

Aus der
Neurologischen Klinik der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. H.-P. Hartung

**Kognitive und motorische Veränderungen bei
HIV/HCV-koinfizierten im Vergleich zu
HIV-seropositiven Patienten ohne HCV-Infektion**

Dissertation

zur Erlangung des Grades
eines Doktors der Medizin

Der Medizinischen Fakultät der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Seher Küçükköylü

2010

Als

Inauguraldissertation

gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.: Univ.-Prof. Dr. med. Joachim Windolf

Dekan

Referentin: Prof. Dr. med. G. Arendt

Korreferent: Univ.-Prof. Dr. med. L.C. Rump

INHALTSVERZEICHNIS:

	Seite
Abkürzungen	5
1. Einleitung und Fragestellung	6
1.1. Vorbemerkung	6
1.2. HIV-Infektion und Affektionen des Nervensystems	7
1.3. Hepatitis C-Infektion und Affektionen des Nervensystems	10
1.4. Fragestellung	12
2. Material und Methoden	13
2.1. Studienpopulation	13
2.2. Elektrophysiologisch-motorische Testbatterie	16
2.3. Neuropsychologische Tests	18
2.4. Statistische Auswertung	20
3. Ergebnisse	21
3.1. Epidemiologie	21
3.2. Ergebnisse der elektrophysiologisch-motorischen Testung	25
3.2.1. Ergebnisse der HIV/HCV-koinfizierten Gruppe	25
3.2.2. Ergebnisse der HIV-seropositiven Kontrolle	26
3.2.3. Gegenüberstellung der Ergebnisse	27
3.3. Ergebnisse der neuropsychologischen Testung	33
3.3.1. Ergebnisse der HIV/HCV-koinfizierten Gruppe	33
3.3.2. Ergebnisse der HIV-seropositiven Kontrolle	35
3.3.3. Gegenüberstellung der Ergebnisse	37
3.4. Zusammenfassung der Ergebnisse	40
4. Diskussion	42

INHALTSVERZEICHNIS:

	Seite
5. Literaturverzeichnis	47
6. Danksagung	72
7. Lebenslauf	73

ABKÜRZUNGEN:

AIDS	Acquired Immunodeficiency Syndrome
AMDP	Arbeitsgemeinschaft für Methodik und Dokumentation in der Psychiatrie
ANOVA	Varianzanalyse
ART	antiretrovirale Therapie
CDC	Center for Disease Control
CMV	Cytomegalievirus
CT	Kontraktionszeit
DNS	Desoxynukleinsäure
EEG	Elektroenzephalogramm
HAART	hoch aktive antiretrovirale Therapie
HDS	HIV Demenz Skala
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HCV	Hepatitis C Virus
MRAM	most rapid alternating movements
MRC	most rapid contraction
MRT	Kernspintomogramm
MWT-b	Mehrfachwortwahltest Form-b
PCR	Polymerase Ketten-Reaktion
PNP	Polyneuropathie
PNS	peripheres Nervensystem
RT	Reaktionszeit
SKT	Syndromkurztest
TPF	Tremor-Peak-Frequenz
ZNS	Zentralnervensystem

1. EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG:

1.1. Vorbemerkung

Bereits in den frühen 80er Jahren des vergangenen Jahrhunderts wurden erste Berichte über eine erworbene Immunschwäche-Erkrankung bei homosexuellen Männern publik (Gottlieb M. S. et al., 1981; Masur H. et al., 1981). Sehr bald danach konnte das bislang unbekannte ursächliche Retrovirus, welches heute als „Human Immunodeficiency Virus“ (HIV) bekannt ist, isoliert und dessen Wirkung auf das Immunsystem erklärt werden (Barré-Sinoussi F. et al., 1983; Gallo R.C. et al., 1984; Montagnier L., 1985).

Laut den Daten der Organisation UNAIDS waren im Jahre 2008 ca. 33,4 Millionen Menschen mit dem HI-Virus infiziert. Die Zahl der jährlichen Neuinfektionen lag 2008 bei ca. 2,7 Millionen, ca. 2 Millionen Menschen starben 2008 weltweit an dem „Acquired Immunodeficiency Syndrome“ (AIDS).

Im Vergleich dazu sind laut Daten der WHO weltweit mehr als 180 Millionen Menschen von einer chronischen Hepatitis C (HCV)-Infektion betroffen (www.who.int).

Sowohl HIV als auch HCV können ins ZNS eindringen und kognitive sowie motorische Störungen verursachen. Koinfektionen von HIV und HCV werden zunehmend wichtiger (Dodig M., Tavill AS., 2001). Aufgrund ähnlicher Infektionswege für beide Viren liegt die Prävalenz einer HCV-Infektion bei HIV-positiven Patienten in den westlichen Industrieländern bei 10-20 % (Sherman KE et al., 2002; Rockstroh J.C. et al., 2005).

Der natürliche Krankheitsverlauf der HCV-Infektion ist bei HIV-positiven Menschen beschleunigt (Graham C.S. et al., 2001; Pineda J.A. et al.; 2009), was mit der Entwicklung einer Leberzirrhose, einem hepatozellulärem Karzinom und dem Tod des Patienten assoziiert sein kann (Sulkowski M.S. et al., 2003; Merchante N. et al., 2006; Pineda J.A. et al., 2005).

Neben den zahlreichen Effekten des HI-Virus auf eine bestehende HCV-Koinfektion werden auch Effekte des Hepatitis C-Virus auf eine bestehende HIV-Koinfektion beschrieben. Das Hepatitis C-Virus hat möglicherweise einen negativen Einfluss auf die CD4-T-Zell-Erhölung im Anschluss an eine antivirale Therapie (Miller H.F. et al., 2005). Hierzu existieren verschiedene Erklärungsmodelle, wie z.B. ein direkter Effekt

des HCV auf die CD4-Zellapoptose (Nunez M. et al., 2006), Leberzirrhose-assoziierte und HCV-unabhängige Effekte auf die CD4-Zellen (McGovern B.H. et al., 2007) oder eine gesteigerte Immunaktivierung (Kovacs A. et al., 2008). Diese Erklärungsmodelle bzw. die erwähnten HCV-assoziierten Effekte zeigten bisher keine eindeutige klinische Signifikanz, zumal die bisherigen Studien bezüglich eines HCV-induzierten Krankheitsverlaufes bei HIV-Infizierten zu unterschiedlichen Ergebnissen kamen (Sulkowski M.S. et al., 2002; Dorrucchi M. et al., 2004; El-Serag H.B. et al., 2005), so dass die oben erwähnten Erklärungsmodelle eher untergeordnetere Bedeutung zu haben scheinen.

Die bisherige Datenlage suggeriert eher, dass der Haupteffekt von HCV auf die Mortalität bei HIV-koinfizierten Personen eher den akzelerierten Lebererkrankungen mit deren Komplikationen und nicht einer Akzentuierung der HIV-Infektion zuzuordnen zu sein scheint.

1.2. Die HIV-Infektion und Affektionen des Nervensystems

Das HI-Virus gehört zur Gruppe der Retroviren. HI-Viren infizieren die menschlichen T-Helferzellen und zerstören im Verlauf die zelluläre Immunität, was zum klinischen Erscheinungsbild des „Acquired Immunodeficiency Syndrome“ (AIDS) führen kann. Typische opportunistische Infektionen sind die Pneumocystis jirovecii-Pneumonie, Pilz- und Mykobakterien-Infektionen sowie Cytomegalie-Virus (CMV) - und andere Virusinfektionen. Die HI-Viren gehören zur Gruppe der RNS-Viren, die ihre genetischen Informationen in der Wirtszelle mit Hilfe eines speziellen Enzyms, der reversen Transkriptase, in DNS umschreiben (Retroviren) und diese in das Genom der Wirtszelle als „Provirus“ einbauen.

Bisher wurden die Virusstämme HIV-1 und HIV-2 entdeckt, von beiden gibt es mehrere Unterstämme. Ein wirksamer Impfstoff konnte bisher für keines der beiden Viren gefunden werden, da sich die molekulare Struktur auf der Virushülle, die das Antigen darstellt, immer wieder verändert.

Das HI-Virus ist darüber hinaus der Gruppe der Lentiviren zuzuordnen, welche alle neurotrop sind (Kanzer M.D., 1990). Daraus lässt sich schließen, dass bei HIV-

Erkrankten nicht nur die Effekte des Virus auf das Immunsystem, sondern auch die Wirkung auf das Nervensystem eine wichtige Rolle im Krankheitsverlauf spielen.

Das HI-Virus kann zu einer chronischen viralen Infektion mit einer persistierenden Plasma-Virämie führen. Seit Beginn der HAART („highly active antiretroviral therapy“) –Ära im Jahre 1996 kann das HI-Virus zum größten Teil in seiner Replikation gehemmt, aber nicht eradiziert werden.

Erstmals im Jahre 1986 konnte gezeigt werden, dass das Nukleosidanalogen Zidovudin (AZT, Retrovir®) gegen das HI-Virus wirksam war (Furman P.A. et al., 1986). Allerdings konnte unter einer Monotherapie mit diesem und später neu synthetisierten weiteren Nukleosidanaloga kein wesentlicher Überlebensvorteil gezeigt werden (Volberding P.A. et al., 1994, Hamilton S.D. et al., 1992; CONCORDE 1994).

Erst nach 1995 konnte gezeigt werden, dass Kombinationstherapien aus zwei Nukleosidanaloga der Monotherapie überlegen sind (Delta Coordinating Committee, 1996; Hammer S.M. et al., 1996; Saravolatz L.D. et al., 1996).

Später wurden zudem Proteaseinhibitoren (wie Saquinavir, Ritonavir und Indinavir) und nichtnukleosidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren in Kombination mit den Nukleosidanaloga zur Therapie bei HIV erfolgreich eingesetzt (Cameron D.W. et al., 1997; Mouton Y. et al., 1997). Kürzlich wurden einige Studien zu dem neuen Medikament „Maraviroc“, einem Chemokin-Rezeptor-5-Antagonisten, veröffentlicht, die vielversprechende Ergebnisse bei vorbehandelten Patienten mit Nachweis von bestimmten Medikamenten-Resistenzen zeigen konnten (Armstrong-James D. et al., 2010; Nozza S. et al., 2010). Auch Integrasehemmer, wie das „Raltegravir“ werden inzwischen erfolgreich eingesetzt (Lennox J.L. et al., 2009; Eron J.J. et al., 2010).

Die Behandlung mit HAART sollte neben der Hemmung der Plasma-Virusreplikation auch das Erscheinen bzw. Fortschreiten von neurologischen Begleiterkrankungen durch HIV beeinflussen. Manche Studien konnten zeigen, dass der Einsatz von HAART in einem frühen Krankheitsstadium mit einem besseren neurologischen Outcome vergesellschaftet sein kann (Tozzi V. et al., 2007; Marcondes M.C.G. et al., 2009).

Die HIV-Erkrankung wird in verschiedene Stadien nach den Richtlinien des Centers for Disease Control (CDC) eingeteilt, welche zuletzt im Jahre 1993 aktualisiert wurden. Die Stadieneinteilungen sind der Tabelle 1 zu entnehmen.

	Klinische Kategorie		
Laborkategorie	A	B	C
CD4+-Helferhelfen/ μ l Blut	asymptomatisch	Symptome, kein AIDS	Symptome, AIDS
≥ 500	A1	B1	C1
200-499	A2	B2	C2
< 200	A3	B3	C3

Tabelle 1: CDC-Klassifikation der HIV-Erkrankung, 1993

Es ist gut beschrieben, dass HIV sehr früh während des individuellen Infektionsverlaufes ins ZNS eindringt (Gray F. et al., 1996). Die Effekte von HIV auf das ZNS können unterschiedlich sein und auch bei klinisch asymptomatischen Patienten verschiedene kognitive, motorische und emotionale Domänen betreffen (Janssen R.S. et al., 1991). Dementsprechend werden eine Vielfalt von etablierten neuropsychologischen Tests angewendet, um relevante Abnormalitäten zu entdecken (Atkinson J.H. et al., 1988; Deutsch R. et al., 2001; Ellis R.J. et al., 1997; Gonzalez R. et al., 2003; Grant I. et al., 1992; McArthur J.C. et al., 1989; Sacktor N. et al., 2002; Garvey L.J. et al., 2009).

Bereits geringe motorische Defizite sind von größter Bedeutung für den einzelnen Patienten. Große amerikanische (Sacktor N.C. et al., 1996) und europäische (Arendt G. et al., 1994) Studien konnten unabhängig voneinander zeigen, dass diese Störungen quantifiziert werden und dann die späteren AIDS-Manifestationen, HIV-assoziierte Demenz und sogar den Tod des Patienten vorhersagen können.

Ein ZNS-Befall durch das HI-Virus tritt meist unter dem Bild eines progredienten dementiellen Krankheitsbildes in Erscheinung. Hierzu gehören kognitive Defizite, Verhaltensauffälligkeiten, extrapyramidale Symptome sowie Störungen der Bahnen in den Tractus corticospinales. Bei wenigen Patienten manifestiert sich die HIV-Infektion sogar primär mit einer HIV-Enzephalopathie (Navia B.A. and Price R.W., 1987). Daneben kann das HI-Virus auch das periphere Nervensystem befallen. Viele

historische, aber auch sehr aktuelle Untersuchungen konnten zeigen, dass Polyneuropathien (PNP) in allen Stadien der HIV-Infektion nachgewiesen werden können (Navia B.A. et al., 1986b, Bailey R.O. et al., 1988; Barohn R.J. et. al., 1993; Dalakas M.C. and Pezeshkpour G.H., 1988; Leger J.M. et al., 1989; Miller R.G., 1991; Miller R.G. et al., 1988; Snider W.D. et al., 1983; So Y.T. et al., 1988, Ellis R.J. et al., 2010).

Subklinische Affektionen des Nervensystems durch das HI-Virus können mittels bestimmter etablierter Methoden verlässlich nachgewiesen werden.

Seit 1987 werden in der Spezialambulanz für HIV-Infizierte an der Düsseldorfer Universitäts-Klinik für Neurologie mit einer motorischen Testbatterie bei neurologisch asymptomatischen HIV-Infizierten subklinische motorische Veränderungen untersucht (Arendt G. et al., 1989; Arendt G. et al., 1990a).

Des Weiteren ist es möglich, auch neuropsychologische Auffälligkeiten bei klinisch asymptomatischen HIV-Infizierten zu erkennen. Diese Testbatterie umfasst die prämorbid Intelligenz, Aufmerksamkeit, geschwindigkeitsabhängige Leistung, Gedächtnis, Sprach- und Visuperzeption, Abstraktionsfähigkeit, strukturelle Fähigkeiten und psychiatrische Auffälligkeiten. Die kognitiven Veränderungen bei HIV-Infizierten scheinen unabhängig von der individuellen Persönlichkeit und der aktuellen Aufmerksamkeit oder Stimmungsschwankungen messbar zu sein (Kovner R. et al., 1989; Cysique L.A. et al., 2010).

1.3. Die Hepatitis C-Infektion und Affektionen des Nervensystems:

Die Hepatitis C-Viren gehören zur Gruppe der Flaviren. 1988 wurde das zuvor als Erreger der Non-A-Non-B -Hepatitis klassifizierte Hepatitis C-Virus entdeckt. Das HCV kann chronisch persistieren, dies wird auf die hohe Mutabilität und somit dem erschwerten Erkennen durch die Immunabwehr zurückgeführt. Es sind bislang 6 Genotypen und ca. 50 Subtypen bekannt (Chen S.L. et al., 2006).

Neuere Schätzungen gehen von einer weltweiten Prävalenz der HCV-Infektion von ca. 2,2% aus, was etwa 130 Millionen Menschen entspricht (Alter M.J., 2007).

In vielen europäischen Ländern wird die Prävalenz mit 0,5 bis 2 % angegeben. (www.who.int). Da die akute Infektion häufig asymptomatisch verläuft, gibt es keine genauen Zahlen zur Inzidenz.

Eine Impfung ist derzeit nicht möglich. Ein wichtiger Grund dafür ist, dass das Virus sehr mutagen ist. Bei etwa 40% der Infizierten kommt es zu einer Ausheilung, die anderen werden zu chronischen Virusträgern. Ungefähr 20% der chronischen Virusträger entwickeln im Laufe ihre Lebens eine Leberzirrhose, von denen wiederum etwa 20% ein Leberkarzinom entwickeln können (Chen S.L. et al., 2006).

Die Prävalenz einer Kryoglobulinämie bei HCV-infizierten Patienten liegt bei 2% bis 66% (Cacoub P. et al., 2000; Parise E.R. et al., 2007). Kryoglobuline sind monoklonale oder polyklonale Immunglobuline, die unter einer Temperatur von 37°Celsius präzipitieren. Durch Ablagerung von zirkulierenden Immunkomplexen in Blutgefäßen kann eine Kryoglobulinämie bei 15% der Betroffenen zu einer systemischen Vaskulitis führen (Galossi A. et al., 2007). Einige Autoren beschreiben die Kryoglobulinämie als einen der wichtigsten ursächlichen Faktoren für die periphere Neuropathie und zerebrale Ischämiezeichen bei HCV-infizierten Patienten (Khella et al., 2002; Galossi A. et al., 2007).

