

Aus der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Zentrum für Innere Medizin und Neurologie
Medizinische Klinik und Poliklinik
Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie
Direktor: Univ.-Prof. Dr. D. Häussinger

**Charakterisierung und Verlauf
der autonomen Neuropathie HIV-infizierter Patienten
mittels kardiovaskulärer Funktionstests**

Dissertation
zur Erlangung des Grades
eines Doktors der Medizin

Der Medizinischen Fakultät der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
vorgelegt von

Ivo Görlach

2001

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

gez.:

Dekan: Univ.- Prof. Dr. med. Dieter Häussinger

Referent: Prof. Dr. med. Frieling

Korreferent: Priv.-Doz. Dr. med. Wettstein

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

1.	Einführung	6
1.1.	Epidemiologie und klinischer Verlauf der HIV-Infektion	6
1.2.	Neurologische Komplikationen	7
1.3.	Therapiemöglichkeiten	8
2.	Patienten	9
2.1.	Patienten bei Erstuntersuchung	9
2.1.1.	Einschlußkriterien	9
2.1.2.	Ausschlußkriterien	9
2.2.	Patienten bei Nachuntersuchung	10
2.3.	gesunde Kontrollen	10
3.	Methoden	11
3.1.	Stadieneinteilung	11
3.2.	Standardisiertes Patienteninterview	11
3.3.	Symptom-Score	13
3.4.	Herzfrequenzvariation	13
3.4.1.	Das System <i>ProSciCard</i> TM	14
3.4.2.	Untersuchungsablauf	14
3.4.3.	Berechnung der Meßparameter	16
3.4.3.1.	Variationskoeffizient [VK_{liegend} , $VK_{\text{tiefe Resp}}$]	16
3.4.3.2.	Root Mean Square of Successive Differences [$RMSSD_{\text{liegend}}$, $RMSSD_{\text{tiefe Resp}}$]	16
3.4.3.3.	spektrale Leistung [$SL1_{\text{stehend}}$, $SL2_{\text{stehend}}$, $SL3_{\text{stehend}}$, $SL1_{\text{liegend}}$, $SL2_{\text{liegend}}$, $SL3_{\text{liegend}}$]	16
3.4.3.4.	Mean Circular Resultant [$MCR_{\text{tiefe Resp}}$]	17
3.4.3.5.	Maximale Amplitude [$AMP_{\text{tiefe Resp}}$]	17
3.4.3.6.	Maximaler Quotient (tiefe Respiration) [$QUOT_{\text{tiefe Resp}}$]	17
3.4.3.7.	Maximaler Quotient (Valsalva-Test) [$QUOT_{\text{Valsalva}}$]	18
3.4.3.8.	Maximaler Quotient (Ewing-Test) [$QUOT_{\text{Ewing}}$]	18

3.5.	Statistik	18
4.	Ergebnisse	19
4.1.	Erstuntersuchung	19
4.1.1.	Zuordnung zu den Untergruppen „vor-AIDS“ und „AIDS“	19
4.1.2.	Zuordnung zu den Untergruppen „kein Risiko“ und „potentielles Risiko“	19
4.1.3.	Infektionswege	19
4.1.4.	Alter, Geschlecht, Nikotin- und Alkoholkonsum	20
4.1.5.	Lebensalter	20
4.1.6.	T4-Helferzellen	20
4.1.7.	Ruhe-Herzfrequenz	20
4.1.8.	Blutdruck	20
4.1.9.	Einfluß der Zidovudin-Medikation	21
4.1.10.	Klinik bei autonomer Neuropathie	21
4.1.10.1.	Prävalenz und Verteilung von spezifizierten Symptomen auf Untergruppen	21
4.1.10.2.	Korrelation mit Parametern der Herzfrequenzvariationsanalyse ..	21
4.1.10.3.	Einfluß der Zidovudin-Medikation	22
4.1.11.	Herzfrequenzvariation bei Erstuntersuchung	22
4.1.11.1.	Einfluß des Erkrankungsstadiums	22
4.1.11.2.	Korrelation mit der T4-Helferzellzahl	23
4.1.11.3.	Einfluß der Zugehörigkeit zu einer Risikogruppe	23
4.1.11.4.	Einfluß der Zidovudin-Medikation	23
4.2.	Nachuntersuchung	23
4.2.1.	Nicht nachuntersuchte Patienten	23
4.2.2.	Zugehörigkeit zu Untergruppen	23
4.2.3.	Herzfrequenzvariation bei Nachuntersuchung	24
4.2.4.	Einfluß der Zidovudin-Medikation	24
5.	Diskussion	26
6.	Verzeichnis der Tabellen und Abbildungen	30

7.	Tabellen.....	32
8.	Abbildungen	38
9.	Literaturnachweis.....	77
10.	Abkürzungen.....	83
11.	Hinweis auf Vorveröffentlichung	83
12.	Danksagung.....	83

1. Einführung

1.1. Epidemiologie und klinischer Verlauf der HIV-Infektion

Die Infektion mit dem Human Immunodeficiency Virus [HIV] führt zu einer chronischen Erkrankung, dem erworbenen Immunschwäche-Syndrom (acquired immunodeficiency syndrom [AIDS]), welches erstmalig im Jahre 1981 als eigenständiges Krankheitsbild beschrieben wurde. Das ursächliche infektiöse Agens, das HI-Virus, wurde im Jahre 1983 charakterisiert. Die HIV-Infektion hat sich seit ihrem vermutlichen Beginn in den späten siebziger Jahren in kurzer Zeit weltweit ausgebreitet (7, 25, 51).

Bislang sind zwei Serotypen des lympho- und neurotrophen Retrovirus bekannt: HIV-1 und HIV-2. Die größere Bedeutung kommt hierbei weltweit dem HIV-1 zu. Die Ausbreitung von HIV-2 erfolgte in den achtziger Jahren vor allem in Westafrika, sowie vereinzelt auch in Ostafrika, Europa, Asien und Lateinamerika (15, 31, 47). Beide Viren zeigen hinsichtlich ihres Übertragungsweges und klinischen Verlaufes keine Unterschiede, HIV-2 scheint hingegen durch eine im Vergleich geringere Infektiosität sowie längere Inkubationszeit charakterisiert zu sein (31, 47).

Die Infektion mit dem HIV erfolgt durch die Übertragung infektiösen Blutes, wie z.B. bei sexuellen Kontakten, Gabe kontaminierter Blutprodukte, intravenösem Drogenabusus oder perinatal oder subpartal von Mutter zu Kind (25).

Im Vergleich zu anderen Infektionskrankheiten ist die Inkubationszeit des HIV länger und individuell von großer Variationsbreite. In Einzelfällen wurden symptomfreie Intervalle bis zu mehr als zwölf Jahren beschrieben (14). Ein Teil der Betroffenen leidet initial an grippeähnlichen Symptomen. 50 % der Infizierten werden innerhalb der ersten 10 Jahre symptomatisch. Eine geringe Anzahl Infizierter (2 - 5%) ist in der Lage, die HIV-Replikation auf einem niedrigen Niveau zu halten, so daß es selbst nach Zeiträumen von bis zu 15 Jahren zu keiner immunologischen Krankheitsprogression kommt (7, 8, 35). Als Faktoren, welche die klinische Manifestation beeinflussen können, gelten neben der Viruslast das Lebensalter sowie genetische Faktoren (25).

AIDS stellt das Endstadium der Infektion mit dem HI-Virus dar und ist charakterisiert durch ausgeprägte Immunsuppression, Kachexie, Demenz, opportunistische Infekte sowie eine Anzahl von HIV-assoziierten Neoplasien (66). Die Stadieneinteilung der HIV-Infektion und damit die Definition des Syndromes AIDS erfolgt heute international nach den Richtlinien

der Centers for Disease Control [CDC], zuletzt aktualisiert im Jahre 1993, anhand klinischer und laborchemischer Charakteristika (Tabelle 1 und Tabelle 2).

1.2. Neurologische Komplikationen

Das Human Immunodeficiency Virus Typ 1 zeigt einen deutlichen Neurotropismus und virusassoziierte neurologische Störungen werden bei HIV-infizierten Patienten aller Erkrankungsstadien häufig beschrieben (1, 12, 20, 26, 29, 36). Sie zählen mit zu den bedeutsamsten Komplikationen der HIV-Infektion und ihre Prävalenz nimmt stetig weiter zu. Dies ist zurückzuführen auf die verbesserte Therapie sowohl der HIV-Erkrankung als auch der opportunistischen Begleitinfektionen, wodurch insgesamt eine Verlängerung der Lebenszeit erreicht werden konnte. Neurologische Manifestationen, welche zu den Komplikationen der fortgeschrittenen Erkrankungsstadien zählen, werden dadurch zunehmend häufiger und in deutlicherer Ausprägung erlebt (36, 38, 59).

Zu dem sich ständig erweiternden Spektrum neurologischer Komplikationen zählt neben der HIV-Enzephalopathie, der progressiven multifokalen Leukenzephalopathie, der vakuolären Myelopathie und der aseptischen Meningitis eine breite Palette an peripheren Neuropathien, darunter auch die Neuropathie des autonomen Nervensystems (1, 6, 12, 27, 29, 36, 39, 43, 50, 56, 59, 65, 70).

Die autonome Neuropathie äußert sich als Systemerkrankung durch den Befall unterschiedlicher Organfunktionen und mit einer Vielzahl von Symptomen. Beschrieben wurden Störungen des kardiovaskulären, gastroenterologischen und urogenitalen Systems und der Sudo- und Pupillomotorik (26, 36, 39, 42, 43, 48, 49, 52, 57, 61). Diese stellen für die betroffenen Patienten eine deutliche Beeinträchtigung ihrer Lebensqualität dar, z.B. im Rahmen der kardiovaskulären Manifestation mit orthostatischer Kreislaufschwäche und rezidivierenden Synkopen (17, 22, 39). In diesem Zusammenhang wurden Komplikationen bis hin zum Herz-Kreislauf-Stillstand beschrieben, z.B. infolge einer Feinnadel-Biopsie der Lunge bei HIV-Patienten (19, 32).

Die Prävalenz autonomer Störungen innerhalb dieses Patientenkollektivs reicht von 5-77%, je nach Definition der Störung und Zusammensetzung der Patientengruppe (16, 20, 22, 45, 52, 55, 56, 62, 63, 65).

Als morphologisches Korrelat der neurologischen Manifestationen wurden histopathologische Veränderungen des autonomen Nervensystems bei HIV-positiven Patienten

nachgewiesen, z.B. an sympathischen Ganglien, am N. vagus und an der glatten Muskulatur des Gastrointestinaltrakts (5, 10, 21). Dennoch ist bislang erst wenig bekannt über Ausprägung, Verlauf und klinische Relevanz der autonomen Neuropathie im Rahmen der HIV-Erkrankung.

Die Entwicklung der kardiovaskulären autonomen Funktionsdiagnostik spielte in der Vergangenheit vor allem in der Diabetesforschung eine Rolle (4, 11, 23, 67, 69). Hier hat sich insbesondere die Analyse der Herzfrequenzvariabilität mittels einer Anzahl standardisierter Untersuchungsverfahren zu einem genauen und reliablen Verfahren zur Diagnose und Evaluation der kardiovaskulären Dysautonomie entwickelt (23, 24, 32, 57, 67, 69). Eine Weiterentwicklung erfuhr diese Testung auf neurophysiologischer Grundlage in jüngster Zeit durch die zusätzliche Spektralanalyse der Herzfrequenzvariabilität. Hierdurch kann eine genauere Aussage zu solchen periodischen Schwankungen der Herzfrequenz getroffen werden, welche auf vasomotorische, barorezeptorische und respiratorische Einflüsse zurückzuführen sind. Diese weiterentwickelte Technik wurde bislang noch nicht bei HIV-Patienten angewendet.

1.3. Therapiemöglichkeiten

Zum Zeitpunkt der Studie (1994) war die Zidovudin-Monotherapie die antiretrovirale Behandlung der Wahl bei HIV-Patienten mit T-Helfer-Zellzahlen $< 200(500)/\mu\text{l}$. In den vergangenen Jahren konnte eine deutliche Verbesserung der Therapieoptionen der HIV-Infektion erzielt werden. Konnte bereits im Jahre 1987 die Wirksamkeit einer Monotherapie mit antiretroviral wirksamen Pharmaka im Sinne einer Verlängerung der Lebenserwartung nachgewiesen werden, gilt heute die Kombinationsbehandlung mit Substanzen verschiedener Wirkstoffgruppen als Standard. Dies haben die europäisch-australische „Delta“-Studie (2) und die US-amerikanische Studie „ACTG 175“ (33) gezeigt. Bei den wesentlichen drei Substanzklassen handelt es sich um sog. nukleosidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren, nicht-nukleosidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren, und um Protease-Inhibitoren. Neue Konzepte bestehen aktuell u. a. in der Entwicklung sog. Fusionsinhibitoren sowie dem Einsatz verschiedener Zytokine (34).

2. Patienten

2.1. Patienten bei Erstuntersuchung

2.1.1. Einschlußkriterien

In die Studie eingeschlossen wurden 56 ambulant oder stationär betreute HIV-positive Patienten der Abteilung für Gastroenterologie und Infektiologie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf (52 männlich, 18-61 Jahre, Median 36 Jahre). Die mündliche Einwilligung in die Studienteilnahme nach ärztlicher Aufklärung lag vor. Die Erstuntersuchung erfolgte in der Zeit vom 18. Februar 1994 bis zum 9. Juni 1994.

2.1.2. Ausschlußkriterien

Mit Hilfe einer standardisierten, persönlichen Befragung wurden Risikofaktoren mit potentieller Neurotoxizität ermittelt.

Ausschlußkriterien für die Studienteilnahme waren dabei:

- symptomatische Infektionskrankheit
- Neurosyphilis
- symptomatische Tumorerkrankung
- kardiale Vorerkrankungen
- Diabetes mellitus
- schwere Leber- oder Niereninsuffizienz
- Erkrankungen der Schilddrüse
- Alkoholkonsum von mehr als 1200 g pro Monat
- aktiver intravenöser Drogenabusus
- aktuelle Chemotherapie

Kein Ausschlußkriterium war:

- Alkoholkonsum von weniger als 1200 g pro Monat
- intravenöser Drogenabusus in der Vorgeschichte, sofern mindestens 2 Jahre zurückliegend

- Nachweis von Serum-Antikörpern gegen Syphilis ohne Anhalt für akute Erkrankung
- Zustand nach Zytomegalievirus-Infektion, vollständige klinische Remission mindestens 1 Monat vor Studienbeginn
- Zustand nach Chemotherapie, letzter Zyklus mindestens 3 Monate zurückliegend
- Einnahme potentiell neurotoxischer Medikamente, wie z.B. Pentamidin intravenös, Didanosin, Zalcitabin, Lamivudin, Isoniazid, Metronidazol, trizyklische Antidepressiva

Nach diesen Risikofaktoren wurden in der folgenden Auswertung jedoch die untersuchten HIV-Patienten stratifiziert.

2.2. Patienten bei Nachuntersuchung

Analog zur Erstuntersuchung wurden 6 bis 16 Monate später (Median 10,5 Monate), vom 17. Oktober 1994 bis zum 14. Juni 1995, 22 (39%) der ursprünglich 56 HIV-infizierten Patienten nachuntersucht (21 männlich, 25-54 Jahre, Median 34.5 Jahre).

2.3. gesunde Kontrollen

Bei den gesunden Kontrollen handelte es sich um 29 Freiwillige im Alter von 24 bis 64 Jahren (Median 33 Jahre, 26 männlich). Die Untersuchung erfolgte in der Zeit vom 9. April 1994 bis zum 2. Oktober 1996. Bei keiner der Kontrollpersonen lagen zum Untersuchungszeitpunkt Anzeichen für eine Erkrankung vor, keine von ihnen nahm aktuell Medikamente ein, bei keiner bestand ein relevanter Alkohol- oder Drogenabusus (Tabelle 3).

3. Methoden

Alle Patienten und gesunden Kontrollen wurden von demselben Untersucher mit Hilfe eines standardisierten Fragebogens befragt und anhand eines standardisierten Test-Protokolls untersucht. Alle Teilnehmer hatten nach ärztlicher Aufklärung in die Untersuchung mündlich eingewilligt. Die Konzeption der Studie entsprach den ethischen Richtlinien der Deklaration von Helsinki aus dem Jahre 1975.

3.1. Stadieneinteilung

Basierend auf der Stadieneinteilung nach CDC aus dem Jahre 1993 (13), (Tabelle 1), erfolgte zwecks Unterscheidung unterschiedlicher klinischer Schweregrade die Aufteilung in die Gruppen „*vor-AIDS*“ und „*AIDS*“. „*Vor-AIDS*“ umfaßt hierbei die CDC-Stadien A1, A2, B1 und B2, „*AIDS*“ die Stadien A3, B3 und C1-3.

Darüber hinaus wurde nach dem Vorliegen der in 2.1.2 angeführten neurotoxischen Risikofaktoren eine Einteilung in Patienten ohne [„*kein Risiko*“] und mit Risikofaktoren [„*potentielles Risiko*“] vorgenommen.

Die hiernach erfolgte Einteilung in Untergruppen gibt Abbildung 1 wieder.

3.2. Standardisiertes Patienteninterview

Mit Hilfe eines standardisierten Interviews wurden anhand eines Fragebogens bei allen gesunden Kontrollen und bei 54 (96%) der 56 HIV-infizierten Patienten (Abbildung 2) folgende Angaben erfragt:

- persönliche Stammdaten des Patienten:
 - Name, Alter
 - Körpergröße und -gewicht
 - Zeitpunkt der HIV-Erstdiagnose
- mögliche Risikofaktoren für eine autonome Neuropathie und Faktoren mit Einfluß auf den Funktionsstatus des autonomen Nervensystems
 - Nervenerkrankung
 - Diabetes mellitus
 - Nierenfunktionsstörung

- Syphilis
- Medikamentenanamnese bezüglich potentiell neurotoxischer Pharmaka
- Ausmaß eines möglichen Alkohol-, Nikotin- oder intravenösen Drogenabusus
- früher oder aktuell durchgeführte Chemotherapie
- Nüchternheit und Kaffeekonsum am Untersuchungstag
- Begleiterkrankungen, akute opportunistische Infekte
- aktuelle Beschwerden des Patienten bezüglich
 - kardiovaskulär bedingter Symptome
 - Schwindel
 - Schwarzwerden vor den Augen beim Aufstehen
 - Synkopen
 - Symptome des oberen Gastrointestinaltrakts
 - Schluckbeschwerden
 - Übelkeit
 - Erbrechen
 - frühes Sättigungsgefühl
 - Völlegefühl
 - Symptome des unteren Gastrointestinaltrakts
 - Blähungen
 - Durchfall
 - Verstopfung
 - Stuhlinkontinenz
 - Gefühl der unvollständigen Darmentleerung nach dem Stuhlgang
 - vegetativ bedingter Symptome des Urogenitaltraktes
 - Harninkontinenz
 - Schwierigkeiten beim Wasserlassen, z. B. Pollakisurie, Dysurie
 - Nachtröpfeln nach dem Wasserlassen
 - Gefühl der unvollständigen Blasenentleerung nach dem Wasserlassen
 - gestörter Sudomotorik
 - Hyperhidrosis
 - Hypohidrosis

- gestörter Pupillomotorik
 - erhöhte Lichtempfindlichkeit
- Symptome sensomotorischer Neuropathie
 - Dys- oder Hypaesthesien an Händen oder Füßen
 - Impotenz
 - Lähmungserscheinungen
- allgemeiner Begleitsymptomatik
 - Gewichtsabnahme
 - Fieber
 - Nachtschweiß

3.3. Symptom-Score

Aus den mit Hilfe des standardisierten Fragebogens erhobenen Daten wurde ein Symptom-Score entwickelt. Hierbei wurde jede Symptommennung mit jeweils einem Punkt bewertet, zusätzlich wurde ein weiterer Punkt für jedes betroffene Organsystem vergeben. Diese zusätzliche Punktwertung ermöglichte es, der Tatsache Rechnung zu tragen, daß der gleichzeitige Befall mehrerer Organsysteme für eine schwerere Ausprägung der autonomen Neuropathie spricht. Insgesamt konnte damit ein Gesamtscore von maximal 22 Punkten erzielt werden. Die Zuordnung von Symptomen zu Organsystemen sowie deren jeweilige Punktbelegung sind in Tabelle 4 wiedergegeben. Die Symptome "Schwarzwerden vor den Augen beim Aufstehen", "Schwindel" und "Bewußtseinsverlust" wurden zusätzlich zu einem kardiovaskulären Score zusammengefaßt.

3.4. Herzfrequenzvariation

Zur Analyse der Herzfrequenzvariation wurde das computergestützte System *ProSciCard*™ der Fa. MediSyst, medical research & diagnostics computer Systems GmbH, Linden, Germany, verwendet (26). Schon in früheren Studien an Diabetes-mellitus-Patienten konnte gezeigt werden, daß es sich hierbei um eine Methode von hoher Validität und Reliabilität handelt (67, 68, 69). Wie unten beschrieben, wurden 15 standardisierte Parameter der Herzfrequenzvariabilität in Ruhe und unter definierter Kreislaufbelastung berechnet (67, 69), (Tabelle 5). Die einzelnen Tests wurden jeweils in der Zeit von

8:00 Uhr bis 11:00 Uhr durchgeführt. Vor der Untersuchung sollte für einen Zeitraum von mindestens 8 Stunden Nahrungskarenz eingehalten werden, darüber hinaus wurden die Teilnehmer angehalten, am Untersuchungstag keinen Kaffee zu trinken und nicht zu rauchen.

3.4.1. Das System *ProSciCard*TM

Das Programm *ProSciCard*TM mißt vegetative Funktionsparameter auf der Basis einer Herzfrequenzanalyse unter verschiedenen definierten körperlichen Belastungssituationen. Dazu wird eine Standard-EKG-Extremitätenableitung nach EINTHOVEN oder GOLDBERGER über einen EKG-Vorverstärker auf den Rechner geschaltet. Das EKG-Signal wird mit einer Abtastfrequenz von 1000 Hz (10 Bit Auflösung) digitalisiert und kontinuierlich auf dem Bildschirm dargestellt. Die Erkennung der R-Zacke erfolgt anhand diverser Parameter (Anstiegssteilheit, Anstiegszeit etc.), welche im Rahmen einer Lernphase automatisch ermittelt werden und danach in einem weiten Bereich gleitend an Veränderungen des EKG-Signals angepaßt werden können. Zur Kontrolle werden erkannte R-Zacken auf dem Bildschirm online markiert, optional können auch zusätzlich akustische Signale ausgegeben werden. Die R-R-Intervalle werden mit einer Genauigkeit von 1ms vermessen. Auf dem Bildschirm wird die Dauer des letzten R-R-Intervalls und gleitend über die letzten 20 Herzschläge die mittlere Herzfrequenz ausgegeben. Ein Herzfrequenz-Zeitdiagramm gibt schon während der Messung Aufschluß über die momentane Variabilität der R-R-Intervalle.

Aus den gemessenen R-R-Intervallen werden verschiedene Parameter zur Charakterisierung der Funktion des autonomen Nervensystems berechnet (Tabelle 5).

Vergleichende Beispiele für normale und verminderte Herzfrequenzvariation finden sich in Abbildung 22.

3.4.2. Untersuchungsablauf

Die Untersuchung beginnt in Rückenlage. Am Anfang des Untersuchungsganges steht zunächst das ca. 15-minütige standardisierte Patienteninterview. Anschließend wird der Patient über zwei Hand- und eine Fußelektrode mit dem Meßsystem verbunden; das abgeleitete EKG und die daraus ermittelte Herzfrequenz werden auf dem Monitor darge-

stellt. Während der gesamten Untersuchung ist der Patient gehalten, sich nach Möglichkeit nicht zu bewegen und nicht zu sprechen, um zum einen eine Beeinflussung der Hämodynamik und damit der Herzfrequenz zu vermeiden und zum anderen die durch Muskelaktionen hervorgerufene Instabilität der EKG-Ableitung gering zu halten.

Der Patient wird nun gebeten, ruhig neben der Liege zu stehen. Nach Abwarten eines steady state der Herzschlagfrequenz wird mit der Messung begonnen. Nach einer Messdauer von 5 Minuten im Stehen wird der Patient gebeten, sich erneut hinzulegen, um nun über einen Zeitraum von weiteren 5 Minuten im Liegen zu messen.

Darauf folgt die Untersuchung unter tiefer Respiration, bei der der liegende Patient aufgefordert wird, tief ein- und auszuatmen. Dazu wird über den Monitor mit Hilfe einer animierten Balkengrafik eine Atemfrequenz von 6 Atemzyklen pro Minute vorgegeben, bestehend aus einer jeweils 6-sekündigen Inspiration- und 4-sekündigen Expirationsphase. Bei diesen Werten wird eine maximale Herzfrequenzvariation beobachtet. Der Patient kann die Frequenzvorgabe am Bildschirm verfolgen und so seine Atmung dem Rhythmus anpassen. Die Messung ist beendet, sobald der Rechner 100 R-R-Intervalle artefaktfrei empfangen hat.

Beim anschließenden Valsalva-Test wird der Patient gebeten, im Liegen 15 Sekunden lang gegen einen konstanten Druck von 40 mmHg zu pressen und danach normal weiterzuatmen. Dazu pustet er über ein Mundstück in ein Manometer, welches dem Patienten die optische Kontrolle des erzeugten Druckes ermöglicht. Ein im System angebrachtes Auslaßventil läßt Atemluft kontinuierlich ausströmen. Auf diese Weise wird sichergestellt, daß der Patient während der gesamten Messung Atemarbeit leisten muß um den Ziel-druck zu halten, und somit der intrathorakale Druck nicht absinken kann. Die Messung beginnt mit der Preßphase von 15 Sekunden und dauert weitere 15 Sekunden über diese hinaus an.

Abschließend folgt der Ewing-Test. Hierzu wird der Patient aufgefordert, sich erneut neben die Untersuchungs-liege zu stellen. Unmittelbar nach Erreichen der Orthostase wird mit der Messung begonnen. Die folgenden 50 R-R-Intervalle werden ausgewertet.

3.4.3. Berechnung der Meßparameter

Mit dem System *ProSciCard™* wird das Zeitintervall zwischen zwei jeweils aufeinanderfolgenden R-Zacken des EKG bestimmt. Die Menge aller sequentiell gemessenen R-R-Intervalle über den jeweiligen Untersuchungszeitraum hinweg stellt das Rohdatenmaterial dar und bildet die Basis für die folgenden mathematischen Berechnungen:

3.4.3.1. Variationskoeffizient [VK_{liegend}, VK_{tiefe Resp}]

Der Variationskoeffizient normiert die Standardabweichung der R-R-Intervalle auf ihren arithmetischen Mittelwert. In die Berechnung geht damit die Differenz eines jeweils aktuellen Meßwertes zum Mittelwert aller Meßwerte ein.

$$VK = \frac{\sqrt{\frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^k (RR_i - \overline{RR})^2}}{\overline{RR}}$$

3.4.3.2. Root Mean Square of Successive Differences [RMSSD_{liegend}, RMSSD_{tiefe Resp}]

Im Gegensatz zum Variationskoeffizienten bezieht sich der RMSSD-Wert auf die Differenz des aktuellen Meßwertes zum jeweils vorhergehenden und kann damit Kurzzeitschwankungen der Herzfrequenz genauer erfassen als der Variationskoeffizient.

$$RMSSD = \frac{\sqrt{\sum_{i=1}^k [(RR_{i+1}) - (RR_i)]^2}}{n}$$

3.4.3.3. spektrale Leistung [SL1_{stehend}, SL2_{stehend}, SL3_{stehend}, SL1_{liegend}, SL2_{liegend}, SL3_{liegend}]

Die spektrale Leistung wird nach einer Hanning-Fensterung mit Hilfe der Fast-Fourier-Transformation berechnet. Die Fast-Fourier-Transformation erlaubt es, beliebige Funktionen der Zeit in ihre Frequenzanteile zu zerlegen und somit eine Amplituden-Frequenz-Funktion zu erstellen, das sog. Leistungsspektrum. Das Zusammenfassen bestimmter Frequenzabschnitte zu Bändern liefert Parameter, die als repräsentative Merkmale vegetativer Funktionen verwendet werden können. Bei einer Aufteilung des Frequenzspek-

trums nach WEISE und HEYDENREICH (64) ergibt sich für folgende Frequenzbänder ein Aussagewert für die nachstehenden vegetativen Leistungen:

0,01 - 0,05 Hz:	vasomotorische Aktivität	[SL1 _{stehend} , SL1 _{liegend}]
0,05 - 0,15 Hz:	barorezeptorische Aktivität	[SL2 _{stehend} , SL2 _{liegend}]
0,15 - 0,50 Hz:	respiratorische Aktivität	[SL3 _{stehend} , SL3 _{liegend}]

3.4.3.4. Mean Circular Resultant [MCR_{tiefe Resp}]

Der MCR-Wert ist ein Maß für die Anhäufung von R-Zacken an einer bestimmten Stelle der Atemzyklen. Im Gegensatz zu denjenigen Meßwerten, die direkt auf der Folge von R-R-Intervallen beruhen, ist dieser Parameter unabhängig von der mittleren Herzschlagrate und damit besonders aussagekräftig. Die Berechnung erfolgt nach GONOVELY und PFEIFER (30).

3.4.3.5. Maximale Amplitude [AMP_{tiefe Resp}]

Entspricht der Differenz zwischen dem längsten (R-R_{max}) und dem kürzesten (R-R_{min}) Intervall aus demjenigen Atemzyklus mit der größten Herzfrequenzvariation:

$$AMP_{\text{tiefe Resp}} = R-R_{\text{max}} - R-R_{\text{min}}$$

3.4.3.6. Maximaler Quotient (tiefe Respiration) [QUOT_{tiefe Resp}]

Entspricht dem Quotienten aus dem längsten (R-R_{max}) und dem kürzesten (R-R_{min}) Intervall aus demjenigen Atemzyklus mit der größten Herzfrequenzvariation.

$$QUOT_{\text{tiefe Resp}} = \frac{R - R_{\text{max}}}{R - R_{\text{min}}}$$

3.4.3.7. Maximaler Quotient (Valsalva-Test) [QUOT_{Valsalva}]

Der Valsalva-Quotient berechnet sich aus dem längsten R-R-Intervall ($R - R_{\max}$) während der dem Pressen folgenden 15 Sekunden und dem kürzesten Intervall ($R - R_{\min}$) während des Pressversuchs

$$\text{QUOT}_{\text{Valsalva}} = \frac{R - R_{\max}}{R - R_{\min}}$$

3.4.3.8. Maximaler Quotient (Ewing-Test) [QUOT_{Ewing}]

Der Ewing-Quotient ergibt sich als Quotient aus dem längsten R-R-Intervall der Intervalle Nr. 21 bis 45 ($R - R_{21-45}$) und dem kürzesten Intervall der Intervalle Nr. 5 bis 25 ($R - R_{5-25}$) nach dem Aufstehen.

$$\text{QUOT}_{\text{Ewing}} = \frac{R - R_{21-45}}{R - R_{5-25}}$$

3.5. Statistik

Zur statistischen Auswertung des vorliegenden Datenmaterials wurde der Mann-Whitney-U-Test für unabhängige Stichproben, der Wilcoxon-Rank-Test für abhängige Stichproben ($p < 0,017$ bzw. $p < 0,05$), bzw. der 2-seitige Spearman-Significance-Correlation-Rank-Test ($p < 0,05$) nach Bonferroni-Korrektur angewendet.

4. Ergebnisse

4.1. Erstuntersuchung

4.1.1. Zuordnung zu den Untergruppen „vor-AIDS“ und „AIDS“

Nach der Klassifikation der CDC der HIV-Erkrankung (13), (Tabelle 1), befanden sich 41 Patienten in den Stadien A3, B3 oder C1-3 [„AIDS“] und 15 Patienten in den Stadien A1, A2, B1 und B2 [„vor-AIDS“]. Siehe hierzu Abbildung 1.

4.1.2. Zuordnung zu den Untergruppen „kein Risiko“ und „potentielles Risiko“

Nach dem Vorliegen bzw. Nicht-Vorliegen neurotoxischer Risikofaktoren gehörten 21 Patienten zur „potentielles Risiko“-, 35 Patienten zur „kein Risiko“-Gruppe.

Nach der zuvor erfolgten Einteilung in „AIDS“ und „vor-AIDS“ war die doppelte Klassifikation jedes Patienten möglich. Unter den Patienten der „kein Risiko“-Gruppe befanden sich 15 innerhalb der CDC-Stadien der Gruppe „vor-AIDS“ (15 männlich, 23-57 Jahre, Median 33 Jahre) und 20 Patienten im Stadium „AIDS“ (17 männlich, 18-61 Jahre, Median 34,5 Jahre), während alle „potentielles Risiko“-Patienten im Stadium „AIDS“ waren (21 männlich, 27-54 Jahre, Median 39 Jahre), (Abbildung 1).

Innerhalb der Gruppe „vor-AIDS“ fanden sich ausschließlich Patienten ohne potentiell neurotoxische Risikofaktoren. Ein Vergleich innerhalb der „vor-AIDS“-Patienten auf der Ebene „kein Risiko“ vs. „potentielles Risiko“ war folglich nicht möglich (Abbildung 1, Tabelle 3).

4.1.3. Infektionswege

Ursache der HIV-Infektion war bei 41 der 56 Patienten homo- bzw. bisexueller Geschlechtsverkehr (73%), bei 3 Patienten intravenöser Drogenabusus (5,5%), bei weiteren 3 war es durch die Übertragung infektiöser Blutprodukte zur HIV-Infektion gekommen (5,5%), 9 Patienten waren heterosexuell (16%), (Abbildung 3).

4.1.4. Alter, Geschlecht, Nikotin- und Alkoholkonsum

Hinsichtlich der Merkmale Alter, Geschlecht, Nikotin- und Alkoholkonsum bestand zwischen den Kontrollen, den HIV-Patienten als Gesamt-Kollektiv, den Gruppen „vor-AIDS“, „AIDS“, „kein Risiko“ und „potentielles Risiko“ (Tabelle 3) kein signifikanter Unterschied.

