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

Einfluss der Hepatitis B/C- Coinfektion auf die neurokognitiven Funktionen HIV-Infizierter in der HAART-Ära

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Malgorzata Stefania Jansen

2012

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

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

Referentin : Prof. Dr. Arendt

Korreferent : apl. Prof. Dr. Richter

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

Verwendete Abkürzungen 5
Symbolverzeichnis 10
Verzeichnis der Tabellen 11
Verzeichnis der Abbildungen 13
I. Einleitung 14
I.1. HIV-Infektion 14
I.1.1. Historischer Rückblick und Epidemiologie 14
I.1.2. Virusmorphologie 17
I.1.3. Immunpathogenese 18
I.1.4 Klinik und Therapie 19
I.2. Hepatitis B-Infektion 23
I.3. Hepatitis C-Infektion 26
I.4. Laborchemische Parameter in der Hepatologie 29
I.5. HIV/Hepatitis-Coinfektionen 31
I.5.1. Epidemiologie und Transmissionswege einer HIV/ Hep B-, HIV/Hep C- Coinfektion 31
I.5.2. Verlauf und Therapie einer HIV/HBV- Coinfektion 32
I.5.3. Verlauf und Therapie einer HIV/HCV-Coinfektion 34
I.6. Virusinfektion und das Nervensystem 36
I.6.1. Neurologische Manifestationen bei HIV-Infektion 36
I.6.2. Hepatitis B/C und das Nervensystem 43
I.6.3. Neurokognitive Veränderungen bei HIV/Hepatitis-Coinfektion 45
II. Fragestellung 48
III. Methodik 49
III.1. Die neurophysiologischen und neuropsychologischen Tests 51
III.1.1. Die neurophysiologischen Untersuchungen: 51
III.1.2. Die neuropsychologischen Tests: 52
III.2. Statistische Methoden 54
III.3. Patientenkollektiv und Kontrollgruppe 55
III.4. Darstellung der Kollektive anhand demografischer und klinischer Parameter 57
III.4.1. Demografische Daten 57
III.4.2. Klinische Parameter 64
IV. Ergebnisse 74
IV.I. Die neurophysiologischen Untersuchungen 74
IV.I.1. Ergebnisse der MRAM- Messung 74
IV.I.2. Schnellstmögliche isometrische Zeigefingerextension 76
IV.II. Die neuropsychologischen Tests 80
IV.II.1. Ergebnisse des Grooved Pegboard Tests für die dominante und die nicht-dominante Hand 80
IV.II.2. Die Erfassung der formal-lexikalischen und semantisch-kategoriellen Wortflüssigkeit 82
IV.III. Zusammenfassung der Ergebnisse 84
V. Diskussion 86
VI. Zusammenfassung 94
VII.Literaturverzeichnis 96
VIII. Lebenslauf 142

Verwendete Abkürzungen

Abb.	Abbildung
Ag	Antigen
AIDS	Acquired Immunodeficiency Syndrome
ALAT	Alanin-Aminotransferase
ANI	asymptomatic neurocognitive impairment
ASAT	Aspartat-Aminotransferase
bspw.	beispielsweise
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CCR	Chemokin-Rezeptor
CDC	Center for Disease Control
CMV	Cytomegalie-Virus
CT	Kontraktionszeit
CXCR	CX-Chemokin-Rezeptor
d.h.	das heißt
DNA	Desoxyribonukleinsäure

env	Envelope
etc.	et cetera
gag	group antigen
gp	Glykoprotein
GP-Test	Grooved Pegboard Test
GRID	Gay Related Immune Deficiency
HAART	highly active antiretroviral therapy (hochaktive antiretrovirale Therapie)
HAD	HIV-assoziierte Demenz
HAND	HIV-associated neurologic disease
HBe	Hepatitis B envelope
HBs	Hepatitis B surface
HBV	Hepatitis B- Virus
HCV	Hepatitis C- Virus
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HIVE	HIV-Enzephalopathie
HST	Harnstoff
HTLV	human t-cell lymphotropic virus

Hz	Hertz
i.v.	intravenös
kHz	Kilohertz
Kontrollgr.	Kontrollgruppe
LAV	Lymphadenopathie-assoziiertes Virus
li.	links
Mio.	Millionen
ml	Milliliter
MND	HIV-associated mild neurocognitive disorder
MRAM	Most Rapid Alternating Movements (schnellstmögliche, willkürliche, alternierende Zeigefingerbewegungen)
MRC	Most Rapid Contraction (schnellstmögliche, isometrische Zeigefingerextensionsbewegungen)
ms	Millisekunde
MWT	Mehrfach-Wortwahl-Test
Nef	negativer Faktor
nm	Nanometer
p-Wert	Signifikanzwert

PAN	Panarteriitis nodosa
Patientengr.	Patientengruppe
pol	Polymerase
re.	rechts
Risikogr.	Risikogruppe
RNA	Ribonukleinsäure
RT	Reaktionszeit
s.	siehe
S.	Seite
SAS	Statistical Analysis System
Sek.	Sekunde
SIV	Simian Immunodeficiency Virus
sog.	so genannten
St.abw.	Standardabweichung
SVP	subvirale Partikel
Tab.	Tabelle
UNAIDS	Joint United Nations Programme on HIV/AIDS

USA	Vereinigte Staaten von Amerika
U-Test	U-Mann-Whitney-Test
U-Wert	U-Mann-Whitney-Wert
Vif	Viraler Infektionsfaktor
Vpu	Virales Protein U
z.B.	zum Beispiel
ZNS	Zentrales Nervensystem

Symbolverzeichnis

µl	Mikroliter
%	Prozent
<	kleiner
>	größer
≥	größer/gleich
≤	kleiner/gleich
=	gleich
ß-Blocker	Betablocker
1:1.000.000	1 von 1.000.000
-	bis
α	Alpha

Verzeichnis der Tabellen

Tab.1: CDC-Klassifikation der HIV-Infektion

Tab. 2: Child-Pugh-Score zur Abschätzung der Prognose bei Leberzirrhose

Tab. 3: Geschlechterverteilung

Tab. 4: Verteilung der Patienten auf die Risikogruppen

Tab. 5: Ethnische Herkunft der Patienten

Tab. 6: Verteilung der Patienten auf die CDC- Stadien

Tab. 7: Ergebnisse der laborchemischen Untersuchung für ASAT, ALAT und die Harnstoffkonzentration (HIV+HCV+ versus HIV+HCV-)

Tab. 8: Ergebnisse der laborchemischen Untersuchung für ASAT, ALAT und die Harnstoffkonzentration (HIV+HBV+ versus HIV+HBV-)

Tab. 9: Die medikamentöse Therapie

Tab. 10: Ergebnisse der MRAM- Messung

Tab. 11: Signifikanzprüfung für die MRAM- Messung der rechten und linken Hand

Tab. 12: Ergebnisse der Messung der Reaktionszeit im MRC- Test

Tab. 13: Signifikanzprüfung der Reaktionszeit im MRC- Test

Tab. 14: Ergebnisse der Kontraktionszeitmessung im MRC- Test

Tab.15 : Signifikanzprüfung der Kontraktionszeit im MRC- Test

Tab. 16: Ergebnisse des Grooved Pegboard Tests für die dominante und die nicht-dominante Hand

Tab. 17: Signifikanzprüfung für den GP- Test

Tab. 18: Ergebnisse der Erfassung der formal-lexikalischen Wortflüssigkeit

Tab. 19: Ergebnisse der Untersuchung der semantisch-kategoriellen Wortflüssigkeit

Tab. 20: Signifikanzprüfung für die Untersuchung der formal-lexikalischen und semantisch-kategoriellen Wortflüssigkeit

Verzeichnis der Abbildungen

Abb. 1: Altersverteilung in der HIV+HCV+ - Patientengruppe

Abb. 2: Altersverteilung in der HIV+HBV+ - Patientengruppe

Abb. 3: Verteilung der Patienten anhand der Anzahl von CD4-T-Zellen in der HIV-Gruppe mit einer HCV-Infektion und in dem entsprechenden HIV-Kollektiv ohne Coinfektion

Abb. 4: Verteilung der Patienten anhand der Anzahl von CD4-T-Zellen in der Gruppe der HBV-coinfizierten Patienten und der HIV-monoinfizierten

Abb. 5: Verteilung der Patienten im Hinblick auf die Viruslast für HIV-Patientengruppe mit einer HCV-Infektion und das HIV-Kollektiv ohne Hepatitis C-Coinfektion

Abb. 6: Verteilung der Patienten im Hinblick auf die Viruslast für die HIV-Patientengruppe mit einer HBV-Coinfektion und das entsprechende HIV-Kollektiv ohne Hepatitis B-Coinfektion

I. Einleitung

I.1. HIV-Infektion

I.1.1. Historischer Rückblick und Epidemiologie

Seit beinahe drei Jahrzehnten lebt die Menschheit nun mit dem Wissen um das HI-Virus, dem Auslöser der tödlichen Immunschwäche „AIDS“. Obwohl die ersten Infektionen viel weiter zurückliegen, spielt in der Historie des HI-Virus der Sommer 1981 eine besondere Rolle. Eine plötzliche Häufung von Kaposi-Sarkomen und Pneumocystis-jiroveci-Pneumonien (früher Pneumocystis carinii) unter zuvor gesunden, homosexuellen Männern zwang zu Überlegungen bezüglich der Ätiologie dieser Entwicklung. Zahlreiche Theorien wurden diskutiert.

Das Auftreten jener Erkrankungen wurde bis dato nur im Zusammenhang mit Immunsuppression beobachtet. Folglich wurde von einer fatalen Erkrankung des Abwehrsystems ausgegangen (Gottlieb et al., 1981; Masur et al., 1981).

Geschlechtskrankheiten und Kontakt mit körperfremden Spermien (Shearer et al., 1982) schienen für das Auftreten, der mit Verlust von T-Lymphozyten einhergehenden Abwehrschwäche, eine Schlüsselrolle zu spielen. Es wurde von Gay Related Immune Deficiency (GRID) gesprochen.

Nur wenige Monate später wurden die gleichen Erkrankungen auch bei Drogenabhängigen und Hämophilen beobachtet. Somit verlor die Bezeichnung GRID ihre Gültigkeit. Im Herbst 1982 erhielt das Krankheitsbild die Bezeichnung AIDS (Acquired Immune Deficiency Syndrome).

Ein Jahr später gelang es der Gruppe um Luc Montaigner am Pariser Pasteur Institut, das Retrovirus aus dem Lymphknoten eines AIDS-Patienten zu

isolieren. Es wurde als Lymph-Adenopathie-Virus (LAV) (Barre-Sinoussi et al., 1983) bezeichnet. Zu diesem Zeitpunkt waren in Amerika schon mehr als 1000 AIDS-Fälle bekannt (Jaffe et al., 1983).

Dasselbe Virus wurde Monate später von Robert Gallo und seinen Mitarbeitern am National Health Cancer Institute in Bethesda erneut isoliert. Aufgrund seiner Ähnlichkeit zu den bereits bekannten lymphotropen Retroviren, wurde es HTLV III (human t cell lymphotropic virus) genannt (Gallo et al., 1984).

Im Jahre 1986 wurde in Rahmen einer Konsensuskonferenz in Atlanta bestätigt, dass es sich in beiden Fällen um das gleiche Virus handelt. Man einigte sich auf die bis heute gültige Bezeichnung HIV (human immunodeficiency virus) (Piszkiewicz et al., 1986).

HIV gehört zu den Mikroorganismen, die in der Vergangenheit eine genetische Übertragung vom Tierwirt auf den Menschen vollzogen haben. Aus dem Simian Immunodeficiency Virus (SIV), mit dem viele Affenarten auf dem afrikanischen Kontinent infiziert sind, ging wahrscheinlich das HIV hervor. Die genauen Voraussetzungen, Umstände und der Zeitpunkt der Überschreitung der Artengrenze sind bis heute noch nicht ganz geklärt und sind Gegenstand wissenschaftlicher Forschung (Sharp et al., 1999, 2001).

Es wird vermutet, dass die Übertragung auf den Menschen in Zentralafrika, südlich der Sahara stattfand. Dort liegt heute das Epizentrum der HIV-Pandemie und in dieser Region wurde auch die älteste, gesicherte Infektion dokumentiert (1959, Kinshasa in der Demokratischen Republik Kongo) (Nahmias AJ et al., 1986; Zhu T et al., 1998).

Trotz zahlreicher Bekämpfungsstrategien und Präventionskampagnen stellen Infektionen mit dem HI-Virus ein globales Problem dar.

Weltweit lebten nach den Angaben von UNAIDS (12/2010) im Jahre 2009 etwa 33,3 Millionen (Mio.) Menschen mit HIV. Es wurden 2,6 Mio. Neuinfektionen mit HIV registriert, darunter 370.000 bei Kindern unter 15 Jahren. Etwa 1,8 Mio.

Menschen sind an den Folgen von HIV/AIDS verstorben. Die höchste Prävalenz wird in den Ländern der sog. „dritten Welt“ erreicht. Afrika, südlich der Sahara, ist die am meisten von HIV/AIDS betroffene Region. Zurzeit leben dort 22,5 Mio. Menschen mit einer HIV-Infektion. Das macht 67,5% aller Infizierten weltweit aus. In den Ländern Subsahara-Afrikas hat die Epidemie im Jahre 2009 etwa 1,3 Mio. Opfer gefordert (72% aller AIDS-Todesfälle). Die Zahl von Neuinfektionen liegt hier bei 1,8 Mio.

Dramatische Entwicklungen werden auch in Osteuropa und Südostasien beobachtet. Hier sind die Prävalenzraten global gesehen am steilsten gestiegen, wobei über die tatsächliche Anzahl aufgrund unverlässlicher Erfassung nur spekuliert werden kann. Es wird vermutet, dass 2/3 aller Neuinfizierten in Europa den osteuropäischen Ländern angehören. Für diese Entwicklungen sind mehrere Faktoren verantwortlich. Zu den wichtigsten gehören die steigende Anzahl von Drogenabhängigen, fehlende Sexualerziehung, falscher Umgang mit HIV, sowie der eingeschränkte Zugang zu adäquaten Medikamenten. Ein weiters Problem stellt die, im Vergleich zu anderen Regionen, hohe Anzahl von Mutter-Kind-Übertragungen dar.

Westeuropa gehört global gesehen zu den Regionen mit der geringsten HIV-Prävalenz. Laut UNAIDS-Report sind schätzungsweise 0,2% der Erwachsenen infiziert. Bis Ende der 90er Jahre wurden für diese Region konstant abfallende Prävalenzraten beobachtet. Seit 2002 wird nun erneut ein Anstieg der gemeldeten HIV-Infektionen verzeichnet. Dies ist auf die höhere Risikobereitschaft der Homosexuellen und der jungen Heterosexuellen zurückzuführen. So ist die Zahl der Neudiagnosen unter Homosexuellen in den letzten 10 Jahren fast um 50% gestiegen. Die steigende HIV-Prävalenz in Ländern Westeuropas wird auch durch die sinkende Mortalität unter der verfügbaren antiretroviralen Therapie bedingt.

Der Beginn der HIV-Ausbreitung in Deutschland wird auf das Ende der 70er Jahre datiert. Retrospektiv konnte festgestellt werden, dass bis zum Zeitpunkt des Einsatzes von HIV-Nachweistests, eine rasante Virusausbreitung stattfand. Für diesen Zeitraum wird die höchste, jemals für Deutschland ermittelte HIV-

Prävalenz vermutet. Dank gezielter Aufklärungs- und Präventionskampagnen gelang es, die Anzahl von Neuinfektionen stark zu reduzieren und für eine lange Zeit auf einem nahezu konstanten Niveau zu halten. Erst seit dem neuen Jahrtausend wird erneut über eine Zunahme von Neuinfektionen berichtet. Bis 2006 wurde ein kontinuierlicher Anstieg von HIV-Infektionen registriert. Seit 2007 scheint sich die Zahl allerdings wieder stabilisiert zu haben.

In Deutschland lebten Ende 2010 ca. 70.000 Menschen mit einer HIV-Infektion. Darunter ca. 10.500 Patienten die bereits an AIDS erkrankt waren. Nach einer aktuellen Schätzung des Robert Koch-Instituts haben sich im Jahr 2010 etwa 3.000 Menschen neu infiziert. Den Hauptübertragungsweg stellten mit 60% homosexuelle Kontakte dar. Die Anzahl der in 2010 neu diagnostizierten AIDS-Erkrankungen lag bei ca. 760 Fällen. Ungefähr 550 Menschen verstarben im Jahre 2010 an den Folgen der HIV-Infektion (Epidemiologisches Bulletin 46/2010).

I.1.2. Virusmorphologie

Das HI-Virus, das ätiologische Agens der tödlich verlaufenden Immundefizienz, gehört zu der Gattung der Lentiviridae. Infektionen, die durch diese Erreger hervorgerufen werden, sind durch chronische Verläufe, lange klinische Latenzphasen und persistierende Virämie gekennzeichnet (Modrow et al., 1997). Die Lentiviren gehören zusammen mit den Onkoviren und Spumaviren in die Familie der Retroviren.

Zwei Hauptstämme des HI-Virus, die sich hinsichtlich der Virulenz und der Verbreitung unterscheiden, sind bekannt. Während HIV-1 weltweit vorkommt, ist HIV-2 hauptsächlich in Westafrika verbreitet und durch klinisch mildere Krankheitsverläufe gekennzeichnet.

HIV-1-Viruspartikel haben einen Durchmesser von ca. 100 nm und werden von einer lipidhaltigen Hülle umgeben, in die Glykoproteinkomplexe eingebettet sind. Außerdem enthält die Lipidhülle Proteine der Wirtszelle, wie HLA Klasse I

und II Moleküle, die beim Verlassen der infizierten Zelle in deren Membran integriert werden, wie auch Adhäsionsproteine. Im Inneren des Viruspartikels befindet sich ein Nukleokapsid, das die genomische RNA, die Reverse Transkriptase, die virale Protease, die Integrase und die Proteine: Vpu (Virales Protein U), Vif (viraler Infektionsfaktor) und Nef (negativer Faktor) beherbergt. Das virale Genom besteht aus zwei einzelsträngigen RNA-Molekülen, die zusammen mit Nukleoproteinen und der reversen Transkriptase die sog. Protein-Nukleinsäurekomplexe bilden.

Die erste Isolierung des HIV-Genoms vom Subtyp G erfolgte 1998 in den USA (Carr et al., 1998). Im gleichen Jahre gelang der Arbeitsgruppe um Graf auch eine Genomcharakterisierung für HIV Subtyp B (Graf et al., 1998). Auf dem komplexen RNA-Genom befinden sich 9 Gene, die für Struktur- wie auch regulatorische und akzessorische Proteine kodieren. Im Wesentlichen bedingen aber nur 3 Gene die Replikationskompetenz der Retroviren. Diese sind pol. (Polymerase), env (Envelope) und gag (group antigen).

I.1.3. Immunpathogenese

Die Pathogenese von AIDS beruht auf einem fortschreitenden Verlust von CD4-T-Zellen mit gravierenden Auswirkungen auf die zelluläre Immunkompetenz.

Die Infektion der Zelle erfolgt durch die Herstellung einer spezifischen Bindung. Die env-Glykoproteinkomplexe der viralen Lipidhülle bestehen aus einem externen Anteil (gp120) sowie einen Transmembranprotein (gp41) und sind entscheidend für die Ankoppelung des Viruspartikels an die Zielzelle (Weiss RA, 1993). Über den gp120-Anteil erfolgt die Bindung an den CD4-Rezeptor, der als Hauptrezeptor fungiert (Dalgleish et al., 1984; Klatzmann et al., 1984). Dieser befindet sich auf der Oberfläche der T-Lymphozyten, T-Zell-Vorläuferzellen, Makrophagen, Monozyten, wie dendritischer Zellen und Eosinophiler, wobei aus noch ungeklärten Gründen bevorzugt die T-Lymphozyten und die Makrophagen befallen werden. Des Weiteren werden Bindungen mit Chemokin-Rezeptoren eingegangen, wie bspw. CCR5- und

CXCR4-Rezeptoren (Clapham et al., 2002), die als Korezeptoren fungieren (Doranz et al., 1996).

Die eingegangene Bindung verursacht eine Konformationsänderung im Bereich des Glykoproteinkomplexes und des Hauptrezeptors (Walker et al., 1992). Es folgt eine Abkopplung der gp120-Domäne vom gp41-Anteil und die Fusion der Virushülle mit der Wirtszellmembran. Nach dem Eintritt in das Zellinnere erfolgt die Freisetzung des Virusgenoms und der Reversen Transkriptase, welche die beiden einzelsträngigen RNA in die doppelsträngige DNA umschreibt. Die Virus-DNA gelangt anschließend in den Zellkern der Wirtszelle und wird mit Hilfe des Enzyms Integrase in das Zellgenom inkorporiert. So bleibt das Virus lebenslang in das Wirtsgenom integriert und bei Zellteilung weiter an die Tochterzellen übertragen, was die Persistenz der Infektion erklärt.

I.1.4 Klinik und Therapie

Etwa 5 bis 30 Tage nach erfolgter Infektion tritt bei ca. 70% der Betroffenen eine sog. Primärinfektion auf. Dabei handelt es sich um eine akute, grippeähnliche Erkrankung mit unspezifischen Symptomen, die innerhalb kurzer Zeit wieder abklingen, so dass die HIV-Infektion häufig im frühen Stadium verkannt wird. Bei den restlichen Patienten treten zu diesem Zeitpunkt überhaupt keine Symptome auf, oder es entwickelt sich eine nicht-druckdolente Schwellung von Lymphknoten in verschiedenen Körperregionen, die länger als 3 Monate anhält. Die genannten Manifestationsmöglichkeiten fallen unter die „Klinik A“ der CDC-Klassifikation (s. Tab. 1, S. 21).

In dieser Infektionsphase erfolgt eine Virusvermehrung mit konsekutivem Anstieg der Viruslast im Patientenplasma. Des Weiteren beobachtet man einen signifikanten Verlust der CD4-T-Zellen und eine Serokonversion, die durch den zunehmenden Anfall von viralen Antigenen angetrieben wird. Die HIV-spezifischen Antikörper sind ca. 6 Wochen post infectionem im peripherem Blut nachweisbar.

An die Phase der akuten HIV-Infektion schließt sich eine mehrjährige asymptomatische Latenzphase an (Embretson et al., 1993; Wei et al., 1995). Hier liegt die Viruslast, bei langsam fortschreitendem Verlust der CD4-Lymphozyten, auf einem nahezu konstanten Niveau.

Nach einer Latenzzeit von ungefähr 10 Jahren treten bei unbehandelten Patienten infolge der progredienten Immunsuppression die AIDS-definierenden Erkrankungen auf. Hier sind vor allem opportunistische Infektionen (z.B. Tuberkulose oder atypische Mykobakterieninfektionen, Pneumocystis-jirovecii-Infektion (früher carinii), CMV-Retinitis, Soorösophagitis), besondere Tumorerkrankungen (Kaposi-Sarkome, maligne Lymphome oder invasive Zervixkarzinome) sowie das Wasting-Syndrom zu nennen. Einige Patienten, die sogenannten „rapid progressors“, erreichen dieses Stadium bereits nach 2 Jahren (Anzala et al., 1996). Laborchemisch wird ein rapider Anstieg der Viruslast sowie eine deutlich reduzierte Anzahl an CD4- Lymphozyten im Blut beobachtet.

Alle AIDS-definierenden Erkrankungen gehören in die klinische Kategorie C der CDC-Klassifikation (Center of Disease Control, 1993).

Bei der genannten Klassifikation handelt es sich um ein System zur Stadieneinteilung der HIV-Infektion unter Berücksichtigung der CD4-T-Zellzahl im peripheren Blut und der klinischen Symptome. Es werden 3 CD4-T-Zellzahlbereiche und 3 klinische Manifestationskomplexe unterschieden. Es ergeben sich somit 9 Untergruppen, in die die Einstufung erfolgt.

Diese Gruppen stellen sich wie folgt dar:

CD4-T-Zellen	Klinik A	Klinik B	Klinik C
≥500/µl	A1	B1	C1
200-499/µl	A2	B2	C2
≤200/µl	A3	B3	C3

Tab. 1: CDC-Klassifikation der HIV-Infektion

Kategorie A entspricht im wesentlichen dem asymptomatischen Stadium der Infektion, die Kategorie B umfasst symptomatische Patienten ohne AIDS und die klinische Kategorie C entspricht den AIDS-definierenden Erkrankungen. Die Einordnung der Patienten erfolgt nach dem schlechtesten jemals erreichten Stadium. Eine Rückstufung von der einmal gehabten Kategorie ist selbst bei Besserung des klinischen Bildes oder beim Anstieg der CD4-Zellzahl nicht möglich.

Ein wichtiges Ereignis in der Geschichte des HI-Virus stellt die Einführung der hochaktiven antiretroviralen Kombinationstherapie dar. Die HAART (highly active antiretroviral therapy) ermöglichte eine Suppression der Virusreplikation sowie die Stimulation des Immunsystems mit Zunahme von CD4-T-Zellen (Cameron et al., 1998). In Studien wurde unter der antiretroviralen Therapie ein Rückgang von AIDS-definierenden Erkrankungen verzeichnet (Jacobson et al., 1998), sowie ein Anstieg der Lebenserwartung der Infizierten (Hogg et al., 1998).

Die Therapieentscheidung richtet sich nach dem klinischen, immunologischen und virologischen Status des Patienten. So stellt ein symptomatischer Verlauf oder eine CD4-Zellzahl unter 350/µl bei asymptomatischen Patienten eine Indikation zur Beginn einer HAART- Therapie dar.

Zurzeit befinden sich Medikamente, die 5 Stoffklassen angehören auf dem Markt. Dabei handelt es sich um Hemmer der reversen Transkriptase

(nukleosidisch und nicht-nukleosidisch), Proteaseinhibitoren, Entry-Inhibitoren (Fusionsinhibitoren sowie CCR5-Antagonisten) und Integrasehemmer.

Die Ersten antiretroviralen Medikamente kamen in den 80ern auf den Markt und gehörten der Gruppe der Nukleosidanaloga an. Zunächst gestaltete sich die antivirale Therapie in Form einer Monotherapie. Schnell wurde jedoch klar, dass dieses Therapieregime keinen wesentlichen Überlebensvorteil bietet (Hamilton S.D. et al., 1992; Volberding et al., 1994). Erst die Entwicklung weiterer Substanzklassen zur Behandlung der HIV-Infektion brachten den entscheidenden Durchbruch.

Heute erfolgt die Therapie üblicherweise mit mehreren Medikamenten. Eine solche Kombinationstherapie ermöglicht das Erreichen einer sehr hohen antiretroviralen Aktivität und minimiert das Risiko der Resistenzentwicklung. Unter der Behandlung kommt es zur Abnahme der HI-Viruslast sowie zu einer CD4-Zellzahl-Erhöhung (>500 Kopien/ml). Die HIV-Suppression und der gleichzeitige Anstieg CD4-T-Zellen sind die primären Therapieziele.

Jede medikamentöse Therapie kann mit Nebenwirkungen verbunden sein. So stellt auch das Nebenwirkungsprofil der antiretroviralen Therapie ein bedeutendes Problem dar. Nahezu jedes Organsystem kann dabei betroffen sein. In Bezug auf die neurokognitive Symptomatik ist hier besonders Efavirenz (Sustiva) zu nennen (Clifford et al., 2005a; Hawkins et al., 2005).

