+</sup> T-Lymphozytenzahl  $54 \pm 21/\mu\text{l}$ ). Die anderen zwei Patienten (*Ki1*, *HH1*) erhielten zum Diagnosezeitpunkt eine HAART. Patient *Ki1* entwickelte 59 Monate nach der Ersterkrankung ein Rezidiv und präsentierte zum Diagnosezeitpunkt eine CD4<sup>+</sup> T-Lymphozytenzahl von  $220/\mu\text{l}$ . Vier Monate zuvor hatte er die medikamentöse Sekundärprophylaxe abgesetzt. Die CD4<sup>+</sup> T-Lymphozytenzahl bei Patient *HH1* betrug zum Diagnosezeitpunkt  $380/\mu\text{l}$ . Bei ihm bestanden multiple cerebrale toxoplasmosetypische Läsionen, einige Monate zuvor hatte der Patient eine Soorösophagitis entwickelt. Die HI-Viruslast beider Patienten befand sich seit 45 bzw. 18 Monaten unterhalb der Nachweisgrenze, seit 7 bzw. 58 Monaten befand sich die CD4<sup>+</sup> T-Lymphozytenzahl oberhalb von  $200/\mu\text{l}$ .

Die anderen sieben Patienten wurden Gruppe B zugeordnet. Diese Patienten hatten ihre Sekundärprophylaxe seit mindestens zwölf Monaten abgesetzt, ohne dass es dabei zu einem Rezidiv der Erkrankung gekommen war. *Ki4* hatte die Sekundärprophylaxe aufgrund lebertoxischer Nebenwirkungen beendet und präsentierte zum Untersuchungszeitpunkt eine CD4<sup>+</sup> T-Lymphozytenzahl von  $136/\mu\text{l}$ . Die anderen 6 Patienten hatten ihre Sekundärprophylaxe aufgrund eines ausreichenden Anstiegs der CD4<sup>+</sup> T-Lymphozytenzahl beendet und präsentierten zum Untersuchungszeitpunkt eine mittlere CD4<sup>+</sup> T-Lymphozytenzahl von  $645 \pm 344/\mu\text{l}$ .

Die Patienten der Gruppe A (inklusive den Patienten *Ki1* und *HH5*), denen Blut im Rahmen der akuten TE entnommen worden war, zeigten im ELISPOT gegenüber den Patienten der Gruppe B, die nach Absetzen der Sekundärprophylaxe rezidivfrei blieben, eine signifikant geringere Anzahl von Spots. Nach Stimulation mit Toxoplasma-Antigen betrug die Anzahl der Spots in der Gruppe A im Median 3 (1-6), in Gruppe B 25,5 (7,5-63) ( $p=0,004$ ). Unter zusätzlicher Stimulation mit Interleukin 12 bzw. Interleukin 15 belief sich die Anzahl der Spots in Gruppe A auf 4 (1-11) bzw. 13 (5,5-20), in Gruppe B auf 27 (18-79) bzw. auf 48 (23-87) ( $p=0,008$  bzw.  $p=0,004$ ) (Abbildung 16).

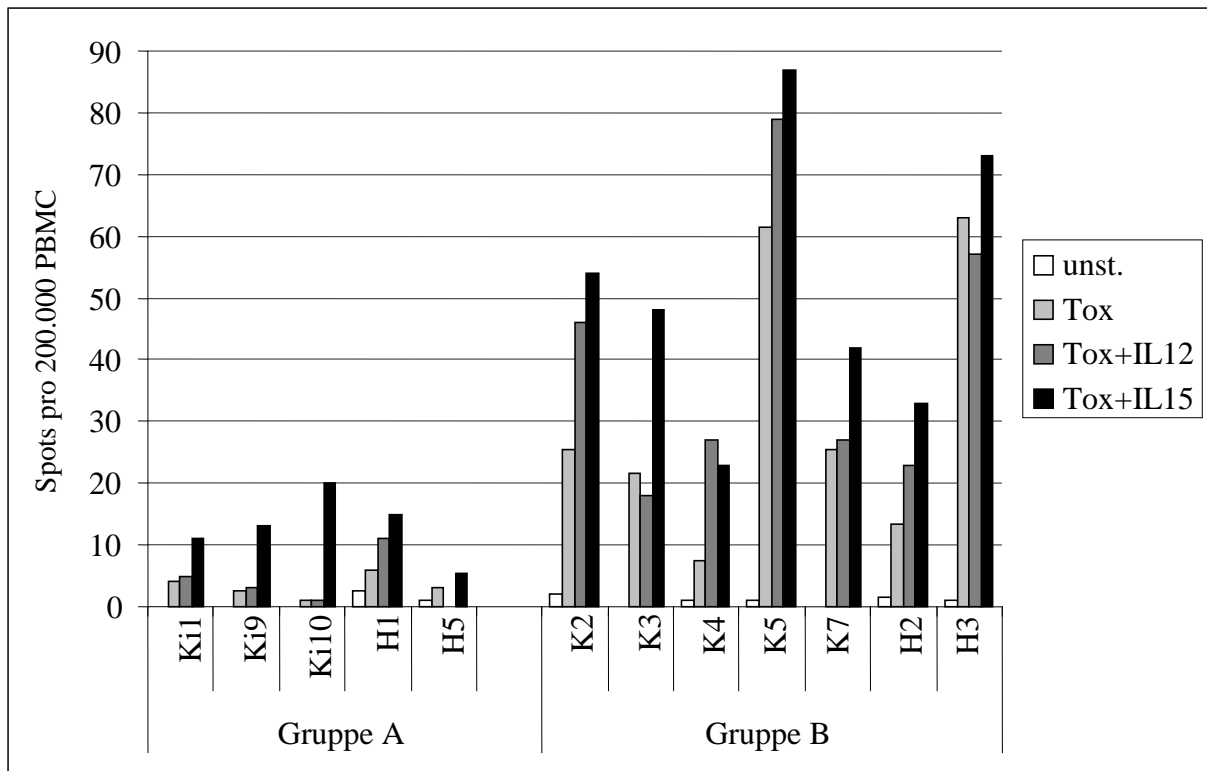


Abbildung 16: Anzahl der im ELISPOT beobachteten Spots für alle 12 Patienten unterteilt in Gruppe A und Gruppe B in folgender Reihenfolge: ohne Stimulation, nach Stimulation mit Toxoplasma-Antigen alleine, nach Stimulation mit Toxoplasma-Antigen und Interleukin 12, nach Stimulation mit Toxoplasma-Antigen und Interleukin 15.

## 5. Diskussion

Trotz sinkender Inzidenz in der Ära von HAART stellt die TE die häufigste neurologische opportunistische Infektion HIV-infizierter Patienten dar (Abgrall et al. 2001, Antinori et al. 2004, Bonnet et al. 2005). Die vorliegende Arbeit untersuchte in einer bizenstrischen, retrospektiven Kohortenstudie die klinischen Charakteristika sowie den Krankheitsverlauf von insgesamt 140 HIV-infizierte Patienten, bei denen in dem Zeitraum vom 01.01.1990 bis zum 31.12.2004 eine cerebrale Toxoplasmose erstmals diagnostiziert wurde. Um longitudinale Veränderungen zu erfassen und den möglichen Einfluss antiretroviraler Therapien zu evaluieren, wurde dabei zwischen den Zeiträumen 1990-1996 (Prä-HAART-Ära) und 1997-2004 (HAART-Ära) unterschieden.