4.1.5. Lebensalter

Insgesamt fand sich über alle untersuchten Personen eine negative Korrelation zwischen Lebensalter und den 15 Testparametern der Herzfrequenzvariation ($p < 0.05$) (Abbildungen 4-a bis 4-o).

4.1.6. T4-Helferzellen

Die absolute Anzahl an T4-Helferzellen/ μ l Blut war bei „vor-AIDS“-Patienten erwartungsgemäß signifikant höher als bei „AIDS“-Patienten ($p < 0,001$), demgegenüber unterschieden sich „kein Risiko“- und „potentielles Risiko“-Patienten bezüglich der T4-Helferzellzahl nicht ($p > 0,05$) (Tabelle 3, Abbildung 5).

4.1.7. Ruhe-Herzfrequenz

Die Herzfrequenz in Ruhe war bei HIV-Patienten insgesamt signifikant höher als bei gesunden Kontrollen ($p < 0,01$), zeigte jedoch beim Vergleich der einzelnen HIV-Untergruppen keinen Unterschied ($p > 0,05$) (Tabelle 6, Abbildung 6). Weiter fand sich für die Herzfrequenz in Ruhe eine positive Korrelation zum Lebensalter der untersuchten Personen ($p < 0,05$) (Abbildung 7) und eine negative Korrelation zu den 15 Testparametern (Abbildungen 8-a bis 8-o) der Herzfrequenzvariation ($p < 0,05$).

4.1.8. Blutdruck

Der im Liegen gemessene systolische und diastolische Blutdruck war vergleichbar bei HIV-Patienten und gesunden Kontrollen ($p > 0,05$) (Abbildungen 9-a und 9-b). Es zeigte sich eine signifikante positive Korrelation zwischen dem systolischen Blutdruck einerseits und 7 von 15 kardiovaskulären Funktionsparametern andererseits (Parameter Nr. 3, 4, 6, 7, 8, 9, 12 lt. Tabelle 5; = 47% der Parameter) (Abbildungen 10-a bis 10-g) und

eine positive Korrelation zwischen dem diastolischen Blutdruck und 2 von 15 Testparametern (Nr. 6 und 7; =13% der Parameter) ($p < 0,05$) (Abbildungen 11-a und 11-b).

4.1.9. Einfluß der Zidovudin-Medikation

20 der Studienpatienten (36%) befanden sich zur Zeit der Untersuchung unter Therapie mit jeweils 500 mg Zidovudin pro Tag. Bei Aufteilung aller Patienten nach erfolgter bzw. nicht-erfolgter Zidovudin-Einnahme, differierten die so gebildeten Gruppen nicht signifikant voneinander bezüglich Alter, Geschlecht, CDC-Stadium, Dauer der HIV-Seropositivität, absoluter Anzahl T4-Helferzellen, Alkohol- und Nikotin-Konsum ($p > 0,05$).

4.1.10. Klinik bei autonomer Neuropathie

Die Prävalenz von Symptomen bei autonomer Neuropathie und ihre Verteilung auf die einzelnen Studienuntergruppen zeigt Tabelle 7. Der Gesamt-Symptom-Score sowie der kardiovaskuläre Score (Tabelle 4) ist für alle Untergruppen in den Abbildungen 14-a und 14-b angegeben.

4.1.10.1. Prävalenz und Verteilung von spezifizierten Symptomen auf Untergruppen

88% aller „*AIDS*“-Patienten und 77% aller „*vor-AIDS*“-Patienten klagten über mindestens ein definiertes Symptom, 78% der „*AIDS*“-Patienten und 31% der „*vor-AIDS*“-Patienten über drei oder mehr der definierten Symptome (Abbildungen 13-a und 13-b).

„*AIDS*“-Patienten zeigten einen signifikant höheren Gesamtscore als „*vor-AIDS*“-Patienten ($p < 0,017$), während „*kein Risiko*“-Patienten sich in dieser Hinsicht nicht von „*potentielles Risiko*“-Patienten unterschieden ($p > 0,05$) (Abbildung 14-a).

Bei allen Patientengruppen konnte ein gegenüber der Kontrollgruppe signifikant erhöhter Gesamt-Symptom-Score ermittelt werden ($p < 0,001$) (Abbildung 14-a).

4.1.10.2. Korrelation mit Parametern der Herzfrequenzvariationsanalyse

Der Gesamt-Symptom-Score zeigte zu 14 der 15 kardiovaskulären Funktionsparameter (93% der Parameter) eine signifikante Korrelation ($p < 0,01$), einzige Ausnahme bildete hierbei $QUOT_{V_{\text{alsalva}}}$ (Nr. 14) (Abbildungen 15-a bis 15-n).

Der kardiovaskuläre Score korrelierte mit 9 von 15 Parametern (60% der Parameter), nämlich Nr. 4, 5, 7-13 ($p < 0,05$) (Abbildungen 16-a bis 16-i).

4.1.10.3. Einfluß der Zidovudin-Medikation

HIV-Patienten mit und ohne Zidovudin-Einnahme unterschieden sich weder bezüglich ihres Gesamt-Symptom-Scores noch bezüglich ihres kardiovaskulären Scores signifikant voneinander ($p > 0,05$) (Abbildungen 17-a und 17-b).

4.1.11. Herzfrequenzvariation bei Erstuntersuchung

Die Ergebnisse der Herzfrequenzvariationsanalyse im Rahmen der Erstuntersuchung sind in Tabelle 6 zusammengefaßt.

4.1.11.1. Einfluß des Erkrankungsstadiums

„AIDS“-Patienten zeigten im Vergleich zu den gesunden Kontrollpersonen eine verminderte Herzfrequenzvariation bei 14 der 15 kardiovaskulären Funktionsparameter (93% der Parameter, $p < 0,001$), die Ausnahme bildete hierbei erneut $QUOT_{Valsalva}$ (Nr. 14) (Abbildungen 18-a bis 18-o).

Im Vergleich mit den Patienten der „vor-AIDS“-Gruppe demonstrierten „AIDS“-Patienten bei 10 von 15 Parametern (Nr. 4, 5, 7-13, 15) eine signifikant erniedrigte Herzfrequenzvariation (67% der Parameter, $p < 0,01$) (Abbildungen 18-a bis 18-o).

Im Gegensatz dazu war beim Vergleich der „vor-AIDS“-Gruppe mit den gesunden Kontrollen bei keinem der Parameter eine signifikante Veränderung der Herzfrequenzvariation festzustellen ($p > 0,05$) (Abbildungen 18-a bis 18-o).

Alle Testparameter außer der spektralen Leistung im Stehen (Nr. 1, 2, 3) korrelierten negativ mit dem fortschreitenden CDC-Stadium von A1 bis C3 ($p < 0,05$) (Abbildungen 19-a bis 19-l).

Eine Korrelation mit der individuellen Dauer der HIV-Seropositivität konnte nur für den MCR-Wert (Nr. 13) ermittelt werden ($p < 0,05$) (Abbildung 20).

4.1.11.2. Korrelation mit der T4-Helferzellzahl

9 von 15 Funktionsparametern (Nr. 4, 5, 7-13) (60% der Parameter) korrelierten signifikant positiv mit der absoluten T4-Helferzellzahl ($p < 0,05$) (Abbildungen 21-a bis 21-i).

4.1.11.3. Einfluß der Zugehörigkeit zu einer Risikogruppe

Sowohl bei der „*kein Risiko*“- wie auch der „*potentielles Risiko*“-Untergruppe der „*AIDS*“-Patienten waren im Vergleich mit den gesunden Kontrollen jeweils 14 von 15 Parametern (93% der Parameter) vermindert ($p < 0,017$) und zwar alle außer $QUOT_{\text{Valsalva}}$ (Nr. 14) (Abbildungen 18-a bis 18-o).

Beim Vergleich der „*kein Risiko*“- mit der „*potentielles Risiko*“-Untergruppe zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Funktionsparameter ($p > 0,05$).

4.1.11.4. Einfluß der Zidovudin-Medikation

Zwischen der Einnahme von Zidovudin und den Parametern der Herzfrequenzvariabilität bei HIV-Patienten fand sich keine signifikante Korrelation ($p > 0,05$).

4.2. Nachuntersuchung

4.2.1. Nicht nachuntersuchte Patienten

34 (61%) der 56 ursprünglich untersuchten Patienten konnten nicht nachuntersucht werden: 17 Patienten waren verstorben (30%), zu 16 war der Kontakt abgebrochen (29%) und ein Patient wünschte keine erneute Untersuchung (2%).

4.2.2. Zugehörigkeit zu Untergruppen

Zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung befanden sich 10 der nachuntersuchten Patienten (10 männlich, 25-46 Jahre, Median 32.5 Jahre) im Stadium „*vor-AIDS*“, 12 im Stadium „*AIDS*“ (11 männlich, 27-54 Jahre, Median 35 Jahre). Bei der Nachuntersuchung erfüllte lediglich einer der „*vor-AIDS*“-Patienten die Kriterien der „*AIDS*“-Definition.

Zu beiden Zeitpunkten gehörten von den 12 „*AIDS*“-Patienten je 6 der „*kein Risiko*“-Untergruppe (5 männlich, 27-54 Jahre, Median 33 Jahre) bzw. der „*potentielles Risiko*“-Untergruppe an (6 männlich, 32-52 Jahre, Median 41 Jahre). Auf alle 10 „*vor-AIDS*“-Patienten trafen die Kriterien der „*kein Risiko*“-Untergruppe zu. Im Intervall zwischen Erst- und Nachuntersuchung war es zu keinem Wechsel aus der „*kein Risiko*“- in die „*potentielles Risiko*“-Gruppe bzw. umgekehrt gekommen.

4.2.3. Herzfrequenzvariation bei Nachuntersuchung

Die Ergebnisse der Herzfrequenzvariationsanalyse zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung sind in Tabelle 8 zusammengefaßt.

Die Nachuntersuchung von 22 HIV-Patienten mit der Herzfrequenzvariationsanalyse zeigte im Vergleich zur Erstuntersuchung einen signifikanten Anstieg und damit eine Zunahme der Herzfrequenzvariabilität bei 4 von 15 Testparametern (Nr. 6, 7, 11, 12) (27% der Parameter, $p < 0,05$) (Tabelle 8, Abbildungen 18-f, 18-g, 18-k und 18-l).

Bei den nachuntersuchten Patienten der „*vor-AIDS*“-Gruppe konnte für 4 von 15 Funktionsparameter (Nr. 7, 8, 11, 12) (27% der Parameter, $p < 0,05$) ein signifikanter Anstieg gegenüber den Werten der Erst-Testung ermittelt werden (Abbildungen 18-g, 18-h, 18-k und 18-l); bei den Patienten der „*AIDS*“-Gruppe nur für einen der 15 Parameter (Nr. 6) (7% der Parameter, $p < 0,05$) (Tabelle 8, Abbildung 18-f).

Zu einer Zunahme der Herzfrequenzvariabilität kam es bei den Patienten der „*potentielles Risiko*“-Gruppe bei 3 von 15 Parametern (Nr. 6, 11, 12) (20% der Parameter, $p < 0,05$) (Abbildungen 18-f, 18-k und 18-l).

Beim Vergleich zwischen Erst- und Nachuntersuchung ergaben sich für die „*kein Risiko*“-Gruppe keine signifikanten Veränderungen.

4.2.4. Einfluß der Zidovudin-Medikation

Von den 22 nachgetesteten HIV-positiven Patienten nahmen zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung 14 Patienten Zidovudin ein (64%). 11 Patienten hatten Zidovudin bereits bei Erstuntersuchung eingenommen, hiervon jedoch 4 die Einnahme im Intervall abgebrochen und 7 die Medikation während dieser Zeit neu begonnen.

Diejenigen 14 Patienten, welche entweder über den gesamten Beobachtungszeitraum hinweg oder im Verlauf erstmalig Zidovudin neu eingenommen hatten, unterschieden sich nicht signifikant von denjenigen 8 Patienten, die entweder überhaupt kein Zidovudin eingenommen oder dieses im Untersuchungsintervall abgesetzt hatten. Unterschiede fanden sich hier weder bezüglich Lebensalter, Geschlecht, CDC-Stadium, Dauer der HIV-Seropositivität, absoluter T4-Helferzellzahl, Alkohol- und Nikotin-Konsum noch hinsichtlich der Testparameter der Herzfrequenzvariationsanalyse oder der Symptomscores für autonome Neuropathie ($p > 0,05$).

5. Diskussion

Unsere Ergebnisse zeigen, daß sich HIV-infizierte Patienten früher CDC Stadien („*vor-AIDS*“) hinsichtlich ihrer kardiovaskulären autonomen Funktion nicht signifikant von gesunden Kontrollpersonen unterscheiden, während Patienten der „*AIDS*“-Gruppe eine relevante kardiovaskuläre autonome Funktionsstörung entwickelt haben. Diese zeigte sich nicht nur im Vergleich mit „*vor-AIDS*“-Patienten, sondern auch im Vergleich mit gesunden Kontrollen. Bei Patienten früher HIV-Stadien ist eine niedrige Prävalenz neurologischer Affektionen bereits vorbeschrieben (36, 44). Dies entsprach den von uns erhobenen Befunden hinsichtlich einer autonomen Neuropathie bei Patienten der „*vor-AIDS*“-Gruppe. Darüber hinaus besteht eine deutlich negative Korrelation zwischen der gefundenen Herzfrequenzvariabilität und einem höheren CDC-Stadium. Zusammenfassend ergibt sich aus diesen Befunden, daß Prävalenz und Ausprägung der kardiovaskulären autonomen Funktionsstörung mit dem Fortschreiten der HIV-Infektion zunehmen und im Endstadium AIDS der Erkrankung klinische Relevanz gewinnen. Frühere Studien kleinerer Fallzahl waren diesbezüglich zu widersprüchlichen Ergebnissen gekommen (16, 26, 52, 56, 62, 63, 65).

Zur Unterscheidung zwischen gesunden Kontrollen und HIV-Patienten mit kardiovaskulärer autonomer Funktionsstörung erwiesen sich die Testparameter der Spektralanalyse aller drei Frequenzbänder als geeignet. Offenbar scheint es im Verlauf zu einer globalen Beeinträchtigung aller drei gemessenen vegetativen Einzelleistungen, der vasomotorischen, barorezeptorischen und respiratorischen Variation, gekommen zu sein (64). Eine Spektralanalyse der Herzfrequenzvariation wurde bei HIV-Patienten bislang noch nicht kontrolliert durchgeführt. Obwohl auf diesem Wege eine differenziertere Aussage zur Ätiologie der gestörten Herzfrequenzvariabilität getroffen werden kann, erwies sich diese Methode in unseren Händen weder als spezifischer noch als sensitiver als die herkömmlichen globalen Funktionstests.

Im Gegensatz zu den Ergebnissen einer früheren Studie mit nur 10 HIV-Patienten (16) erwies sich das Valsalva-Manöver als das am wenigsten sensitive Verfahren zur Unterscheidung zwischen HIV-Patienten mit und solchen ohne kardiovaskuläre autonome Funktionsstörung.

Die prospektive Untersuchung zeigte, daß sich über einen Beobachtungszeitraum von einem Jahr die kardiovaskuläre autonome Funktion nicht signifikant verschlechterte,

sondern tendenziell eher verbesserte. Dies scheint überraschend, konnte doch gleichzeitig eine Korrelation zwischen CDC-Stadium und Ausmaß der kardiovaskulären autonomen Funktionsstörung nachgewiesen werden. Möglicherweise liegt dabei ein eher diskontinuierliches Fortschreiten der Erkrankung mit intermittierender Verschlechterung vor. Die Befunde sprechen auf jeden Fall für eine langsame Progression der autonomen Funktionsstörung.

Unwahrscheinlich ist, daß die beobachtete intermittierende Verbesserung der autonomen Nervenfunktion auf eine durchgeführte Zidovudin-Medikation zurückzuführen ist (65). Obwohl die Wirksamkeit einer Therapie mit Zidovudin bei HIV-Patienten mit autonomer Neuropathie nachgewiesen ist (18, 55, 62), spricht das Fehlen von signifikanten Unterschieden zwischen Patienten mit und ohne Zidovudin-Medikation hinsichtlich ihrer kardiovaskulären autonomen Funktion gegen einen positiven Einfluß dieser antiretroviral wirksamen Substanz auf die gestörte autonome Funktion.

Die systematische und prospektive Anwendung von Tests der autonomen Nervenfunktion wurde bereits bei HIV-Patienten früher Krankheitsstadien durchgeführt, die Ergebnisse dieser Untersuchungen waren jedoch nicht eindeutig. Während einerseits eine Zunahme autonomer Nervenstörungen bei 53% der Patienten während eines Zeitraumes von 10-13 Monaten berichtet wurde (63), konnte eine andere Studie über 9-18 Monate keinerlei signifikante Veränderungen feststellen (55). Die von uns gewonnenen Erkenntnisse stützen die Ergebnisse der letzteren Studie und zeigen, daß diese auch für die fortgeschrittenen Erkrankungsstadien der HIV-Infektion zutreffen. Darüber hinaus sprechen sie für einen chronisch-progredienten Verlauf der kardiovaskulären autonomen Funktionsstörung mit intermittierender Remission bei zumindest einigen Funktionstests. Das Fehlen klinischer Progredienz während eines 6-monatigen Untersuchungszeitraumes konnte bereits für die AIDS-assoziierte periphere Neuropathie gezeigt werden (60).

HIV-Patienten sind über das Neuropathie-Risiko durch die HIV-Infektion selbst hinaus häufig einem großen Spektrum weiterer neurotoxischer Faktoren ausgesetzt. Als solche gelten unter anderem intravenöser Drogenabusus (52, 63), Pharmaka mit neurotoxischer Nebenwirkung (26, 57) oder akute opportunistische Infektionserkrankungen (26, 54). Diese zusätzlichen Einflüsse erschweren es, die eigenständige Rolle der HIV-assoziierten Neurotoxizität für die Ätiologie der kardiovaskulären autonomen Neuropathie abzuschätzen. Die vorliegende Studie zeigt, daß sich „AIDS“-Patienten mit und solche ohne Risikofaktoren im Sinne der Definition „*potentielles Risiko*“ hinsichtlich ihrer Herzfre-

quenzvariabilität nicht signifikant unterscheiden. Eine solche Anamnese und die aktuelle Medikation tragen demnach nicht signifikant zur Beeinträchtigung der kardiovaskulären autonomen Nervenfunktion bei. Es sei jedoch betont, daß aufgrund dieser Befunde sicher nicht vermutet werden kann, daß bestimmte neurotoxische Faktoren intraindividuell keinen neuropathischen Effekt haben. Genausowenig läßt sich eine Aussage darüber treffen, inwieweit die Faktoren des Profiles „*potentielles Risiko*“ eine mögliche neuropathische Wirkung auf Patienten der „*vor-AIDS*“-Gruppe entfalten können, da sich entsprechende Teilnehmer nicht in dieser Studie befunden haben.

Obwohl HIV-1 aus peripherem Nervengewebe isoliert werden konnte (20), existiert bislang weder ein Beweis für einen direkten toxischen Effekt von HIV-1 auf autonome Nervenzellen noch für einen indirekten Einfluß über Autoimmunmechanismen (18, 63). Bezüglich des Zusammenhanges zwischen autonomer und sensomotorischer Neuropathie existieren widersprüchliche Untersuchungen (16, 20, 45, 63, 65).

In der Vergangenheit wurde diskutiert, ob es sich bei der Diagnose der "autonomen Neuropathie" tatsächlich um eine manifeste Schädigung des autonomen Nervensystems oder vielmehr lediglich um eine Störung nach Art eines neuropsychologischen Defizites handelt, beispielsweise im Sinne einer Vigilanzstörung. Symptome, welche pathogenetisch auch einer peripheren autonomen Neuropathie zugeordnet werden können, wären danach Ausdruck einer gestörten zentralen Regulation (11). Die autonomen Nervenstörungen bei HIV-Patienten wurden auch auf eine vegetative Dysbalance durch isolierte Überaktivität des sympathischen Nervensystems und/ oder durch isolierte Neuropathie des Nervus vagus (26, 56) zurückgeführt; eine Verminderung der Herzfrequenzvariabilität wäre dann Folge einer bei HIV-Patienten häufig erhöhten Ruhe-Herzfrequenz und nicht Ausdruck einer tatsächlichen Schädigung des autonomen Nervensystems (40, 41). Die vorliegende Studie zeigt jedoch, daß eine erhöhte Ruhe-Herzfrequenz bei HIV-Patienten trotz ihrer engen Korrelation zur Herzfrequenzvariation und vermutlich auch ihre direkte Modulation derselben keinen verlässlichen Parameter zur Einschätzung der autonomen Funktion darstellt (65). Dieser Schluß ergibt sich zum ersten aus der fehlenden Korrelation zwischen Ruhe-Herzfrequenz und Parametern der Herzfrequenzvariation bei gesunden Kontrollen (Abbildungen 12-a bis 12-o), zum zweiten aus der nicht signifikant unterschiedlichen Ruhe-Herzfrequenz bei „*vor-AIDS*“- und „*AIDS*“-Patienten bei gleichzeitig signifikant unterschiedlicher Herzfrequenzvariabilität, und zum dritten aus der bei „*AIDS*“-

Patienten bestehenden Verminderung des Testparameters "mean circular resultant", welcher als von der mittleren Ruhe-Herzfrequenz unabhängig vorbeschrieben ist (30).

Zusammengefaßt sprechen die gewonnenen Ergebnisse dafür, daß die Infektion mit dem HI-Virus eine eigenständige ätiologische Rolle bei der Entstehung der kardiovaskulären autonomen Neuropathie innerhalb dieses Patientenkollektivs spielt. Neben den Ergebnissen der Herzfrequenzvariationsanalyse spricht hierfür auch die erhöhte Prävalenz von Symptomen, welche ursächlich auf eine autonome Neuropathie zurückgeführt werden können, vorbehaltlich der Tatsache, daß eine diesbezügliche Symptomauswahl immer willkürlich getroffen bleibt und von nur eingeschränkter Spezifität und Sensibilität sein kann. Zahlreiche Symptome, sowie insbesondere der gleichzeitige Befall multipler Organsysteme, sprechen jedoch für das Vorliegen einer autonomen Störung. Ein Gesamt-Symptom-Score auf der Basis dieser anamnestischen Angaben könnte daher als ergänzendes diagnostisches Hilfsmittel zur klinischen Untersuchung in der Praxis Anwendung finden. Bei Diabetes-Patienten konnte gezeigt werden, daß die kardiale autonome Neuropathie in enger Beziehung zu autonomen Störungen zahlreicher anderer Organsysteme steht (9).

Zusammenfassend kann man festhalten, daß die kardiovaskuläre autonome Neuropathie 1. bei HIV-Patienten im Stadium „*AIDS*“ ausgeprägt ist, 2. in erster Linie auf den Neurotropismus des HI-Virus zurückzuführen und dabei weitestgehend von neuropathischen Risikofaktoren unabhängig ist (zumindest innerhalb der „*AIDS*“-Patienten als Gruppe) und 3. eine langsame Progredienz zeigt. Die kardiovaskuläre autonome Neuropathie kann insgesamt als eine häufige Komplikation der HIV-Erkrankung angesehen werden und ist von großer klinischer Relevanz.

6. Verzeichnis der Tabellen und Abbildungen

Tab. 1:	CDC-Klassifikation der HIV-Erkrankung, Stand 1993.....	32
Tab. 2:	AIDS-definierende Erkrankungen nach CDC, Stand 1993	32
Tab. 3:	Übersicht der Patienten und Kontrollen	33
Tab. 4:	Symptom-Score für autonome Funktionsstörungen	33
Tab. 5:	Meßparameter der Herzfrequenzvariationsanalyse	34
Tab. 6:	Ergebnisse der Herzfrequenzvariationsanalyse bei Erstuntersuchung	35
Tab. 7:	Prävalenz von Symptomen innerhalb einzelner Untergruppen.....	36
Tab. 8:	Ergebnisse der Herzfrequenzvariationsanalyse bei Nachuntersuchung ..	37
Abb. 1:	Einteilung aller untersuchten Patienten in Untergruppen	38
Abb. 2:	Standardisierter Fragebogen	39
Abb. 3:	Infektionswege bei 56 HIV-Patienten.....	40
Abb. 4:	Parameter der Herzfrequenzvariationsanalyse in Abhängigkeit vom Lebensalter (Kontrollen und Patienten).....	41
Abb. 5:	Absolute Anzahl der T4-Helfer-Zellen für alle Patienten- untergruppen zum Zeitpunkt der Erst- und Nachuntersuchung	44
Abb. 6:	Ruheherzfrequenz für alle Studienuntergruppen zum Zeitpunkt der Erst- und Nachuntersuchung	45
Abb. 7:	Ruheherzfrequenz in Abhängigkeit vom Lebensalter (Kontrollen und Patienten)	46
Abb. 8:	Parameter der Herzfrequenzvariationsanalyse in Abhängigkeit von der Ruheherzfrequenz (Kontrollen und Patienten)	47
Abb. 9:	Systolischer und diastolischer Blutdruck für alle Studienuntergruppen zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung	50
Abb. 10:	Ausgewählte Parameter der Herzfrequenzvariationsanalyse in Abhängig- keit vom systolischen Blutdruck (Kontrollen und Patienten)	51

Abb. 11:	Ausgewählte Parameter der Herzfrequenzvariationsanalyse in Abhängigkeit vom diastolischen Blutdruck (Kontrollen und Patienten).....	53
Abb. 12:	Parameter der Herzfrequenzvariationsanalyse in Abhängigkeit von der Ruheherzfrequenz (Kontrollen).....	54
Abb. 13:	Anzahl der Symptommennungen in den Gruppen „vor-AIDS“ und „AIDS“.	57
Abb. 14:	Symptom-Score für alle Studienuntergruppen zum Zeitpunkt der Erst- und Nachuntersuchung	58
Abb. 15:	Ausgewählte Parameter der Herzfrequenzvariationsanalyse in Abhängigkeit vom Gesamt-Symptom-Score (alle Patienten)	59
Abb. 16:	Ausgewählte Parameter der Herzfrequenzvariationsanalyse in Abhängigkeit vom kardiovaskulären Score (alle Patienten).....	62
Abb. 17:	Symptom-Score für Patienten mit bzw. ohne Zidovudin-Medikation	64
Abb. 18:	Parameter der Herzfrequenzvariationsanalyse zum Zeitpunkt der Erst- und Nachuntersuchung (alle Studienuntergruppen)	65
Abb. 19:	Ausgewählte Parameter der Herzfrequenzvariationsanalyse in Abhängigkeit vom CDC-Stadium (alle Patienten)	68
Abb. 20:	$MCR_{\text{tiefe Resp}}$ in Abhängigkeit von der individuellen Dauer der HIV-Seropositivität in Monaten (alle Patienten)	70
Abb. 21:	Ausgewählte Parameter der Herzfrequenzvariationsanalyse in Abhängigkeit von der absoluten Anzahl T4-Helfer-Zellen (alle Patienten)	71
Abb. 22:	Beispiele für normale und verminderte Herzfrequenzvariation anhand von Untersuchungsprotokollen des Systems <i>ProSciCard</i> TM	73

7. Tabellen

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

Tabelle 1: CDC-Klassifikation der HIV-Erkrankung, 1993, (13)

AIDS-definierende Erkrankungen (klinische Kategorie "C")	
•	rezidivierende Pneumonien
•	Kandidose, bronchial, tracheal, pulmonal oder ösophageal
•	invasives Zervix-Karzinom
•	Kokzidioidomykose, disseminiert oder extrapulmonal
•	Kryptokokkose, extrapulmonal
•	Kryptosporidiose, chronisch intestinal (Dauer >1 Monat)
•	Zytomegalievirusinfektion (außer Leber, Milz oder lymphatisch)
•	Zytomegalievirus-Retinitis (mit Visusverlust)
•	HIV-assoziierte Enzephalopathie
•	Herpes simplex-Infektion, kutan (Dauer >1 Monat), bronchial, pulmonal oder ösophageal
•	Histoplasmose, disseminiert oder extrapulmonal
•	Isosporiasis, chronisch intestinal (Dauer > 1 Monat)
•	Kaposi-Sarkom
•	Lymphom, immunoblastisch, primär intrazerebral oder Burkitt-~
•	Mycobacterium avium-Komplex- oder M. kansasii-Infektion, disseminiert oder extrapulmonal
•	Mycobacterium tuberculosis-Infektion, jede Lokalisation
•	Infektion mit Mykobakterien anderer Spezies
•	progressive multifokale Leukenzephalopathie
•	rezidivierende Salmonellen-Septikämien
•	Toxoplasma-Enzephalitis
•	HIV-bedingte Kachexie (Wasting-Syndrom)

Tabelle 2: AIDS-definierende Erkrankungen nach CDC, 1993, (13)

		Kontrolle	HIV-Patienten				
			alle	"vor-AIDS"	AIDS	"kein risiko" (AIDS)	"potentielles risiko" (AIDS)
Anzahl		29	56	15	41	20	21
Alter [Jahre]	Median	33	36	33	36	34.5	39
	(Spannweite)	(24-64)	(18-61)	(23-57)	(18-61)	(18-61)	(27-54)
Geschlecht [männlich]	Median	26	52	15	37	17	20
	proz. Anteil	(90%)	(93%)	(100%)	(90%)	(85%)	(95%)
Alkohol [g/Monat]	Median	110	10	80	0	20	0
	(Spannweite)	(0-570)	(0-1200)	(0-900)	(0-1200)	(0-1200)	(0-860)
Nikotin [Zig/die]	Median	0	7	20	1	0,5	4
	(Spannweite)	(0-40)	(0-60)	(0-60)	(0-50)	(0-50)	(0-50)
CD4+-T- Zellen [pro µl]	Median	-	44	277	21,5	21	25
	(Spannweite)		(0-1300)	(201-1300)	(0-342)	(0-342)	(1-270)

Tabelle 3: Übersicht Patienten und Kontrollen

Symptom	Punktwert	bezogen auf folgende Organsysteme	Punktwert
Schwarzwerden vor den Augen beim Aufstehen (Orthostase-Symptomatik)	1	kardiovaskuläres System (kardiovaskulärer Subscore)	1
Schwindel	1		
Bewußtseinsverlust (Synkope)	1		
Schluckbeschwerden (Dys-/ Odynophagie)	1	oberer Gastrointestinaltrakt	1
Übelkeit oder Erbrechen	1		
frühes Sättigungsgefühl	1		
Völlegefühl oder Blähungen	1		
Diarrhoe oder Obstipation	1		
Stuhlinkontinenz	1	unterer Gastrointestinaltrakt	1
Gefühl der unvollständigen Darmentleerung nach der Defäkation	1		
Dysurie	1	Urogenitalsystem	1
Harninkontinenz	1		
vermehrtes Nachtröpfeln nach der Miktion	1		
Gefühl der unvollständigen Blasenentleerung nach der Miktion	1		
Impotenz	1		
vermehrte Lichtempfindlichkeit	1	sonstige	1
vermehrte oder verminderte Schweißneigung	1		

Tabelle 4: Symptom-Score für autonome Funktionsstörungen

Test	Nr.	Parameter	Bedeutung	Einheit
5 Minuten stehend	1	SL ₁ stehend	= spektrale Leistung im Frequenzband 0,01 - 0,05 Hz	min ⁻²
	2	SL ₂ stehend	= spektrale Leistung im Frequenzband 0,05 - 0,15 Hz	min ⁻²
	3	SL ₃ stehend	= spektrale Leistung im Frequenzband 0,15 - 0,50 Hz	min ⁻²
5 Minuten liegend	4	VK _{liegend}	= Variationskoeffizient der Herzfrequenz	%
	5	RMSSD _{liegend}	= Root Mean Square of Successive Differences	ms
	6	SL ₁ liegend	= spektrale Leistung im Frequenzband 0,01 - 0,05 Hz	min ⁻²
	7	SL ₂ liegend	= spektrale Leistung im Frequenzband 0,05 - 0,15 Hz	min ⁻²
	8	SL ₃ liegend	= spektrale Leistung im Frequenzband 0,15 - 0,50 Hz	min ⁻²
tiefe Respiration	9	VK _{tiefe Resp}	= Variationskoeffizient der Herzfrequenz	%
	10	RMSSD _{tiefe Resp}	= Root Mean Square of Successive Differences	ms
	11	AMP _{tiefe Resp}	= maximale Amplitude (R-Rmax - R-Rmin)	ms
	12	QUOT _{tiefe Resp}	= maximaler Quotient (R-Rmax / R-Rmin)	-
	13	MCR _{tiefe Resp}	= Mean Circular Resultant	-
Valsalva-Test	14	QUOT _{Valsalva}	= maximaler Quotient (R-Rmax / R-Rmin)	-
Ewing-Test	15	QUOT _{Ewing}	= maximaler Quotient (R-R21-45 / R-R5-25)	-