Die antivirale Therapie gestattet sich nicht nur aufgrund der hohen Nebenwirkungsrate schwierig. Ebenso ist die negative Interaktion mit Medikamenten, die genau wie die HAART-Therapeutik über das Cytochrom P-450-3A-Oxydasesystem abgebaut werden, problematisch. Dazu gehören z.B.: Neuroleptika, Benzodiazepine, Antidepressiva, Steroide und ß-Blocker. Dies wiederum sind Medikamente, die gerne zur Behandlung neurologischer Begleiterkrankungen eingesetzt werden.

I.2. Hepatitis B-Infektion

Die ersten Infektionen mit HBV wurden im Jahre 1883 dokumentiert. Die Identifizierung des Erregers gelang allerdings erst viel später. Einen bedeutenden Schritt in der Hepatitis-B Forschung stellte die Entdeckung von B.S. Blumberg im Jahr 1967 dar. Während der Untersuchung von Plasmaproteinpolymorphismen bei verschiedenen ethnischen Gruppen, ist der Ethnologe auf ein Hepatitis-B-Protein gestoßen. Da er es ursprünglich nur bei den australischen Ureinwohnern nachgewiesen hatte, nannte er es „ Australien-Antigen“. Ein Jahr später haben es Forscher auch im Serum von HBV-Infizierten entdeckt und stellten somit einen Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein des Australien-Antigens und einer Hepatitis her. Dieses Ereignis bahnte den Weg zur Erforschung der Natur des Virus und der Erkrankungen, die es hervorruft. Das, was Blumberg zu jener Zeit als Australien-Antigen beschrieben hatte, ist heute als HbsAg (Hepatitis B surface antigen) bekannt.

Das Hepatitis-B-Virus (HBV) ist das kleinste humanpathogene DNA-Virus und gehört zur Familie der Hepadnaviren. Ein enges Wirtsspektrum, Hepatotropismus und die Fähigkeit, chronisch-persistierende Infektionen zu verursachen, sind charakteristische Merkmale dieser Virusfamilie.

Im Blut infizierter Personen befinden sich neben den infektiösen Partikeln, den sog. Virionen, sphärische und filamentöse Strukturen, die ausschließlich aus einer Lipidhülle bestehen, in die virale Oberflächenproteine eingelagert sind. Da diese Partikel kein virales Genom enthalten und deshalb auch keine Infektion hervorrufen können, werden sie auch als subvirale Partikel (SVP) bezeichnet. SVPs machen mit 98% den größten Anteil der im Blut zirkulierenden Virusbestandteile aus.

Die Virionen, nach dem Entdecker auch Dane-Partikel genannt, haben einen Durchmesser von ca. 42nm (Dane et al., 1970). Sie bestehen aus einer Lipidhülle, die virale Oberflächenproteine enthält, und einem ikosaedrischen Nukleokapsid, das die partiell doppelsträngige DNA und die daran gebundene virale Polymerase umgibt.

Hepatitis B ist eine der häufigsten Infektionskrankheiten. Rund 2 Milliarden Menschen sind weltweit mit dem Virus infiziert. Von diesen tragen 300 bis 420 Mio. Menschen das Virus chronisch in sich. Das entspricht ca. 5 - 7% der Weltbevölkerung (RKI, Bulletin 20/2009). Etwa eine Mio. der chronisch infizierten Patienten verstirbt jährlich infolge Hepatitis-B bedingter Leberzirrhosen und Leberzellkarzinome.

In Deutschland kann bei 5 – 8% der Bevölkerung eine abgelaufene Hepatitis B eruiert werden (Epidemiologisches Bulletin 20/2010). Dabei zeigt sich für den HBc-Antikörper eine Seroprävalenz von 7,7% in den alten und 4,3% in den neuen Bundesländern. Deutschlandweit wird mit 0,4 bis 1% chronischen Virusträgern gerechnet. Jährlich werden trotz des Vorhandenseins von prophylaktischen Maßnahmen ca. 2000 Neuinfektionen gemeldet.

Das HB-Virus ist ungefähr 50 - 100-mal infektiöser als das HI-Virus (Czeschinski et al., 2000). Die Infektion erfolgt parenteral. In nahezu allen Körperflüssigkeiten von HBV-Trägern konnte das Virus nachgewiesen werden. Die Übertragung durch Blut- oder Schleimhautkontakt scheint jedoch die größte Rolle zu spielen. In den Industrieländern stellen Sexualkontakte und intravenöser Drogenkonsum den häufigsten Transmissionsweg dar. In Ostasien und Afrika ist die perinatale Übertragung führend.

Die Inkubationszeit der akuten Hepatitis B- Infektion liegt zwischen 45 und 160 Tagen und weist eine Abhängigkeit von der Infektionsdosis auf (Hofmann und Tiller, 1993). Der Verlauf einer humanen HBV-Infektion ist variabel. In ca. 65% aller Fälle verläuft die akute Infektion bei einem gesunden Erwachsenen symptomlos. Bei den anderen Patienten wird eine akute Hepatitis mit den typischen Krankheitssymptomen beobachtet, d.h. Fieber, Kopf- und Gliederschmerzen, sowie starke Müdigkeit, Unwohlsein und Appetitlosigkeit. Während des folgenden ikterischen Stadiums gehen diese Beschwerden langsam zurück. Ein Ikterus tritt nicht obligatorisch auf. Milde Infektionen können auch ohne Gelbsucht verlaufen. Bei ikterischen Patienten bildet sich dieser nach einigen Wochen zurück. Die im Gewebe abgelagerten

Gallenfarbstoffe werden abgebaut und die Erkrankung heilt aus. Das geschieht in 90 - 95% aller Fälle (McBahon BJ et al., 1985; Tassopoulos NC et al., 1987).

Bei 5 - 10% der Infizierten entwickelt sich jedoch eine chronische Hepatitis (HBsAg [Antigen der Virushülle] länger als 6 Monate nach Infektion nachweisbar), welche häufig jahrelang ohne wesentliche Krankheitssymptome persistiert. Entwickelt sich eine chronisch aktive Hepatitis, kann neben der HBV-DNA meist auch HBeAg (Hepatitis B envelope) nachgewiesen werden. Chronisch aktive Verläufe enden ohne adäquate Therapie bei ca. 50% der Patienten nach 5 Jahren in einer Leberzirrhose. In einigen Fällen werden fulminante, mit einem Leberversagen einhergehende Verläufe der HBV-Infektion beobachtet.

Das Hepatitis-B-Virus ist selbst nicht zytopathogen. Das Eindringen des Virus und seine Replikation in der Leberzelle führen nicht unmittelbar zu deren Zerstörung. Die Krankheitssymptome bei der HBV-Infektion beruhen hauptsächlich auf der zellulären Immunabwehr des Wirtsorganismus, die sich gegen die infizierte Zelle richtet.

Im Rahmen der medikamentösen Therapie bei HBV-Infektion werden Medikamente aus der Gruppe der Alfa-Interferone (z.B.: pegyliertes Interferon alfa-2a, Interferon alfa-2a, Interferon alfa-2b), Nukleotid-Analoga (z.B.: Adefovir, Tenofovir) oder Nukleosid-Analoga (z.B.: Lamivudin, Entecavir, Telbivudin) eingesetzt.

Die Therapie einer akuten Hepatitis B erfolgt in der Regel symptomatisch. Der Einsatz von antiviralen Medikamenten in der Behandlung einer akuten Hepatitis B bleibt umstritten. Vorteile einer medikamentösen Therapie mit Lamivudin in Bezug auf die Dauer und den Verlauf einer akuten HBV-Infektion konnte eine placebokontrollierte Studie aus Indien nicht nachweisen (Kumar et al., 2007). Patienten mit fulminanten Verläufen profitieren dagegen von einer frühzeitigen antiviralen Therapie (Schmilovitz-Weiss et al., 2004; Tillmann et al., 2006). Die Indikation zur Einleitung einer medikamentösen Therapie bei Patienten mit einer chronischen HBV-Infektion wird individuell, unter Berücksichtigung einiger

Faktoren, gestellt. Dazu gehören z.B.: die Virusreplikationsrate, der Serumspiegel der Transamniasen, der Fibrose und der Entzündungsstatus des Leberbiopsates, das Alter der Patienten sowie die Begleiterkrankungen (Cornberg et al., 2007).

Die Therapie mit Alfa-Interferonen ist für die Patienten zwar zeitlich beschränkt, kann jedoch mit gravierenden Nebenwirkungen verbunden sein. Dazu gehören Blutbildveränderungen, Haarausfall, Entstehung von Autoimmunerkrankungen, grippeähnliche Erscheinungen bis zu psychischen Veränderungen wie Depression, Gedächtnisstörungen, Verwirrtheit, Schlafstörungen, Suizidgedanken.

Unter der Therapie mit Nukleosid- und Nukleotidanaloga treten Nebenwirkungen dagegen seltener auf. Beschrieben werden Cephalgien, Schlaflosigkeit, Fieber, Husten, Magen-Darmbeschwerden sowie Pankreatitiden.

I.3. Hepatitis C-Infektion

Die Entdeckung eines weiteren Erregers, der zum Bild einer chronischen Virushepatitis führen kann, gelang im Jahre 1989. Mittels molekularbiologischer Methoden wurde das Hepatitis C-Virus als der Erreger der Non-A/Non-B-Hepatitis identifiziert (Choo et al., 1989; Kato et al., 1990b). Aufgrund von bestimmten charakteristischen Merkmalen, wie der Genomstruktur und des Replikationsmechanismus, wurde das Hepatitis-C-Virus in die Familie der Flaviviridae der Spezies Hepacivirus eingeordnet (Miller et al., 1990; Francki et al., 1991).

Das HCV weist eine genetische Heterogenität auf. Bisher sind 6 verschiedene HCV-Genotypen bekannt (Robertson et al., 1998; Simmonds et al., 2005), wobei einige davon nur in bestimmten geographischen Regionen auftreten (Ross et al., 2000). Die Variabilität des Virusgenoms hat eine große Bedeutung für den klinischen Verlauf, da sie den Therapieerfolg determiniert (Fried et al.,

2002). So spricht das HCV-Genotyp 1 deutlich schlechter auf Interferon als andere HCV-Genotypen (McHutchison et al., 1998; Poynard et al., 1998).

Als Erbinformation besitzt das Hepatitis-C-Virus eine einzelsträngige RNA, die von einer Lipidmembran und dem Nukleokapsid umhüllt ist. Das Virion hat eine Größe von ca. 55 - 65nm.

Die Epidemiologie der HCV-Infektionen hat sich durch eine starke Reduktion der Posttransfusions–Hepatitiden wesentlich verändert. Weltweit sind mindestens 170 Mio. Menschen chronisch mit dem Hepatitis-C-Virus infiziert, dies sind 3% der Weltbevölkerung. Die Prävalenz schwankt zwischen den einzelnen Kontinenten erheblich und erreicht die höchsten Zahlen in den Staaten Afrikas und dem östlichen Mittelmeerraum (10-30%) (Alter MJ., 1997; Alter et al., 1999).

Im internationalen Vergleich ist die Prävalenz der chronischen HCV-Infektion in der Bundesrepublik Deutschland eher niedrig. Hier geht man von 400.000 bis 500.000 Trägern aus, was ca. 0,4 - 0,7% der Bevölkerung entspricht (Palitzsch et al., 1999). Die Inzidenz der HCV-Infektion wird in Deutschland auf 5000 pro Jahr geschätzt.

Das HCV wird parenteral übertragen. Bevor die HCV-Nukleinsäuretestung etabliert wurde, stellte die Transfusion von Blutprodukten den häufigsten Übertragungsweg dar (van der Poel., 1999). Durch die Einführung von diagnostischen Tests konnte die Sicherheit erheblich erhöht und die Prävalenz von transfusionsbedingten Hepatitiden gesenkt werden (Stramer, 2007). Das Risiko einer HCV-Infektion durch Transfusion von getesteten Blutkonserven wird heutzutage auf < 1:1.000.000 geschätzt (Gurtler, 2002; Backmund et al., 2003; Dreesman et al., 2003; Dzik, 2005).

Aktuell stellt der intravenöse Drogenkonsum den häufigsten Infektionsweg dar. In Deutschland liegt die HCV-Durchseuchungsrate in der Risikogruppe der intravenös injizierenden Drogenkonsumenten bei 60 - 80%. In den USA schätzt

man sogar, dass ca. 66% aller HCV-Neuinfektionen auf eine i.v. Verabreichung von Drogen zurückzuführen sind (Sulkowski et al., 2005).

Sexuelle Übertragung scheint, anders als bei Hepatitis B, bei der Hepatitis C nur eine untergeordnete Rolle zu spielen. Zum einen gelingt es selten, HCV im Ejakulat oder Vaginalsekret nachzuweisen (Feldman et al., 2000; Leruez-Ville et al., 2000) und zum anderen konnte am Beispiel von Homosexuellen festgestellt werden, dass die Anzahl der Sexualpartner sowie die Dauer sexueller Aktivität kaum Einfluss auf die HCV-Prävalenz haben (Melbye et al., 1990; Tor et al., 1990). Diese Fakten legen nahe, dass dieser Transmissionsweg nicht im Vordergrund steht.

Weitere Infektionswege sind die perinatale Übertragung (Risiko von 4 - 7% bei einer aktiven HCV-Replikation der Mutter) und Infektionen im Krankenhaus, wobei die größere Rolle die Infektion von Personal durch Patienten spielt (Fischer et al., 2003).

Erstaunlicherweise konnte bei ca. 40% aller Infizierten keiner der genannten Risikofaktoren nachgewiesen werden, hier ist der Übertragungsweg unklar (Heintges et al., 1997; Herrine, 2002).

Die Inkubationszeit der HCV-Infektion beträgt 15 bis 180 Tage (Alberti et al., 1991). Im Prodromalstadium ähnelt das klinische Bild einem grippalen Infekt. Die akute Hepatitis-C-Infektion weist in der Regel einen milden Verlauf auf. Oft bleiben die Patienten asymptomatisch, so dass die Infektion in vielen Fällen überhaupt nicht erkannt wird (Marcellin, 1999). Nur ca.16% aller Infizierten entwickeln typische Beschwerden und werden ikterisch (Orland et al., 2001). Fulminante Verläufe einer akuten HCV-Infektion sind außerordentlich selten (Wright et al., 1991).

Ein viel größeres Problem stellt die hohe Chronifizierungsrate dar. Nur 20 - 50% aller akuten Hepatitis-C-Infektionen heilen aus, bei dem Rest der Patienten wird eine Viruspersistenz über 6 Monate im Serum nachgewiesen (Takano et al., 1994; Purcell et al., 1997). Diese Patienten sind auch besonders gefährdet im

weitern Verlauf eine Leberzirrhose zu entwickeln (8 - 24% aller Infizierten). Von den Zirrhose-Patienten erleiden wiederum ca. 6% eine hepatische Dekompensation und bei 4% manifestiert sich ein hepatozelluläres Karzinom (Hoofnagle, 1997; Di Bisceglie, 2001; Lauer et al., 2001).

Da die akute Infektion mit Hepatitis C meistens in eine chronische Verlaufsform übergeht (Mosley et al., 2005; Santantonio et al., 2006) und zugleich eine deutlich bessere Ansprechbarkeit auf die medikamentöse Therapie als die chronische Form aufweist, sollte eine akute HCV-Infektion frühzeitig behandelt werden (Gerlach et al., 2003; Wiegand et al., 2006). Idealerweise sollte die Therapie innerhalb von 3 Monaten nach Neuinfektion eingeleitet werden. Diese wird mit Interferon alfa (pegyliert oder nicht-pegyliert) als Monotherapie durchgeführt. Ein Problem diesbezüglich stellt eine hohe Rate an asymptomatischen Verläufen, wodurch eine akute HCV-Infektion lange unerkannt bleibt. Eine verzögerte Therapieeinleitung ist wiederum mit einer schlechteren Prognose verbunden (Nomura et al., 2004; Delwaide et al., 2004). Eine chronische Hepatitis C stellt grundsätzlich, nach Abwägen von Nutzen, Risiken und Kontraindikationen, eine Indikation zur Einleitung einer antiviralen Therapie dar (Sarrazin et al., 2010). Die Behandlung erfolgt mit pegyliertem Interferon und mit Ribavirin. Zu den Häufigsten Nebenwirkungen von Ribavirin gehören Haarausfall, Müdigkeit, Depressionen, Abgeschlagenheit, Gewichtsverlust, Juckreiz und Cephalgien. Das Nebenwirkungsprofil von Alfa-Interferonen wurde bereits im Kapitel I.2. behandelt.

I.4. Laborchemische Parameter in der Hepatologie

Die Beurteilung der Leberfunktion kann anhand ausgewählter laborchemischer Parameter erfolgen. Dazu gehören z.B.: die Serumtransaminasen ASAT (Aspartat-Aminotransferase) und ALAT (Alanin-Aminotransferase). Dabei handelt es sich um Enzyme, die der Gruppe der Transferasen angehören. Diese befinden sich im Cytosol der Hepatozyten oder sind an die Mitochondrien

gebunden. Im Falle einer erhöhten Permeabilität der Zellmembran können jedoch beide Enzyme das Zellinnere verlassen und gelangen ins Blut. Es handelt sich somit um Indikatoren für die Funktionsstörung der Zellmembran sowie den Zelluntergang.

In der Leber findet der Harnstoffzyklus statt. Die Aminsäuren werden über die giftige Zwischenstufe Ammoniak zu Harnstoff abgebaut. Liegt jedoch eine Funktionsstörung der Hepatozyten vor, so ist der Vorgang gestört und die Konzentration vom Ammoniak im Blut steigt. Dies führt zu neuropsychischen Veränderungen, die unter der Bezeichnung Hepatische Enzephalopathie zusammengefasst werden. Initial handelt es sich dabei um milde Konzentrationsstörungen, Merkschwierigkeiten, die unbehandelt zum Koma und Tod führen können. Da im klinischen Alltag die Erfassung des Ammoniak-Spiegels routinemäßig nicht durchgeführt wird, kann mittels Harnstoffbestimmung (unter Berücksichtigung der Begleiterkrankungen) die Entgiftungsfunktion der Leber abgeschätzt werden. Da sich die Werte für Ammoniak und Harnstoff reziprok verhalten, können zu niedrige Harnstoffwerte auf eine schwere Leberfunktionsstörung hindeuten.

Für die Stadieneinteilung der Leberzirrhose dient der Child-Pugh-Score. Hierbei handelt es sich um ein Klassifikationssystem zur Abschätzung der Prognose beim Vorliegen einer Leberzirrhose. Die Einstufung erfolgt unter Berücksichtigung von laborchemischen (Albumin, Bilirubin und Quick-Wert) und klinischen Parametern (Vorhanden sein oder Ausprägung von Aszites sowie der Enzephalopathie). Anhand der 5 Kriterien wird eine Gesamtpunktzahl erstellt, wobei für jeden einzelnen Parameter, 1 bis 3 Punkte vergeben werden können. Somit kann insgesamt eine Punktzahl von 5 bis 15 erreicht werden. Anhand dieses Wertes erfolgt die Einteilung in die Child-Pugh-Stadien.

Gesamtpunktzahl	Child-Pugh-Stadium	Leberfunktion	1-Jahresüberlebensrate
5 bis 6	A	gut	85%
7 bis 9	B	mäßig	60%
10 bis 15	C	schlecht	35%

Tab.2: Child-Pugh-Score zur Abschätzung der Prognose bei Leberzirrhose (Child CG et al., 1964; Pugh et al., 1973)

In dem vorliegenden Abschnitt der Arbeit wurden nur ausgewählte, für die Studie relevanten laborchemischen Parameter, behandelt.

I.5. HIV/Hepatitis-Coinfektionen

HIV- und Hepatitisviren haben ähnliche Übertragungswege. Folglich stellen Virushepatitiden häufige Begleiterkrankungen bei HIV-Patienten dar.

I.5.1. Epidemiologie und Transmissionswege einer HIV/ Hep B-, HIV/Hep C-Coinfektion

Seit Einführung der modernen antiretroviralen Therapie (HAART) beobachtet man eine enorme Abnahme der HIV-bedingten Mortalität. Die längeren Überlebenszeiten der HIV-Patienten bedingen gleichzeitig die Notwendigkeit der Auseinandersetzung mit typischen Begleiterkrankungen. Ein besonderes Phänomen stellt diesbezüglich die Zunahme von chronischen Lebererkrankungen unter HIV-Infizierten dar (Thio et al., 2002).

Die Prävalenz einer HCV/HIV-Coinfektion bei der Gesamtgruppe von HIV-Infizierten wird auf 40% geschätzt. Dieser Wert variiert jedoch sehr stark und weist eine Abhängigkeit von der Art des Übertragungsweges auf. Die höchsten

Raten werden in der Gruppe der Hämophilen und i.v.-Drogenabhängigen beschrieben und erreichen Werte zwischen 50 und 90% (Rockstroh, 1999; Wasley et al., 2000). In Deutschland liegt die Prävalenz einer HIV/Hepatitis C-Coinfektion bei ca. 10% aller HIV-Infizierten (Rockstroh et al., 2001).

Bei 60 bis 95% aller HIV-Seropositiven können Marker einer Hepatitis B Infektion nachgewiesen werden (Kane et al., 1995). Damit liegt die Prävalenz einer HBV-Infektion bei HIV-positiven 10-mal höher als bei der HIV-negativen Bevölkerung (Soriano et al., 2005). Auch das Chronifizierungsrisiko steigt um ca. das Fünffache im Vergleich zu gesunden Individuen (Bodsworth et al., 1991). In Europa weisen 9% der HBV-coinfizierten eine chronische HBV-Infektion auf (Brook et al., 2003).

I.5.2. Verlauf und Therapie einer HIV/HBV- Coinfektion

Im Rahmen einer Hepatitis B-Infektion erfolgt 16 - 20 Wochen post infectionem die sog. HBs-Serokonversion. Dabei handelt es sich um den Verlust von Hbs-Antigenen verbunden mit dem Auftreten von entsprechenden Anti-Hbs-Antikörpern, als Marker für die Ausheilung der Infektion. Bei einer HIV/HBV-Coinfektion scheint dieser Vorgang gestört zu sein und schwächer zu verlaufen (Hadler et al., 1991; Bodsworth et al., 1991). Da der Krankheitsverlauf vom Zustand des Immunstatus abhängig ist, ist die Rate an chronischen Verläufen bei einer Coinfektion besonders hoch (Bodsworth et al., 1991; Thio et al., 2002). Auch nach der Ausheilung erfolgt ein schneller Verlust von Anti-Hbs-Antikörpern (Biggar at al., 1987) und bei schwerer Immunsuppression scheint eine Reaktivierung des Virus möglich zu sein (Kashala et al., 1994).

Aufgrund der eingeschränkten Immunkompetenz ist die HBV-Replikationsrate um einiges höher als bei monoinfizierten Patienten. Gerade im Initialstadium der HBV-Infektion weisen die Patienten jedoch mildere Verläufe auf, da die gestörte zelluläre Immunität gleichzeitig Ursache der eingeschränkten Schädigung der Hepatozyten ist. So werden bei Coinfizierten regelmäßig niedrigere Transaminasenspiegel und höhere HBV-Plasmaviruslasten als bei

Monoinfizierten beobachtet (Rector et al., 1988; Colin et al., 1999; Puoti et al., 2002).

Einen wichtigen Aspekt einer HIV/HV-Coinfektion stellen die beschleunigte Zirrhoseentwicklung (Colin et al., 1999) und die erhöhte, Leber-assoziierte Mortalität (Ockenga et al., 1997; Lok et al., 2002) dar. Die Leber-bezogene Sterblichkeit ist ungefähr 8-mal höher als bei HbsAg-negativen HIV-Infizierten und etwa 15-mal höher als im Vergleich mit Patienten, die an chronischer Hepatitis B leiden (Thio et al., 2002).

Unklar dagegen ist der Einfluss der chronischen Hepatitis B Infektion auf den Verlauf der HIV-Infektion (Gilson et al., 1997; Sinicco et al., 1997). Während einige Studien der Prä-HAART-Ära eine raschere Progression verzeichnet haben (Eskild et al., 1992; Ockenga et al., 1997), kann dieser Effekt in neueren Untersuchungen nicht bestätigt werden (Rockstroh et al., 2005; Konopnicki et al., 2005).

Die Behandlung der chronischen Hepatitis B richtet sich nach der Immunkompetenz des Patienten. So werden Patienten mit Indikation zur Durchführung einer HIV-Therapie nach den Regeln der HAART behandelt. Da es sich beim HB-Virus um ein DNA-Virus handelt, welches auf die Aktivität der reversen Transkriptase angewiesen ist, hat sich hier der Einsatz von RT-Hemmern bewährt. Diese dürfen, um eine Resistenzentwicklung zu verhindern, nicht als Monotherapeutika eingesetzt werden. Besteht allerdings keine Indikation zur HAART, so sollen Therapeutika ohne HIV-Wirkung zum Einsatz kommen.

Ein wichtiges Problem stellt die Hepatotoxizität der HAART dar. Aufgrund leberbedingter Komplikationen wurden unter der antiretroviralen Therapie, eine erhöhte Morbidität und Mortalität der HIV/HBV-coinfizierten dokumentiert (Benhamou et al., 1999). Das Risiko hepatotoxischer Reaktionen wird allen antiretroviralen Substanzen zugeschrieben.

I.5.3. Verlauf und Therapie einer HIV/HCV-Coinfektion

Lange Zeit war unklar, in welcher Weise eine HIV/HCV-Coinfektion den natürlichen Verlauf der Hepatitis C beeinflusst. Wissenschaftliche Abhandlungen zeigten zunächst uneinheitliche Ergebnisse. So gab es Studien, die eine rasche Progression der Lebererkrankung bei Coinfizierten verzeichneten (Martin et al., 1989; Eyster et al., 1993), andere Arbeiten wiederum dokumentierten einen milderen Verlauf der Hepatitis C (Quan et al., 1993).

Erst später stellte sich heraus, dass viele Studien nicht die Krankheitsdauer der Hepatitis C in die Ergebnisse einbezogen hatten und dies wahrscheinlich die Ursache der widersprüchlichen Ergebnisse war (Sanchez-Quijano et al., 1995). Letztendlich haben zahlreiche Arbeiten bestätigt, dass der Verlauf einer Hepatitis C-Infektion, beim gleichzeitigen bestehenden einer HIV-Infektion, deutlich schwerer ist.

HIV/HCV-Coinfizierte zeigen einen rascheren Verlauf der Lebererkrankung und entwickeln signifikant früher eine Leberzirrhose, als es bei HCV-monoinfizierten der Fall ist. Hier scheint die gestörte zelluläre Immunität eine Schlüsselrolle zu spielen (Soto et al., 1997). So wurde bei betroffenen Patienten eine deutlich erhöhte Viruslast bei vermindertem Gehalt an CD4+-Zellen beobachtet. Aber auch erhöhter Drogen- und Alkoholkonsum (Harris und Brown, 2001) sowie das Alter zum Zeitpunkt der Infektion (Benhamou et al., 1999) sind wichtige Faktoren in der Pathogenese der Leberzirrhoseentwicklung bei Coinfizierten.

Unter einer HIV/HCV-Coinfektion entwickeln Patienten auch viel schneller hepatozelluläre Karzinome, als bei rein HCV-Infizierten der Fall ist (Garcia-Samaniego J et al., 2001). Allerdings ist auch die Mortalität im Spätstadium der Lebererkrankung deutlich erhöht, so dass die Coinfizierten auch früher versterben und die Lebertumore erst gar nicht auftreten (Garcia Garcia JA et al., 2006).