HCV kann nicht nur im Liquor (Morsica G. et al., 1997) von HCV-infizierten Patienten nachgewiesen werden, sondern sich auch im ZNS vermehren (Radkowski M. et al., 2002; Forton D.M. et al., 2004; Fishman S.L. et al., 2008). Neuere Untersuchungen konnten bei postmortalen Hirngewebsanalysen bei HCV-infizierten Patienten HCV-RNA in Makrophagen und Astrozyten nachweisen (Letendre S. et al., 2007; Wilkinson J. et al., 2008). Es verwundert daher nicht, dass die chronische Hepatitis C-Infektion zu kognitiven und psychiatrischen Beeinträchtigungen führen kann (Forton D.M. et al., 2002; Hilsabeck R.C. et al., 2002; Kramer L. et al., 2002; Forton D.M. et al., 2003; Cherner M. et al., 2005; Libman H. et al., 2006, Weissenborn K. et al., 2009). Kognitive Domänen, die als besonders betroffen bei HCV beschrieben sind, umfassen Aufmerksamkeit und psychomotorische Geschwindigkeit.

Das Hepatitis C-Virus kann eradiziert werden (Therapie mit Interferon, pegyliertes (PEG)-Interferon, Ribavirin). Thein et al. konnten 2007 zeigen, dass eine HCV-Virus-Suppression mittels einer Eradikationstherapie aus PEG-Interferon und Ribavirin zu einer Verbesserung von kognitiven Funktionen führen kann (Thein H.H. et al., 2007), was die These der HCV-induzierten Störungen des Nervensystems unterstützen

würde. Das genaue Muster der HCV-induzierten zerebralen Affektionen ist jedoch weiterhin unklar.

1.4. Fragestellung:

Eine klinische Studie an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf befasst sich seit Ende der 80er Jahre des vergangenen Jahrhunderts mit den Auswirkungen der HIV-Infektion auf das zentrale Nervensystem. Es werden unter anderem spezielle elektrophysiologische und psychometrische Tests durchgeführt.

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit der Frage, ob die Hepatitis C-Koinfektion bei HIV-Infizierten quantifizierbare Störungen des zentralen Nervensystems zusätzlich zu den bekannten HIV-assoziierten Veränderungen verursacht.

Elektrophysiologische Tests, insbesondere die Untersuchung der schnellstmöglichen alternierenden Zeigefingerbewegungen (MRAM = „most rapid alternating movement“) sowie der schnellstmöglichen isometrischen Zeigefingerextension (MRC = „most rapid contraction“) (Arendt et al. 1990, Arendt et al. 1992) charakterisieren subklinische neurologische Defizite.

Es wurde der potentielle Einfluss von HIV- und HCV-Koinfektionen im Vergleich zu HIV-infizierten ohne HCV-Infektion auf verschiedene neuropsychologische Leistungen bzw. Symptome untersucht wie Aufmerksamkeit, Gedächtnis, Konstruktivität, depressive Verstimmung, eigenanamnestische somatische sowie psychiatrische Beschwerden und den Einfluss auf die psychomotorische Schnelligkeit untersucht.

Standardisierte psychometrische sowie psychomotorische Erstuntersuchungen von HIV-positiven sowie HIV- und HCV-koinfizierten Patienten wurden statistisch ausgewertet und mit Ergebnissen von gesunden Probanden verglichen.

Ziel war es, frühe zerebrale Veränderungen bei klinisch asymptomatischen HIV- und HCV- koinfizierten Patienten zu detektieren bzw. für beide Patientengruppen typische Befundmuster zu finden.

2. MATERIAL UND METHODEN:

2.1. Studienpopulation:

Seit 1987 wird in der HIV-Ambulanz der Neurologischen Klinik an der Heinrich Heine Universität Düsseldorf eine immer größer werdende Kohorte von HIV-positiven Patienten untersucht und verfolgt. Bis zum 31.12.2009 wurden insgesamt 3787 verschiedene Patienten klinisch-neurologisch, neuropsychologisch und elektro-physiologisch untersucht. Aus diesen Patienten wurden alle HIV-positiven Patienten, die via Polymerase-Kettenreaktion (PCR) auch positiv für eine Hepatitis C-Infektion getestet wurden, definiert mit einer Anzahl von n=43. Als Kontrollgruppe dienten 43 HIV-positive, alters- und geschlechtsgematchte Patienten ohne Hepatitis C-Infektion. Die demographischen Daten der Patienten zum Zeitpunkt ihrer Erstvorstellung sind zusammengefasst in Tabelle 2 aufgeführt.

	HIV-1 (+) HCV (-) n = 43 Patienten	HIV-1 (+) HCV (+) n = 43 Patienten
Geschlecht (männlich/weiblich)	28 / 15	28 / 15
Alter (Mittelwert \pm SD)	38,0 \pm 8,1	37,4 \pm 7,8
Dauer der HIV + (Monate)(Mittelwert \pm SD)	66,7 \pm 51,9	84,6 \pm 67,5
Infektionsweg:		
Homo-/bisexuell	n = 4	n = 4
i.v. Drogenkonsum	n = 27	n = 27
Hämophilie	n = 7	n = 7
Heterosexuell	n = 5	n = 5
non-AIDS Stadien	n = 24	n = 18
AIDS Stadien	n = 19	n = 25
CD4+ Zellzahl / μ l	357 \pm 296	326 \pm 246
HIV-1 Plasma Viruslast (log)	2,5 \pm 2,3	2,4 \pm 2,1
AST (U/l) (Normal < 17 U/l)	18 \pm 9	32 \pm 25
ALT (U/l) (Normal < 23 U/l)	19 \pm 11	38 \pm 35
Antiretrovirale Therapie:		
unbehandelt	n = 18	n = 12
Nucleosid-Analoga	n = 16	n = 13
HAART	n = 9	n = 18
Klinische Erscheinungen:		
HIV-1 assoziierte Demenz	n = 0	n = 0
ZNS opportunistischer Infekt	n = 0	n = 0
ZNS Lymphome	n = 0	n = 0
Periphere Neuropathie	n = 2	n = 7

Tabelle 2: Epidemiologische Daten aller Patienten, Mittelwert \pm Standardabweichung (SD)

HIV-positive Patienten wurden in non-AIDS und AIDS-Stadien eingeteilt entsprechend der aktualisierten Klassifikation des Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (CDC, 1993), siehe Tabelle 1.

Die Art der antiretroviralen Therapie (ART) zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung wurde dokumentiert als: unbehandelt, eine Kombination aus 2 Nukleosidanaloga, oder hoch aktive antiretrovirale Therapie (HAART).

Patienten mit einer HIV-assoziierten Demenz entsprechend klinisch definierten Kriterien (Janssen R.S. et al., 1991), mit einem durch eine stereotaktischen Hirnbiopsie gesicherten primären ZNS-Lymphom oder mit klinischen oder radiologischen Zeichen einer opportunistischen ZNS-Infektion sowie Patienten mit einer Leberzirrhose und einer hepatischen Enzephalopathie wurden in der vorliegenden Untersuchung ausgeschlossen, um jegliche Interferenz zwischen diesen ZNS-Erkrankungen und der Testleistung auszuschließen.

Die Hepatitis C-Infektion wurde durch einen positiven HCV-Antikörper-Befund und durch einen positiven HCV-PCR-Nachweis diagnostiziert. Alle Patienten waren für das Hepatitis B surface (HBs) -Antigen negativ. Somit stellte die Hepatitis B-Infektion keinen Störfaktor dar.

Entsprechend des Child-Pugh Score (Pugh R.N., 1973) zur Einteilung der klinischen Stadien der Leberzirrhose, welche in Tabellen 3 a und b dargestellt ist, wurde die Leberfunktion bei allen Patienten mittels Serum-Albumin, Bilirubin, Prothrombin-Zeit, und Standard-Tests für die hepatische Enzephalopathie beurteilt. Ammoniak-Spiegel wurden nicht routinemäßig gemessen. In den Ultraschall-Untersuchungen konnten keine Zeichen einer Leberzirrhose oder portalen Hypertension nachgewiesen werden. Eine entsprechend dem Child-Pugh-Score relevante Leberzirrhose konnte somit ausgeschlossen werden, so dass keine Wechselwirkung mit einer potentiellen hepatischen Enzephalopathie in dieser Untersuchung bestand. Leberbiopsien wurden nicht routinemäßig durchgeführt.

Befund	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte
Quick oder alternativ INR			
Quick (%)	>70	70-40	<40
INR	<1,7	1,7-2,3	>2,3
Albumin (g/dl)	>3,5	3,5-2,8	<2,8
Bilirubin in mg/dl	<2	2-3	>3
Aszites	nicht vorhanden oder nur gering	mäßig, gut therapierbar	massiv, therapieresistent
Hepatische Enzephalopathie (Grad)	0	I-II	III-IV
Punkte	Stadium		
Bis 7	A (gute Leberfunktion)		
8-10	B (mäßige Leberfunktion)		
>11	C (geringe Leberfunktion)		

Tabelle 3 a und b: Es wird anhand von fünf Kriterien (drei Laborwerte und zwei klinische Befunde) eine Gesamtpunktzahl erstellt, wobei jeweils 1-3 Punkte vergeben werden und dann die Einteilung in die Child-Pugh-Stadien A-C anhand der Punktzahl vorgenommen.

Den Patienten wurde nach zuvor erteiltem Einverständnis der Mehrfachwortwahltest Form-b (MWT-b) (Merz J. et al., 1975) - vorwiegend verbale Intelligenz testend- und der Standard-Progressive-Matrizen test nach Raven (Raven J.C., 1938) in der deutschen Version- non-verbale Fähigkeiten untersuchend- vorgelegt. Der MWT-b dient der Abschätzung des prä-morbiden Intelligenzniveaus, wohingegen der Standard-Progressive-Matrizen test die praktische und somit aktuell verfügbare Intelligenz bestimmt. Eine Abweichung in den Ergebnissen von MWT-b und Raven von mehr als 10 Rohpunkten wurde als testpsychometrischer Hinweis auf einen dementiellen Prozeß gewertet.

Alle Patienten durchliefen zudem neuropsychologische Tests und elektrophysiologische Messungen Basalganglien-vermittelter motorischer Funktionen.

2.2. Elektrophysiologisch-motorische Testbatterie:

Die elektrophysiologische Testbatterie beschreibt verschiedene Aspekte der Feinmotorik bei definierten Erkrankungen der Basalganglien wie Morbus Parkinson (Hefter H. et al., 1989), Morbus Wilson (Hefter H. et al., 1993), Chorea Huntington (Hefter H. et al., 1987) oder der HIV-Infektion des ZNS (Arendt G. et al., 1990; Arendt G. et al., 1992).

Die 4 folgenden Parameter sind bei diesen Erkrankungen unterschiedlich betroffen. Die gesamte Testbatterie wurde in dieser Arbeit bei HIV-Patienten angewandt, um potentiell vorhandene, geringe, motorische Defizite zu ermitteln. Um jeglichen Lerneffekt auszuschließen, wurden nur die Ergebnisse der jeweils ersten Testserie analysiert.

1. Posturale Tremoranalyse

Für die posturale Tremoranalyse der ausgestreckten Hände wurde abwechselnd zunächst auf dem Zeigefingernagel der rechten, dann der linken Hand des Patienten ein Leichtgewicht-Akzelerometer (PCB 308 B) fixiert. Für die Tremorpeakfrequenz (TPF) mussten die Patienten ihre Arme in einer horizontalen Position für 25 Sekunden mit komplett pronierten Unterarmen und mit völlig ausgestreckten Fingern halten. Eine Spektralanalyse wurde offline ausgeführt, mit der Frequenz des dominanten Peaks des mittleren Spektrums, die als TPF definiert wurde. Zur off-line stattfindenden Auswertung der Registrierung wurde der gesamte aufgezeichnete Zeitraum in 8 gleichlange, einander nicht überlappende Segmente unterteilt. Anschließend wurde für jedes Segment eine Frequenzanalyse mit einer automatisierten Fourier-Transformation (Spike 2 Software, Science Products GmbH, Frankfurt a.M.) durchgeführt. Die daraus resultierenden 8 Frequenzspektren wurden gemittelt; die dominierende Frequenz wurde als Tremor-Peak Frequenz (TPF) bezeichnet (Hefter H. et al., 1987b).

2. Messung der schnellstmöglichen alternierenden Zeigefingerbewegungen

Nachdem die Signalverstärkung im Vergleich zur Tremoranalyse um den Faktor 100 reduziert wurde, erfolgte mit demselben Akzelerometer nach Messung der TPF die Messung der schnellstmöglichen, alternierenden Zeigefingerbewegungen (MRAM = most rapid alternating movements). Dazu sollte der Patient seinen Unterarm auf eine

Armlehne auflegen und mit der jeweils nicht zu untersuchenden Hand das Handgelenk der anderen Hand fixieren. Der zu untersuchende Zeigefinger blieb ausgestreckt. Die Patienten mussten dann den Zeigefinger im Metacarpophalangeal-Gelenk so schnell wie möglich über ca. 34 Sekunden beugen und strecken. Die Maximalfrequenz wurde dabei in der Regel in den ersten Sekunden nach Start der Messung erreicht. Ähnlich wie bei der Tremoranalyse wurde auch hier das gesamte Aufzeichnungsintervall in 16 sich nicht überlappende Segmente unterteilt, die dann einzeln spektralanalysiert wurden. Die Frequenzen der jeweils in den einzelnen 16 Spektren dominierenden Peaks wurden berechnet; der größte dieser Peaks wurde als Maximalfrequenz der alternierenden Zeigefingerbewegungen gewertet.

3. Messung der schnellstmöglichen isometrische Zeigefingerextensionen

Zur Bestimmung der schnellstmöglichen, isometrische Zeigefingerextensionen (MRC = most rapid contractions) wurde zunächst der rechte, dann der linke Zeigefinger bis zum Fingermittelgelenk in einen Ring mit variablem Durchmesser gesteckt und dort durch Verringerung des Durchmessers fixiert. Der Ring war mit einem bidirektionalen Kraftaufnehmer verbunden. Dem Patienten wurde über Kopfhörer eine Minute in unregelmäßigen Abständen ein 50 ms langer Ton dargeboten, durch den zugleich die Datenaufzeichnung gestartet wurde. Auf dieses Signal hin sollte der Patient eine schnellstmögliche Extensionsbewegung des Zeigefingers durchführen.

Mit 1 kHz wurde das hierbei entstehende Signal über eine Sekunde aufgezeichnet. Dabei war es dem Patienten möglich, bei stets maximaler Kontraktionsgeschwindigkeit die Kraftamplitude zu variieren. Für jede einzelne Kontraktionskurve wurde in der Auswertung das Zeitintervall zwischen dem Startsignal und dem Beginn der Kontraktion, die Reaktionszeit (RT) und die Zeit zwischen Beginn der Kontraktion des Musculus extensor indicis und dem Zeitpunkt der maximalen Kontraktion, die Kontraktionszeit (CT), bestimmt.

Die Normwerte für die motorische Testbatterie wurden durch Untersuchungen an 98 HIV- und HCV-seronegativen gesunden Probanden mit vergleichbarer Alters- und Geschlechtsverteilung ermittelt (von Giesen et al., 1994).

Bei HIV-positiven Patienten werden diese Tests nicht durch i.v. Drogengebrauch (von Giesen et al., 1994), Verlangsamung der peripheren Nervenleitgeschwindigkeit (von

Giesen et al., 2002) oder depressive Verstimmungen (von Giesen et al., 2001) beeinflusst.

2.3. Neuropsychologische Tests:

Hier kamen verschiedene standardisierte Tests zum Einsatz, die im folgenden Text erklärt werden.

1. Intelligenzquotient (IQ)-Tests (MWT-b und Raven-Test):

Im Rahmen der Erstuntersuchung wurden zwei standardisierte IQ-Tests durchgeführt. Der Mehrfachwortauswahl-Test (MWT-b) (Lehrl S. et al., 1995) wurde benutzt, um die prämorbid verbale Intelligenz zu bewerten. Der Raven Progressive Matrizen Test (Raven J. 2000) wurde verwendet, um die aktuelle, nicht-verbale Intelligenz zu erfassen. Es wurden immer beide Intelligenzquotienten ermittelt.