Tabelle 5: Meßparameter der Herzfrequenzvariationsanalyse

No.	Parameter		Kontrolle	HIV-Patienten				
				alle	"vor-AIDS"	"AIDS"	"kein Risiko" (AIDS)	"potentielles Risiko" (AIDS)
	n=		29	56	15	41	20	21
1	SL1 _{stehend}	Median	2,53	1,2	1,62	0,95 *)	1,2 *)	0,9 *)
		(10. - 90. Perzentile)	(0,92-15,4)	(0,36-4,06)	(0,28-4,3)	(0,38-4,25)	(0,46-5,79)	(0,36-3,97)
2	SL2 _{stehend}	Median	4,62	0,79	1,75	0,67 *)	0,63 *)	0,76 *)
		(10. - 90. Perzentile)	(1,07-24,4)	(0,14-8,58)	(0,25-10,35)	(0,13-7,63)	(0,14-13,69)	(0,04-5,15)
3	SL3 _{stehend}	Median	0,95	0,2	0,51	0,16 *)	0,2 *)	0,09 *)
		(10. - 90. Perzentile)	(0,16-2,9)	(0,05-1,68)	(0,05-1,54)	(0,05-2,21)	(0,05-9,83)	(0,04-0,83)
4	VK _{liegend}	Median	6,71	3,52	5,86	2,44 *) +)	3,06 *)	2,43 *)
		(10. - 90. Perzentile)	(3,3-12,7)	(1,52-8,82)	(2,55-24,8)	(1,49-5,85)	(1,51-9,55)	(1,37-5,56)
5	RMSSD _{liegend}	Median	52,14	18,87	35,11	14,34*)+)	16,47 *)	11,02 *)
		(10. - 90. Perzentile)	(14,77-129,4)	(4,36-90,35)	(6,99-234,58)	(3,23-47,49)	(5,81-90,58)	(2,34-26,92)
6	SL1 _{liegend}	Median	1,5	0,56	0,84	0,52 *)	0,55 *)	0,48 *)
		(10. - 90. Perzentile)	(0,61-4,73)	(0,34-2,02)	(0,32-7,43)	(0,33-1,82)	(0,3-1,9)	(0,33-1,56)
7	SL2 _{liegend}	Median	2,09	0,49	1,07	0,33 *) +)	0,5 *)	0,28 *)
		(10. - 90. Perzentile)	(0,62-12,6)	(0,12-3,74)	(0,14-7,85)	(0,11-1,69)	(0,13-5,98)	(0,11-1,19)
8	SL3 _{liegend}	Median	1,95	0,43	0,91	0,28 *) +)	0,39 *)	0,21 *)
		(10. - 90. Perzentile)	(0,36-7,02)	(0,09-4,52)	(0,13-8,16)	(0,07-2,43)	(0,09-10,97)	(0,05-0,86)
9	VK _{tiefe Resp}	Median	11,5	5,76	8,1	4,91 *) +)	6,42 *)	4,37 *)
		(10. - 90. Perzentile)	(6,07-19)	(1,71-13,02)	(3,39-17,12)	(1,43-12,38)	(1,18-13,23)	(1,63-8,29)
10	RMSSD _{tiefe Resp}	Median	66,57	23,54	41,62	18,56*)+)	24,48 *)	12,14 *)
		(10. - 90. Perzentile)	(28,87-149,9)	(3,68-66,16)	(9,83-107,06)	(3,2-61,12)	(3,83-68,17)	(2,96-34,47)
11	AMP _{tiefe Resp}	Median	384	166,5	254	149 *) +)	166,5 *)	101 *)
		(10. - 90. Perzentile)	(208-627)	(41-432,9)	(78,6-523,8)	(36,2-400,4)	(33,8-432,9)	(36,2-222,6)
12	QUOT _{tiefe Resp}	Median	1,45	1,24	1,34	1,22 *) +)	1,23 *)	1,16 *)
		(10. - 90. Perzentile)	(1,25-1,84)	(1,07-1,65)	(1,12-1,83)	(1,07-1,61)	(1,05-1,64)	(1,07-1,38)
13	MCR _{tiefe Resp}	Median	0,07	0,03	0,05	0,03 *) +)	0,05 *)	0,02 *)
		(10. - 90. Perzentile)	(0,03-0,11)	(0,01-0,08)	(0,03-0,1)	(0,01-0,08)	(0,01-0,08)	(0,01-0,04)
14	QUOT _{Valsalva}	Median	1,82	1,89	1,98	1,84	1,92	1,76
		(10. - 90. Perzentile)	(1,34-2,42)	(1,22-3,27)	(1,28-15,2)	(1,15-2,63)	(1,1-2,64)	(1,2-3,15)
15	QUOT _{Ewing}	Median	1,28	1,14	1,23	1,1 *) +)	1,13 *)	1,1 *)
		(10. - 90. Perzentile)	(1,15-1,78)	(1,03-1,42)	(1,08-1,55)	(1,02-1,34)	(1,02-1,6)	(1,01-1,34)
	Herzfrequenz in Ruhe	Median	60,95	76,23	73,52	78,97 *)	72,51 *)	85,09 *)
		(10. - 90. Perzentile)	(49,1-81,12)	(63,57-102,23)	(57,58-94,9)	(64,24-102,28)	(66,14-93,42)	(60,8-110,02)

Tabelle 6: Ergebnisse der Herzfrequenzvariationsanalyse bei Erstuntersuchung

*) signifikant unterschiedlich beim Vergleich mit der Kontroll-Gruppe
(„AIDS“: $p < 0,001$; „kein Risiko“ / „potentielles Risiko“: $p < 0,017$)

+) signifikant unterschiedlich beim Vergleich mit „vor-AIDS“ ($p < 0,01$)

Symptome	HIV-Patienten				
	alle n=54	"vor-AIDS" n=13	"AIDS" n=41	"kein risiko" (AIDS) n=20	"potentielles risiko" (AIDS) n=21
Schwarzwerden vor den Augen beim Aufstehen	24%	8%	29%	30%	29%
Schwindel	26%	15%	29%	30%	29%
Synkope	6%	0%	7%	10%	5%
Schluckbeschwerden	6%	8%	5%	5%	5%
Übelkeit oder Erbrechen	30%	15%	34%	35%	33%
frühes Sättigungsgefühl	26%	23%	27%	35%	19%
Völlegefühl oder Blähungen	41%	31%	44%	30%	57%
Diarrhoe oder Obstipation	33%	15%	39%	40%	38%
Stuhlinkontinenz	11%	0%	15%	20%	10%
Gefühl der unvollständigen Darmentleerung nach der Defäkation	11%	0%	15%	15%	14%
Dysurie	17%	8%	20%	20%	19%
Harninkontinenz	6%	0%	7%	15%	0%
vermehrtes Nachtröpfeln nach der Miktio	28%	15%	32%	35%	29%
Gefühl der unvollständigen Blasenentleerung nach der Miktio	11%	15%	10%	15%	5%
Impotenz	26%	15%	29%	30%	29%
vermehrte Lichtempfindlichkeit	20%	8%	24%	30%	19%
vermehrte oder verminderte Schweißneigung	26%	8%	32%	30%	38%
insgesamt [Median]	24%	8%	27% *)	30%	19%

Tabelle 7: Prävalenz von Symptomen innerhalb einzelner Untergruppen
 *) signifikant unterschiedlich beim Vergleich mit „vor-AIDS“ ($p < 0,017$)

No.	Parameter		HIV-Patienten				
			alle	"vor-AIDS"	"AIDS"	"kein risiko" (AIDS)	"potentielles risiko" (AIDS)
	n=		22	10	12	6	6
1	SL1 _{stehend}	Median	2,38	2,38	1,88	4,43	0,79
		(10. - 90. Perzentile)	(0,4-7,61)	(0,75-4,23)	(0,33-43,65)	(0,39-59)	(0,3-7,84)
2	SL2 _{stehend}	Median	1,63	1,87	0,98	13	0,42
		(10. - 90. Perzentile)	(0,2-27,7)	(0,32-9,61)	(0,16-74,25)	(0,14-93,3)	(0,2-6,96)
3	SL3 _{stehend}	Median	0,58	0,89	0,15	0,96	0,12
		(10. - 90. Perzentile)	(0,06-4,81)	(0,11-4,84)	(0,05-73,22)	(0,06-102,6)	(0,04-4,68)
4	VK _{liegend}	Median	3,49	3,49	3,02	3,39	2,73
		(10. - 90. Perzentile)	(1,58-9,79)	(2,31-15,2)	(1,38-7,28)	(1,56-5,76)	(1,3-7,87)
5	RMSSD _{liegend}	Median	16,69	19,83	15,56	22,56	11,35
		(10. - 90. Perzentile)	(4,81-112,11)	(5,61-148,62)	(4,07-44,92)	(9,26-41,5)	(3,84-46,39)
6	SL1 _{liegend}	Median	1,01 *)	1,68	0,66 *)	0,66	1,17 *)
		(10. - 90. Perzentile)	(0,4-3,59)	(0,61-3,6)	(0,28-3,51)	(0,36-1,7)	(0,25-3,78)
7	SL2 _{liegend}	Median	1,09 *)	1,65 *)	0,42	0,42	0,46
		(10. - 90. Perzentile)	(0,25-8,29)	(0,48-6,44)	(0,25-10,53)	(0,25-8,96)	(0,25-11,2)
8	SL3 _{liegend}	Median	0,68	1,1 *)	0,37	0,73	0,29
		(10. - 90. Perzentile)	(0,15-8,38)	(0,36-14,05)	(0,1-4,31)	(0,19-3,61)	(0,08-4,61)
9	VK _{tiefe Resp}	Median	8,91	12,8	6,97	7,9	6,97
		(10. - 90. Perzentile)	(3,65-17,01)	(6,32-22,35)	(3,12-13,16)	(2,93-11,2)	(3,57-14)
10	RMSSD _{tiefe Resp}	Median	37,54	66,56	22,11	27,91	21,34
		(10. - 90. Perzentile)	(12,13-148,62)	(29,52-157,38)	(9,95-71,96)	(11,77-61,27)	(9,17-76,54)
11	AMP _{tiefe Resp}	Median	289 *)	437 *)	197	216	176,5 *)
		(10. - 90. Perzentile)	(94,9-691,7)	(242,2-693,9)	(89,6-759,6)	(91-684)	(89-792)
12	QUOT _{tiefe Resp}	Median	1,46 *)	1,57 *)	1,27	1,31	1,27 *)
		(10. - 90. Perzentile)	(1,15-2,55)	(1,33-2,63)	(1,14-7,66)	(1,13-10)	(1,15-2,21)
13	MCR _{tiefe Resp}	Median	0,06	0,08	0,05	0,05	0,05
		(10. - 90. Perzentile)	(0,02-0,1)	(0,04-0,15)	(0,01-0,08)	(0,01-0,07)	(0,02-0,09)
14	QUOT _{Valsalva}	Median	1,93	1,89	1,94	2,88	1,69
		(10. - 90. Perzentile)	(1,47-16,86)	(1,46-9,41)	(1,33-20,73)	(1,25-21,9)	(1,53-18)
15	QUOT _{Ewing}	Median	1,14	1,18	1,14	1,14	1,17
		(10. - 90. Perzentile)	(1,01-1,68)	(1,02-1,65)	(1,01-1,76)	(1,01-1,8)	(1,05-1,62)
	Herzfrequenz in Ruhe	Median	74,62	72,67	78,43	75,73	81,99
		(10. - 90. Perzentile)	(59,2-101,95)	(50,13-100,91)	(68,47-102,09)	(68,3-87,49)	(68,87-102,6)

Tabelle 8: Ergebnisse der Herzfrequenzvariationsanalyse bei Nachuntersuchung
 *) signifikant unterschiedlich beim Vergleich mit den Werten der Erstuntersuchung
 (p < 0,05)

8. Abbildungen

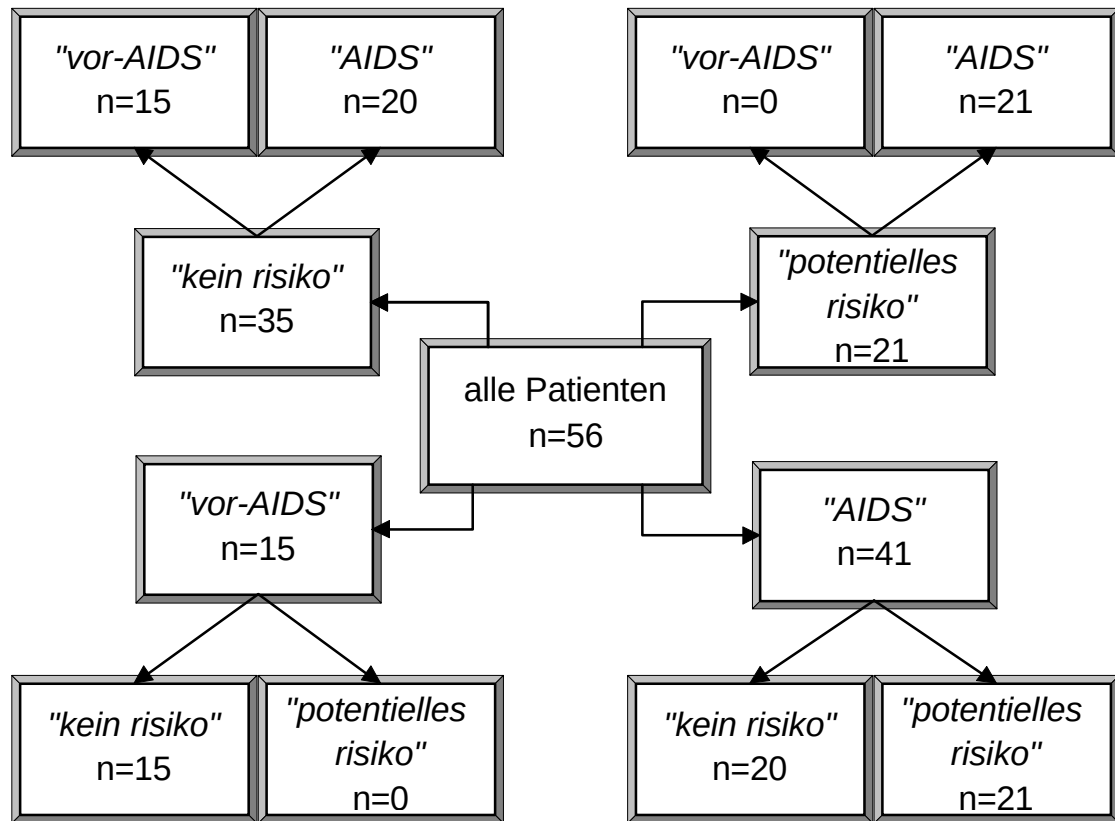


Abbildung 1: Einteilung aller untersuchten Patienten in Untergruppen

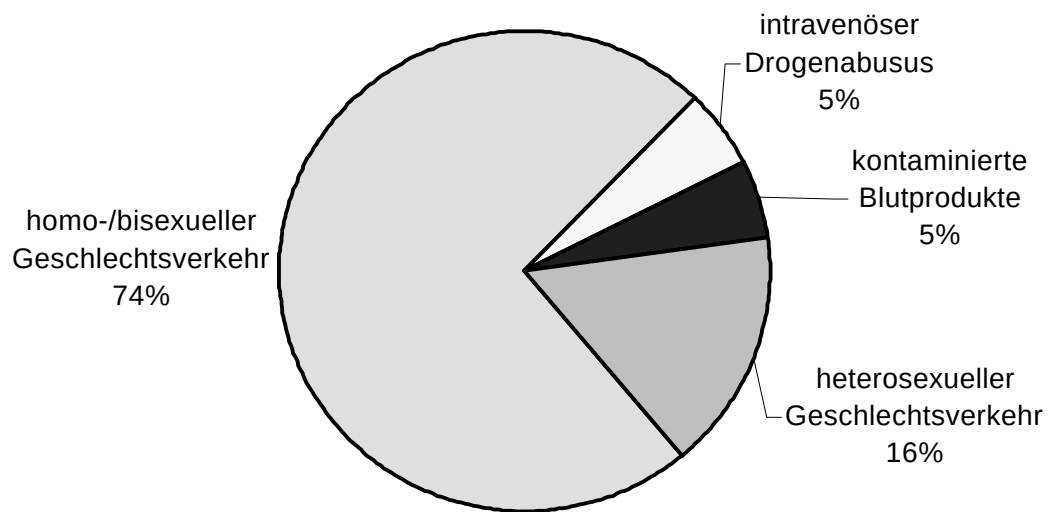
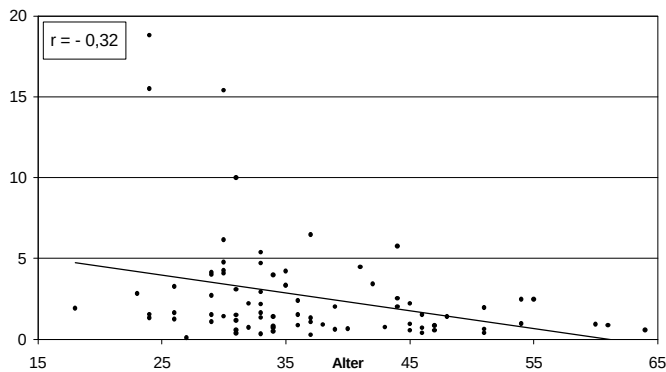


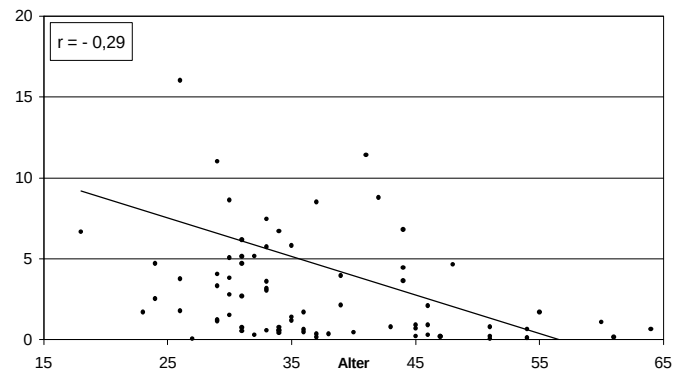
Abbildung 3: Infektionswege bei 56 HIV-Patienten

Abbildungen 4-a – 4-o:

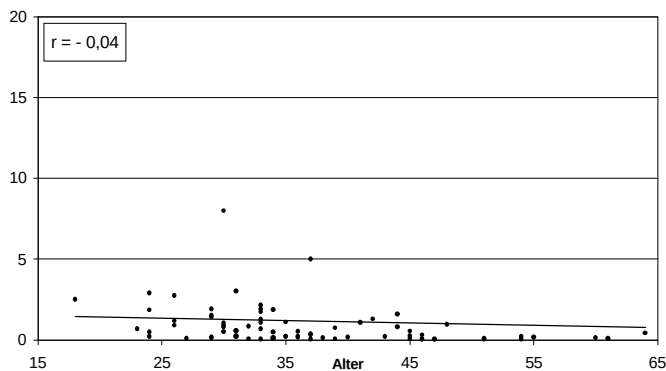
Parameter der Herzfrequenzvariationsanalyse in Abhängigkeit vom Lebensalter für Patienten und Kontrollen:

**Abbildung 4-a:**

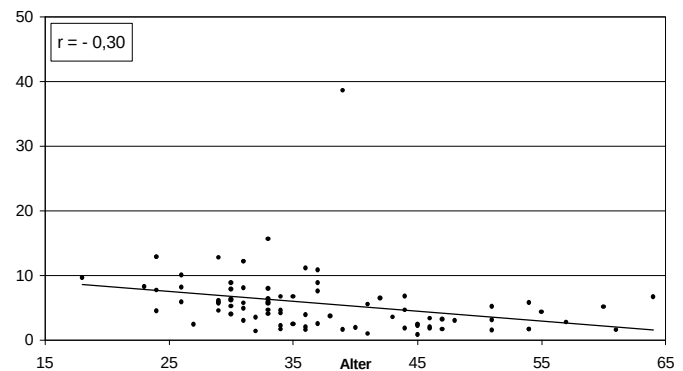
SL1_{stehend} in Abhängigkeit vom Lebensalter für Patienten und Kontrollen, mit linearer Regression und Korrelationskoeffizient r ; ($p < 0,05$)

**Abbildung 4-b:**

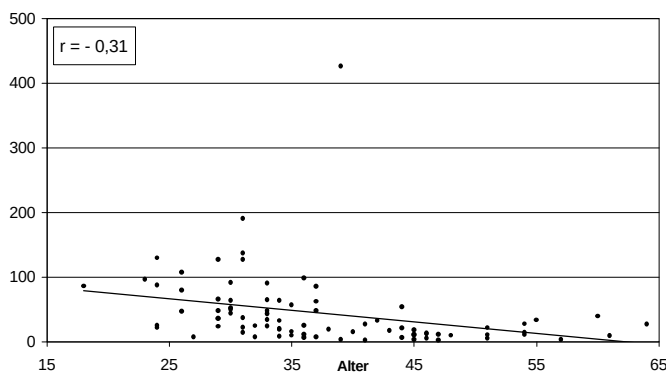
SL2_{stehend} in Abhängigkeit vom Lebensalter für Patienten und Kontrollen, mit linearer Regression und Korrelationskoeffizient r ; ($p < 0,05$)

**Abbildung 4-c:**

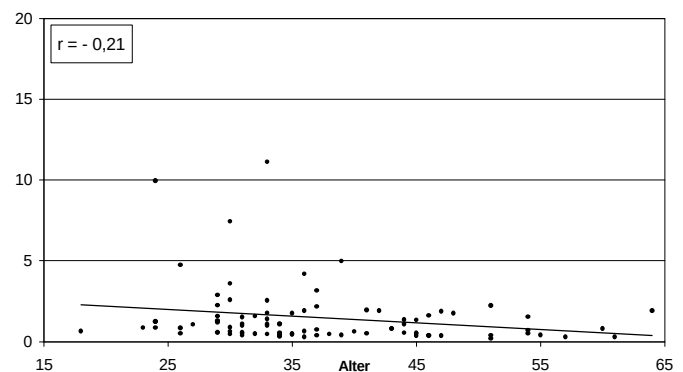
SL3_{stehend} in Abhängigkeit vom Lebensalter für Patienten und Kontrollen, mit linearer Regression und Korrelationskoeffizient r ; ($p < 0,05$)

**Abbildung 4-d:**

VK_{liegend} in Abhängigkeit vom Lebensalter für Patienten und Kontrollen, mit linearer Regression und Korrelationskoeffizient r ; ($p < 0,05$)

**Abbildung 4-e:**

RMSSD_{liegend} in Abhängigkeit vom Lebensalter für Patienten und Kontrollen, mit linearer Regression und Korrelationskoeffizient r ; ($p < 0,05$)

**Abbildung 4-f:**

SL1_{liegend} in Abhängigkeit vom Lebensalter für Patienten und Kontrollen, mit linearer Regression und Korrelationskoeffizient r ; ($p < 0,05$)

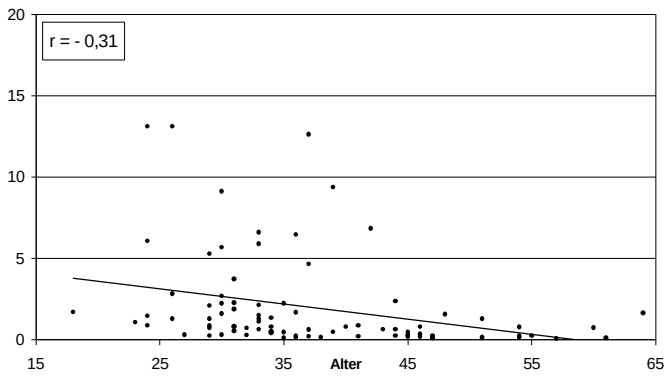


Abbildung 4-g:
SL2_{liegend} in Abhängigkeit vom Lebensalter
für Patienten und Kontrollen,
mit linearer Regression und Korrelationskoeffizient r ;
($p < 0,05$)

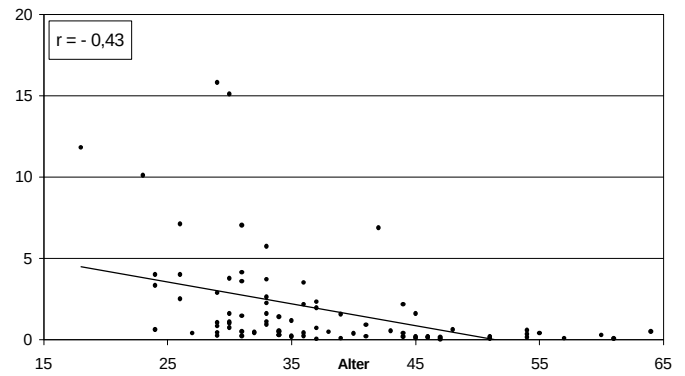


Abbildung 4-h:
SL3_{liegend} in Abhängigkeit vom Lebensalter
für Patienten und Kontrollen,
mit linearer Regression und Korrelationskoeffizient r ;
($p < 0,05$)

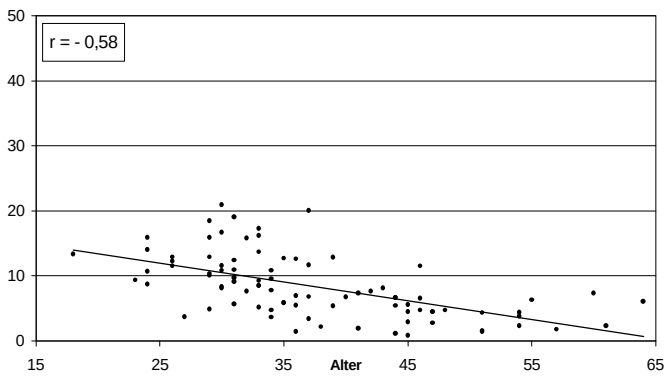


Abbildung 4-i:
VK_{tiefe Resp} in Abhängigkeit vom Lebensalter
für Patienten und Kontrollen,
mit linearer Regression und Korrelationskoeffizient r ;
($p < 0,05$)

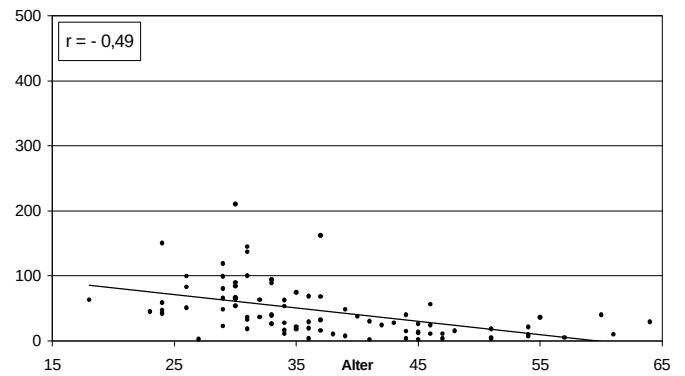


Abbildung 4-j:
RMSSD_{tiefe Resp} in Abhängigkeit vom Lebensalter
für Patienten und Kontrollen,
mit linearer Regression und Korrelationskoeffizient r ;
($p < 0,05$)

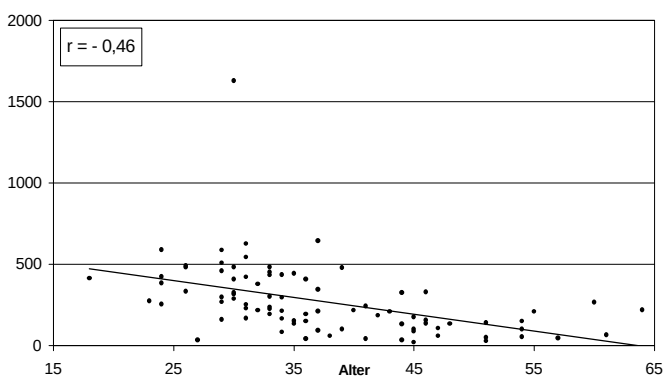


Abbildung 4-k:
AMP_{tiefe Resp} in Abhängigkeit vom Lebensalter
für Patienten und Kontrollen,
mit linearer Regression und Korrelationskoeffizient r ;
($p < 0,05$)

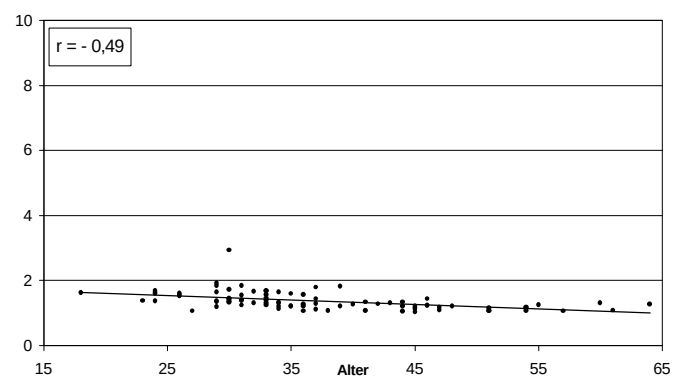


Abbildung 4-l:
QUOT_{tiefe Resp} in Abhängigkeit vom Lebensalter
für Patienten und Kontrollen,
mit linearer Regression und Korrelationskoeffizient r ;
($p < 0,05$)

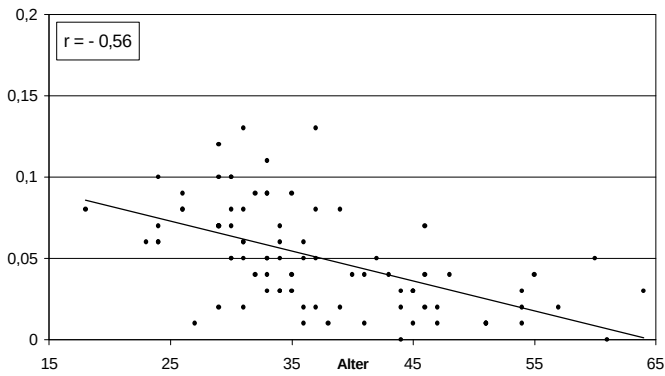


Abbildung 4-m:

$MCR_{\text{tiefe Resp}}$ in Abhängigkeit vom Lebensalter für Patienten und Kontrollen, mit linearer Regression und Korrelationskoeffizient r ; ($p < 0,05$)

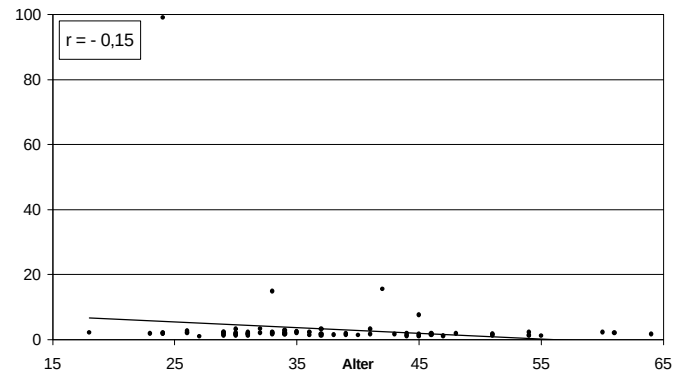


Abbildung 4-n:

$QUOT_{\text{Valsalva}}$ in Abhängigkeit vom Lebensalter für Patienten und Kontrollen, mit linearer Regression und Korrelationskoeffizient r ; ($p < 0,05$)

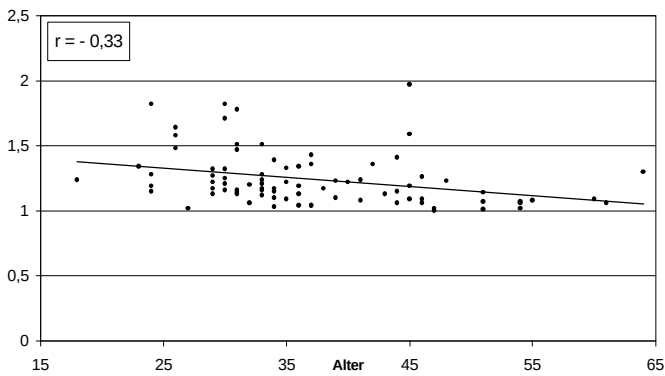


Abbildung 4-o:

$QUOT_{\text{Ewing}}$ in Abhängigkeit vom Lebensalter für Patienten und Kontrollen, mit linearer Regression und Korrelationskoeffizient r ; ($p < 0,05$)

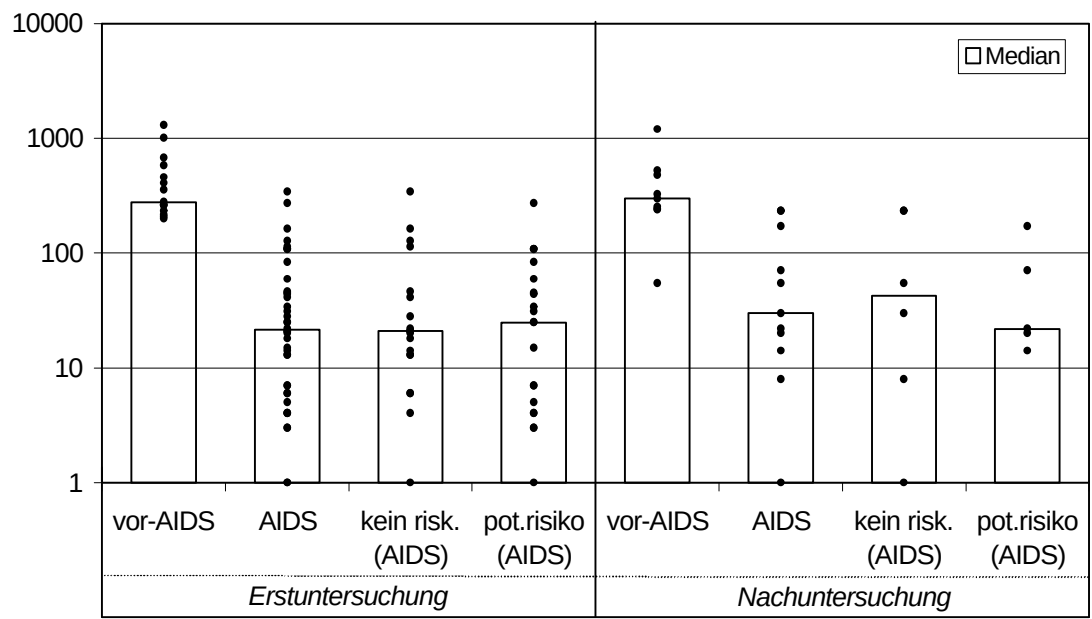


Abbildung 5:
absolute Anzahl der T4-Helfer-Zellen für alle Patientenuntergruppen bei Erst- und Nachuntersuchung