Eine weitere Studie, die Interaktionen zwischen HCV und HIV untersucht hat, konnte feststellen, dass zwischen der Immunsuppression und dem Auftreten von Leberversagen ein Zusammenhang besteht. So sind in einem Beobachtungszeitraum von 3 Jahren nur bei Patienten mit Immundefekt leberassoziierte Todesfälle eingetreten (Rockstroh et al., 1996).

Unklar bleibt in der HAART-Ära der Einfluss der antiretroviralen Therapie auf den Hepatitis C-Verlauf bei Coinfizierten. Die Ergebnisse wissenschaftlicher Abhandlungen zu diesem Thema sind nicht einheitlich. Einige Untersuchungen verzeichneten die Progression der Erkrankung, während andere sogar eine Abnahme der Hepatitis-spezifischen Veränderungen auf der Gewebsebene dokumentieren konnten (Soriano et al., 2002).

Unter der HAART wurde eine Reduktion der Hepatitis-assoziierten Mortalität festgestellt. Der Vorteil bezüglich der herabgesetzten Sterblichkeit übersteigt bei weitem das Risiko von schweren hepatotoxischen Schäden, die unter der antiretroviralen Therapie auftreten können (Qurishi et al., 2003). Die HAART kann allerdings nicht vollständig den Einfluß der HIV-Infektion auf die Hepatitisprogression aufheben (Thein et al., 2008). So konnten Studien, die den Einfluss der antiretroviralen Therapie auf die HC-Viruslast untersucht haben, keinen eindeutigen Abfall des HCV-Spiegels verzeichnen (Rockstroh et al., 1998). Da es allerdings unter HAART-Therapieversagern sowohl zum Anstieg der HIV- wie auch der HCV-Virämie kam, wurde ein stabilisierender Effekt der HAART auf die HCV-Replikationsrate postuliert (Bush et al., 1999).

Wie sich eine Coinfektion mit HCV auf den Verlauf einer HIV-Infektion auswirkt, bleibt unklar. Viele Studien konnten keine eindeutigen Auswirkungen erkennen (Dorrucci et al., 1995; Dimitrakopoulos et al., 2000; Sulkowski et al., 2001; Hershow RC et al, 2005). Andere wiederum beschrieben eine Akzeleration der Progression (Greub et al., 2000; Soriano et al., 2002). So verzeichnete eine große Schweizer Studie (Swiss-Cohort-Studie), dass HIV/HCV-Coinfizierte signifikant häufiger von AIDS-definierenden Erkrankungen betroffen sind. Auch die Mortalität unter der HAART soll um ein vielfaches höher als bei HIV-monoinfizierten liegen. Der Anstieg der CD4+-Zellzahl scheint bei Coinfizierten

nach Einleitung der antiretroviralen Therapie ebenfalls langsamer und schwächer zu verlaufen (Greub et al., 2000).

Keine dieser Aussagen konnte dagegen die multizentrische Euro-SIDA-Studie bestätigen. Hierbei handelt es sich um eine Kohortenstudie, die sich mit der Epidemiologie der HCV-Infektion bei HIV-Infizierten sowie mit der Auswirkung des HC-Virus auf den Verlauf der HIV-Infektion beschäftigt. Diese Studie konnte nämlich keinen Hinweis auf einen schnelleren Verlauf einer HIV-Infektion bei gleichzeitiger Hepatitis C-Coinfektion verzeichnen. Auch hinsichtlich der Ansprechbarkeit der HAART, gemessen an immunologischen Parametren, ergaben sich keine relevanten Unterschiede. Es wurde lediglich in der Gruppe der Coinfizierten eine höhere, Leber-assoziierte Mortalität verzeichnet.

I.6. Virusinfektion und das Nervensystem

I.6.1. Neurologische Manifestationen bei HIV-Infektion

HIV kann auch das ZNS befallen. Dies ist neben dem Immunsystem einer der Hauptmanifestationsorte der HIV-Infektion (Snider et al., 1983; Maddon et al., 1986; Funke et al., 1987; Lantos et al., 1989; Budka, 1992).

Es gibt mehrere Theorien mit denen die Penetration des HIV in das ZNS beschrieben wird. Das Trojanische Pferd-Modell stellt dabei wahrscheinlich den Hauptmechanismus dar. So kann das Virus über infizierte Makrophagen, Monocyten und CD4-positive-Lymphozyten die Blut-Hirn-Schranke überwinden. Zu den Zielzellen des Virus im ZNS gehören Mikrogliazellen, Makrophagen und Astrocyten (Monteiro de Almeida et al., 2006). Die Affektion von Zellen neuronalen Ursprungs erfolgt dagegen meistens auf indirektem Wege (Nath et al., 1999; Patel et al., 2000).

Die neurotoxische Wirkung kann über mehrere Mechanismen entfaltet werden.

Inflammatorische Mediatoren, von infizierten Monocyten freigesetzte lösliche Faktoren wie auch virale Proteine können an diesen Prozessen beteiligt sein (Zheng et al., 1999; Köller et al., 2001; Garden et al., 2002).

In der frühen Phase der HIV-Ära gehörten neurologische Auffälligkeiten zu den häufigen Manifestationen der Infektion. Auch heute noch stellen sie eine der führenden Komplikationen dar. Dank adäquater Therapie konnte allerdings deren Inzidenz gesenkt werden (Portegies et al., 1989; Graham et al., 1996; Dore et al., 1999).

Die ersten Studien zu diesem Thema beschrieben neuropathologische Veränderungen bei rund 80% der Infizierten (Navia et al., 1986; Budka et al., 1987; Gray et al., 1988). Nicht nur bei voller Ausprägung der Erkrankung kamen sie zum Vorschein. Selbst bis dato asymptomatische HIV-Träger wiesen jene Veränderungen auf (Navia et al., 1986; Cornblath et al., 1987). Bei 10% der Infizierten stellen neurologische Symptome die Erstmanifestation der AIDS-Erkrankung dar (Levy et al., 1989).

Die Ursachen für HIV-bedingte neurologische Komplikationen können in 4 Gruppen eingeteilt werden: HIV-assoziierte opportunistische Infektionen, Neoplasien, vaskuläre Veränderungen und Affektionen des peripheren Nervensystems. In dieser Arbeit wird nur auf neurologische Manifestationen der HIV-Infektion, die nicht Folge opportunistischer Infektionen, Tumorerkrankungen oder vaskulärer Prozesse sind, eingegangen.

Die HIV-Penetration in das ZNS findet in der frühen Phase der Infektion statt (Kramer-Hämmerle et al., 2005). Das Virus ist in der Lage, im Hirngewebe zu überleben. Dabei kann viel Zeit verstreichen, bevor sich neurologische Symptome überhaupt bemerkbar machen. Bei 5 - 10% der Infizierten kann allerdings schon sehr früh nach der Infektion, ungefähr zum Zeitpunkt der Serokonversion, eine Meningitis auftreten (Monteiro de Almeida et al., 2006). Diese unterscheidet sich kaum von Meningitiden anderer viraler Genese und der Nachweis von HIV-Antikörpern im Liqour fällt zu diesem frühen Stadium

negativ aus, so dass die Infektion mit HIV verkannt werden kann (Carne et al., 1985; McArthur et al., 1987).

Schon die frühen Erkrankungsfälle führten zu der Erkenntnis, dass AIDS-Patienten Konzentrationsstörungen und eine mentale Verlangsamung haben können, und dass diese Erscheinungen Vorboten einer schweren, progredienten Demenz sein können. Initial sprach man auch von subakuter Enzephalitis (Levy et al., 1985). Schon bald aber wurde diese Bezeichnung verlassen und durch den Terminus AIDS-Demenz-Komplex (HIV-assoziierte Enzephalopathie, HIV-Enzephalitis) ersetzt (Navia et al., 1986). Diese Bezeichnung dient der Beschreibung neurologischer und psychiatrischer Symptome, die Folge der HIV-Infektion sind (Janssen, 1992; Reger et al., 2002).

In dem Kollektiv der bis zu 50 Jährigen Patienten, ist die HIV-Infektion eine der häufigsten behandelbaren Ursachen für neurokognitive Beeinträchtigungen (Monteiro de Almeida et al., 2006). Die Erstbeschreibungen stammen aus dem Jahr 1982. Damals wurden bei HIV-Infizierten erstmals motorische und kognitive Defizite beschrieben, die häufig von Verhaltensauffälligkeiten begleitet waren (Snider et al., 1983; Navia et al., 1986; Price et al., 1988). Spätere Veröffentlichungen bestätigten und erweiterten dies.

Der AIDS-Demenz-Komplex ist mit Abstand die häufigste neurologische Manifestation bei den Infizierten. In der frühen Phase der HIV-Ära sollen ca. 60% der Patienten betroffen gewesen sein (Price et al., 1988; Levy et al., 1989; Marra, 1991). Die Diagnose des dementiellen Syndroms war vor der Einführung der antiretroviralen Therapie mit einer deutlich schlechteren Prognose verbunden. Die mediane Lebenserwartung wurde auf etwa 6 Monate geschätzt (Portegies et al., 1993; Tozzi et al., 1993; Mocroft et al., 1997; Monteneiro de Almeida et al., 2006).

Bei Patienten mit nachweisbarer Beeinträchtigung der neurokognitiven Funktionen kann unter der antiretroviralen Therapie eine Stabilisierung oder gar Besserung der Symptome erreicht werden (Hersh et al., 2001; Sacktor et al.,

2001; Robertson et al., 2004). Nichts desto trotz scheint die Prävalenz in den letzten Jahren wieder anzusteigen, was vermutlich mit der längeren Lebenserwartung der Infizierten zusammenhängt (Dore et al., 2003).

Die Diagnose “HIV-assoziierte Demenz“ wird anhand klinischer Kriterien gestellt. Technische Untersuchungsergebnisse sind alleine nicht beweisend, jedoch häufig nötig, um andere potentielle Ursachen auszuschließen. Die Patienten präsentieren Symptome der sog. klassischen Triade. So werden kognitive, motorische und Verhaltensauffälligkeiten in unterschiedlicher Form und Ausprägung beobachtet (Navia et al., 1986; Sharer et al., 1992; Berger et al., 1993).

Die Palette möglicher Anzeichen ist sehr vielfältig. Meistens sind dies Konzentrations- und Gedächtnisstörungen sowie Verlangsamung von schnellen feinmotorischen Bewegungen (Janssen, 1992; Reger et al., 2002). Diese Symptome werden häufig von Änderung des Verhaltens, Apathie oder emotionaler Labilität begleitet. In schweren Fällen kann neben der ausgeprägten Demenz auch eine spastische Tetraparese mit Blasenentleerungsstörungen auftreten.

Besonders gefährdet, jene Symptome zu entwickeln, sind Patienten mit hoher Plasmaviruslast (mehr als 50.000 Kopien/ml), erhöhter Viruslast im Liqour cerebrospinalis (mehr als 200 Kopien/ml), CD4-T-Zellzahl niedriger als 100/µl, vermindertem Hämoglobingehalt und höherem Lebensalter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung (McArthur et al., 1993).

Der unter der HAART schwindende Anteil an schweren Demenzverlaufsformen und auch die in den letzten Jahren zunehmende Zahl leichter mentaler Beeinträchtigungen (Brew et al., 2004) zwang zur Einführung einer neuen Nomenklatur der HIV-assoziierten Gehirnerkrankungen (Antinori et al., 2007). Diese ersetzt die Nomenklatur aus dem Jahre 1991, die nur zwischen der schweren (HIV-associated dementia) und milden (HIV-1 associated minor cognitive-motor complex) Verlaufsform differenziert hat.

Die neu definierten Kriterien ermöglichen eine Differenzierung zwischen 3 Schweregraden der HIV-assoziierten neurokognitiven Störung (HIV-associated neurocognitive disorders, HAND). Die in psychomotorischen Tests erbrachte Leistung sowie der subjektiv empfundene Grad der kognitiven Beeinträchtigung sind für die Einstufung des Patienten entscheidend. Zur Beurteilung des Leistungsprofils werden mindestens 5 Testverfahren angewandt. Erst wenn eine mittels jener Untersuchungen ermittelte Einschränkung mehr als einen Monat fortbesteht, kann von einer HIV-assoziierten neurokognitiven Störung gesprochen werden.

HIV-Patienten, die subjektiv keine kognitiven Defizite bemerken, jedoch in mindestens 2 von 5 neuropsychologischen Tests pathologische Werte erzielen, die außerhalb der einfachen Standardabweichung liegen, weisen ein HIV-assoziiertes, asymptomatisches, neuropsychologisches Defizit (asymptomatic neurocognitive impairment, ANI/ANPD) auf. Diese Form macht den größten Teil von HAND (HIV-associated neurologic disease) aus und umfasst rund 30% der Patienten mit einer asymptomatischen HIV-Infektion und 50% im AIDS-Stadium (Robertson et al., 2007; Heaton et al., 1995).

HIV-Infizierte, die Einbußen im neurokognitiven Bereich selbst erkennen und die gleiche Anforderung an den Ausgang der neuropsychologischen Untersuchung wie bereits bei der 1. Stufe beschrieben erfüllen, gehören der 2. Stufe der Virus-assoziierten Gehirnerkrankung an. Hierbei handelt es sich um das HIV-assoziierte, milde, neurokognitive Defizit (Mild Neurocognitive Disorder, MND). Diesem Stadium gehören 20 - 40% der Patienten mit einer HIV-assoziierten, neurokognitiven Störung sowie 25% aller AIDS-Patienten an (Grant et al., 1999; Goodkin et al., 2001).

Von der HIV-assoziierten Demenz (HIV-associated dementia, HAD) wird gesprochen, wenn der HIV-Infizierte nicht mehr in der Lage ist, seinen Alltag zu bewältigen und in 2 von 5 neuropsychologischen Tests Werte erreicht, die außerhalb der zweifachen Standardabweichung liegen.

Dank der HAART ist die Prävalenz der HIV-assoziierten Demenz (HAD) in den letzten Jahren deutlich zurückgegangen (Sacktor et al., 2001). Von ca. 30% (Day et al., 1992; McArthur et al., 1993) in der prä-HAART- Ära ist die Prävalenz bei AIDS-Patienten nun auf 4 - 7% abgefallen (Grant et al., 1999).

Festzuhalten bleibt jedoch, dass durch die HAART die Inzidenz von HAND zwar deutlich zurückgegangen ist, dennoch nicht so stark wie die der anderen AIDS-Manifestationen (Dore et al., 2003).

I.6.1.1 Untersuchungsmethoden zur Feststellung zerebraler Beteiligung bei HIV

Die HIV-assoziierten Gehirnerkrankungen sind eine klinische und neuropsychologische Diagnose (Butters et al., 1990; Heaton et al., 1995). Die neuropsychologischen Testverfahren ermöglichen eine quantitative Erfassung neurokognitiver Beeinträchtigungen. Ferner können durch wiederholten Einsatz bestimmter Untersuchungen, Aussagen über den Verlauf getroffen werden.

Besonders bewährt haben sich Tests, mit denen die psychomotorische Geschwindigkeit erfasst wird (Sacktor et al., 1996; Dunlop et al., 2002; von Giesen et al., 2005). Defizite in diesem Bereich gelten als Prädiktoren für die Demenz, AIDS und den Tod (Arendt et al., 1994; Sacktor et al., 1996). Aber auch viele andere Untersuchungen mit denen solche Funktionsdomänen wie Aufmerksamkeit, Informationsverarbeitungsschnelligkeit, prämorbides Intelligenzniveau und Gedächtnisfunktion erfasst werden, eigenen sich gut zur Einschätzung kognitiver Fähigkeiten von HIV-Infizierten. Idealerweise sollte jeder Patient eine Testserie durchlaufen, mit der mehrere Funktionsdomänen erfasst werden. Optimal wären mehrere Tests pro Funktionsdomäne, was allerdings im klinischen Alltag aus Zeitgründen nicht realisierbar ist.

Recht früh im Laufe der HIV-Forschung konnte eine Beeinträchtigung der feinmotorischen Bewegungen bei Infizierten festgestellt werden (Nath et al., 1987; Nath und Jankovic, 1989; Arendt et al., 1989, 1990a, 1993c). Diese

Erkenntnis führte zum Einsatz von Testverfahren, die dem Nachweis motorischer, zentralnervöser Defizite dienen sollten.

Arendt et al. haben 1987 eine motorische Testserie als Screeningmethode zur Erfassung jener Veränderungen in den klinischen Alltag eingeführt. Ursprünglich waren diese Untersuchungen zur Erfassung von Basalganglienerkrankungen zusammengestellt worden (Hefter et al., 1987). Die an HIV-Patienten durchgeführten Tests bestätigen jedoch, dass auch im Rahmen einer HIV-assoziierten Demenz die Basalganglien früh betroffen sind, und sich somit diese Messinstrumente zur Ermittlung einer zerebralen Beteiligung im Rahmen der HIV-Infektion eignen (Aylward et al., 1993; Berger und Nath, 1997; Berger und Arendt, 2000).

Wie sich später gezeigt hat, können Anzeichen der HIV-assoziierten Demenz mittels psychomotorischer Testverfahren lange bevor entsprechende Symptome überhaupt zum Vorschein kommen, ermittelt werden (Arendt et al., 1989, 1990; Sacktor et al., 1996).

Die von Arendt et al. konzipierte Testbatterie umfasst die Ermittlung der Tremor-Peak-Frequenz, die Bestimmung der schnellstmöglichen, willkürlichen, alternierenden Zeigefingerbewegungen sowie die Messung der schnellstmöglichen, isometrischen Zeigefingerextensionsbewegungen. Für die vorliegende Studie wurden zwei dieser Untersuchungen zur Erfassung des neurokognitiven Status von Patienten gewählt. Auf die genaue Methodik der motorischen Testserie nach Arendt wird im weiteren Teil der Arbeit eingegangen.

I.6.2. Hepatitis B/C und das Nervensystem

Hepatitiden manifestieren sich nicht selten extrahepatisch. So werden bei rund 10 - 20% der HBV-Patienten Krankheitserscheinungen beschrieben, die nicht primär mit dem Leberbefall zusammenhängen (Guillevin, 2005). Vor allem die chronischen Hepatitiden werden durch zahlreiche extrahepatische Manifestationen kompliziert, denen häufig autoimmune Prozesse zugrunde liegen. Hier sind besonders die Polyarteriitis nodosa (PAN) und die Glomerulonephritis vom membranösen oder membranoproliferativen Typ zu nennen (Hartmann, 1997).

Bei der PAN handelt es sich um eine systemische, nekrotisierende Vaskulitis mit Befall der kleinen und mittleren Arterien (Janssen et al., 2004). Nur 1 - 5% der Hepatitis B-Patienten sind von dieser Erkrankung betroffen, 30% der PAN-Erkrankten weisen dagegen serologische Marker einer HBV-Infektion auf, was für eine pathogenetische Bedeutung der Hepatitis spricht (Erhardt et al., 2000). Der Gefäßbefall kann sich an unterschiedlichen Organsystemen manifestieren, wobei hier nur auf das Nervensystem eingegangen werden soll. So treten unter den Betroffenen besonders häufig Polyneuropathien, zerebrale und zerebelläre Funktionsstörungen auf.

Die Hepatitis C-Infektionen können ebenfalls von extrahepatischen Erscheinungen begleitet werden. Die Prävalenz scheint relativ niedrig zu sein, dennoch soll die dadurch bedingte Veränderung der Morbidität und Mortalität nicht vernachlässigt werden. Eine 1998 durchgeführte Studie zeigte eine Abhängigkeit der Manifestationsrate vom Geschlecht der Patienten und der Dauer der Infektion (Ignatova et al., 1998).

Die neurologischen Komplikationen können sowohl das periphere, wie auch das zentrale Nervensystem betreffen. An erster Stelle ist die distal-symmetrische, sensomotorische Polyneuropathie durch Kryoglobulinämie hervorgerufen, zu nennen (Caniatti et al., 1996).

Diese immunologische Begleiterscheinung, die zu 80% Hepatitis C-assoziiert ist, bedingt eine Präzipitation von Antikörpern bei kühleren Temperaturen und verursacht so eine Durchblutungsstörung, die sich unter anderem auch am Nervensystem manifestieren kann. Aber nicht nur die Ablagerung von Immmunkomplexen scheint in der Pathogenese der Neuropathie eine Rolle zu spielen. So wurden bei der gemischten Kryoglobulinämie auch Antikörper nachgewiesen, die direkt gegen neurale Strukturen gerichtet waren (Alpa et al., 2008).

Auf dem Boden einer HCV-assoziierten Vaskulitis, häufig auch im Zusammenhang mit Kryoglobulinämien, treten cerebrovaskuläre Ereignisse auf (Khella SL et al., 2002).

Bei HCV-Infizierten ohne Kryoglobulinämie sind Mononeuropathien, besonders die Mononeuropathia multiplex, nicht selten (Acharya JN et al., 2008).

In vielen Studien wurden auch bei HCV-Infizierten kognitive Veränderungen festgestellt. Unklar ist jedoch, ob die Effekte auf die HCV-Wirkung oder die HCV-bedingten Begleiterscheinungen zurückzuführen sind (Morgello, 2005). Lange Zeit wurde davon ausgegangen, dass die Zirrhose-bedingte hepatische Enzephalopathie Ursache der neurokognitiven Dysfunktionen sei. Erst später zeigten einige Arbeiten, dass auch Patienten ohne Anzeichen für einen fibrotischen Leberumbau betroffen sind (Hilsabeck et al., 2002). Für die Unabhängigkeit der kognitiven Defizite vom Grad der Leberschädigung sprach auch der Nachweis von HCV-Sequenzen im Liquor cerebrospinalis (Laskus et al., 2002) und im Hirngewebe (Radkowski et al., 2002; Vargas et al., 2002).

Die Prävalenz neurokognitiver Veränderungen bei HCV-Patienten wird auf ca. 33% geschätzt (Hilsabeck et al., 2003) und liegt auf einem nahezu gleichen Niveau wie bei HIV-Infizierten. Im Verhältnis zu der gesunden Bevölkerung ist sie jedoch 2 - 3 Mal so hoch (White et al., 1995).

Hepatitis C-Patienten zeigen vermehrt Konzentrations- und Aufmerksamkeitsdefizite sowie Beeinträchtigungen der Lernfähigkeit und der

psychomotorischen Geschwindigkeit. Diese Veränderungen der neurokognitiven Funktion lassen auf die Existenz einer HCV-Enzephalopathie schließen. So wurden bei HCV-Infizierten mittels Magnetresonanzspektroskopie Störungen des Stoffwechsels sowie der Neurotransmitterfunktion festgestellt (Forton et al., 2002; Taylor et al., 2004). Substanzkonsum und hepatische Enzephalopathie konnten bei diesen Patienten als mögliche Ursachen jener Veränderungen sicher ausgeschlossen werden (Forton DM et al., 2004; Laskus et al., 2005).

Die Ätiologie der HCV-assoziierten neurokognitiven Dysfunktion ist bis dato nicht vollständig geklärt. Es wird vermutet, dass beschriebene Veränderungen auf dem direkten Einfluss des Virus beruhen könnten. Ähnlich wie bei der HIV-Infektion besteht die Möglichkeit der ZNS-Infektion durch infizierte Zellen des Makrophagen/ Monocyten-Systems. Aber auch indirekte Effekte des HCV wie Veränderungen im neuroendokrinen System oder Veränderungen der Neurotransmitterfunktion könnten ursächlich sein (Hilsabeck et al., 2005).

Neben den neurokognitiven Veränderungen stellen auch neuropsychiatrische Symptome häufige Begleiterscheinungen bei Patienten mit chronischer Hepatitis C dar. Die Genese scheint allerdings einen multifaktoriellen Charakter zu haben. So sind Behandlung mit Interferon und Ribavirin (Dieperink et al., 2000), Substanzkonsum, genetische Faktoren (Gochee et al., 2004), Persönlichkeitsstruktur und neuropsychiatrische Vorerkrankungen wichtige Kofaktoren in der Pathogenese.

Zu den häufigsten neuropsychiatrischen Manifestationen gehören Depressionen, Dysthymien und Angststörungen.

I.6.3. Neurokognitive Veränderungen bei HIV/Hepatitis-Coinfektion

Die möglichen neuropsychologischen Manifestationen sowohl der HIV- wie auch der HCV-Infektion und auch die hohe Prävalenz einer Doppelinfektion

zwangen zu Überlegungen über die Auswirkungen einer Coinfektion auf die neurokognitive Ebene.

Bis dato wurden Recht unterschiedliche Ergebnisse ermittelt. Eine der ersten Untersuchungen auf diesem Gebiet zeigte, dass Coinfizierte Patienten öfter als HIV- oder HCV-Monoinfizierte dazu neigen, Beeinträchtigungen im kognitiven Bereich zu entwickeln (Letendre et al., 2002). Besonders stark scheint dabei die Motorik verlangsamt zu sein (Martin et al., 2004; von Giesen et al., 2004). Auch die Kriterien der HIV-assoziierten Demenz (HAD) werden signifikant häufiger von Coinfizierten als von HIV-monoinfizierten erfüllt (Ryan et al., 2004).

Obwohl Coinfizierte tendenziell häufiger neurophysiologische Auffälligkeiten aufweisen, konnten zahlreiche Studien keine signifikanten Unterschiede in anderen neurokognitiven Domänen feststellen (Hilsabeck et al., 2005; Perry et al., 2005). Einige Studien konnten überhaupt keine relevanten Unterschiede erkennen (Thein et al., 2007).

Einer der Gründe für die Unstimmigkeit der Ergebnisse könnte das Stadium der HIV-Infektion bei den Patienten sein. Die infektionsbedingte kognitive Beeinträchtigung scheint nämlich mit dem Ausmaß der Immunsuppression zu korrelieren (Heaton et al., 1995; Brew, 2001). Des Weiteren wird im fortgeschrittenen HIV-Stadium eine höhere HC-Viruslast registriert, was wiederum eine stärkere Beeinträchtigung neurokognitiver Funktionen zur Folge haben könnte (Eyster et al., 1993; Letendre at al., 2005). Unklar ist jedoch, ob sich bei einer Coinfektion, HCV und HIV in der Wirkung auf die neurokognitive Ebene gegenseitig beeinflussen oder der additive Effekt der Einzelinfektionen überwiegt (Aronow et al., 2008).

Es ist ebenso möglich, dass die raschere Leberdekompensation bei Coinfizierten für die stärkere Ausprägung der neurokognitiven Defizite mitverantwortlich ist (Hilsabeck et al., 2005).

Die Erfassung virusbedingter Effekte auf den neurokognitiven Status wird durch Begleitumstände erschwert. Vor allem der intravenöse Drogenabusus und die

Auswirkungen der antiretroviralen Therapie auf neuropsychiatrische Fähigkeiten können die Ergebnisse stark beeinflussen.

II. Fragestellung

Die hochaktive antiretrovirale Therapie ermöglichte einen Anstieg der Lebenserwartung der HIV-Patienten, zwang allerdings gleichzeitig zur Auseinandersetzung mit den Folgen dieser Entwicklung. Mögliche Komorbiditäten und Komplikationen, die sich daraus ergeben, erlangten eine neue Bedeutung und erforderten gezielte Bemühungen, diesem Sachverhalt gerecht zu werden.