2. Arbeitsgemeinschaft für Methodik und Dokumentation in der Psychiatrie (AMDP)-System:

Das „Arbeitsgemeinschaft für Methodik und Dokumentation in der Psychiatrie (AMDP)-System“ (AMDP. 1997) beschreibt und wertet eigenanamnestische Beschwerden in 7 psychiatrischen und 6 körperlichen Items aus. Jeder einzelne Parameter ist in Tabelle 5 aufgeführt. Gemäß den Patientenangaben wurde ein Punktwert für jeden Parameter festgelegt, (z.B. Schlafstörungen) entsprechend einer Skala für normal (0) oder gestört (gering [1], mäßig [2] oder schwer [3]).

AMDP Psychiatrische items	AMDP Somatische items
Bewusstsein	Schlafstörungen
Orientierung	Esstörungen
Kognitive Störung	Gastrointestinale Symptome
Formal-gedankliche Störung	Kardiorespiratorische Symptome
Inhaltlich-gedankliche Störung	Vegetative Symptome
Affektive Störung	Andere Symptome
Antrieb	

Tabelle 5: AMDP-System

3. Hamilton Depression (HAM-D) Rating Skala:

Um depressive Symptome zu ermitteln, wurde die Hamilton-Depression Rating-Skala (Hamilton M. 1969) benutzt, welche aus einem halbstrukturierten Interview besteht, um 21 unterschiedliche Symptome bzw. Symptomkomplexe mit der Vergabe von Punkten auszuwerten. Mit Hilfe einer Punkteskala von 0 bis 4 bzw. 0 bis 2 wurde beurteilt, wie schwer ein bestimmtes Symptom ausgeprägt ist. Ein Resultat von 15 bis 18 wurde als milde bis mittelschwere Depression gewertet. Schwer depressive Patienten erreichen üblicherweise einen Wert von 25 oder mehr. Die 21 erfragten Symptome sind in Tabelle 6 aufgeführt.

HAM-D Rating Skala	
1. Depressive Stimmung	12. Gastrointestinale Symptome
2. Schuldgefühle	13. Allgemeine körperliche Symptome
3. Suizidgedanken	14. Genitale Symptome
4. Einschlafstörungen	15. Hypochondrie
5. Durchschlafstörungen	16. Gewichtsverlust
6. Späte Durchschlafstörungen	17. Krankheitseinsicht
7. Arbeit und Aktivität	18. Tägliche Änderung
8. Psychomotorische Verlangsamung	19. Depersonalisierung und Derealisierung
9. Agitation	20. Paranoide Symptome
10. Psychische Ängste	21. Obsessive und zwanghafte Symptome
11. Somatische Ängste	

Tabelle 6: HAM-D Rating Skala

4. Der Syndrom-Kurztest (SKT):

Der Syndrom-Kurztest (SKT) (Kim Y.S. et al., 1993; Overall J.E. et al., 1992) ist eine kurze neuropsychologische Testbatterie bestehend aus 9 Leistungs-Untertests, die 2 unabhängige Faktoren definieren: Gedächtnis und Aufmerksamkeit.

Es werden 15 Minuten zur Ausführung benötigt, der Test besitzt 5 parallele Formen. Individuelle Ergebnisse des SKT wurden Alter und IQ angepasst und in 4 Ergebnis-

Kategorien eingeteilt: 0 (Normal), 1 (Leicht), 2 (Mäßig), oder 3 (Schwere Störungen des Gedächtnisses und der Aufmerksamkeit).

5. HIV-Demenz-Skala (HDS):

Schließlich wurde noch die HIV-Demenz-Skala (HDS) (Power C. 1995) bei allen Patienten angewandt. Diese umfasst 4 Aufgaben, die die Bereiche Gedächtnis (wiederholen von 4 Begriffen/alle 5 Minuten), Aufmerksamkeit (antisakkadische Augenbewegungen), psychomotorische Geschwindigkeit (zeitlich reguliert geschriebenes Alphabet) und Konstruktion prüfen sollen. Bei letzterem wird der Patient aufgefordert, einen 3-dimensionalen Würfel, der als Vorlage demonstriert wird, in der ihm schnellstmöglichen Zeit zu kopieren. Die Würfel-Kopiezeit wurde mit einer Stoppuhr festgehalten und ausgewertet. Hierfür konnten max. 2 Punkte erzielt werden. Für die Gedächtnis-Aufgabe können für 4 erinnerte Worte maximal 4 Punkte erzielt werden, bei der psychomotorischen Geschwindigkeitsaufgabe max. 6 Punkte und bei der Aufmerksamkeitsaufgabe max. 4 Punkte, so dass insgesamt ein Punktescore von 16 Punkten erreicht werden konnte.

2.4. Statistische Analyse:

Die statistischen Berechnungen wurden mit dem kommerziell erhältlichen Software-Paket Statview for Windows Version 5.0.1 (SAS Institut Inc., 1998, Cary, NC, USA) durchgeführt. Absolute Zahlen wurden für definierte Bedingungen bestimmt.

Beschreibende Statistiken beruhen auf demographischen Daten der Ausgangs-Untersuchung. Für parametrische Daten wurde ANOVA benutzt, um signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen zu prüfen. Der Scheffe F-Test wurde benutzt, um die post-hoc Signifikanz zu testen. Kontingenz-Tafeln wurden benutzt, um nominale Parameter zu prüfen. Ein p-Wert von $< 0,05$ wurde als signifikant gewertet.

3. ERGEBNISSE:

3.1. Epidemiologie:

Die demographischen Daten aller eingeschlossenen Patienten sind in Tabelle 2 a aufgeführt. Die Geschlechtsverteilung in den Gruppen der HIV- HCV-koinfizierten Patienten und der HIV-positiven Patienten ohne HCV-Infektion war identisch, in beiden Gruppen wurden 28 Männer und 15 Frauen untersucht, wie Tabelle 7 zu entnehmen ist.

	HIV+/HCV-	HIV+/HCV+	Summe
Männlich	28	28	56
Weiblich	15	15	30
Summe	43	43	86

Tabelle 7: Geschlechtsverteilung in den Gruppen

Der Altersdurchschnitt in der HIV-positiven Gruppe ohne HCV-Infektion betrug 38,0 Jahre (Standardabweichung $\pm 8,1$), in der koinfizierten Gruppe betrug dieser 37,4 Jahre (Standardabweichung $\pm 7,8$). Es lag hier mit einem p-Wert von 0,7469 kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen vor. Die Dauer der HIV-Seropositivität lag in der HIV-positiven Gruppe ohne HCV-Infektion bei 66,7 Monaten (Standardabweichung $\pm 51,9$), in der koinfizierten Gruppe bei 84,6 Monaten (Standardabweichung $\pm 67,5$). Auch hier ergab sich mit einem p-Wert von 0,1719 kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Der Infektionsweg wurde für die Kontrollgruppe identisch gewählt, wie in Tabelle 8 zu sehen ist. In beiden HIV-Gruppen hatten 27 Personen HIV über einen intravenösen (i.v.) Drogenkonsum aquiriert. Diese stellten auch die Mehrheit in den jeweiligen Gruppen dar.

	Homo	Hetero	Hämophilie	i.v. Drogenkonsum	Summe
HIV+/HCV-	4	5	7	27	43
HIV+/HIV+	4	5	7	27	43
Summe	8	10	14	54	86

Tabelle 8: Verteilung der Risikogruppen

Die Patienten wurden in beiden Gruppen in non-AIDS und AIDS-definierte Stadien eingeteilt, wie Tabelle 9 zu entnehmen ist. In der HIV-positiven Gruppe ohne HCV-Infektion waren 21 Patienten einem AIDS-definierten Stadium zuzuordnen, in der koinfizierten Gruppe dagegen 24 Patienten. Den non-AIDS-Stadien waren in der HIV-positiven Gruppe ohne HCV-Infektion 22 Patienten und in der koinfizierten Gruppe 19 Patienten zugeteilt. Zwischen den Gruppen ergab sich mit einem p-Wert von 0,2808 kein signifikanter Unterschied.

	AIDS-Stadien	Non-AIDS-Stadien	Summe
HIV+/HCV-	21	22	43
HIV+/HCV+	24	19	43
Summe	45	41	86

Tabelle 9: Verteilung der AIDS- und Non-AIDS-Stadien

Die beiden Patientengruppen unterschieden sich nicht wesentlich in ihrer Verteilung auf die entsprechenden CDC-Stadien, wobei die HIV- und HCV-koinfizierte Gruppe mit 11 Patienten etwas mehr Patienten im Stadium C3 nach CDC aufwies als die HIV-positive Kontrollgruppe mit 7 Patienten, wie in Tabelle 10 aufgeschlüsselt wird.

	A1	A2	A3	B1	B2	B3	C2	C3	Summe
HIV+/HCV-	7	10	5	1	4	8	1	7	43
HIV+/HCV+	7	8	5	1	3	7	1	11	43
Summe	14	18	10	2	7	15	2	18	86

Tabelle 10: Verteilung der Patienten auf die CDC-Stadien

Die CD4-Zellzahl betrug in der HIV-infizierten Gruppe ohne HCV-Infektion 357/ μ l (Standardabweichung \pm 296) und in der koinfizierten Gruppe 326/ μ l (Standardabweichung \pm 246). Zwischen den Gruppen bestand mit einem p-Wert von 0,6113 kein signifikanter Unterschied.

Die logarithmische Plasma-Viruslast für HIV betrug 2,5 (Standardabweichung \pm 2,3) und in der koinfizierten Gruppe 2,4 (Standardabweichung \pm 2,1). Mit einem p-Wert von 0,8317 bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen.

Die Patienten wurden auch hinsichtlich ihrer medikamentösen Therapie der HIV-Infektion, d.h. der Art der antiretroviralen Therapie (ART) unterteilt, wie man in Tabelle 11 sehen kann. In der HIV-infizierten Gruppe ohne HCV-Infektion waren 11 Patienten mit einer HAART, 12 Patienten mit einer Kombination aus 2 Nukleosidanaloga behandelt und 20 Patienten waren unbehandelt. In der koinfizierten Gruppe wurden 17 Patienten mit HAART und 13 Patienten mit einer Kombination aus 2 Nukleosidanaloga behandelt, 13 Patienten hingegen waren unbehandelt. Ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen bestand mit einem p-Wert von 0,1014 nicht.

	HAART	2 NA	unbehandelt	Summe
HIV+/HCV-	11	12	20	43
HIV+/HCV+	17	13	13	43
Summe	28	25	33	86

Tabelle 11: Verteilung der Therapieformen

Die mittleren Serumwerte für Aspartat-Aminotransferase (AST) und Alanin-Aminotransferase (ALT) waren in allen Gruppen im Vergleich zum Normbereich des hiesigen Zentrallabors erhöht. Der Normbereich für die AST wurde mit < 17 U/L, für die ALT mit < 23 U/l angegeben. Die mittlere AST betrug in der HIV-positiven Gruppe ohne HCV-Infektion 18 U/l (Standardabweichung \pm 9), in der koinfizierten Gruppe lag die mittlere AST deutlich höher bei 32 U/l (Standardabweichung \pm 25). Mit einem p-Wert von 0,0317 lag hier ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen vor. Die mittlere ALT betrug in der HIV-positiven Gruppe ohne HCV-Infektion 19 U/l (Standardabweichung \pm 11), in der koinfizierten Gruppe war die mittlere ALT mit 38 U/l (Standardabweichung \pm 35) deutlich höher. Der Unterschied zwischen den Gruppen wurde mit einem p-Wert von 0,0397 als signifikant gewertet. Quantitative HCV-PCR-Werte waren nur bei 4 Patienten verfügbar und wurden nicht separat erfasst.

	HIV-1 (+) HCV (-) n = 43 Patienten	HIV-1 (+) HCV (+) n = 43 Patienten	t-Test für unverbundene Stichproben oder Kontingenztafel p-Wert
Geschlecht (m/f)	28 / 15	28 / 15	-
Alter (Mittelwert \pm SD)	38,0 \pm 8,1	37,4 \pm 7,8	p= 0,7469
Dauer der HIV + (Monate)(Mittelwert \pm SD)	66,7 \pm 51,9	84,6 \pm 67,5	p= 0,1719
Infektionsweg: Homo-/bisexuell i.v. Drogenkonsum Hämophilie Heterosexuell	n = 4 n = 27 n = 7 n = 5	n = 4 n = 27 n = 7 n = 5	-
non-AIDS Stadien AIDS Stadien	n = 24 n = 19	n = 18 n = 25	p= 0,2808
CD4+ Zellzahl / μ l	357 \pm 296	326 \pm 246	p= 0,6113
HIV-1 Plasma Viruslast (log)	2,5 \pm 2,3	2,4 \pm 2,1	p= 0,8317
AST (U/l) (Normal < 17 U/l) ALT (U/l) (Normal < 23 U/l)	18 \pm 9 19 \pm 11	32 \pm 25 38 \pm 35	p= 0,0317 p= 0,0397
Antiretrovirale Therapie: unbehandelt Nucleosid-Analoga HAART	n = 18 n = 16 n = 9	n = 12 n = 13 n = 18	p= 0,1014
Klinische Erscheinungen: HIV-1 assoziierte Demenz CNS opportunistische Infekt CNS Lymphome Periphere Neuropathie	n = 0 n = 0 n = 0 n = 2	n = 0 n = 0 n = 0 n = 7	- - - -

Tabelle 2a: Epidemiologische Daten aller Patienten, Mittelwert \pm Standardabweichung, p-Wert signifikant bei $p < 0,05$

3.2. Ergebnisse der elektrophysiologisch-motorischen Testung:

Die Normwerte für die motorische Testbatterie wurden durch Untersuchungen an 98 HIV- und HCV-seronegativen gesunden Probanden mit vergleichbarer Alters- und Geschlechtsverteilung ermittelt (von Giesen et al., 1994). Diese sind in der Tabelle 12 aufgeführt.

	Rechts	Links
TPF [Hz]	9,5 ± 2,2	9,4 ± 2,1
MRAM [Hz]	6,5 ± 1,1	5,6 ± 0,9
RT [ms]	146,9 ± 25,0	147,4 ± 25,9
CT [ms]	115,4 ± 20,0	119,6 ± 22,1

*Tabelle 12: Normwerte als Mittelwert ± Standardabweichung angegeben für die elektrophysiologisch-motorische Testbatterie, n=98
TPF=Tremor Peak Frequenz, MRAM= schnellstmögliche alternierende Zeigefingerbewegungen; RT= Reaktionszeit; CT= Kontraktionszeit*

Als Normwertbereich (bei der TPF), bzw. als unterer (bei der MRAM) oder oberer Grenzbereich (bei der RT und CT) wird der jeweilige Mittelwert abzüglich/oder zuzüglich der jeweils zweifachen Standardabweichung gewählt. Es ergeben sich somit folgende Norm- bzw. Grenzwertbereiche:

TPF	Rechts 5,1 – 13,9 Hz.	Links 5,2 – 13,6 Hz.
MRAM	Rechts ≥ 4,3 Hz.	Links ≥ 3,8 Hz.
RT	Rechts ≤ 196,9 ms.	Links ≤ 199,2 ms.
CT	Rechts ≤ 155,4 ms.	Links ≤ 163,8 ms.

3.2.1. Ergebnisse der HIV/HCV-koinfizierten Gruppe

Die Ergebnisse der elektrophysiologisch-motorischen Tests in der HIV- und HCV-koinfizierten Gruppe sind in Tabelle 13 mit Angabe des jeweiligen Mittelwertes in Hertz [Hz] ± Standardabweichung aufgeführt und werden im Folgenden erläutert.

	Rechts	Links
TPF [Hz]	9,0 ± 1,7	8,9 ± 2,2
MRAM [Hz]	5,8 ± 1,4	5,0 ± 1,2
RT [ms]	168,0 ± 67,7	169,1 ± 72,1
CT [ms]	151,2 ± 59,2	167,4 ± 73,4

Tabelle 13: Ergebnisse der HIV/HCV-koinfizierten Gruppe mit n=43 in der motorischen Testbatterie, Mittelwert ± Standardabweichung

Die Ergebnisse für die TPF beider Hände lagen für beide Hände der HIV- und HCV-koinfizierten Patienten im oben angegebenen Normbereich. Die Mittelwerte für die MRAM der rechten Hand sowie die CT beider Hände waren im Vergleich zur Normalgruppe verändert. Die RT beider Hände waren im Vergleich zu gesunden Vergleichsgruppe verlängert.

3.2.2. Ergebnisse der HIV-seropositiven Kontrolle

Die Ergebnisse der elektrophysiologisch-motorischen Tests in der HIV-positiven Gruppe ohne HCV-Infektion sind in Tabelle 14 aufgeführt mit Angabe des jeweiligen Mittelwertes in Hertz [Hz] ± Standardabweichung und werden im Folgenden erläutert.