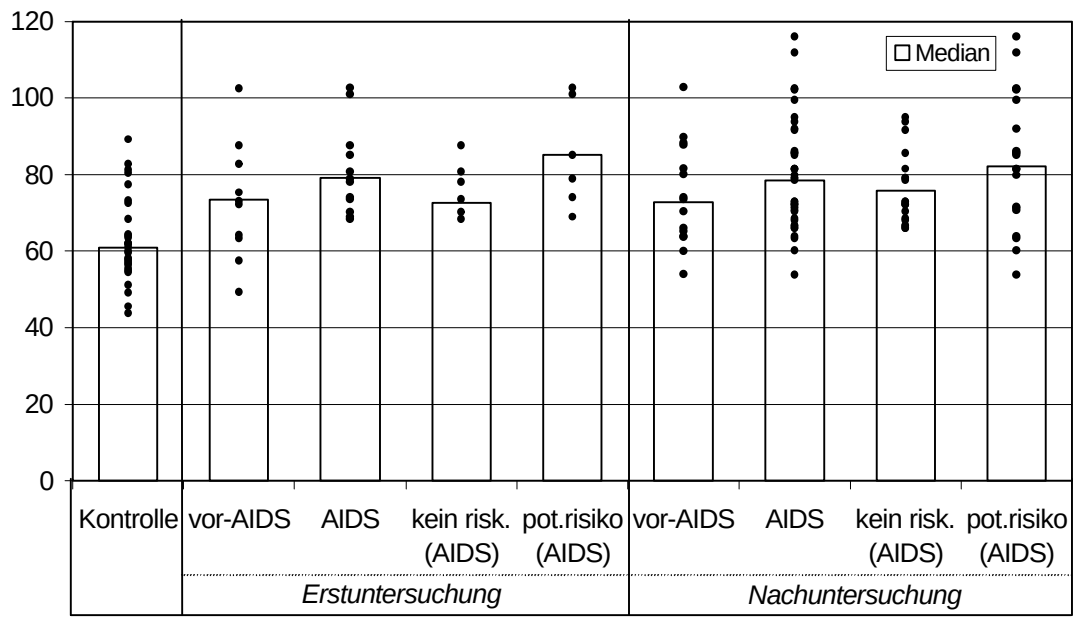


Abbildung 6:
Ruheherzfrequenz für alle Studienuntergruppen bei Erst- und Nachuntersuchung

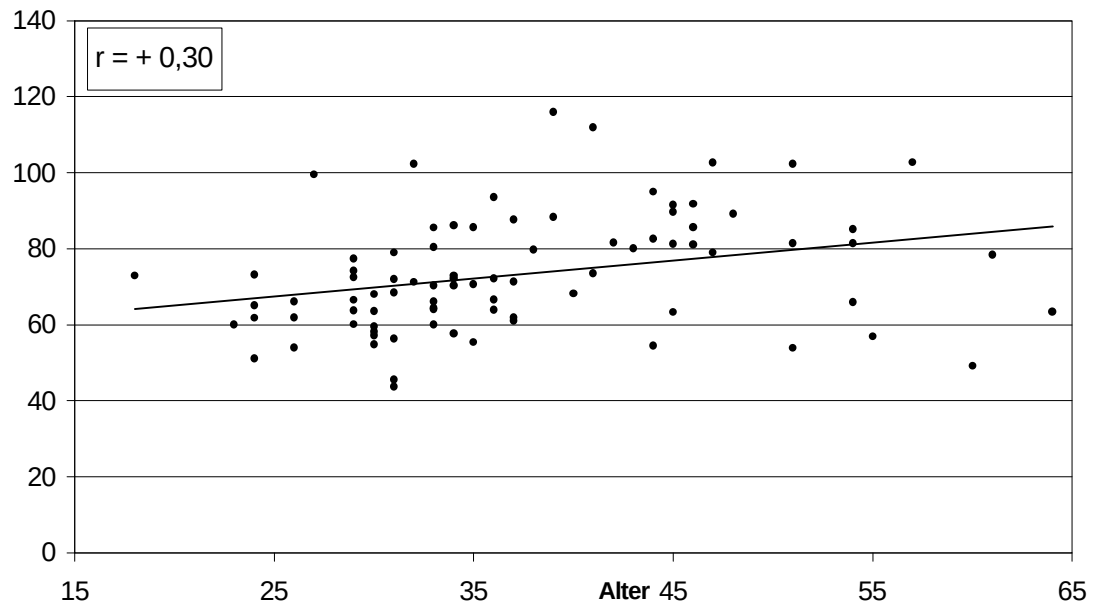
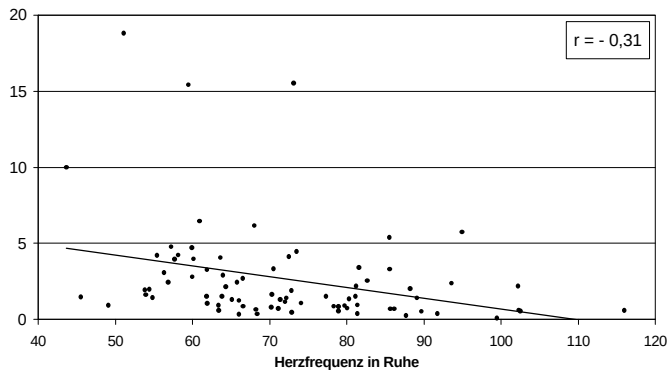


Abbildung 7:

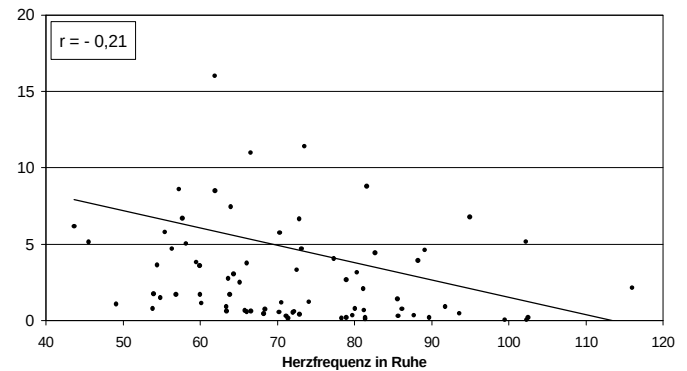
Ruheherzfrequenz in Abhängigkeit vom Lebensalter für Patienten und Kontrollen,
mit linearer Regression und Korrelationskoeffizient r ;
($p < 0,05$)

Abbildungen 8-a – 8-o:

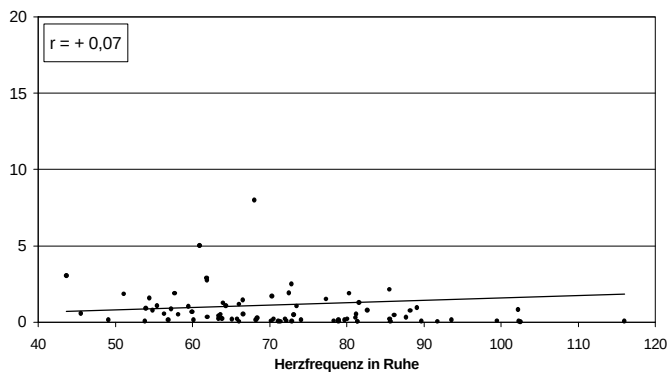
Parameter der Herzfrequenzvariationsanalyse in Abhängigkeit von der Ruheherzfrequenz für Patienten und Kontrollen

**Abbildung 8-a:**

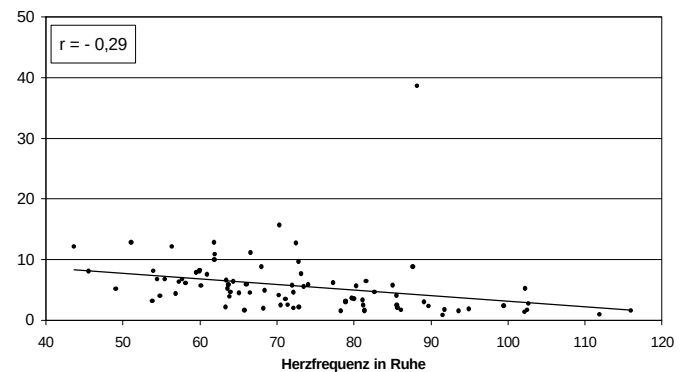
SL1_{stehend} in Abhängigkeit von der Ruheherzfrequenz für Patienten und Kontrollen, mit linearer Regression und Korrelationskoeffizient r ; ($p < 0,05$)

**Abbildung 8-b:**

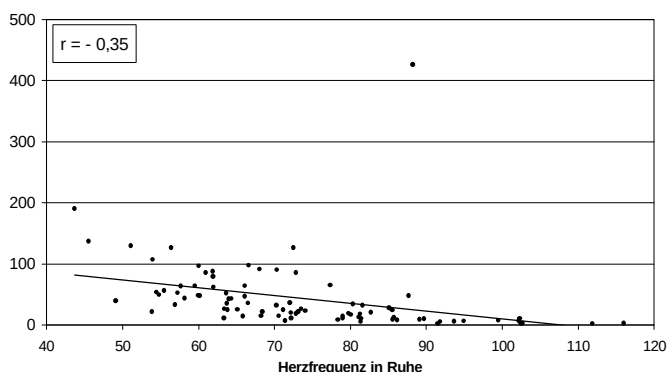
SL2_{stehend} in Abhängigkeit von der Ruheherzfrequenz für Patienten und Kontrollen, mit linearer Regression und Korrelationskoeffizient r ; ($p < 0,05$)

**Abbildung 8-c:**

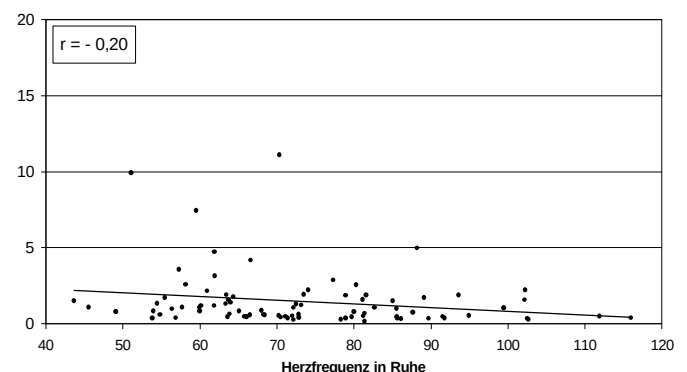
SL3_{stehend} in Abhängigkeit von der Ruheherzfrequenz für Patienten und Kontrollen, mit linearer Regression und Korrelationskoeffizient r ; ($p < 0,05$)

**Abbildung 8-d:**

VK_{liegend} in Abhängigkeit von der Ruheherzfrequenz für Patienten und Kontrollen, mit linearer Regression und Korrelationskoeffizient r ; ($p < 0,05$)

**Abbildung 8-e:**

RMSSD_{liegend} in Abhängigkeit von der Ruheherzfrequenz für Patienten und Kontrollen, mit linearer Regression und Korrelationskoeffizient r ; ($p < 0,05$)

**Abbildung 8-f:**

SL1_{liegend} in Abhängigkeit von der Ruheherzfrequenz für Patienten und Kontrollen, mit linearer Regression und Korrelationskoeffizient r ; ($p < 0,05$)

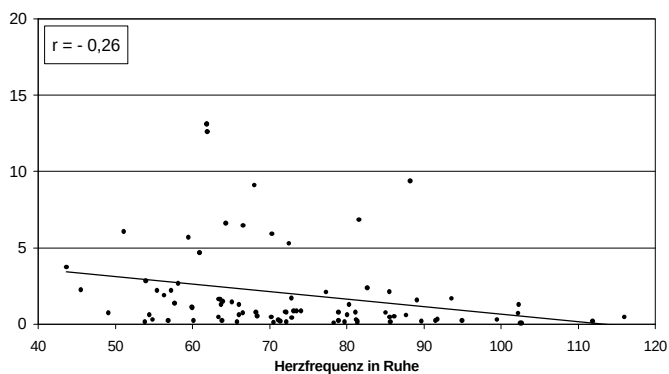


Abbildung 8-g:

SL2_{liegend} in Abhängigkeit von der Ruheherzfrequenz für Patienten und Kontrollen, mit linearer Regression und Korrelationskoeffizient r ; ($p < 0,05$)

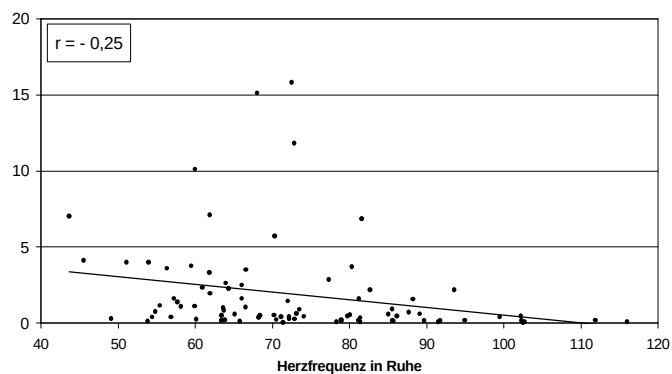


Abbildung 8-h:

SL3_{liegend} in Abhängigkeit von der Ruheherzfrequenz für Patienten und Kontrollen, mit linearer Regression und Korrelationskoeffizient r ; ($p < 0,05$)

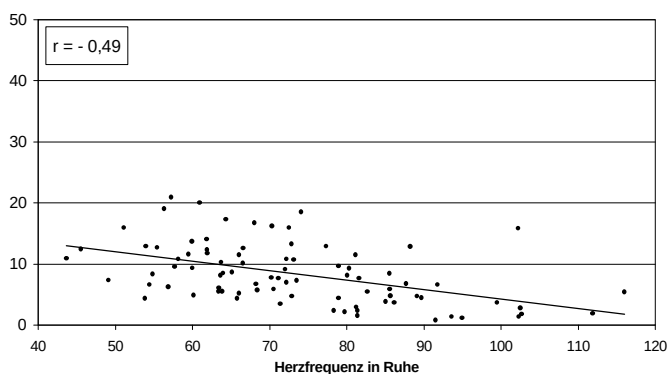


Abbildung 8-i:

VK_{tiefe Resp} in Abhängigkeit von der Ruheherzfrequenz für Patienten und Kontrollen, mit linearer Regression und Korrelationskoeffizient r ; ($p < 0,05$)

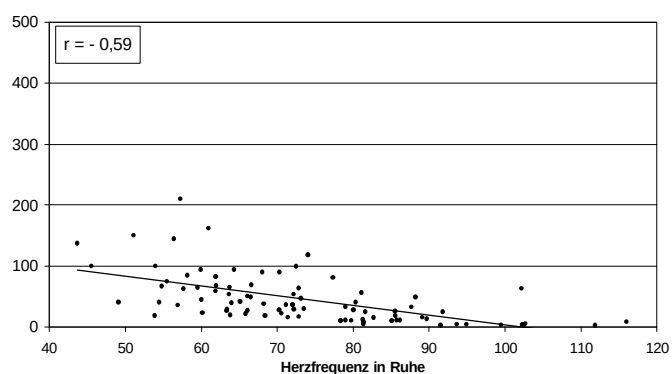


Abbildung 8-j:

RMSSD_{tiefe Resp} in Abhängigkeit von der Ruheherzfrequenz für Patienten und Kontrollen, mit linearer Regression und Korrelationskoeffizient r ; ($p < 0,05$)

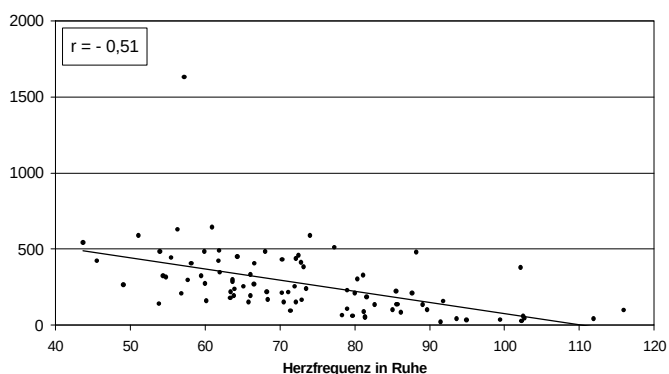


Abbildung 8-k:

AMP_{tiefe Resp} in Abhängigkeit von der Ruheherzfrequenz für Patienten und Kontrollen, mit linearer Regression und Korrelationskoeffizient r ; ($p < 0,05$)

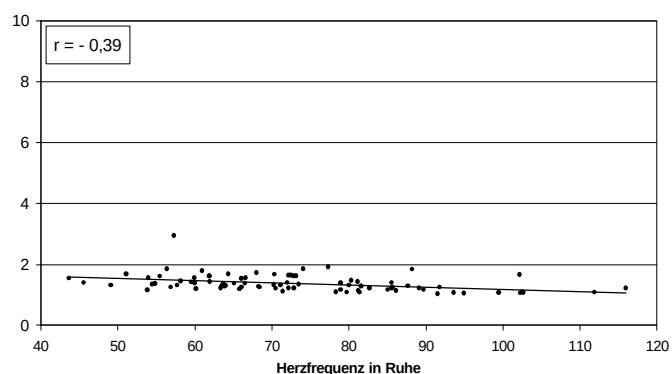


Abbildung 8-l:

QUOT_{tiefe Resp} in Abhängigkeit von der Ruheherzfrequenz für Patienten und Kontrollen, mit linearer Regression und Korrelationskoeffizient r ; ($p < 0,05$)

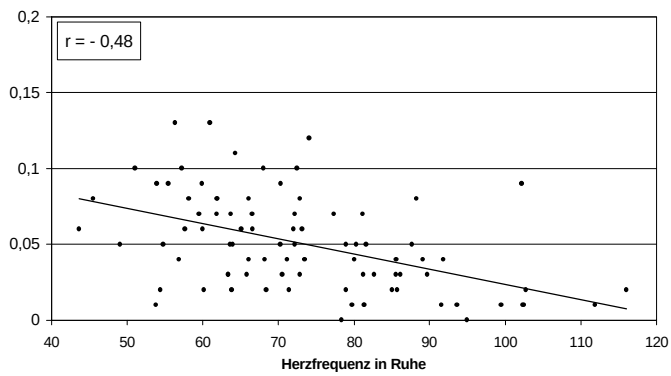


Abbildung 8-m:
 $MCR_{\text{tiefe Resp}}$ in Abhängigkeit von der Ruheherzfrequenz
 für Patienten und Kontrollen,
 mit linearer Regression und Korrelationskoeffizient r ;
 ($p < 0,05$)

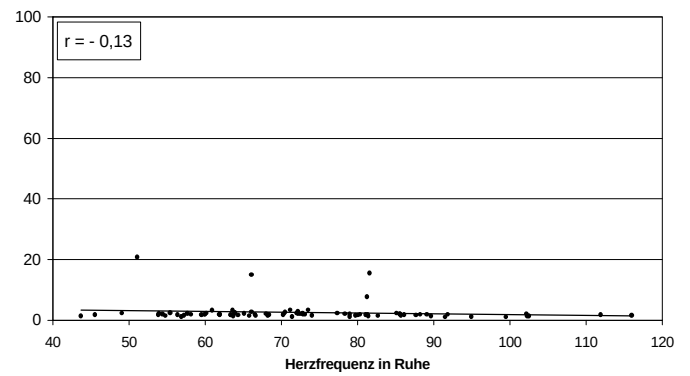


Abbildung 8-n:
 $QUOT_{\text{Valsalva}}$ in Abhängigkeit von der Ruheherzfrequenz
 für Patienten und Kontrollen,
 mit linearer Regression und Korrelationskoeffizient r ;
 ($p < 0,05$)

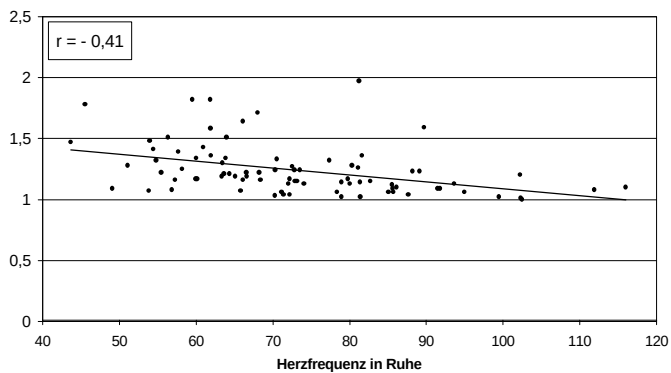
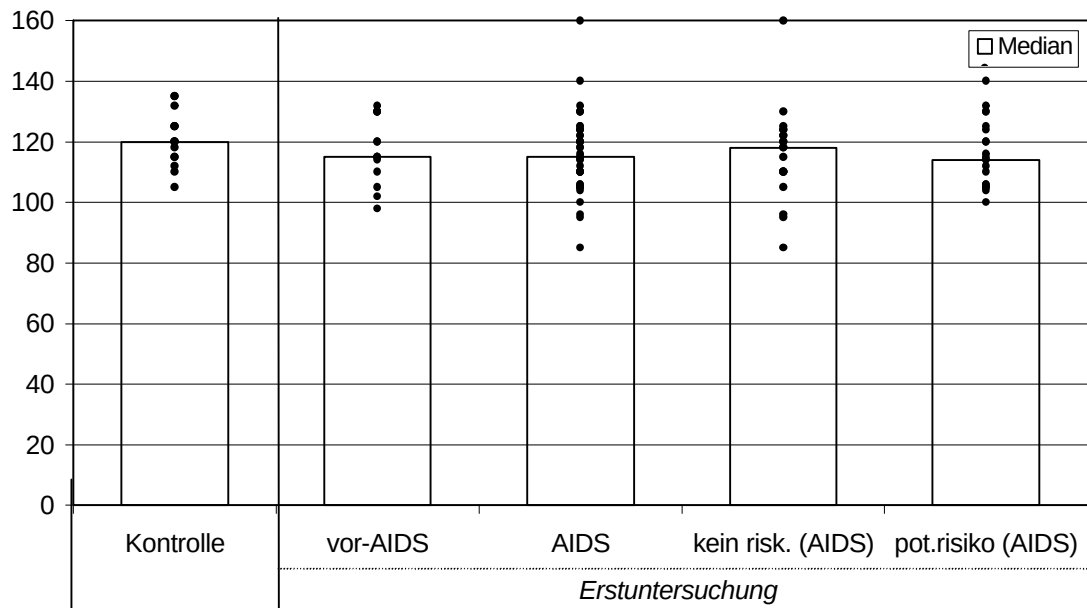


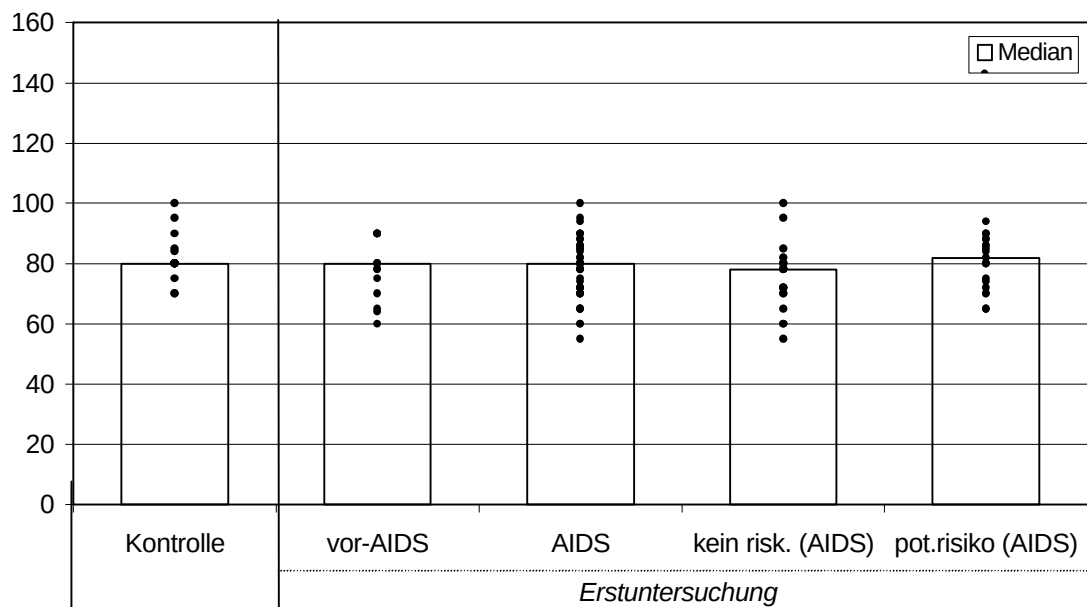
Abbildung 8-o:
 $QUOT_{\text{Ewing}}$ in Abhängigkeit von der Ruheherzfrequenz
 für Patienten und Kontrollen,
 mit linearer Regression und Korrelationskoeffizient r ;
 ($p < 0,05$)

Abbildungen 9-a und 9-b:

systolischer und diastolischer Blutdruck für alle Studienuntergruppen zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung

**Abbildung 9-a:**

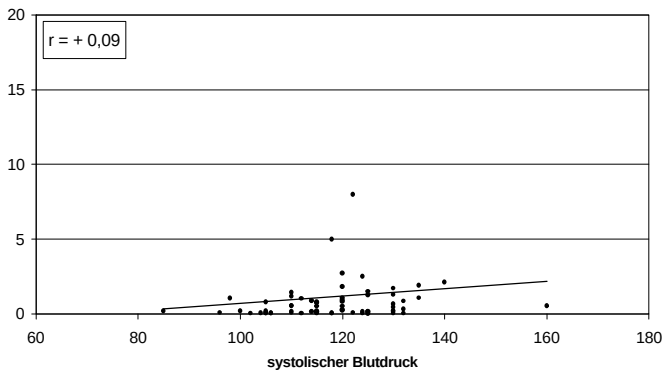
systolischer Blutdruck für alle Studienuntergruppen bei Erstuntersuchung

**Abbildung 9-b:**

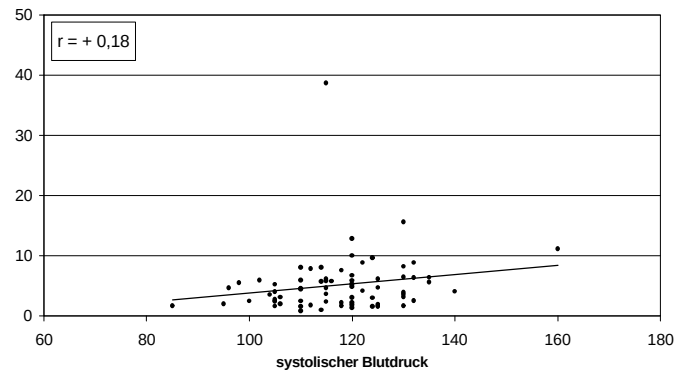
diastolischer Blutdruck für alle Studienuntergruppen bei Erstuntersuchung

Abbildungen 10-a - 10-g:

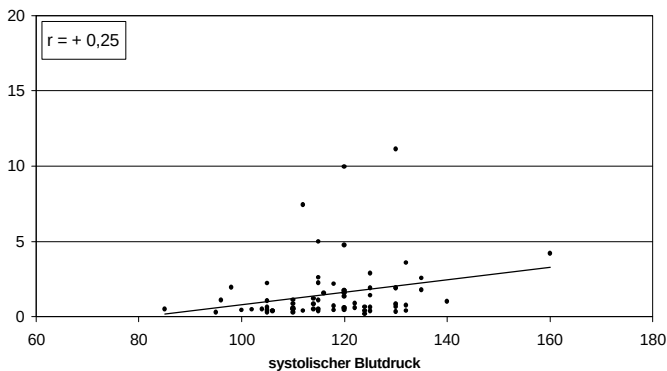
ausgewählte Parameter der Herzfrequenzvariationsanalyse in Abhängigkeit vom systolischen Blutdruck für Kontrollen und Patienten:

**Abbildung 10-a:**

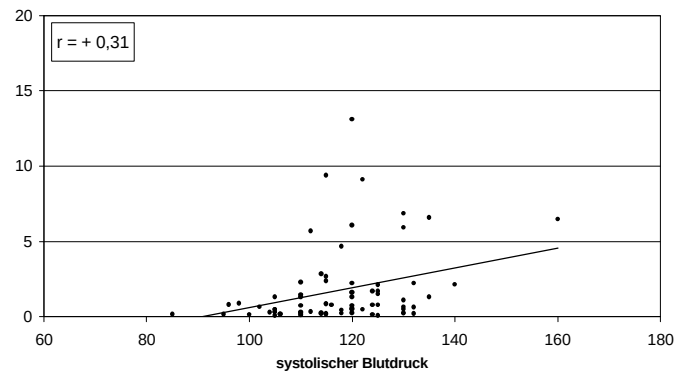
SL3_{stehend} in Abhängigkeit vom systolischen Blutdruck für Patienten und Kontrollen, mit linearer Regression und Korrelationskoeffizient r ; ($p < 0,05$)

**Abbildung 10-b:**

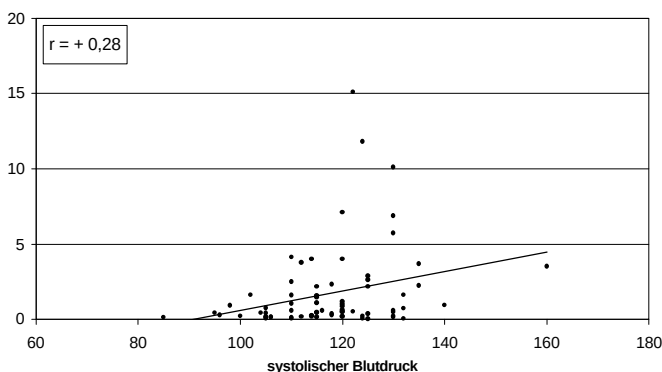
VK_{liegend} in Abhängigkeit vom systolischen Blutdruck für Patienten und Kontrollen, mit linearer Regression und Korrelationskoeffizient r ; ($p < 0,05$)

**Abbildung 10-c:**

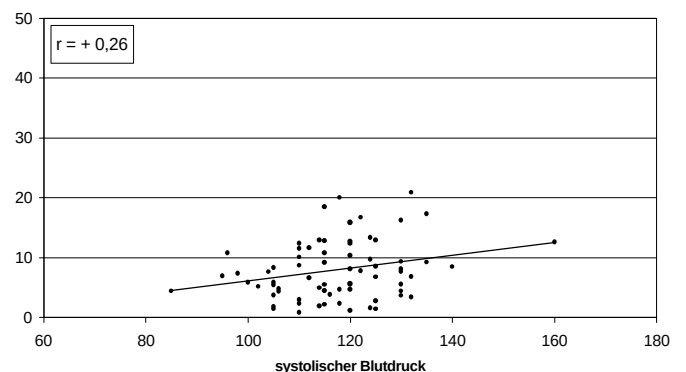
SL1_{liegend} in Abhängigkeit vom systolischen Blutdruck für Patienten und Kontrollen, mit linearer Regression und Korrelationskoeffizient r ; ($p < 0,05$)

**Abbildung 10-d:**

SL2_{liegend} in Abhängigkeit vom systolischen Blutdruck für Patienten und Kontrollen, mit linearer Regression und Korrelationskoeffizient r ; ($p < 0,05$)

**Abbildung 10-e:**

SL3_{liegend} in Abhängigkeit vom systolischen Blutdruck für Patienten und Kontrollen, mit linearer Regression und Korrelationskoeffizient r ; ($p < 0,05$)

**Abbildung 10-f:**

VK_{tiefe Resp} in Abhängigkeit vom systolischen Blutdruck für Patienten und Kontrollen, mit linearer Regression und Korrelationskoeffizient r ; ($p < 0,05$)

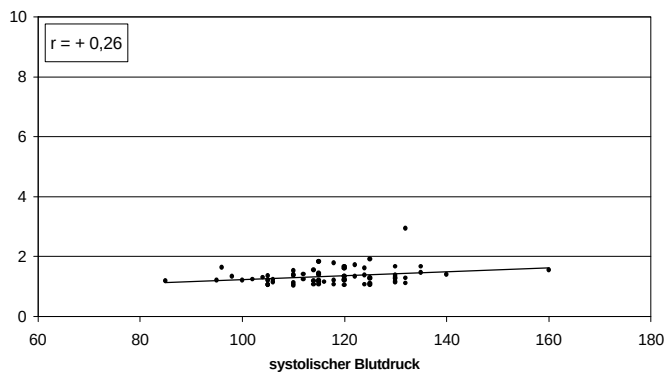
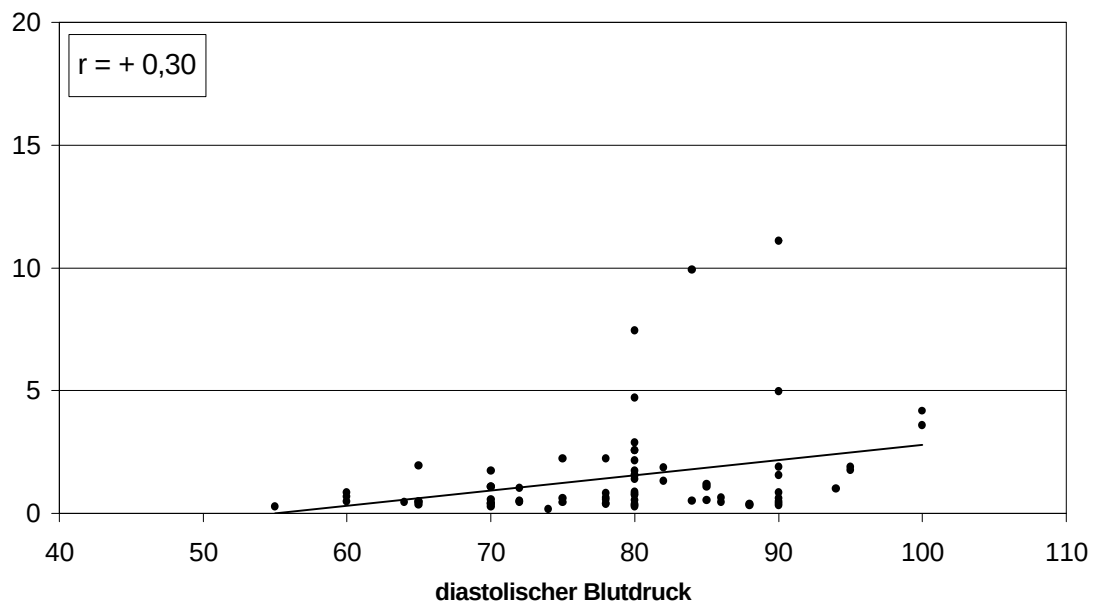