Doppelinfektionen mit HIV und Hepatitisviren sind aufgrund gleicher Übertragungswege häufig. Für das HI-Virus ist das zentrale Nervensystem neben dem Immunsystem der Hauptmanifestationsort. Aber auch Hepatitisviren sind nicht selten extrahepatisch aktiv. Beiden Viren wird ein Einfluss auf die neurokognitive Ebene zugeschrieben. Folglich stellt sich die Frage, ob eine Coinfektion eine stärkere Beeinträchtigung der kognitiven Fähigkeiten bedingt, wozu es widersprüchliche Veröffentlichungen gibt.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit bestand darin, anhand standardisierter neuropsychologischer Tests zu untersuchen, in wieweit sich der neurokognitive Status von Patienten mit einer HIV/HBV- bzw. HIV/HCV-Coinfektion von den neurokognitiven Befund „rein“ HIV-Infizierter in der HAART- Ära unterscheidet.

III. Methodik

Seit der Erkenntnis, dass das Nervensystem einen der Hauptangriffsorte des HI-Virus darstellt, ist dies Gegenstand zahlreicher Studien.

1987 wurde von Arendt et al. eine motorische Testserie als diagnostisches Instrument zur Erfassung einer neurologischen Beteiligung in Rahmen der HIV-Infektion eingesetzt. Seit jenem Zeitpunkt wurden mittels jener Testbatterie ca. 15.000 HIV-Infizierte in der HIV-Ambulanz der neurologischen Klinik des Universitätsklinikum in Düsseldorf untersucht (Arendt et al., 1989; 1990).

Im Rahmen der Erstvorstellung erfolgten eine genaue Anamnese des Patienten mit Erfassung der Nebenerkrankungen und der Begleitmedikation, sowie eine ausführliche klinisch-neurologische Untersuchung. Anschließend durchlief jeder Patient eine Serie von Untersuchungen. Neben den motorischen Untersuchungen wurden auch neuropsychologische Tests, mit denen die Funktionsdomänen wie Aufmerksamkeit, Arbeitsgedächtnis, Lernen, Informationsverarbeitungsschnelligkeit oder das prämorbide Intelligenzniveau erfasst werden, durchgeführt. Die Erstuntersuchung erfasste ferner die Bestimmung des verbalen und non-verbalen Intelligenzquotientes. Hier kamen der Raven-Test sowie der Mehrfach-Wortwahl-Test Version B (MWT-B) zum Einsatz.

Bezüglich der Herkunft der Patienten wurde zwischen kaukasisch und nicht-kaukasisch differenziert. Eine standardisierte Erfassung des Niveaus des Erwerbes der deutschen Sprache wurde nicht durchgeführt. Tests die eine Vorraussetzung Deutsch als Muttersprache implizieren, wurden nur von Patienten durchgeführt, die jene Bedingung erfüllten. Der Bildungstatus der Patienten wurde in der Datenbank nicht erfasst, eine suffiziente Verifizierung ist retrospektiv nicht mehr möglich.

Die Testdauer lag bei ca. 25 Minuten. In 6-Monats-Abständen wurden die Tests wiederholt. Während der Kontrolluntersuchung wurden die Patienten nach Veränderungen der HIV-Medikation sowie nach Auftreten von oppertunistischen Infektionen gefragt.

Eine routinemäßige Untersuchung der laborchemischen Parameter im Blut zum Zeitpunkt der Untersuchung wurde nicht durchgeführt. Die für die vorliegende Studie zusammengeführten Laborwerte wurden der Datenbank des Zentrallabors des Universitätsklinikums in Düsseldorf entnommen. Für Patienten, die in der Datenbank des Zentrallabors nicht vertreten waren, wurden die erforderlichen Laborwerte in den zuständigen Schwerpunktpraxen angefordert. Es wurde dabei stets darauf geachtet, dass der Zeitpunkt der Blutentnahme möglichst nahe dem Zeitpunkt der neurologischen Untersuchung lag.

Die Medikation der Patienten wurde in Rahmen der turnusmäßigen Vorstellungen in der HIV-Ambulanz erfragt. Dies bedeutet, dass vor allem in Bezug auf die antivirale Hepatitismedikation, die Richtigkeit und Vollständigkeit der von Patienten getätigten Angaben angenommen werden muss, ohne das eine entsprechende Prüfung retrospektiv möglich ist. Eine Erfassung des Child-Pugh-Status der Hepatitis-Coinfizierten ist in Rahmen der Untersuchung nicht erfolgt. Die Ergebnisse der laborchemischen Parameter sowie der klinische Zustand der Patienten lassen jedoch schwere Verlaufsformen der Leberzirrhose weitgehend ausschließen.

Für die vorliegende Arbeit wurden folgende Parameter der neuropsychologischen Testung erfasst und ausgewertet: MRAM, CT, RT, der Grooved Pegboard Test sowie die formal-lexikalische- und semantisch-kategorielle Wortflüssigkeit.

III.1. Die neurophysiologischen und neuropsychologischen Tests

III.1.1. Die neurophysiologischen Untersuchungen:

1. Messung der schnellstmöglichen, willkürlichen, alternierenden Zeigefingerbewegungen (MRAM= Most Rapid Alternating Movements)

Im MRAM-Test wird auf dem Zeigefinger der rechten Hand ein Akzelerometer fixiert. Der Patient wird aufgefordert, mit der schnellstmöglichen Frequenz, aus dem Metakarpophalangealgelenk, Extensions- und Flexionsbewegungen auszuführen. Die Aufnahmezeit beträgt 34 Sekunden. Dann wird die Messung an der linken Hand vorgenommen.

Anschließend erfolgt eine off-line Spektralanalyse von 16 nicht überlappenden Segmenten. Für jedes Segment wird die dominierende Frequenz berechnet. Die schnellste dieser Frequenzen wird als MRAM bezeichnet.

2. Messung der schnellstmöglichen, isometrischen Zeigefingerextensionsbewegungen (MRC= Most Rapid Contraction)

Zur Messung der schnellstmöglichen, isometrischen Zeigefingerextensionsbewegung wird der Patient gebeten, seinen Zeigefinger bis zum proximalen Interphalangealgelenk in einen Kunststoffring zu legen. Die Größe des Ringes lässt sich abhängig von dem Umfang des Fingers variieren, so dass der Indexfinger fest fixiert und mit einem bidirektionalen Kraftaufnehmer verbunden werden kann.

Über einen Kopfhörer werden den Patienten Starttöne von 50 ms Dauer in variablen Zeitabständen vorgesetzt. Auf diese Töne sollen die Patienten schnellstmöglich Extensionsbewegungen des Zeigefingers ausführen. Das

Kraftsignal wird mit einer Aufnahmefrequenz von 1 kHz über einen Zeitraum von einer Sekunde aufgezeichnet.

Anschließend erfolgt die Auswertung der Kontraktionskurven off-line mit Bestimmung der Kontraktionszeit (CT) als Zeitraum zwischen Beginn und Maximum der Kontraktion und der Reaktionszeit (RT), die den Zeitraum zwischen dem Startton und dem Beginn der Kontraktion erfasst. Der Normbereich der physiologischen Reaktionszeit liegt zwischen 100 und 160 ms, der der Kontraktionszeit zwischen 120 und 140 ms.

Der Parameter „Kontraktionszeit“ gilt dabei als der empfindlichste in der Erfassung zerebraler Veränderungen im Rahmen der HIV-Infektion.

III.1.2. Die neuropsychologischen Tests:

III.1.2.1. Der Grooved Pegboard Test

Der Grooved Pegboard Test (Klove, 1963) dient der Untersuchung der Visuomotorik. Hierbei handelt es sich um einen Test zur Erfassung der feinmotorischen Schnelligkeit und Genauigkeit (Lezak 1983; Bornstein 1985). Es besteht aus einem Steckbrett mit 25 Öffnungen und den dazugehörigen Pins. Diese sehen gleich aus und sind an der Längsseite mit einer Metallfeder versehen. Die Schwierigkeit der Aufgabe besteht darin, die Metallstifte durch entsprechende Rotation in die unterschiedlich angeordneten Öffnungen einzusetzen. Die Aufgabe erfordert eine schnelle und präzise Kontrolle der Finger- und Handmuskulatur.

Das Steckbrett wird mittig vor dem Patienten positioniert. Zu Beginn der Untersuchung befinden sich alle Metallstifte in einer Sammelmulde. Auf ein Startkommando soll der Patient die Pins in die Brettöffnungen einsetzen, wobei er vor dem Untersuchungsbeginn darauf hingewiesen wird, dass die Schnelligkeit der Durchführung eine wesentliche Rolle spielt. Während des

Tests darf nur eine Hand benutzt werden, die Metallstifte sollen einzeln aus der Sammelmulde genommen und eingesteckt werden. Nach dem Einsetzen des letzten Metallstiftes wird die gemessene Zeit gestoppt. Falls während der Durchführung Pins auf den Boden gefallen sind, ist der Patient instruiert worden diese nicht aufzuheben. In der Sammelmulde befanden sich genügend Metallstifte, so dass der Test stets bis zum Ende durchgeführt werden konnte. Die Anzahl der gefallenen Pins wird allerdings gezählt und entsprechend vermerkt. Zuerst wurde die Aufgabe mit der dominanten und anschließend mit der nicht-dominanten Hand ausgeführt. Die Auswertung erfolgte nach geschlechts- und altersnormierten Kriterien.

III.1.2.2. Tests zur Erfassung der verbalen Flüssigkeit

1. **Verbale Wortflüssigkeit:**

Die Patienten werden gebeten, innerhalb einer vorgegebenen Zeit, möglichst viele Wörter zu nennen, die mit dem Buchstaben „S“ anfangen. Da die Ergebnisse einiger Studien darauf hinwiesen, dass bei bestimmten Patienten Minderleistungen erst in der zweiten Minute der Testdurchführung auftreten (Varley, 1995), wurde die Testdauer auf 2 Minuten festgesetzt. Anschließend wurden die genannten Wörter ausgewertet. Die erreichte Summe wurde alters- und geschlechtsnormiert und als Prozentrang ausgedrückt. Ein Prozentrang von weniger als 16% galt als pathologisch.

2. **Semantische Wortflüssigkeit:**

Zur Prüfung der semantischen Wortflüssigkeit wird eine bestimmte Themenkategorie ausgewählt. Die Wortproduktionsleistung ist hierbei von der Größe der semantischen Kategorie abhängig (Mannhaupt, 1983). In der vorliegenden Studie bestand die Aufgabe darin, innerhalb der vorgegebenen

Zeit (2 Minuten) so viele Vornamen wie möglich zu nennen. Dabei sollten Wiederholungen vermieden werden. Enge Ableitungen eines bereits genannten Begriffes wurden ebenfalls als Wiederholungen gewertet. Die Untersuchungsauswertung ist der Auswertung des Tests zur Erfassung der verbalen Wortflüssigkeit analog.

III.2. Statistische Methoden

Die Erfassung und Bearbeitung der für die Arbeit relevanten Datensätze sowie die Erstellung von Grafiken und tabellarischen Darstellungen erfolgte mit Microsoft Excel 2003.

Mit Hilfe der SAS-Statistiksoftware (Version 9.1.3.) wurde die statistische Berechnung durchgeführt.

Um die Patientengruppen im Hinblick auf demografische Merkmale und klinischen Parameter zu vergleichen wurde der Chi Quadrat Test angewandt.

Die Signifikanzprüfung erfolgte mittels des p-Wertes. Demzufolge bestand ein signifikanter Unterschied zwischen den entsprechenden Patientengruppe, wenn der p-Wert $< 0,05$ betrug.

Die Ergebnisse der Testsreihe wurden für die entsprechenden Kollektive verglichen. Bei den zu untersuchenden Gruppen handelte es sich um unabhängige Stichproben.

Die Vorraussetzung „Normalverteilung der Variable“ konnte nicht immer angenommen werden, folglich wurde zur Durchführung der statistischen Berechnungen der U-Mann-Whitney-Test angewandt.

Der U-Mann-Whitney-Test für unabhängige Stichproben ist ein nichtparametrischer Test zur Überprüfung, ob die zentrale Tendenz von zwei verschiedenen Stichproben unterschiedlich ist. Die abhängige Variable muss

dabei nicht normalverteilt sein. Die Berechnung der Teststatistik basiert auf dem Vergleich von zwei Rangreihen (Rangsummentest). Dahinter steht die Überlegung, dass sich die Daten in einer gemeinsamen Rangreihe gleichmäßig verteilen, wenn sich die zentrale Tendenz zweier Rangreihen nicht unterscheidet (Vergleich der Mediane zweier Stichproben).

III.3. Patientenkollektiv und Kontrollgruppe

25 Jahre ist es mittlerweile her, dass die motorische Testserie, nach Arendt et al., in den klinischen Alltag integriert worden ist.

Unter den bisher untersuchten und in die Datenbank aufgenommenen HIV-Infizierten fanden sich 444 Patienten mit einer HCV-Coinfektion sowie 2920 mit einer HBV-Coinfektion.

Die Auswirkung einer Hepatitis-Coinfektion auf die neurokognitive Ebene sollte für das HB- und das HC-Virus gesondert untersucht werden. Somit war es erforderlich, zwei Patientengruppen zu bilden. Da in der vorliegenden Arbeit die kognitive Funktionstüchtigkeit anhand ausgewählter Tests beurteilt werden soll, von denen einige erst zum späteren Zeitpunkt zum Einsatz kamen, wird die Anzahl der Hepatitis-Coinfizierten zunächst um die Patienten reduziert, die früher in die Datenbank aufgenommen worden sind oder aus anderen Gründen nicht alle Tests der Untersuchungsreihe durchgeführt haben (Verletzung der oberen Extremitäten, Deutsch nicht als Muttersprache etc.).

So blieb über die Jahre hinweg die Zusammensetzung der Testserie nicht gleich und wurde um bestimmte Untersuchungen erst im weiteren Verlauf ergänzt. Die Testung der semantischen und formellen Wortflüssigkeit, die auch in dieser Studie berücksichtigt wird, wurde erst im August 2006 eingeführt, so dass sich das zu untersuchende Kollektiv auf die Patienten beschränkt, die nach jenem Stichmonat in die Datenbank aufgenommen worden sind und an allen für die Studie relevanten Untersuchungen teilnahmen.

Ziel der Arbeit war es, den alleinigen Einfluss der Hepatitis-Coinfektion auf die neurokognitive Domäne zu untersuchen. Um die Auswirkung anderer wichtiger Parameter auf den Untersuchungsausgang auszuschließen, war es notwendig, für die Gruppe der HIV-Infizierten mit einer Hepatitis-Coinfektion ein Kollektiv von HIV-monoinfizierten zu bilden, das der Gruppe der Coinfizierten möglichst ähnlich war.

Nachfolgend wird die Gruppe der Coinfizierten als HIV+HCV+ (HIV-Patienten mit einer Hepatitis C-Coinfektion) bzw. als HIV+HBV+ (HIV-Patienten mit einer Hepatitis B-Coinfektion) bezeichnet. Die für jene Gruppen gebildeten Vergleichkollektive ohne Heaptitis-Coinfektion werden entsprechend als HIV+HBV- (HIV-Patienten ohne Hepatitis B-Infektion) sowie HIV+HCV- (HIV-Patienten ohne Hepatitis C-Infektion) markiert.

Das Alter zum Untersuchungszeitpunkt, die CD4-T-Zellzahl und die Viruslast sind entscheidend für den Verlauf sowie die klinische Ausprägung der neurokognitiven Symptomatik. Unter diesem Aspekt erfolgt die Aufnahme der Patienten in die Gruppe der HIV-monoinfizierten (HIV+HCV- bzw. HIV+HBV-) nach dem Prinzip des Matchings. So sollten sich die Gruppen der Mono- und der Coinfizierten, in Bezug auf die wichtigsten Parameter, möglichst ähnlich sein. Idealerweise lediglich durch das Vorhandensein bzw. die Abwesenheit einer Hepatitis-Coinfektion unterscheiden.

Somit wird in der Gruppe der Co- wie auch in der Gruppe der Monoinfizierte eine nahezu gleiche Präsenz von Merkmalen erreicht und folglich mögliche Störfaktoren ausgeschaltet. Da die Angabe der Viruslast sowie der CD4+-Zellzahl Vorraussetzung für die Auswahl geeigneter Patienten mit einer HIV-Monoinfektion war, konnten in die Studie nur Patienten mit komplettem Datensatz aufgenommen werden.

III.4. Darstellung der Kollektive anhand demografischer und klinischer Parameter

Nach Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien wurden insgesamt 40 HIV-Patienten mit einer HCV-Coinfektion sowie 247 HIV-Patienten mit einer HBV-Coinfektion in die Studie eingeschlossen.

III.4.1. Demografische Daten

III.4.1.1. Geschlechterverteilung

Aufgrund einer geschlechtsnormierten Auswertung der durchgeführten Untersuchungen war es nicht zwingend erforderlich und auch nicht immer möglich, das Geschlecht beim Matching als Kriterium heranzuziehen. Um jedoch sämtliche Störfaktoren auszuschalten, wurde auch dieses Merkmal, soweit es möglich war, bei der Auswahl von HIV-Patienten ohne Coinfektion, berücksichtigt.

Die Geschlechterverteilung für das Patienten- und Kontrollkollektiv wird in der folgenden Tabelle dargestellt:

Kollektiv	HIV+HCV+	HIV+HCV-	HIV+HBV+	HIV+HBV-
Gesamtzahl	40	40	247	247
Geschlecht (Anzahl)				
Weiblich	8	2	6	9
Männlich	32	38	241	238
Geschlecht (Prozentualer Anteil)				
Weiblich	20%	5%	2,5%	3,6%
Männlich	80%	100%	97,5%	96,4%

Tab. 3: Geschlechterverteilung

In der Gruppe der HIV-positiven Patienten mit HCV-Infektion befanden sich 8 Patientinnen (20%). In dem entsprechenden Vergleichkollektiv lag der weibliche Anteil bei nur 5%. Das berechnete Chi Quadrat lag bei 4,11 und mit einem p-Wert = 0,04 ergeben sich somit signifikante Unterschiede bezüglich der Geschlechterverteilung zwischen den entsprechenden Gruppen. Hier wird erneut darauf hingewiesen, dass die Auswertung der Untersuchungen nach geschlechtsnormierten Kriterien erfolgte. Demzufolge sollte sich die unterschiedliche Gruppenzusammensetzung nicht auf den Ausgang der statistischen Berechnung auswirken.

Keine signifikanten Unterschiede konnten dagegen zwischen der HIV-positiven Gruppe mit HBV-Infektion und dem entsprechenden Kollektiv ohne Coinfektion ermittelt werden (Chi Quadrat = 0,62, p = 0,43).

Der tabellarischen Darstellung ist zu entnehmen, dass der Hauptanteil der Infizierten dem männlichen Geschlecht angehört. Diese Verteilung entspricht auch der Geschlechterverteilung in der Population der HIV-Infizierten in Deutschland, wo der Anteil an männlichen Patienten bei 82,6% liegt (Ledergerber, CROI 2008). Für die Länder der nördlichen Hemisphäre zeigt sich eine ähnliche Verteilung. Somit ist das Kollektiv der vorliegenden Studie in Bezug auf die Verteilung der Geschlechter repräsentativ für die HIV-Population der nördlichen Halbkugel.

III.4.1.2. Altersstruktur

Da neurokognitive Fähigkeiten altersabhängig sind, war es von zentraler Bedeutung, das Alter des Patienten zum Untersuchungszeitpunkt zur ermitteln. Dieses war auch, wie bereits oben erwähnt, das Hauptkriterium für die Auswahl von geeigneten HIV-Patienten ohne Coinfektion. Damit sind die Matching-Paare im Hinblick auf das Alter identisch.

III.4.1.2.1. Altersstruktur der HCV/HIV-Population

Die in die Studie eingeschlossenen Patienten waren zum Zeitpunkt der Untersuchung 30 - 64 Jahre alt. Das Durchschnittsalter des Gesamtkollektivs lag bei 46,6 Jahren.

Die Altersverteilung wird in dem folgenden Diagramm veranschaulicht:

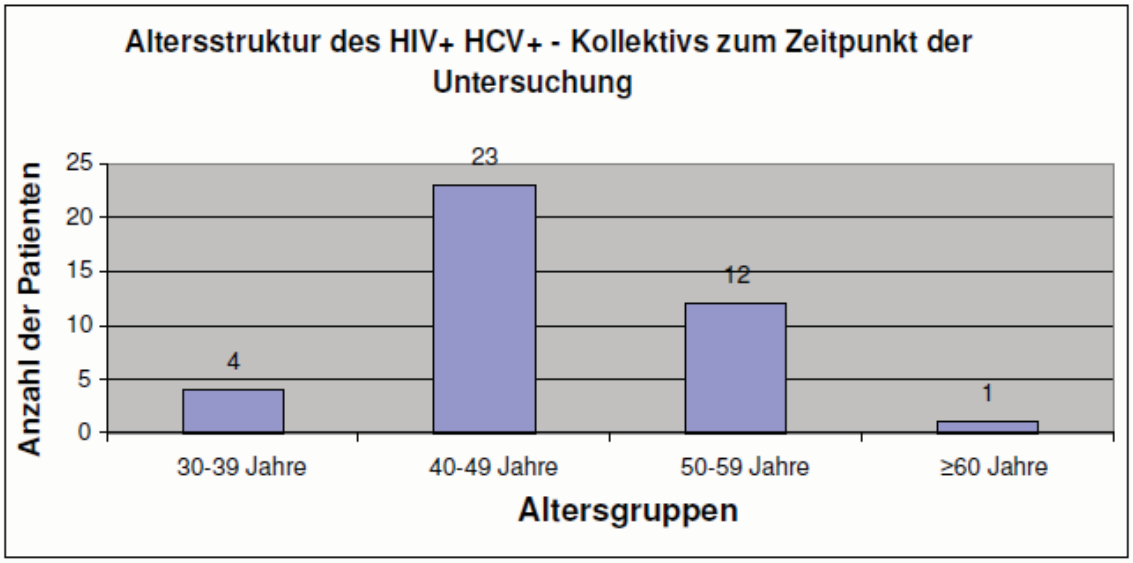

Abb. 1: Altersverteilung in der HCV/HIV- Patientengruppe

Mit einem Anteil von 57,5% befindet sich die überwiegende Anzahl der Patienten zum Untersuchungszeitpunkt in der Altersgruppe der 40 - 49 Jährigen. Gefolgt wird diese von der Altersklasse der 50 - 59 Jährigen und macht 30% des Gesamtkollektives aus.10% der Patienten sind zum Zeitpunkt der Untersuchung 30 - 39 Jahre alt. Das Schlusslicht bildet die Gruppe der über 59 Jährigen, die lediglich von 1 Patienten vertreten ist, was einem prozentuellen Anteil von 0,25% entspricht.

Die graphisch dargestellte Altersverteilung in den Kollektiven ist repräsentativ für die Altersverteilung der in der Datenbank der neurologischen HIV- Ambulanz erfassten Patienten. Der tatsächliche Anteil an Patienten, die mit HIV leben und jünger als 40 Jahre sind, wird deutschlandweit auf ca. 60% geschätzt (RKI). Eine mögliche Ursache für die Diskrepanz ist die Bagatellisierung der HIV-Infektion und die herabgesetzte Bereitschaft der Teilnahme an Nachsorgeuntersuchungen in der Gruppe der Jugendlichen und jungen Erwachsenen.

III.4.1.2.2. Alterstruktur der HBV/HIV-Population

In der HIV- Patientengruppe mit einer HBV-Infektion lag das durchschnittliche Alter zum Zeitpunkt der Untersuchung bei 49,3 Jahren, das der Frauen bei 45,3 Jahren und das der Männer bei 49,5 Jahren.

Das folgende Diagramm bietet eine genaue Übersicht über die Altersverteilung:

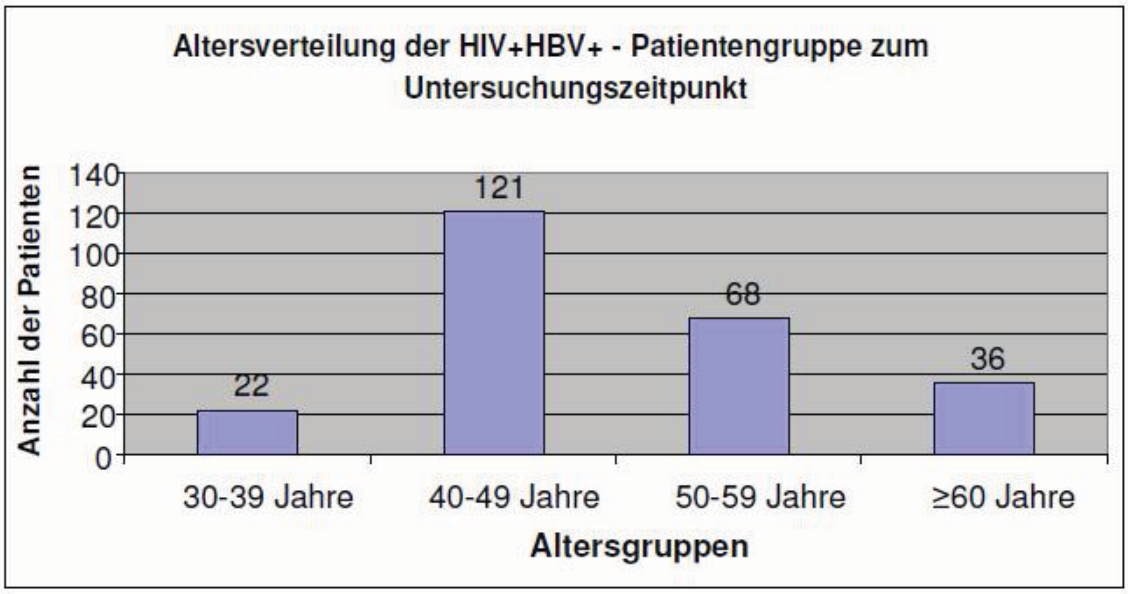

Abb. 2: Altersverteilung in der HIV+HBV+ -Patientengruppe

Auch in der HIV-Gruppe mit einer HBV-Infektion macht die Altersklasse der 40 - 49 Jährigen mit 49% den größten Anteil des Patientenkollektives aus. Gefolgt wird diese von Patienten, die zum Untersuchungszeitpunkt der Gruppe der 50 - 59 Jährigen zugehörten (27%). Mit einem Anteil von 15% ist die Gruppe der über 59 Jährigen vertreten. Lediglich 9% der Patienten liegen in der Altersklasse der 30 - 39 Jährigen.

Die gematchte Vergleichsgruppe ohne Coinfektion weist eine identische Altersverteilung auf. Da jedoch die prozentuelle Verteilung der Geschlechter in den entsprechenden Kollektiven nicht gleich ist, liegt in der Kontrollgruppe das

Durchschnittsalter der Frauen zum Zeitpunkt der Untersuchung bei 48,7 Jahren und das der Männer bei 49,3 Jahren.

III.4.1.3. Verteilung auf die Hauptbetroffenengruppen

Die Zugehörigkeit der Patienten zu den Hauptbetroffenengruppen wird in der folgenden Tabelle dargestellt:

Risikogruppen:	HIV+HCV+ (40)	HIV+HCV- (40)	HIV+HBV+ (247)	HIV+HBV- (247)
Homosexuell	20 (50%)	34 (85%)	207 (83,8%)	201 (81,4%)
Heterosexuell	1 (2,5%9	5 (12,5%)	14 (5,7%)	30 (12,1%)
Bisexuell	2 (5%)	1 (2,5%)	21 (8,5%)	14 (5,7%)
i.v.-Drogenabsusus	16 (40%)	0	3 (1,2%)	0
Hämophil	1 (2,5%)	0	2 (0,8%)	2 (0,8%)

Tab. 4: Verteilung der Patienten auf die Risikogruppen

Für das HCV stellt der intravenöse Drogenkonsum einen der relevantesten Übertragungswege dar (Sulkowski et al., 2005). Rund 40% der Patienten gehören der Gruppe mit jenem Risikoverhalten an. Anders als in den vergangenen Jahren, spielt aktuell das Risiko einer HCV-Infektion durch Transfusion von Blutkonserven, eine untergeordnete Rolle. Diese Entwicklung lässt sich auch der Tabelle entnehmen.