### *Charakteristika bei TE-Diagnose*

Alter, Geschlechterverteilung, aber auch die Verteilung der Risikogruppen bzw. des HIV-Transmissionswegs der untersuchten Patientenpopulation reflektierten ungefähr die Verhältnisse des HIV-infizierten Gesamtkollektivs in Deutschland (Robert Koch Institut 2008). Wesentlicher Transmissionsweg waren homosexuelle Kontakte, der Anteil an Frauen lag bei ca. 10 %. Wesentliche Änderungen über die Zeit waren dabei nicht zu beobachten.

Die bereits früher gemachte Beobachtung, dass die TE vor allem bei einem deutlichem T-Zelldefekt auftritt (Abgrall et al. 2001, Antinori et al. 2004, Bonnet et al. 2005), wurde auch in der hier beschriebenen Kohorte bestätigt. Die mittlere CD4<sup>+</sup> T-Lymphozytenzahl der untersuchten Patienten des Gesamtkollektivs betrug bei TE-Erstdiagnose  $51 \pm 60/\mu\text{l}$ . Lediglich bei 3 Patienten lag die CD4<sup>+</sup> T-Lymphozytenzahl über 200/ $\mu\text{l}$ . Dabei zeigten sich signifikante Veränderungen über die Zeit. In der Prä-HAART-Ära war die mittlere Zellzahl signifikant geringer als bei Patienten innerhalb der HAART-Ära. Zudem war die TE in der HAART-Ära meist die erste AIDS-definierende Erkrankung. Die Diagnosen HIV-Infektion sowie TE wurden in der HAART-Ära zudem deutlich häufiger zeitgleich gestellt. Diese Beobachtungen lassen den Schluss zu, dass sich wesentliche Charakteristika der an einer TE erkrankten HIV-Patienten über die Zeit geändert haben. Während in der prä-HAART-Ära überwiegend Patienten mit langjähriger HIV-Infektion und schwerstem Immundefekt erkrankten, waren es in der HAART-Ära überwiegend Patienten, die nichts von der bestehenden HIV-Infektion wussten. Die Beobachtungen decken sich mit denen anderer Autoren. Vidal kam 2005 in einer Untersuchung an 55 an einer TE erkrankten Patienten zu dem Ergebnis, dass für 75 % der Patienten die TE die erste AIDS-definierende Erkrankung

darstellte, bei 35 % dieser Patienten war eine HIV-Infektion bisher nicht bekannt (Vidal et al. 2005).

### ***Therapie der Toxoplasmose***

Das weitaus am häufigsten verabreichte Therapieregime der TE bestand aus Pyrimethamin und Sulfadiazin (66,7 %), gefolgt von Clindamycin und Sulfadiazin (13,2 %). Der Einsatz und die Art der verwendeten antiparasitären Therapieregime änderten sich im Laufe der Zeit nicht. Die Verträglichkeit der TE Therapie war eher schlecht. Analog zu den prospektiven klinischen Studien zur TE-Therapie (Dannemann et al. 1992, Luft und Chua 1993, Katlama et al. 1996, Torre et al. 1998) wurde in dem untersuchten Kollektiv eine hohe Rate an therapiebedingten unerwünschten Wirkungen durch die Therapie beobachtet. Insgesamt mussten 44,0 % der Patienten die initiale antiparasitäre Therapie abbrechen bzw. modifizieren. Gründe hierfür waren hauptsächlich Toxizität und Allergien, eine Allergie trat bei 30,4% aller Patienten auf.

### ***Verlauf, Prognose***

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass sich die Prognose der cerebralen Toxoplasmose seit Einführung von HAART deutlich signifikant verbessert hat. Die 1-, 2- und 5-Jahresüberlebensrate betragen in der HAART-Ära 89,5 %, 85,7 % und 78,1 %. Sie lagen damit deutlich höher als in der Prä-HAART-Ära (47,5 %, 29,3 % und 16,3 %).

Obwohl es sich bei der vorliegende Arbeit nicht um eine kontrollierte Studie handelt, so spricht doch vieles dafür, dass diese deutliche Prognose-Verbesserung am wahrscheinlichsten auf den Effekt von HAART zurückzuführen ist. Die hier untersuchten Patienten erhielten nahezu alle (97,7 %) ab 1997 im Anschluss an die TE eine HAART, mehrheitlich war dabei im Anschluss ein virologisches Ansprechen und eine Immunrekonstitution zu beobachten. Bei 82,4 % der mit einer HAART behandelten Patienten kam es zu einem HI-Viruslastabfall auf <500 Kopien/ml, bei 69,4 % war ein CD4<sup>+</sup> T-Lymphozytenanstieg um 100/µl, bei 52,2 % ein CD4<sup>+</sup> T-Lymphozytenanstieg auf >200/µl zu verzeichnen. Patienten, bei denen trotz eingeleiteter HAART ein virologisches Ansprechen oder eine Immunrekonstitution ausblieb, wiesen signifikant schlechtere Kaplan-Meier-Überlebenskurven auf.

Arbeiten anderer Autoren, die den Verlauf von Toxoplasmose im Zeitalter von HAART untersucht haben, kommen zu ähnlichen Ergebnissen. So konnte Antinori 2004 in einer Arbeit zeigen, dass ein stark eingeschränkter zellulärer Immunstatus das Risiko für eine TE stark

erhöht, sowie dass eine nicht eingeleitete HAART signifikant mit einem Progress der HIV-Infektion sowie mit einer kürzeren Überlebensdauer assoziiert ist (Antinori et al. 2004).

Eine Limitation der vorliegenden Arbeit ist, dass der Effekt supportiver Therapien nicht untersucht wurde, da auch diese einen Einfluss auf die Prognose gehabt haben könnten. Überdies könnten weitere, hier nicht erhobene Faktoren wie Compliance, Verbesserung der Diagnostik, Erfahrung des Therapeuten sowie weitere, nicht bekannte, den Therapieerfolg beeinflussende Parameter, eine Rolle für die Prognoseverbesserung gespielt haben. Ein Einfluss der spezifischen TE-Therapie scheint dagegen unwahrscheinlich, da sich, wie oben dargestellt, die Therapieregime nicht im Verlauf änderten.

In vielen anderen Studien konnte gezeigt werden, dass HAART auch zu einer wesentlichen Prognoseverbesserung anderer AIDS-definierenden Erkrankungen beiträgt. So ist der immunologisch-virologische Erfolg einer HAART ein wesentlicher prognostischer Faktor für HIV-assoziierte Non-Hodgkin-Lymphome (Hoffmann et al. 2001). Eine HAART verringert signifikant die Inzidenz einer Cytomegalie-Virus-Infektion (CMV-Infektion) und verbessert signifikant die Prognose dieser Erkrankung (Salzberger et al. 2005). Ebenfalls verbessert sich die Prognose der Patienten signifikant, die an einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML) erkranken (Albrecht et al. 1998, Antinori et al. 2001).

Die vorliegenden Daten zeigen jedoch auch, dass sich die Prognose seit Etablierung der HAART nicht noch weiter verbessert hat. So zeigten sich keine Unterschiede von Patienten mit TE-Erstdiagnose in dem Zeitraum von 1997 bis 1999, verglichen mit 2000-2004. Diese Beobachtung verdeutlicht, dass eine TE auch heutzutage noch eine schwierige und komplex zu behandelnde Erkrankung bleibt.