Abbildung 10-g:

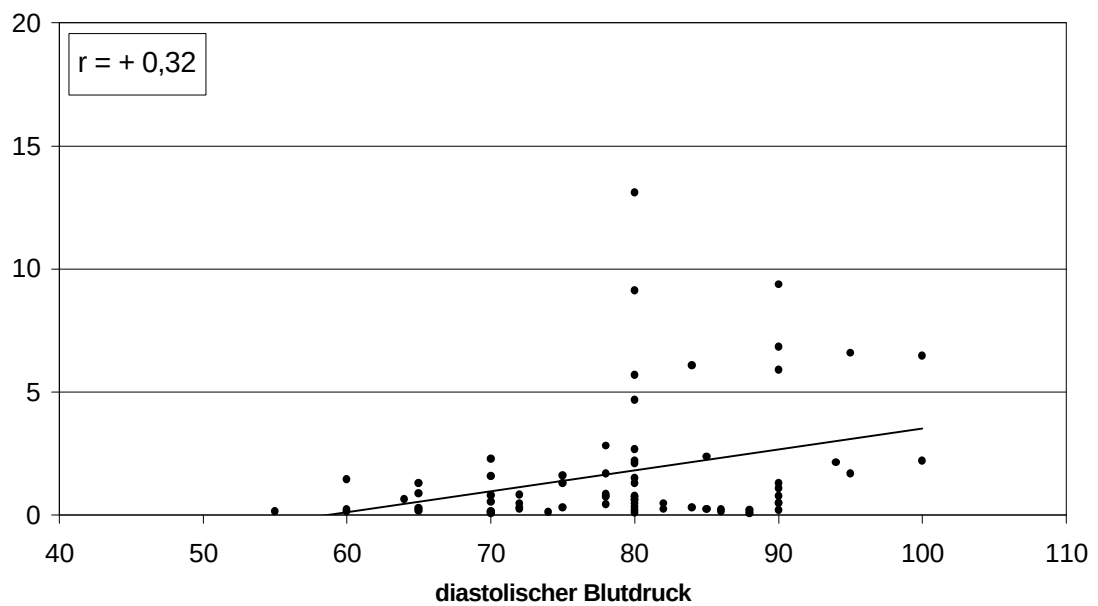
QUOT_{tiefe Resp} in Abhängigkeit vom systolischen Blutdruck
für Patienten und Kontrollen,
mit linearer Regression und Korrelationskoeffizient r ;
($p < 0,05$)

Abbildungen 11-a und 11-b:

ausgewählte Parameter der Herzfrequenzvariationsanalyse in Abhängigkeit vom diastolischen Blutdruck für Patienten und Kontrollen:

**Abbildung 11-a:**

SL1_{liegend} in Abhängigkeit vom diastolischen Blutdruck für Patienten und Kontrollen, mit linearer Regression und Korrelationskoeffizient r ; ($p < 0,05$)

**Abbildung 11-b:**

SL2_{liegend} in Abhängigkeit vom diastolischen Blutdruck für Patienten und Kontrollen, mit linearer Regression und Korrelationskoeffizient r ; ($p < 0,05$)

Abbildungen 12-a – 12-o:

Parameter der Herzfrequenzvariationsanalyse in Abhängigkeit von der Ruheherzfrequenz für Kontrollen

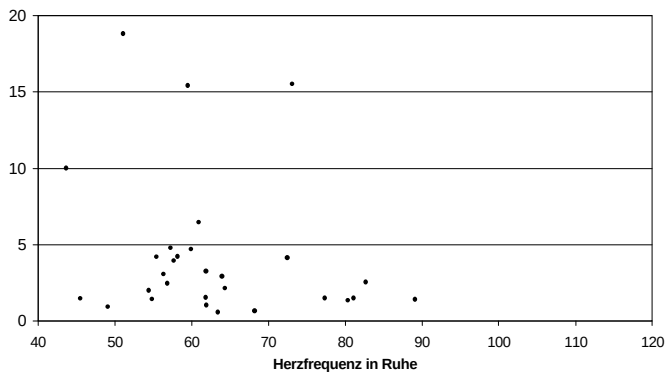


Abbildung 12-a:

SL1_{stehend} in Abhängigkeit von der Ruheherzfrequenz für Kontrollen

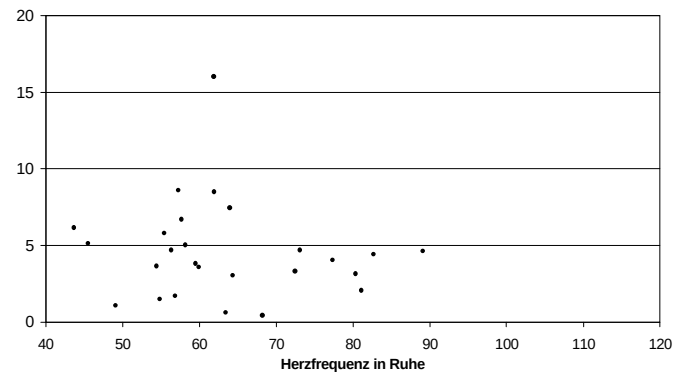


Abbildung 12-b:

SL2_{stehend} in Abhängigkeit von der Ruheherzfrequenz für Kontrollen

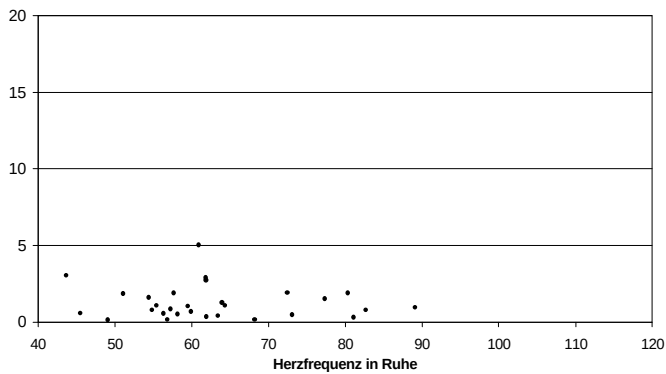


Abbildung 12-c:

SL3_{stehend} in Abhängigkeit von der Ruheherzfrequenz für Kontrollen

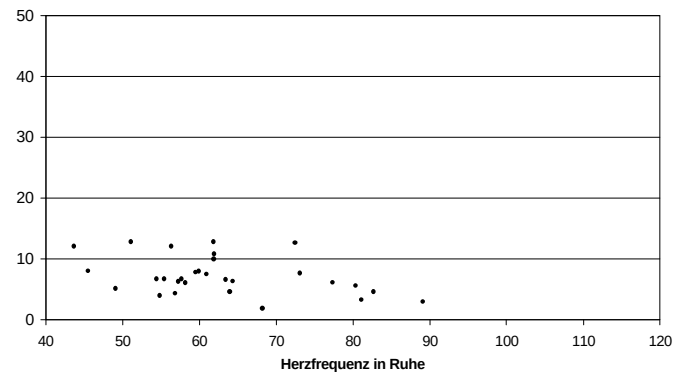


Abbildung 12-d:

VK_{liegend} in Abhängigkeit von der Ruheherzfrequenz für Kontrollen

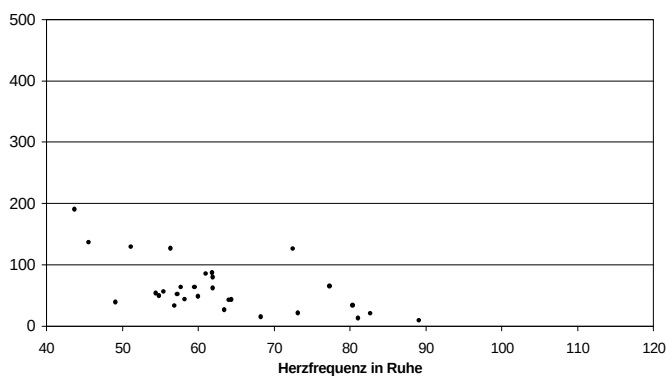


Abbildung 12-e:

RMSSD_{liegend} in Abhängigkeit von der Ruheherzfrequenz für Kontrollen

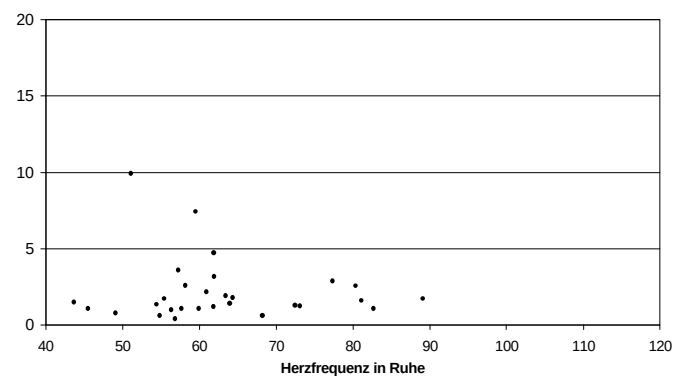


Abbildung 12-f:

SL1_{liegend} in Abhängigkeit von der Ruheherzfrequenz für Kontrollen

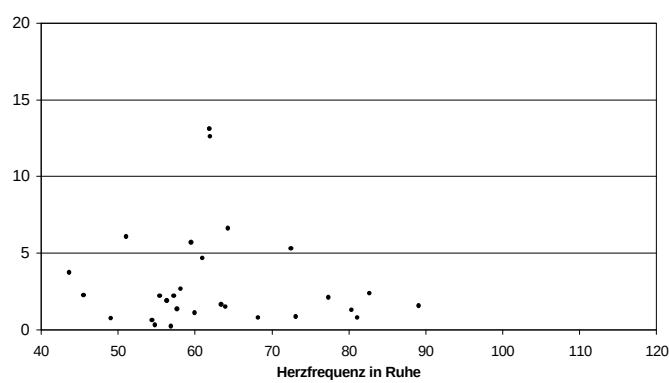


Abbildung 12-g:
SL2_{liegend} in Abhängigkeit von der Ruheherzfrequenz
für Kontrollen

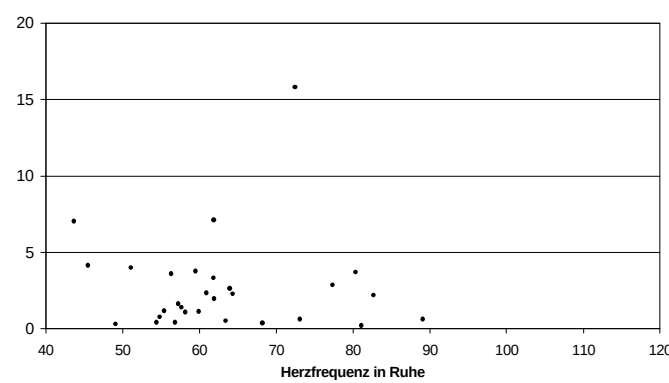


Abbildung 12-h:
SL3_{liegend} in Abhängigkeit von der Ruheherzfrequenz
für Kontrollen

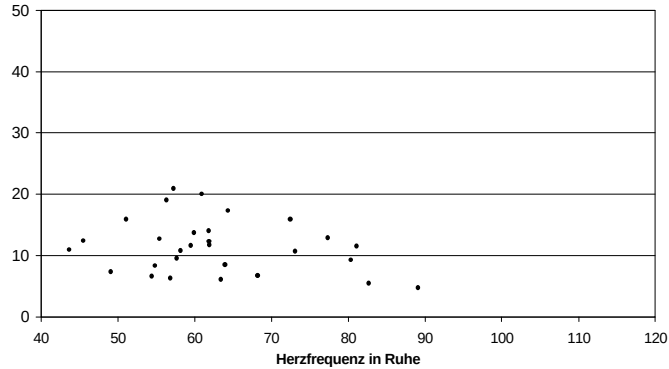


Abbildung 12-i:
VK_{tiefe Resp} in Abhängigkeit von der Ruheherzfrequenz
für Kontrollen

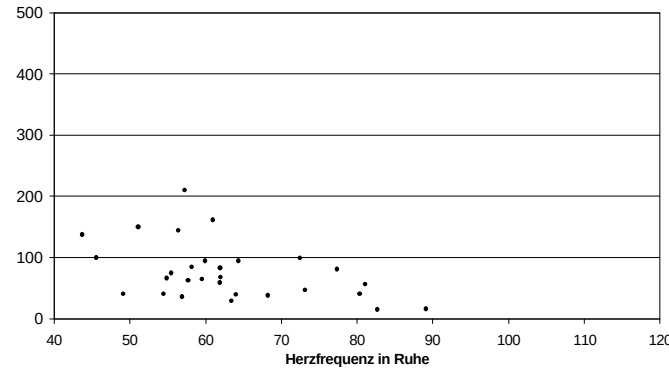


Abbildung 12-j:
RMSSD_{tiefe Resp} in Abhängigkeit von der Ruheherzfrequenz
für Kontrollen

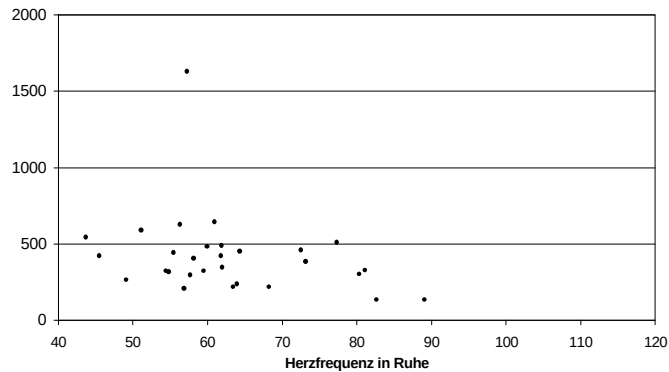


Abbildung 12-k:
AMP_{tiefe Resp} in Abhängigkeit von der Ruheherzfrequenz
für Kontrollen

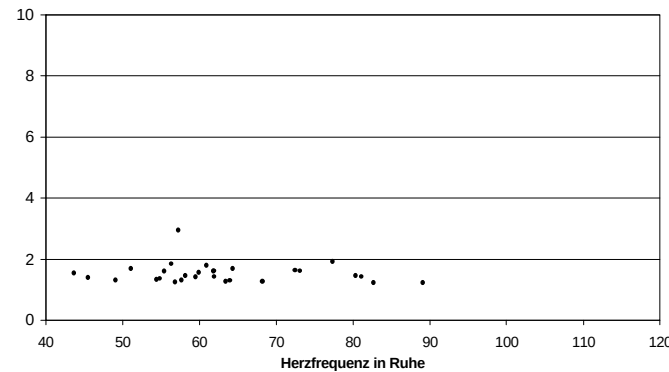


Abbildung 12-l:
QUOT_{tiefe Resp} in Abhängigkeit von der Ruheherzfrequenz
für Kontrollen

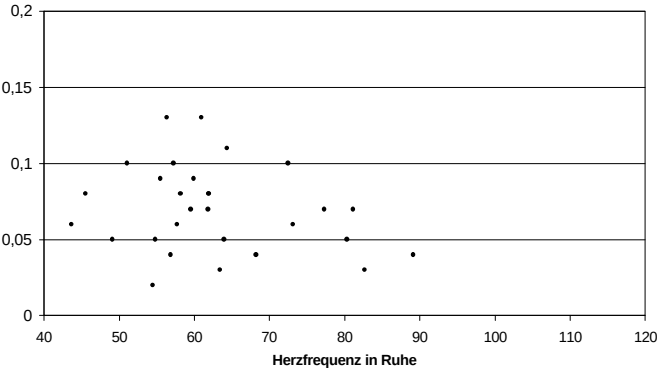


Abbildung 12-m:
 $MCR_{\text{tiefe Resp}}$ in Abhängigkeit von der Ruheherzfrequenz
für Kontrollen

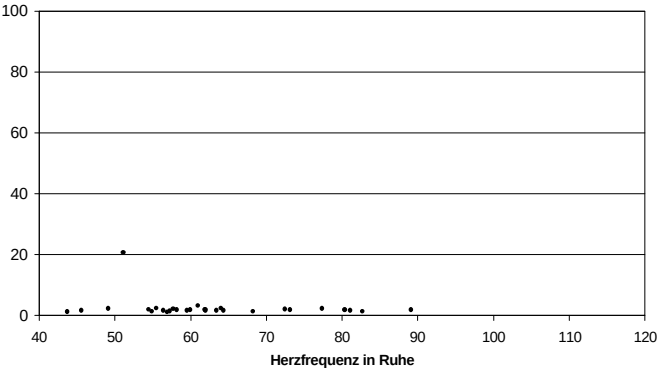


Abbildung 12-n:
 $QUOT_{\text{Valsalva}}$ in Abhängigkeit von der Ruheherzfrequenz
für Kontrollen

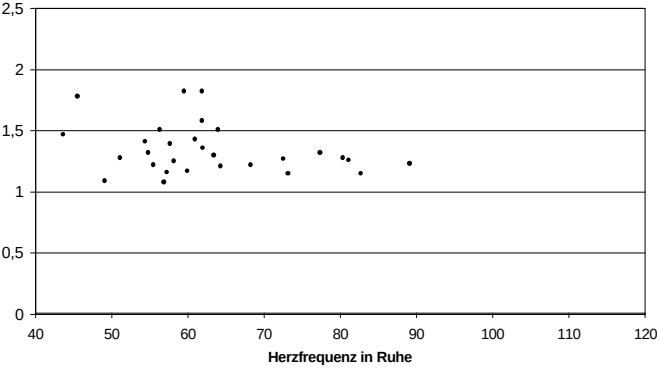
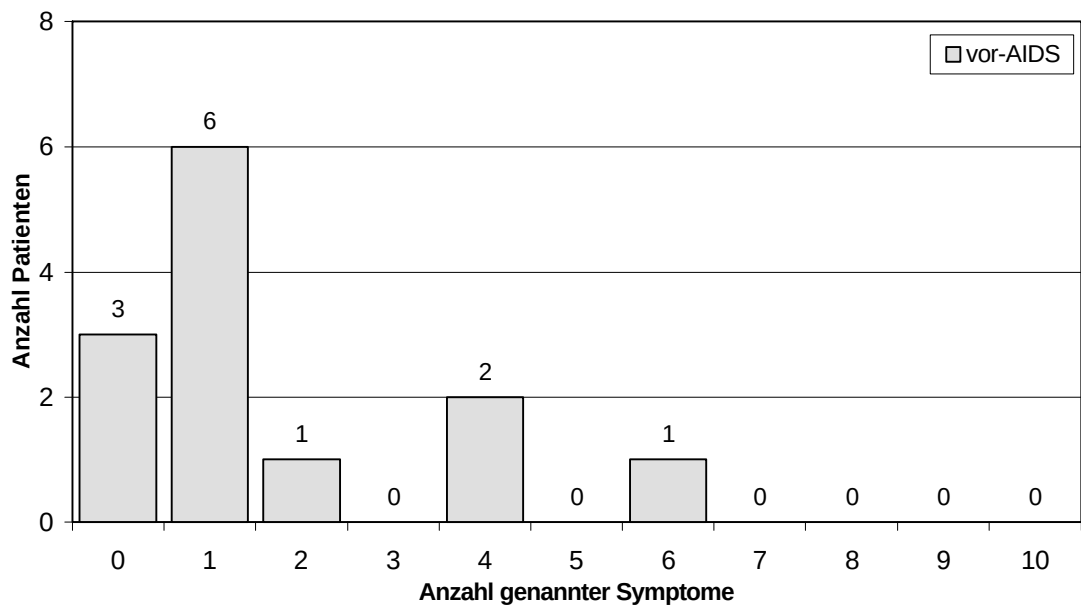


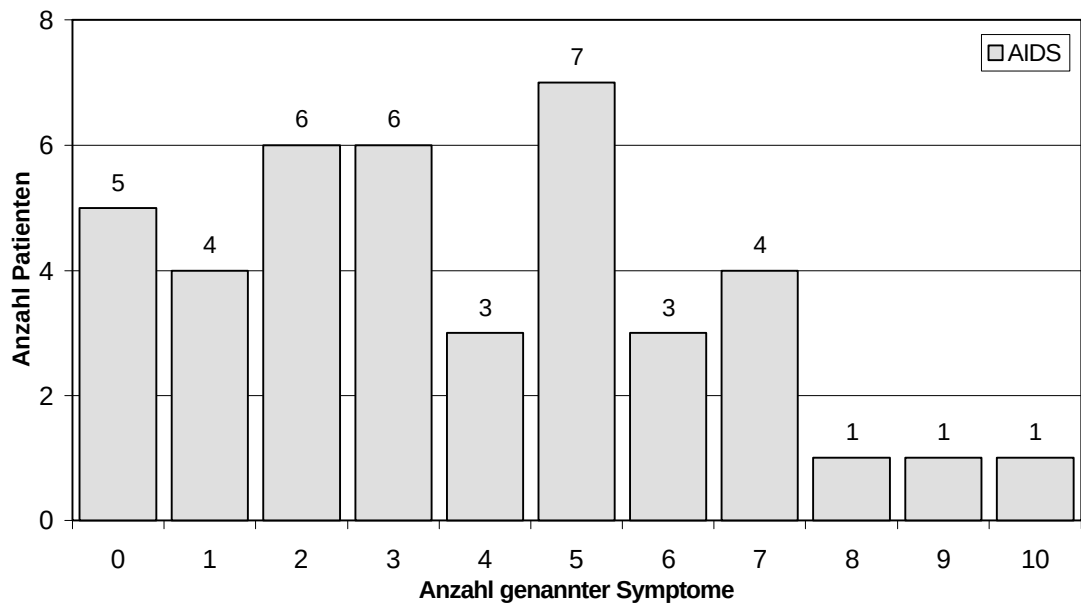
Abbildung 12-o:
 $QUOT_{\text{Ewing}}$ in Abhängigkeit von der Ruheherzfrequenz
für Kontrollen

Abbildungen 13-a und 13-b:

Anzahl der Symptommennungen in den Gruppen „vor-AIDS“ und „AIDS“:

**Abbildung 13-a:**

Anzahl der Symptommennungen unter den Patienten der Gruppe „vor-AIDS“

**Abbildung 13-b:**

Anzahl der Symptommennungen unter den Patienten der Gruppe „AIDS“

Abbildungen 14-a und 14-b:
Symptom-Score für alle Studienuntergruppen zum Zeitpunkt der Erst- und Nachuntersuchung:

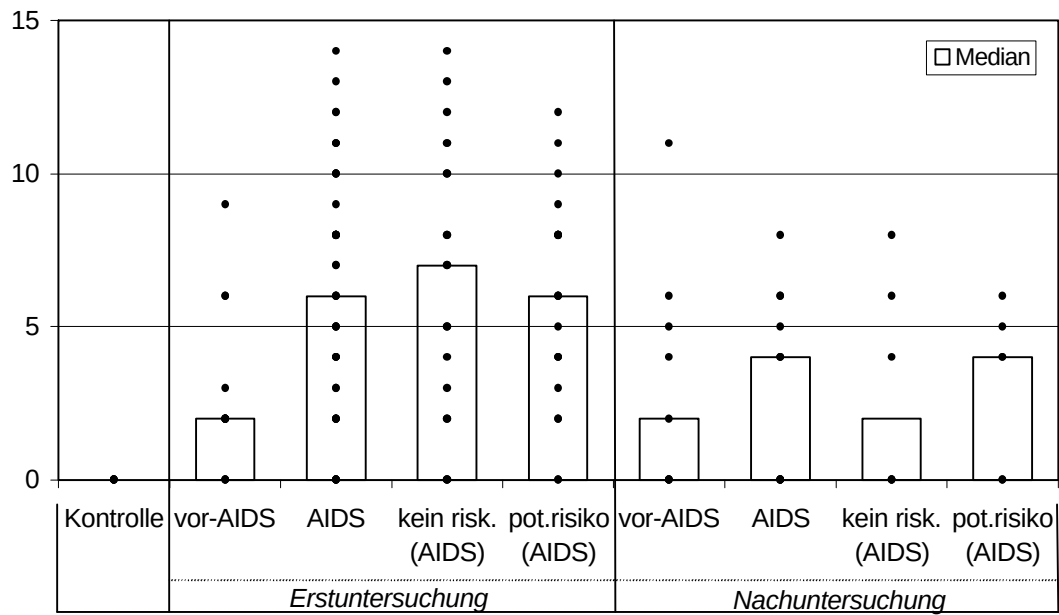


Abbildung 14-a:
Gesamt-Symptom-Score für alle Studienuntergruppen bei Erst- und Nachuntersuchung

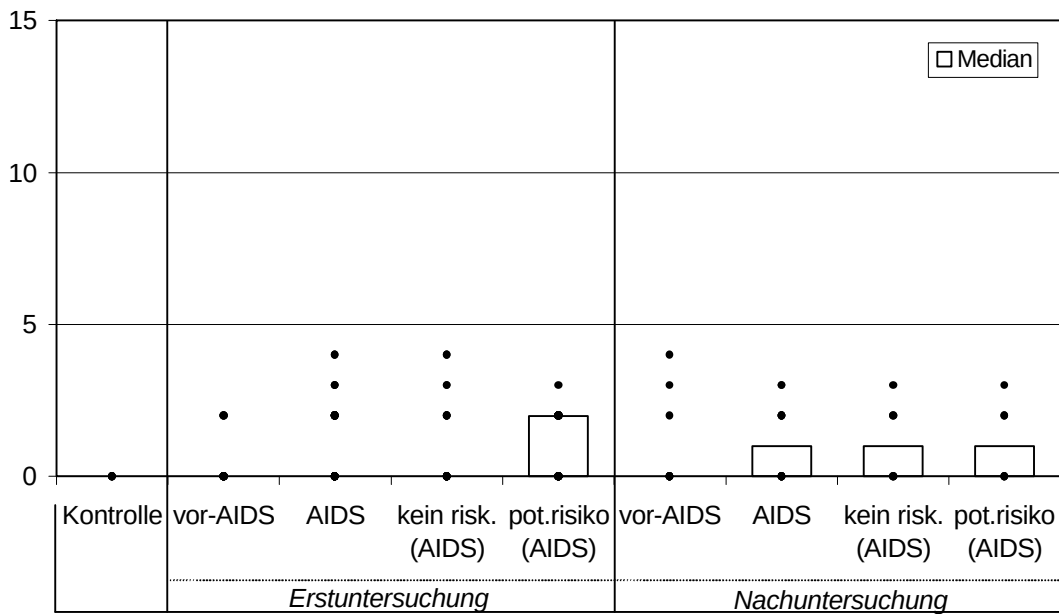


Abbildung 14-b:
kardiovaskulärer Score für alle Studienuntergruppen bei Erst- und Nachuntersuchung

Abbildungen 15-a – 15-n:

ausgewählte Parameter der Herzfrequenzvariationsanalyse in Abhängigkeit vom Gesamt-Symptom-Score für alle Patienten:

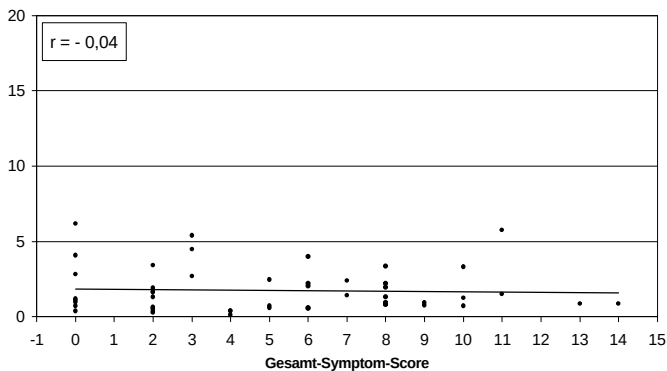


Abbildung 15-a:
SL1_{stehend} in Abhängigkeit vom Gesamt-Symptom-Score für alle Patienten, mit linearer Regression und Korrelationskoeffizient r ; ($p < 0,01$)

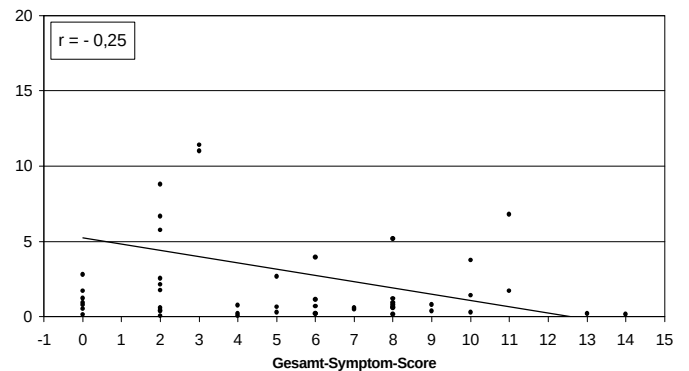


Abbildung 15-b:
SL2_{stehend} in Abhängigkeit vom Gesamt-Symptom-Score für alle Patienten, mit linearer Regression und Korrelationskoeffizient r ; ($p < 0,01$)

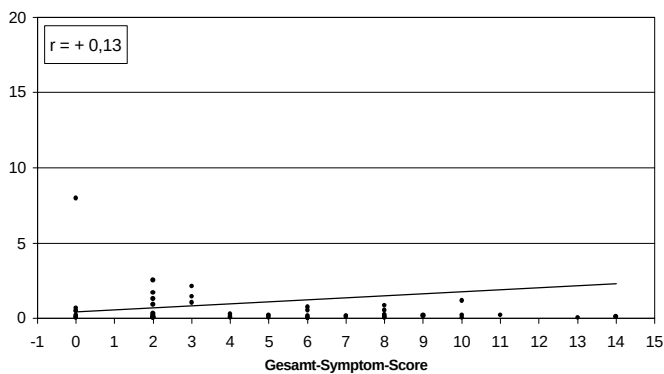


Abbildung 15-c:
SL3_{stehend} in Abhängigkeit vom Gesamt-Symptom-Score für alle Patienten, mit linearer Regression und Korrelationskoeffizient r ; ($p < 0,01$)

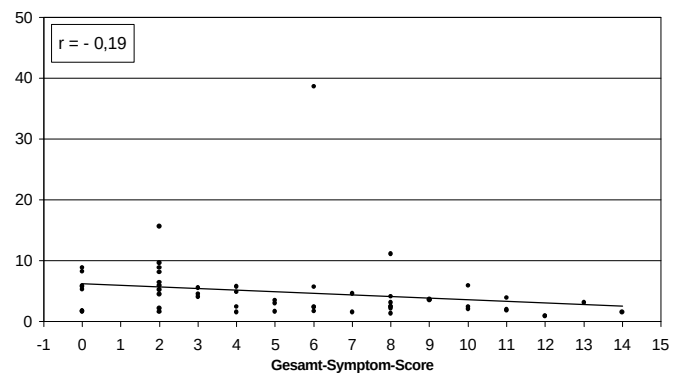


Abbildung 15-d:
VK_{liegend} in Abhängigkeit vom Gesamt-Symptom-Score für alle Patienten, mit linearer Regression und Korrelationskoeffizient r ; ($p < 0,01$)

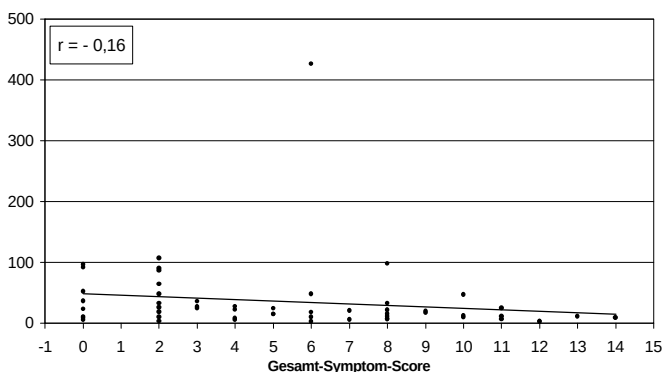


Abbildung 15-e:
RMSSD_{liegend} in Abhängigkeit vom Gesamt-Symptom-Score für alle Patienten, mit linearer Regression und Korrelationskoeffizient r ; ($p < 0,01$)

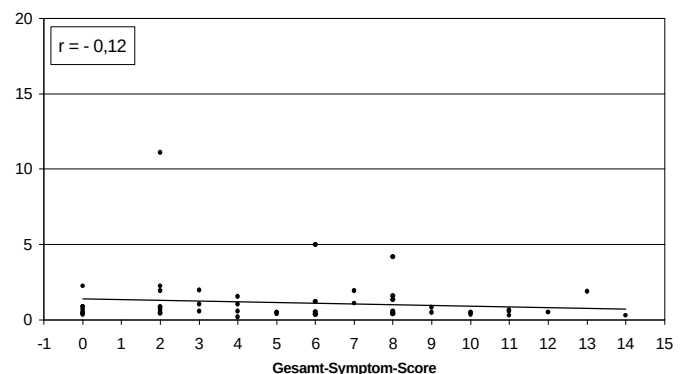


Abbildung 15-f:
SL1_{liegend} in Abhängigkeit vom Gesamt-Symptom-Score für alle Patienten, mit linearer Regression und Korrelationskoeffizient r ; ($p < 0,01$)

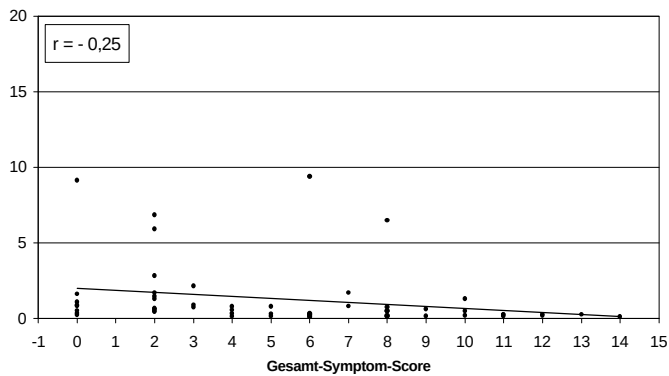


Abbildung 15-g:
SL2_{liegend} in Abhängigkeit vom Gesamt-Symptom-Score für alle Patienten, mit linearer Regression und Korrelationskoeffizient r ; ($p < 0,01$)