Für die HBV-Coinfektion stellen in dem zu betrachtenden Kollektiv Sexualkontakte den häufigsten Übertragungsweg dar. Mehr als 80% der HIV-Seropositiven Patienten mit einer HBV-Infektion gehören der Hauptbetroffenengruppe der Homosexuellen an.

III.4.1.4 Ethnische Herkunft der Patienten

In Bezug auf die ethnische Herkunft der Patienten sieht die Verteilung wie folgt aus:

Patientengruppen	Kaukasisch	Nicht-Kaukasisch
HIV+ HCV+ (40)	40	0
HIV+ HCV- (40)	40	0
HIV+ HBV+ (247)	242	5
HIV+ HBV- (247)	241	6

Tab.5: Ethnische Herkunft der Patienten

Signifikante Unterschiede in Bezug auf die ethnische Herkunft zwischen den Coinfizierten und Monoinfizierten ergeben sich nicht. Die Gruppe der HIV-positiven ohne HCV-Infektion sowie die entsprechenden Gruppe mit einer HCV-Coinfektion werden ausschließlich durch Patienten kaukaischer Herkunft repräsentiert. Nahezu identisch ist auch die Verteilung in der Gruppe der Coinfizierten mit HBV und der entsprechenden HIV-Gruppe ohne Coinfektion (Chi Quadrat =0,09. p=0,76).

III.4.2. Klinische Parameter

Anders als für den Parameter „Alter“ war es bei den beiden weiteren Faktoren: der Viruslast sowie der CD4-Zahl nicht möglich, Vergleichspatienten zu finden, die exakt die gleichen Merkmalswerte aufwiesen. Das Spektrum an möglichen Werten für jene Parameter und die sich daraus ergebende Kombinationen beider Parameter war sehr breit. So war es erforderlich, Patienten im Hinblick auf die Viruslast und die Anzahl der CD4-Leukozyten zu gruppieren und anschließend nach HIV-monoinfizierten zu suchen, die bezüglich beider Parameter den Coinfizierten möglichst ähnlich waren. Die Bedingung, das

Kriterium „Alter zum Zeitpunkt der Untersuchung“ immer als Hauptparameter heranzuziehen, war dabei erfüllt.

III.4.2.1. Zahl der CD4-Leukozyten

Die Gruppierung der Patienten bezüglich des Parameters „Anzahl der CD4-Leukozyten“ erfolgte nach dem für die CDC-Klassifikation gültigen Schema:

- <200/µl
- 200-499/µl
- ≥500/µl

Das folgende Diagramm bietet eine Übersicht über die Verteilung der Patienten anhand der Anzahl der CD4-Zellen in der Gruppe der HIV-positiven mit HCV-Infektion und dem HIV-Kollektiv ohne Coinfektion:

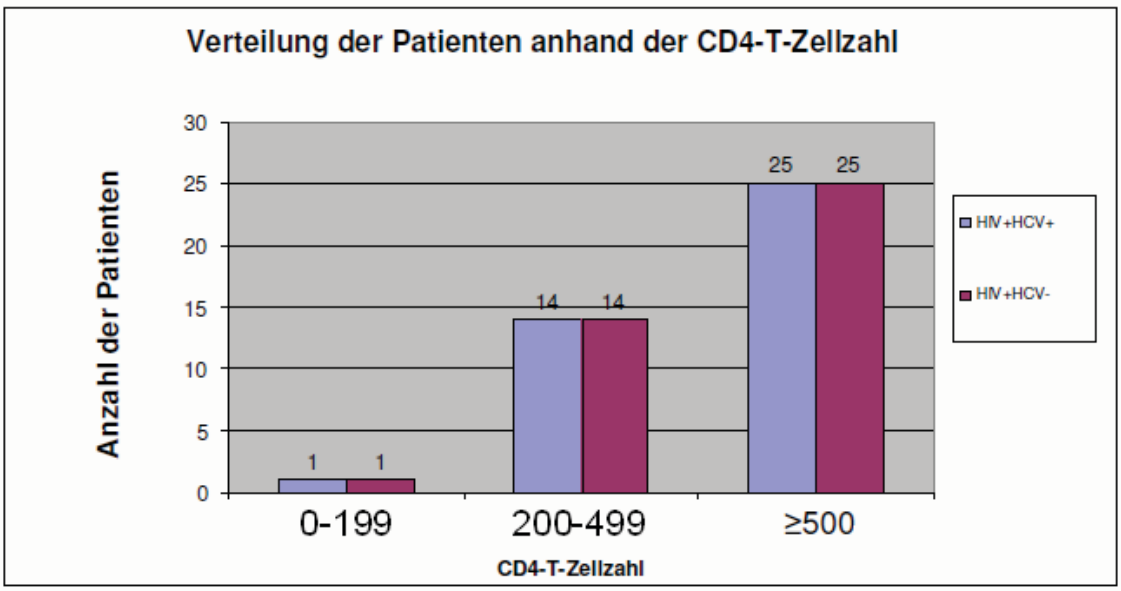

Abb. 3: Verteilung der Patienten anhand der Anzahl von CD4-T-Zellen in der HIV-Gruppe mit einer HCV-Infektion und in dem entsprechenden HIV-Kollektiv ohne Coinfektion

Hinsichtlich der Verteilung der Patienten anhand der CD4-Zellzahl sind sich die Kollektive identisch. Mit einem prozentuellen Anteil von 62,5% weist der überwiegende Anteil der Patienten eine CD4-Zehlzall auf, die höher als 499/µl ist. Nur 1 Patient hat die Grenze von 200 CD4-T-Zellen/µl unterschritten und zeigte damit eine deutliche Beeinträchtigung des Immunsystems. Die Patienten der Coinfizierten Gruppe haben in Mittel einen Wert von 642 CD4-Zellen pro µl Blut, die der Kontrollgruppe 595 CD4-Zellen pro µl Blut.

Im folgenden Diagramm wird, für die Gruppe der HIV-positiven mit einer HBV-Infektion sowie das entsprechende Kollektiv ohne Coinfektion, die Verteilung der Infizierten im Hinblick auf den Parameter „Anzahl der CD4-Zellen“ veranschaulicht:

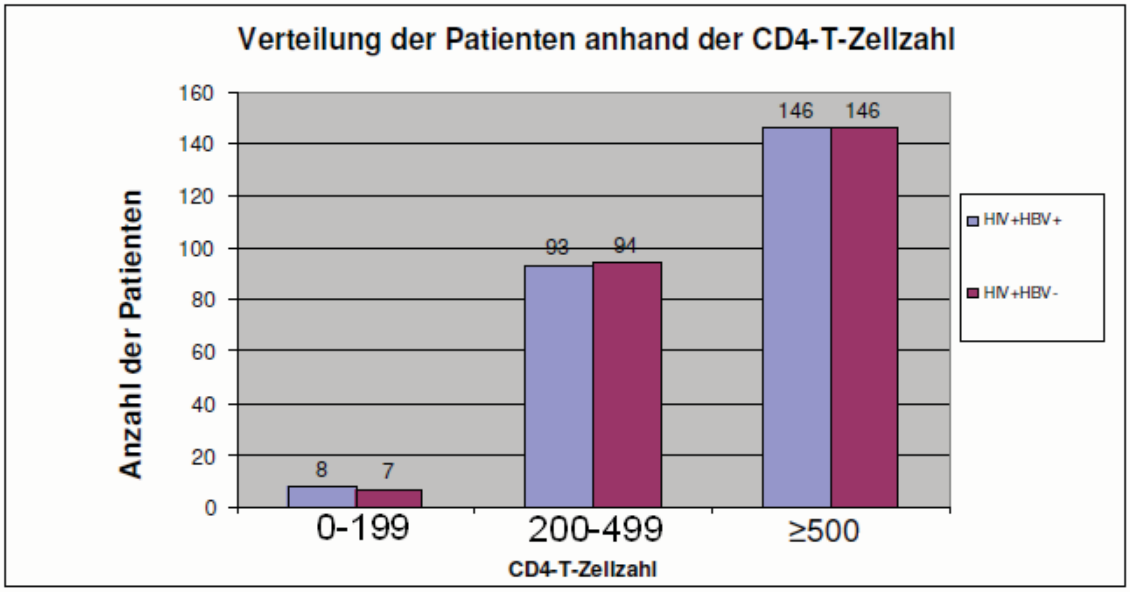

Abb. 4: Verteilung der Patienten anhand der Anzahl von CD4-T-Zellen in der Gruppe der HBV- coinfizierten Patienten und der HIV-monoinfizierten

Für die entsprechende Patientengruppe ergibt sich ebenfalls eine nahezu identische Verteilung der Patienten bezüglich der Anzahl der CD4-T-Lymphozyten im Blut (Chi Quadrat = 0,072, p = 0,96). Mit einem Anteil von 59% werden die Kollektive überwiegend von Patienten mit einer CD4-Zellzahl, die größer als 499/µl ist, repräsentiert. Die Patienten in der coinfizierten Gruppe

weisen im Mittel eine CD4-Zellzahl von 577/µl auf, im Vergleichskollektiv liegt die Zellzahl bei 579/µl.

III.4.2.2. Viruslast

Anhand der im Blut gemessenen Viruslast (Viruskopie/µl) folgte die Einteilung der Patienten in 3 Gruppen:

- 0 - 99/µl (die Nachweisgrenze der Testverfahren liegt bei etwa 40 Viruskopien pro µl Blut)
- 100 - 10000/µl
- > 10000/µl

Im folgenden Diagramm wird die Verteilung der Patienten anhand der Viruslast dargestellt:

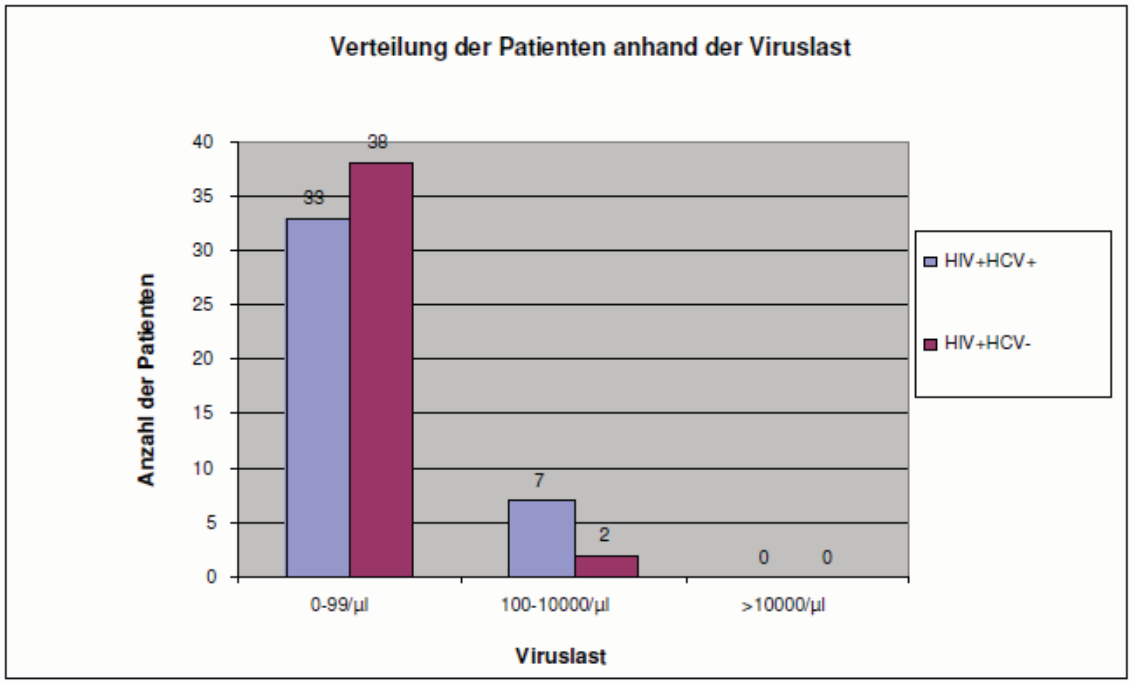

Abb. 5: Verteilung der Patienten im Hinblick auf die Viruslast für die HIV- Patientengruppe mit einer HCV-Infektion und das HIV-Kollektiv ohne Hepatitis C-Coinfektion

Mit 82,5% weist die Mehrzahl der Patienten eine Viruslast die weniger als 100 Viruskopien/µl beträgt oder nicht nachweisbar ist. In der HIV-Patientengruppe ohne Coinfektion liegt der prozentuelle Anteil sogar bei 90%.

Die statistische Aufarbeitung der Viruslast mittels des Chi Quadrat Tests zeigt keine signifikanten Unterschiede zwischen der Patienten- und der Kontrollgruppe (Chi Quadrat = 3,1298, p = 0,0769).

Für die HIV-Patientengruppe mit einer HBV-Infektion und das entsprechende Kollektiv ohne Coinfektion ergibt sich, im Hinblick auf den Parameter „Viruslast“ die folgende Verteilung:

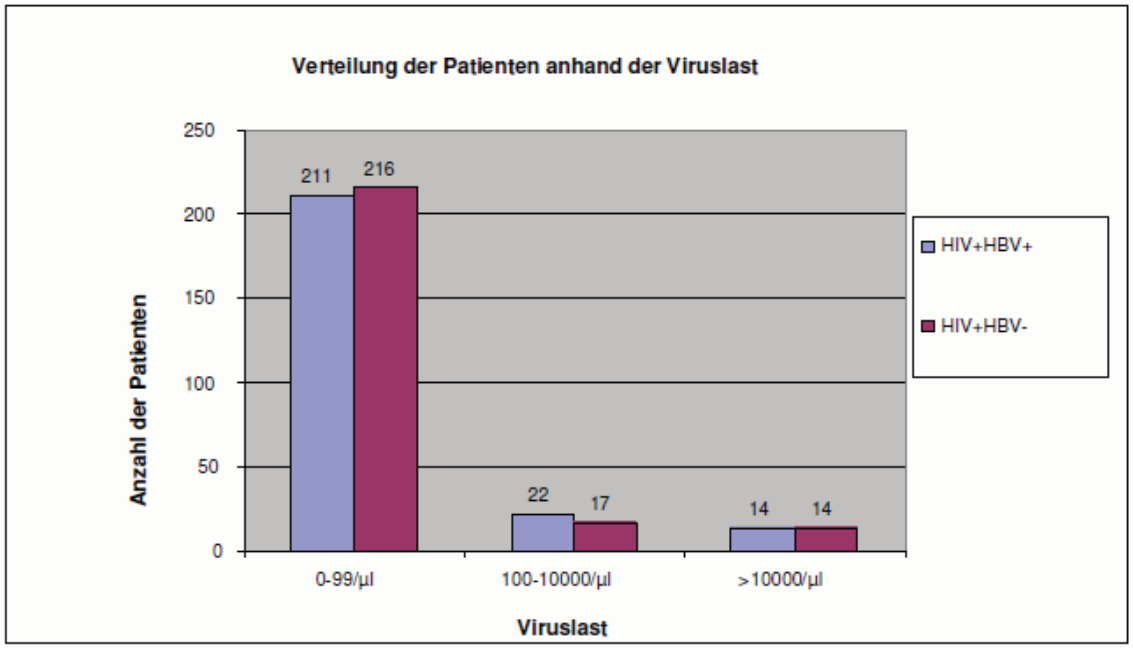

Abb. 6: Verteilung der Patienten im Hinblick auf die Viruslast für die HIV- Patientengruppe mit einer HBV-Coinfektion und das entsrpechende HIV-Kollektiv ohne Hepatitis B-Coinfektion

Auch in der coinfizierten Gruppe weist die Mehrzahl der Patienten eine Viruslast, die unter 100/µl liegt, auf. In beiden Kollektiven befinden sich lediglich 14 Patienten mit einer Viruslast, die höher als 10.000 Viruskopien/µl ist. Im

Bezug auf die Viruslast ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Kolletkiven (Chi Quadrat = 0,6996, p = 0,7048).

III.4.2.3. Das CDC-Stadium

Das Prinzip und die Funktion der CDC-Klassifikation wurden bereits auf Seiten 20 bis 21 erläutert.

Die folgende Tabelle bietet eine Übersicht über die Verteilung der Patienten auf die CDC-Stadien:

CDC-Stadium:	HIV+HCV+	HIV+HCV-	HIV+HBV+	HIV+HBV-
A1	0	1 (2,5%)	18 (7,3%)	35 (14,2%)
A2	2 (5%)	4 (10%)	35 (14,2%)	32 (13%)
A3	3 (7,5%)	1 (2,5%)	23 (9,3%)	16 (6,5%)
B1	0	0	3 (1,2%)	3 (1,2%)
B2	8 (20%)	7 (17,5%)	33 (13,4%)	30 (12,1%)
B3	11 (27,5%)	12 (30%)	34 (13,8%)	55 (22,3%)
C1	0	0	3 (1,2%)	1 (0,4%)
C2	1 (2,5%)	0	4 (1,6%)	9 (3,6%)
C3	15 (37,5%)	15 (37,5%)	94 (38%)	66 (26,7%)

Tab. 6: Verteilung der Patienten auf die CDC-Stadien

Keine relevanten Unterschiede ergeben sich hinsichtlich der Zugehörigkeit zum CDC-Stadium für die HIV+HCV+ - Patientengruppe und das entsprechenden Kontrollkollektiv ohne Coinfektion (Chi Quadrat = 3,78, p = 0,71). Mit einem prozentuellen Anteil von 47,5% gehören die meisten Patienten dem Stadium B an.

Weniger übereinstimmend fällt der Vergleich zwischen der HIV-Gruppe mit HBV-Infektion und dem Kollektiv der HIV-Monoinfektion (Chi Quadrat = 16,76, p = 0,033). Während im Kollektiv der Coinfizierten das Stadium C dominiert (40,8%), ist es in der Gruppe der Monoinfizierten mit 35,6% das Stadium B.

III.4.2.4. Die Transaminasen und die Harnstoffkonzenatration im Blut

Die folgenden Tabellen ermöglichen einen Vergleich der Patientengruppen im Hinblick auf ausgewählte laborchemische Parameter (Wert der Transaminasen sowie der Harnstoffkonzentration im Blut):

	HIV+HCV+ (40)		**HIV+HCV- (40)**		**p-Wert**
	Mittelwert	**St.abw.**	**Mittelwert**	**St.abw**	
ASAT (Normwert: 10-45 U/l)	36,48	27,07	25,48	6,47	**0,042**
ALAT (Norwert: 10-45 U/l)	34,07	38,60	25,15	10,11	0,25
HST (Normwert: 18-55 mg/dl)	30,23	11,14	28,44	7,06	0,487

Tab.7: Ergebnisse der laborchemischen Untersuchung für ASAT, ALAT und die Harnstoffkonzentration (HIV+HCV+ versus HIV+HCV-)

In der HIV-positiven Gruppe mit HCV-Infektion war der Mittelwert für ASAT und ALAT deutlich höher als in dem entsprechendem Kollektiv ohne eine Hepatitis-Coinfektion. Die statistische Aufarbeitung erbrachte hier signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen in Bezug auf den ASAT-Wert. Der

Mittelwert für die Harnstoffkonzentration war in der Gruppe mit Coinfektion ebenfalls höher, mit einem p-Wert von 0,487 wurde eine Signifikanz zwischen den Kollektiven jedoch nicht erreicht.

	HIV+HBV (247)		**HIV+HBV (247)**		**p-Wert (U-Test)**
	Mittelwert	**St.abw.**	**Mittelwert**	**St.abw**	
ASAT (Normwert: 10-45 U/l)	29,26	8,84	28,27	11,55	0,466
GPT (Norwert: 10-45 U/l)	29,80	13,68	29,70	15,85	0,962
HST (Normwert: 18-55 mg/dl)	30,27	7,33	30,99	9,69	0,537

Tab.8 Ergebnisse der laborchemischen Untersuchung für ASAT, ALAT und die Harnstoffkonzentration (HIV+HB+ versus HIV+HBV-)

Der Mittelwert für ASAT, ALAT und die Harnstoffkonzentration liegt in beiden Gruppen im Normbereich für jene Parameter. Signifikante Unterschiede, in Bezug auf die hier aufgeführten laborchemischen Parameter, ergeben sich zwischen den Patientengruppen nicht.

III.4.2.6. Medikamentöse Therapie

Die folgende Tabelle bietet eine Übersicht über die Art der medikamentösen Therapie:

	HIV+ HCV+ (40)	HIV+ HCV- (40)	p-Wert	HIV+ HBV+ (247)	HIV+ HBV- (247)	p-Wert
Hepatitis Therapie:						
Keine	32	40		239	247	
Interferon	4	0	**0,01**	8	0	**0,004**
Interferon+Ribavirin	4	0		0	0	
Antiretrovirale Therapie:						
Keine	14	17	0,49	161	135	**0,0004**
HAART	26	23		86	112	
Efavirenz (Sustiva) als Bestandteil der HAART	3	4	0,69	23	19	0,52

Tab.9: Die medikamentöse Therapie

Die Art der antiretroviralen Therapie zum Zeitpunkt der Untersuchung wurde dokumentiert und in der Datenbank erfasst. Die Hepatitis-Medikation wurde retrospektiv den Unterlagen der Patienten entnommen. Die Tab. 9 bietet einen Vergleich der Gruppen der Mono- und Coinfizierten in Bezug auf die Art der medikamentösen Therapie.

Unter den antiretroviralen Medikamenten weist der Nicht-nukleosidale Hemmer der Reversen Transkriptase Efavirenz (Sustiva) die gravierendsten neuropsychiatrischen Nebenwirkungen. Da die langzeitige Einnahme kognitive

Veränderungen verursachen kann, die sich prinzipiell auf den Ausgang der Ergebnisse auswirken könnten, wurde dieses Medikament in der Tab. 9 gesondert aufgelistet. Signifikante Unterschiede in Bezug auf die Einnahme von Efavirenz wurden zwischen den Coinfizierten und den Monoinfizierten, jedoch nicht ermittelt.

Hinsichtlich der Art der antiretroviralen Therapie bestehen zwischen der Gruppe der HCV-coinfizierten und der entsprechender Gruppe der Monoinfizierten keine relevanten Unterschiede (Chi Quadrat = 0,47; p = 0,49). Für die Gruppe der HBV-coinfizierten und die entsprechende Patientengruppe ohne HBV-Infektion ergeben sich dagegen signifikante Unterschiede in Bezug auf die Art der antiretroviralen Therapie (Chi Quadrat = 12,58; p = 0,0004). Im Kollektiv der HCV-coinfizierten liegt der Anteil der Patienten, die eine antivirale Therapie der bestehenden Hepatitis-Coinfektion erhielten, bei 20%. Dabei wurden 4 Patienten in der HIV+HCV+ - Gruppe mit Interferon behandelt und weitere 4 erhielten eine Kombinationstherapie aus Interferon und Ribavirin. In der Gruppe der HIV+HBV+ - coinfizierten erhielten 8 Patienten (prozentualer Anteil: 3,2%) eine antivirale Therapie und wurden mit Interferon behandelt. Da die entsprechenden Gruppen der Mononifizierten solch eine Therapie nicht erhielten, ergeben sich somit in Bezug auf die Medikation, zwischen den Coinfizierten und Monoinfizierten, signifikante Unterschiede. Der p-Wert kann der Tab. 9 entnommen werden.

IV. Ergebnisse

IV.I. Die neurophysiologischen Untersuchungen

IV.I.1. Ergebnisse der MRAM- Messung

In der folgenden Tabelle werden die Ergebnisse der MRAM-Messung dargestellt:

	Anzahl	MRAM re. (Hz)		MRAM li. (Hz)	
		Mittelwert	St.abw.	Mittelwert	St.abw.
HIV+ HBV+	247	8,191984	3,185250	8,693073	3,247772
HIV+ HBV-	247	8,403433	3,163669	8,479498	3,631625
HIV+ HCV+	40	7,140225	3,222704	7,333425	3,132510
HIV+ HCV-	40	8,963550	3,224416	9,173450	4,398010

Tab. 10 Ergebnisse der MRAM- Messung

Mit einem Wert von >7 Hz liegt der Mittelwert für alle Gruppen im Normbereich für HIV-Seropositive Patienten. Der Tabelle ist jedoch zu entnehmen, dass die Frequenz schnellstmöglicher alternierender Zeigefingerkontraktionen sowohl für

die rechte, wie auch für die linke Hand in der HIV+HCV+ -Patientengruppe geringer ist als in den übrigen Gruppen.

Für den U-Mann-Whitney-Test ergeben sich folgende Ergebnisse:

	MRAM re.		MRAM li.	
	U-Wert	p-Wert	U-Wert	p-Wert
HIV+ HBV+. versus HIV+ HBV-	29118,00	0,382119	28397,00	0,184017
HIV+ HCV+. versus HIV+ HCV-	459,00	**0,001034**	605,50	0,61266

Tab. 11: Signifikanzprüfung für die MRAM- Messung der rechten und linken Hand

Die Frequenz schneller alternierender Fingerkontraktionen ist in der HCV-coinfizierten Gruppe signifikant geringer als in der Gruppe mit einer HIV-Monoinfektion. Diese Beobachtung bezieht sich jedoch lediglich auf die rechte Hand.

Mittels der MRAM-Untersuchung wurden dagegen keine signifikanten Unterschiede zwischen der HIV-Gruppe mit einer HBV-Coninfektion und dem HIV-Kollektiv ohne HBV-Infektion festgestellt.

IV.I.2. Schnellstmögliche isometrische Zeigefingerextension

IV.I.2.1. Reaktionszeit

In der folgenden Tabelle werden die Ergebnisse der Erfassung der Reaktionszeit dargestellt:

	Anzahl	RT rechts (ms)		RT links (ms)	
		Mittelwert	St.abw.	Mittelwert	St.abw.
HIV+ HBV+	247	199,9636	71,57266	203,4980	85,18664
HIV+ HBV-	247	191,1903	47,54758	192,4372	58,26666
HIV+ HCV+	40	186,7750	50,26162	183,9000	40,02294
HIV+ HCV-	40	185,4250	57,62607	197,8750	74,06968

Tab. 12: Ergebnisse der Messung der Reaktionszeit im MRC-Test

Der p-Wert für die Reaktionszeit im MRC-Test ist der folgenden Tabelle zu entnehmen:

	RT rechts		RT links	
	U-Wert	p-Wert	U-Wert	p-Wert
HIV+ HBV+ versus HIV+ HBV-	30347,00	0,920914	28281,50	0,161126
HIV+ HCV+ versus HIV+ HCV-	755,00	0,665006	640,50	0,124837

Tab. 13: Signifikanzprüfung der Reaktionszeit im MRC-Test

Zwischen den Coinfizierten und den Monoinfizierten fanden sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Reaktionszeit. Der Einfluss einer Coinfektion mit Hepatitisviren scheint sich in der Reaktionszeit nicht widerzuspiegeln.

