

## Νευροπαθολογοανατομικά ευρήματα HIV-θετικών και HIV-αρνητικών τοξικομανών ασθενών

Ε. Πατσούρης, Μ. Μακριγεώργη-Butera, Δ. Σταύρου

---

### **Neuropathological findings in HIV-seronegative and HIV-infected drug addicts**

E. Patsouris, M. Makrigeorgi-Butera, D. Stavrou

Institute of Neuropathology, University Hospital Eppendorf, Hamburg, Germany

Drug-addicts and especially heroin users are immunocompromized even in the absence of HIV infection. The aim of the present study was to compare the neuropathological alterations present in HIV-seronegative and HIV-seropositive drug-addicts. A total of 60 autopsy cases [32 HIV-seronegative subjects, 21 HIV-seropositive patients without signs of acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) and 7 HIV-seropositive patients with signs of AIDS] were investigated macroscopically, histologically and immunohistochemically. HIV-seronegative patients presented more frequently with acute drug intoxication, died at a significantly younger age than HIV-seropositive patients and were found to suffer more frequently from brain alcoholic-related changes. These results indicated that HIV-seronegative and HIV-seropositive patients possibly differed in their drug consumption and also in their general conditions of life. Activated microglia and a diffuse astrogliosis in the white matter were detected at a significantly higher frequency and found to be more severe in HIV-seropositive patients than in HIV-seronegative addicts. A lymphocytic meningitis was present in 6 out of 21 HIV-seropositive subjects but only in one of the HIV-seronegative addicts. Perivascular infiltrates, consisting of lymphocytes and macrophages, were detected at similar/frequencies in HIV-seronegative and HIV-seropositive patients. Opportunistic infections were only demonstrated in 2 AIDS cases. In 10 of the HIV-seronegative patients and 3 of the HIV-seropositive patients, CD68 and HAM56-positive multinucleated cells were detected scattered in the subarachnoidal space exclusively over the frontal cortex.

**Key words:** Drug-addicts, HIV, neuropathology

Είναι γνωστό ότι οι χρήστες ηρωίνης εμφανίζουν ανοσοκαταστολή, ακόμη και επί απουσίας HIV-λοίμωξης. Στην εργασία αυτή μελετήθηκαν συγκριτικά τα μακροσκοπικά, ιστολογικά και ανοσοϊστοχημικά νευροπαθολογοανατομικά ευρήματα σε νεκροτομικό υλικό 60 τοξικομανών ασθενών οι οποίοι κατατάχθηκαν στις εξής 3 ομάδες: α) 32 HIV-αρνητικοί τοξικομανείς ασθενείς, β) 21 HIV-θετικοί τοξικομανείς ασθενείς δίχως συμπτώματα AIDS και γ) 7 HIV-Θετικοί τοξικομανείς ασθενείς με συμπτωματολογία AIDS. Οι HIV αρνητικοί ασθενείς σε σύγκριση με τους HIV-θετικούς εμφάνισαν συχνότερα αλλοιώσεις από υπερβολική τοξική λήψη εδιστικών ουσιών όπως και ευρήματα από χρόνια κατανάλωση αλκοόλ. Η ηλικία θανάτου τους ήταν συγκριτικά μικρότερη. Τα ευρήματα αυτά υποδηλώνουν ένα διαφορετικό τρόπο ζωής μεταξύ των δύο αυτών ομάδων. Αντιθέτως, διάχυτη αστρογλοίωση και ενεργοποιημένα μικρογλοιακά στοιχεία παρατηρήθηκαν συχνότερα και σε εντονότερο βαθμό στην ομάδα των HIV-θετικών ασθενών. Λεμφοκυτταρική μηνιγγίτιδα παρατηρήθηκε σε 6 περιπτώσεις HIV-θετικών ασθενών και σε έναν HIV-αρνητικό, ενώ δεν παρατηρήθηκε διαφορά στη συχνότητα μεταξύ των δύο ομάδων αναφορικά με τις περιαγγειακές λεμφοκυτταρικές αδροίσεις. Ευκαιριακές λοιμώξεις παρατηρήθηκαν σε 2 ασθενείς από την ομάδα με συμπτωματολογία AIDS. Σε 10 HIV-αρνητικούς ασθενείς και σε 3-HIV θετικούς παρατηρήθηκαν στις λεπτομήνιγγες, αποκλειστικά κατά το μετωπιαίο λοβό, πολυπύρρηνα γιγαντοκύτταρα δετικά στα αντισώματα CD68 και HAM56.

**Λέξεις κλειδιά:** τοξικομανείς ασθενείς, νευροπαθολογοανατομικές αλλοιώσεις, HIV, αστρογλοίωση, πολυπύρρηνα γιγαντοκύτταρα.

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα τελευταία χρόνια έχει εμφανισθεί στη διεθνή βιβλιογραφία ένας μεγάλος αριθμός επιστημονικών εργασιών που περιγράφουν πλήθος μορφολογικών αλλοιώσεων στο κεντρικό νευρικό σύστημα ατόμων εξαρτημένων από ναρκωτικές ουσίες. Το εύρος των αλλοιώσεων αυτών σε άτομα που λάμβαναν ηρωίνη με διάφορους τρόπους περιλαμβάνει περιπτώσεις υποζαιμικής εγκεφαλοπάθειας, μυελοπάθειας, περιφερικής νευροπάθειας, φλεγμονών στο οσφυϊκό πλέγμα και σπογγώδους εγκεφαλοπάθειας<sup>1-8</sup>.

Είναι ήδη γνωστό, ότι ένας από τους υψηλούς παράγοντες κινδύνου της HIV (Human Immunodeficiency Virus) λοίμωξης αποτελεί και η ενδοφλέβια λήψη ναρκωτικών ουσιών<sup>9,10</sup>. Στους τοξικομανείς HIV-Θετικούς ασθενείς είναι δυνατόν να παρατηρηθούν πολύπλοκοι συνδυασμοί νευροπαθολογοανατομικών αλλοιώσεων, σαν αποτέλεσμα και των δύο επιβαρυντικών αιτιοπαθογενετικών παραγόντων. Εκτός των ευρημάτων που οφείλονται άμεσα ή έμμεσα στον HIV<sup>11-15</sup>, αλλοιώσεις που έχουν περιγραφεί στο κεντρικό νευρικό σύστημα HIV-οροθετικών ή HIV-αρνητικών τοξικομανών

ασθενών, περιλαμβάνουν οίδημα του εγκεφαλικού παρεγχύματος, συμφορημένα αγγεία, περιαγγειακές αιμορραγίες, εστιακές περιοχές απώλειας νευρώνων κυρίως στην περιοχή του ιππόκαμπου, διάχυτη αστρογλοίωση και μέτριου βαθμού κινητοποίηση των μικρογλοιακών στοιχείων<sup>16-18</sup>.

Η ανάλυση των παραγόντων κινδύνου για τη λοίμωξη AIDS (Acquired Immune Deficiency Syndrome) οδήγησε στο σκεπτικό να διερευνηθεί το ενδεχόμενο ανεύρεσης χαρακτηριστικών νευροπαθολογοανατομικών ευρημάτων για κάθε οδό προηγηθείσης λοίμωξης στους ασθενείς αυτούς.