### ***Neurologische Folgeschäden***

Auch wenn die Mortalität der Erkrankung deutlich gesunken ist, bleibt die TE auch in der HAART-Ära oft nicht ohne Folgen für den Erkrankten. In dieser Untersuchung verblieben innerhalb der HAART-Ära bei 46 % der Patienten nach abgeheilter TE neurologische Residuen, hauptsächlich kognitive Einschränkungen, rezidivierende cerebrale Krampfanfälle sowie Hemiparesen. Trotz der insgesamt verbesserten Prognose erscheint angesichts der hohen Rate neurologischer Residuen mit den daraus folgenden sozioökonomischen Konsequenzen eine frühzeitige Diagnose und Therapie der Toxoplasmose sehr wichtig. Der Umstand, dass knapp 50 % der Patienten mit einer TE innerhalb der HAART-Ära gleichzeitig erstmals HIV-infiziert getestet wurden, zeigt die dringende Notwendigkeit, Patienten vermehrt auf eine HIV-Infektion zu testen.



2006 wurde innerhalb Deutschlands bei 2.638 Patienten erstmalig eine HIV-Infektion diagnostiziert. Das Robert Koch Institut berichtet, dass ein Drittel dieser Patienten eine CD4<sup>+</sup> T-Lymphozytenzahl von <200/μl aufwiesen. Bei etwa der Hälfte dieser Fälle erfolgt die HIV-Diagnose zusammen mit einer AIDS-Erkrankung oder so spät, dass eine AIDS-Erkrankung nicht mehr verhindert werden konnte (RKI 2007).

### ***Prädiktive Faktoren für das Überleben***

Mittels univariater und multivariater Analyse wurden prädiktive Faktoren für das Überleben der Patienten evaluiert. In den univariaten Analysen korrelierten das Patientenalter, das Datum der Toxoplasmose-Erstdiagnose (Erstdiagnose 1997-2004 vs. 1990-1996), das Stadium der HIV-Infektion zum Zeitpunkt der Erstdiagnose (kein AIDS in der Vorgeschichte vs. AIDS), die Höhe der LDH, der Erhalt einer antiretroviralen Therapie sowie der Erhalt einer Toxoplasmose-Sekundärprophylaxe mit einer signifikant längeren Überlebenszeit. Zudem konnte trendweise eine Korrelation zwischen initialem Immunstatus und Überlebenszeit beobachtet werden.

In der multivariaten Analyse blieben als prädiktive Faktoren für ein längeres Überleben folgende Faktoren: kein AIDS in der Vorgeschichte (versus AIDS), Erstdiagnose TE 1997-2004 (versus 1990-1996), ein Lebensalter <45 Jahre (versus  $\geq$  45 Jahre) sowie eine LDH <300 U/l (versus  $\geq$  300 U/l).

Dass ein Patientenalter von unter 45 Jahren einen prognostisch günstigen Faktor darstellt, war unerwartet. Eine Rolle könnte spielen, dass die immunologische Regenerationskapazität älterer Patienten deutlich reduziert ist (Ledermann 2002, Grabar et al. 2004). Zudem besitzen ältere HIV-infizierte Patienten gegenüber jüngeren ein deutlich erhöhtes Progressionsrisiko zu AIDS (Philips et al. 2004).

Die Höhe der LDH als unspezifischer Parameter könnte mit der Ausprägung der entzündlichen Aktivität der Toxoplasmose korrelieren, wie es in der Literatur von der Pneumocystis-Pneumonie berichtet wird (Butt et al. 2002). Allerdings ist die LDH auch bei Malignomen und anderen schweren entzündlichen Erkrankungen erhöht. Es erscheint daher wahrscheinlicher, dass die LDH-Erhöhung lediglich eine in dieser Erhebung nicht adäquat erfasste Komorbidität reflektiert.

Zuletzt ergab die multivariate Analyse, dass es prognostisch günstig für den Patienten war, wenn die Toxoplasmose die erste AIDS-definierende Erkrankung darstellte. Patienten die bereits an einer oder bereits mehreren AIDS-definierenden Erkrankungen erkrankt waren, hatten ein im Vergleich signifikant kürzeres Überleben. Studien berichten, dass vor

Einführung von HAART zwischen der ersten AIDS-Erkrankung und dem Tod in der Regel zwei bis vier Jahre vergingen (Phair 1999, Lyles et al. 2000).

### ***Limitierungen***

Bei dieser Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Untersuchung und somit um eine unkontrollierte Studie, deren methodische Einschränkungen berücksichtigt werden müssen. Die Auswertung des Krankheitsverlaufs war nur anhand der Patientenakten möglich, gerade angesichts des langen Beobachtungszeitraums war das Datenmaterial oftmals lückenhaft. Nicht immer konnte der komplette Datensatz eines Patienten erhoben werden.

Nahezu alle Patienten wiesen zum Diagnosezeitpunkt eine positive Toxoplasmoseserologie auf, doch nur bei zehn der 140 Patienten wurde die TE histologisch gesichert. Obwohl versucht wurde, die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer TE durch radiologische Kriterien sowie durch den klinischen Verlauf zu bestimmen, war eine TE bei 18 Patienten gemäß den zuvor getroffenen Definitionen lediglich möglich. Überdies bestand bei drei Patienten eine negative TG-Serologie. Bei diesen Patienten kann retrospektiv nicht sicher ausgeschlossen werden, dass es sich bei der cerebralen Raumforderung auch um ein cerebrales Lymphom oder auch um eine andere cerebrale Raumforderung gehandelt haben könnte. Das primäre ZNS-Lymphom ist die wichtigste Differentialdiagnose der TE und hat unbehandelt eine sehr schlechte Prognose (Fine und Mayer 1993, Hoffmann et al. 2001).

Es ist ebenfalls einschränkend zu berücksichtigen, dass die erhobenen Laborparameter zum Teil in unterschiedlichen Labors bestimmt wurden. Aufgrund unterschiedlicher Bestimmungsmethoden sowie unterschiedlicher Referenzbereiche ist die Vergleichbarkeit z.B. des LDH-Werts nur eingeschränkt gegeben.

Es ist zudem denkbar, dass in dieser unkontrollierten Studie nicht alle Faktoren erfasst wurden, die einen Einfluss auf die Prognose der TE haben könnten. Dazu zählen zum Beispiel die Adhärenz der Patienten bezüglich antiretroviraler und TE-Therapie, die Erfahrung der behandelnden Ärzte, aber auch nicht erfasste, relevante Komorbiditäten.

### ***Toxoplasma gondii-spezifische Immunantwort***

Zahlreiche Arbeiten der letzten Jahre legen den Verdacht nahe, dass bei einigen Patienten die zelluläre Immunantwort auch nach Immunrestitution durch HAART eingeschränkt bleiben kann (Connors et al. 1997, Gorochov et al. 1998, Tortajada et al. 2000, Lederman 2001, Lange et al. 2003). Dies gilt insbesondere für Patienten mit fortgeschrittenem Immundefekt zum Zeitpunkt des Beginn der antiretroviralen Therapie (Lange et al. 2002). So

gibt es klinische Berichte zu Patienten, bei denen trotz einer hohen CD4<sup>+</sup> T-Lymphozytenzahl unter HAART eine Toxoplasmose, aber auch andere opportunistische Erkrankungen auftraten (Komanduri et al. 2001, Stout et al. 2002, Tsambiras et al. 2001, Ghosn et al. 2003, Mussini et al. 2003, Bertschy et al. 2006).