IV.I.2.2. Kontraktionszeit

Die Auswertung der Kontraktionskurven im MRC-Test erbrachte folgende Ergebnisse:

	Anzahl	CT rechts (ms)		CT links (ms)	
		Mittelwert	St.abw.	Mittelwert	St.abw.
HIV+ HBV+	247	165,5789	50,18179	185,9555	64,28126
HIV+ HBV-	247	162,9514	60,20296	174,2308	62,23565
HIV+ HCV+	40	182,3000	42,43801	207,2000	58,65073
HIV+ HCV-	40	162,5000	32,31734	171,1750	45,09641

Tab. 14: Ergebnisse der Kontraktionszeitmessung im MRC-Test

In dem statistischen Signifikanztest wurden folgende Werte erreicht:

	CT rechts		CT links	
	U-Wert	p-Wert	U-Wert	p-Wert
HIV+ HBV+ versus HIV+ HBV-	28124,00	0,133465	26707,50	**0,016689**
HIV+ HCV+ versus HIV+HCV-	593,000	**0,046387**	498,500	**0,003718**

Tab. 15: Signifikanzprüfung der Kontraktionszeit im MRC- Test

Somit ergeben sich für die Patientengruppe mit einer HCV-Coinfektion signifikant langsamere Kontraktionszeiten der rechten und der linken Hand als in der entsprechenden Gruppe mit HIV-monoinfizierten. Ebenfalls fand sich ein signifikanter Unterschied der Kontraktionszeit der linken Hand zwischen der HIV+HBV+ -Patientengruppe und dem entsprechenden HIV-Patientenkollektiv ohne Hepatitis B-Coinfektion. Ein ähnlicher Trend zeigte sich auch für die rechte Hand, eine Signifikanz wurde jedoch nicht erreicht.

IV.II. Die neuropsychologischen Tests

IV.II.1. Ergebnisse des Grooved Pegboard Tests für die dominante und die nicht-dominante Hand

In der folgenden Tabelle werden die Ergebnisse des Grooved Pegboard Tests dargestellt:

	Anzahl	GPT dominat (Sek.)		GPT nicht-dominant (Sek.)	
		Mittelwert	St.abw.	Mittelwert	St.abw.
HIV+ HBV+	247	71,61134	17,28794	78,53036	22,28105
HIV+ HBV-	247	70,13360	16,83548	76,08502	20,21422
HIV+ HCV+	40	67,72500	12,00852	74,22500	13,68039
HIV+ HCV-	40	70,72500	19,98844	76,42500	24,59924

Tab. 16: Ergebnisse des Grooved Pegboards Test für die dominante und die nicht- dominante Hand

Der p-Wert für den Grooved Pegboard Test ist der folgenden Tabelle zu entnehmen:

	GPT dominant		GPT non-dominant	
	U-Wert	p-Wert	U-Wert	p-Wert
HIV+ HBV+ Versus HIV+ HBV-	27989,50	0,112885	28003,50	0,114903
HIV+ HCV+ Versus HIV+ HCV-	785,50	0,889034	752,50	0,647622

Tab. 12: Signifikanzprüfung für den GP-Test

Für den Grooved Pegboard Test wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Kollektiven ermittelt. Der Einfluss einer Hepatitis-Coinfektion lässt sich demnach mittels dieser Untersuchung nicht erfassen.

IV.II.2. Die Erfassung der formal-lexikalischen und semantisch-kategoriellen Wortflüssigkeit

Die Ergebnisse der formal-lexikalischen Wortflüssigkeitsuntersuchung sehen wie folgt aus:

	Anzahl	Formal-lexikalische Wortflüssigkeit (Prozentrang)	
		Mittelwert	Std.abw.
HIV+ HBV+	247	37,55466	25,67108
HIV+ HBV-	247	39,38057	28,64162
HIV+ HCV+	40	35,05	24,70747
HIV+ HCV-	40	35,325	25,08180

Tab. 18: Ergebnisse der Erfassung der formal-lexikalischen Wortflüssigkeit

Die Ergebnisse der formal-lexikalischen Wortflüssigkeit werden als Prozentrang ausgedrückt. Mit Werten zwischen 35 - 40% befindet sich der Mittelwert für alle Gruppen im unteren Normbereich.

In der Kategorie semantisch-kategorielle Wortflüssigkeit wurden folgende Werte erreicht:

	Anzahl	Semantisch-kategorielle Wortflüssigkeit (Prozentrang)	
		Mittelwert	St. abw.
HIV+ HBV+	247	55,55466	29,88241
HIV+ HBV-	247	55,48178	31,46980
HIV+ HCV+	40	60,775	28,5679
HIV+ HCV-	40	43,05	30,63

Tab. 19: Ergebnisse der Untersuchung der semantisch-kategorielle Wortflüssigkeit

Wie man der Tabelle entnehmen kann, lag der errechnete Mittelwert für die Untersuchung der semantische-kategoriellen Wortflüssigkeit mit 55 - 60% im mittleren Normbereich. Lediglich in der HIV-positiven Gruppe ohne Hepatitis C-Coinfektion, war dieser mit 43% deutlich geringer als in allen übrigen Gruppen.

Im statistischen Signifikanztest wurden folgende Werte erreicht:

	Formal-lexikalische Wortflüssigkeit		Semantisch-kategorielle Wortflüssigkeit	
	U-Wert	p-Wert	U-Wert	p-Wert
HIV+ HBV+ Versus HIV+ HBV-	30362,50	0,928675	30278,00	0,927465
HIV+ HCV+ Versus HIV+ HCV-	784,50	0,881436	517,50	**0,006561**

Tab. 20: Signifikanzprüfung für die Untersuchung der formal-lexikalischen und semantisch-kategoriellen Wortflüssigkeit

Wie man der Zahlentafel entnehmen kann, wurde mittels der Untersuchung der formal-lexikalischen Wortflüssigkeit kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen gefunden.

Die HIV-Patientengruppe mit HCV-Coinfektion erreichte signifikant bessere Werte in der Untersuchung der semantische-kategoriellen Wortflüssigkeit. Hier spielt möglicherweise das Bildungsniveau eine Rolle.

IV.III. Zusammenfassung der Ergebnisse

Mittels ausgewählter neurophysiologischer Untersuchungen lassen sich zwischen HIV/Hepatitis-coinfizierten Patienten und „rein“ HIV-Infizierten

signifikante Unterschiede im Bereich der neurokognitiven Fähigkeiten feststellen.

In der vorliegenden Arbeit wurden signifikante Unterschiede zwischen den HCV-coinfizierten und den HIV-monoinfizierten in Hinblick auf 3 Parameter der neurophysiologischen Testung ermittelt. So war in der Coinfizierten Gruppe die Kontraktionszeit sowohl der rechten wie auch der linken Hand signifikant länger und die MRAM-Frequenz rechts signifikant geringer als in der entsprechenden Gruppe ohne HCV-Infektion.

Für das HIV-Patientenkollektiv mit einer HBV-Infektion konnte eine Signifikant lediglich für die Kontraktionszeit der linken Hand gefunden werden.

In der Testung der semantischen Wortflüssigkeit erreichte das HCV-Coinfizierte HIV-Kollektiv hingegen signifikant bessere Werte als die entsprechende HIV-positive Kontrollgruppe ohne HCV-Infektion.

V. Diskussion

Mehrere Jahrzehnte leben wir mittlerweile mit dem Wissen um das HI-Virus. Einen Wendepunkt in der HIV-Geschichte stellte die Einführung der modernen antiretroviralen Therapie dar. Die HAART hat den Verlauf einer HIV-Infektion deutlich verändert. Längere Überlebenszeiten der HIV-Infizierten stellen Ärzte und Forscher vor die Notwendigkeit der Auseinandersetzung mit typischen Begleiterkrankungen. Aufgrund ähnlicher Übertragungswege stellen Coinfektionen mit HBV sowie HCV unter HIV-Infizierten ein besonderes Problem dar.

Wie wirkt sich eine Coinfektion mit Hepatitisviren auf die neurokognitive Funktion von HIV-Infizierten aus?

In Rahmen der HCV-Infektion werden bei rund 33% der Infizierten neurokognitive Einschränkungen beobachtet (Forton et al., 2002; Hilsabeck et al., 2002). Die Ätiologie dieser Veränderungen ist noch nicht vollständig geklärt. Es häufen sich jedoch Hinweise, dass sie ähnlich wie bei der HIV- Infektion, direkt Folgen der viralen Infektion sind (Wilkinson et al., 2009).

Keine direkte Auswirkung auf die neurokognitive Fähigkeiten wird dagegen dem HB-Virus zugeschrieben. Polyneuropathien und das Guillan-Barré-Syndrom werden zwar bei Infizierten häufiger beobachtet, was allerdings Folge immunolgischer Vorgänge zu sein und weniger auf der direkten Wirkung des Virus zu beruhen scheint.

Kann man daraus schließen, dass auch bei HIV-Infizierten eine Coinfektion mit dem HB-Virus keine Auswirkung auf die neurokognitive Domäne hat? Oder lässt sich so ein Effekt entsprechenden Patienten doch verzeichnen?

Führt das Vorhandensein zweier Erreger, die einen negativen Effekt auf die neurokognitive Leistung haben, zu einer stärkeren Beeinträchtigung dieser Leistung?

Ziel der vorliegenden Studie war es, diese Fragen zu beantworten.

Um Schlussfolgerungen über den Einfluss einer Coinfektion treffen zu können, wurden in der vorliegenden Arbeit die Ergebnisse ausgewählter Testverfahren von Hepatitis/HIV-coinfizierten Patienten mit HIV-monoinfizierten verglichen. Von großer Relevanz war es, mögliche Störfaktoren, die Einfluss auf den Ausgang der Untersuchung haben könnten, auszuschließen.

Die neurokognitive Leistung ist nicht nur altersabhängig, sondern hängt auch vor allem bei HIV-Infizierten von laborchemischen Parametern ab. Um diesem Sachverhalt gerecht zu werden, mussten die HIV-monoinfizierten den Coinfizierten in Hinblick auf diese Merkmale möglichst ähnlich sein.

Wie man der Abbildung 3 und 4 entnehmen kann, konnte im Hinblick auf die Zugehörigkeit zur Gruppe mit entsprechender CD4-Zellzahl für das HIV+HCV+ - Kollektiv eine 100%ige und für die HIV-Gruppe mit einer HBV-Infektion eine 99%ige Kongruenz erreicht werden.

Bezüglich des Parameters HI-Viruslast fällt der Vergleich zwischen den Patienten- und den Kontrollgruppen für beide Kollektive zwar weniger übereinstimmend aus, jedoch konnten auch hier nach statistischer Aufarbeitung keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden.

Der überwiegende Anteil der Patienten sowohl in der HIV-Gruppe mit HCV-Infektion wie auch im HIV-Patientenkollektiv mit einer HBV-Infektion gehörte der Gruppe mit einer niedrigen Viruslast an. Weder in der HCV-coinfizierten Gruppe noch in der entsprechenden Gruppe ohne Coinfektion fanden sich Patienten mit einer HI-Viruslast im 10^4-Bereich. In dem HIV+/HIV+ - sowie dem entsprechenden Patientenkollektiv ohne HBV-Infektion betrug der Anteil

wiederum nur 6%. Somit wiesen die meisten Patienten einen stabilen Immunstatus und eine gut supprimierte Plasmaviruslast auf.

Dieser Sachverhalt hat vermutlich einen entscheidenden Einfluss auf den Ausgang der Studie. Das Ausmaß der neurokognitiven Einschränkung hängt nämlich entscheidend vom Grad der Beeinträchtigung des Immunstatus ab (Heaton RK et al., 1995, Brew BJ, 2001). So konnte eine australische Studie, die überwiegend asymptomatische HIV-Infizierte eingeschlossen hat, keine relevanten Unterschiede bezüglich der neurokognitiven Leistung zwischen HIV-Patienten mit HCV-coinfektion und HIV-monoinfizierten feststellen (Thein et al., 2007).

Signifikante Unterschiede konnten wiederum Arbeiten mit einem überwiegenden Anteil an Patienten im fortgeschrittenen HIV-Stadium verzeichnen (Ryan et al., 2004; Cherner et al., 2005).

Weitere Faktoren, die in die Überlegung einbezogen werden sollten, sind die Dauer der HIV-Infektion, die Medikation sowie das Intervall zwischen der Hepatitisinfektion und dem Zeitpunkt der Erfassung der neurokognitiven Leistung. Relevant für den Ausgang der vorliegenden Studie könnte auch der Wert der hepatischen Parameter sein. So zeigte der Vergleich der Patientengruppen eine Signifikanz in Bezug auf den Wert der ASAT-Transaminase.In der HCV-coinfizierten Gruppe waren die Transaminasenwerte deutlich höher als in der entsprechenden Patientengruppe ohne HCV-Coinfektion. Möglich wäre es also, dass die gestörte Leberfunktion und die dadurch bedingte Enzephalopathie, einen bedeutenden Einfluss auf die Ergebnisse der Untersuchungen haben. Somit scheint in der vorliegenden Arbeit zumindest eine partielle Beeinflussung durch die hepatische Funktion möglich zu sein. Gegen eine überwiegend hepatische Genese der nachgewiesenen kognitiven Veränderungen sprechen der klinische Zustand der Patienten zum Zeitpunkt der Untersuchung, sowie die Werte der hier aufgeführten laborchemischen Parameter. Diese schließen nämlich schwere Leberfunktionsstörungen weitestgehend aus.

Da es in der Praxis nahezu unmöglich 2 Patienten zu finden, die bezüglich aller möglichen Störparameter identisch sind, wurden bei der Auswahl von HIV-positiven Vergleichspatienten 3 Hauptparameter herangezogen: das Alter, die CD4-Zellzahl sowie die Viruslast.

Für die Erfassung der neurokognitiven Leistung bei Coinfizierten und HIV-monoinfizierten wurden ausgewählte Testverfahren angewandt. Die Beurteilung der motorischen Fähigkeiten erfolgte mittels der motorischen Testserie nach Arendt et al. Die Präzision sowie die Schnelligkeit der Bewegungsabläufe sind Domänen des Grooved Pegboard Tests. Im Wortflüssigkeitstest erfolgte die Erfassung der verbalen Leistungsfähigkeit. Alle hier aufgelisteten Untersuchungen sind dazu geeignet, den neurokognitiven Status der Patienten zu ermitteln (Arendt et al., 1989; Trites RL, 1989; Welsh et al., 1991; Reitan et al., 1992; Aschenbrenner et al., 2000).

Sämtliche in der Studie betrachteten Tests wurden zuverlässig durchgeführt und erbrachten reproduzierbare Ergebnisse. Da es sich jedoch nur um eine Auswahl von möglichen Untersuchungen zur Erfassung der neuromotorischen und neuropsychologischen Leistung handelt, müssen einige Aussagen unter Vorbehalt getroffen werden. Dies trifft vor allem auf die Ausführungen zur neuropsychologischen Leistung der Patienten zu. So umfasst die Neurokognition viele andere Domänen, auf die in der vorliegenden Arbeit nicht eingegangen wurde.

In den motorischen Untersuchungen erreichte die HIV-Patientengruppe mit einer HCV-Infektion signifikant schlechtere Werte als HIV-positive Kontrolgruppe. Es konnte gezeigt werden, dass die Kontraktionszeit der schnellstmöglichen Zeigefingerextensionen der rechten und linken Hand signifikant langsamer als in der entsprechenden HIV-Gruppe ohne HCV-Coinfektion war. Auch die Frequenz schnellstmöglicher, willkürlicher, alternierender, Zeigefingerbewegungen der rechten Hand war signifikant geringer.

Keine relevanten Unterschiede wurden dagegen im Hinblick auf die Messgröße „Reaktionszeit“ festgestellt, was darauf schließen lässt, dass sich jener Parameter zur Erfassung des Einflusses einer Hepatitis C-Coinfektion nicht eignet.

Das Gleiche trifft für den Grooved Pegboard Test zu.

Zahlreiche Studiengruppen untersuchten den Einfluss einer HCV - Coinfektion auf die neurokognitive Leistung von HIV-Patienten (Ryan et al., 2004; von Giesen et al., 2004; Cherner et al., 2005; Clifford el., 2005; Morgello S et al., 2005; Richardson JL et al., 2005; Parsons TD et al., 2006; Thein et al., 2007; Arronow et al., 2008; Falide Garrido et al., 2009). Lediglich die australische Studie von Thein konnte keine relevanten Unterschiede zwischen Coinfizierten und Monoinfizierten herstellen (Thein et al., 2007). Alle anderen Arbeiten verzeichneten eine stärkere Beeinträchtigung neuropsychologischer Funktion unter Coinfizierten.

Unklar scheint jedoch, welche Domänen der Neurokognition tatsächlich betroffen sind.

Die Arbeit von Hinkin beschreibt eine signifikante Beeinflussung der Lernfähigkeit (Hinkin et al., 2008), eine spanische Studiengruppe um Falide Garrido verzeichnete eine relevante Beeinträchtigung des visuellen Gedächtnisses (Falide Garrido et al., 2009), eine Arbeit von Ryan (Ryan et al., 2004) wiederum ergab signifikante Unterschiede zwischen Co- und Monoinfizierten im Hinblick auf die Exekutivfunktionen.

In der vorliegenden Arbeit konnte eine Beeinträchtigung im motorischen Bereich festgestellt werden. Eine signifikante motorische Verlangsamung wurde auch in einer früheren Studie der Arbeitsgruppe Arendt für HCV-Coinfizierte beschrieben (von Giesen et al., 2004).

Die oben genannte Arbeit befasste sich ebenfalls mit der Auswirkung einer HCV-Coinfektion auf die neurokognitive Ebene von HIV-Patienten. Dazu

wurden HIV-, HCV-Monoinfizierte sowie HIV/HCV-Coinfizierte einer neuropsychologischen sowie elektrophysiologischen Testung unterzogen. Die Ergebnisse jener Untersuchungen wurden mit den Ergebnissen gesunder Probanden verglichen. Keine relevanten Unterschiede konnten im Hinblick auf die neuropsychologischen Parameter verzeichnet werden, was auch die vorliegende Studie bestätigt hat. Signifikante Unterschiede wurden dagegen im motorischen Bereich festgestellt. So war die Frequenz schneller alternierender Fingerkontraktionen der rechten Hand niedriger, und die Kontraktionszeit beider Hände in allen 3 Gruppen langsamer als bei gesunden Probanden.

Relevante Unterschiede konnten jedoch zwischen den Patientengruppen nicht ermittelt werden. Von Giesen et al. folgerten, dass sich diese Parameter zwar zur Erfassung einer neurokognitiven Beeinträchtigung in Rahmen einer Infektion mit HCV oder HIV eignen, jedoch nicht der Diskriminierung zwischen Mono- und Coinfizierten dienen. Lediglich im Hinblick auf die Reaktionszeit konnten zwischen den Mono- und Coinfizierten signifikante Unterschiede gefunden werden, was darauf schließen ließ, dass sich dieser motorische Parameter besonders zur Erfassung einer neurokognitiven Beeinträchtigung in Rahmen einer Coinfektion eignet, was zuvor schon die Studie von Martin et al postuliert hatte (Martin et al., 2004).

Diese Aussage konnte die vorliegende Arbeit nicht bestätigen. Zwar wurde auch hier gezeigt, dass die Coinfektion besonders die motorischen Fähigkeiten von Patienten negativ beeinflusst, anders jedoch als in der Arbeit von von Giesen et al. und der Arbeit von Martin et al., war in der vorliegenden Arbeit die Reaktionszeit zwischen den Mono- und Coinfizierten Patienten nicht signifikant verändert.

Signifikante Unterschiede wurden wiederum in Hinblick auf die Frequenz schneller alternierender Fingerkontraktionen der rechten Hand, sowie die Kontraktionszeit beider Hände verzeichnet.

Verantwortlich für die diskrepanten Ergebnisse können zahlreiche Faktoren sein, z.B.: die Altersstruktur der Patientenpopulation oder das Ausmaß der

Immunsuppression. Möglich wäre es ebenso, dass das Vorhandensein und die Art der antiretroviralen Therapie, sowie die Dauer der Infektion hier entscheidend sind.

Zahlreiche Studien bestätigten jedoch, dass unter der antiretroviralen Therapie, eine Abnahme der neurokognitiven Beeinträchtigung erfolgt (Arendt et al., 1992; Sacktor et al., 1999; Arendt et al., 2001; von Giesen et al., 2002). Die Arbeit von Parsons et al. zeigte sogar, dass sich unter der HAART die Funktion soweit bessert, dass überhaupt keine relevanten Unterschiede zwischen Coinfizierten und HIV-monoinfizierten mehr feststellbar sind (Parsons et al., 2006).

Um eine genaue Aussage bezüglich der neurokognitiven Veränderungen zu treffen, wäre es erforderlich, eine Langzeitstudie durchzuführen. Die vorliegende Arbeit und auch die Studie von von Giesen et al. haben den Charakter einer Querschnittstudie.

Übereinstimmend mit der Arbeit von von Giesen et al. wurden für den formallexikalischen Wortflüssigkeitstest keine signifikanten Unterschiede gefunden. Zur einer ähnlichen Schlussfolgerung kam auch eine amerikanische Studie, nach der das HCV die Aufmerksamkeit und die Wortflüssigkeit nicht zu beeinträchtigen scheint (Cherner et al., 2005). Auch viele andere Arbeiten konnten, im neuropsychologischen Bereich, keine signifikante Unterschiede verzeichnen, wobei der Trend zur einer größeren neurokognitiven Beeinträchtigung in der Gruppe der Coinfizierten deutlich war (von Giesen et al., 2004; Ryan et al., 2004; Perry et al., 2005).

Somit beeinflusst HCV offensichtlich vor allem die feinmotorischen Leistungen negativ.

Im neuropsychologischen Teil, erreichte in der vorliegenden Arbeit die HCV/HIV-Coinfizierte Gruppe in der Untersuchung der semantischen Wortflüssigkeit, signifikant bessere Werte als das HIV-positive Kollektiv ohne Coinfektion. Viele Studien zeigten jedoch, dass sich häufig keine relevanten Unterschiede zwischen Mono- und Coinfizierten im Hinblick auf die

neuropsychologischen Untersuchungen verzeichnen lassen (Hilsabeck et al., 2003; von Giesen et al., 2004; Perry et al., 2005; Thein et al., 2008). Die Arbeiten, die wiederum so einen Effekt aufweisen konnten, zeigten eine Beeinträchtigung in der Gruppe der Coinfizierten (Letendre et al., 2002; Cherner et al., 2005).

Für das abweichende Ergebnis könnte möglicherweise das Bildungsniveau der Kollektive verantwortlich sein. Bei fehlenden Angaben zum Bildungsstatus, war eine entsprechende Prüfung jedoch nicht möglich.

Im Gegensatz zum HC-Virus konnte für den HB-Virus kein eindeutiger Effekt auf die neurokognitive Leistung festgestellt werden. Lediglich die Kontraktionszeit der linken Hand war signifikant langsamer als die der HIV-positiven Gruppe ohne HBV-Infektion. In allen anderen Untersuchungen konnten keine relevanten Unterschiede festgestellt werden. Ein Einfluss des HB-Virus auf die neurokognitive Funktion ist aus der vorliegenden Arbeit somit nicht ersichtlich. In der internationalen Literatur wurden keine Arbeiten, die sich mit dieser Fragestellung befassen, gefunden. Somit ist eine Gegenüberstellung mit anderen Studien nicht möglich.

Aus der vorliegenden Arbeit geht hervor, dass HCV-Coinfizierte Patienten eine stärkere Beeinträchtigung der motorischen Funktion als HIV-Monoinfizierte haben. Folglich bedürfen diese einer strengeren Überwachung sowie geeigneter Therapien. Nur so kann, angesichts der in der HAART-Ära deutlich besseren Lebenserwartung, auch eine angemessene Lebensqualität erreicht werden.

Festzuhalten bleibt ebenfalls, dass unter der antiretroviraler Therapie zwar eine Besserung der psychomotorischen Verlangsamung verzeichnet werden kann, der positive Einfluss der HAART jedoch im neurokognitiven Bereich weniger ersichtlich ist als in andern Bereichen, z.B. sinkende Prävalenz von opportunistischen Infektionen bei HIV-Infizierten (Dore et al., 1999). Somit bleiben die Auswirkungen des Virus auf das zentrale Nervensystem weiterhin ein relevantes klinisches Problem (Sacktor et al., 2002).

VI. Zusammenfassung

Das Ziel der vorliegenden Arbeit bestand darin, den Einfluss einer Hepatitis-Virus-Coinfektion auf neurokognitive Fähigkeiten von HIV-Infizierten zu untersuchen. Der Untersuchungsausgang ausgewählter Testverfahren sollte zwischen Hep/HIV-coinfizierten und rein HIV-Infizierten verglichen werden, um eine Aussage über den Effekt einer Hepatitis-Virus-Coinfektion auf den neurokognitiven Status HIV-Infizierter treffen zu können.

Aus der Datenbank der HIV-Ambulanz der neurologischen Klinik des Universitätsklinikums in Düsseldorf wurden 40 HCV/HIV- sowie 247 HBV/HIV-Patienten, die für die Fragestellung geeignet waren, ausgesucht und in die Studie eingeschlossen. Um lediglich den Einfluss einer Hepatitis-Virus-Coinfektion zu ermitteln und die Auswirkung vieler möglicher Störfaktoren auf den Untersuchungsausgang auszuschließen, war es erforderlich, für jede Patientengruppe eine HIV-positive Kontrollgruppe zu bilden. Zu diesem Zweck wurde aus der Datenbank für jeden Patienten ein Kontrollpatient ausgesucht, der den Patienten in Bezug auf Alter, CD4-Zellzahl und Viruslast möglichst ähnlich war.

Die in den jeweiligen Patientengruppen erzielten Untersuchungsergebnisse wurden anschließend verglichen und entsprechende Signifikanztests durchgeführt.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen, dass sich mittels bestimmter Untersuchungsverfahren, der Einfluss einer Hepatitisvirusinfektion auf die neurokognitive Funktionalität nachweisen lässt. Vor allem für die HCV/HIV-Patientengruppe wurden in den motorischen Tests signifikante Unterschiede im Vergleich zur HIV-positiven Gruppe ohne HCV-Infektion festgestellt. Die Kontraktionszeit der rechten und der linken Hand war in der HCV-coinfizierten Patientengruppe signifikant langsamer als in dem entsprechenden HIV-Kollektiv ohne Coinfektion.

Des Weiteren wiesen HCV-Coinfizierte eine geringere Frequenz der schnellstmöglichen, willkürlichen, alternierenden Zeigefingerkontraktionen der rechten Hand auf.

Die Studienergebnisse weisen darauf hin, dass motorische Fähigkeiten von HCV-coinfizierten (HIV+HCV+) stärker beeinträchtigt sind als die von HIV-monoinfizierten.

Ein wesentlicher Einfluss der HBV-Coinfektion auf den neurokognitiven Status von HIV-monoinfizierten ist aus der vorliegenden Arbeit nicht ersichtlich.

Übereinstimmend mit der internationalen Literatur wurde in der vorliegenden Arbeit gezeigt, dass die motorischen Leistungen von HIV/HCV-coinfizierten stärker beeinträchtigt sind als die der HIV-monoinfizierten.

VII.Literaturverzeichnis

A

Acharya JN, Pacheco VH

„Neurologic complications of hepatitis C.", Neurologist 2008 May; 14(3): 151 - 6

Alberti A, Chemello L, Cavalletto D, Tagger A, Dal Canton A, Bizzaro N, Tagariello G, Ruol A

„Antibody to hepatitis C virus and liver disease in volunteer blood donors.", Ann Intern Med. 1991 Jun 15;114(12): 1010 -2

Alpa M, Ferrero B, Cavallo R, Naretto C, Menegatti E, Di Simone D, Napoli F, La Grotta R, Rossi D, Baldovino S, Sena LM, Roccatello D

„Anti-neuronal antibodies in patients with HCV-related mixed cryoglobulinemia.", Autoimmun Rev. 2008 Oct; 8 (1): 56 - 8. Epub 2008

Alter MJ

„Epidemiology of hepatitis C.", Hepatology 26 (Suppl 1), S. 62 - 65, 1997.