Στην παρούσα εργασία γίνεται συγκριτική μελέτη των νευροπαθολογοανατομικών ευρημάτων μεταξύ HIV-Θετικών ασθενών, ασθενών με AIDS και HIV-αρνητικών ασθενών οι οποίοι ήταν εδισμένοι σε ναρκωτικές ουσίες. Σκοπός της εργασίας αποτέλεσε η διερεύνηση των ομοιοτήτων και των διαφορών των ευρημάτων στις ομάδες αυτές και η εντόπιση ενδεχομένων χαρακτηριστικών για κάθε ομάδα μορφολογικών αλλοιώσεων, ειδικότερα δε εκείνων που παρατηρήθηκαν στους HIV-αρνητικούς τοξικομανείς ασθενείς.

## ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Στο Ινστιτούτο Παθολογικής Ανατομικής του Νευρικού Συστήματος του Πανεπιστημίου του Αμβούργου (Γερμανία) μελετήθηκαν σε νεκροτομικό υλικό τα νευροπαθολογοανατομικά ευρήματα 60 ασθενών που πέθαναν κατά την πενταετία 1990-1995, οι οποίοι είχαν εμφανίσει τεκμηριωμένη εξάρτηση από μία ή περισσότερες εθιστικές ουσίες.

Σε 49 περιπτώσεις, όπου ο θάνατος των ασθενών είχε άμεση σχέση με τη λήψη ναρκωτικών ή άλλων φαρμακευτικών ουσιών, είχε γίνει στο Εργαστήριο της Ιατροδικαστικής του Πανεπιστημίου του Αμβούργου τοξικολογική ανάλυση των σπλάγχων των ασθενών για την ακριβή τυποποίηση των ουσιών αυτών.

Αναλυτικά, σε 20 περιπτώσεις ο θάνατος οφειλόταν σε τοξική λήψη μιας μόνον ουσίας; ηρωίνης σε 16 ασθενείς, βαρβιτουρικών σε 2 περιπτώσεις, τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών σε μία περίπτωση και κοκαΐνης σε έναν ασθενή. Σε άλλες 20 περιπτώσεις ο θάνατος των ασθενών επήλθε λόγω τοξικής δόσης συνδυασμού οπιοειδών είτε με βαρβιτουρικά (3 περιπτώσεις) είτε με βενζοδιαζεπίνες (6 περιπτώσεις), με κοκαΐνη (3 περιπτώσεις) ή με χασίς (1 περίπτωση). Στους υπόλοιπους 7 ασθενείς ανιχνεύθηκαν περισσότερες από 2 από τις παραπάνω ουσίες. Σε 20 περιπτώσεις χρόνιας ενδοφλέβιας λήψης ηρωίνης ο θάνατος δεν σχετιζόταν με την τοξικομανία των ασθενών.

Οι 60 ασθενείς διαιρέθηκαν σε τρεις ομάδες. Η πρώτη ήταν HIV-αρνητικοί (21 άνδρες και 11 γυναίκες, ηλικίας 16-36 ετών, με μέση ηλικία 27 έτη). Η δεύτερη ομάδα αποτελείτο από 21 HIV-Θετικούς ασθενείς φορείς του ιού δίχως συμπτώματα AIDS (15 άνδρες και 6 γυναίκες, ηλικίας 24-50 ετών, με μέση ηλικία 33 έτη) και η τρίτη ομάδα περιλάμβανε 7 HIV-Θετικούς ασθενείς με κλινική συμπτωματολογία AIDS (5 άνδρες και 2 γυναίκες, ηλικίας 24-32 ετών, με μέση ηλικία 28 έτη). Όλοι οι εγκέφαλοι των ασθενών μονιμοποιήθηκαν σε υδατικό διάλυμα φορμόλης 4%, όπου παρέμειναν για 3 εβδομάδες. Μετά τη μακροσκοπική εξέταση, από κάθε περίπτωση λαμβάνονταν 10 προκαθορισμένες θέσεις για ιστολογική και ανοσοϊστοχημική εξέταση από το μετωπιαίο, βρεγματικό, κροταφικό και ινιακό λοβό, τα βασικά γάγγλια και το δάλαμο, το οπτικό χίασμα, τη γέφυρα, τον προμήκη και την παρεγκεφαλίδα. Τα ιστοτεμάχια αυτά εμπεδώθηκαν σε παραφίνη και χρώσθηκαν με χρώσεις ηωσίνης-αιμα-

τοξυλίνης, Van Gieson, Kresyl-violett, Nissl, Heidenhain-Woelke και Luxol Fast Blue. Σε επιλεγμένες περιπτώσεις έγιναν επίσης χρώσεις PAS, Grocott, Gram και Holzer.

Ο ανοσοϊστοχημικός έλεγχος έγινε με τις μεθόδους υπεροξειδάσης - αντιυπεροξειδάσης (PAP) και αβιδίνης-βιοτίνης σύμφωνα με τους Falini et al<sup>19</sup>, Shi et al<sup>20</sup> και Stavrou et al<sup>21</sup>, χρησιμοποιώντας σαν χρωμογόνο ουσία την 3' διαμινοβενζιδίνη DAB.

Εφαρμόσθηκαν τα παρακάτω αντισώματα: αντι-GFAP για ανίχνευση αστρο-κυτταρικών στοιχείων (Dako, Carpenteria, HA, USA, No Z334, σε διάλυμα 1:400), LCA για ανίχνευση μικρογλοιακών στοιχείων και λεμφοκυττάρων (Dako M701, σε διάλυμα 1:30), αντι-CD68 για ανίχνευση μικρογλοιακών στοιχείων (Dako, No M876, σε διάλυμα 1:100) και αντι-HIV p24 για ανίχνευση του HIV σε κυτταρικά στοιχεία του εγκεφαλικού παρεγχύματος (Dako, No M857, σε διάλυμα 1:10).

Αρνητικοί μάρτυρες χρησιμοποιήθηκαν σε κάθε περίπτωση.

Η μορφομετρική αξιολόγηση των πολυπυρήνων γιγαντοκυττάρων πραγματοποιήθηκε με ειδικό υπολογιστικό σύστημα ανάλυσης εικόνας (CUE 3 της Olympus). Μετρήθηκε η διάμετρος των κυττάρων και των πυρήνων τους και υπολογίσθηκε αυτόματα η μέση διάμετρος του Feret. Μετρήθηκε επίσης το εμβαδόν των κυττάρων και των πυρήνων τους.

Η ποσοτική αξιολόγηση των ενεργοποιημένων μικρογλοιακών στοιχείων, της στροκυττάρωσης και των περιαγγειακών φλεγμονωδών αλλοιώσεων έγινε χρησιμοποιώντας 4 διαδοχικούς βαθμούς (0, 1, 2, 3).

Εκτός από την ανίχνευση των κλασσικών αλλοιώσεων στο εγκεφαλικό παρέγχυμα που οφείλονται στον αλκοολισμό, η χρόνια λήψη αλκοόλ αξιολογήθηκε και με τη μέθοδο των Laas and Hagel<sup>22</sup>, καταμετρώντας το μέγιστο αριθμό των σωματίων Hirano ανά μεγάλο οπτικό πεδίο (0,19 mm<sup>2</sup>) στη βοδριώδη στιβάδα του ιππόκαμπου στην CA1 περιοχή.

Η στατιστική ανάλυση των δεδομένων έγινε σε ηλεκτρονικό υπολογιστή με το πρόγραμμα SPSS σε περιβάλλον Windows 6.1. Οι στατιστικές δοκιμασίες που χρησιμοποιήθηκαν ήταν δύο διευδύνσεων.

## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Σε όλες τις περιπτώσεις ανευρέθηκε μα-

κροσκοπικά οίδημα των εγκεφάλων, σε συνδυασμό με αύξηση του βάρους τους, οι τιμές των οποίων κυμαίνονταν από 1.155γρ. ως 1.762γρ. (μέση τιμή 1.453γρ.).

**Ανοσοϊστοχημικά ευρήματα**

Σε όλες τις περιπτώσεις τα αστροκυτταρικά στοιχεία ήταν θετικά στο αντι-GFAP αντίσωμα, οι λεμφοκυτταρικές αδροίσεις στο αντι-LCA αντίσωμα και τα μικρογλοιακά στοιχεία στο αντι-CD68. Όλα τα πολυπύρρηνα γιγαντοκύτταρα στην ομάδα των HIV-αρνητικών ασθενών ήταν αρνητικά στο αντίσωμα αντι-HIV p24, ενώ βρέθηκαν θετικά στα αντισώματα αντι-CD68 και HAM56. Η χρώση για το αντίσωμα HIV p24 ήταν θετική σε μία περίπτωση HIV-θετικού ασθενή με ευρήματα HIV/-εγκεφαλοπάδειας ο οποίος δεν είχε εμφανίσει συμπτώματα AIDS. Το αντιγόνο αυτό ανιχνεύθηκε στα πολυπύρρηνα γιγαντοκύτταρα, στα μικρογλοιακά στοιχεία και στα αστροκύτταρα, όπως επίσης και σε μια άλλη περίπτωση AIDS ασθενούς με προοδευτική πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια στα μακροφάγα και στα μικρογλοιακά στοιχεία.

**Μορφολογικά ευρήματα**

Η σχετική συχνότητα όλων των νευροπαθολογοανατομικών αλλοιώσεων που ανευρέθηκαν στις 3 ομάδες των ασθενών που εξετάσθηκαν παρουσιάζονται συγκριτικά στον πίνακα 1.

**A. ΟΜΑΔΑ ΤΩΝ HIV ΑΡΝΗΤΙΚΩΝ ΤΟΞΙΚΟΜΑΝΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ**

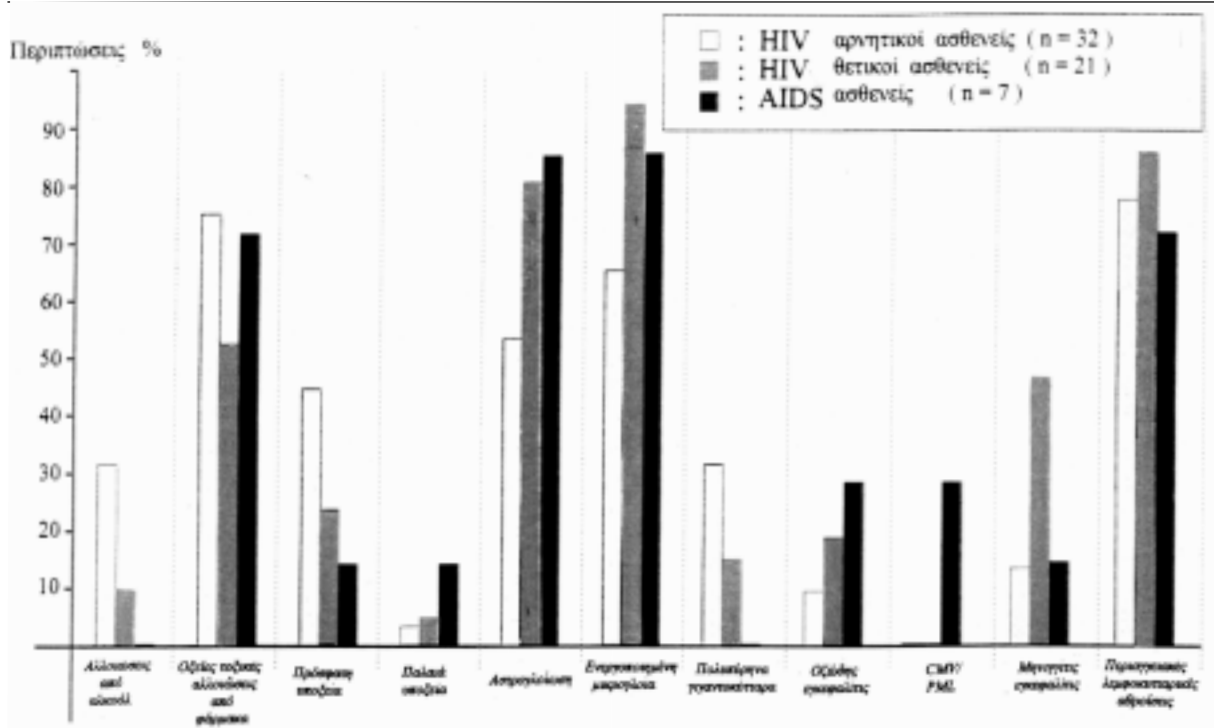
*Υποξαιμικές-ισχαιμικές αλλοιώσεις*

Οι 24 από τους 32 ασθενείς της ομάδας αυτής πέθαναν από υπερβολική δόση τοξικής ουσίας. Σε 15 από αυτούς παρατηρήθηκε οξεία νέκρωση των νευρώνων κυρίως κατά την ιπποκάμπειο έλικα.

*Μεταβολικές-τοξικές αλλοιώσεις*

Σε 10 περιπτώσεις παρατηρήθηκαν αλλοιώσεις του εγκεφαλικού παρεγχύματος που οφείλονταν σε χρόνια αλκοολισμός. Κεντρική μυελινόλυση της γέφυρας βρέθηκε σε έναν ασθενή, αλλοιώσεις από χρόνια έλλειψη θειαμίνης επίσης σε έναν και σημαντικά αυξημένος αριθ-

**Πίνακας 1.** Συγκριτική συχνότητα των νευροπαθολογοανατομικών αλλοιώσεων συνοπτικά στις τρεις ομάδες των ασθενών που εξετάσθηκαν.



μός σωματίων Hirano σε 8 ασθενείς.

### Φλεγμονώδεις αλλοιώσεις

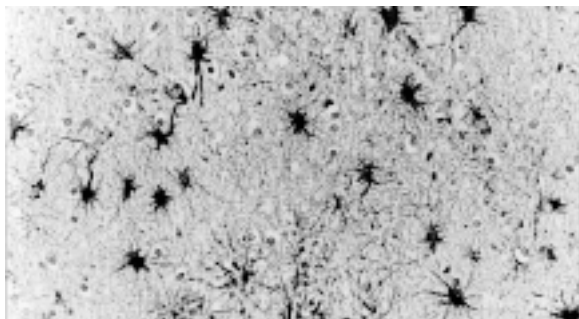
Σε έναν ασθενή ο οποίος κατέληξε από βρογχοπνευμονία και πυώδη μυοκαρδίτιδα ανευρέθηκε ένα εγκεφαλικό απόστημα που είχε σχηματισθεί περίπου 8 εβδομάδες πριν από το θάνατο του. Σε έναν άλλο ασθενή, παρατηρήθηκε πυώδης μηνιγγοεγκεφαλίτιδα.