Einige wenige Arbeiten untersuchten speziell die *Toxoplasma gondii*-spezifische Immunantwort unter HAART. Es zeigte sich, dass nach erfolgter Immunrestitution (gemessen an CD4<sup>+</sup> T-Lymphozytenzahl) durch HAART bei den meisten Patienten eine verbesserte *Toxoplasma gondii*-spezifische Immunantwort zu verzeichnen ist - bei einigen Individuen bleibt sie jedoch trotz guter CD4<sup>+</sup> T-Lymphozytenzahl unvollständig (Fournier et al. 2001, Miroet al. 2003, Furco et al. 2008).

In der hier vorliegenden Arbeit wurde mittels eines ELISPOT-Assays bei ausgewählten Patienten mit TE die *Toxoplasma gondii*-spezifische Immunantwort untersucht. Patienten mit einer akuten TE Episode zeigten dabei eine signifikant geringere zelluläre Immunantwort auf *Toxoplasma gondii* als Patienten, die nach Absetzen der Sekundärprophylaxe rezidivfrei geblieben waren. Dabei war die *Toxoplasma gondii*-spezifische Immunantwort auch schlecht bei Patienten, die trotz einer CD4<sup>+</sup> T-Lymphozytenzahl von über 200/μl an einer TE erkrankten. Andererseits zeigte ein Patient, der trotz beendeter Sekundärprophylaxe bei CD4<sup>+</sup> T-Lymphozytenzahlen von konstant unter 200/μl 13 Monate frei von einem Rezidiv blieb, eine vergleichsweise gute zelluläre Immunantwort.

Diese Beobachtungen deuten darauf hin, dass die rein quantitative Analyse der CD4<sup>+</sup> T-Lymphozyten nicht immer die Qualität der zellulären Immunantwort reflektiert. Durch die Bestimmung der *Toxoplasma gondii*-spezifischen Immunantwort könnten sich somit zusätzliche Informationen ergeben, um einerseits Patienten mit einem erhöhten Risiko für eine TE zu identifizieren, die eine prophylaktische Therapie trotz numerisch guter Immunrestitution benötigen. Andererseits könnten derartige Untersuchungen auch Patienten identifizieren helfen, die trotz vermeintlich nicht ausreichender quantitativer Immunrestitution eine ausreichende *Toxoplasma gondii*-spezifischen Immunantwort aufweisen und somit keine TE-spezifische Prophylaxe mehr benötigen.

Um Untersuchungen der qualitativen Immunantwort als alltagstaugliche Entscheidungshilfen zu etablieren, sind jedoch kontrollierte, prospektive Studien mit größeren Fallzahlen erforderlich.

## 6. Zusammenfassung

Die cerebrale Toxoplasmose stellt weiterhin eine der wichtigsten opportunistischen Infektionen bei Patienten mit HIV-Infektion dar. Diese bizenrische, retrospektive Studie untersuchte HIV-infizierte, an cerebraler Toxoplasmose erkrankte Patienten, die zwischen 1990 und 2004 in der Infektionsambulanz der II. Medizinischen Klinik der Universität Kiel bzw. in der Ambulanz des Allgemeinen Krankenhauses St. Georg in Hamburg behandelt wurden.

Es zeigte sich in dem beobachteten Kollektiv, dass sich die Prognose von Patienten mit cerebraler Toxoplasmose im Zeitalter hochaktiver antiretroviraler Therapien (HAART) deutlich verbessert hat. So betrug die 1-Jahresüberlebensrate vor Einführung der HAART noch 47 %, die 5-Jahresüberlebensrate sogar nur 16 % im Vergleich zu 90 % bzw. 78 % innerhalb der HAART-Ära. Trotz der Limitationen dieser unkontrollierten Studie scheint es wahrscheinlich, dass dies vor allem auf Effekte der HAART zurückzuführen ist.

Die vorliegende Studie zeigte allerdings auch, dass die TE eine komplex zu behandelnde Erkrankung bleibt, deren Therapie eine hohe Rate unerwünschter Arzneiwirkungen verursacht und bei der zudem in vielen Fällen auch trotz adäquater Therapie neurologische Residuen verbleiben. Diese Beobachtungen verdeutlichen die Bedeutung einer frühzeitigen Detektion der HIV-Infektion.

Über den Beobachtungszeitraum zeigten sich zudem deutliche Veränderungen in dem untersuchten Patientenkollektiv. Innerhalb der HAART-Ära erkrankten vor allem antiretroviral unbehandelte Patienten an einer TE. In vielen Fällen wurde die TE zudem zeitgleich mit der HIV-Infektion diagnostiziert. Dies unterscheidet sich deutlich von Patienten aus der prä-HAART-Ära, in der oft schwer immunkompromittierte Patienten mit mehreren bereits bestehenden AIDS-Diagnosen an einer TE erkrankten.

In den durchgeführten Untersuchungen der *Toxoplasma gondii*-spezifischen Immunantwort an ausgewählten Patienten zeigten sich Unterschiede zwischen Patienten mit einer akuten TE-Episode und Patienten, die nach Absetzen der Sekundärprophylaxe rezidivfrei blieben. Bei letzteren war mittels ELISPOT-Assays eine signifikant bessere *Toxoplasma gondii*-spezifische Immunantwort zu beobachten. Bei Bestätigung durch größere prospektive Studien könnte diese Analyse somit hilfreich sein, um das individuelle Risiko einer TE besser vorhersagen zu können.

## 7. Literatur

Abgrall S, Rabaud C, Costagliola D (2001): Incidence and risk factors for toxoplasmic encephalitis in HIV-infected patients before and during the HAART era. *Clin Infect Dis*, 33, 1747-1755

Albrecht H, Hoffmann C, Degen O, Stoehr A, Plettenberg A, Mertenskötter T, Eggers C, Stellbrink HJ (1998): Highly active antiretroviral therapy significantly improves the prognosis of patients with HIV-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *AIDS*, 9, 1149-1154

Antinori A, Ammassari A, Giancola ML, Cingolani A, Grisetti S, Murri R, Alba L, Ciancio B, Soldani F, Larussa D, Ippolito G, De Luca A (2001): Epidemiology and prognosis of AIDS-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in the HAART era. *J Neurovirol*, 7, 323-328

Antinori A, Larussa D, Cingolani A, et al (2004): Prevalence, associated factors, and prognostic determinants of AIDS-related toxoplasmic encephalitis in the era of advanced highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*, 39, 1681-1691

Barre-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, et al. (1983): Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for AIDS. *Science*, 220, 868-871

Beaman M, Wong S, Remington J. Cytokines (1992): Toxoplasma and intracellular parasitism. *Immunol Rev*, 127, 97-117

Bertschy S, Opravil M, Telenti A, Bernasconi E, Schiffer V, Vernazza P, Flepp M, Chave JP, Furrer H; The Swiss HIV Cohort Study (2006): Discontinuation of maintenance therapy against toxoplasma encephalitis in AIDS patients with sustained response to anti-retroviral therapy. *Clin Microbiol Infect*, 12, 666-671