	Rechts	links
TPF [Hz]	8,5 ± 2,0	8,8 ± 2,5
MRAM [Hz]	5,2 ± 0,9	4,8 ± 0,9
RT [ms]	143,2 ± 31,9	153,0 ± 48,8
CT [ms]	159,7 ± 58,8	163,6 ± 60,8

Tabelle 14: Ergebnisse der HIV-positiven Gruppe ohne HCV mit n=43 in der motorischen Testbatterie, Mittelwert ± Standardabweichung

Auch in der HIV-positiven Kontrollgruppe waren die Ergebnisse für die TPF beider Hände nicht wesentlich verändert. Die Mittelwerte für die MRAM der rechten Hand sowie die CT beider Hände stellten sich in dieser Gruppe ebenfalls pathologisch dar.

3.2.3. Gegenüberstellung der Ergebnisse:

Die beiden Patientengruppen wurden hinsichtlich ihrer Ergebnisse in der motorischen Testbatterie verglichen. Die Ergebnisse für die TPF beider Hände zeigten mit einem p-Wert von 0,2557 bzw. 0,9378 keinen signifikanten Unterschied, wie man in Tabelle 15 sehen kann.

	HIV-1 (+) HCV (-) Patienten	HIV-1 (+) HCV (+) Patienten	t-Test für unverbundene Stichproben p-Wert
Anzahl der Patienten	n = 43	n = 43	-
TPF rechts (Hz)	8,5 ± 2,0	9,0 ± 1,7	0,2557
TPF links (Hz)	8,8 ± 2,5	8,9 ± 2,2	0,9378

Tabelle 15: Vergleich der TPF, Mittelwert ± Standardabweichung, p-Wert signifikant <0,05

Die beiden Patientengruppen zeigten bezüglich der MRAM-Werte beider Hände keinen signifikanten Unterschied, die p-Werte lagen bei 0,0503 bzw. bei 0,4091, wobei der p-Wert für die rechte Hand nur knapp die Signifikanz verfehlte. Dies ist separat in Tabelle 16 aufgeführt.

	HIV-1 (+) HCV (-) Patienten	HIV-1 (+) HCV (+) Patienten	t-Test für unverbundene Stichproben p-Wert
Anzahl der Patienten	n = 43	n = 43	
MRAM rechts (Hz)	5,2 ± 0,9	5,8 ± 1,4	0,0503
MRAM links (Hz)	4,8 ± 0,9	5,0 ± 1,2	0,4091

Tabelle 16: Vergleich MRAM, Mittelwert ± Standardabweichung, p-Wert signifikant <0,05

Die RT-Werte der linken Hand zeigten zwischen den Patientengruppen mit einem errechneten p-Wert von 0,2331 keinen signifikanten Unterschied. Die RT der rechten Hand jedoch war in der koinfizierten Gruppe im Vergleich zur HIV-infizierten Gruppe ohne HCV-Infektion mit einem p-Wert von 0,0330 signifikant verlängert. Dies ist in Tabelle 17 aufgeführt.

	HIV-1 (+) HCV (-) Patienten	HIV-1 (+) HCV (+) Patienten	t-Test für unverbundene Stichproben p-Wert
Anzahl der Patienten	n = 43	n = 43	
RT rechts (ms)	143,2 ± 31,9	168,0 ± 67,7	0,0330
RT links (ms)	153,0 ± 48,8	169,1 ± 72,1	0,2331

Tabelle 17: Vergleich der RT, Mittelwert ± Standardabweichung, p-Wert signifikant <0,05

Die CT beider Hände zeigten zwischen den Patientengruppen mit einem p-Wert von 0,5100 bzw. 0,7982 keinen signifikanten Unterschied, wie Tabelle 18 zu entnehmen ist.

	HIV-1 (+) HCV (-) Patienten	HIV-1 (+) HCV (+) Patienten	t-Test für unverbundene Stichproben p-Wert
Anzahl der Patienten	n = 43	n = 43	
CT rechts (ms)	159,7 ± 58,8	151,2 ± 59,2	0,5100
CT links (ms)	163,6 ± 60,8	167,4 ± 73,4	0,7982

Tabelle 18: Vergleich der CT, Mittelwert ± Standardabweichung, p-Wert signifikant <0,05

Die oben einzeln dargestellten Daten wurden als Übersicht in der Tabelle 19 nochmals zusammengefasst. Hervorgehoben sind die RTs rechts, die als einziger Parameter in der motorischen Testbatterie einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Patientengruppen ergaben.

	HIV-1 (+) HCV (-) Patienten	HIV-1 (+) HCV (+) Patienten	ANOVA p-Wert
Anzahl der Patienten	n = 43	n = 43	
TPF rechts (Hz)	8,5 ± 2,0	9,0 ± 1,7	0,2557
TPF links (Hz)	8,8 ± 2,5	8,9 ± 2,2	0,9378
MRAM rechts (Hz)	5,2 ± 0,9	5,8 ± 1,4	0,0503
MRAM links (Hz)	4,8 ± 0,9	5,0 ± 1,2	0,4091
RT rechts (ms)	143,2 ± 31,9	168,0 ± 67,7	0,0330
RT links (ms)	153,0 ± 48,8	169,1 ± 72,1	0,2331
CT rechts (ms)	159,7 ± 58,8	151,2 ± 59,2	0,5100
CT links (ms)	163,6 ± 60,8	167,4 ± 73,4	0,7982

Tabelle 19: Elektrophysiologisch-motorische Ergebnisse beider Patientengruppen. Alle Werte sind als Mittelwert ± Standardabweichung angegeben. P-Wert signifikant <0,05

Vergleicht man nun die beiden Patientengruppen mit der gesunden Kontrollgruppe mit n= 98 hinsichtlich ihrer Ergebnisse in der motorischen Testbatterie zeigten sich folgende Befunde, die in Tabelle 19a einzeln aufgeführt sind. Die Ergebnisse für die MRAM beider Hände und für die CT beider Hände waren in den Patientengruppen mit einem p-Wert von ≤ 0,0001 hoch signifikant verändert im Vergleich zur Normalgruppe. Die Ergebnisse für die TPF der rechten Hand sowie für die RT beider Hände in den beiden Patientengruppen zeigten mit einem p-Wert <0,05 ebenfalls einen signifikanten Unterschied zur Normalgruppe. Nur die TPF-Werte der linken Hand zeigten in den 3 Gruppen keinen signifikanten Unterschied.

	HIV-1 (-) HCV (-) Kontrolle	HIV-1 (+) HCV (-) Patienten	HIV-1 (+) HCV (+) Patienten	ANOVA p-Wert
Anzahl der Patienten	n = 98	n = 43	n = 43	
TPF rechts (Hz)	9,5 ± 2,2	8,5 ± 2,0 (*)	9,0 ± 1,7	0,0336
TPF links (Hz)	9,4 ± 2,1	8,8 ± 2,5	8,9 ± 2,2	0,0561
MRAM rechts (Hz)	6,5 ± 1,1	5,2 ± 0,9 (*)	5,8 ± 1,4 (*)	< 0,0001
MRAM links (Hz)	5,6 ± 0,9	4,8 ± 0,9 (*)	5,0 ± 1,2 (*)	0,0001
RT rechts (ms)	146,9 ± 25,0	143,2 ± 31,9	168,0 ± 67,7 (*)	0,0083
RT links (ms)	147,4 ± 25,9	153,0 ± 48,8	169,1 ± 72,1 (*)	0,0029
CT rechts (ms)	115,4 ± 20,0	159,7 ± 58,8 (*)	151,2 ± 59,2 (*)	< 0,0001
CT links (ms)	119,6 ± 22,1	163,6 ± 60,8 (*)	167,4 ± 73,4 (*)	< 0,0001

Tabelle 19a: Elektrophysiologisch-motorische Ergebnisse alle eingeschlossenen Patienten. Alle Werte sind als Mittelwert ± Standardabweichung angegeben. Die Ergebnisse, die sich im Scheffé F-Test signifikant von der gesunden Probandengruppe unterscheiden, sind mit () markiert. P-Wert signifikant <0,05*

Zusammenfassend lässt sich folgendes festhalten: Die elektrophysiologisch-motorischen Tests in beiden HIV-positiven Gruppen zeigten signifikante Unterschiede hinsichtlich der MRAMs und CTs beider Hände. Sowohl die HIV- und HCV-koinfizierte Gruppe als auch die HIV-seropositive und HCV-negative Gruppe zeigten signifikant verlangsamte MRAMs und signifikant verlängerte CTs im Vergleich zu der HIV-seronegativen, gesunden Kontrollgruppe. Zwischen beiden HIV-positiven Gruppen gab es jedoch keinen signifikanten Unterschied bezüglich dieser Parameter.

Abbildungen zu den Ergebnissen beider Patientengruppen in der motorischen Testbatterie:

Im Folgenden werden in den Abbildungen 1 bis 4 die zitierten Unterschiede für die RT und CT beider Hände zwischen beiden Patientengruppen graphisch dargestellt.

P= 0,0330

*Abbildung 1: Vergleich der Mittelwerte für RT rechts \pm Standardabweichung
Gruppe 1= HIV+/HCV+; Gruppe 2= HIV+/HCV-*

P= 0,2331

*Abbildung 2: Vergleich der Mittelwerte für RT links \pm Standardabweichung
Gruppe 1= HIV+/HCV+; Gruppe 2= HIV+/HCV-*

P= 0,5100

*Abbildung 3: Vergleich der Mittelwerte für CT rechts \pm Standardabweichung
Gruppe 1= HIV+/HCV+; Gruppe 2= HIV+/HCV-*

P= 0,7982

*Abbildung 4: Vergleich der Mittelwerte für CT links \pm Standardabweichung
Gruppe 1= HIV+/HCV+; Gruppe 2= HIV+/HCV-*

3.3. Ergebnisse der neuropsychologischen Testung:

3.3.1. Ergebnisse der HIV/HCV-koinfizierten Gruppe

Die Ergebnisse in den beiden Intelligenztests zeigten neben insgesamt etwas überdurchschnittlichen Werten einen Unterschied von 11 IQ-Punkten zuungunsten der prämorbid verbalen Intelligenz, wie Tabelle 20 zu entnehmen ist. Dies entspricht einer beginnenden dementiellen Entwicklung.

Intelligenz	Wert
Prämorbid verbale Intelligenz (IQ)	111 ± 14
Aktuelle non-verbale Intelligenz (IQ)	122 ± 11

Tabelle 20: Ergebnisse der beiden Intelligenztest in der HIV+/HCV+-Gruppe, n=43. Ergebnisse sind als Mittelwert ± Standardabweichung angegeben.

Im Arbeitsgemeinschaft für Methodik und Dokumentation in der Psychiatrie (AMDP)-System zeigte sich, dass für keinen Parameter der mittlere Wert von 2 (d.h. mäßig) oder größer erreicht wurde. Die am stärksten veränderten Parameter in dieser Gruppe waren „kognitive Störung“ mit einem mittleren Wert von 0,95, „affektive Störung“ mit einem mittleren Wert von 0,92, „Schlafstörungen“ mit einem mittleren Wert von 1,23 sowie „andere Symptome“ (einschließlich Kopfschmerzen, Rückenschmerzen, Hitze- oder Kältegefühl, schwere Beine) mit einem mittleren Wert von 1,30. Eine Übersicht hierzu ist Tabelle 21 zu entnehmen.

AMDP Psychiatrische items	Punkte
Bewusstsein	0,00 ± 0,00
Orientierung	0,03 ± 0,16
Kognitive Störung	0,95 ± 1,12
Formale gedankliche Störung	0,16 ± 0,37
Ideen-Störung	0,00 ± 0,00
Affektive Störung	0,92 ± 1,02
Antrieb	0,43 ± 0,85
AMDP Somatische items	
Schlafstörungen	1,23 ± 1,25
Ess-Störungen	0,77 ± 1,14
Gastrointestinale Symptome	0,82 ± 0,94
Kardiorespiratorische Symptome	0,80 ± 0,98
Vegetative Symptome	0,75 ± 1,03
Andere Symptome	1,30 ± 1,26

Tabelle 21: Ergebnisse des AMDP in der HIV+/HCV+-Gruppe, n=43. Ergebnisse sind als Mittelwert ± Standardabweichung angegeben.

In der Hamilton Depression (HAM-D)-Rating-Skala erreichten die HIV- und HCV-koinfizierten Patienten einen mittleren Gesamtpunktwert von 6,91, welches kein Hinweis für eine manifeste Depression ist. Nur die einzelnen Ergebnisse für die Bereiche „psychische Ängste“, „sexuelle Störungen“ und „Gewichtsverlust“ wurden aufgeführt in Tabelle 22, die anderen Bereiche werden nicht separat dargestellt.

Hamilton Depressions Skala	Punkte
Gesamtergebnis	6,91 ± 5,69
item 10 „psychische Ängste“	0,09 ± 0,39
item 14 „sexuelle Störungen“	0,03 ± 0,18
item 16 „Gewichtsverlust“	0,59 ± 0,88

Tabelle 22: Ergebnisse der Hamilton Depressions-Skala in der HIV+/HIV+-Gruppe, n=43. Ergebnisse sind als Mittelwert ± Standardabweichung angegeben.

Die Ergebnisse der HIV- und HCV-koinfizierten Gruppe im Syndrom-Kurztest (SKT) waren mit einem Punktwert von 0,00 völlig normal, siehe auch Tabelle 23.

	Punkte
Aufmerksamkeit & Gedächtnis (SKT)	0,00 ± 0,00

Tabelle 23: Ergebnisse des SKT in der HIV+/HCV+-Gruppe, n=43. Ergebnisse sind als Mittelwert ± Standardabweichung angegeben.

HIV/HCV-koinfizierte Patienten erreichten in der HIV-Demenz-Skala einen mittleren Gesamtscore von 11,5 Punkten. In der Schnelligkeitsaufgabe sowie der Gedächtnis-Aufgabe wurden mit einem mittleren Punktwert von 3,4 relativ wenig Punkte erzielt. Die einzelnen Bereiche mit Punkten sind in Tabelle 24 aufgeführt.

HIV Demenz-Skala (HDS)	Punkte
Gesamtergebnis	11,5 ± 3,8
HDS Aufmerksamkeit	3,5 ± 1,2
HDS Psychomotorische Schnelligkeit	3,4 ± 2,9
HDS Gedächtnis	3,4 ± 0,6
HDS Konstruktivität	1,3 ± 1,0

Tabelle 24: Ergebnisse der HIV- Demenz-Skala in der HIV+/HCV+-Gruppe, n=43. Ergebnisse sind als Mittelwert ± Standardabweichung angegeben.

3.3.2. Ergebnisse der HIV-seropositiven Kontrolle

Die HIV-positive Gruppe ohne HCV-Infektion erreichte in den beiden Intelligenztests einen mittleren Wert von 114 bzw. 115, wie in Tabelle 25 dargestellt. Ein relevanter Unterschied zwischen dem verbalen und non-verbalen IQ bestand demnach nicht.

Intelligenz	Wert
Prämorbid verbale Intelligenz (IQ)	114 ± 14
Aktuelle non-verbale Intelligenz (IQ)	115 ± 12

Tabelle 25: Ergebnisse der beiden Intelligenztest in der HIV-positiven Gruppe ohne HCV-Infektion, n=43. Ergebnisse sind als Mittelwert ± Standardabweichung angegeben.

Im Arbeitsgemeinschaft für Methodik und Dokumentation in der Psychiatrie (AMDP)-System zeigte sich, dass für keinen Parameter der mittlere Wert von 2 (d.h. mäßig) oder mehr erreicht wurde. Die am deutlichsten veränderten Bereiche waren auch in dieser Gruppe „affektive Störungen“ mit einem mittleren Wert von 0,98, „Schlafstörungen“ mit einem mittleren Wert von 1,12 und „andere Symptome“ (einschließlich Kopfschmerzen, Rückenschmerzen, Hitze- oder Kältegefühl, schwere Beine) mit einem mittleren Wert von 1,16. Die einzelnen erreichten Punkte für die verschiedenen Bereiche sind in Tabelle 26 dargestellt.

AMDP Psychiatrische items	Punkte
Bewusstsein	0,00 ± 0,00
Orientierung	0,02 ± 0,15
Kognitive Störung	0,84 ± 0,90
Formale gedankliche Störung	0,28 ± 0,63
Ideen-Störung	0,05 ± 0,31
Affektive Störung	0,98 ± 1,04
Antrieb	0,49 ± 0,85
AMDP Somatische items	
Schlafstörungen	1,12 ± 1,12
Ess-Störungen	0,79 ± 1,01
Gastrointestinale Symptome	0,79 ± 0,89
Kardiorespiratorische Symptome	0,70 ± 0,71
Vegetative Symptome	0,77 ± 0,96
Andere Symptome	1,16 ± 1,00

Tabelle 26: Ergebnisse des AMDP in der HIV-positiven Gruppe ohne HCV-Infektion, n=43. Ergebnisse sind als Mittelwert ± Standardabweichung angegeben.