Σε ένα ασθενή διαγνώσθηκε λεμφοκυτταρική μηνιγγίτιδα, ενώ σε 25 περιπτώσεις παρατηρήθηκαν ήπιες ως μέτριες λεμφοκυτταρικές περιαγγειακές αδροίσεις στις λεπτομήνιγγες. Σε 3 ασθενείς παρατηρήθηκε εικόνα οζώδους εγκεφαλίτιδας με μικρές εστίες ενεργοποιημένων μικρογλοιακών στοιχείων.

Σε 10 ασθενείς παρατηρήθηκαν στις λεπτομήνιγγες, σχεδόν αποκλειστικά κατά το μετωπιαίο λοβό, πολυπύρηννα γιγαντοκύτταρα (Εικ. 1). Ανοσοϊστοχημικά, όλα τα γιγαντοκύτταρα αυτά ήταν θετικά στα CD68 και HAM56 αντισώματα και ως εκ τούτου χαρακτηρίσθηκαν ως μακροφάγα ενώ κανένα δεν βρέθηκε θετικό στο αντίσωμα HIV p24. Σε κανένα από αυτά δεν παρατηρήθηκαν ενδοκυτταρικά ή ενδοκυτταροπλασματικά έγκλειστα. Η διάμετρος τους κυμαινόταν μεταξύ 11 -23  $\mu\text{m}$  (μέση τιμή 16,3  $\mu\text{m}$ ). Οι πυρήνες ήταν υποστρόγγυλοι ή ελλειψοειδείς με λεπτή κατανομή της ετεροχρωματίνης. Ο αριθμός τους κυμαινόταν από 3 ως 10 με μέση διάμετρο 5,6  $\mu\text{m}$  (Εικ. 2).

### Μικρογλοία και αστρογλοΐωση

Σε 22 περιπτώσεις παρατηρήθηκαν ενεργο-



**Εικόνα 1.** Αντιδραστική αστροκυτταρική γλοΐωση. Ανοσοϊστοχημική ανίχνευση των αντιδραστικών αστροκυττάρων με τις χαρακτηριστικές αποφυάδες στη λευκή ουσία HIV-αρνητικού τοξικομανούς ασθενή (GFAP X234).

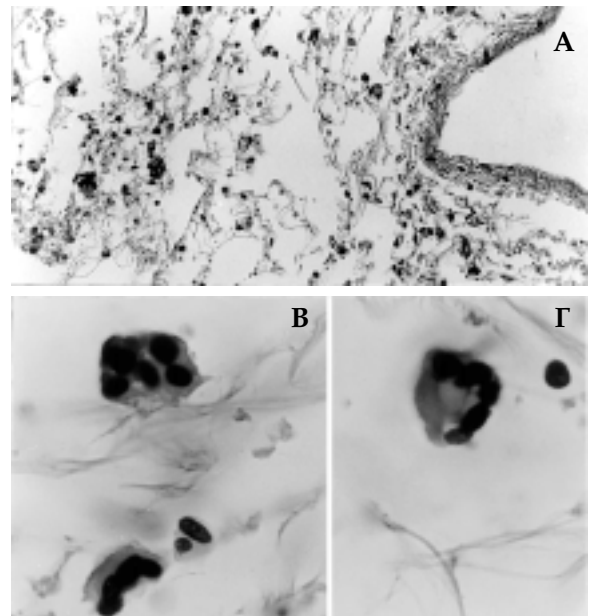
ποιημένα μικρογλοιακά στοιχεία σε μικρούς ή μεγαλύτερους αριθμούς, διάσπαρτα στη λευκή ουσία. Η εμφάνιση των κινητοποιημένων μικρογλοιακών στοιχείων ήταν άμεσα συνδυασμένη (στατιστικά σημαντικά,  $p < 0,01$ ) με συνύπαρξη ήπιας ως μέτριας αστρογλοΐωσης στη λευκή ουσία κυρίως κατά την υποφλοιώδη μοίρα.

Ενδιαφέρον παρουσίασε το γεγονός ότι τα ενεργοποιημένα μικρογλοιακά στοιχεία παρατηρήθηκαν συχνότερα στους άνδρες σε σχέση με τις γυναίκες, με στατιστικά σημαντική διαφορά ( $p < 0,05$ ).

### Β. ΟΜΑΔΑ ΤΩΝ HIV ΘΕΤΙΚΩΝ ΤΟΞΙΚΟΜΑΝΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ

#### Υποξαιμικές-ισχαιμικές αλλοιώσεις

Σε 5 περιπτώσεις παρατηρήθηκαν οξείες νεκρώσεις των νευρώνων. Από τους 5 αυτούς ασθενείς, μόνο ένας πέθανε λόγω υπερβολικής λήψης τοξικής ουσίας, 2 ασθενείς πέθαναν από σηπτικό shock, ένας από το κρύο και ένας από άγνωστες αιτίες.



**Εικόνα 2.** Α. Αδροίσεις πολυπυρήνων γιγαντοκυττάρων στις λεπτομήνιγγες κατά το μετωπιαίο φλοιό HIV αρνητικού τοξικομανούς ασθενή (ΑΗ Χ234). Β, Γ. Διάφορες μορφές γιγαντοκυττάρων στις λεπτομήνιγγες (ΑΗ Χ1172).

### Μεταβολικές-τοξικές αλλοιώσεις

Αλλοιώσεις που οφείλονταν σε χρόνια λήψη αλκοόλ υπό τη μορφή αυξημένου αριθμού σωματίων Hirano στον ιππόκαμπο βρέθηκαν σε 2 ασθενείς.

### Φλεγμονώδεις αλλοιώσεις

Σε 19 από τους 21 ασθενείς της ομάδας αυτής, παρατηρήθηκε μία ήπια ως μέτρια, διάχυτη περιαγγειακή λεμφοκυτταρική διήθηση στις λεπτομήνιγγες.

Σε 3 ασθενείς βρέθηκε μία εστιακή πυώδης εγκεφαλίτιδα με αιμορραγικά στοιχεία. Στις περιπτώσεις αυτές απομονώθηκαν Gram-θετικοί κόκκοι, ενώ σε μία 4η περίπτωση εγκεφαλίτιδας δεν ανιχνεύθηκαν παθογόνοι μικροοργανισμοί. Σε 6 ασθενείς ανευρέθηκε εικόνα λεμφοκυτταρικής μηνιγγίτιδας.

Σε 4 ασθενείς παρατηρήθηκε εικόνα οζώδους εγκεφαλίτιδας με σχηματισμό των χαρακτηριστικών γλοιομεσεγχυματικών οζιδίων. Σε 3 περιπτώσεις ανευρέθηκαν στον υπαραχνοειδή χώρο πολυπύρρηνα γιγαντοκύτταρα, όμοια με εκείνα των HIV αρνητικών ασθενών. Σε έναν άλλο ασθενή, πολυπύρρηνα γιγαντοκύτταρα ανιχνεύθηκαν στο εγκεφαλικό παρέγχυμα. Στην περίπτωση αυτή, το αντι-HIV p24 αντίσωμα βρέθηκε θετικό στα πολυπύρρηνα γιγαντοκύτταρα, στα μικρογλοιακά στοιχεία και στα αστροκύτταρα (Εικ. 3).