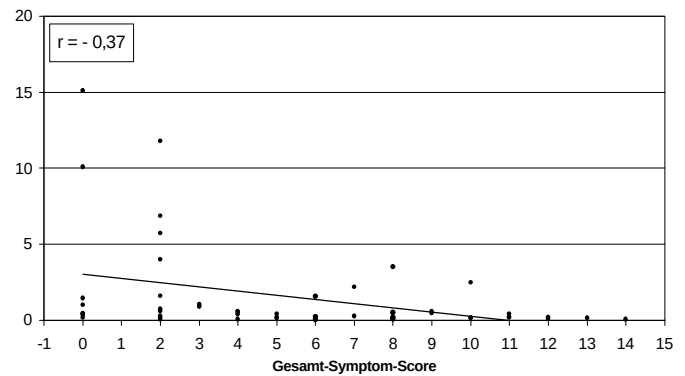


Abbildung 15-h:
SL3_{liegend} in Abhängigkeit vom Gesamt-Symptom-Score für alle Patienten, mit linearer Regression und Korrelationskoeffizient r ; ($p < 0,01$)

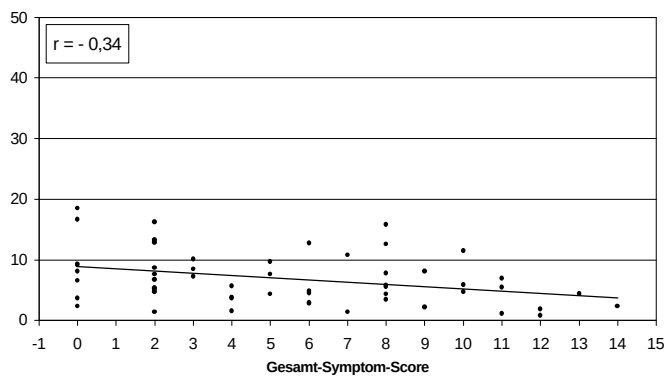


Abbildung 15-i:
VK_{tiefe Resp} in Abhängigkeit vom Gesamt-Symptom-Score für alle Patienten, mit linearer Regression und Korrelationskoeffizient r ; ($p < 0,01$)

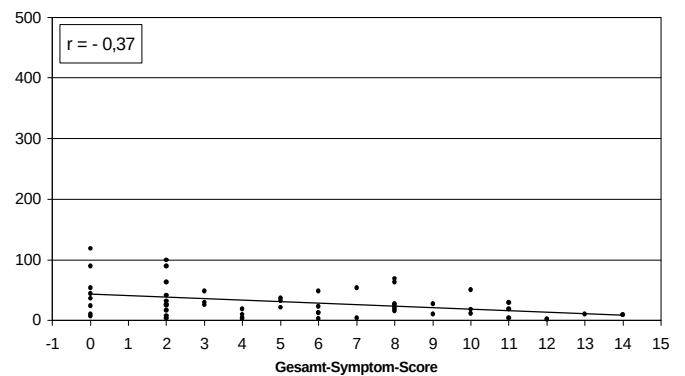


Abbildung 15-j:
RMSSD_{tiefe Resp} in Abhängigkeit vom Gesamt-Symptom-Score für alle Patienten, mit linearer Regression und Korrelationskoeffizient r ; ($p < 0,01$)

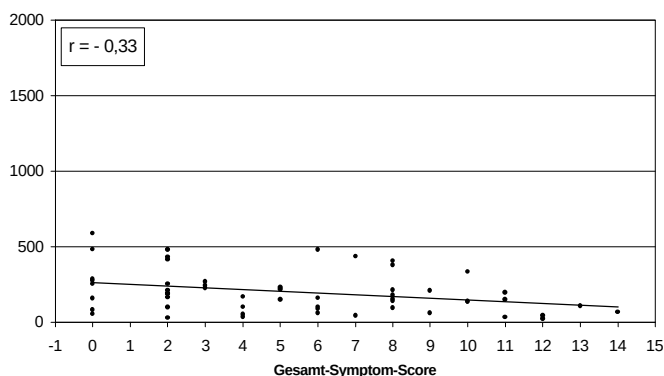


Abbildung 15-k:
AMP_{tiefe Resp} in Abhängigkeit vom Gesamt-Symptom-Score für alle Patienten, mit linearer Regression und Korrelationskoeffizient r ; ($p < 0,01$)

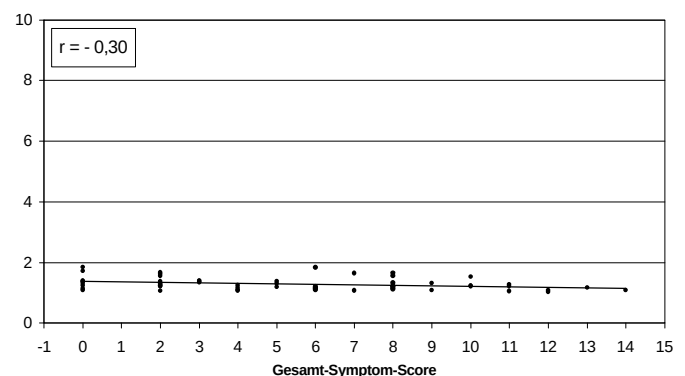


Abbildung 15-l:
QUOT_{tiefe Resp} in Abhängigkeit vom Gesamt-Symptom-Score für alle Patienten, mit linearer Regression und Korrelationskoeffizient r ; ($p < 0,01$)

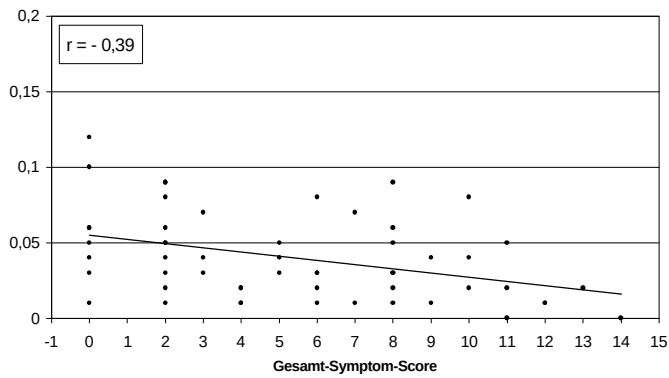


Abbildung 15-m:

MCR_{tiefe Resp} in Abhängigkeit vom Gesamt-Symptom-Score für alle Patienten, mit linearer Regression und Korrelationskoeffizient r ; ($p < 0,01$)

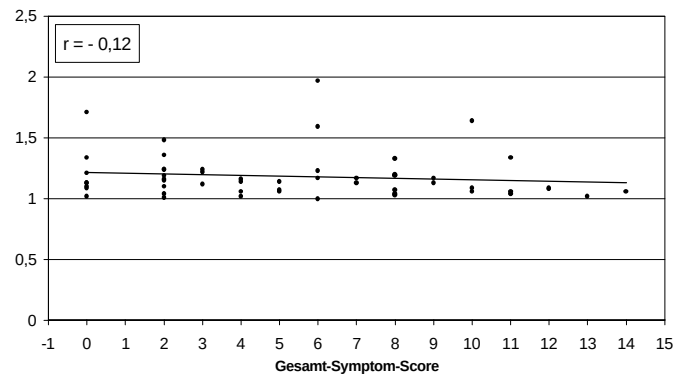
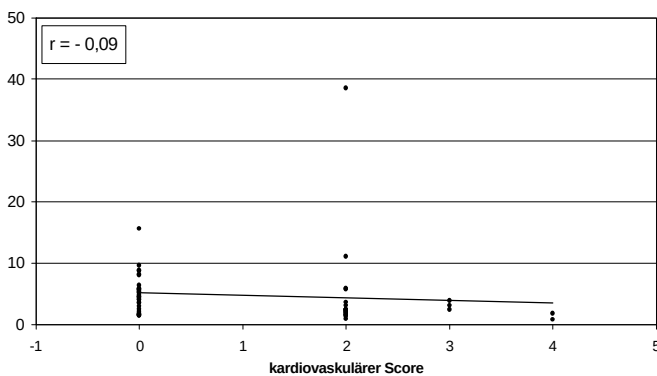


Abbildung 15-n:

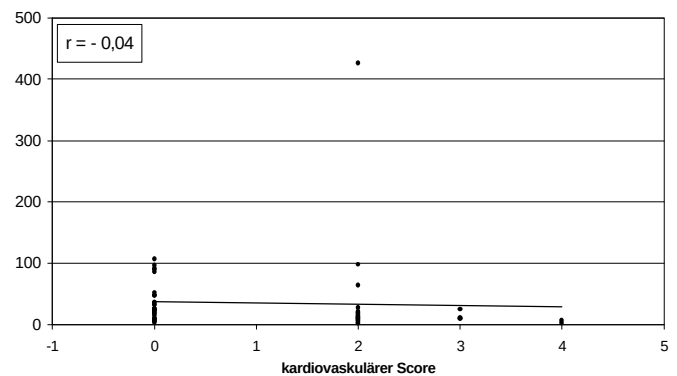
QUOT_{Ewing} in Abhängigkeit vom Gesamt-Symptom-Score für alle Patienten, mit linearer Regression und Korrelationskoeffizient r ; ($p < 0,01$)

Abbildungen 16-a – 16-i:

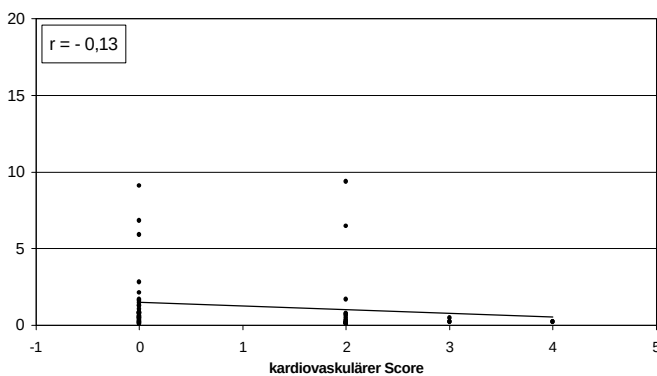
ausgewählte Parameter der Herzfrequenzvariationsanalyse in Abhängigkeit vom kardiovaskulären Score für alle Patienten:

**Abbildung 16-a:**

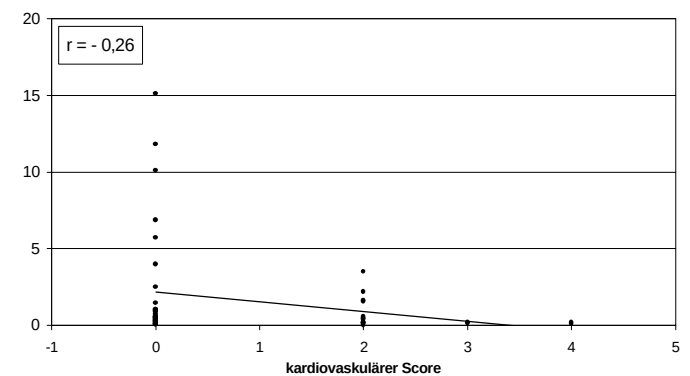
VK_{liegend} in Abhängigkeit vom kardiovaskulären Score für alle Patienten, mit linearer Regression und Korrelationskoeffizient r ; ($p < 0,05$)

**Abbildung 16-b:**

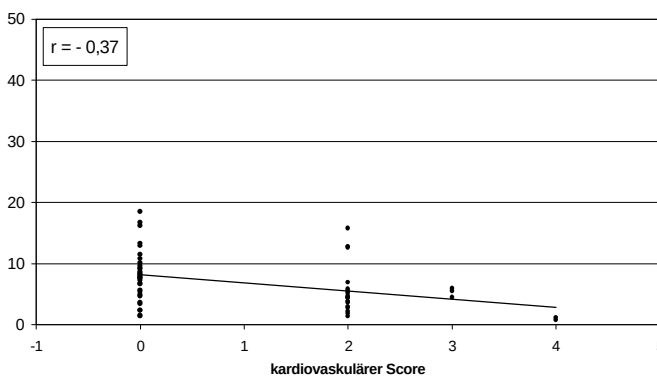
$RMSSD_{\text{liegend}}$ in Abhängigkeit vom kardiovaskulären Score für alle Patienten, mit linearer Regression und Korrelationskoeffizient r ; ($p < 0,05$)

**Abbildung 16-c:**

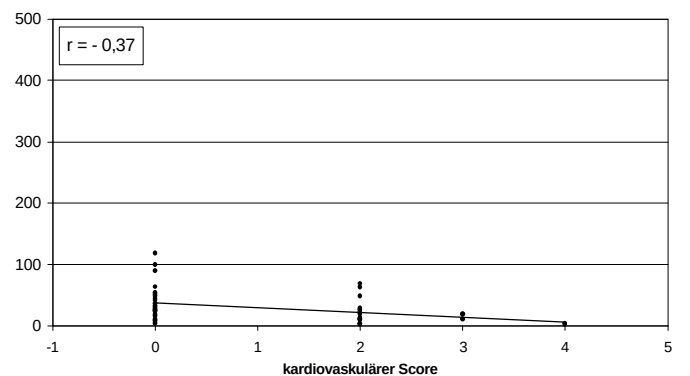
$SL2_{\text{liegend}}$ in Abhängigkeit vom kardiovaskulären Score für alle Patienten, mit linearer Regression und Korrelationskoeffizient r ; ($p < 0,05$)

**Abbildung 16-d:**

$SL3_{\text{liegend}}$ in Abhängigkeit vom kardiovaskulären Score für alle Patienten, mit linearer Regression und Korrelationskoeffizient r ; ($p < 0,05$)

**Abbildung 16-e:**

$VK_{\text{tiefe Resp}}$ in Abhängigkeit vom kardiovaskulären Score für alle Patienten, mit linearer Regression und Korrelationskoeffizient r ; ($p < 0,05$)

**Abbildung 16-f:**

$RMSSD_{\text{tiefe Resp}}$ in Abhängigkeit vom kardiovaskulären Score für alle Patienten, mit linearer Regression und Korrelationskoeffizient r ; ($p < 0,05$)

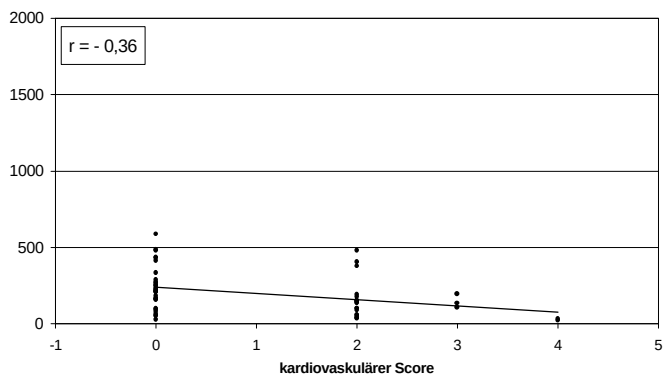


Abbildung 16-g:
 $AMP_{\text{tiefe Resp}}$ in Abhängigkeit vom kardiovaskulären Score
 für alle Patienten,
 mit linearer Regression und Korrelationskoeffizient r ;
 ($p < 0,05$)

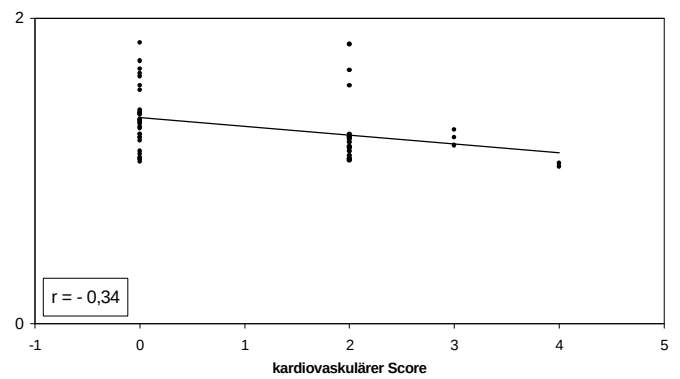


Abbildung 16-h:
 $QUOT_{\text{tiefe Resp}}$ in Abhängigkeit vom kardiovaskulären Score
 für alle Patienten,
 mit linearer Regression und Korrelationskoeffizient r ;
 ($p < 0,05$)

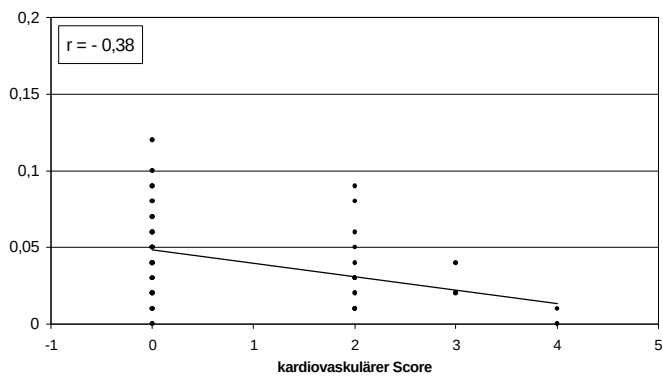
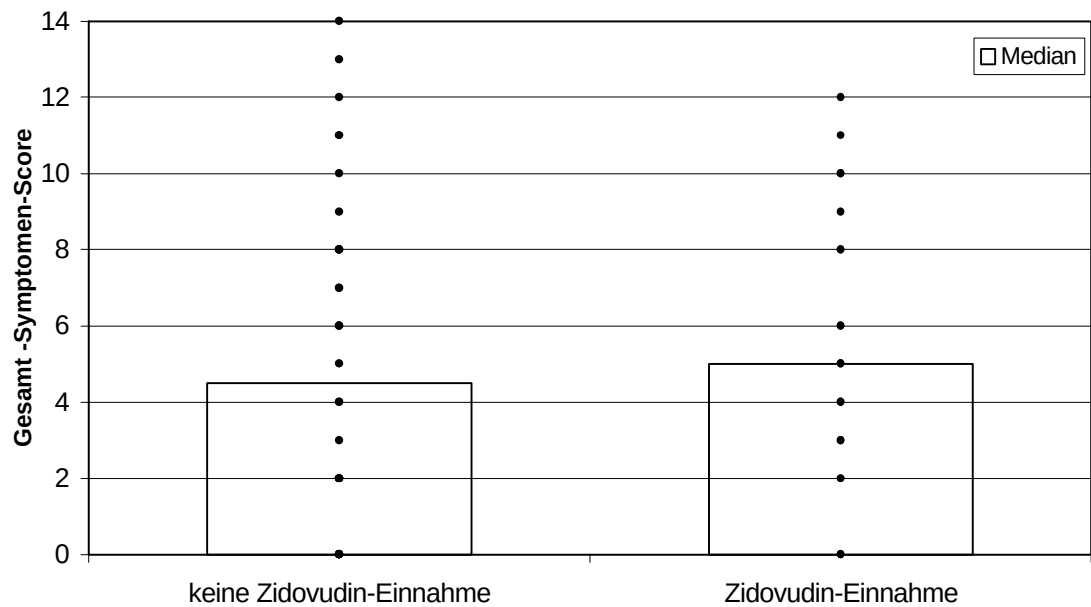


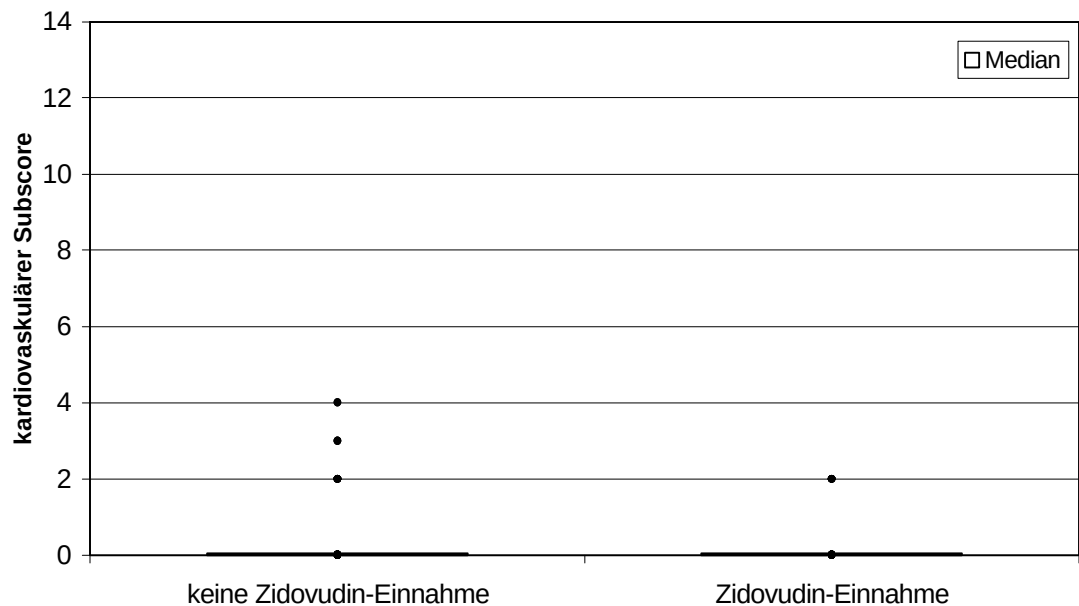
Abbildung 16-i:
 $MCR_{\text{tiefe Resp}}$ in Abhängigkeit vom kardiovaskulären Score
 für alle Patienten,
 mit linearer Regression und Korrelationskoeffizient r ;
 ($p < 0,05$)

Abbildungen 17-a und 17-b:

Symptom-Score für Patienten mit bzw. ohne Zidovudin-Medikation:

**Abbildung 17-a:**

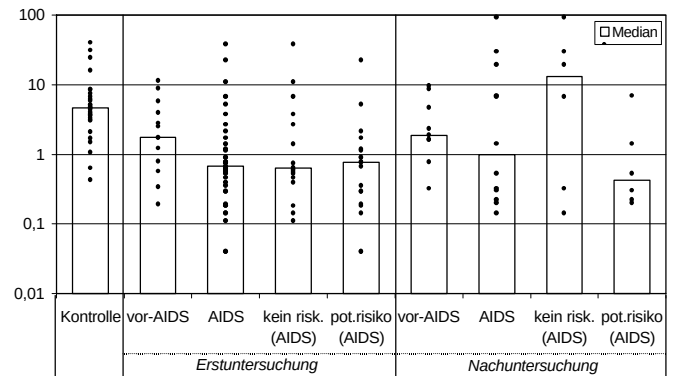
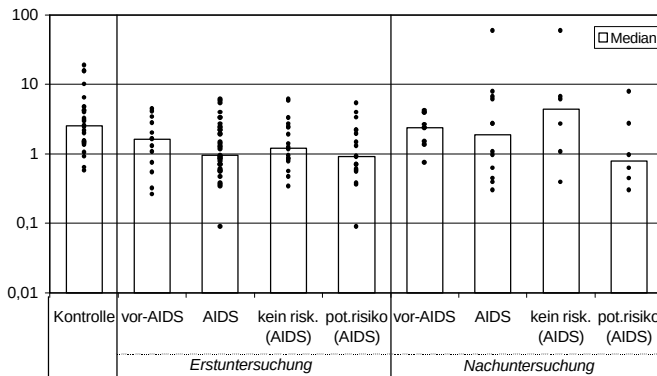
Gesamt-Symptom-Score für Patienten mit bzw. ohne Zidovudin-Medikation

**Abbildung 17-b:**

kardiovaskulärer Score für Patienten mit bzw. ohne Zidovudin-Medikation

Abbildungen 18-a – 18-o:

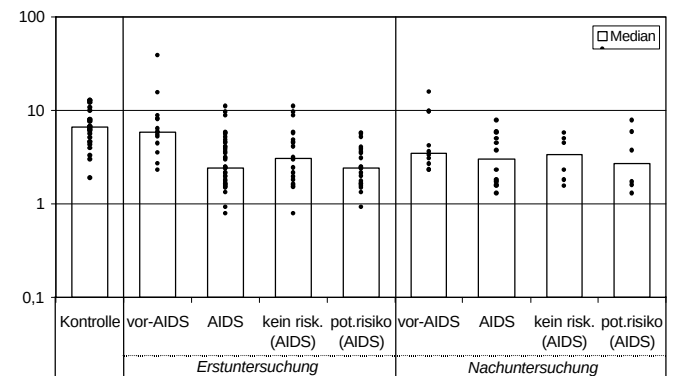
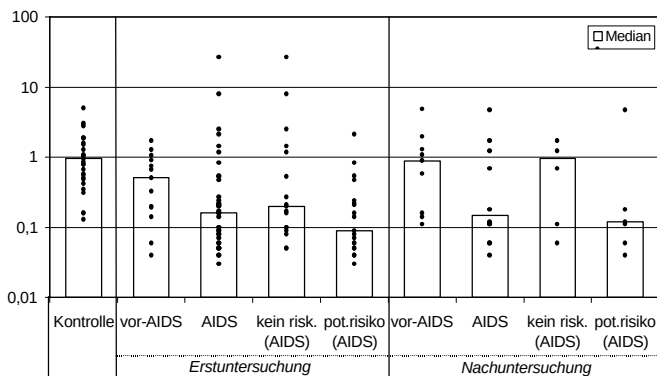
Parameter der Herzfrequenzvariationsanalyse zum Zeitpunkt der Erst- und Nachuntersuchung für alle Studienuntergruppen:

**Abbildung 18-a:**

SL1_{stehend} für alle Studienuntergruppen bei Erst- und Nachuntersuchung

Abbildung 18-b:

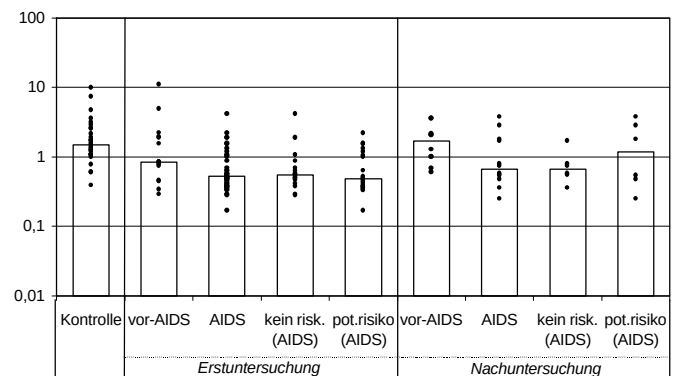
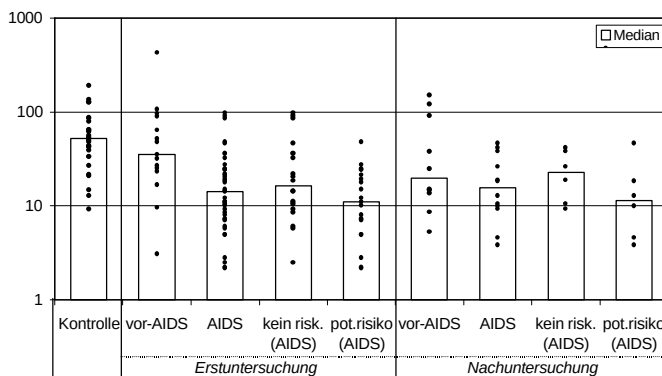
SL2_{stehend} für alle Studienuntergruppen bei Erst- und Nachuntersuchung

**Abbildung 18-c:**

SL3_{stehend} für alle Studienuntergruppen bei Erst- und Nachuntersuchung

Abbildung 18-d:

VK_{liegend} für alle Studienuntergruppen bei Erst- und Nachuntersuchung

**Abbildung 18-e:**

RMSSD_{liegend} für alle Studienuntergruppen bei Erst- und Nachuntersuchung

Abbildung 18-f:

SL1_{liegend} für alle Studienuntergruppen bei Erst- und Nachuntersuchung

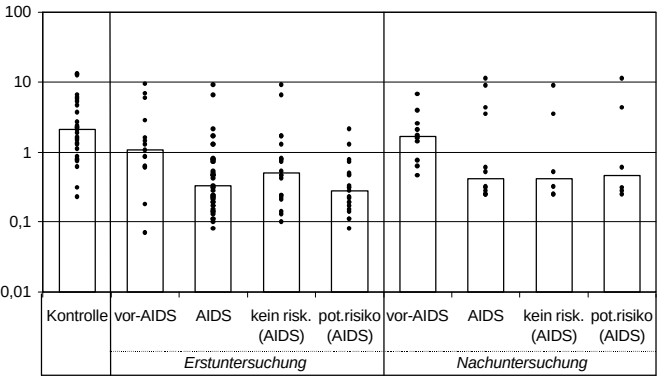


Abbildung 18-g:
SL2_{liegend} für alle Studienuntergruppen
bei Erst- und Nachuntersuchung

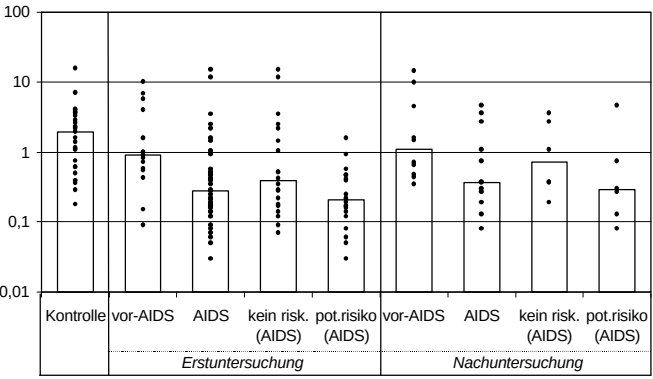


Abbildung 18-h:
SL3_{liegend} für alle Studienuntergruppen
bei Erst- und Nachuntersuchung

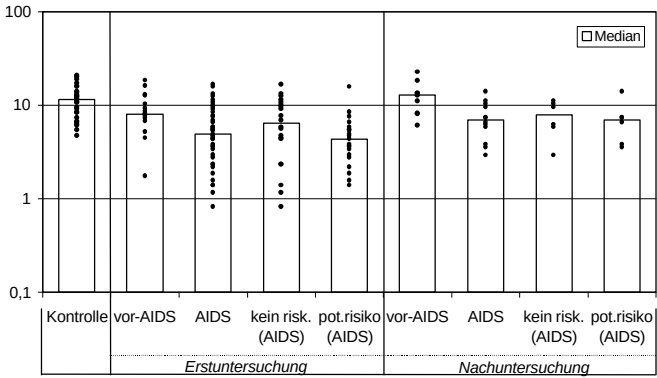


Abbildung 18-i:
VK_{tiefe Resp} für alle Studienuntergruppen
bei Erst- und Nachuntersuchung

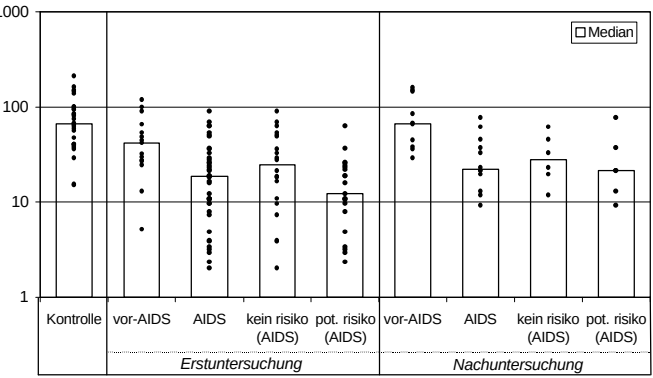


Abbildung 18-j:
RMSSD_{tiefe Resp} für alle Studienuntergruppen
bei Erst- und Nachuntersuchung

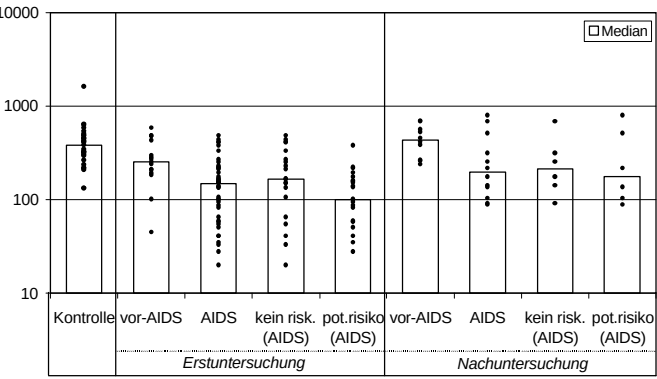


Abbildung 18-k:
AMP_{tiefe Resp} für alle Studienuntergruppen
bei Erst- und Nachuntersuchung

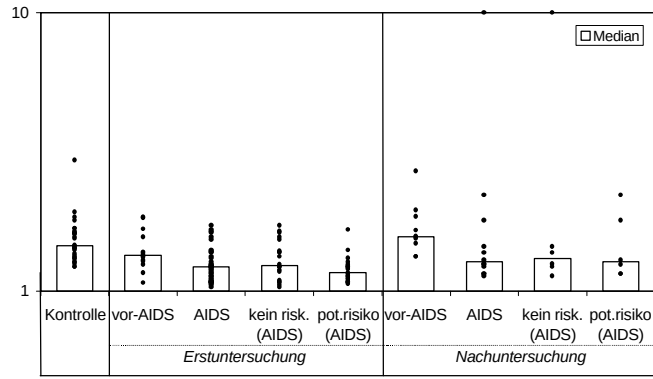


Abbildung 18-l:
QUOT_{tiefe Resp} für alle Studienuntergruppen
bei Erst- und Nachuntersuchung