Bonnet F, Lewden C, May T, et al. (2005): Opportunistic infections as causes of death in HIV-infected patients in the HAART era in France. *Scand J Infect Dis*, 37, 482-487

Bosch-Driessen LH, Verbraak FD, Suttrop-Schulten MS (2002): A prospective, randomized trial of pyrimethamine and azithromycin vs pyrimethamine and sulfadiazine for the treatment of ocular toxoplasmosis. *Am J Ophthalmol*, 134, 34-40

Bossi P, Caumes E, Astagneau P, et al (1998): Epidemiologic characteristics of cerebral toxoplasmosis in 399 HIV-infected patients followed between 1983 and 1994. *Rev Med Interne*, 19, 313-317

Brodt HR, Kamps BS, Gute P, Knupp B, Staszewski S, Helm EB (1997): Changing incidence of AIDS-defining illness in the era of antiretroviral combination therapy. *AIDS*, 11, 1731-1738

Butt AA, Michaels S, Kissinger P (2002): The association of serum lactate dehydrogenase level with selected opportunistic infections and HIV progression. *Int J Infect Dis*, 6, 178-181

Cameron DW, Heath-Chiozzi M, Danner S, et al (1998): Randomised placebo-controlled trial of ritonavir in advanced HIV-1 disease. *Lancet*, 351, 543-549

Canessa A, Del Bono V, De Leo P, Piersantelli N, Terragna A (1992): Cotrimoxazole therapy of toxoplasma gondii encephalitis in AIDS patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 11, 125-130

Center for Disease Control and Prevention (1993): 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *JAMA*, 269, 729-730

Chirgwin K, Hafner R, Leport C, et al (2002): Randomized phase II trial of atovaquone with pyrimethamine or sulfadiazine for treatment of toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS: ACTG 237/ANRS 039 Study. *Clin Infect Dis*, 34, 1243-1250

Coffin JM (1995): HIV population dynamics in vivo: implications for genetic variation, pathogenesis, and therapy. *Science*, 267, 483-489

Connors M, Kovacs JA, Krevat S, Gea-Banacloche JC, Sneller MC, Flanigan M, Metcalf JA, Walker RE, Falloon J, Baseler M, Feuerstein I, Masur H, Lane HC (1997): HIV infection induces changes in CD4+ T-cell phenotype and depletions within the CD4+ T-cell repertoire that are not immediately restored by antiviral or immune-based therapies. *Nat Med*, 3, 533-40

Dannemann B, McCutchan JA, Israelski D, et al (1992): Treatment of toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. A randomized trial comparing pyrimethamine plus clindamycin to pyrimethamine plus sulfadiazine. *Ann Intern Med*, 116, 33-43

Deutsche AIDS-Gesellschaft (DAIG) und Österreichische AIDS-Gesellschaft (ÖAG) (2007): Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion (Stand September 2007). <http://www.daignet.de/site-content/hiv-therapie/leitlinien-1>

Delta (1996): A randomised double-blind controlled trial comparing combinations of zidovudine plus didanosine or zalcitabine with zidovudine alone in HIV-infected individuals. *Lancet*, 348, 283-291

Derouin F, Leport C, Pueyo S, et al (1996): Predictive value of *Toxoplasma gondii* antibody titres on the occurrence of toxoplasmic encephalitis in HIV-infected patients. ANRS 005/ACTG 154 Trial Group. *AIDS*, 10, 1521-1527

Derouin F, Rabian-Herzog C, Ballet J (1989): Impaired in vitro lymphocytes response to *Toxoplasma* antigen in HIV1 infected patients. *J Clin Lab Immunol*, 28, 179-82

Durant J, Clevenbergh P, Garraffo R, Halfon P, Icard S, Del Giudice P, Montagne N, Schapiro JM, Dellamonica P (2000): Importance of protease inhibitor plasma levels in HIV-infected patients treated with genotypic-guided therapy: pharmacological data from the VIRADAPT Study. *AIDS*, 14, 1333-1339

European Collaborative Study (2001): HIV-infected pregnant women and vertical transmission in Europe since 1986. *AIDS*, 15, 761-770

European guidelines for the clinical management and treatment of HIV-infected adults in Europe (2003): *AIDS*, 17, 3-26

Fine HA, Mayer RJ (1993): Primary central nervous lymphoma. *Ann Intern Med*, 119, 1093-1104

Fournier S, Rabian C, Alberti C, et al (2001): Immune recovery under highly active antiretroviral therapy is associated with restoration of lymphocyte proliferation and interferon- $\gamma$  production in the presence of toxoplasma gondii antigens. *JID*, 183, 1586-1591

Furco A, Carmagnat M, Chevret S, Garin YJ, Pavie J, De Castro N, Charron D, Derouin F, Rabian C, Molina JM (2008): Restoration of Toxoplasma gondii-specific immune responses in patients with AIDS starting HAART. *AIDS*, 22, 2087-96

Gallo RC, Sarin PS, Gelmann EP, et al (1983): Isolation of human T cell leukemia virus in acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science*, 220, 865-867

Ghosn J, Paris L, Ajzenberg D, et al (2003): Atypical toxoplasmic manifestation after discontinuation of maintenance therapy in a HIV type 1-infected patient with immune recovery. *Clin Infect Dis*, 37, 112-114

Gorochov G, Neumann AU, Kereveur A, et al (1998): Perturbation of CD4<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup> T-cell repertoires during progression to AIDS and regulation of the CD4<sup>+</sup> repertoire during antiviral therapy. *Nat Med*, 4, 215-221

Grabar S, Kousignian I, Sobel A, Le Bras P, Gasnault J, Enel P, Jung C, Mahamat A, Lang JM, Costagliola D (2004): Immunologic and clinical responses to highly active antiretroviral therapy over 50 years of age. Results from the French Hospital Database on HIV. *AIDS*, 18, 2029-38

Guex AC, Radziwill AJ, Bucher HC (2000): Discontinuation of secondary prophylaxis for toxoplasmic encephalitis in human immunodeficiency virus infection after immune restoration with highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*, 30, 602-603



Hammer SM, Katzenstein DA, Hughes MD et al (1996): A trial comparing nucleoside monotherapy with combination therapy in HIV-infected adults with CD4 cell counts from 200 to 500 per cubic millimeter. *N Engl J Med*, 335, 1081-1090

Hanson DL, Chu SY, Farizo KM, Ward JW (1995): Distribution of CD4<sup>+</sup> T lymphocytes at diagnosis of acquired immunodeficiency syndrome-defining and other human immunodeficiency virus-related illnesses. The Adult and Adolescent Spectrum of HIV Disease Project Group. *Arch Intern Med*, 155, 1537-1542

Haseltine WA, Wong-Staal F (1988): The molecular biology of the AIDS virus. *Sci Am*, 259, 52-62

Hecht FM, Busch MP, Rawal B, Webb M, Rosenberg E, Swanson M, et al (2002): Use of laboratory tests and clinical symptoms for identification of primary HIV infection. *AIDS*, 16, 1119-1129

Herrmann R, Drings P (1998): Allgemeine internistische Onkologie. Innere Medizin, Georg Thieme Verlag, Stuttgart

Hoffmann C (2005): Opportunistische Infektionen. In: Hoffmann C, Kamps BS, HIV-Net 2005, Steinhäuser Verlag, Wuppertal