In der Hamilton Depression (HAM-D)- Rating Skala erreichten HIV-positive Patienten ohne HCV-Infektion ein Gesamtergebnis von 6,86, was gegen das Vorliegen einer manifesten Depression spricht. Nur die einzelnen Ergebnisse für die Bereiche „psychische Ängste“, „sexuelle Störungen“ und „Gewichtsverlust“ wurden aufgeführt, wie in Tabelle 27 zu entnehmen ist.

Hamilton Depressions Skala	Punkte
Gesamtergebnis	6,86 ± 4,67
item 10 "psychische Ängste"	0,48 ± 0,83
item 14 "sexuelle Störungen"	0,41 ± 0,78
item 16 "Gewichtsverlust"	0,24 ± 0,64

Tabelle 27: Ergebnisse der Hamilton Depressions-Skala in der HIV-positiven Gruppe ohne HCV-Infektion, n=43. Ergebnisse sind als Mittelwert ± Standardabweichung angegeben.

Im Syndrom-Kurztest zeigten die HIV-positiven/HCV-negativen Patienten mit einem Mittelwert von 0,22 geringe Störungen, wie in Tabelle 28 zu entnehmen ist.

	Punkte
Aufmerksamkeit & Gedächtnis (SKT)	0,22 ± 0,43

Tabelle 28: Ergebnisse des SKT in der HIV-positiven Gruppe ohne HCV-Infektion, n=43. Ergebnisse sind als Mittelwert ± Standardabweichung angegeben.

HIV-positive Patienten ohne HCV-Infektion erzielten in der HIV-Demenz-Skala einen mittleren Gesamtscore von 12,9 Punkten, wobei in der Schnelligkeitsaufgabe mit im Mittel 3,9 Punkten relativ wenige Punkte erzielt wurden. Die einzelnen erzielten Punkte in den 4 Aufgabenbereichen sind in Tabelle 29 dargestellt.

HIV Demenz-Skala (HDS)	Punkte
Gesamtergebnis	12,9 ± 3,4
HDS Aufmerksamkeit	3,5 ± 1,4
HDS Psychomotorische Schnelligkeit	4,1 ± 2,7
HDS Gedächtnis	3,9 ± 0,2
HDS Konstruktivität	1,4 ± 0,9

Tabelle 29: Ergebnisse der HIV- Demenz-Skala in der HIV-positiven Gruppe ohne HCV-Infektion, n=43. Ergebnisse sind als Mittelwert ± Standardabweichung angegeben.

3.3.3. Gegenüberstellung der Ergebnisse

Alle Ergebnisse beider Gruppen sind in Tabelle 30 zusammengefasst.

Sowohl die prämorbid verbale Intelligenz als auch die aktuelle nonverbale Intelligenz unterschieden sich nicht signifikant zwischen den Gruppen. Auffällig war

jedoch, dass in der koinfizierten Gruppe zwischen der prämorbid verbalen Intelligenz mit einem IQ von 111 ± 14 und der aktuellen non-verbalen Intelligenz mit einem IQ von 122 ± 11 eine Differenz von 11 IQ-Punkten lag. Dies konnte in der HIV-seropositiven Gruppe ohne HCV-Infektion nicht nachgewiesen werden.

HIV-positive/HCV-negative Patienten zeigten geringe Störungen (Mittel= 0,22) im Syndrom-Kurztest, dagegen waren diese Werte in der HIV- und HCV-koinfizierten Gruppe normal. Mit einem p-Wert von 0,0344 bestand im SKT ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen.

Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen bei allen AMDP-Items. Die in beiden Gruppen am meisten veränderten Items waren „affektive Störungen“ (0,98 bzw. 0,92), „Schlafstörungen“ (1,12 bzw. 1,23) und „andere Symptome“ (einschließlich Kopfschmerzen, Rückenschmerzen, Hitze- oder Kältegefühl, schwere Beine) (1,16 bzw. 1,30). Für kein Item wurde der mittlere Wert von 2 (d.h. mäßig) erreicht.

Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede im Summenwert (items 1 bis 21) der Hamilton Depressions-Skala. Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen bestanden jedoch für die Items „psychische Ängste“ mit einem p-Wert von 0,0205 sowie „sexuelle Störungen“ mit einem p-Wert von 0,0090, wobei beide Symptome bei den HIV/HCV-koinfizierten Patienten weniger stark betroffen waren. Für das Item „Gewichtsverlust“ verfehlte der ermittelte Unterschied zwischen den Gruppen mit einem p-Wert von 0,0796 die statistische Signifikanz, wobei die HIV/HCV-koinfizierten Patienten mehr Gewicht verloren hatten.

HIV/HCV-koinfizierte Patienten waren geringfügig schlechter in der psychomotorischen Schnelligkeitsaufgabe der HDS, ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen bestand jedoch nicht. Der Gesamt-HDS-Punkte-Score lag in der HIV/HCV-koinfizierten Gruppe bei $11,5 \pm 3,8$, die HIV-infizierte Gruppe ohne HCV-Nachweis erzielte einen Gesamtscore von $12,9 \pm 3,4$. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ließ sich auch hier nicht nachweisen. Auffällig war jedoch eine signifikant schlechtere Leistung der HIV/HCV-koinfizierten Patienten im HDS-Gedächtnis-Test. Hier erzielte diese Gruppe einen Score von $3,4 \pm 0,6$, die HIV-infizierten Patienten ohne HCV-Nachweis hingegen erreichten einen Score von $3,9 \pm 0,2$. Mit einem p-Wert von 0,0297 liegt bezüglich dieses Items ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen vor.

	HIV-1 (+) HCV (-) n = 43 Patienten	HIV-1 (+) HCV (+) n = 43 Patienten	t-Test für unverbundene Stichproben oder Kontingenztafel p-Wert
Intelligenz			
Prämorbid verbale Intelligenz (IQ)	114 ± 14	111 ± 14	p = 0,6013
Aktuelle non-verbale Intelligenz (IQ)	115 ± 12	122 ± 11	p = 0,0806
Aufmerksamkeit & Gedächtnis (SKT)	0,22 ± 0,43	0,00 ± 0,00	p = 0,0344
AMDP Psychiatrische items			
Bewusstsein	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	-
Orientierung	0,02 ± 0,15	0,03 ± 0,16	p = 0,9451
Kognitive Störung	0,84 ± 0,90	0,95 ± 1,12	p = 0,6193
Formale gedankliche Störung	0,28 ± 0,63	0,16 ± 0,37	p = 0,3023
Ideen-Störung	0,05 ± 0,31	0,00 ± 0,00	p = 0,3504
Affektive Störung	0,98 ± 1,04	0,92 ± 1,02	p = 0,8087
Antrieb	0,49 ± 0,85	0,43 ± 0,85	p = 0,8012
AMDP Somatische items			
Schlafstörungen	1,12 ± 1,12	1,23 ± 1,25	p = 0,6619
Ess-Störungen	0,79 ± 1,01	0,77 ± 1,14	p = 0,9281
Gastrointestinale Symptome	0,79 ± 0,89	0,82 ± 0,94	p = 0,8831
Kardiorespiratorische Symptome	0,70 ± 0,71	0,80 ± 0,98	p = 0,6053
Vegetative Symptome	0,77 ± 0,96	0,75 ± 1,03	p = 0,8612
Andere Symptome	1,16 ± 1,00	1,30 ± 1,26	p = 0,5636
Depression			
Hamilton Depressions Skala	6,86 ± 4,67	6,91 ± 5,69	p = 0,8034
item 10 "psychische Ängste"	0,48 ± 0,83	0,09 ± 0,39	p = 0,0205
item 14 "sexuelle Störungen"	0,41 ± 0,78	0,03 ± 0,18	p = 0,0090
item 16 "Gewichtsverlust"	0,24 ± 0,64	0,59 ± 0,88	p = 0,0796
HIV Demenz-Skala (HDS)			
HDS Aufmerksamkeit	3,5 ± 1,4	3,5 ± 1,2	p = 0,9527
HDS Psychomotorische Schnelligkeit	4,1 ± 2,7	3,4 ± 2,9	p = 0,5673
HDS Gedächtnis	3,9 ± 0,2	3,4 ± 0,6	p = 0,0297
HDS Konstruktivität	1,4 ± 0,9	1,3 ± 1,0	p = 0,7963

Tabelle 30: Psychometrische Daten aller Patienten. Ergebnisse sind als Mittelwert ± Standardabweichung angegeben. P-Wert signifikant bei $p < 0,05$.

3.4. Zusammenfassung der Ergebnisse

Es wurden HIV/HCV-koinfizierte mit alters- und geschlechtsgematchten HIV-seropositiven Patienten ohne HCV-Infektion mit jeweils n = 43 Patienten hinsichtlich ihrer kognitiven und motorischen Leistungen verglichen. Die statistisch signifikanten Gruppenunterschiede in den oben dargestellten Tests wurden in Tabelle 31 separat zusammengestellt.

In der motorischen Testbatterie zeigten die HIV/HCV-koinfizierten Patienten mit einem statistisch signifikanten Unterschied zur HIV-infizierten Gruppe ohne HCV-Nachweis eine deutliche verlängerte Reaktionszeit der rechten Hand. Die anderen Parameter der motorischen Testbatterie waren zwischen den Patientengruppen vergleichbar verändert und zeigten keinen signifikanten Unterschied untereinander. Im Vergleich zur gesunden, HIV-seronegativen Vergleichsgruppe zeigten beide Patientengruppen einen signifikanten Unterschied bei allen getesteten motorischen Tests, außer bei der TPF links.

In den neuropsychologischen Tests fielen weitere Gruppenunterschiede auf. Es zeigte sich in der koinfizierten Gruppe eine um 11 Punkte geringere verbale Intelligenz im Vergleich zur non-verbale Intelligenz. Die HIV-seropositive Gruppe ohne HCV-Infektion hatte in beiden Intelligenztests einen nahezu gleichen IQ-Wert erreicht. In der HIV-Demenz-Skala zeigte die koinfizierte Gruppe für das Item „Gedächtnis“ eine signifikant schlechtere Leistung im Vergleich zur HIV-seropositiven Gruppe ohne HCV-Nachweis.

Im Syndrom-Kurztest hatte die HIV-infizierte Gruppe ohne HCV-Nachweis geringe Störungen im Sinne von Konzentrationsstörungen. Der Unterschied zur koinfizierten Gruppe war statistisch signifikant.

In der Hamilton-Depressions-Skala zeigte der Gesamt-Score keinen Unterschied zwischen den Gruppen. Die HIV-infizierte Gruppe ohne HCV-Infektion zeigte jedoch für die einzelnen Items „psychische Ängste“ und „sexuelle Störungen“ signifikant stärkere Störungen als die koinfizierte Gruppe.

Zusammenfassend deuteten sich bei den koinfizierten Patienten eine intellektuelle Beeinträchtigung und eine dazu passende, motorische Verlangsamung an.

	HIV-1 (+) HCV (-) Patienten	HIV-1 (+) HCV (+) Patienten	t-Test für unverbundene Stichproben p-Wert
Anzahl der Patienten	n = 43	n = 43	
Motorische Testbatterie			
RT rechts (ms)	143,2 ± 31,9	168,0 ± 67,7	p = 0,0330
Neuropsychologische Tests			
Intelligenz			
Prämorbid verbale Intelligenz (IQ)	114 ± 14	111 ± 14	p = 0,6013
Aktuelle non-verbale Intelligenz (IQ)	115 ± 12	122 ± 11	p = 0,0806
Syndrom-Kurztest			
Aufmerksamkeit & Gedächtnis (SKT)	0,22 ± 0,43	0,00 ± 0,00	p = 0,0344
Hamilton Depressions Skala			
item 10 "psychische Ängste"	0,48 ± 0,83	0,09 ± 0,39	p = 0,0205
item 14 "sexuelle Störungen"	0,41 ± 0,78	0,03 ± 0,18	p = 0,0090
HIV Demenz-Skala (HDS)			
HDS Gedächtnis	3,9 ± 0,2	3,4 ± 0,6	p = 0,0297

Tabelle 31: Zusammenfassung aller Testergebnisse mit signifikantem Unterschied zwischen den Gruppen. Ergebnisse sind als Mittelwert ± Standardabweichung angegeben. P-Wert signifikant bei $p < 0,05$.

4. DISKUSSION:

Sowohl die HIV- als auch die HCV-Infektion können eine Demenz verursachen. Aufgrund der Tatsache, dass 10-20% der HIV-positiven Patienten mit HCV koinfiziert sind (Sherman KE et al., 2002; Rockstroh J.C. et al., 2005), stellt sich die Frage, ob diese Koinfektion die Entwicklung einer HIV-assoziierten ZNS-Erkrankung beschleunigt. Manche Studien legen nahe, dass die HCV-Koinfektion bei HIV-infizierten Patienten den Therapieerfolg möglicherweise verhindert und auch die Rate an unerwünschten Nebenwirkungen bei koinfizierten Patienten erhöht (Klein M.B. et al., 2003; Fuping G. et al., 2010). Vor diesem Hintergrund wurden in der vorliegenden Untersuchung die Leistungen von HIV-positiven mit denen von HIV- und HCV-koinfizierten Patienten bezüglich kognitiven, motorischen und emotionalen Leistungen verglichen (von Giesen et al., 2004).

In der vorliegenden Untersuchung wurde die psychomotorische Verlangsamung mit einer etablierten Testbatterie erfasst. Diese Testbatterie hat in der Vergangenheit bereits wiederholt gezeigt, dass sie verlässlich Störungen bei HIV-infizierten Patienten erkennen kann (Arendt G. et al., 1990). Bei HIV-positiven Patienten sind die Untersuchungen zu psychomotorischer Verlangsamung nicht beeinflusst durch i.v. Drogenabusus (von Giesen H.J. et al., 1994), depressive Verstimmung (von Giesen H.J. et al., 2001) oder Verlangsamung der peripheren Nerven (von Giesen H.J. et al., 2002).

In Kenntnis der steigenden Prävalenz einer HCV-Koinfektion bei HIV-seropositiven Patienten (Sherman K.E. et al., 2002; Rockstroh J.C. et al., 2005), ist es aus epidemiologischer Sicht wichtig, mögliche ZNS-Wirkungen bzw. Interaktionen beider viraler Infektionen zu untersuchen. Solch eine Interaktion kann als wahrscheinlich erachtet werden, zumal HCV-Gensequenzen im Liquor cerebrospinalis und auch im ZNS-Gewebe von HIV-seropositiven Patienten gefunden werden können (Morsica G. et al., 1997; Forton D.M. et al., 2004; Fishman S.L. et al., 2008).

Es gibt eine steigende Evidenz, dass sich HCV auch im ZNS vermehren kann (Radkowski M. et al., 2002; Letendre S. et al., 2007; Wilkinson J. et al., 2008), möglicherweise in Zellen der Makrophagen-Monozyten-Linie. Hepatitis C-Viren können bereits ohne das Vorhandensein einer Leberzirrhose kognitive Störungen

verursachen (Hilsabeck R.C. et al., 2002; Cherner M. et al., 2005; Libman H. et al., 2006, Weissenborn K. et al., 2009). Besonders die Bereiche für Aufmerksamkeit, Lernen, psychomotorische Schnelligkeit und geistige Flexibilität sind dabei betroffen, ein Muster welches dem bei HIV-assoziierten ZNS-Erkrankungen sehr ähnelt. Einige Studien, die Ereignis-korrelierte Potentiale gemessen haben, konnten sowohl bei HCV-infizierten (Kramer L. et al., 2002) als auch bei HIV-infizierten Patienten (Farnarier G. et al., 1990; Goodin D.S. et al., 1990; Arendt G. et al., 1993; Baldeweg T. et al., 1993; Tartar J.L. et al., 2004) pathologische Befunde nachweisen. Diese Befunde bei HCV-infizierten Patienten wurden auch von einer anderen Arbeits-Gruppe nachgewiesen (Forton D.M. et al., 2002), hier wurden besonders die Konzentrationsfähigkeit und die Schnelligkeit des Arbeits-Gedächtnisses als betroffen beschrieben.

Die vorliegende Arbeit zeigt Daten von HIV- und HCV-Koinfizierten, die genauestens zu einer HIV-positiven, jedoch für HCV-negativen Kontrollgruppe hinsichtlich ihrer Gruppeneigenschaften angepasst wurden, und deren psychometrische und elektrophysiologische Ergebnisse. Beide Gruppen wurden sorgfältig im Hinblick auf die Art der Infektion zusammengestellt, wobei der i.v. Drogenabusus in beiden Gruppen die Mehrheit darstellte. Definierte ZNS-Erkrankungen (HIV-assoziierte Demenz, opportunistische Infektionen, ZNS-Lymphome oder hepatische Enzephalopathie) wurden bei der Datenauswertung ausgeschlossen.