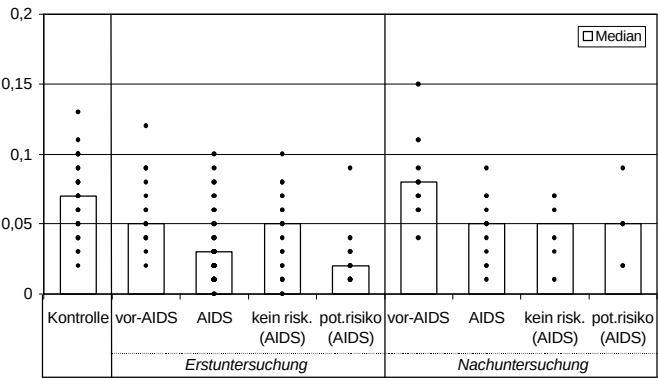


Abbildung 18-m:
 $MCR_{\text{tiefe Resp}}$ für alle Studienuntergruppen
bei Erst- und Nachuntersuchung

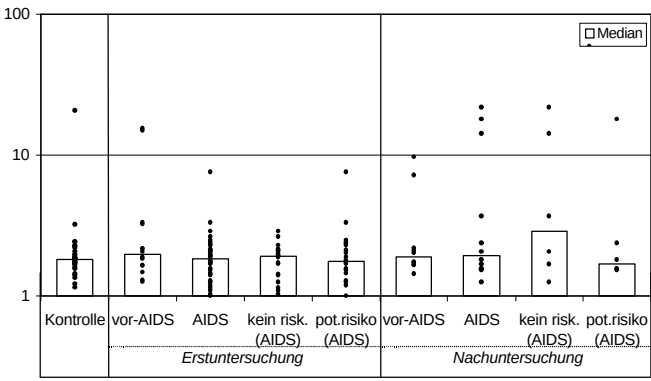


Abbildung 18-n:
 $QUOT_{\text{Valsalva}}$ für alle Studienuntergruppen
bei Erst- und Nachuntersuchung

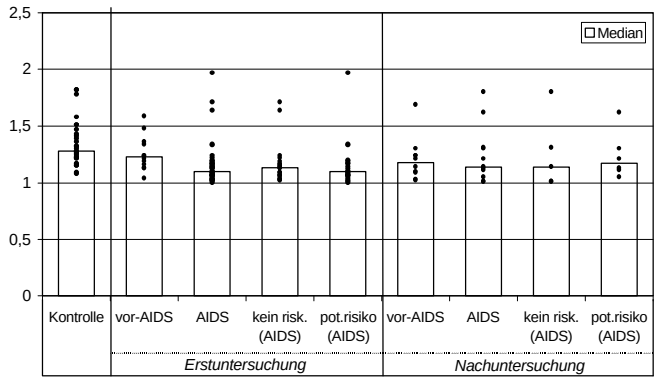


Abbildung 18-o:
 $QUOT_{\text{Ewing}}$ für alle Studienuntergruppen
bei Erst- und Nachuntersuchung

Abbildungen 19-a – 19-l:

ausgewählte Parameter der Herzfrequenzvariationsanalyse in Abhängigkeit vom CDC-Stadium für alle Patienten:

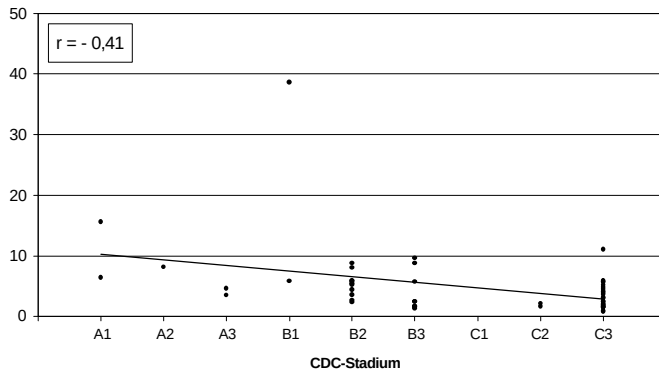


Abbildung 19-a:
 VK_{liegend} in Abhängigkeit vom CDC-Stadium für alle Patienten, mit linearer Regression und Korrelationskoeffizient r ; ($p < 0,05$)

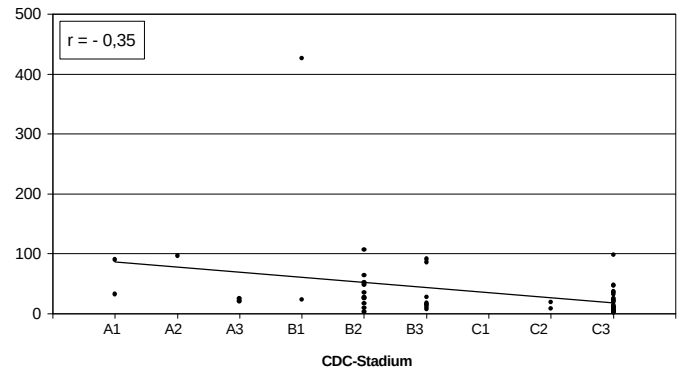


Abbildung 19-b:
 $RMSSD_{\text{liegend}}$ in Abhängigkeit vom CDC-Stadium für alle Patienten, mit linearer Regression und Korrelationskoeffizient r ; ($p < 0,05$)

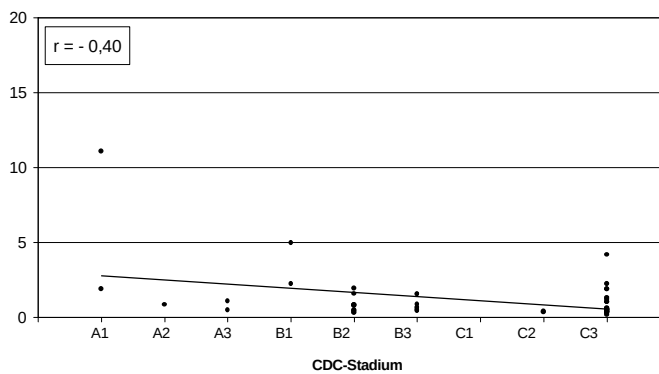


Abbildung 19-c:
 $SL1_{\text{liegend}}$ in Abhängigkeit vom CDC-Stadium für alle Patienten, mit linearer Regression und Korrelationskoeffizient r ; ($p < 0,05$)

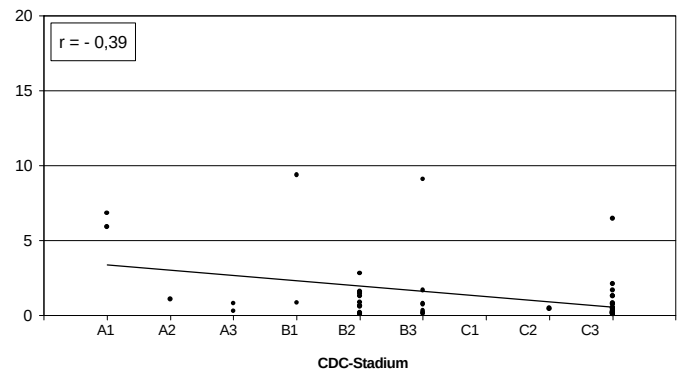


Abbildung 19-d:
 $SL2_{\text{liegend}}$ in Abhängigkeit vom CDC-Stadium für alle Patienten, mit linearer Regression und Korrelationskoeffizient r ; ($p < 0,05$)

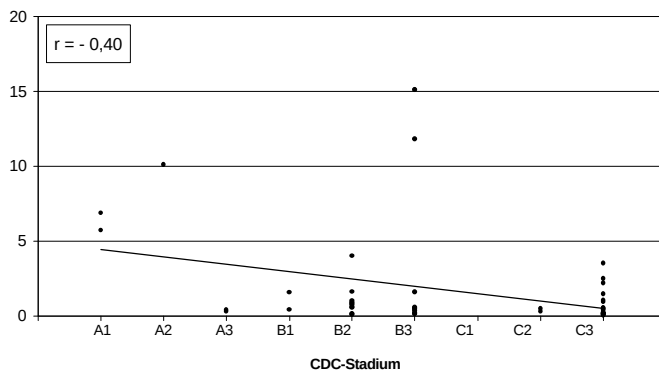


Abbildung 19-e:
 $SL3_{\text{liegend}}$ in Abhängigkeit vom CDC-Stadium für alle Patienten, mit linearer Regression und Korrelationskoeffizient r ; ($p < 0,05$)

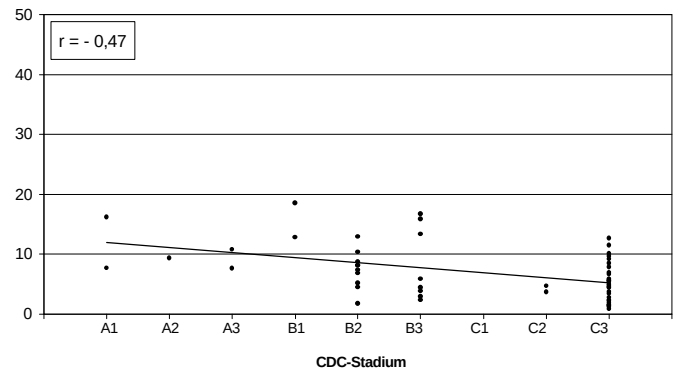


Abbildung 19-f:
 $VK_{\text{tiefe Resp}}$ in Abhängigkeit vom CDC-Stadium für alle Patienten, mit linearer Regression und Korrelationskoeffizient r ; ($p < 0,05$)

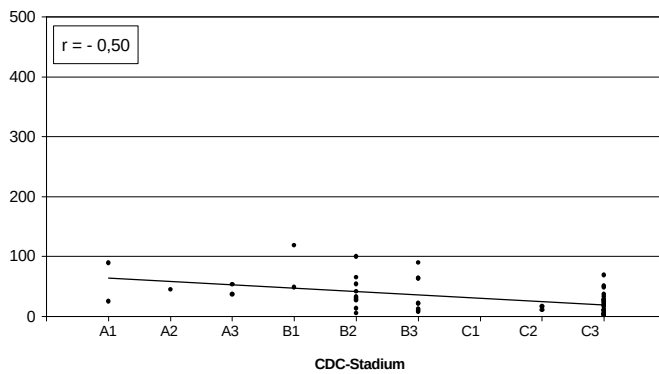


Abbildung 19-g:
 RMSSD_{tiefe Resp} in Abhängigkeit vom CDC-Stadium
 für alle Patienten,
 mit linearer Regression und Korrelationskoeffizient r ;
 ($p < 0,05$)

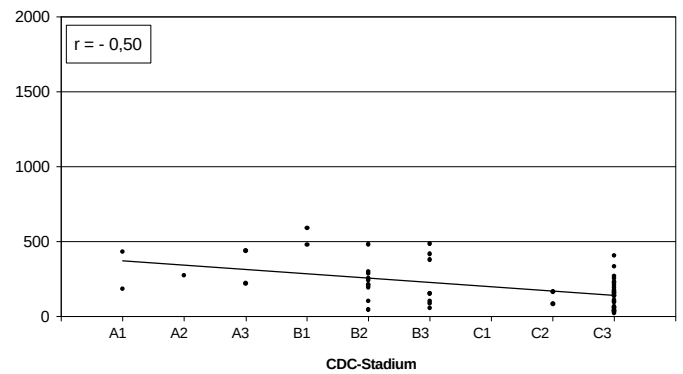


Abbildung 19-h:
 AMP_{tiefe Resp} in Abhängigkeit vom CDC-Stadium
 für alle Patienten,
 mit linearer Regression und Korrelationskoeffizient r ;
 ($p < 0,05$)

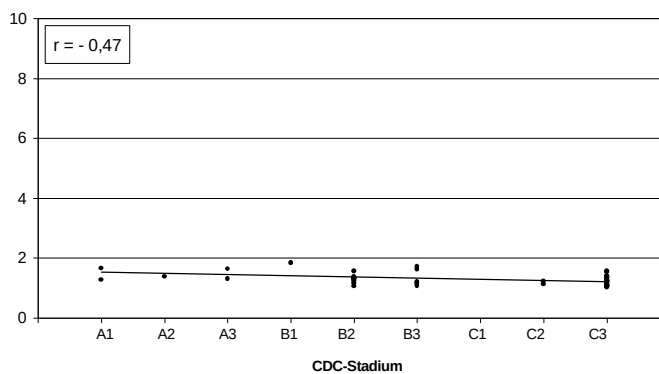


Abbildung 19-i:
 QUOT_{tiefe Resp} in Abhängigkeit vom CDC-Stadium
 für alle Patienten,
 mit linearer Regression und Korrelationskoeffizient r ;
 ($p < 0,05$)

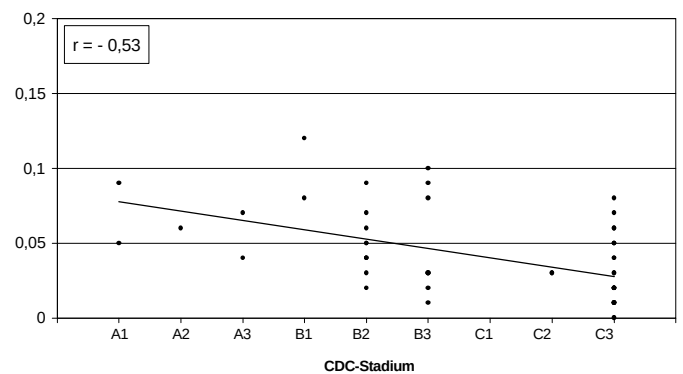


Abbildung 19-j:
 MCR_{tiefe Resp} in Abhängigkeit vom CDC-Stadium
 für alle Patienten,
 mit linearer Regression und Korrelationskoeffizient r ;
 ($p < 0,05$)

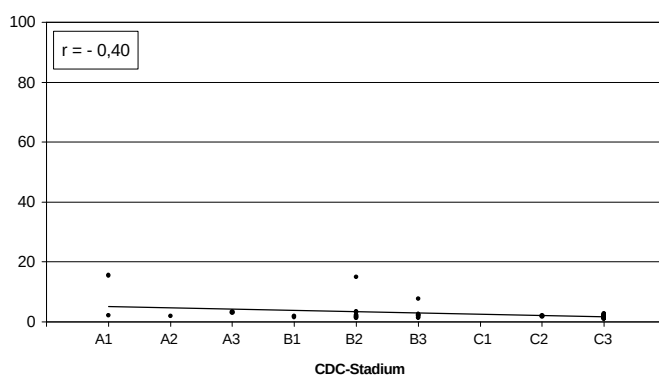


Abbildung 19-k:
 QUOT_{Valsalva} in Abhängigkeit vom CDC-Stadium
 für alle Patienten,
 mit linearer Regression und Korrelationskoeffizient r ;
 ($p < 0,05$)

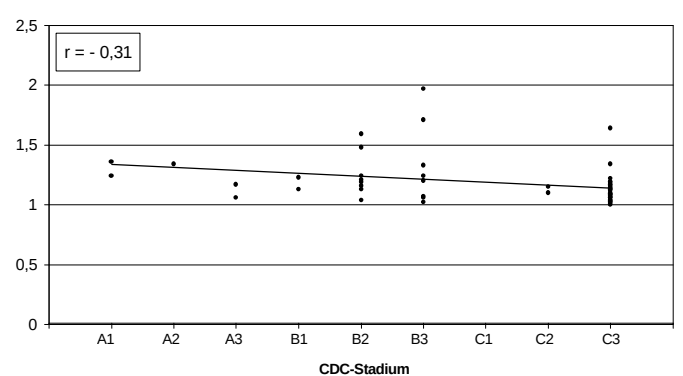


Abbildung 19-l:
 QUOT_{Ewing} in Abhängigkeit vom CDC-Stadium
 für alle Patienten,
 mit linearer Regression und Korrelationskoeffizient r ;
 ($p < 0,05$)

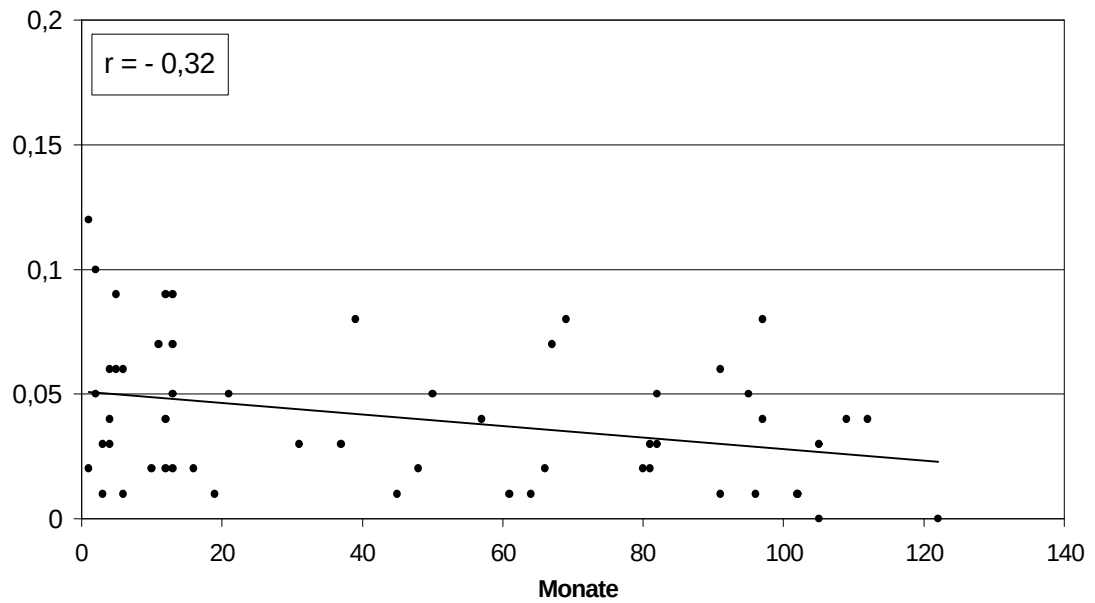
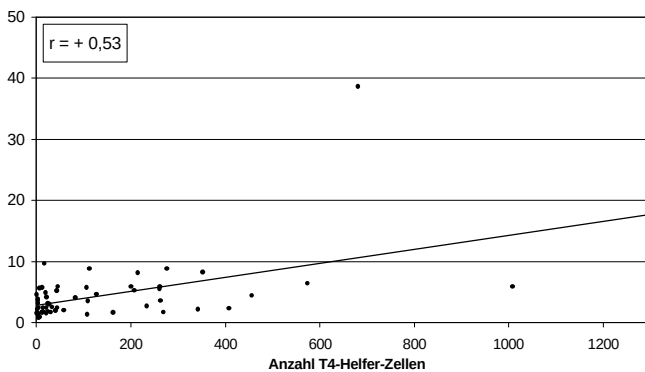


Abbildung 20:

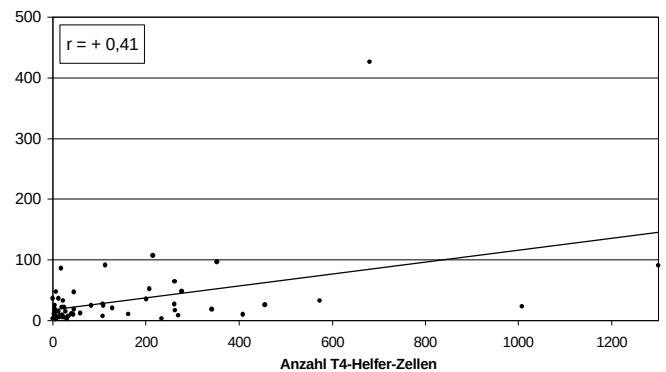
MCR_{tiefe Resp} in Abhängigkeit von der individuellen Dauer der HIV-Seropositivität in Monaten für alle Patienten, mit linearer Regression und Korrelationskoeffizient r ; ($p < 0,05$)

Abbildungen 21-a – 21-i:

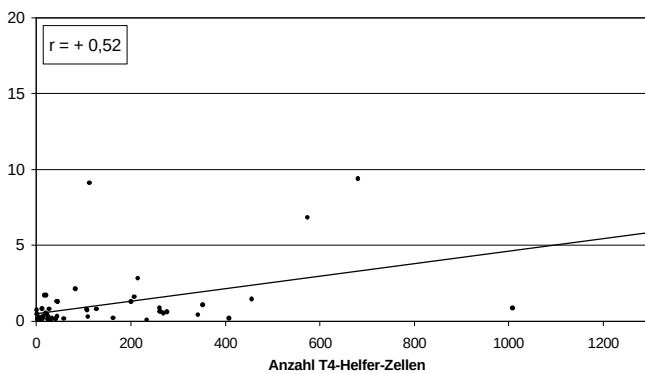
ausgewählte Parameter der Herzfrequenzvariationsanalyse in Abhängigkeit von der absoluten Anzahl der T4-Helfer-Zellen für alle Patienten:

**Abbildung 21-a:**

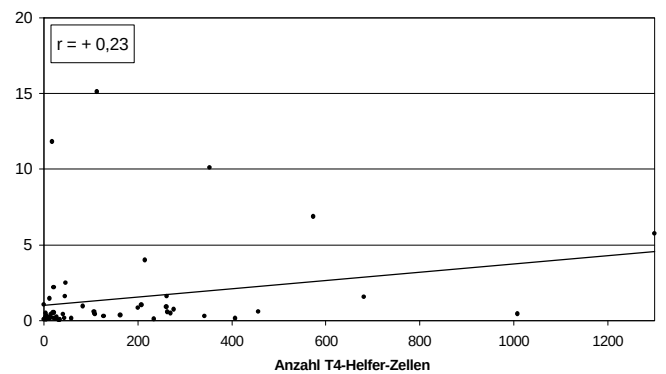
VK_{liegend} in Abhängigkeit von der absoluten Anzahl der T4-Helfer-Zellen für alle Patienten, mit linearer Regression und Korrelationskoeffizient r ; ($p < 0,05$)

**Abbildung 21-b:**

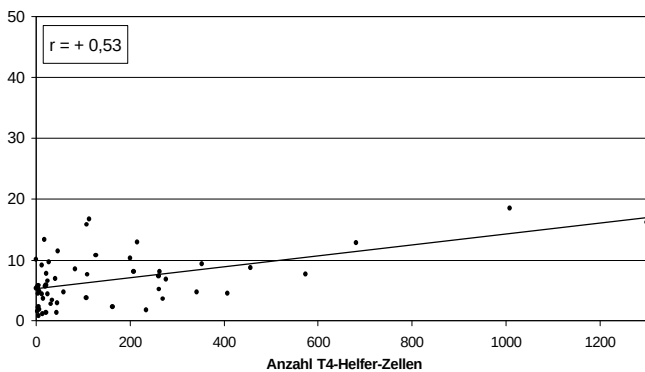
$RMSSD_{\text{liegend}}$ in Abhängigkeit von der absoluten Anzahl der T4-Helfer-Zellen für alle Patienten, mit linearer Regression und Korrelationskoeffizient r ; ($p < 0,05$)

**Abbildung 21-c:**

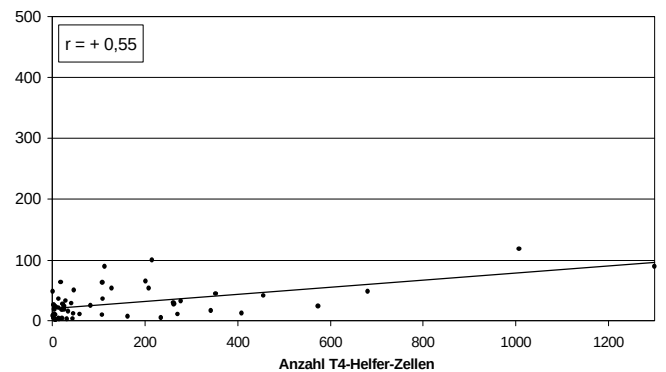
$SL2_{\text{liegend}}$ in Abhängigkeit von der absoluten Anzahl der T4-Helfer-Zellen für alle Patienten, mit linearer Regression und Korrelationskoeffizient r ; ($p < 0,05$)

**Abbildung 21-d:**

$SL3_{\text{liegend}}$ in Abhängigkeit von der absoluten Anzahl der T4-Helfer-Zellen für alle Patienten, mit linearer Regression und Korrelationskoeffizient r ; ($p < 0,05$)

**Abbildung 21-e:**

$VK_{\text{tiefe Resp}}$ in Abhängigkeit von der absoluten Anzahl der T4-Helfer-Zellen für alle Patienten, mit linearer Regression und Korrelationskoeffizient r ; ($p < 0,05$)

**Abbildung 21-f:**

$RMSSD_{\text{tiefe Resp}}$ in Abhängigkeit von der absoluten Anzahl der T4-Helfer-Zellen für alle Patienten, mit linearer Regression und Korrelationskoeffizient r ; ($p < 0,05$)

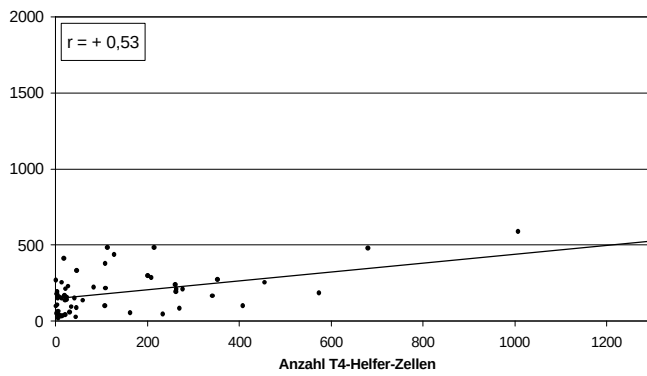


Abbildung 21-g:

AMP_{tiefe Resp} in Abhängigkeit von der absoluten Anzahl der T4-Helfer-Zellen für alle Patienten, mit linearer Regression und Korrelationskoeffizient r ; ($p < 0,05$)

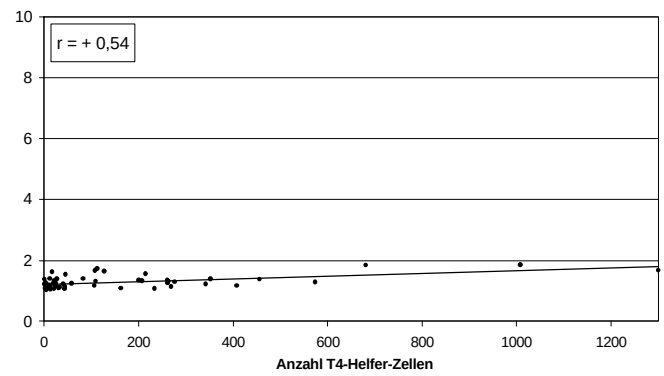


Abbildung 21-h:

QUOT_{tiefe Resp} in Abhängigkeit von der absoluten Anzahl der T4-Helfer-Zellen für alle Patienten, mit linearer Regression und Korrelationskoeffizient r ; ($p < 0,05$)

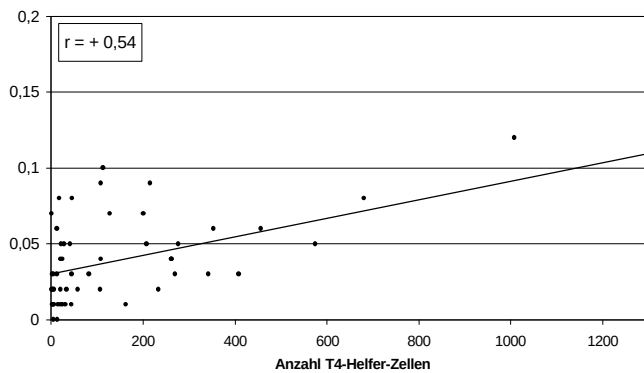


Abbildung 21-i:

MCR_{tiefe Resp} in Abhängigkeit von der absoluten Anzahl der T4-Helfer-Zellen für alle Patienten, mit linearer Regression und Korrelationskoeffizient r ; ($p < 0,05$)

Abbildungen 22-a – 22-j:

Beispiele für normale und verminderte Herzfrequenzvariation anhand von Untersuchungsprotokollen des Systems *ProSciCard™*:

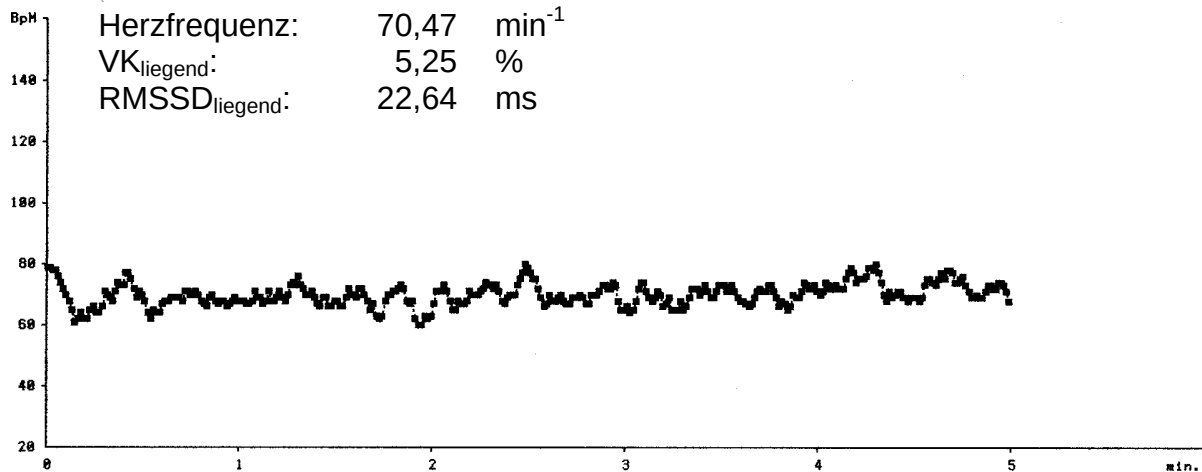


Abbildung 22-a: unauffällige Ruhe-Herzfrequenz und deutliche Herzfrequenzvariation während der 5-minütigen Liegend-Phase

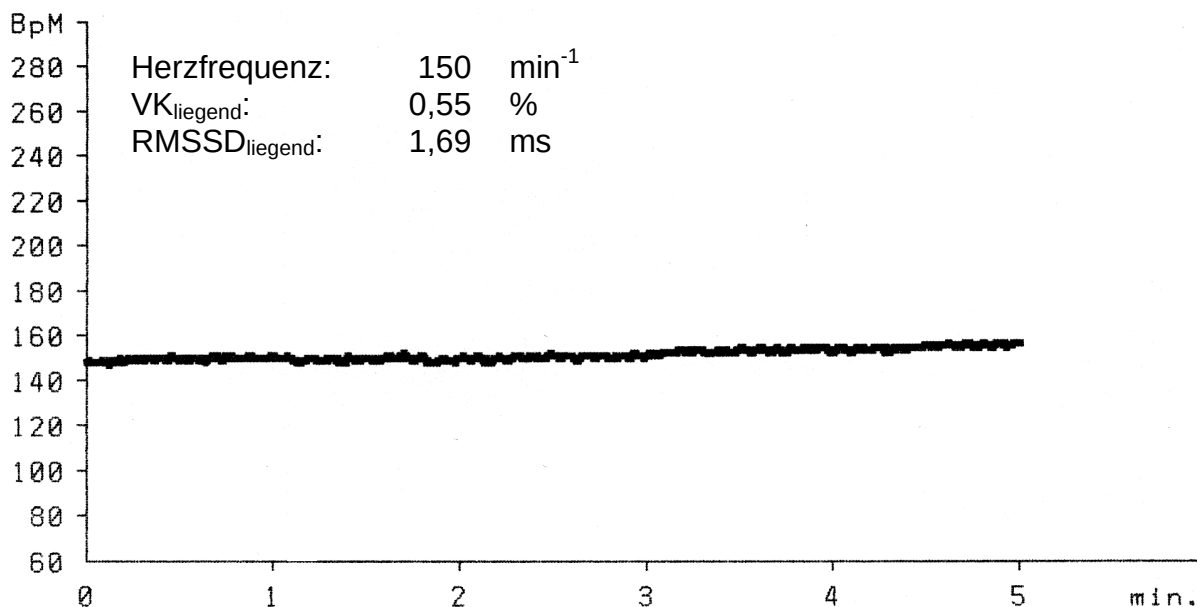


Abbildung 22-b: verminderte Herzfrequenzvariation mit auffälliger Frequenzstarre sowie erhöhter Ruhe-Herzfrequenz während der 5-minütigen Liegend-Phase

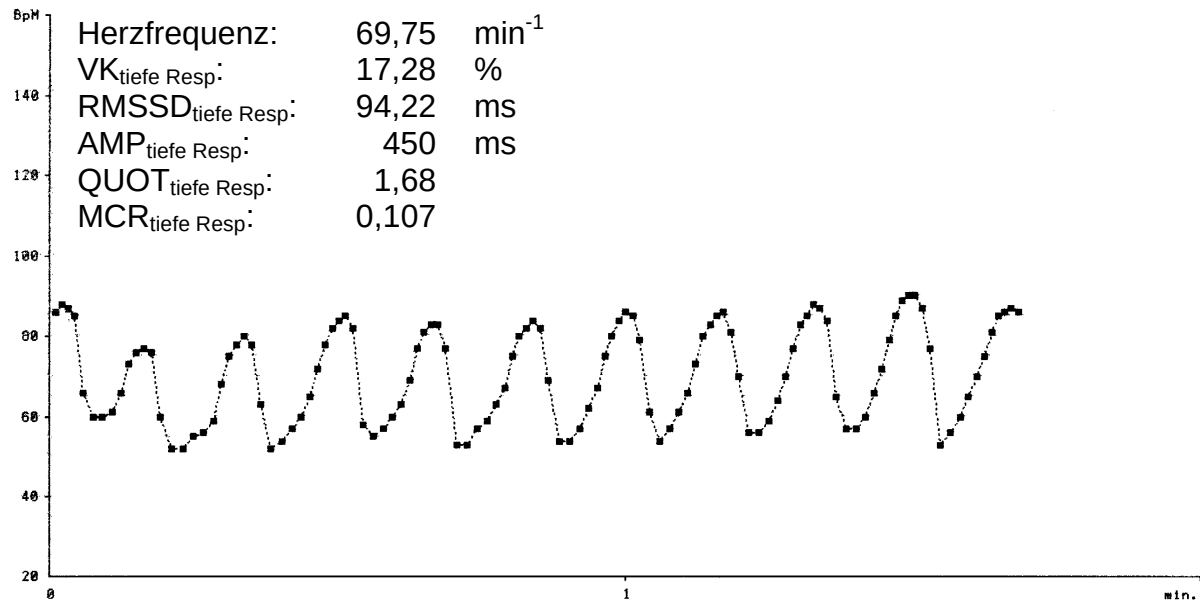


Abbildung 22-c: unauffällige, deutliche Herzfrequenzvariation während tiefer Respiration