Hoffmann C, Tabrizian S, Wolf E et al (2001): Survival of AIDS patients with primary central nervous system lymphoma is dramatically improved by HAART-induced immune recovery. *AIDS*, 15, 2119-2127

Jacobsen MA, French M (2002): Altered natural history of AIDS-related opportunistic infections among HIV-infected persons 2002. Recommendations of the US Public Health Service and the IDSA. *MMWR*, 51, 1-52

Jones JL, Hanson DL, Chu SY, et al (1996): Toxoplasmic encephalitis in HIV-infected persons: risk factors and trends. *AIDS*, 10, 1393-1399

Kamps BS (2007): Natürlicher Verlauf der HIV-Infektion. In: Hoffmann C, Kamps BS, HIV-Net 2007, Steinhäuser Verlag, Wuppertal

Katlama C, De Wit S, O'Doherty E, Van Glabeke M, Clumeck N (1996): Pyrimethamine-clindamycin vs. pyrimethamine-sulfadiazine as acute and long-term therapy for toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. *Clin Infect Dis*, 22, 268-275

Kirk O, Lundgren JD, Pedersen C, Nielsen H, Gerstoft J (1999): Can chemoprophylaxis against opportunistic infections be discontinued after an increase in CD4 cells induced by highly active antiretroviral therapy? *AIDS*, 13, 1647-1651

Komanduri KV, Donahoe SM, Moretto WJ, Schmidt DK, Gillespie G, Ogg GS, Roederer M, Nixon DF, McCune JM (2001): Direct measurement of CD4<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup> T-cell responses to CMV in HIV-1-infected subjects. *Virology*, 279, 459-70

Kwong PD, Wyatt R, Robinson J, Sweet RW, Sodroski J, Hendrickson WA (1998): Structure of an HIV gp120 envelope glycoprotein in complex with the CD4 receptor and a neutralizing human antibody. *Nature*, 393, 648-659

Lackritz EM, Satten GA, Aberle-Grasse J, et al (1995): Estimated risk of transmission of the HIV by screened blood in the United States. *N Engl J Med*, 333, 1721

Lampe FC, Gatell JM, Staszewski S, et al (2006): Changes over time in risk of initial virological failure of combination antiretroviral therapy: a multicohort analysis, 1996 to 2002. *Arch Intern Med*, 166, 521-528

Lange CG, Lederman MM, Medvik K, Asaad R, Wild M, Kalayjian R, et al (2003): Nadir CD4<sup>+</sup> T-cell count and numbers of CD28<sup>+</sup> CD4<sup>+</sup> T-cells predict functional responses to immunizations in chronic HIV-1 infection. *AIDS*, 17, 2015-2023

Lange CG, Valdez H, Medvik K, Asaad R, Lederman MM (2002): CD4<sup>+</sup> T-lymphocyte nadir and the effect of HAART on phenotypic and functional immune restoration in HIV-1 infection. *Clin Immunol*, 102, 154-161

Ledergerber B, Egger M, Erard V, et al (1999): AIDS-related opportunistic illnesses occurring after initiation of potent antiretroviral therapy: the Swiss HIV Cohort Study. *JAMA*, 282, 2220-2226

Lederman MM (2001): Immune restoration and CD4<sup>+</sup> T-cell function with antiretroviral therapies. *AIDS, Suppl 2*, 11-15

Lichterfeld M, Kaufmann DE, Yu XG, Mui SK, Addo MM, Johnston MN et al (2004): Loss of HIV-1-specific CD8<sup>+</sup> T cell proliferation after acute HIV-1 infection and restoration by vaccine-induced HIV-1-specific CD4<sup>+</sup> T cells. *J Exp Med*, 200, 701-712

Luft BJ, Chua A. Central Nervous System Toxoplasmosis in HIV (2000): Pathogenesis, Diagnosis, and Therapy. *Curr Infect Dis Rep*, 2, 358-362

Luft BJ, Hafner R, Korzun AH, et al (1993): Toxoplasmic encephalitis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. Members of the ACTG 077p/ANRS 009 Study Team. *N Engl J Med*, 329, 995-1000

Luft BJ, Remington JS (1992): Toxoplasmic encephalitis in AIDS. *Clin Infect Dis*, 15, 211-222

Lyles RH, Munoz A, Yamashita TE, et al (2000): Natural history of HIV type 1 viremia after seroconversion and proximal to AIDS in a large cohort of homosexual men. Multicenter AIDS Cohort Study. *J Infect Dis*, 181, 872-880

Masur H, Kaplan JE, Holmes KK, U.S. Public Health Service; Infectious Diseases Society of America (2002): Guidelines for preventing opportunistic infections among HIV-infected persons 2002. Recommendations of the U.S. Public Health Service and the Infectious Diseases Society of America. *Ann Intern Med*, 137, 435-478

Miro JM, Lejeune M, Claramonte X (2003): Timing of reconstitution of toxoplasma gondii-specific T-cell responses in AIDS patients with acute toxoplasmic encephalitis after starting HAART: A prospective multi-center longitudinal study. Abstract 796, 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston

Miro JM, Lopez JC, Podzamczer D, et al (2006): Discontinuation of toxoplasmic encephalitis prophylaxis is safe in HIV-1 and *T. gondii* co-infected patients after immunological recovery with HAART. Preliminary results of the GESIDA 04/98-B Study Group. *Clin Infect Dis*, 43, 79-89

Mocroft A, Brettle R, Kirk O, et al (2002): Changes in the cause of death among HIV positive subjects across Europe: results from the EuroSIDA study. *AIDS*, 16, 1663-1671

Mocroft A, Ledergerber B, Katlama C, et al (2003): Decline in the AIDS and death rates in the EuroSIDA study: an observational study. *Lancet*, 362, 22-29

Murray H, Hillman J, Rubin B, et al (1985): Patients at risk for AIDS-related opportunistic infections: clinical manifestations and impaired gamma interferon production. *N Engl J Med*, 313, 1504-1510

Mussini C, Pezzotti P, Antinori A, Borghi V, Monforte A, Govoni A, De Luca A, Ammassari A, Mongiardo N, Cerri MC, Bedini A, Beltrami C, Ursitti MA, Bini T, Cossarizza A, Esposito R (2003): Discontinuation of secondary prophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonia in human immunodeficiency virus-infected patients: a randomized trial by the CIOP Study Group. *Clin Infect Dis*, 36, 645-51

Nieuwkerk PT, Sprangers MA, Burger DM, Hoetelmans RM, Hugen PW, Danner SA, van Der Ende ME, Schneider MM, Schrey G, Meenhorst PL, Sprenger HG, Kauffmann RH, Jambroes M, Chesney MA, de Wolf F, Lange JM (2001): Limited patient adherence to highly active antiretroviral therapy for HIV-1 infection in an observational cohort study. *Arch Intern Med*, 161, 1962-1968

O'Garra, A (1998): Cytokines induce the development of functionally heterogeneous T helper cells subsets. *Immunity*, 8, 275

Perelson AS, Neumann AU, Markowitz M, et al (1996): HIV-1 dynamics in vivo: virion clearance rate, infected cell life-span, and viral generation time. *Science*, 271, 1582-1586

Phair JP (1999): Determinants of the natural history of HIV type 1 infection. *J Infect Dis*, 179, 384-386

Phillips AN, Miller V, Sabin C, et al (2001): Durability of HIV-1 viral suppression over 3.3 years with multi-drug antiretroviral therapy in previously drug-naive individuals. *AIDS*, 15, 2379-2384

