

Susanne Bublitz

Dr. med.

Humane Immundefizienz Virus-Enzephalopathie: Postmortaler Nachweis von HIV-p24-Antigen und Glial Fibrillary Acidic Protein mittels tyramidsignalamplifizierter immunhistochemischer Techniken

Geboren am: 01.05.1976 in: Saarbrücken

Staatsexamen am: 03.12.2003 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Psychiatrie

Doktorvater: Prof. Dr. med. Matthias Weisbrod

Trotz intensiver Forschungen über einen Zeitraum von zwei Dekaden ist die Ätiopathogenese der HIV-Enzephalopathie und des AIDS-Demenz-Komplexes nicht ausreichend geklärt. Lichtmikroskopisch zeigen sich zwar Veränderungen hauptsächlich in der weißen Substanz subkortikaler Hirnregionen, dies konnte bisher aber nicht mit der Menge HIV-infizierter Zellen korreliert werden. Es sollte deshalb eine amplifizierte immunhistochemische Methode etabliert werden, mit der es gelingen sollte, auch geringe Mengen HIV-p24-Protein nachzuweisen und eine Korrelation zwischen der Anzahl produktiv HIV-infizierter Zellen und dem Auftreten eines AIDS-Demenz-Komplexes sowie dem Auftreten einer HIV-Enzephalopathie herzustellen. Weiterhin sollte eine Immunhistochemie für glial fibrillary acidic protein, das eine zerebrale Narbenbildung anzeigt, etabliert werden, um einen Zusammenhang zwischen dem Grad der zerebralen Astrogliose und dem Grad der HIV-Infektion bzw. dem Auftreten eines AIDS-Demenz-Komplexes oder einer HIV-Enzephalopathie herzustellen. Neben diesen immunhistochemischen Untersuchungen wurden in einer Routinefärbung (Hämatoxylin-Eosin-Färbung) opportunistische Infektionen und Malignome dargestellt. Untersucht wurden insgesamt 78 Gewebeblöcke aus unterschiedlichen Hirnregionen von zehn in den neunziger Jahren des letzten Jahrhunderts verstorbenen AIDS-Patienten mit und ohne klinische Demenz. Um falsch-positive und falsch-negative Ergebnisse auszuschließen, wurde ein besonderes Augenmerk auf spezifische Kontrollen gelegt. Fünf Patienten litten an einer opportunistischen Infektion (Pilzinfektionen, Cytomegalievirus-Infektion), zwei weitere an einer malignen Erkrankung des Zentralnervensystems (Lymphom,

Metastase eines malignen Melanoms). Drei Patienten wurden klinisch als AIDS-Patienten mit AIDS-Demenz-Komplex diagnostiziert.

Sieben der zehn untersuchten Patienten wiesen in der Hämatoxylin-Eosin-Färbung eine HIV-Enzephalopathie auf, d.h. sie hatten entweder pathognomonische HIV-Riesenzellen oder es konnte kein anderes kausales Agens für die vorliegenden histopathologischen Veränderungen (Rarefizierung, Demyelinisierung und Vakuolisierung der weißen Substanz, Mikroglia-Knotenbildung, Makrophageninfiltration, Gefäßneubildung und Pyknose von Neuronen) nachgewiesen werden.

Die konventionelle und die tyramidsignalamplifizierte Immunhistochemie konnten etabliert und validiert werden und stellten sich als reliable Methode zum Nachweis HIV-p24-positiver Zellen in postmortalem formalin-fixiertem und Paraffin eingebettetem Hirngewebe dar. Die Amplifikationsmethode war im Vergleich mit der konventionellen Immunhistochemie sensitiver, es ließen sich zwei bis dreimal mehr HIV-positive Zellen nachweisen.

Die erhöhte Sensitivität der Amplifikations-Immunhistochemie erlaubte eine Gradeinteilung (Grad 1: sporadische Infektion bis Grad 5: sehr starke Infektion) der zerebralen HIV-Infektion. In 22 % der Hirnregionen war eine starke bis sehr starke HIV-Infektion nachweisbar. Diese Regionen waren der Frontallappen, die Pons, das Kleinhirn, der Parietallappen und die Basalganglien. Die Häufung HIV-positiver Zellen vor allem im frontoparietalen Bereich konnte vorher von anderen Arbeitsgruppen nicht nachgewiesen werden, obwohl hier der Lokus der Demenz gesehen wird. Trotzdem gab es auch in dieser Studie keine Korrelation zwischen der Anzahl HIV-positiver Zellen im frontoparietalen Bereich und dem Auftreten einer Demenz. Auch zwischen dem Auftreten einer HIV-Enzephalopathie und dem Grad der zerebralen HIV-Infektion gab es keine Korrelation. Es konnte anhand der histopathologischen Veränderungen der HIV-Enzephalopathie nicht auf das Vorliegen eines AIDS-Demenz-Komplexes geschlossen werden. Im Umkehrschluß konnte bei dem Verdacht auf einen klinischen AIDS-Demenz-Komplex keine Prognose der postmortalen histopathologischen Befunde gegeben werden.

Der Nachweis der Astroglie wurde ausschließlich mit der tyramidsignalamplifizierten Immunhistochemie geführt, die sich bereits in der Etablierungsphase als qualitativ besser bei geringerem Antikörperverbrauch herausstellte.

In Analogie mit der Gradeinteilung der zerebralen HIV-Infektion wurde eine Gradeinteilung der Astroglie durchgeführt. Es bestand in dieser Untersuchung kein Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der Astroglie sowie dem Auftreten einer HIV-Enzephalopathie bzw. dem Grad der HIV-Infektion. Das Ausmaß der Glie und die Quantität der HIV-p24-

positiven Zellen unterschieden sich lichtmikroskopisch nicht signifikant bei dementen Patienten und Patienten ohne Demenz.

Um die Ätiopathogenese des AIDS-Demenz-Komplexes mit lichtmikroskopischen Detektionsmethoden zu determinieren, könnten molekularbiologische Techniken, wie die *in situ*-Polymerase-Kettenreaktion richtungsweisend sein. Es wird vermutet, dass auch die sensitiven immunhistochemischen Techniken, die im Vergleich zu den konventionellen Methoden geringer Mengen von Virusproteinen nachweisen können, noch nicht ausreichend sensitiv für den Nachweis von HIV-Proteinen im ZNS sind.