Die psychometrischen Tests zeigten hinsichtlich der prämorbidem und der aktuellen Intelligenz zwar keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen, aber in der HIV/HCV-koinfizierten Gruppe wurde eine Intelligenzminderung von 11 IQ-Punkten im prämorbidem verbalen IQ-Test im Vergleich zur aktuellen non-verbalen Intelligenz beobachtet, was als beginnende dementielle Entwicklung zu interpretieren ist. Passend hierzu unterschieden sich die Patientengruppen zusätzlich in Bezug auf eine motorische Verlangsamung. Bei den HIV/HCV-koinfizierten Patienten war nämlich die Reaktionszeit der rechten Hand verglichen mit der HIV-seropositiven Gruppe ohne HCV-Infektion signifikant verlängert. Die elektrophysiologisch-motorischen Test-Ergebnisse der HIV/HCV-koinfizierten Patienten und die der HIV-positiven Patienten ohne HCV-Infektion unterschieden sich zudem klar von denen der HIV- und HCV- seronegativen, gesunden Kontroll-

Gruppe. Dies betraf sowohl signifikant verlangsamte MRAMs als auch verlängerte CTs, welches die empfindlichsten Parameter (Arendt G. et al., 1990; von Giesen H.J: et al., 1994) bei der Suche nach Virus-induzierten ZNS-Schäden sind.

Zu den Merkmalen der dementiellen Entwicklung gehören verschiedene kognitive Störungen, wie z.B. ein schleichender Intelligenzverlust (Sacktor N.C. et al., 1996; Becker J.T. et al., 1997; Cysique L.A. et al., 2006; Ances B.M. et al., 2007).

Bei der HIV-assoziierten Demenz handelt es sich um eine Störung bzw. den Verlust von kognitiven, motorischen und emotionalen Funktionen. Daneben existieren bei HIV-Infizierten auch Vorstufen der HIV-assoziierten Demenz. Im Jahre 2007 wurde hierzu von der American Academy of Neurology eine neue Terminologie eingeführt (Antinori A. et al., 2007), die folgende Syndrome beschreibt: 1. das asymptomatische, HIV-assoziierte, neuropsychologische Defizit, 2. das HIV-assoziierte, milde neurokognitive Defizit und 3. die HIV-assoziierte Demenz.

Die HIV/HCV-koinfizierte Gruppe erzielte in der HIV-Demenz-Skala einen signifikant schlechteren Wert als die HIV-seropositive Gruppe ohne HCV-Infektion. Auch dieses Ergebnis unterstützt die Annahme, dass die Koinfektion zu einer Akzentuierung kognitiver Störungen bei HIV-Infizierten führen kann (von Giesen H.J. et al., 2004; Ryan E.L. et al., 2004; Aronow H.A. et al., 2008; Thiyagarajan A. et al., 2010; Winston A. et al., 2010).

Die Gesamtscores der AMDP-Bewertung und der Hamilton-Depressions-Skala zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Aber bei den Items „psychische Ängste“ und „sexuelle Störungen“ der Hamilton-Depressions-Skala zeigten die alleinig HIV-infizierten im Vergleich zu den koinfizierten Patienten signifikant stärkere Störungen. Zudem konnten im Syndrom-Kurztest (SKT) bei dieser Patientengruppe geringe Störungen in Bezug auf Aufmerksamkeit und Gedächtnis festgestellt werden, die bei der koinfizierten Gruppe nicht bestanden.

Die HIV-seropositiven Patienten ohne HCV-Nachweis zeigten in der vorliegenden Untersuchung im Vergleich zur koinfizierten Gruppe keine eindeutigen Zeichen einer dementiellen Entwicklung. Daraus könnte geschlossen werden, dass die alleinig HIV-infizierten Patienten insgesamt somatisch und kognitiv „gesünder“ waren als die Vergleichsgruppe und höhere Ansprüche an die individuelle Lebensqualität und

Leistungsfähigkeit stellten. Zudem könnte postuliert werden, dass diese Patienten insgesamt viel aktiver am Leben teilnehmen konnten und somit stärker ins soziale Umfeld eingebunden waren. In der Folge könnte angenommen werden, dass diese Patienten häufiger mit Versagensängsten im beruflichen oder privaten Leben konfrontiert wurden. Das könnte dazu geführt haben, dass in der alleinig HIV-infizierten Gruppe mehr Patienten als in der koinfizierten Gruppe „psychische Ängste“ sowie Störungen im Sexualleben angaben. Diese Ängste rückten möglicherweise in dieser Patientengruppe viel mehr in den Vordergrund als bei den beginnend „dementen“ koinfizierten Patienten, so dass deren Leistung im SKT entsprechend einer Konzentrationsstörung auch schlechter ausfiel.

Zusammenfassend deuteten sich somit bei den koinfizierten Patienten eine intellektuelle Beeinträchtigung und eine dazu passende, motorische Verlangsamung an. Die alleinig HIV-positiven Patienten zeigten unter der Annahme, dass sie die „gesündere“ Vergleichsgruppe waren, messbare Konzentrationsstörungen, die als eine Folge der stärker wahrgenommenen und reflektierten Versagens- und Zukunftsängste im Rahmen der HIV-Infektion interpretiert werden könnten.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit implizieren, dass die HIV- und HCV-Koinfektion (zumindest in frühen Stadien, wie in dieser Studie untersucht) die HIV-induzierte Basalganglien-gesteuerte psychomotorische Verlangsamung, gemessen mit MRAMs und CT, nicht zusätzlich verschlechtert. Dagegen können andere Parameter, wie die RT, auch von anderen Faktoren beeinflusst sein, ein Ergebnis welches sich mit anderen Berichten über synergistische Effekte beider Viren hinsichtlich der ZNS-Schäden (Letendre S. et al., 2002; Letendre S. et al., 2007, Murray J. et al., 2008) decken würde. Ferner gibt eine wachsende Evidenz, dass HIV-assoziierte kognitive und motorische Störungen Folgen sekundärer immunopathogenetischer Mechanismen (Feller L. et al., 2009; Koopman G. et al., 2008) sein können.

Eine mögliche Methode, die zugrundeliegenden Mechanismen bei sowohl HIV- als auch HCV-Infektionen des ZNS zu untersuchen, könnte die MR-Spektroskopie darstellen (Forton D.M. et al., 2002; Chang L. et al., 1999; Meyerhoff D.J. et al., 1996; Meyerhoff D.J. et al., 1999; von Giesen H.J. et al., 2001; Ratai E.M. et al.,

2010; Mohamed M.A. et al., 2010). Interessanterweise sind die Ergebnisse dieser Studien vereinbar mit Zeichen der zellulären Proliferation ohne Zeichen des Neuronenverlustes in der Basalganglien-Region. Jüngste Daten zeigen auch zerebrale Veränderungen bei HIV-Infizierten, die mittel PET-Untersuchungen erfasst werden können (Andersen A.B. et al., 2010).

Zugrundeliegende gemeinsame Pathomechanismen können möglicherweise bei HIV-positiven und HCV-infizierten Patienten zu einem ähnlichen Muster von kognitiven bzw. motorischen Störungen und Basalganglien-Affektionen führen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass sowohl elektrophysiologisch-motorische Tests als auch neuropsychologische Tests adäquate Methoden darstellen, um die zentralnervösen Veränderungen bei sowohl der HIV-Infektion als auch der Hepatitis C-Virusinfektion zu quantifizieren und voneinander zu differenzieren. Diese Methoden scheinen geeignet zu sein, intellektuelle Leistungsminderungen sowie eine subklinische psychomotorische Verlangsamung im Sinne einer beginnenden dementiellen Störung zu detektieren. Dies sollte jedoch in Zukunft durch prospektive Analysen sowie spektroskopische und molekulare Methoden noch genauer untersucht werden. Inwiefern eine beginnende dementielle Entwicklung die kognitive Wahrnehmung von bestimmten körperlichen Störungen, wie z.B. sexuelle Dysfunktionen bei HIV-Infizierten beeinflussen kann, müsste in weiteren Studien ebenso genauer beleuchtet werden.

5. LITERATURVERZEICHNIS:

A:

Alter M.J. (2007)

Epidemiology of hepatitis C virus infection.

World J Gastroenterol. 13:2436 –2441.

AMDP. (1997)

Das AMDP-System. Manual zur Dokumentation psychiatrischer Befunde.

6. Aufl. ed. Göttingen: Hogrefe-Verlag Göttingen.

Ances B.M., Ellis R.J. (2007)

Dementia and neurocognitive disorders due to HIV-1 infection.

Semin Neurol. 27:86-92.

Andersen A.B., Law I., Krabbe K.S., Bruunsgaard H., Ostrowski S.R., Ullum H., Højgaard L., Lebech A., Gerstoft J., Kjaer A. (2010)

Cerebral FDG-PET scanning abnormalities in optimally treated HIV patients.

J Neuroinflammation. Feb 14;7:13.

Antinori A., Arendt G., Becker J.T., Brew B.J., Byrd D.A., Cherner M., Clifford D.B., Cinque P., Epstein L.G., Goodkin K., Gisslen M., Grant I., Heaton R.K., Joseph J., Marder K., Marra C.M., McArthur J.C., Nunn M., Price R.W., Pulliam L., Robertson K.R., Sacktor N., Valcour V., Wojna V.E. (2007)

Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders.

Neurology. Oct 30;69(18):1789-99.

Arendt G., Hefter H., Elsing C., Neuen J.E., Strohmeyer G., Freund H.J. (1989)

Neue elektrophysiologische Befunde zur Häufigkeit der Gehirnbeteiligung bei klinisch-neurologisch asymptomatischen HIV-Infizierten.

Eeg Emg Zeitschrift für Elektroenzephalographie, Elektromyographie und verwandte Gebiete. 20: 280-287.

Arendt G., Hefter H., Elsing C., Strohmeyer G., Freund H.J. **(1990)**
Motor dysfunction in HIV-infected patients without clinically detectable central-nervous deficit.
Journal of Neurology. 237:362–368.

Arendt G., Hefter H., Elsing C., Strohmeyer G., Freund H.J. **(1990a)**
Motor dysfunction in HIV-infected patients without clinically detectable central-nervous deficit.
Journal of Neurology. 237: 362-368.

Arendt G., Hefter H., Hoemberg V., Nelles H.W., Elsing C., Freund H.J. **(1990b)**
Early abnormalities of cognitive event-related potentials in HIV-infected patients without clinically evident CNS deficits.
Electroencephal Clin Neurophysiol Suppl. 41:370–380.

Arendt G., Hefter H., Buescher L., Hilperath F., Elsing C., Freund H.J. **(1992)**
Improvement of motor performance of HIV-positive patients under AZT therapy.
Neurology. 42: 891–896.

Arendt G., Hefter H., Nelles H.W., Hilperath F., Strohmeyer G. **(1993)**
Age-dependent decline in cognitive information processing of HIV-positive individuals detected by event-related potential recordings.
J Neurol Sci. Apr;115(2):223-229.

Arendt G., Hefter H., Hilperath F., von Giesen H.J., Strohmeyer G., Freund H.J. **(1994)**
Motor analysis predicts progression in HIV-associated brain disease.
J Neurol Sci. 123:180–185.

Armstrong-James D., Stebbing J., Scourfield A., Smit E., Ferns B., Pillay D., Nelson M. **(2010)**
Clinical outcome in resistant HIV-2 infection treated with raltegravir and maraviroc.
Antiviral Res. May; 86(2):224-226.

Aronow H.A., Weston A.J., Pezeshki B.B., Lazarus TS. **(2008)**
Effects of coinfection with HIV and hepatitis C virus on the nervous system.
AIDS Read. 2008 Jan;18(1):43-48.

Atkinson J.H., Grant I., Kennedy C.J., Richman D.D., Spector S.A.,
McCutchan J.A. **(1988)**
*Prevalence of psychiatric disorders among men infected with human
immunodeficiency virus.*
Arch Gen Psychiatry. 45:859–864.

B:

Bailey R.O., Baltch A.L., Venkatesh R., Singh J.K., Bishop B. **(1988)**
Sensory motor neuropathy associated with AIDS.
Neurology. 38: 886-891

Baldeweg T., Gruzelier J.H., Catalan J., Pugh K., Lovett E., Riccio M., Stygall J.,
Irving G., Catt S., Hawkins D. **(1993)**
*Auditory and visual eventrelated potentials in a controlled investigation of HIV
infection.*
Electroencephal Clin Neurophysiol. 88:356–368.

Barré-Sinoussi F., Cherman J.C., Rey R.F., Nugeyre M.T., Chamaret S., Gruest J.,
Dauguet C., Axler-Blin C., Vézinet-Brun F., Rouzioux C., Rozenbaum W.,
Montagnier L. **(1983)**
*Isolation of T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired
immunodeficiency syndrome (AIDS).*
Science. 220: 868-871.

Barohn R.J., Gronseth G.S., LeForce B.R., McVey A.L., McGuire S.A., Butzin C.A., King R.B. **(1993)**

Peripheral nervous system involvement in a large cohort of Human Immunodeficiency Virus-infected individuals.

Arch.Neurol. 50: 167-171.

Becker J.T., Sanchez J., Dew M.A., Lopez O.L., Dorst S.K., Banks G. **(1997)**

Neuropsychological abnormalities among HIV-infected individuals in a community-based sample.

Neuropsychology. Oct;11(4):592-601.

C:

Cacoub P., Renou C., Rosenthal E., Cohen P., Loury I., Loustaud-Ratti V., Yamamoto A.M., Camproux A.C., Hausfater P., Musset L., Veyssier P., Raguin G., Piette J.C. **(2000)**

Extrahepatic manifestations associated with hepatitis C virus infection. A prospective multicenter study of 321 patients. The GERMIVIC. Groupe d'Etude et de Recherche en Medecine Interne et Maladies Infectieuses sur le Virus de l'Hepatite C.

Medicine (Baltimore). 79:47–56.

Cameron D.W., Heath-Chiozzi M., Danner S., Cohen C., Kravcik S., Maurath C., Sun E., Henry D., Rode R., Potthoff A., Leonard J. **(1997)**

Randomized placebo-controlled trial of ritonavir in advanced HIV-1 disease.

The advanced HIVdisease ritonavir study group.

Lancet. 351: 543-549.

CDC. **(1993)**

1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults.

MMWR. 41:1–19.

Chang L., Ernst T., Leonido-Yee M., Walot I., Singer E. **(1999)**
Cerebral metabolite abnormalities correlate with clinical severity of HIV-1 cognitive motor complex.
Neurology. 52:100–108.

Chen S.L., Morgan T.R. **(2006)**
The natural history of hepatitis C virus HCV infection.
Int J Med. 3:47–52.

Cherner M., Letendre S., Heaton R.K., Durelle J., Marquie-Beck J., Gragg B., Grant I. **(2005)**
HIV Neurobehavioral Research Center Group. Hepatitis C augments cognitive deficits associated with HIV infection and methamphetamine.
Neurology. 26;64(8):1343-1347.

Chowers M., Gottesman B.S., Leibovici L., Schapiro J.M., Paul M. **(2010)**
Nucleoside reverse transcriptase inhibitors in combination therapy for HIV patients: systematic review and meta-analysis.
Eur J Clin Microbiol Infect Dis. May 7.

CONCORDE. **(1994)**
MRC/ANRS randomized double-blind controlled trial comparing combinations of zidovudine in symptom-free HIV-infection.
Lancet. 343: 871-881.

Cysique L.A., Maruff P., Darby D., Brew B.J. **(2006)**
The assessment of cognitive function in advanced HIV-1 infection and AIDS dementia complex using a new computerised cognitive test battery.
Arch Clin Neuropsychol. Feb;21(2):185-194.

Cysique L.A., Murray J.M., Dunbar M., Jeyakumar V., Brew B.J. **(2010)**
A screening algorithm for HIV-associated neurocognitive disorders.
HIV Med. Apr. 28.

D:

Dalakas M.C., Pezeshkpour G.H. (1988)

Neuromuscular diseases associated with Human Immunodeficiency Virus infection.

Ann. Neurol. 23 (Suppl.): S38-S48.

Delta Coordinating Committee. (1996)

Delta: A randomized double-blind controlled trial comparing combinations of Zidovudine with didanosine or zalcitabine and zidovudine alone in HIV-infected individuals.

Lancet. 348: 283-291.

Deutsch R., Ellis R.J., McCutchan J.A., Marcotte T.D., Letendre S., Grant I.;

HNRC Group. (2001)

AIDS-associated mild neurocognitive impairment is delayed in the era of highly active antiretroviral therapy.

AIDS. 15:1898–1899.

Dodig M., Tavill A.S. (2001)

Hepatitis C and human immunodeficiency virus coinfections.

J Clin Gastroenterol. 33:367–374.

Dorrucci M., Valdarchi C., Suligoi B., Zaccarelli M., Sinicco A., Giuliani M.,

Vlahov D., Pezzotti P., Rezza G. (2004)

The effect of hepatitis C on progression to AIDS before and after highly active antiretroviral therapy.

AIDS. 18:2313–2318.