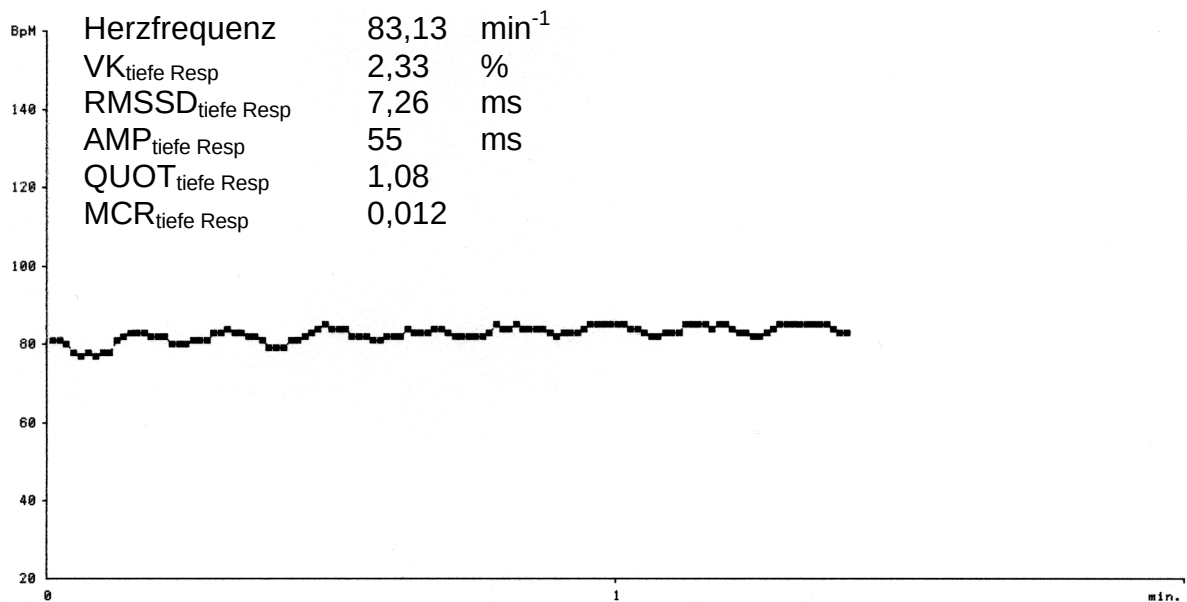
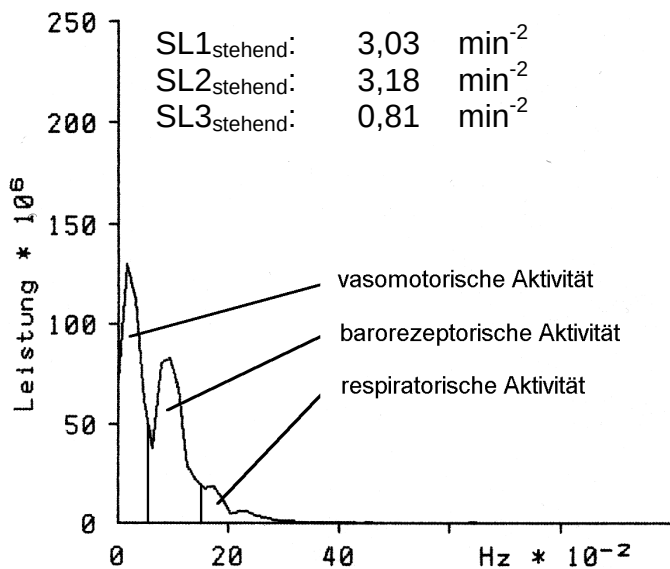
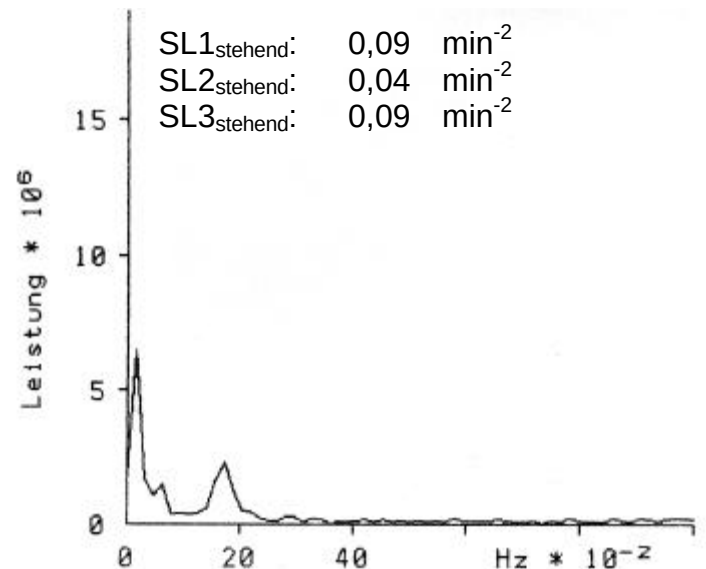


Abbildung 22-d: verminderte Herzfrequenzvariation während tiefer Respiration

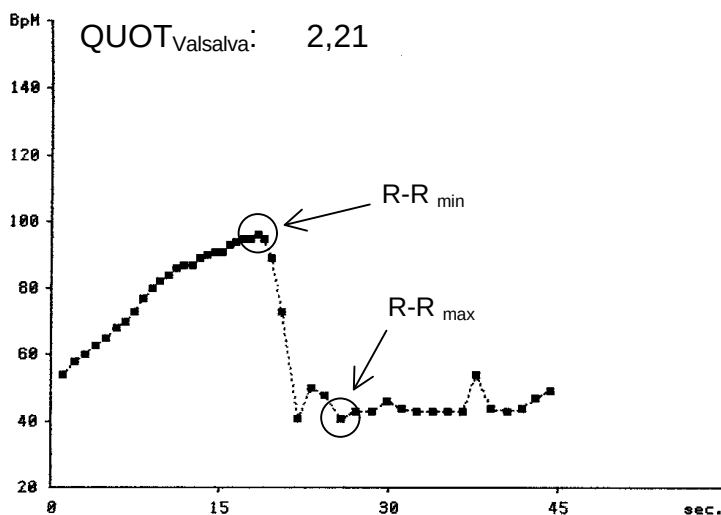
**Abbildung 22-e:**

spektrale Leistung während der 5-minütigen Stehend-Phase mit unauffälligen Frequenz-Anteilen in allen drei Frequenz-Bändern

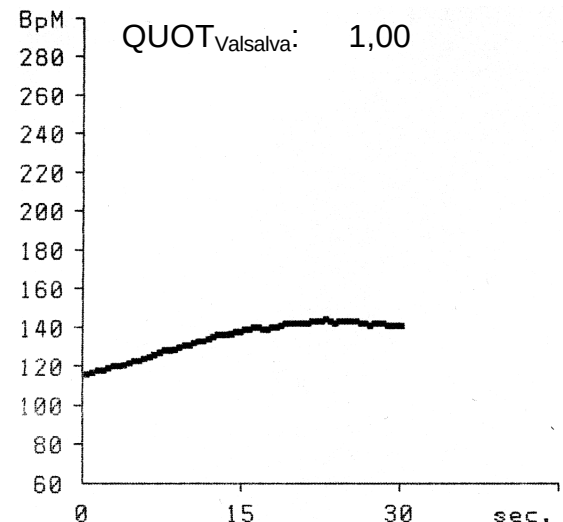
**Abbildung 22-f:**

deutlich verminderte spektrale Leistung während der 5-minütigen Stehend-Phase mit erniedrigten Frequenz-Anteilen in allen drei Frequenz-Bändern

(man beachte die unterschiedlichen Maßstäbe der Ordinaten)

**Abbildung 22-g:**

regelmäßiger Frequenzanstieg während des Valsalva-Manövers sowie postpressorischer Frequenzabfall;
 zusätzlich angegeben sind die zur Bestimmung des Parameters QUOT_{Valsalva} verwendeten Datenpunkte

**Abbildung 22-h:**

deutlich verminderter Frequenz-anstieg während des Valsalva-Manövers sowie ausbleibender postpressorischer Frequenzabfall

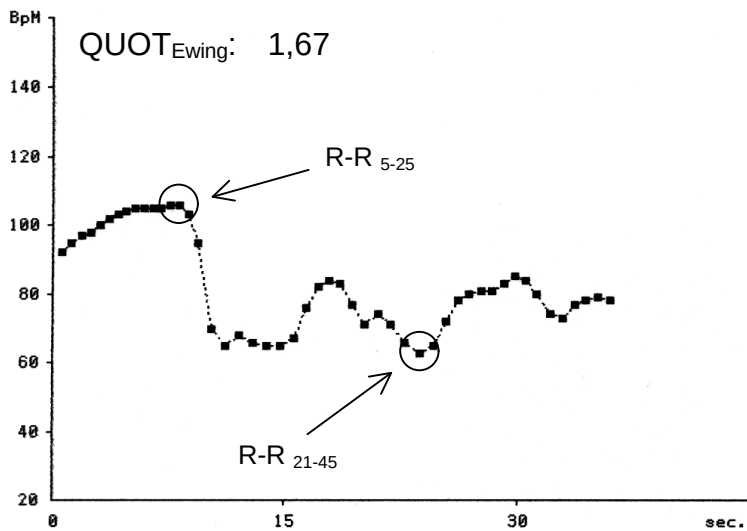


Abbildung 22-i:

regelmäßiger Frequenzanstieg nach Erreichen der Orthostase beim Ewing-Test; zusätzlich angegeben sind die zur Bestimmung des Parameters $QUOT_{Ewing}$ verwendeten Datenpunkte

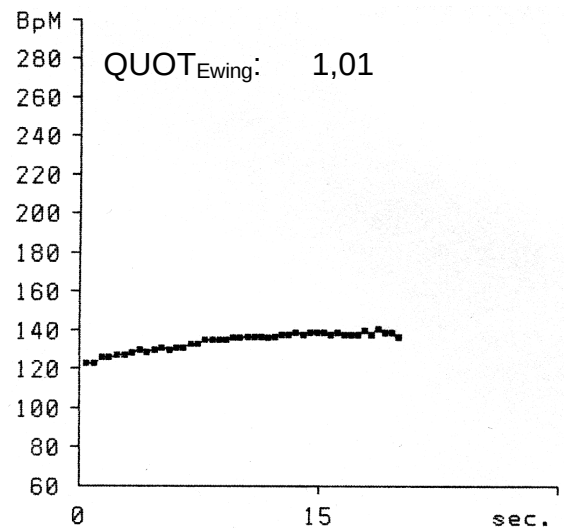


Abbildung 22-j:

deutlich verminderter Frequenzanstieg nach Erreichen der Orthostase beim Ewing-Test

9. Literaturnachweis

- 1 Anders HJ, Goebel FD. Neurological manifestations of cytomegalovirus infection in the acquired immunodeficiency syndrome. *Int J STD AIDS* 1999 Mar; 10(3): 151-9; quiz 160-1
- 2 Anonymous (1996) Delta: a randomised double-blind controlled trial comparing combinations of zidovudin plus didanosine or zalcitabine with zidovudine alone in HIV-infected individuals. Delta Coordinating Committee. *Lancet* 348: 238-291.
- 3 Batman PA, Miller ARO, Sedgwick PM, Griffin GE. Autonomic denervation in jejunal mucosa of homosexual men infected with HIV. *AIDS* 1991; 5: 1247-1252.
- 4 Bennett T, Farquhar IK, Hosking DJ, Hampton JR. Assessment of methods for estimating autonomic nervous control of the heart in patients with diabetes mellitus. *Diabetes* 1978; 27: 1167-1174.
- 5 Berger JR, Nath A, Greenberg RN, Andersen AH, Greene RA, Bognar A, Avison MJ. Cerebrovascular changes in the basal ganglia with HIV dementia. *Neurology* 2000 Feb; 54:4, 921-6.
- 6 Brodt HR, Helm EB, Kamps BS. *AIDS 1996*, Steinhäuser Verlag.
- 7 Brodt HR, Helm EB, Kamps BS. *AIDS 1999*, Steinhäuser Verlag.
- 8 Buchbinder SP, Katz MH, Hessel NA, et al. Long-term HIV-1 infection without immunologic progression. *AIDS* 1994; 8: 1123-28.
- 9 Buysschaert M, Donckier J, Dive A, Ketelslegers JM, Lambert AE. Gastric acid and pancreatic polypeptide responses to sham feeding are impaired in diabetic subjects with autonomic neuropathy. *Diabetes* 1985; 34: 1181-1185.
- 10 Calore EE, Shulte G, Penalva De Oliveira AC, Cavaliere MJ, Perez Calore NM, Weg R. Nerve biopsy in patients with AIDS. *Pathologica* 1998 Feb; 90(1): 31-5.
- 11 Camilleri M, Ford MJ. Functional gastrointestinal disease and the autonomic nervous system: a way ahead? *Gastroenterology* 1994; 106: 1114-1118.
- 12 Carne CA, Adler MW: Neurological manifestations of human immunodeficiency virus infection. *Brit Med J* 1986; 293: 462-463.

- 13 Castro KG, Ward JW, Slutsker L, Buehler JW, Jaffe HW, Berkelman RL. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *Morb Mort Weekly Rep* 1992; 41, No. RR-17: 1-19.
- 14 Centers for Disease Control. 1993 Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. *MMWR*. 1993; 42 (RR-1); 1-44.
- 15 Centers for Disease Control. Testing for Antibodies to Human Immunodeficiency Virus Type 2 in the United States. *MMWR* 1992. 41: RR-12.
- 16 Cohen JA, Laudenslager M. Autonomic nervous system involvement in patients with human immunodeficiency virus infection. *Neurology* 1989; 39: 1111-1112.
- 17 Cohen JA, Miller L, Polish L. Orthostatic hypotension in human immunodeficiency virus infection may be the result of generalized autonomic nervous system dysfunction. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1991; 4: 31-33.
- 18 Confalonieri F, Villa A. Human immunodeficiency virus-associated autonomic neuropathy, drug addiction, and zidovudine treatment. *Arch Intern Med* 1993; 153: 400-401.
- 19 Craddock C, Pasvol G, Bull R, Protheroe A, Hopkin J. Cardiorespiratory arrest and autonomic neuropathy in AIDS. *Lancet* 1987; 2: 16-18.
- 20 De la Monte SM, Gabuzda DH, Ho DD, Brown jr RH, Hedley-Whyte T, Schooley RT, Hirsch MS, Bhan AK. Peripheral neuropathy in the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Neurol* 1988; 23: 485-492.
- 21 Duchon LW, Anjorin A, Watkins PJ, Mackay JD: Pathology of Autonomic Neuropathy in Diabetes Mellitus. *Ann Int Med* 1980; 92: 301-303.
- 22 Evenhouse M, Haas E, Snell E, Visser J, Pawl L, Gonzalez R. Hypotension in infection with the human immunodeficiency virus. *Ann Intern Med* 1987; 107: 598-599.
- 23 Ewing DJ, Martyn CN, Young RJ, Clarke BF. The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 Jahre experience in diabetes. *Diab Care* 1985; 8: 491-498.
- 24 Ewing DJ. Cardiovascular reflexes and autonomic neuropathy. *Clin Sci Molec Med* 1978; 55: 321-327.

- 25 Fahey JL, Flemmig DS. AIDS/HIV Reference Guide for Medical Professionals. Williams & Wilkins, 4th Edition, 1997.
- 26 Fa. MediSyst. ProSciCard - Diagnostik der autonomen Neuropathie; medical research & diagnostics computer Systems GmbH, 35440 Linden, Germany
- 27 Fragoso YD, Mendes V, Adamo AP, Bosco LP, Tavares CA. Neurologic manifestations of AIDS: a review of fifty cases in Santos, Sao Paulo, Brazil. Rev Paul Med 1998 May-Jun; 116(3): 1715-20.
- 28 Freeman R, Roberts MS, Friedman LS, Broadbridge C. Autonomic function and human immunodeficiency virus infection. Neurology 1990; 40: 575-580.
- 29 Gabuzda DH, Hirsch MS: Neurologic Manifestations of Infection with Human Immunodeficiency Virus. Ann Int Med 1987; 107: 383-391.
- 30 Genovely H, Pfeifer MA. RR-variation: The autonomic test of choice in diabetes. Diab Metab Rev 1988; 4: 255-271.
- 31 Global Programme on AIDS. The HIV/AIDS Pandemic: 1994 Overview. WHO: Geneva; 1994.
- 32 Glück T, Degenhardt E, Schölmerich J, Lang B, Grossmann J, Straub RH. Autonomic neuropathy in patients with HIV: course, impact of disease stage, and medication. Clin Auton Res 2000 Feb; 10:1, 17-22.
- 33 Hammer SM, Katzenstein DA, Hughes MD et al. (AIDS Clinical Trial Group Study 175 Study Team 1996) A trial comparing nucleoside monotherapy with combination therapy in HIV-infected adults with CD4 cell count from 200 to 500 per cubic millimeter. N Engl J Med 335: 1081-1090.
- 34 Hillienhof A. AIDS-Therapie. Rheinisches Ärzteblatt 1999; 8: 10-11.
- 35 Ho, DD. Long-term Nonprogressors. Xth International Conference on AIDS, 1994. (abstr PS-10).
- 36 Husstedt IW, Evers S, Reichelt D, Grotemeyer KH, Kammer Suhr B, Böckenholt S, Heese C. Screening for HIV-associated distal-symmetric polyneuropathy in CDC-classification stages 1, 2, and 3. Acta Neurol Scand 2000 Mar; 101:3, 183-7.

- 37 Konturek JW, Fischer H, van der Voort IR, Domschke W. Disturbed gastric motor activity in patients with human immunodeficiency virus infection. *Scand J Gastroenterol* 1997 Mar; 32(3): 221-5.
- 38 Levy RM, Bredesen DE, Rosenblum ML: Neurological manifestations of the acquired immunodeficiency syndrom. *J Neurosurg* 1985; 62: 475-495.
- 39 Lin-Greenberg A, Taneja-Uppal N. Dysautonomia and infection with the human immunodeficiency virus. *Ann Intern Med* 1987; 106: 167.
- 40 Lohmöller G, Matuschke A, Goebel FD. Falsch-positiver Test einer autonomen Neuropathie bei HIV-Infektion und AIDS? Fallkontrollstudie der Herzfrequenzvariabilität bei 62 HIV-positiven Patienten. *Med Klin* 1989; 84: 242-245.
- 41 Lohmöller G, Matuschke A, Goebel FD. Testing for neurological involvement in HIV infection. *Lancet* 1987; 2: 1532.
- 42 Malessa R, Ohrmann P, Agelink MW, Brockmeyer NH, Diener HC. HIV-1 associated autonomic dysfunction. *Nervenarzt* 1996 Feb; 67(2): 147-54.
- 43 Mattana J, Siegal FP, Sankaran RT, Singhal PC. Absence of age-related increase in systolic blood pressure in ambulatory patients with HIV infection. *Am J Med Sci* 1999 Apr; 317(4): 232-7.
- 44 McArthur JC, Cohen BA, Selnes OA, Kumar AJ, Cooper K, McArthur JH, Soucy G, Cornblath DR, Chmiel JS, Wang MC, Starkey DL, Ginzburg H, Ostrow DG, Johnson RT, Phair JP, Polk BF. Low prevalence of neurological and neuropsychological abnormalities in otherwise healthy HIV-1-infected individuals: results from the multi-center AIDS cohort study. *Ann Neurol* 1989; 26: 601-611.
- 45 Mulhall BP, Jennens I. Testing for neurological involvement in HIV infection. *Lancet* 1987; 2: 1531-1532.
- 46 Newton HB. Common neurologic complications of HIV-1 infection and AIDS. *Am Fam Physician* 1995 Feb 1; 51(2): 387-98.
- 47 O'Brien TR, George JR, Holmberg SD. Human Immunodeficiency Virus Type 2 Infection in the United States. *JAMA*. 1992; 267: 2775-2779.
- 48 Plein D, Van Camp G, Cosyns B, Alimenti A, Levy J, Vandenbossche JL. Cardiac and autonomic evaluation in a pediatric population with human immunodeficiency virus. *Clin Cardiol* 1999 Jan; 22(1): 33-6.

- 49 Poeck K: Neurologie. Springer Verlag 1992, 8. Auflage.
- 50 Price RW. Neurological complications of HIV infection. *Lancet* 1996 Aug 17; 348(9025): 445-52.
- 51 Pschyrembel W. Klinisches Wörterbuch. Walter de Gruyter 1990, 256. Auflage.
- 52 Rerkpattanapipat P, Wongpraparut N, Jacobs LE, Kotler MN. Cardiac manifestations of acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Intern Med* 2000 Mar; 160:5, 602-8.
- 53 Rüttimann S, Hilti P, Spinass GA, Dubach UC. High frequency of human immunodeficiency virus-associated autonomic neuropathy and more severe involvement in advanced stages of human immunodeficiency virus disease. *Arch Intern Med* 1991; 151: 2441-2443.
- 54 Said G, Lacroix C, Chemouilli P, Goulon-Goeau C, Roullet E, Penaud D, de Broucker T, Meduri G, Vincent D, Torchet M, Vittcoq D, Leport C, Vildé JL. Cytomegalovirus neuropathy in acquired immunodeficiency syndrome: a clinical and pathological study. *Ann Neurol* 1991; 29: 139-146.
- 55 Scott G, Piaggese A, Ewing DJ. Sequential autonomic function tests in HIV infection. *AIDS* 1990; 4: 1279-1282.
- 56 Shahmanesh M, Bradbeer CS, Edwards A, Smith SE. Autonomic dysfunction in patients with human immunodeficiency virus infection. *Int J STD AIDS* 1991; 2: 419-423.
- 57 Shearer WT, Lipshultz SE, Easley KA, McIntosh K, Pitt J, Quinn TC, Kattan M, Goldfarb J, Cooper E, Bryson Y, Kovacs A, Bricker JT, Peavy H, Mellins RB, Heart N, Institute LB. Alterations in cardiac and pulmonary function in pediatric rapid human immunodeficiency virus type 1 disease progressors. *Pediatrics* 2000 Jan; 105:1, e9.
- 58 Siddiqui MA, Ford PA. Acute severe autonomic insufficiency during pentamidine therapy. *South Med J* 1995; 88: 1087-1088.
- 59 Simpson DM, Olney RK: Peripheral Neuropathies associated with human immunodeficiency virus infection. *Neurol Clin* 1992; 10: 685-711.
- 60 So YT, Holtzman DM, Abrams DI, Olney RK. Peripheral neuropathy associated with acquired immunodeficiency syndrome. Prevalence and clinical features from a population-based survey. *Arch Neurol* 1988; 45: 945-948.

- 61 Vanhems P, Dassa C, Lambert J, Cooper DA, Perrin L, Vizzard J, Hirschel B, Kinloch-de Loes S, Carr A, Allard R. Comprehensive classification of symptoms and signs reported among 218 patients with acute HIV-1 infection. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1999 Jun 1; 21(2): 99-106.
- 62 Villa A, Cruccu V, Foresti V, Guareschi G, Tronci M, Confalonieri F. HIV-related functional involvement of autonomic nervous system. *Acta Neurol* 1990; 12: 14-18.
- 63 Villa A, Foresti V, Confalonieri F. Autonomic nervous system dysfunction associated with HIV infection in intravenous heroin users. *AIDS* 1992; 6: 85-89.
- 64 Weise F, Heydenreich F. Age-related changes of heart rate power spectra in a diabetic man during orthostasis. *Diab Res Clin Pract* 1991; 11: 23-32.
- 65 Welby SB, Rogerson SJ, Beeching NJ. Autonomic neuropathy is common in human immunodeficiency virus infection. *J Infect* 1991; 23: 123-128.
- 66 Wormser GP. *A Clinical Guide to AIDS and HIV*. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia 1996.
- 67 Ziegler D, Dannehl K, Mühlen H, Spüler M, Gries FA. Prevalence of cardiovascular autonomic dysfunction assessed by spectral analysis, vector analysis, and standard tests of heart rate variation and blood pressure responses at various stages of diabetic neuropathy. *Diabet Med* 1992 b; 9: 806-814.
- 68 Ziegler D, Dannehl K, Mühlen H, Spüler M, Gries FA. Prevalence of cardiovascular autonomic dysfunction assessed by spectral analysis and standard tests of heart-rate variation in newly diagnosed IDDM patients. *Diabetes Care* 1992; 15, 7: 908-911.
- 69 Ziegler D, Laux G, Dannehl K, Spüler M, Mühlen H, Mayer P, Gries FA. Assessment of cardiovascular autonomic function: age-related normal ranges and reproducibility of spectral analysis, vector analysis, and standard tests of heart rate variation and blood pressure responses. *Diab Med* 1992 a; 9: 166-175.
- 70 Zielinski A, Podlasin R. Neurologic syndromes in patients with HIV infections. Diseases of peripheral nerves and skeletal muscles associated with HIV infection. *Neurol Neurochir Pol* 1997 May-Jun; 31(3): 555-63.

10. Abkürzungen

HIV : Human Immunodeficiency Virus

CDC : Centers for Disease Control (Atlanta, Georgia, USA)

AIDS : Acquired Immunodeficiency Syndrome

11. Hinweis auf Vorveröffentlichung

Teile dieser Arbeit wurden in der Zeitschrift AIDS 1997, 11: 751-757, unter dem Titel „Characterization and natural course of cardiac autonomic dysfunction in HIV-infected patients“ veröffentlicht.

12. Danksagung

Ich bedanke mich für die fachliche Betreuung und freundliche Unterstützung bei meinem Doktorvater Prof. Dr. Thomas Frieling, bei Prof. Dr. D. Häussinger für die freundliche Überlassung des Themas, sowie bei Dr. Peter Auer, Lasse Kajala, dem Pflorgeteam der Station MX01, sowie bei allen an dieser Studie teilnehmenden Patienten und Kontrollpersonen.

Insbesondere möchte ich mich bei Dr. Klaus Becker für seine wissenschaftliche Förderung, geduldige und freundschaftliche Betreuung, sowie ständige Ansprechbarkeit herzlich bedanken.

Diese Studie wurde unterstützt durch die "Gesellschaft der Freunde und Förderer der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf" sowie die "Deutsche Forschungsgemeinschaft, DFG Fr 733/ 3-3".

Lebenslauf

Name	Ivo Görlach	
Geburtsdatum	22.04.1970	
Geburtsort	Wuppertal	
Konfession	evangelisch	
Eltern	Helmut Görlach, Textil-Ingenieur und Karola Görlach, geb. Mönch, Verwaltungsangestellte	
Familienstand	ledig	
Schulausbildung	1976-1980	Grundschule
	1980-1989	Gymnasium Sedanstraße, Wuppertal
	1989	Abitur
Zivildienst	1989-1990	Krankenhaus Bethesda, Wuppertal
Studium	1990-1997	Universität Düsseldorf
Ärztliche Prüfung	1992	Physikum
	1993	1. Staatsexamen
	1996	2. Staatsexamen
	1997	3. Staatsexamen
Arzt im Praktikum	10.1997 - 03.1999	Abteilung für Innere Medizin, St. Martinus-Krankenhaus, Düsseldorf
Facharztweiterbildung	05.1999 - 10.1999	Ambulanz der Abteilung für Chirurgie, Klinikum Wuppertal GmbH
	01.2000 - 12.2000	Allgemeinarztpraxis Gaudenz Kalthegegener, Hattingen
Facharzt	03.2001	Facharztprüfung Allgemeinmedizin
Praktikum	04.2001 - 06.2001	Klinik Blankenstein, Abteilung für Naturheilkunde Hattingen
Zusatzbezeichnung	07.2001	Erwerb der Zusatzbezeichnung „Naturheilverfahren“
Praktikum	08.2001	Medizinische Universität Tongji, Abteilung für Akupunktur, Wuhan, China
Assistenzarzt	seit 09.2001	Klinik Blankenstein, Abteilung für Naturheilkunde, Hattingen

Ivo Görlach

Wuppertal, den 05. März 2002

Zusammenfassung

Charakterisierung und Verlauf der autonomen Neuropathie HIV-infizierter Patienten mittels kardiovaskulärer Funktionstests

Ivo Görlach

Aufgrund des deutlichen Neurotropismus des Human-Immunodeficiency-Virus Typ 1 [HIV 1] zählen virus-assoziierte neurologische Störungen zu häufigen und bedeutsamen Komplikationen bei HIV-infizierten Patienten aller Erkrankungsstadien. Die in diesem Zusammenhang auftretende autonome Neuropathie [ANP] äußert sich durch den Befall multipler Organsysteme mittels einer Vielzahl von Symptomen, bis hin zu vital bedrohlichen Formen.

Zur Untersuchung von Charakteristik und Verlauf der ANP HIV-infizierter Patienten wurden 56 HIV-positive Patienten (52 männlich, 18-61 Jahre, Median 36 Jahre) sowie 29 gesunde Probanden (26 männlich, 24-64 Jahre, Median 33 Jahre) im Rahmen einer prospektiven Quer- und Längsschnittuntersuchung untersucht. Nach einem Zeitraum von 6 bis 16 Monate (Median 10,5 Monate) erfolgte die Nachuntersuchung von 22 der 56 Patienten (21 männlich, 25-54 Jahre, Median 34,5 Jahre).

Mit Hilfe eines computergestützten Elektrokardiogramms wurden 15 standardisierte Parameter der Herzfrequenzvariabilität [HFV] in Ruhe und unter definierter Kreislaufbelastung ermittelt. Darüber hinaus wurden mittels eines standardisierten Fragebogens Symptome der ANP erfragt und in Form eines hierzu entwickelten Symptomen-Scores dargestellt.

HIV- positive Patienten der CDC- Stadien (Centers for Disease Control, Atlanta, USA) A1, A2, B1, B2 [=„vor-AIDS“] unterschieden sich bezüglich ihrer HFV nicht signifikant von gesunden Kontrollen ($p > 0,017$), während HIV- Patienten der CDC Stadien A3, B3 und C1-3 [=„AIDS“] in 14 von 15 Parametern (93%) gegenüber gesunden Kontrollen und in 10 von 15 Parametern (67%) gegenüber „vor-AIDS“- Patienten eine verminderte HFV zeigten (jeweils $p > 0,017$). Die Nachuntersuchung von 22 HIV-Patienten zeigte im Vergleich zur Erstuntersuchung einen signifikanten Anstieg und damit eine Zunahme der HFV bei 4 von 15 Testparametern ($p < 0,05$). 12 von 15 Testparametern korrelierten dagegen negativ mit dem fortschreitenden CDC-Stadium von A1 bis C3 ($p < 0,05$). Für die Herzfrequenz in Ruhe fand sich eine negative Korrelation zu allen 15 Testparametern der HFV ($p < 0,05$), beim Vergleich der einzelnen Studienuntergruppen zeigten sich hingegen keine Unterschiede ($p > 0,05$). Bei allen Patientengruppen konnte ein gegenüber der Kontrollgruppe signifikant erhöhter klinischer Symptomen-Score ermittelt werden ($p < 0,001$). AIDS-Patienten mit [=„*potentielles risiko*“] und solche ohne weitere neurotoxische Risikofaktoren neben der Infektion mit HIV [=„*kein risiko*“] unterschieden sich hinsichtlich ihrer HFV nicht signifikant voneinander ($p > 0,05$).

Die Infektion mit dem HI-Virus spielt eine eigenständige ätiologische Rolle bei der Entstehung der kardiovaskulären ANP und ist unabhängig von weiteren neurotoxischen Risikofaktoren. Die prospektive Betrachtung zeigte, daß sich über den Beobachtungszeitraum von 6 bis 16 Monaten (Median 10,5 Monate) die kardiovaskuläre autonome Funktion nicht signifikant verschlechterte, sondern tendenziell verbesserte. Demgegenüber konnte gleichzeitig eine positive Korrelation zwischen CDC-Stadium und Ausmaß der kardiovaskulären ANP nachgewiesen werden. Diese Beobachtungen können als Ausdruck einer langsamen Krankheitsprogression mit diskontinuierlichem Verlauf und intermittierender Remission gelten. Die vorliegende Studie zeigte, daß eine erhöhte Ruhe-Herzfrequenz bei HIV-Patienten trotz ihrer engen Korrelation zur HFV keinen verlässlichen Parameter zur Einschätzung der autonomen Funktion darstellt. Zahlreiche Symptome, sowie der gleichzeitige Befall mehrerer Organsysteme, sprechen für das Vorliegen einer autonomen Störung. Ein Symptomen-Score aus anamnestischen Angaben könnte als ergänzendes Hilfsmittel Anwendung finden. Entgegen den Ergebnissen früherer Studien, welche die Wirksamkeit von Zidovudin im Rahmen der Therapie der HIV-assoziierten Neuropathie nachgewiesen hatten, spricht das hier beobachtete Fehlen von signifikanten Unterschieden zwischen Patienten mit und ohne Zidovudin-Medikation hinsichtlich ihrer kardiovaskulären autonomen Funktion gegen einen positiven Einfluß von Zidovudin ($p > 0,05$).

Zusammenfassend ergibt sich, daß Inzidenz und Ausprägung der ANP mit dem Fortschreiten der HIV-Infektion zunehmen und im Endstadium AIDS der Erkrankung klinische Relevanz gewinnen.