### Μικρογλοία και αστρογλοΐωση

Σε 20 από τους 21 ασθενείς παρατηρήθηκε στη λευκή ουσία ένας μέτριος ως υψηλός αριθμός ενεργοποιημένων μικρογλοιακών στοιχείων, διάχυτα κατανεμημένων. Επίσης, στη λευκή ουσία παρατηρήθηκε μία ήπια ως έντονη αστρογλοΐωση. Ο βαθμός της αστρογλοΐωσης και ο

αριθμός των ενεργοποιημένων μικρογλοιακών στοιχείων εμφάνιζε ανάλογα παράλληλες τιμές στους ασθενείς της ομάδας αυτής (στατιστικά σημαντικό εύρημα,  $p < 0,05$ ).

### Γ. ΟΜΑΔΑ HIV ΘΕΤΙΚΩΝ ΤΟΞΙΚΟΜΑΝΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ AIDS

#### Υποξαιμικές-ισχαιμικές αλλοιώσεις

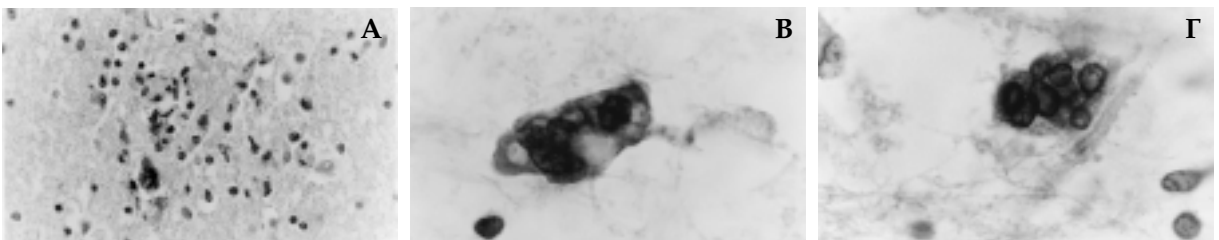
Σε έναν ασθενή ο οποίος πέθανε λόγω γενικευμένης λοίμωξης από μεγαλοκυτταροϊό παρατηρήθηκε οξεία νέκρωση των νευρώνων στο φλοιό. Σε κανέναν από τους 5 ασθενείς που κατέληξαν λόγω υψηλής δόσης τοξικής ουσίας δεν παρατηρήθηκαν υποξαιμικές-ισχαιμικές αλλοιώσεις.

#### Μεταβολικές-τοξικές αλλοιώσεις

Στην ομάδα αυτή δεν παρατηρήθηκαν τοξικές αλλοιώσεις του εγκεφαλικού παρέγχυματος οφειλόμενες στο αλκοόλ.

#### Φλεγμονώδεις αλλοιώσεις

Σε έναν ασθενή παρατηρήθηκε λεμφοκυτταρική μηνιγγίτιδα, ενώ σε 2 ασθενείς διαπιστώθηκαν αλλοιώσεις ευκαιριακών λοιμώξεων: προοδευτικής πολυεστιακής λευκοεγκεφαλοπάθειας στη μία περίπτωση και λοίμωξη από μεγαλοκυτταροϊό στη δεύτερη. Σε 2 άλλους ασθενείς παρατηρήθηκε εικόνα οζώδους εγκεφαλίτιδας με σχηματισμό γλοιομεσεγχυματικών οζιδίων. Σε 5 ασθενείς παρατηρήθηκαν περιαγγειακές φλεγμονώδεις λεμφοκυτταρικές διηθήσεις, όπως επίσης λεμφοκυτταρικές διηθήσεις ανευρέθηκαν και στις λεπτομήνιγγες. Πολυπύρρηνα γιγαντοκύτταρα δεν ανευρέθηκαν σε καμία από τις περιπτώσεις αυτές. Το αντίσωμα αντι-HIV p24 βρέθηκε θετικό μόνο στην



**Εικόνα 3.** Ανοσοϊστοχημική ανίχνευση του HIV p24 αντιγόνου στα μικρογλοιακά στοιχεία και στα πολυπύρρηνα γιγαντοκύτταρα σε γλοιομεσεγχυματικό οζίδιο ενός HIV-Θετικού τοξικομανούς ασθενή με HIV-εγκεφαλοπάθεια. **A.** p24X269. **B, Γ.** p24 X 1172.

περίπτωση του ασθενή με προοδευτική πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια και ειδικότερα στα μακροφάγα και στα μικρογλοιακά στοιχεία (Εικ. 4).

### Μικρογλοία και αστρογλοΐωση

Σε 6 περιπτώσεις της ομάδας αυτής παρατηρήθηκαν στη λευκή ουσία διάσπαρτα ενεργοποιημένα μικρογλοιακά στοιχεία, σε συνδυασμό με εμφάνιση διάχυτης, ήπιας ως μέτριας αστροκυτταρικής γλοΐωσης.

Συγκριτικά αποτελέσματα μεταξύ των 3 ομάδων των ασθενών (Πίνακας 1).

Οξεία νέκρωση των νευρώνων στο φλοιό βρέθηκε πιο συχνά στους HIV-αρνητικούς ασθενείς, παρ' όλα αυτά η συσχέτιση του ευρήματος αυτού με τους ασθενείς που πέθαναν λόγω υπερβολικής λήψης τοξικής ουσίας δεν έδωσε στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα.

Μεταβολικές-τοξικές αλλοιώσεις αλκοολικής αιτιολογίας παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικά συχνότερα στην ομάδα των HIV-αρνητικών τοξικομανών ασθενών σε σύγκριση με τις δύο άλλες ομάδες ( $p < 0,05$ ).

Οι HIV-θετικοί ασθενείς εμφάνισαν σαφώς συχνότερα μηνιγγίτιδα ή εγκεφαλίτιδα συγκριτικά με τους HIV αρνητικούς ασθενείς ( $p < 0,01$ ). Όσον αφορά στην εμφάνιση οζώδους εγκεφαλίτιδας, δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των τριών ομάδων των ασθενών. Η συχνότητα και ο βαθμός έντασης της διάχυτης αστρογλοΐωσης ( $p < 0,01$ ) και των ενεργοποιημένων μικρογλοιακών στοιχείων ( $p < 0,01$ ) ήταν σαφώς πιο αυξημένα (στατιστικά σημαντικό) στους HIV-θετικούς ασθενείς σε σύγκριση με τους HIV-αρνητικούς.

Η παρουσία και ο βαθμός της αστρογλοΐωσης και των ενεργοποιημένων μικρογλοιακών στοιχείων δεν διέφερε μεταξύ HIV θετικών και ασθενών με AIDS. Τέλος, σημαντική διαφορά παρατηρήθηκε στην ανεύρεση των πολυπύρηνων γιγαντοκυττάρων στις μήνιγγες, τα οποία ήταν σαφώς συχνότερα στην ομάδα των HIV-αρνητικών ασθενών ( $p < 0,01$ ). Για όλες τις υπόλοιπες παραμέτρους δεν βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των 3 ομάδων.

### ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Οι τοξικομανείς ασθενείς απαρτίζουν μία από τις κυριότερες ομάδες υψηλού κινδύνου για την HIV λοίμωξη. Οι ασθενείς αυτοί, οι

οποίοι συχνά πεθαίνουν πρόωρα λόγω υπερβολικής τοξικής λήψης της ναρκωτικής ουσίας, αποτελούν την κυριότερη και πολυπληθέστερη ομάδα ασθενών στους οποίους έχουν μελετηθεί εκτεταμένα οι πρώιμες αλλοιώσεις της HIV-λοίμωξης. Ως εκ τούτου, για την ορθή αξιολόγηση των πρώιμων αλλοιώσεων του κεντρικού νευρικού συστήματος που προκαλεί ο HIV, είναι πολύ σημαντικό να διαφοροδιαγιγνώσκονται τα ευρήματα που οφείλονται στην HIV-λοίμωξη από εκείνα που προκαλούνται από την τοξική δράση των ναρκωτικών ουσιών στο εγκεφαλικό παρέγχυμα.