E:

Ellis R.J., Deutsch R., Heaton R.K., Marcotte T.D., McCutchan J.A., Nelson J.A., Abramson I., Thal L.J., Atkinson J.H., Wallace M.R., Grant I. **(1997)**
Neurocognitive impairment is an independent risk factor for death in HIV infection. San Diego HIV Neurobehavioral Research Center Group.
Arch Neurol. 54:416–424.

Ellis R.J., Rosario D., Clifford D.B., McArthur J.C., Simpson D., Alexander T., Gelman B.B., Vaida F., Collier A., Marra C.M., Ances B., Atkinson J.H., Dworkin R.H., Morgello S., Grant I. **(2010)**
CHARTER Study Group. Continued high prevalence and adverse clinical impact of human immunodeficiency virus-associated sensory neuropathy in the era of combination antiretroviral therapy: the CHARTER Study.
Arch Neurol. May;67(5):552-558.

El-Serag H.B., Giordano T.P., Kramer J., Richardson P., Soucek J. **(2005)**
Survival in hepatitis C and HIV co-infection: a cohort study of hospitalized veterans.
Clin Gastroenterol Hepatol. 3:175–183.

Eron J.J., Young B., Cooper D.A., Youle M., Dejesus E., Andrade-Villanueva J., Workman C., Zajdenverg R., Fätkenheuer G., Berger D.S., Kumar P.N., Rodgers A.J., Shaughnessy M.A., Walker M.L., Barnard R.J., Miller M.D., Dinubile M.J., Nguyen B.Y., Leavitt R., Xu X., Sklar P., SWITCHMRK 1 and 2 investigators. **(2010)**
Switch to a raltegravir-based regimen versus continuation of a lopinavir-ritonavir-based regimen in stable HIV-infected patients with suppressed viraemia (SWITCHMRK 1 and 2): two multicentre, double-blind, randomised controlled trials.
Lancet. Jan 30;375(9712):396-407.

F:

Farnarier G., Somma-Mauvais H. **(1990)**

Multimodal evoked potentials in HIV infected patients.

Electroencephal Clin Neurophysiol. Suppl. 41: 355–369.

Feller L., Khammissa R.A., Wood N.H., Meyerov R., Lemmer J. **(2008)**

Insights into immunopathogenic mechanisms of HIV infection: high levels of immune activation and HIV fitness.

SADJ. Nov;63(10):552, 554, 556-557.

Fishman S.L., Murray J.M., Eng F.J., Walewski J.L., Morgello S., Branch A.D. **(2008)**

Molecular and bioinformatic evidence of hepatitis C virus evolution in brain.

J Infect Dis. 197: 597–607.

Forton D.M., Thomas H.C., Murphy C.A., Allsop J.M., Foster G.R., Main J.,

Wesnes K.A., Taylor-Robinson S.D. **(2002)**

Hepatitis C and cognitive impairment in a cohort of patients with mild liver disease.

Hepatology. 35:433–439.

Forton D.M., Taylor-Robinson S.D., Thomas H.C. **(2003)**

Cerebral dysfunction in chronic hepatitis C infection.

J Viral Hepat. 10:81–86.

Forton D.M., Karayiannis P., Mahmud N., Taylor-Robinson S.D., Thomas H.C. **(2004)**

Identification of unique hepatitis C virus quasispecies in the central nervous system and comparative analysis of internal translational efficiency of brain, liver and serum variants.

J Virol. 5170 –5183.

Fuping G., Wei L., Yang H., Zhifeng Q., Lingyan Z., Yanling L., Taisheng L. **(2010)**

Impact of Hepatitis C Virus Coinfection on HAART in HIV-Infected Individuals: Multicentric Observation Cohort.

J Acquir Immune Defic Syndr. Jun;54(2):137-142.

Furman P.A., Fyfe J.A., St. Claire M.H., Weinhold K., Rideout J.L., Freeman G.A., Lehrman S.N., Bolognesi D.P., Broder S., Mitsuya H., et al. **(1986)**
Phosphorylation of 3'-azido-3'-deoxythymidine and selective interaction of the 5'-triphosphate with human immunodeficiency virus reverse transcriptase.
Proc nat Acad sci. 83: 8333-8337.

G:

Gallo R.C., Salahuddin S.Z., Popovic M., Shearer G.M., Kaplan M.H., Haynes B.F., Palker T.J., Redfield R., Oleske J., Safai B., White G., Foster P., Markham P.D. **(1984)**
Frequent detection and isolation of cytopathic retroviruses (HTLV III) from patients with AIDS and at risk for AIDS.
Science. 224: 500-503.

Galossi A., Guarisco R., Bellis L., Puoti C. **(2007)**
Extrahepatic manifestations of chronic HCV infection.
J Gastrointest Liver Dis. 16:65–73.

Garvey L.J., Yerrakalva D., Winston A. **(2009)**
Correlations between computerized battery testing and a memory questionnaire for identification of neurocognitive impairment in HIV type 1-infected subjects on stable antiretroviral therapy.
AIDS Res Hum Retroviruses. 25: 765–769.

Gonzalez R., Heaton R.K., Moore D.J., Letendre S., Ellis R.J., Wolfson T., Marcotte T., Cherner M., Rippeth J., Grant I.; HIV Neurobehavioral Research Center Group.et al. **(2003)**
Computerized reaction time battery versus a traditional neuropsychological battery: detecting HIV-related impairments.
J Int Neuropsychol Soc. 9:64–71.

Goodin D.S., Aminoff M.J., Chernoff D.N., Hollander H. **(1990)**
Long latency event-related potentials in patients infected with human immunodeficiency virus.
Ann Neurol. 27:414–419.

Gottlieb M.S., Schroff R., Schanker H.M., Weisman J.D., Fan P.T., Wolf R.A., Saxon A. **(1981)**
Pneumocystis carinii pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men: evidence of a new acquired cellular immunodeficiency.
New Engl. J. Med. 305: 1425-1431.

Graham C.S., Baden L.R., Yu E., Mrus J.M., Carnie J., Heeren T., Koziel M.J. **(2001)**
Influence of human immunodeficiency virus infection on the course of hepatitis C virus infection: a meta-analysis.
Clin Infect Dis. 15;33(4):562-569.

Grant I., Caun K., Kingsley D.P.E., Winer J., Trimble M., Pinching A. **(1992)**
Neuropsychological and NMR Abnormalities in HIV Infection: The St. Mary's-Queen Square Study.
Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol. 5:185–193.

Gray F., Scaravilli F., Everall I., Chretien F., An S., Boche D., Adle-Biassette H., Wingertsmann L., Durigon M., Hurtrel B., Chiodi F., Bell J., Lantos P. **(1996)**
Neuropathology of early HIV-1 infection.
Brain Pathol. 6:1–15.

H:

Hamilton M. **(1960)**
A rating scale for depression.
J Neurol Neurosurg Psychiatry. 23:56–63.

Hamilton J.D., Hartigan P.M., Simberkoff M.S., Day P.L., Diamond G.R., Dickinson G.M., Drusano G.L., Egorin M.J., George W.L., Gordin F.M., et al. **(1992)**
A controlled trial of early versus late treatment with zidovudine in symptomatic human immunodeficiency virus infection. Results of the Veterans Affairs Cooperative Study.
N Engl J Med. 326: 437-443.

Hammer S.M., Katzenstein B.A., Hughes M.D., Gundacker H., Schooley R.T., Haubrich R.H., Henry W.K., Lederman M.M., Phair J.P., Niu M., Hirsch M.S., Merigan T.C. **(1996)**
A trial comparing nucleoside monotherapy with combination therapy in HIV-infected adults with CD4 cell counts from 200 to 500 per cubic millimeter.
AIDS Clinical Trials Group.
Study 175 Study Team. New Engl J Med. 335: 1081-1090.

Heckmann J.G., Kayser C., Heuss D., Manger B., Blum H.E., Neundörfer B. **(1999)**
Neurological manifestations of chronic hepatitis C.
J Neurol. 246:486–491.

Hefter H., Hömberg V., Lange H.W., Freund H.J. **(1987)**
Impairment of rapid movement in Huntington's disease.
Brain. 110:585–612.

Hefter H., Hömberg V., Reiners K., Freund H.J. **(1987b)**
Stability of frequency during long-term recording of hand tremor.
Electroenzephalography and Clinical Neurophysiology. 67: 439-446.

Hefter H., Hömberg V., Freund H.J. **(1989)**
Quantitative analysis of voluntary and involuntary motor phenomena in Parkinson's disease.
In: Przuntek H, Riederer P, eds. *Early Diagnosis and Preventive Therapy in Parkinson's Disease.* New York: Springer Verlag. 65–73.

Heffer H., Arendt G., Stremmel W., Freund H.J. **(1993)**
Motor impairment in Wilson's disease. I: slowness of voluntary limb movements.
Acta Neurol Scand. 87:133–147.

Hilsabeck R.C., Perry W., Hassanein T.I. **(2002)**
Neuropsychological impairment in patients with chronic hepatitis C.
Hepatology. 35:440–446.

J:

Janssen R.S., Cornblath D.R., Epstein L.G., et al. **(1991)**
Nomenclature and research case definitions for neurologic manifestations of human immunodeficiency virus-type 1 (HIV-1) infection.
Neurology. 41:778–785.

K:

Kanzer M.D. **(1990)**
Neuropathology of AIDS.
Crit. Rev. Neurobiol. 5: 313-360.

Khella S.L., Souayah N. **(2002)**
Hepatitis C: a review of its neurologic complications.
The Neurologist. 8:101–106.

Kim Y.S., Nibbelink D.W., Overall J.E. **(1993)**
Factor structure and scoring of the SKT test battery.
J Clin Psychol. 49:61–71.

Klein M.B., Lalonde R.G., Suissa S. **(2003)**
The impact of hepatitis C virus coinfection on HIV progression before and after highly active antiretroviral therapy.
J Acquir Immune Defic Syndr. 33:365–372.

Koopman G., Mortier D., Hofman S., Koutsoukos M., Bogers W.M., Wahren B., Voss G., Heeney J.L. **(2009)**

Acute-phase CD4+ T-cell proliferation and CD152 upregulation predict set-point virus replication in vaccinated simian-human immunodeficiency virus strain 89.6p-infected macaques.

J Gen Virol. Apr;90(Pt 4):915-926.

Kovacs A., Al-Harhi L., Christensen S., Mack W., Cohen M., Landay A. **(2008)**

CD8(+) T cell activation in women coinfecting with human immunodeficiency virus type 1 and hepatitis C virus.

J Infect Dis. 197:1402–1407.

Kovner R. , Perecman E., Lazar W., Hainline B., Kaplan M.H., Lesser M., Beresford R. **(1989)**

Relation of personality and attentional factors to cognitive deficits in Human Immunodeficiency Virus-infected subjects.

Arch. Neurol. 46: 274-277.

Kramer L., Bauer E., Funk G., Hofer H., Jessner W., Steindl-Munda P., Wrba F., Madl C., Gangl A., Ferenci P. **(2002)**

Subclinical impairment of brain function in chronic hepatitis C infection.

J Hepatol. 37:349–354.

L:

Le Douce V., Herbein G., Rohr O., Schwartz C. **(2010)**

Molecular mechanisms of HIV-1 persistence in the monocyte-macrophage lineage.

Retrovirology. Apr 9;7:32.

Leger J.M., Bouche P., Bolgert F., Chaunu M.P., Rosenheim M., Cathala H.P., Gentilini M., Hauw J.J., Brunet P. **(1989)**

The spectrum of polyneuropathies in patients infected with HIV.

J. Neurol. Neurosurg. Psych. 52: 1369-1374.

Lehrl S., Triebig G., Fischer B. **(1995)**

Multiple choice vocabulary test MWT as a valid and short test to estimate premorbid intelligence.

Acta Neurol Scand. 91:335–345.

Lennox J.L., DeJesus E., Lazzarin A., Pollard R.B., Madruga J.V., Berger D.S.,

Zhao J., Xu X., Williams-Diaz A., Rodgers A.J., Barnard R.J., Miller M.D.,

DiNubile M.J., Nguyen B.Y., Leavitt R., Sklar P.; STARTMRK investigators. **(2009)**

Safety and efficacy of raltegravir-based versus efavirenz-based combination therapy in treatment-naïve patients with HIV-1 infection: a multicentre, double-blind randomised controlled trial.

Lancet. 2009 Sep 5;374(9692):796-806.

Letendre S., Cherner M., Ellis R.J., et al. **(2002)**

Individuals co-infected with hepatitis C (HCV) and HIV are more cognitively impaired than those infected with either virus alone.

J Neurovirol. 8(Suppl 1):14.

Letendre S., Paulino A.D., Rockenstein E., Adame A., Crews L., Cherner M.,

Adame A., Crews L., Cherner M., Heaton R., Ellis R., Everall I.P., Grant I.,

Masliah E.; HIV Neurobehavioral Research Center Group. **(2007)**

Pathogenesis of hepatitis C virus coinfection in the brains of patients infected with HIV.

J Infect Dis. 196: 361–370.

Libman H., Saitz R., Nunes D., Cheng D.M., Richardson J.M., Vidaver J.,

Alperen J.K., Samet J.H. **(2006)**

Hepatitis C infection is associated with depressive symptoms in HIV-infected adults with alcohol problems.

Am J Gastroenterol. 101(8):1804-1810.

M:

Marcondes M.C., Flynn C., Huitron-Rezendiz S., Watry D.D., Zandonatti M., Fox H.S. (2009)

Early antiretroviral treatment prevents the development of central nervous system abnormalities in simian immunodeficiency virus-infected rhesus monkeys.

AIDS. 23: 1187–1195.

Masur M., Sinfioriani E., Muratori S., Zerboni R., Bono G. (1993)

Three-year neuropsychological follow up in a selected group of HIV-infected homosexual men.

AIDS. 7: 241-245.

McArthur J.C., Cohen B.A., Selnes O.A., Kumar A.J., Cooper K., McArthur J.H., Soucy G., Cornblath D.R., Chmiel J.S., Wang M.C., et al. (1989)

Low prevalence of neurological and neuropsychological abnormalities in otherwise healthy HIV-1-infected individuals: results from the Multicenter AIDS Cohort Study.

Ann Neurol. 26:601–611.

McGovern B.H., Golan Y., Lopez M., Pratt D., Lawton A., Moore G., Epstein M., Knox T.A. (2007)

The impact of cirrhosis on CD4(+) T cell counts in HIV-seronegative patients.

Clin Infect Dis. 44:431–437.

Merchante N., Girón-González J.A., González-Serrano M., Torre-Cisneros J., García-García J.A., Arizcorreta A., Ruiz-Morales J., Cano-Llitas P., Lozano F., Martínez-Sierra C., Macías J., Pineda J.A. (2006)

Grupo Andaluz para el Estudio de las Enfermedades Infecciosas. Survival and prognostic factors of HIV-infected patients with HCV-related end-stage liver disease.

AIDS. Jan 2;20(1):49-57.

Merz J., Lehl S., Galster V., Erzigkeit H. (1975)

MWT-b- ein Intelligenzkurztest.

Psychiatrie, Neurologie und Medizinische Psychologie. 27: 423-428.

Meyerhoff D.J., Weiner M.W., Fein G. **(1996)**

Deep gray matter structures in HIV infection: a proton MR spectroscopic study.

Am J Neuroradiol. 17:973–978.

Meyerhoff D.J., Bloomer C., Cardenas V., Norman D., Weiner M.W., Fein G. **(1999)**

Elevated subcortical choline metabolites in cognitively and clinically asymptomatic HIV+ patients.

Neurology. 52:995–1003.

Miller R.G. **(1991)**

Neuropathies and myopathies complicating HIV infection.

J. Clin. Apheresis. 6: 110-121.

Miller R.G., Kiprov D.D., Parry G., Bredesen D.E. **(1988)**

Peripheral nervous system dysfunction in Acquired Immunodeficiency Syndrome.

In: Rosenblum, M.L. (ed) "AIDS and the Nervous System". 65-78.

Raven Press, New York.

Miller M.F., Haley C., Koziel M.J., Rowley C.F. **(2005)**

Impact of hepatitis C virus on immune restoration in HIV-infected patients who start highly active antiretroviral therapy: a meta-analysis.

Clin Infect Dis. 41:713–720.

Mohamed M.A., Lentz M.R., Lee V., Halpern E.F., Sacktor N., Selnes O.,

Barker P.B., Pomper M.G. **(2010)**

Factor analysis of proton MR spectroscopic imaging data in HIV

infection: metabolite-derived factors help identify infection and dementia.

Radiology. Feb;254(2):577-586.

Montagnier L. **(1985)**

Lymphadenopathy associated virus: from molecular biology to pathogenicity.

Ann. Int. Med. 103: 689-693.

Morsica G., Bernardi M.T., Novati R., Uberti Foppa C., Castagna A.,
Lazzarin A. **(1997)**

*Detection of hepatitis C virus genomic sequences in the cerebrospinal fluid of HIV-
infected patients.*

J Med Virol. 53:252–254.