Alter MJ, Kruszon-Moran D, Nainan OV, McQuillan GM, Gao F, Moyer LA, Kaslow RA, Margolis HS

„The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1988 through 1994.", N Engl J Med, 341, 556 – 562, 1999.

Antinori A, Arendt G, Becker JT, Brew BJ, Byrd DA, Cherner M, Clifford DB, Cinque P, Epstein LG, Goodkin K, Gisslen M, Grant I, Heaton RK, Joseph J, Marder K, Marra CM, McArthur JC, Nunn M, Price RW, Pulliam L, Robertson KR, Sacktor N, Valcour V, Wojna VE

„Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders.“, Neurology 2007 Oct 30; 69(18): 1789-99. Epub 2007 Oct 3.

Anzala OA, Nagelkerke NJ, Bwayo JJ, Holton D, Moses S, Ngugi EN, Ndinya-Achola JO, Plummer FA

„Rapid progression to disease in African sex workers with human immunodeficiency virus type 1 infection.“, J Infect Dis. 1995 Mar; 171(3): 686 - 9. Erratum in: J Infect Dis 1996 Jun; 173 (6): 1529

Arendt G, Hefter H, Elsing C, Neuen-Jakob E, Strohmeyer G, Freund HJ

„New electrophysiological findings on the incidence of brain involvement in clinically and neurologically asymptomatic HIV infections.”, EEG EMG Z Elektroenzephalogr Elektromyogr Verwandte Geb. 1989 Dec; 20 (4): 280 - 7

Arendt G, Hefter H, Hoemberg V, Nelles HW, Elsing C, Freund HJ

„Early abnormalities of cognitive event-related potentials in HIV-infected patients without clinically evident CNS deficits.”, Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl. 1990; 41: 370 - 80

Arendt G, Hefter H, Elsing C, Strohmeyer G, Freund HJ

„Motor dysfunction in HIV-infected patients without clinically detectable central-nervous deficit.”, J Neurol. 1990 Oct; 237 (6): 362 - 8

Arendt G, Hefter H, Buescher L, Hilperath F, Elsing C, Freund HJ

„Improvement of motor performance of HIV-positive patients under AZT therapy.“, Neurology. 1992 Apr; 42 (4): 891 - 6

Arendt G, Hefter H, Neuen-Jacob E, Wist S, Kuhlmann H, Strohmeyer G, Freund HJ

„Electrophysiological motor testing, MRI findings and clinical course in AIDS patients with dementia.”, J Neurol. 1993 Jul; 240 (7): 439 - 45

Arendt G, Hefter H, Hilperath F, von Giesen HJ, Strohmeyer G, Freund HJ

„Motor analysis predicts progression in HIV-associated brain disease.”, J Neurol Sci. 1994 May; 123 (1-2): 180 - 5

Aronow HA, Weston AJ, Pezeshki BB, Lazarus TS

„Effects of coinfection with HIV and hepatitis C virus on the nervous system.”, AIDS Read. 2008 Jan; 18 (1): 43 - 8

Aschenbrenner A, Tucha O, Lange K

„RWT Regensburger Wortflüssigkeits-Test. Handanweisung“, Hogrefe Verlag, Göttingen (2000).

Aylward EH, Henderer JD, McArthur JC, Brettschneider PD, Harris GJ, Barta PE, Pearlson GD

„Reduced basal ganglia volume in HIV-1-associated dementia: results from quantitative neuroimaging.”, Neurology. 1993 Oct; 43 (10): 2099 - 104

B

Backmund M, Meyer K, Wachtler M, Eichenlaub D

Hepatitis C virus infection in injection drug users in Bavaria: risk factors for seropositivity. Eur J Epidemiol 18 (6), 563 - 8, 2003

Barré-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, Nugeyre MT, Chamaret S, Gruest J, Dauguet C, Axler-Blin C, Vézinet-Brun F, Rouzioux C, Rozenbaum W, Montagnier L

„Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). 1983.", Rev Invest Clin. 2004 Mar - Apr; 56 (2): 126 - 9

Benhamou Y, Bochet M, Di Martino V, Charlotte F, Azria F, Coutellier A, Vidaud M, Bricaire F, Opolon P, Katlama C, Poynard T

„Liver fibrosis progression in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfected patients. The Multivirc Group.", Hepatology. 1999 Oct; 30 (4):1054 - 8

Berger JR, Levy RM

„The neurologic complications of human immunodeficiency virus infection.", Med Clin North Am. 1993 Jan; 77 (1): 1 - 23

Berger JR, Nath A

„HIV dementia and the basal ganglia.", Intervirology. 1997; 40 (2-3): 122 - 31

Berger JR, Arendt G

„HIV dementia: the role of the basal ganglia and dopaminergic systems.", J Psychopharmacology. 2000; 14 (3): 214 - 21

Biggar RJ, Goedert JJ, Hoofnagle J

„Accelerated loss of antibody to hepatitis B surface antigen among immunodeficient homosexual men infected with HIV.", N. Eng. J. Med. (1987), 316: 630 - 631

Bodsworth NJ, Cooper DA, Donovan B

„The influence of human immunodeficiency virus type 1 infection on the development of the hepatitis B virus carrier state.", J Infect Dis. 1991 May; 163 (5): 1138 - 40

Bornstein RA

„Normative data on selected neropsychological measures from a nonclinical sample.", Journal of Clinical Psychology, 41, 651 - 659, 1985.

Brew BJ

„Markers of AIDS dementia complex: the role of cerebrospinal fluid assays.", AIDS. 2001 Sep 28; 15 (14): 1883 - 4

Brew BJ

„Evidence for a change in AIDS dementia complex in the era of highly active antiretroviral therapy and the possibility of new forms of AIDS dementia complex.", AIDS. 2004 Jan 1; 18 Suppl 1: S. 75 - 8. Review.

Brook MG, Jones K, Dale AW, Miller RF

„Management of HIV and hepatitis B or C co-infection in 15 HIV treatment centres Disparity between protocols and practise.", Int J STD AIDS. 2003 Jul; 14 (7): 469 - 72

Budka H, Costanzi G, Cristina S, Lechi A, Parravicini C, Trabattoni R, Vago L

„Brain pathology induced by infection with the human immunodeficiency virus (HIV). A histological, immunocytochemical, and electron microscopical study of 100 autopsy cases.", Acta Neuropathol. 1987; 75 (2): 185 - 98

Budka H

„Cerebral pathology in AIDS: a new nomenclature and pathogenetic concepts." Curr Opin Neurol Neurosurg. 1992 Dec; 5 (6): 917 - 23. Review.

Bush C, Nagabhairu L, Markowitz M, et al.

„Changes in HC viral load in HIV patients during HAART therapy and after therapyfailure.", In Program and Abstracts of the 6 th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Chicago, 1999; 192.

Butters N, Grant I, Haxby J, Judd LL, Martin A, McClelland J, Pequegnat W, Schacter D, Stover E

„Assessment of AIDS-related cognitive changes: recommendations of the NIMH Workshop on Neuropsychological Assessment Approaches.„, J Clin Exp Neuropsychol. 1990 Dec; 12 (6): 963 - 78. Review.

C

Cameron DW, Heath-Chiozzi M, Danner S, Cohen C, Kravcik S, Maurath C, Sun E, Henry D, Rode R, Potthoff A, Leonard J

„Randomised placebo-controlled trial of ritonavir in advanced HIV-1 disease.", The Advanced HIV Disease Ritonavir Study Group. Lancet 1998; 351: 543 – 549

Caniatti LM, Tugnoli V, Eleopra R, Tralli G, Bassi R, De Grandis D
„Cryoglobulinemic neuropathy related to hepatitis C virus infection." Clinical, laboratory and neurophysiological study. J Peripher Nerv Syst.1996; 1 (2): 131 - 8

Carmo RA, Guimarães MD, Moura AS, Neiva AM, Versiani JB, Lima LV, Freitas LP, Rocha MO

„The influence of HCV coinfection on clinical, immunological and virological responses to HAART in HIV-patients.", Braz J Infect Dis. 2008 Jun; 12 (3): 173 - 9

Carne CA, Tedder RS, Smith A, Sutherland S, Elkington SG, Daly HM, Preston FE, Craske J

„Acute encephalopathy coincident with seroconversion for anti-HTLV-III.", Lancet. 1985 Nov 30; 2 (8466): 1206 - 8

Carr JK, Salminen MO, Albert J, Sanders-Buell E, Gotte D, Birx DL, et al.

„Full genome sequences of human immunodeficiency virus type 1 subtypes G and A/G intersubtype recombinants.", Virology. 1998 Jul 20; 247 (1): 22 - 31

Cherner M, Letendre S, Heaton RK, Durelle J, Marquie-Beck J, Gragg B, Grant I; HIV Neurobehavioral Research Center Group

„Hepatitis C augments cognitive deficits associated with HIV infection and methamphetamine.", Neurology. 2005 Apr 26; 64 (8): 1343 - 7

Cherner M, Letendre S, Heaton RK, Durelle J, Marquie-Beck J, Gragg B, Grant I; HIV Neurobehavioral Research Center Group

„Hepatitis C augments cognitive deficits associated with HIV infection and methamphetamine.", Neurology. 2005 Apr 26; 64 (8): 1343 - 7

Child CG, Turcotte JG.

„Surgery ans portal hypertension. In: The liver an portal hypertension. Edited by CG Child.", Philadelphia: Saunders 1964: 50-64.

Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M

„Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome.", Science. 1989 Apr 21; 244 (4902): 359 - 62

Clapham PR, McKnight A

„Cell surface receptors, virus entry and tropism of primate lentiviruses.", J Gen Virol. 2002 Aug; 83 (Pt 8): 1809 - 29

Clifford DB, Yang Y, Evans S

„Neurologic consequences of hepatitis C and human immunodeficiency virus coinfection.", J Neurovirol. 2005; 11 Suppl 3: 67 - 71. Review.

Clifford DB, Evans S, Yang Y, Acosta EP, Goodkin K, Tashima K, Simpson D, Dorfman D, Ribaudo H, Gulick RM

„Impact of efavirenz on neuropsychological performance and symptoms in HIV-infected individuals.", Ann Intern Med. 2005 Nov 15; 143(10):714-21.

Colin JF, Auperin A, Benhamou JP, Casals-Hatem D, Degott C, Erlinger S, Loriot MA, Marcellin P, Martinot-Peignoux M, Pham BN, Valla D

„Influence of human immunodeficiency virus infection on chronic hepatitis B in homosexual men.", Hepatology (1999), 29: 1306 – 1310

Cornberg M, Protzer U, Dollinger MM, Petersen J, Wedemeyer H, Berg T, Jilg W, Erhardt A, Wirth S, Schirmacher P, Fleig WE, Manns MP

„Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virus-(HBV-)Infektion.", „Upgrade" der Leitlinien, AWMF-Register-Nr.: 021/011, Z. Gastroenterol. 45: 1-50, 2007.

Cornblath DR, McArthur JC, Kennedy PG, Witte AS, Griffin JW

„Inflammatory demyelinating peripheral neuropathies associated with human T-cell lymphotropic virus type III infection.", Ann Neurol. 1987 Jan; 21(1): 32 – 40

Corrucci M, Lepri AN, Pezzotti P, Phillips AC, Rezza G

„Coinfection of hepatitis C virus with human immunodeficiency vius and progressen ti AIDS.", Italian Seroconversion Study, J. Inf. Dis, 172: 1503-1508, 1995.

Czeschinski PA, Binding N, Witting U

„Hepatitis A and hepatitis B vaccinations: immunogenicity of combined vaccine and of simultaneously or separately applied single vaccines.", Vaccine. 2000 Jan 6; 18 (11-12): 1074 - 80

D

Dalgleish AG, Beverley PC, Clapham PR, Crawford DH, Greaves MF, Weiss RA

„The CD4 (T4) antigen is an essential component of the receptor for the AIDS retrovirus.", Nature. 1984 Dec 20 - 1985 Jan 2; 312 (5996): 763 - 7

Dane DS, Cameron CH, Briggs M

„Virus-like particles in serum of patients with Australia-antigen-associated hepatitis.", Lancet. 1970 Apr 4; 1 (7649): 695 - 8

Day JJ, Grant I, Atkinson JH, Brysk LT, McCutchan JA, Hesselink JR, Heaton RK, Weinrich JD, Spector SA, Richman DD

„Incidence of AIDS dementia in a two-year follow-up of AIDS and ARC patients on an initial phase II AZT placebo-controlled study: San Diego cohort.", J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 1992 Winter; 4 (1): 15 – 20

Delwaide J, Bourgeois N, Gérard C, De Maeght S, Mokaddem F, Wain E, Bastens B, Fevery J, Géhénot M, Le Moine O, Martinet JP, Robaeys G, Servais B, Van Gossum M, Van Vlierberghe H; Belgian Association for the Study of the Liver (BASL).

„Treatment of acute hepatitis C with interferon alpha-2b: early initiation of treatment is the most effective predictive factor of sustained viral response.", Aliment Pharmacol Ther. 2004 Jul 1;20(1):15-22.

Di Bisceglie AM

„Preventive strategies for chronic liver disease.", Am Fam Physician. 2001 Nov 1; 64 (9): 1515 - 6

Dieperink E, Willenbring M, Ho SB

„Neuropsychiatric symptoms associated with hepatitis C and interferon alpha: A review.", Am J Psychiatry. 2000 Jun; 157 (6): 867 - 76

Dimitrakopoulos A, Takou A, Haida A, et al.

„The prevalence of hepatitis B and CC in HIV-positive Greek patients: Relationship to survival of deceased AIDS Patients.", J Infection 2000; 40: 127 - 131

Doranz BJ, Rucker J, Yi Y, Smyth RJ, Samson M, Peiper SC, Parmentier M, Collman RG, Doms RW

„A dual-tropic primary HIV-1 isolate that uses fusin and the beta-chemokine receptors CKR-5, CKR-3, and CKR-2b as fusion cofactors.", Cell. 1996 Jun 28; 85 (7): 1149 - 58

Dore GJ, Correll PK, Li Y, Kaldor JM, Cooper DA, Brew BJ

„Changes to AIDS dementia complex in the era of highly active antiretroviral therapy.", AIDS. 1999 Jul 9; 13 (10): 1249 - 53

Dore GJ, McDonald A, Li Y, Kaldor JM, Brew BJ; National HIV Surveillance Committee

„Marked improvement in survival following AIDS dementia complex in the era of highly active antiretroviral therapy.", AIDS. 2003 Jul 4; 17 (10): 1539 - 45

Dreesman J, Vogelsang E, Weber KA, Holscher J

„Surveillance of viral hepatitis in Lower Saxony for investigating risk factors: results and experiences from a regional public health project 1999 - 2001.", Gesundheitswesen 65 (11), 653 - 8, 2003.

Dunlop O, Bjørklund R, Bruun JN, Evensen R, Goplen AK, Liestøl K, Sannes M, Maehlen J, Myrvang B

„Early psychomotor slowing predicts the development of HIV dementia and autopsy-verified HIV encephalitis.", Acta Neurol Scand. 2002 Apr; 105 (4): 270 - 5

Dzik WH

„Technology for enhanced transfusion safety.", Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2005: 476 - 82. Erratum in: Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2006.

E

Embretson J, Zupancic M, Ribas JL, et al.

„Massive covert infection of helper T lymphocytes and macrophages by HIV during the incubation period of AIDS.", Nature 1993, 362: 359 - 62

Erhardt A, Sagir A, Guillevin L, Neuen-Jacob E, Häussinger D

„Successful treatment of hepatitis B virus associated polyarteritis nodosa with a combination of prednisolone, alpha-interferon and lamivudine.", J Hepatol. 2000 Oct; 33 (4): 677 - 83

Eskild A, Jensen F, Kittelsen P, Magnus P, Petersen G, Sohlberg C, Skaug K

„Hepatitis B antibodies in HIV positive homosexual men are associated with more rapid progression to AIDS.", AIDS (1992), 6: 571 - 4

Eyster ME, Diamondstone LS, Lien JM, Ehmann WC, Quan S, Goedert JJ

„Natural history of hepatitis C virus infection in multitransfused hemophiliacs: effect of coinfection with human immunodeficiency virus. The Multicenter Hemophilia Cohort Study.", J Acquir Immune Defic Syndr. 1993 Jun; 6 (6): 602 - 10

F

Failde Garrido JM, Rodríguez Alvarez M, López Castro J, Simón López MA

„Neuropsychological performance in patients with human inmunodeficiency (HIV) and hepatitis C virus (HCV) coinfection.", Neurologia. 2009 Apr; 24 (3): 154 - 9. Spanish.

Feldman JG, Minkoff H, Landesman S, Dehovitz J

„Heterosexual transmission of hepatitis C, hepatitis B, and HIV-1 in a sample of inner city women.", Sex Transm Dis. 2000 Jul; 27 (6): 338 - 42

Fischer F, Nauert T

„Nosocomial transfer of HBV and HCV by public health workers", Gesundheitswesen. 2003 Apr; 65 (4): 270 - 4. German.

Forton DM, Thomas HC, Murphy CA, Allsop JM, Foster GR, Main J, Wesnes KA, Taylor-Robinson SD

„Hepatitis C and cognitive impairment in a cohort of patients with mild liver disease.", Hepatology. 2002 Feb; 35 (2): 433 - 9

Forton DM, Thomas HC, Taylor-Robinson SD

„Central nervous system involvement in hepatitis C virus infection.", Metab Brain Dis. 2004 Dec; 19 (3-4): 383 - 91

Francki RIB, Fauquet CM, Knudson DL, Brown F

„Classification and nomenclature of viruses: Fifth report of the international comittee on taxonomy of viruses.", Arch. Virol. 1991; (suppl 2): 223

Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Gonçales FL Jr, Häussinger D, Diago M, Carosi G, Dhumeaux D, Craxi A, Lin A, Hoffman J, Yu J

„Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection.", N Engl J Med. 2002 Sep 26; 347(13): 975 - 82

Funke I, Hahn A, Rieber EB, Weiss E, Riethmüller G

„The cellular receptor CD4 of the human immunodeficiency virus is expressed on neurons and glial cells in human brain.", Journal of Experimental Medicine (1987) 165, 1230 - 5

G

Gallo RC

„Kaplan memorial lecture. The family of human lymphotropic retroviruses called HTLV: HTLV-I in adult T-cell leukemia (ATL), HTLV-II in hairy cell leukemias, and HTLV-III in AIDS.", Princess Takamatsu Symp. 1984; 15: 13 - 38

García-García JA, Romero-Gómez M, Girón-González JA, Rivera-Irigoin R, Torre-Cisneros J, Montero JL, González-Serrano M, Andrade RJ, Aguilar-Guisado M, Grilo I, Martín-Vivaldi J, Salmerón J, Caballero-Granado FJ, Macías J, Vergara-López S, Pineda JA; Grupo Andaluz para el Estudio de las Enfermedades Infecciosas (GAEI); Grupo Andaluz para el Estudio del Hígado (GAEH)

„Incidence of and factors associated with hepatocellular carcinoma among hepatitis C virus and human immunodeficiency virus coinfected patients with decompensated cirrhosis.", AIDS Res Hum Retroviruses. 2006 Dec; 22 (12): 1236 - 41

García-Samaniego J, Rodríguez M, Berenguer J, Rodríguez-Rosado R, Carbó J, Asensi V, Soriano V

„Hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients with chronic hepatitis C.", Am J Gastroenterol. 2001 Jan; 96 (1): 179 - 83

Garden GA, Budd SL, Tsai E, Hanson L, Kaul M, D'Emilia DM, Friedlander RM, Yuan J, Masliah E, Lipton SA

„Caspase cascades in human immunodeficiency virus-associated neurodegeneration.", J Neurosci. 2002 May 15; 22 (10): 4015 - 24

Garden GA

„Microglia in human immunodeficiency virus-associated neurodegeneration.", Glia. 2002 Nov; 40 (2): 240 - 51

Gerlach JT, Diepolder HM, Zachoval R, Gruener NH, Jung MC, Ulsenheimer A, Schraut WW, Schirren CA, Waechtler M, Backmund M, Pape GR

„Acute hepatitis C: high rate of both spontaneous and treatment-induced viral clearance.“, Gastroenterology. 2003 Jul;125(1):80-8.

Giesen HJ von, Köller H, Theisen A, Arendt G

„Therapeutic effects of nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors on the central nervous system in HIV-1-infected patients.”, J Acquir Immune Defic Syndr. 2002 Apr 1; 29 (4): 363-7.

Giesen HJ von, Heintges T, Abbasi-Boroudjeni N, Kücükköylü S, Köller H, Haslinger BA, Oette M, Arendt G

„Psychomotor slowing in hepatitis C and HIV infection.”, J Acquir Immune Defic Syndr. 2004 Feb 1; 35(2): 131 - 7

Giesen HJ von, Haslinger BA, Rohe S, Köller H, Arendt G

„HIV Dementia Scale and psychomotor slowing--the best methods in screening for neuro-AIDS.”, J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 2005 Spring; 17 (2): 185 - 91

Gilson R, Beecham M, Briggs M, Hawkins A, Kelly GE, McNally T, Ross E, Tedder RS, Waite J, Weller IV

„Interactions between HIV and hepatitis B virus in homosexual men: effects of the natural history of infection.”, AIDS (1997), 11: 571-4

Gochee PA, Powell EE, Purdie DM, Pandeya N, Kelemen L, Shorthouse C, Jonsson JR, Kelly B

„Association between apolipoprotein E epsilon4 and neuropsychiatric symptoms during interferon alpha treatment for chronic hepatitis C.", Psychosomatics. 2004 Jan - Feb; 45 (1): 49 – 57

Goodkin K, Wilkie FL, Concha M, Hinkin CH, Symes S, Baldewicz TT, Asthana D, Fujimura RK, Lee D, van Zuilen MH, Khamis I, Shapshak P, Eisdorfer C

„Aging and neuro-AIDS conditions and the changing spectrum of HIV-1-associated morbidity and mortality." Journal of clinical epidemiology, 54 Suppl 1: S35 - 43, 2001.

Gottlieb MS, Schroff R, Schanker HM, Weisman JD, Fan PT, Wolf RA, et al.

„Pneumocystis carinii pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men: evidence of a new acquired cellular immunodeficiency.", N Engl J Med. 1981 Dec 10; 305 (24): 1425 - 31

Graf M, Shao Y, Zhao Q, Seidl T, Köstler J, Wolf H, Wagner R

„Cloning and characterization of a virtually full-length HIV type 1 genome from a subtype B'-Thai strain representing the most prevalent B-clade isolate in China.„, AIDS Res Hum Retroviruses. 1998 Feb 10; 14 (3): 285 - 8

Graham NM, Hoover DR, Park LP, Stein DS, Phair JP, Mellors JW, Detels R, Saah AJ

„Survival in HIV-infected patients who have received zidovudine: comparison of combination therapy with sequential monotherapy and continued zidovudine monotherapy. Multicenter AIDS Cohort Study Group.", Ann Intern Med. 1996 Jun 15; 124 (12): 1031 - 8

Grant I, Atkinson JH

„Neuropsychiatric aspects of HIV infection and AIDS.", In: Sadock BJ, Sadock VA, editors. Comprehensive textbook of psychiatry. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; pp. 308 – 336, 1999

Gray F, Gherardi R, Scaravilli F

„The neuropathology of the acquired immune deficiency syndrome (AIDS). A review.", Brain. 1988 Apr; 111 (Pt 2): 245 - 66.

Greub G, Barregay M, Boggian K, Burgisser P, Erb P, Flepp M, Francioli P, Furrer H, Grob P, Hirschel B, Janin P, Ledegerber B, Perrin L, Piffaretti JC, Telenti A

„Clinical progression, survival, and immune recovery during antiretroviral therapy in patients with HIV-1 and hepatitis C virus coinfection. The Swiss HIV Cohort Study.", Lancet, 356: 1800 - 1805, 2000.

Guillevin L, Mahr A, Callard P, Godmer P, Pagnoux C, Leray E, Cohen P; French Vasculitis Study Group

„Hepatitis B virus-associated polyarteritis nodosa: clinical characteristics, outcome, and impact of treatment in 115 patients.„, Medicine (Baltimore). 2005 Sep; 84 (5): 313 - 22

Gurtler, L

„Hepatitis C in Germany. More than 5000 new infections annually.", MMW Fortschr Med 144 (8), 26 - 8, 2002.

H

Hadler SC, Judson FN, O'Malley PM, Altman NL, Penley K, Buchbinder S, Schable CA, Coleman PJ, Ostrow DN, Francis DP

„Outcome of hepatitis B virus infection in homosexual men and its relation to prior human immunodeficiency virus infection.", J Infect Dis. 1991 Mar; 163 (3): 454 – 9

Hamilton J.D., Hartigan P.M., Simberkoff M.S., Day P.L., Diamond G.R., Dickinson G.M., Drusano G.L., Egorin M.J., George W.L., Gordin F.M., et al.

"A controlled trial of early versus late treatment with zidovudine in symptomatic human immunodeficiency virus infection. Results of the Veterans Affairs Cooperative Study.", N Engl J Med. 326: 437-443, 1992

Harris W, Brown G

„Antiretroviral agents used in the treatment of HIV infections.", ABNF J. 2001 May-Jun; 12 (3): 67 - 9

Hartmann H

„Extrahepatic manifestations of HBV and HCV infection", Praxis (Bern 1994). 1997 Jul 16; 86 (29-30): 1163 – 6

Hawkins T, Geist C, Young B, Giblin A, Mercier RC, Thornton K, Haubrich R

"Comparison of neuropsychiatric side effects in an observational cohort of efavirenz- and protease inhibitor-treated patients.", HIV Clin Trials.2005 Jul-Aug;6(4):187-96.

Heaton RK, Grant I, Butters N, White DA, Kirson D, Atkinson JH, McCutchan JA, Taylor MJ, Kelly MD, Ellis RJ, et al.

„The HNRC 500 -- neuropsychology of HIV infection at different disease stages. HIV Neurobehavioral Research Center.", J Int Neuropsychol Soc. 1995 May; 1 (3): 231 - 51

Hefter H, Hömberg V, Lange HW, Freund HJ

„Impairment of rapid movement in Huntington's disease.", Brain (1987); 110: 585 – 612

Heintges T, Wands JR

„Hepatitis C virus: epidemiology and transmission.", Hepatology. 1997 Sep; 26(3): 521 - 6

Herrine SK

„Approach to the patient with chronic hepatitis C virus infection.", Ann Intern Med. 2002 May 21; 136 (10): 747-57

Hersh BP, Rajendran PR, Battinelli D

„Parkinsonism as the presenting manifestation of HIV infection: improvement on HAART.", Neurology. 2001 Jan 23; 56 (2): 278 - 9

Hershow RC, O'Driscoll PT, Handelsman E, Pitt J, Hillyer G, Serchuck L, Lu M, Chen KT, Yawetz S, Pacheco S, Davenny K, Adeniyi-Jones S, Thomas DL

„Hepatitis C virus coinfection and HIV load, CD4+ cell percentage, and clinical progression to AIDS or death among HIV-infected women: Women and Infants Transmission Study.", Clin Infect Dis. 2005 Mar 15; 40 (6): 859 - 67. Epub 2005 Feb 18.

Hilsabeck RC, Perry W, Hassanein TI

„Neuropsychological impairment in patients with chronic hepatitis C.", Hepatology. 2002 Feb; 35(2): 440 - 6.