### Ομάδα HIV αρνητικών τοξικομανών ασθενών

Παρ' όλον ότι 24 από τους 32 ασθενείς της ομάδας αυτής πέθαναν από υπερβολική λήψη τοξικής ουσίας και σε 15 από αυτούς βρέθηκαν οξείες νεκρώσεις νευρώνων κατά την πυραμιδική στιβάδα του ιππόκαμπου, δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική σχέση μεταξύ των δύο αυτών παραμέτρων, καθόσον μόνο σε 11 από αυτούς τους 24 ασθενείς η υπερβολική λήψη της τοξικής ουσίας συνδυάστηκε με υποξαιμικές ισχαιμικές αλλοιώσεις. Πιθανόν, οι υπόλοιποι 13 ασθενείς στους οποίους δεν ανευρέθηκαν υποξαιμικές-ισχαιμικές αλλοιώσεις να πέθαναν ακαριαία από την τοξική δόση της ουσίας, με αποτέλεσμα τη μη παρέλευση του αναγκαίου χρονικού διαστήματος για την εμφάνιση των σχετικών παθολογικών ευρημάτων.

Σε ένα τρίτο των ασθενών της ομάδας αυτής ανευρέθηκαν μεταβολικές-τοξικές αλλοιώσεις που οφείλονται σε χρόνια λήψη αλκοόλ. Στην πλειοψηφία τους, οι αλλοιώσεις αυτές συνίσταντο σε έντονα αυξημένο αριθμό σωματίων Hirano στην περιοχή CAI του ιππόκαμπου (20 ή περισσότερα σωματία Hirano/0,19 mm<sup>2</sup>)<sup>22</sup>.

Σύμφωνα με προηγούμενες ερευνητικές εργασίες<sup>16,23</sup> άφθονα ενεργοποιημένα μικρογλοιακά στοιχεία όπως επίσης και διάχυτη αστροκυτταρική γλοΐωση κατά τη λευκή ουσία έχουν παρατηρηθεί στα 2/3 των περιπτώσεων HIV αρνητικών τοξικομανών ασθενών, γεγονός το οποίο καταδεικνύει ότι τα ευρήματα αυτά δεν είναι ειδικά της HIV λοίμωξης. Παρ' όλα αυτά, στην εργασία μας ο βαθμός έντασης και η συχνότητα της αστρογλοΐωσης και των ενεργοποιημένων μικρογλοιακών στοιχείων

αυξανόταν -ποσοτικά επίσης- σημαντικά στους HIV θετικούς ασθενείς.

Τα πολυπύρρηνα γιγαντοκύτταρα που τυποποιήθηκαν ως μακροφάγα λόγω της θετικότητας τους στα αντισώματα CD68 και HAM56 εντοπίζονταν στους υπαραχνοειδείς χώρους κατά το μετωπιαίο λοβό, περιβάλλονταν από μερικά μονοπύρρηνα ιστιοκύτταρα και συνοδεύονταν από λεμφοκυτταρικές αδροίσεις στις λεπτομήνιγγες και το παρέγχυμα.

Μορφολογικά, τα πολυπύρρηνα μακροφάγα ήταν όμοια με τα μικρά πολυπύρρηνα γιγαντοκύτταρα που περιέγραφαν σε ασθενείς με AIDS οι Kato et al<sup>11</sup>. Εντούτοις, όλα τα πολυπύρρηνα κύτταρα που παρατηρήθηκαν στους ασθενείς της ομάδας αυτής ήταν αρνητικά στο αντίσωμα αντι-HIV p24 όπως επίσης ήταν και μικρότερα από εκείνα που έχουν περιγραφεί στους ασθενείς με AIDS. Πολυπύρρηνα γιγαντοκύτταρα με λοβιοειδείς πυρήνες<sup>24</sup> ή μεγάλες μορφές δεν ανευρέθηκαν. Πολυπύρρηνα μακροφάγα δεν έχουν αναφερθεί ως τώρα στη βιβλιογραφία σε HIV-αρνητικούς τοξικομανείς ασθενείς. Η αιτιοπαθογένεια και η σημασία των κυτταρικών αυτών στοιχείων, όπως επίσης η ιδιαιτερότητα της αποκλειστικής εντόπισης τους στις λεπτομήνιγγες κατά το μετωπιαίο λοβό των ασθενών παραμένει άγνωστη και χρήζει οπωσδήποτε μελλοντικά μεγαλύτερης διερεύνησης.

Η οζώδης εγκεφαλίτις, που χαρακτηρίζεται ιστολογικά από μικρές εστίες ενεργοποιημένων μικρογλοιακών στοιχείων δεν είναι παθολογικό εύρημα της HIV εγκεφαλοπάθειας, εφόσον είναι δυνατόν να παρατηρηθεί και σε περιπτώσεις ευκαιριακών λοιμώξεων στο εγκεφαλικό παρέγχυμα<sup>12,13,15,25</sup>. Στην παρούσα μελέτη σε 3 περιπτώσεις HIV-αρνητικών ασθενών, εκτός της διάχυτης ενεργοποίησης των μικρογλοιακών στοιχείων και της διάχυτης αστροκυττάρωσης ανευρέθησαν και οζώδεις σχηματισμοί ενεργοποιημένων μικρογλοιακών στοιχείων δίχως συνοδά ευρήματα ειδικής λοίμωξης. Σε έναν από αυτούς, παρατηρήθηκαν επιπλέον και πολυπύρρηνα μακροφάγα στις λεπτομήνιγγες.

Συμπερασματικά, τα ευρήματα από την ομάδα αυτή των ασθενών δείχνουν ότι οι περισσότερες από τις ιστοπαθολογικές αλλοιώσεις της HIV-εγκεφαλοπάθειας είναι δυνατόν να ανευρεθούν και σε HIV-αρνητικούς τοξικομανείς ασθενείς. Για τη διαφορική διάγνωση της HIV-εγκεφαλοπάθειας ωστόσο, θα πρέπει

να ληφθούν υπόψη η μεγάλη ένταση και ο βαθμός των ενεργοποιημένων μικρογλοιακών στοιχείων και της αστροκυττάρωσης, η μορφολογία των πολυπύρρηνων γιγαντο-κυττάρων, η εντόπιση τους στο εγκεφαλικό παρέγχυμα και κυρίως στη λευκή ουσία και η ανοσοϊστοχημική ανίχνευση του HIV αντιγόνου.

### Ομάδα HIV θετικών τοξικομανών ασθενών

Οι ασθενείς της ομάδας αυτής εμφάνιζαν διαφορές στα ευρήματα σε σχέση με τους HIV-αρνητικούς ασθενείς. Ήταν μεγαλύτερης ηλικίας, είχαν λιγότερες ισχαιμικές-υποξαιμικές αλλοιώσεις, ο θάνατος τους δεν οφειλόταν τόσο συχνά σε υπερβολική λήψη τοξικής ουσίας και παρουσίαζαν λιγότερο συχνά αλλοιώσεις λόγω χρόνιου αλκοολισμού. Τα παραπάνω ευρήματα δείχνουν ότι οι ασθενείς αυτοί έκαναν μικρότερη χρήση τοξικών ουσιών σε σχέση με εκείνους της πρώτης ομάδας, υποδηλώνοντας ένα διαφορετικό τρόπο ζωής. Παρόμοιες ηλικιακές διαφορές μεταξύ HIV-θετικών και HIV-αρνητικών τοξικομανών ασθενών αναφέρονται και από τους Bell et al<sup>26</sup>.