Mouton Y., Alfandari S., Valette M., Cartier F., Dellamonica P., Humbert G.,
Lang J.M., Massip P., Mechali D., Leclercq P., Modai J., Portier H. **(1997)**

*Impact of protease inhibitors on AIDS-defining events and hospitalizations in 10
French AIDS reference centres.*

Fédération National des Centres de Lutte contre le SIDA.

AIDS. 11(12): F101-105.

Murray J., Fishman S.L., Ryan E., Eng F.J., Walewski J.L., Branch A.D.,
Morgello S. **(2008)**

Clinicopathologic correlates of hepatitis C virus in brain: a pilot study.

J Neurovirol. Jan;14(1):17-27.

N:

National Institutes of Health. **(2002)**

Consensus Development Conference Statement.

Management of Hepatitis C: June 10-12.

Navia B.A., Price R.W. **(1987)**

*The acquired Immunodeficiency Syndrome dementia complex as the presenting sole
manifestation of Humane Immunodeficiency Virus infection.*

Arch. Neurol. 44: 65-69.

Navia B.A., Jordan B.D., Price R.W. **(1986b)**

The AIDS dementia complex: I. Clinical features.

Ann. Neurol. 19: 517-524.

Nozza S., Galli L., Visco F., Soria A., Canducci F., Salpietro S., Gianotti N., Bigoloni A., Torre L.D., Tambussi G., Lazzarin A., Castagna A. **(2010)**
Raltegravir, maraviroc, etravirine: an effective protease inhibitor and nucleoside reverse transcriptase inhibitor-sparing regimen for salvage therapy in HIV-infected patients with triple-class experience.
AIDS. Mar 27;24(6):924-928.

Núñez M., Soriano V., López M., Ballesteros C., Cascajero A., González-Lahoz J., Benito J.M. **(2006)**
Coinfection with hepatitis C virus increases lymphocyte apoptosis in HIV-infected patients.
Clin Infect Dis. 43:1209–1212.

O:

Overall J.E., Schaltenbrand R. **(1992)**
The SKT neuropsychological test battery.
J Geriatr Psychiatry Neurol. 5:220–227.

P:

Parise E.R., de Oliveira A.C., Ferraz M.C., Pereira A.B., Leite K.R. **(2007)**
Cryoglobulinemia in chronic hepatitis C: clinical aspects and response to treatment with interferon alpha and ribavirin.
Rev Inst Med Trop Sao Paulo. 49:67–72.

Pineda J.A., Macías J. **(2005)**
Progression of liver fibrosis in patients coinfecting with hepatitis C virus and human immunodeficiency virus undergoing antiretroviral therapy.
J Antimicrob Chemother. 55(4):417-419.

Pineda J.A., Aguilar-Guisado M., Rivero A., Girón-González J.A., Ruiz-Morales J., Merino D., Ríos-Villegas M.J., Macías J., López-Cortés L.F., Camacho A., Merchante N., Del Valle J. **(2009)**

Grupo para el Estudio de las Hepatitis Víricas (HEPAVIR) de la Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas. Natural history of compensated hepatitis C virus-related cirrhosis in HIV-infected patients.

Clin Infect Dis. 15;49(8):1274-1282.

Power C., Selnes O.A., Grim J.A., McArthur J.C. **(1995)**

HIV Dementia Scale: a rapid screening test.

J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol. 8:273–278.

Pugh R.N., Murray-Lyon I.M., Dawson J.L., Pietroni M.C., Williams R. **(1973)**

Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices.

Br J Surg. 60:646–649.

R:

Radkowski M., Wilkinson J., Nowicki M., Adair D., Vargas H., Ingui C., Rakela J., Laskus T. **(2002)**

Search for hepatitis C virus negative-strand RNA sequences and analysis of viral sequences in the central nervous system: evidence of replication.

J Virol. 76:600–608.

Ratai E.M., Bombardier J.P., Joo C.G., Annamalai L., Burdo T.H., Campbell J., Fell R., Hakimelahi R., He J., Autissier P., Lentz M.R., Halpern E.F., Masliah E., Williams K.C., Westmoreland S.V., González R.G. **(2010)**

Proton magnetic resonance spectroscopy reveals neuroprotection by oral minocycline in a nonhuman primate model of accelerated NeuroAIDS.

PLoS One. May 7;5(5):e10523.

Raven J.C. **(1938)**

Progressive Matrices.

Lewis (London) (Hrsg.)

Raven J. **(2000)**

The Raven's progressive matrices: change and stability over culture and time.

Cognit Psychol. 41:1–48.

Rockstroh J.K., Mocroft A., Soriano V., Tural C., Losso M.H., Horban A., Kirk O., Phillips A., Ledergerber B., Lundgren J.; EuroSIDA Study Group. **(2005)**

Influence of hepatitis C virus infection on HIV-1 disease progression and response to highly active antiretroviral therapy.

J Infect Dis. 192: 992–1002.

Ryan E.L., Morgello S., Isaacs K., Naseer M., Gerits P. **(2004)**

Manhattan HIV Brain Bank. Neuropsychiatric impact of hepatitis C on advanced HIV.

Neurology. Mar 23;62(6):957-962.

S:

Sacktor N.C., Bacellar H., Hoover D.R., Nance-Sproson T.E., Selnes O.A., Miller E.N., Dal Pan G.J., Kleeberger C., Brown A., Saah A., McArthur J.C. **(1996)**

Psychomotor slowing in HIV infection: a predictor of dementia, AIDS and death.

J Neurovirol. 2:404–410.

Sacktor N., McDermott M.P., Marder K., Schifitto G., Selnes O.A., McArthur J.C., Stern Y., Albert S., Palumbo D., Kieburtz K., De Marcaida J.A., Cohen B., Epstein L. **(2002)**

HIV-associated cognitive impairment before and after the advent of combination therapy.

J Neurovirol. 8:136–142.

Saravolatz L.D., Winslow D.L., Collins G., Hodges J.S., Pettinelli C., Stein D.S., Markowitz N., Reves R., Loveless M.O., Crane L., Thompson M., Abrams D. **(1996)**
Zidovudine alone or in combination with didanosine or zalcitabine in HIV-infected patients with the acquired immunodeficiency syndrome or fewer than 200 CD4 cells per cubic millimeter. Investigators for the Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS.
N Engl J Med. 335: 1099-1106.

Sherman K.E., Rouster S.D., Chung R.T., Rajicic N. **(2002)**
Hepatitis C virus prevalence among patients infected with human immunodeficiency virus: a cross-sectional analysis of the US Adult AIDS Clinical Trials Group.
Clin Infect Dis. 34:831–837.

Snider W.D., Simpson D.M., Nielsen S., Gold J.W.M., Metroka C.E., Posner J.B. **(1983)**
Neurological complications of Acquired Immune Deficiency Syndrome: analysis of 50 patients.
Ann. Neurol. 14: 403-418

So Y.T., Holtzman D.M., Abrams D.I., Olney R.K. **(1988)**
Peripheral neuropathy associated with acquired immunodeficiency syndrome. Prevalence and clinical features from a population-based survey.
Arch. Neurol. 45: 945-948.

Sulkowski M.S., Moore R.D., Mehta S.H., Chaisson R.E., Thomas D.L. **(2002)**
Hepatitis C and progression of HIV disease.
JAMA. 288:199–206.

Sulkowski M.S., Thomas D.L. **(2003)**
Hepatitis C in the HIV-infected person.
Ann Intern Med. 138:197–207.

T:

Tartar J.L., Sheehan C.M., Nash A.J., Starratt C., Puga A., Widmayer S. **(2004)**
ERPs differ from neurometric tests in assessing HIV-associated cognitive deficit.
Neuroreport. Jul 19;15(10):1675-1678.

Tembl J.I., Ferrer J.M., Sevilla M.T., Lago A., Mayordomo F., Vilchez J.J. **(1999)**
Neurologic complications associated with hepatitis C virus infection.
Neurology. 53:861–864.

Thein H.H., Maruff P., Krahn M.D., Kaldor J.M., Koorey D.J., Brew B.J.,
Dore G.J. **(2007)**
Improved cognitive function as a consequence of hepatitis C virus treatment.
HIV Med. 8: 520–528.

Thiyagarajan A., Garvey L.J., Pflugrad H., Maruff P., Scullard G., Main J.,
Taylor-Robinson S., Winston A. **(2010)**
*Cerebral function tests reveal differences in HIV-infected subjects with and without
chronic HCV co-infection.*
Clin Microbiol Infect. Feb 2.

Tozzi V., Balestra P., Bellagamba R., Corpolongo A., Salvatori M.F.,
Visco-Comandini U., Vlassi C., Giulianelli M., Galgani S., Antinori A.,
Narciso P. **(2007)**
*Persistence of neuropsychologic deficits despite long-term highly active antiretroviral
therapy in patients with HIV-related neurocognitive impairment: prevalence and risk
factors.*
J Acquir Immune Defic Syndr. 45: 174–182.

U:

UNAIDS Annual Report 2008.

Towards Universal Access.

http://data.unaids.org/pub/Report/2009/jc1736_2008_annual_report_en.pdf.

V:

Valcour V.G., Shiramizu B.T., Shikuma C.M. **(2010)**

HIV DNA in circulating monocytes as a mechanism to dementia and other HIV complications.

J Leukoc Biol. Apr;87(4):621-626.

Volberding P.A., Lagakos S.W., Grimes J.M., Stein D.S., Balfour H.H. Jr.,

Reichman R.C., Bartlett J.A., Hirsch M.S., Phair J.P., Mitsuyasu R.T. **(1994)**

The duration of zidovudin benefit in persons with asymptomatic HIV-infection: Prolonged evaluation of protocol 019 of the AIDS Clinical Trials Group.

JAMA. 1994 Aug 10;272(6):437-442.

von Giesen H.J., Hefter H., Roick H., Mauss S., Arendt G. **(1994)**

HIV-specific changes in the motor performance of HIV-positive intravenous drug abusers.

J Neurol. 242:20–25.

von Giesen H.J., Wittsack H.J., Wenserski F., Köller H., Hefter H., Arendt G. **(2001)**

Basal ganglia metabolite abnormalities in HIV-1 associated minor motor deficits.

Arch Neurol. 58:1281–1286.

von Giesen H.J., Bäcker R., Hefter H., Arendt G. **(2001a)**

Depression does not influence basal ganglia mediated psychomotor speed in HIV-1 infection.

J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 31:88–94.

von Giesen H.J., Köller H., Hefter H., Arendt G. **(2002)**

Central and peripheral nervous system functions are independently disturbed in HIV-1 infected patients.

J Neurol. 249:754–758.

von Giesen H.J., Köller H., Theisen A., Arendt G. **(2002a)**

Therapeutic effects of nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors on the central nervous system in HIV-1–infected patients.

J Acquir Immune Defic Syndr. 29:363–367.

von Giesen H.J., Heintges T., Abbasi-Boroudjeni N., Kücüköylü S., Köller H., Haslinger B.A., Oette M., Arendt G. **(2004)**

Psychomotor slowing in hepatitis C and HIV infection.

J Acquir Immune Defic Syndr. Feb 1;35(2):131-137.

W:

Weissenborn K., Tryc A.B., Heeren M., Worthmann H., Pflugrad H., Berding G., Bokemeyer M., Tillmann H.L., Goldbecker A. **(2009)**

Hepatitis C virus infection and the brain.

Metab Brain Dis. Mar;24(1):197-210.

Wilkinson J., Radkowski M., Laskus T. **(2009)**

Hepatitis C virus neuroinvasion: identification of infected cells.

Journal of Virology. Feb;83(3):1312-1319.

Winston A., Garvey L., Scotney E., Yerrakalva D., Allsop J.M., Thomson E.C., Grover V.P., Main J., Cox J.I., Wylezinska M., Taylor-Robinson S.D. **(2010)**

Does acute hepatitis C infection affect the central nervous system in HIV-1 infected individuals?

J Viral Hepat. Jun 1;17(6):419-426.

WHO. Global surveillance and control of hepatitis C. **(1999)**

Report of a WHO consultation organized in collaboration with the Viral Hepatitis Prevention Board, Antwerp, Belgium.

J Viral Hepat. 6:35–47.

6. Danksagung:

Ich danke meiner Familie und ganz besonders meiner geliebten Schwester Bahar für die liebevolle Unterstützung und immerwährende Geduld.

Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Lars Christian Rump danke ich für seinen unermüdlichen Einsatz für das Gelingen dieser Arbeit.

Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Hans-Jürgen von Giesen danke ich für die Hilfe bei der statistischen Datenerhebung und die fürsorgliche Betreuung.

Zu allergrößtem Dank und Hochachtung bin ich außerdem Frau Professor Dr. med. Gabriele Arendt verpflichtet. Neben der Überlassung der bearbeiteten Fragestellung möchte ich ihr für die überragende fachliche sowie menschliche Unterstützung danken.

Lebenslauf:

Name: Seher Küçükköylü
Geburtsdatum: 01.01.1978
Geburtsort: Gülşehir/Türkei
Anschrift: Viersenerstrasse 7, 41462 Neuss
Eltern: Mehmet Ali Küçükköylü und
Yurdagül Küçükköylü, geb. Altuntaş
Geschwister: Dervis, Bahar und Fatih Küçükköylü
Familienstand: Ledig
Staatsangehörigkeit: Deutsch

Schulausbildung und Studium:

1984 bis 1988: August-Hermann-Francke-Grundschule in Neuss
1988 bis 1997: Marie-Curie-Gymnasium in Neuss
Juni 1997: Abitur (Note 1,4)

10/1997 bis 12/2004: Studium der Humanmedizin an der medizinischen Fakultät
der Heinrich-Heine-Universität zu Düsseldorf
August 1999: Ärztliche Vorprüfung
August 2000: 1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
August 2002: 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
Dezember 2003: 3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Beruflicher Werdegang:

15.01.2004: Ärztin im Praktikum an der Klinik für Nephrologie an der
Heinrich-Heine-Universität zu Düsseldorf
Seit 01.10.2004: Assistenzärztin an der Klinik für Nephrologie

Besondere Kenntnisse:

Fremdsprachen: Englisch und Türkisch, Lateinkenntnisse (Großes Latinum)

Seher Küçükköylü

Neuss, den 5. Juli 2010

Kognitive und motorische Veränderungen bei HIV/HCV-koinfizierten im Vergleich zu HIV-seropositiven Patienten ohne HCV-Infektion

Seher Küçükköylü

Sowohl das Humane Immunodefizienz- als auch das Hepatitis C-Virus können ins ZNS eindringen und quantifizierbare kognitive, motorische sowie emotionale Störungen verursachen. Aufgrund gemeinsamer Infektionswege wird weltweit eine wachsende Zahl von HIV- und HCV-Koinfektionen beobachtet. Die vorliegende Arbeit untersucht, ob bei HIV/HCV-koinfizierten im Vergleich zu HIV-seropositiven Patienten ohne HCV-Infektion zentralnervöse Erkrankungen messbar beschleunigt werden können. Hierzu wurden 43 HIV/HCV-koinfizierte und 43 nur HIV-infizierte Patienten mit Hilfe einer etablierten motorischen Testbatterie und neuropsychologischen Testverfahren untersucht und miteinander verglichen. Es konnte gezeigt werden, dass neben der bekannten motorischen Verlangsamung im Vergleich zu einer HIV- und HCV-seronegativen, gesunden Kontrollgruppe, bei den koinfizierten Patienten im Vergleich zur Vergleichsgruppe eine signifikante Akzentuierung dieser motorischen Verlangsamung vorlag. Außerdem konnten nur in der koinfizierten Gruppe eine deutliche verbale Intelligenzminderung im Vergleich zur non-verbale Intelligenz sowie signifikant schlechtere Gedächtnisleistungen in der HIV-Demenz-Skala festgestellt werden. Desweiteren fiel auf, dass bei der alleinig HIV-infizierte Gruppe mit einem signifikanten Unterschied zur koinfizierten Gruppe messbare Konzentrations-Störungen bestanden. Ferner konnten mit Hilfe der Hamilton Depressions-Skala signifikant stärkere Störungen hinsichtlich der Items „psychische Ängste“ und „sexuelle Störungen“ in der alleinig HIV-infizierten Gruppe dokumentiert werden.

Diese Ergebnisse lassen sich wie folgt zusammenfassen:

Bei den HIV/HCV-koinfizierten Patienten konnten eine beginnende dementielle Entwicklung sowie eine akzentuierte psychomotorische Verlangsamung festgestellt werden. Bei den alleinig HIV-infizierten Patienten hingegen lagen stärkere Konzentrationsstörungen vor, die möglicherweise, bei postulierter „gesünderer“ Kognition, auf die intensivere Wahrnehmung krankheitsbedingter Ängste zurückzuführen waren. Diese Befunde sollten in Zukunft genauer untersucht werden.

Prof. Dr. med. Gabriele Arendt