Podzamczar D, Miro JM, Ferrer E, et al (2000): Thrice-weekly sulfadiazine-pyrimethamine for maintenance therapy of toxoplasmic encephalitis in HIV-infected patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 19, 89-95

Porter SB, Sande MA (1992): Toxoplasmosis of the central nervous system in the AIDS. *N Engl J Med*, 327, 1643-1648

Ribera E, Fernandez-Sola A, Juste C, et al (1999): Comparison of high and low doses of Trimethoprim-Sulfamethoxazole for primary prevention of toxoplasmic encephalitis in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis*, 29, 1461-1466

Robert Koch Institut (2007): HIV-Infektion und AIDS-Erkrankungen in Deutschland. *Epidemiologisches Bulletin, Sonderausgabe B*, 8

Robert Koch Institut (2008): HIV/AIDS-Eckdaten in Deutschland und den Bundesländern. *Epidemiologische Kurzinformationen des Robert Koch-Instituts (Stand: Ende 2008)*

Rodgers CA, Harris JR (1996): Ocular toxoplasmosis in HIV infection. *Int J STD AIDS*, 7, 307-309

Rosenberg ES, Billingsley JM, Caliendo AM, Boswell SL, Sax PE, Kalams SA, et al (1997): Vigorous HIV-1-specific CD4<sup>+</sup> T cell responses associated with control of viremia. *Science*, 278, 1447-1450

Royce RA, Sena A, Cates W Jr, Cohen MS (1997): Sexual transmission of HIV. *N Engl J Med.*, 336, 1072-1078

Salzberger B, Hartmann P, Hanses F, Uyanik B, Cornely OA, Wöhrmann A, Fätkenheuer G. (2005): Incidence and prognosis of CMV disease in HIV-infected patients before and after introduction of combination antiretroviral therapy. *Infection*, 33, 345-349

Schacker T, Collier AC, Hughes J, Shea T, Corey L (1996): Clinical and epidemiologic features of primary HIV infection. *Ann Intern Med.*, 125, 257-264

Soriano V, Dona C, Rodriguez-Rosado R, Barreiro P, Gonzalez-Lahoz J (2000): Discontinuation of secondary prophylaxis for opportunistic infections in HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy. *AIDS*, 14, 383-386

Stoehr, A. (1998): Auswirkungen einer hochaktiven antiretroviralen Therapie (HAART) auf Morbidität und Letalität der HIV-Infektion. *Robert Koch-Institut Info*, A/98, 13-15

Stout JE, Lai JC, Giner J, Hamilton CD (2002): Reactivation of retinal toxoplasmosis despite evidence of immune response to highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*, 35, 37-39

Suzuki Y, Orellana M, Schreiber R, Remington J (1988): Interferon-gamma: the major mediator of resistance against *Toxoplasma gondii*. *Science*, 240, 516-518

Torre D, Casari S, Speranza F, et al (1998): Randomized trial of trimethoprim-sulfamethoxazole versus pyrimethamine-sulfadiazine for therapy of toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. Italian Collaborative Study Group. *Antimicrob Agents Chemother*, 42, 1346-1349

Tortajada C, Garcia F, Plana M, Gallart T, Maleno MJ, Miro JM et al (2000): Comparison of T-cell subsets' reconstitution after 12 months of highly active antiretroviral therapy initiated during early versus advanced states of HIV disease. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 25, 296-305

Tsambiras PE, Larkin JA, Houston SH (2001): *Toxoplasma* encephalitis after initiation of HAART. *AIDS Read*, 11, 608-610

Ullum H, Cozzi Lepri A, Bendtzen K, et al (1997): Low production of interferon gamma is related to disease progression in HIV infection: evidence from a cohort of 347 HIV-infected individuals. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 13, 1039-1046

UNAIDS / WHO (2007): AIDS epidemic update November 2007.  
<http://www.unaids.org/en/KnowledgeCentre/HIVData/GlobalReport/2008/>

Vidal JE, Hernandez AV, de Oliveira AC, et al (2005): Cerebral toxoplasmosis in HIV-positive patients in Brazil: clinical features and predictors of treatment response in the HAART era. *AIDS Patient Care STDS*, 19, 626-634

Zack JA, Arrigo SJ, Weitsman SR, Go AS, Haislip A, Chen ISY (1990): HIV-1 entry into quiescent primary lymphocytes: Molecular analysis reveals a labile, latent viral structure. *Cell*, 61, 213-222

## 8. Anhang

**Zerebrale Toxoplasmose** 1/90-12/04 Seite 1 Nr **A Baseline**

- 01. Geschlecht** m w      **02. Alter**
- 03. Infektionsrisiko**  hom  het  IVDU  Hämo  Endemie  unbekannt  kA
- 04. Hautfarbe**  weiß  schwarz  Andere: \_\_\_\_\_  kA
- 05. HIV-Erstdiagnose** \_\_\_\_\_ 19\_\_  kA
- 06. AIDS vor Toxo**  nein  ja → was: \_\_\_\_\_ 19\_\_  kA
- 07. Toxo-Serologie** vom \_\_\_\_\_ 19\_\_  kA  
 ELISA-IgG  neg  pos: \_\_\_\_\_ U/l ELISA IgM  negativ  positiv \_\_\_\_\_ U/l  kA  
 Andere Tests  nein  ja → KBR  neg  pos IFT  neg  pos  kA

**B Toxo-Daten**

- 08.**  Erstdiagnose  Rezidiv
- 09. Diagnosedatum** (1. CCT/MRT bzw. Therapiestart) \_\_\_\_\_  kA
- 10. Sicherung der Diagnose**  kA  
 bewiesen (Biopsie)  unzweifelhaft (typischer Befund, Ansprechen ohne Steroide)  
 wahrscheinlich (typischer Befund, Ansprechen auf Toxo-Therapie plus Steroide)  
 möglich (alles andere, auch bei fehlenden Unterlagen bzw. schlechter Aktenlage)
- 11. Initial CCT**  nein  ja → wie viele Herde 1 2 3 mehr  kA  
**Initial MRT**  nein  ja → wie viele Herde 1 2 3 mehr  kA  
 Nachweis des Befalls anderer Organe?  nein  ja → was: \_\_\_\_\_  kA
- 12. Baseline-Laborwerte bei Diagnose** (möglichst ± 2 Monate)  
 am: \_\_\_\_\_ 19\_\_ CD4 /ul % LDH U/l  
 Viruslast  Kopien Hb , g/dl
- 13. Wurde vor Toxo > 3 Monate prophylaktisch behandelt?**  nein  ja → was  kA  
 Cotrim forte  Cotrim  Atovaquone  Dapson  \_\_\_\_\_  kA
- 14. ART (= > 1 Monat!) vor Toxo-Diagnose?**  kA  
 Mono/Duo  nie  früher  bei Toxo  
 HAART (>2)  nie  früher  bei Toxo  
 PI  nie  früher  bei Toxo