Οι μεγαλύτερες ηλικίες που παρατηρήθηκαν στους HIV-θετικούς τοξικομανείς ασθενείς σε σύγκριση με τους αρνητικούς μπορούν να ερμηνευθούν αν λάβει κανείς υπόψη ότι ο κίνδυνος της HIV-λοίμωξης είναι εντονότερος σε εκείνους που επιβιώνουν για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα, με την υπόθεση βέβαια ότι τα άτομα και των δύο ομάδων αρχίζουν τη χρήση των τοξικών-ναρκωτικών ουσιών κατά την ίδια περίπου ηλικία.

Όπως και σε άλλες εργασίες<sup>23</sup> έτσι και στη δική μας εργασία, τα ενεργοποιημένα μικρογλοιακά στοιχεία και η αστροκυτταρική γλοίωση στη λευκή ουσία παρατηρήθηκαν συχνότερα και σε εντονότερο βαθμό στους HIV-θετικούς ασθενείς παρά στους HIV-αρνητικούς. Εικόνα λεμφοκυτταρικής μηνιγγίτιδας, ένα εύρημα που περιγράφεται στα πρώιμα στάδια HIV-λοίμωξης και AIDS<sup>9,23,26</sup> παρατηρήθηκε σε 6 από τους 21 οροθετικούς ασθενείς της μελέτης αυτής. Όσον αφορά τη συχνότητα των περιαιγειακών διηθήσεων από λεμφοκύτταρα και μακροφάγα, δεν σημειώθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων. Οι αλλοιώσεις αυτές, γνωστές ήδη από άλλες εργασίες σαν «αγγειίτιδες»<sup>23</sup> ανευρέθηκαν με την ίδια συχνότητα και στη δική μας μελέτη. Δεν έχει πάντως ακόμα διευκρινισθεί αν οι περιαιγ-

γειακές αυτές διηθήσεις είναι υπεύθυνες για τη λειτουργική διάσπαση του αιματο-εγκεφαλικού φραγμού όπως έχει υποστηριχθεί, και τις επακόλουδες μορφολογικές αλλοιώσεις στη λευκή ουσία του εγκεφαλικού παρεγχύματος<sup>23,27</sup>. Τα στοιχεία από την παρούσα μελέτη δεν δείχνουν ότι οι φλεγμονώδεις διηθήσεις που παρατηρήθηκαν συνδέονται αιτιοπαθογενετικά με την HIV-λοίμωξη, εφόσον δεν σημειώθηκαν σημαντικές διαφορές του βαθμού και της έντασης των διηθήσεων αυτών μεταξύ των HIV-θετικών και των HIV-αρνητικών τοξικομανών ασθενών. Οι φλεγμονώδεις διηθήσεις που παρατηρήθηκαν στην εργασία μας ήταν κυρίως μικρού ως μετρίου βαθμού. Διηθήσεις φλεγμονώδων στοιχείων στο τοίχωμα αγγείων, όπως έχει παρατηρηθεί σε HIV-θετικούς ασθενείς<sup>23</sup>, δεν ανευρέθηκαν.

Από όλες τις περιπτώσεις της ομάδας αυτής, μόνο ένας ασθενής εμφάνισε την πλήρη ιστοπαθολογική εικόνα της HIV-εγκεφαλοπάθειας. Εικόνα οζώδους εγκεφαλίτιδας βρέθηκε σε 4 ασθενείς HIV-θετικούς. Τα ευρήματα αυτά ενισχύουν τη θεωρία που έχει προταθεί, σύμφωνα με την οποία, ενώ η HIV-λοίμωξη του κεντρικού νευρικού συστήματος επισυμβαίνει σε πρώιμα στάδια, οι μορφολογικές νευροπαθολογοανατομικές αλλοιώσεις αποτελούν ευρήματα μεταγενέστερων σταδίων.

Σε 4 περιπτώσεις παρατηρήθηκε εικόνα πυώδους εγκεφαλίτιδας με αιμορραγικά στοιχεία, σε 3 δε από αυτές απομονώθηκαν Gram-θετικοί μικροοργανισμοί. Προφανώς οι εγκεφαλίτιδες αυτές προήλθαν από αιματογενή διασπορά πνευμονικών εστιών. Σε καμία από τις παραπάνω περιπτώσεις δεν ανευρέθηκαν στη νεκροτομή χαρακτηριστικά ιστοπαθολογικά ευρήματα ενδεικτικά για AIDS και έτσι οι περιπτώσεις αυτές κατατάχθηκαν στην ομάδα των HIV-Θετικών ασθενών και όχι στους ασθενείς με AIDS.

### Ομάδα HIV-θετικών τοξικομανών ασθενών με συμπτώματα AIDS

Οι ασθενείς με AIDS εμφάνιζαν παρόμοιες ιστοπαθολογικές αλλοιώσεις με τους HIV-θετικούς ασθενείς. Επιπλέον, σε 2 ασθενείς της ομάδας αυτής παρατηρήθηκαν ευκαιριακές λοιμώξεις; ο ένας από αυτούς εμφάνισε προοδευτική πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια και ο δεύτερος εγκεφαλίτιδα από μεγαλοκυτταροϊό. Στον ασθενή αυτό παρατηρήθηκαν και επι-

πλέον ιστοπαθολογικά στοιχεία οζώδους εγκεφαλίτιδας. Ως γνωστόν, η εγκεφαλίτιδα από μεγαλοκυτταροϊό αποτελεί μια από τις συχνότερες ευκαιριακές λοιμώξεις σε ασθενείς με AIDS<sup>28</sup>. Περιέργως, σε κανένα από τους 7 ασθενείς με AIDS της μελέτης μας δεν παρατηρήσαμε τα χαρακτηριστικά για το σύνδρομο πολυπύρηνια γιγαντοκύτταρα. Το γεγονός αυτό πιθανώς να οφειλόταν στη ραγδαία θανατηφόρα κλινική πορεία των συγκεκριμένων ασθενών. Πάντως, η μη ανεύρεση των γιγαντοκυττάρων στους 7 αυτούς ασθενείς με AIDS πιθανόν να μην είναι τόσο σημαντική, καθόσον έχει υπολογισθεί ότι αυτά παρατηρούνται μόνο στο 21% ως 26% των περιπτώσεων AIDS<sup>15</sup>. Ως εκ τούτου, στην ομάδα των ασθενών με AIDS της εργασίας μας θα αναμένετο να ανευρεθούν τα κύτταρα αυτά μόνο σε έναν ή δύο από αυτούς.