**Therapie****15. Initiale Toxo-Akut-Therapie**

- SDZ + PYR  ja → Abbruch?  ja → wegen \_\_\_\_\_ Wechsel auf \_\_\_\_\_  kA  
 CLD + PYR  ja → Abbruch?  ja → wegen \_\_\_\_\_ Wechsel auf \_\_\_\_\_  kA  
 TMP/SMZ  ja → Abbruch?  ja → wegen \_\_\_\_\_ Wechsel auf \_\_\_\_\_  kA  
 \_\_\_\_\_  ja → Abbruch?  ja → wegen \_\_\_\_\_ Wechsel auf \_\_\_\_\_  kA  
 \_\_\_\_\_  ja → Abbruch?  ja → wegen \_\_\_\_\_ Wechsel auf \_\_\_\_\_  kA



**16. Outcome nach 3 Monaten**

CR  PR, geringe/keine Aktivität  PR, noch Aktivität  Progression/Tod

**Outcome nach 6 Monaten**

CR  PR, geringe/keine Aktivität  PR, noch Aktivität  Progression/Tod

**17. ART (= > 1 Monat!) nach Toxo-Diagnose?**  kA

Mono/Duo  nie  nach > 2 Jahren  in den ersten 2 Jahren nach Toxo  
 HAART (>2)  nie  nach > 2 Jahren  in den ersten 2 Jahren nach Toxo  
 PI  ja  nein

Wenn HAART in den ersten 2 Jahren nach LD: „HAART-Erfolg“ =

mindestens 1 x VL < 500  ja  nein wann: \_\_\_\_ . \_\_\_\_ . \_\_\_\_  kA  
 CD4-Anstieg um 100  ja  nein wann: \_\_\_\_ . \_\_\_\_ . \_\_\_\_  kA  
 CD4-Anstieg auf > 200  ja  nein wann: \_\_\_\_ . \_\_\_\_ . \_\_\_\_  kA

**18. Sekundärprophylaxe begonnen?**  nein  ja →  kA

Cotrim forte  Dapson  Clinda + Pyrim  
 Cotrim  Atovaquone  Sulfadiazin  \_\_\_\_\_  kA

**19. Sekundärprophylaxe geändert ?**  nein  ja →

Cotrim forte  Cotrim  Atovaquone  Dapson  \_\_\_\_\_  kA

**20. Sekundärprophylaxe beendet?**  nein  ja → was  kA

Gründe:  Patientenwunsch  Immunrekonstitution  
 Compliance  Allergien  Nebenwirkungen  kA

**21. Allergie ?**  nein  ja → was

Cotrim  Sulfadiazin  Daraprim  
 Clinda  Atovaquone  \_\_\_\_\_

**22. Rezidiv ?**  nein  ja → *Block B***23. Letzter Status (Stichtag 31.12.04)**

Patient lost to FU?  nein  ja Letzter Kontakt \_\_\_\_ . \_\_\_\_ . \_\_\_\_  kA  
 Patient verstorben?  nein  ja → Todesdatum \_\_\_\_ . \_\_\_\_ . \_\_\_\_  kA  
 Ursache Toxo?  ja  nein →  AIDS \_\_\_\_\_  kA  
 unklar  andere: \_\_\_\_\_

Wenn am Leben oder LTFU:

Bestanden beim letzten Kontakt neurologische Residuen?  nein  ja  kA  
 Hemiparese  nein  ja Krampfanfälle  nein  ja  
 Kognitive Störungen  nein  ja \_\_\_\_\_  nein  ja

Geschätzter Karnofsky-Index zuletzt: \_\_\_\_\_

Standardisierter, anonymisierter Fragebogen zur retrospektiven Erhebung von Daten HIV-infizierter, an cerebraler Toxoplasmose erkrankter Patienten.

## Abkürzungsverzeichnis

AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome
ART	Antiretrovirale Therapie
CDC	Centers For Disease Control And Prevention
CI	Confidence Interval
CLD	Clindamycin
CMV	Cytomegalie-Virus
CR	Complete remission
CCT	cranielles Computertomogramm
CT	Computertomogramm
ELISPOT	Enzyme Linked Immuno Spot
HAART	Hochaktive Antiretrovirale Therapie
Hb	Hämoglobin
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HRP	Horse-radish peroxidase
IFN	Interferon
IL	Interleukin
LDH	Laktatdehydrogenase
MRT	Magnetresonanztomogramm
PBMC	Peripheral Blood Mononuclear Cell
PBS	Phosphate buffered saline
PML	Progressive multifokale Leukenzephalopathie
PR	Partielle Remission
PYR	Pyrimethamin
RH	Relative Hazard
SDZ	Sulfadiazin
TE	Toxoplasmose-Enzephalitis
TG	Toxoplasma gondii
UNAIDS	Joint United Nations Programme on HIV/AIDS
WHO	World Health Organization
ZNS	Zentrales Nervensystem

## **Danksagung**

Herrn Priv.-Doz. Dr. Christian Hoffmann danke ich herzlich für die Überlassung des Themas, die hervorragende Betreuung und seine Geduld.

Herrn Prof. Dr. Dr. Michael Kneba danke sehr ich für die Möglichkeit, anonymisierte Patientendaten aus der Infektionsambulanz der II. Medizinischen Klinik und Poliklinik des Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel zu sammeln.

Herrn Prof. Dr. Andreas Plettenberg und Herrn Dr. Albrecht Stoehr danke ich sehr für die Überlassung anonymisierter Patientendaten aus dem ifi-Institut für interdisziplinäre Infektiologie und Immunologie.

Herrn Dr. Martin Ernst danke ich vielmals für die Durchführung der ELISPOT-Assays und die sehr freundliche und unkomplizierte Zusammenarbeit.

Frau Dipl. Phys. Eva Wolf danke ich sehr für Planung und Konzept der statistischen Auswertung.

Frau Dr. Katrin Graefe bin ich sehr zu Dank verpflichtet für ihre aufopferungsvolle Hilfe bei der Erfassung der Patientendaten.

Herrn Lutz Meyer gebührt mein Dank für seine vielfache Hilfestellung bei der Auswertung der Daten.

## Lebenslauf

12.11.1974	geboren in Münster/Westf.
1985-1994	Schillergymnasium, Münster
1994	Abitur
1994-1995	Zivildienst (Behindertenfahrdienst beim Malteser-Hilfsdienst, Münster)
1995-1996	Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilian-Universität, München
1996-1997	Studium der Humanmedizin an der Westfälischen Wilhelmsuniversität, Münster
1997	Ärztliche Vorprüfung
1997-2002	Studium der Humanmedizin an der Universität Hamburg
1998	Erstes Staatsexamen
2001	Zweites Staatsexamen
2002	Drittes Staatsexamen
06/02 – 03/04	AIP und Assistenzarzt im ifi - Institut für interdisziplinäre Infektiologie und Immunologie am AK St. Georg, Hamburg
06/04 – 12/05	Assistenzarzt in der II. Medizinischen Abteilung der Universität Kiel im Städtischen Krankenhaus, Kiel
seit 01/06	Assistenzarzt in der Abteilung für Innere Medizin des Krankenhaus Mariahilf, Hamburg
seit 03/10	Facharzt für Innere Medizin

**Aus dieser Arbeit ist folgende Veröffentlichung hervorgegangen:**

Hoffmann C, Ernst M, Meyer P, Wolf E, Rosenkranz T, Plettenberg A, Stoehr A, Horst HA, Marienfeld K, Lange C (2007): Evolving characteristics of toxoplasmosis in patients infected with human immunodeficiency virus-1: clinical course and *Toxoplasma gondii*-specific immune responses. *Clin Microbiol Infect*, 13, 510-515