Συμπερασματικά, τα κυριότερα ευρήματα της παρούσας μελέτης ήταν τα ακόλουθα:

- Η ηλικία των HIV-θετικών τοξικομανών ασθενών βρέθηκε σαφώς μεγαλύτερη από εκείνη των HIV-αρνητικών ασθενών. Η διαπίστωση αυτή, σε συνδυασμό και με άλλες διαφορές μεταξύ των δύο αυτών ομάδων, όπως η μικρότερη συχνότητα ισχαιμικών-υποξαιμικών αλλοιώσεων στους HIV-θετικούς ασθενείς, υποδηλώνει διαφορές στους τρόπους και στην ποσότητα κατανάλωσης των εθιστικών ουσιών μεταξύ των ατόμων των δύο αυτών ομάδων, όπως επίσης και γενικότερα διαφορές στις συνθήκες και τρόπους διαβίωσης.
- Επιπλέον, παρατηρήθηκαν μία διάχυτη αστρογλίωση στη λευκή ουσία του εγκεφαλικού παρεγχύματος και μία ενεργοποίηση των μικρογλοιακών στοιχείων, που ήταν συχνότερες και εντονότερες στους HIV-θετικούς τοξικομανείς ασθενείς σε σύγκριση με τους HIV-αρνητικούς.
- Τέλος δε, στο ένα τρίτο των HIV-αρνητικών τοξικομανών ασθενών, παρατηρήθηκαν στις λεπτομήνιγγες κατά το μειωπιαίο λοβό πολυπύρηνια μακροφάγα αγνώστου αιτιολογίας. Το εύρημα αυτό χρήζει περαιτέρω διερεύνησης.

### ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Giusberg MD, Hedley-Whyte ET, Richardson EP. Hypoxic-ischemic leukoencephalopathy in

- men. Arch Neurol 33:5-14, 1986.
2. Makrigeorgi-Butera M, Hagel C, Laas R, Puschel K, Stavrou D. Comparative brain pathology of HIV seronegative and HIV-infected drug addicts. Clin Neuropath 15(6):324-329, 1996.
  3. Protass LM, Bronx MD. Delayed postanoxic encephalopathy after heroin use. Ann Intern Med 74:738-739, 1971.
  4. Pearson J, Richter R, Baden M, Challenor YB, Brunn B. Transverse myelopathy as an illustration of the neurologic and neuropathologic features of heroin addiction. Hum Pathol 3:107-113, 1972.
  5. Richter RW, Pearson J, Brunn B, Challenor YB, Bonst JCM, Baden MM. Neurological complications of addiction of heroin. Bull NY Acad Med 49:3-21, 1973.
  6. Annueilaph R, Boongird P, Leechawengwongs M, Vejajiven A. Heroin neuropathology. Lancet 1:1517-1518, 1973.
  7. Greenwood RJ. Lumbar plaktis and rhabdomyolysis following abuse of heroin. Postgrad Med 50:772-773, 1974.
  8. Shiffer D, Briguolio F, Giordano MT, Mongini T, Micheli A, Palmucci L. Spongiform encephalopathy in addicts inhaling pre-heated heroin. Clin Neuropathol 4:174-180, 1985.
  9. Kleihues P, Leib SL, Strittmatter C, Wiestier ΦD, Lang W. HIV encephalopathy: Incidence, definition and pathogenesis. Acta Pathol Jpn 41:197-205, 1991.
  10. Makrigeorgi-Butera M. Morphologische Darstellung von Hirnlasionen bei HIV seronegativen und HIV seropositiven drogenabhängigen Patienten. Medical Thesis 1997, University of Hamburg, Germany.
  11. Kato T, Hirano A, Llena J, Dembitzer HM. Neuropathology of acquired immune deficiency syndrome (AIDS) in 53 autopsy cases with particular emphasis on microglial nodules and multinucleated giant cells. Acta Neuropathol 73:287-294, 1987.
  12. Stavrou D, Bise K, Mehraein P, Rothmund E. Central nervous system findings in acquired immunodeficiency syndrome-a necropsy study. Clin Neuropathol 5:124, 1986.
  13. Stavrou D, Mehraein P, Meliert W, Bise K, Schmidke K, Rothmund E, et al. Evaluation of intracerebral lesions in patients with acquired immunodeficiency syndrome. Neuropathological findings and experimental data. Neuropathol Appl Neurobiol 15:207-222, 1989.
  14. Budka H. Multinucleated giant cells in brain: A hallmark of the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). Acta Neuropathol 69:253-258, 1986.
  15. Budka H, Costanzi G, Cristina S, Lechi A, Pazzavicini C, Trabattoni R, et al. Brain pathology induced by infection with the human immunodeficiency virus (HIV). Acta Neuropathol 75:185-198, 1987.
  16. Gosztonyi G, Schmidt V, Nickel R, Rothschild MA, Camacho S, Siegel G, et al. Neuropathologic analysis of postmortal brain samples of HIV-seropositive and seronegative iv drug addicts. Forensic Sei Int 62:101-105, 1993.
  17. Nickel RI. Neuropathologische und immunhistochemische Untersuchungen an 30 HIV-AK positiven und HIV-AK negativen Drogentoten. Medical Thesis, 1993, Free University of Berlin, Germany.
  18. Oehmichen M, Beissner C, Reiter A, Birkholz M. Neuropathology in non-human immunodeficiency virus-infected drug addicts: hypoxic brain damage after chronic intravenous drug abuse. Acta Neuropathol 91:642-646, 1996.
  19. Falini B, Flenghi L, Pileti S, Gambacouta M, Bigerna B, Durkop H. A new monoclonal antibody directed against a fixative-resistant epitope on the macrophage-restricted form of the CD68 molecule. Am J Pathol 142:1359-1372, 1993.
  20. Shi S, Key M, Kalra K. Antigen retrieval in formalin-fixed paraffin-embedded tissues: an enhancement method for immunohistochemical staining based on microwave oven heating of tissue sections. J Histochem Cytochem 39:741-748, 1991.
  21. Stavrou D, Bise K, Groeneveldt J, Stocker K, Kretzschmar HA. Antigenic heterogeneity of human brain tumors defined by monoclonal antibodies. Anticancer Res 9:1489-1496, 1989.
  22. Laas R, Hagel C. Hirano bodies and chronic alcoholism. Neuropathol Appl Neurol 20:12-21, 1994.
  23. Gray F, Léscs M-C, Keohane C, Paraire F, Marc B, Durigon M, et al. Early brain changes in HIV infection: Neuropathological study of 11 HIV seropositive, non-AIDS cases. J Neuropathol Exp Neurol 51:177-185, 1992.
  24. Takeya M, Naito M, Eto K, Takahashi K. Immunohistochemical characterization of multinucleated giant cells in the brain of a Japanese AIDS patient. Acta PatholJpn 41:212-216, 1991.
  25. Küre K, Léena JF, Lyman WD, Soeiro R, Weidenheim KM, Hirano A, et al. Human immunodeficiency virus-1 infection of the nervous system. Hum Pathol 22:700-710, 1991.
  26. Bell JE, Busutti A, Ironside JW, Rebus S, Donaldson YK, Simmonds P, et al. Human immunodeficiency virus and the brain: Investigation of virus load and neuropathologic changes in pre-AIDS subjects. J Infect Dis 168:818-824, 1993.

27. Gray F, Scaravilli F, Everall I, Chrétien F, Boche D, Aale-Biasette H, et al. Neuropathology of early HIV-1 infection. *Brain Pathol* 6:1-15, 1996.
28. Falk S, Schmidts HL, Muller H, Berger K, Schneider M, Schlote W, et al. Autopsy findings in AIDS - a histopathological analysis of fifty cases. *Klin Wochenschr* 65:654-663, 1987.