Hilsabeck RC, Hassanein TI, Carlson MD, Ziegler EA, Perry W

„Cognitive functioning and psychiatric symptomatology in patients with chronic hepatitis C.", J Int Neuropsychol Soc. 2003 Sep; 9(6): 847 – 54

Hilsabeck RC, Castellon SA, Hinkin CH

„Neuropsychological aspects of coinfection with HIV and hepatitis C virus.", Clin Infect Dis. 2005 Jul 1; 41 Suppl 1: S38 - 44

Hinkin CH, Castellon SA, Levine AJ, Barclay TR, Singer EJ

„Neurocognition in individuals co-infected with HIV and hepatitis C.", J Addict Dis. 2008; 27(2): 11-7

Hofmann F, Tiller F

„Infektiologie in Stichworten.", Ecomed Verlagsgesellschaft Landsberg, 1993.

Hogg RS, Heath KV, Yip B, Craib KJ, O'Shaughnessy MV, Schechter MT, Montaner JS

„Improved survival among HIV-infected individuals following initiation of antiretroviral therapy.", JAMA. 1998 Feb 11; 279 (6): 450-4

Hoofnagle JH

„Hepatitis C: the clinical spectrum of disease.", Hepatology. 1997 Sep; 26 (3 Suppl 1): S. 15 - 20

I

Ignatova TM, Aprosina ZG, Serov VV, Mukhin NA, Krel' PE, Semenkova EN, Popova IV, Tanashchuk EL

„Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C", Ter Arkh. 1998; 70 (11): 9 - 16

J

Jacobi C, Müller HD, Korporal M, Back T, Wildemann B

„Mononeuropathy multiplex as a result of treatment with interferon-alpha and ribavirin in a patient with hepatitis C.", Eur J Neurol. 2008 Jun; 15(6): e 55 - 6

Jacobson MA, French M

„Altered natural history of AIDS-related opportunistic infections in the era of potent combination antiretroviral therapy.", AIDS. 1998; 12 Suppl A: S 157 - 63

Jaffe HW, Bregman DJ, Selik RM

„Acquired immune deficiency syndrome in the United States: the first 1,000 cases.", J Infect Dis. 1983 Aug; 148 (2): 339 - 45

Janssen HL, van Zonneveld M, van Nunen AB, Niesters HG, Schalm SW, de Man RA

„Polyarteritis nodosa associated with hepatitis B virus infection. The role of antiviral treatment and mutations in the hepatitis B virus genome.", Eur J Gastroenterol Hepatol. 2004 Aug; 16 (8): 801 - 7

Janssen RS

„Epidemiology of human immunodeficiency virus infection and the neurologic complications of the infection.", Semin Neurol. 1992 Mar; 12 (1): 10 - 7

K

Kane M

„Global programme for control of hepatitis B infection.", Vaccine. 1995; 13 Suppl 1: S. 47 - 9

Kashala O, Mubikayi L, Kayembe K, Mukeba P, Essex M

„Hepatitis B virus activation among central Africans infected with human immunodeficiency virus (HIV) type 1: pre-s2 antigen is predominantly expressed in HIV infection.", J Infect Dis. 1994 Mar; 169 (3): 628 - 32

Kato N, Yokosuka O, Omata M, Hosoda K, Ohto M

„Detection of hepatitis C virus ribonucleic acid in the serum by amplification with polymerase chain reaction.", J Clin Invest. 1990 Nov; 86 (5): 1764 - 7

Khella SL, Souayah N

„Hepatitis C: a review of its neurologic complications.", Neurologist. 2002 Mar; 8 (2): 101 - 6

Klatzmann D, Champagne E, Chamaret S, Gruest J, Guetard D, Hercend T, Gluckman JC, Montagnier L

„T-lymphocyte T4 molecule behaves as the receptor for human retrovirus LAV.", Nature. 1984 Dec 20-1985 Jan 2; 312 (5996): 767 - 8

Klove H

„Clinical Neuropsychology.", Med Clin North Am. 1963 Nov; 47: 1647 – 58

Köller H, Schaal H, Freund M, Garrido SR, von Giesen HJ, Ott M, Rosenbaum C, Arendt G

„HIV-1 protein Tat reduces the glutamate-induced intracellular Ca2+ increase in cultured cortical astrocytes.", Eur J Neurosci. 2001 Dec; 14 (11): 1793 - 9

Konopnicki D, Mocroft A, de Wit S, et al.

„Hepatitis B and HIV: prevalence, AIDS progression, response to highly active antiretroviral therapy and increased mortality in the EuroSIDA cohort.", AIDS 2005; 19: 593 - 601

Kramer-Hämmerle S, Rothenaigner I, Wolff H, Bell JE, Brack-Werner R

„Cells of the central nervous system as targets and reservoirs of the human immunodeficiency virus.", Virus Res. 2005 Aug; 111 (2): 194 - 213. Review.

Kumar M, Satapathy S, Monga R, Das K, Hissar S, Pande C, Sharma BC, Sarin SK.
"A randomized controlled trial of lamivudine to treat acute hepatitis B.", Review. Hepatology. 2007 Jan; 45(1):97-101.

L

Lantos PL, McLaughlin JE, Scholtz CL, Berry CL, Tighe JR
„Neuropathology of the brain the HIV infection.", Lancet (1989) 1, 309 - 10

Laskus T, Radkowski M, Bednarska A, Wilkinson J, Adair D, Nowicki M, Nikolopoulou GB, Vargas H, Rakela J

„Detection and analysis of hepatitis C virus sequences in cerebrospinal fluid.", J Virol. 2002 Oct; 76 (19): 10064 - 8

Laskus T, Radkowski M, Adair DM, Wilkinson J, Scheck AC, Rakela J

"Emerging evidence of hepatitis C virus neuroinvasion.", AIDS. 2005 Oct; 19 Suppl 3: S 140 - 4

Lauer GM, Walker B

"Hepatitis C virus infection. ", N. Engl. J. Med. 2001, 345: 41 - 52

Ledergerber B

„Epidemiology of HIV, including Response to ART, in older Populations", CROI 2008.

Leruez-Ville M, Kunstmann JM, De Almeida M, Rouzioux C, Chaix ML

„Detection of hepatitis C virus in the semen of infected men.", Lancet. 2000 Jul 1; 356 (9223): 42 - 3

Letendre S, Cherner M, Ellis RJ, et al.
„Individuals co-infected with hepatitis C (HCV) and HIV are more cognitively impaired than those infected with either virus alone [abstract].", J Neurovirol 2002; 8 (Suppl 1): S 14

Letendre SL, Cherner M, Ellis RJ, Marquie-Beck J, Gragg B, Marcotte T, Heaton RK, McCutchan JA, Grant I; HNRC Group

„The effects of hepatitis C, HIV, and methamphetamine dependence on neuropsychological performance: biological correlates of disease.", AIDS. 2005 Oct; 19 Suppl 3: S 72 - 8

Levy JA, Shimabukuro J, Hollander H, Mills J, Kaminsky L

„Isolation of AIDS-associated retroviruses from cerebrospinal fluid and brain of patients with neurological symptoms.", Lancet. 1985 Sep 14; 2 (8455): 586 - 8

Levy RM, Bredesen DE, Rosenblum ML, Davis RL

„Central nervous system disorders in AIDS.", Immunol Ser. 1989; 44: 371 - 401

Lezak MD

„Neuropsychological Assessment, 2nd edn.", New York: Oxford University Press. 1983.

Lok AS, Zoulim F, Locarnini S, Mangia A, Niro G, Decraemer H, Maertens G, Hulstaert F, De Vreese K, Sablon E

„Monitoring drug resistance in chronic hepatitis B virus (HBV)-infected patients during lamivudine therapy: evaluation of performance of INNO-LiPA HBV DR assay.", J Clin Microbiol. 2002 Oct; 40 (10): 3729 - 34

M

Maddon PJ, Dalgeish AG, Mc Dougal JS, Clapham PR, Weiss RA, Axel R

„The T4 gene encodes the AIDS virus receptor and is expressed in the immune system and the brain", Cell (1986) 47, 333 - 48

Mannhaupt HR

„Produktionsnormen für verbale Reaktionen zu 40 geläufigen Kategorien.", Sprache & Kognition, 2, 264 - 278, 1983.

Marcellin, P

„Hepatitis C: the clinical spectrum of the disease.", J Hepatol 31 (1), 9 - 16, 1999.

Marra C

„Acquired immunodeficiency syndrome dementia.", West J Med. 1991 Jul; 155 (1): 65 - 6

Martin P, Di Bisceglie AM, Kassianides C, Lisker-Melman M, Hoofnagle JH

„Rapidly progressive non-A, non-B hepatitis in patients with human immunodeficiency virus infection.", Gastroenterology. 1989 Dec; 97 (6): 1559 - 61

Martin EM, Pitrak D L, Weddington W, Rains NA, Nunnally G, Nixon H, et al.

„Cognitive impulsivity and HIV serostatus in substance dependent males.", Journal of the International Neuropsychological Society, 10, 931 – 938, 2004.

Masur H, Michelis MA, Greene JB, Onorato I, Stouwe RA, Holzman RS, Wormser G, Brettman L, Lange M, Murray HW, Cunningham-Rundles S

„An outbreak of community-acquired Pneumocystis carinii pneumonia: initial manifestation of cellular immune dysfunction.", N Engl J Med. 1981 Dec 10; 305 (24): 1431 - 8

McArthur JC

„Update on HIV infection. Neurological aspects.", Md Med J. 1987 Jan; 36(1): 32 - 4

McArthur JC

„Neurologic manifestations of AIDS.", Medicine (Baltimore). 1987 Nov; 66 (6): 407 – 37

McArthur JC, Hoover DR, Bacellar H, Miller EN, Cohen BA, Becker JT, Graham NM, McArthur JH, Selnes OA, Jacobson LP, et al.

„Dementia in AIDS patients: incidence and risk factors. Multicenter AIDS Cohort Study.", Neurology. 1993 Nov; 43 (11): 2245 - 52

McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, Shiffman ML, Lee WM, Rustgi VK, Goodman ZD, Ling MH, Cort S, Albrecht JK

„Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C.", Hepatitis Interventional Therapy Group. N Engl J Med. 1998 Nov 19; 339 (21): 1485 - 92

McMahon BJ, Alward WL, Hall DB, Heyward WL, Bender TR, Francis DP, Maynard JE

„Acute hepatitis B virus infection: relation of age to the clinical expression of disease and subsequent development of the carrier state.", J Infect Dis. 1985 Apr; 151(4):599-603

Melbye M, Biggar RJ, Wantzin P, Krogsgaard K, Ebbesen P, Becker NG

„Sexual transmission of hepatitis C virus: cohort study (1981-9) among European homosexual men.", BMJ. 1990 Jul 28; 301 (6745): 210 - 2

Miller RH, Purcell RH

„Hepatitis C virus shares amino acid sequence similarity with pestiviruses and flaviviruses as well as members of two plant virus supergroups.", Proc Natl Acad Sci U S A. 1990 Mar; 87 (6): 2057 - 61

Mocroft A, Johnson MA, Sabin CA, Bofill M, Janossy G, Phillips AN

„The relationship between beta-2-microglobulin, CD4 lymphocyte count, AIDS and death in HIV-positive individuals.", Epidemiol Infect. 1997 Jun; 118 (3): 259 - 66.

Modrow S, Falke D.

„Molekulare Virologie.“, Spektrum Akademischer Verlag, München, 1997.

Monteiro de Almeida S, Letendre S, Zimmerman J, Kolakowski S, Lazzaretto D, McCutchan JA, Ellis R

„Relationship of CSF leukocytosis to compartmentalized changes in MCP-1/CCL2 in the CSF of HIV-infected patients undergoing interruption of antiretroviral therapy.”, J Neuroimmunol. 2006 Oct; 179 (1-2): 180 - 5. Epub 2006 Aug 9.

Morgello S

„The nervous system and hepatitis C virus.”, Semin Liver Dis. 2005 Feb; 25 (1): 118 – 21

Mosley JW, Operskalski EA, Tobler LH, Andrews WW, Phelps B, Dockter J, Giachetti C, Busch MP

Viral and host factors in early hepatitis C virus infection.”, Hepatology. 2005 Jul;42(1):86-92.

N

Nahmias AJ, Weiss J, Yao X, Lee F, Kodsi R, Schanfield M, Matthews T, Bolognesi D, Durack D, Motulsky A, et al.

„Evidence for human infection with an HTLV III/LAV-like virus in Central Africa, 1959.”, Lancet. 1986 May 31; 1 (8492): 1279 - 80

Nath A, Jankovic J, Pettigrew LC

„Movement disorders and AIDS.”, Neurology. 1987 Jan; 37 (1): 37 - 41

Nath A, Jankovic J

„Motor disorders in patients with human immunodeficiency virus infection.", Prog AIDS Pathol. 1989; 1: 159 - 66. Review.

Nath A, Conant K, Chen P, Scott C, Major EO

„Transient exposure to HIV-1 Tat protein results in cytokine production in macrophages and astrocytes: A hit and run phenomenon.", J Biol Chem; 274: 17098 - 17102, 1999.

Navia BA, Cho ES, Petito CK, Price RW

„AIDS encephalopathy.„, Neurol Clin. 1986 Feb; 4 (1): 285 - 301

Navia BA, Jordan BD, Price RW

„The AIDS dementia complex: I. Clinical features.", Ann Neurol. 1986 Jun; 19(6): 517 - 24

Navia BA, Cho ES, Petito CK, Price RW

„The AIDS Dementia Complex: II Neuropathology", Ann Neurology 19, 525 - 35, 1986.

Nomura H, Sou S, Tanimoto H, Nagahama T, Kimura Y, Hayashi J, Ishibashi H, Kashiwagi S.

"Short-term interferon-alfa therapy for acute hepatitis C: a randomized controlled trial.", Hepatology. 2004 May;39(5):1213-9.

O

Ockenga J., Manns MP, Schmidt RE, Stoll M, Tillmann HL, Trautwein C

„Hepatitis B and C in HIV-infected patients. Prevalence and prognostic value.", J. Hepatol. (1997), 27: 18 - 24

Orland JR, Wright TL, Cooper S

„Acute hepatitis C.", Hepatology. 2001 Feb; 33 (2): 321 - 7

P

Palitzsch KD, Hottenträger B, Schlottmann K, Frick E, Holstege A, Schölmerich J, Jilg W

„Prevalence of antibodies against hepatitis C virus in the adult German population.", Eur J Gastroenterol Hepatol. 1999 Nov; 11 (11): 1215 - 20

Parsons TD, Tucker KA, Hall CD, Robertson WT, Eron JJ, Fried MW, Robertson KR

„Neurocognitive functioning and HAART in HIV and hepatitis C virus co-infection.", AIDS. 2006 Aug 1; 20 (12): 1591 - 5

Patel CA, Mukhtar M, Pomerantz RJ

„Human immunodeficiency virus type 1 Vpr induces apoptosis in human neuronal cells.", J Virol. 2000 Oct; 74 (20): 9717 - 26

Perry W, Carlson MD, Barakat F, Hilsabeck RC, Schiehser DM, Mathews C, Hassanein TI

„Neuropsychological test performance in patients co-infected with hepatitis C virus and HIV.", AIDS. 2005 Oct; 19 Suppl 3: S 79 - 84

Piszkiewicz D, Mankarious S, Holst S, Dillon K

„HIV antibodies in commercial immune globulins." , Lancet. 1986 Jun 7; 1 (8493): 1327

Poel CL van der

„Hepatitis C virus and blood transfusion: past and present risks.", J Hepatol. 1999; 31 Suppl 1: 101 - 6

Portegies P, Enting RH, de Gans J, Algra PR, Derix MM, Lange JM, Goudsmit J

„Presentation and course of AIDS dementia complex: 10 years of follow-up in Amsterdam, The Netherlands.", AIDS. 1993 May; 7 (5): 669 - 7.

Poynard T, Marcellin P, Lee D, Niederau C, Minuk G, Ideo G, Bain V, Heathcote J, Zeuzem S, Trepo C

Randomised trial of interferon α2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon α2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. Lancet. 1998 Oct 31; 352 (9138): 1426 - 32

Price RW, Brew B, Sidtis J, Rosenblum M, Scheck AC, Cleary P

„The brain in AIDS: Central nervous system HIV-1 infection and AIDS dementia complex.", Science 239, 1988, 586 - 592.

Pugh RNH, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC and Williams R

”Transection of the esophagus for bleeding esophageal varices.”, Brit. J. Surg. 60: 646-654, 1973.

Puoti M, Airoldi M, Bruno R, Carosi G, Castelli F, Filice G, Patroni A,

Pezzoli C, Sacchi P, Spinetti A, Zanini B

„Hepatitis B virus Co-infection in Human Immunodeficiency Virus-infected subjects.”, AIDS Rev. (2002), 4: 27 – 35

Purcell R

„The hepatitis C virus: overview.”, Hepatology. 1997 Sep; 26 (3 Suppl 1): S. 11 - 14

Q

Quan CM, Krajden M, Grigoriew GA, Salit IE

”Hepatitis C virus infection in patients infected with the human immunodeficiency virus.”, Clin Infect Dis. 1993 Jul; 17 (1): 117 - 9

Qurishi N, Kreuzberg C, Lüchters G, Effenberger W, Kupfer B, Sauerbruch T, Rockstroh JK, Spengler U

„Effect of antiretroviral therapy on liver-related mortality in patients with HIV and hepatitis C virus coinfection.”, Lancet. 2003 Nov 22; 362 (9397): 1708 - 13

R

Radkowski M, Wilkinson J, Nowicki M, Adair D, Vargas H, Ingui C, Rakela J, Laskus T

„Search for hepatitis C virus negative-strand RNA sequences and analysis of viral sequences in the central nervous system: evidence of replication.", J Virol. 2002 Jan; 76 (2): 600 - 8

Rector WG Jr, Govindarajan S, Horsburgh CR Jr, Penley KA, Cohn DL, Judson FN

„Hepatic inflammation, hepatitis B replication, and cellular immune function in homosexual males with chronic hepatitis B and antibody to human immunodeficiency virus.", Am J Gastroenterol. 1988 Mar; 83 (3): 262 - 6

Reger M, Welsh R, Razani J, Martin DJ, Boone KB

„A meta-analysis of the neuropsychological sequelae of HIV infection.", J Int Neuropsychol Soc. 2002 Mar; 8 (3): 410 – 24

Reitan RM, Wolfson D

„Conventional intelligence measurements and neuropsychological concepts of adaptive abilities.", J Clin Psychol. 1992 Jul; 48(4): 521 - 9

Richardson JL, Nowicki M, Danley K, Martin EM, Cohen MH, Gonzalez R, Vassileva J, Levine AM

Neuropsychological functioning in a cohort of HIV- and hepatitis C virus-infected women.", AIDS. 2005 Oct 14; 19 (15): 1659 - 67

Robertson B, Myers G, Howard C, Brettin T, Bukh J, Gaschen B, Gojobori T, Maertens G, Mizokami M, Nainan O, Netesov S, Nishioka K, Shin i T, Simmonds P, Smith D, Stuyver L, Weiner A

„Classification, nomenclature, and database development for hepatitis C virus (HCV) and related viruses: proposals for standardization. International Committee on Virus Taxonomy.", Arch Virol. 1998; 143 (12): 2493 - 503

Robertson KR, Robertson WT, Ford S, Watson D, Fiscus S, Harp AG, Hall CD

„Highly active antiretroviral therapy improves neurocognitive functioning.", J Acquir Immune Defic Syndr. 2004 May 1; 36 (1): 562 - 6

Robertson KR, Hall CD

„Assessment of neuroAIDS in the international setting.", J Neuroimmune Pharmacol. 2007 Mar; 2 (1):105 - 11. Epub 2007 Jan 3. Review.

Rockstroh JK, Spengler U, Sudhop T, Ewig S, Theisen A, Hammerstein U, Bierhoff E, Fischer HP, Oldenburg J, Brackmann HH, Sauerbruch T

„Immunosuppression may lead to progression of hepatitis C virus-associated liver disease in hemophiliacs coinfected with HIV.", Am J Gastroenterol. 1996 Dec; 91 (12): 2563 - 8

Rockstroh JK, Theisen A, Kaiser R, Sauerbruch T, Spengler U

„Antiretroviral triple therapy decreases HIV viral load but does not alter heaptitis C virus (HCV) serum levels in HIV-HCV-co-infected haemophiliacs.", AIDS. 1998 May 7; 12 (7): 829 - 30

Rockstroh JK

„Besonderheiten im Verlauf der HIV-Infektion bei Hämophilen.“, Aachen: Schaker Verlag, 1999: 156

Rockstroh JK

„Hepatitis und HIV-Koinfektion.“, Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz (2001), 44: 586 - 592

Rockstroh JK, Mocroft A, Soriano V, et al.

„Influence of hepatitis C virus infection on HIV-1 disease progression and response to highly active antiretroviral therapy.”, J Infect Dis 2005; 192: 992 - 1002

Rockstroh JK

„Influence of viral hepatitis on HIV infection.”, J Hepatol. 2006; 44 (1 Suppl): S 25 - 7. Epub 2005 Nov 21.

Ross RS, Viazov S, Renzing-Köhler K, Roggendorf M

„Changes in the epidemiology of hepatitis C infection in Germany: shift in the predominance of hepatitis C subtypes.”, J Med Virol. 2000 Feb; 60 (2): 122 - 5

Ryan EL, Morgello S, Isaacs K, Naseer M, Gerits P

„Manhattan HIV Brain Bank. Neuropsychiatric impact of hepatitis C on advanced HIV”, Neurology. 2004 Mar 23; 62 (6): 957 - 62

S

Sacktor NC, Bacellar H, Hoover DR, Nance-Sproson TE, Selnes OA, Miller EN, Dal Pan GJ, Kleeberger C, Brown A, Saah A, McArthur JC

„Psychomotor slowing in HIV infection: a predictor of dementia, AIDS and death.“, J Neurovirol. 1996 Dec; 2 (6): 404 - 10

Sacktor NC, Bacellar H, Hoover DR, Nance-Sproson TE, Selnes OA, Miller EN, Dal Pan GJ, Kleeberger C, Brown A, Saah A, McArthur JC

„Psychomotor slowing in HIV infection: a predictor of dementia, AIDS and death.“, J Neurovirol. 1996 Dec; 2 (6): 404 - 10

Sacktor NC, Lyles RH, Skolasky RL, Anderson DE, McArthur JC, McFarlane G, Selnes OA, Becker JT, Cohen B, Wesch J, Miller EN

„Combination antiretroviral therapy improves psychomotor speed performance in HIV-seropositive homosexual men. Multicenter AIDS Cohort Study (MACS).“, Neurology. 1999 May 12; 52 (8): 1640 - 7

Sacktor N, Tarwater PM, Skolasky RL, McArthur JC, Selnes OA, Becker J, Cohen B, Miller EN

„CSF antiretroviral drug penetrance and the treatment of HIV-associated psychomotor slowing.”, Multicenter for AIDS Cohort Study (MACS). Neurology. 2001 Aug 14; 57 (3): 542 - 4

Sacktor N, McDermott MP, Marder K, Schifitto G, Selnes OA, McArthur JC, Stern Y, Albert S, Palumbo D, Kieburtz K, De Marcaida JA, Cohen B, Epstein L

„HIV-associated cognitive impairment before and after the advent of combination therapy.“, J Neurovirol. 2002 Apr; 8 (2): 136 - 42

Sanchez-Quijano A, Andreu J, Gavilan F, Luque F, Abad MA, Soto B, Munoz J, Aznar JM, Leal M, Lissen E

„Influence of human immunodeficiency virus type 1 infection on the natural course of chronic parenterally acquired hepatitis C.", Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 1995 Nov; 14 (11): 949 – 53

Santantonio T, Medda E, Ferrari C, Fabris P, Cariti G, Massari M, Babudieri S, Toti M, Francavilla R, Ancarani F, Antonucci G, Scotto G, Di Marco V, Pastore G, Stroffolini T

"Risk factors and outcome among a large patient cohort with community-acquired acute hepatitis C in Italy.", Clin Infect Dis. 2006 Nov 1;43(9):1154-9. Epub 2006 Sep 27.

Sarrazin C, Berg T, Ross R S, Schirmacher P, Wedemeyer H., Neumann U, Schmidt H J, Spengler U, Wirth S, Kessler H H, Peck-Radosavljevic M, Ferenci P, Vogel W, Moradpour D, Heim M, Cornberg M, Protzer U, Manns M P, Fleig W E, Dollinger M M, Zeuzem S

„Update der S3-Leitlinie Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-CVirus(HCV)-Infektion, AWMF-Register-Nr.: 021/012 Prophylaxis, Diagnosis and Therapy of Hepatitis C Virus (HCV) Infection: The German Guidelines on theManagement of HCV Infection", Gastroenterol 2010; 48: 289–351

Schmilovitz-Weiss H, Ben-Ari Z, Sikuler E, Zuckerman E, Sbeit W, Ackerman Z, Safadi R, Lurie Y, Rosner G, Tur-Kaspa R, Reshef R

"Lamivudine treatment for acute severe hepatitis B: a pilot study.", Liver Int.

2004 Dec;24(6):547-51.

Sharer LR

„Pathology of HIV-1 infection of the central nervous system. A review.", J Neuropathol Exp Neurol. 1992 Jan; 51 (1): 3 - 11

Sharp PM, Bailes E, Robertson DL, Gao F, Hahn BH

"Origins and evolution of AIDS viruses." Biol Bull 1999; 196:338-4

Sharp PM, Bailes E, Chaudhuri RR, Rodenburg CM, Santiago MO, Hahn BH

The origins of acquired immune deficiency syndrome viruses: where and when? Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci, 2001; 356:867-76

Shearer GM, Hurtenbach U

„Is sperm immunsuppressive in male homosexuals and vasectomised men?",

Immunology Today 3, 153 - 154, 1982.

Simmonds P, Bukh J, Combet C, Deleage G, Enomoto N, Feinstone S, Halfon P, Inchauspe G, Kuiken C, Maertens G, Mizokami M, Murphy D.G, Okamoto H, Pawlotsky JM, Penin F, Sablon E, Shin-I T, Stuyver LJ, Thiel HJ, Viazov S, Weiner AJ, Widell A

„Consensus proposals for a unified system of nomenclature of hepatitis C virus genotypes.", Hepatology 2005, 42: 962 - 973

Sinicco A, Bertone C, Gioannini P, Lingua A, Raiteri R, Salassa B, Sciandra M
„Co-infected and superinfection of hepatitis B virus in patients infected with human immunodeficiency virus: no evidence of faster progression to AIDS.", Scand. J. Infect (1997). Dis., 29: 11 - 115

Snider WD, Simpson DM, Nielsen S, Gold JW, Metroka CE, Posner JB

„Neurological complications of acquired immune deficiency syndrome: analysis of 50 patients.", Ann Neurol. 1983 Oct; 14 (4): 403 - 18

Soriano V, Bergin C, Cacoub P, Cargnell A, Dieterich D, Ferrari C, Hatzakis A, Katlama C, Mauss S, Moreno S, Poynard T, Rockstroh J, Sulkowski M

„Care of patients with chronic hepatitis C and HIV Co-infection: recommendations from the HIV-HCV International Panel.", AIDS (2002), 16: 813 - 828

Soriano V, Puoti M, Bonacini M, Brook G, Cargnel A, Rockstroh J, Thio C, et al.

„Care of patients with chronic hepatitis B and HIV co-infection: recommendations from an HIV-HBV International Panel.", AIDS. 2005 Feb 18; 19 (3): 221 - 40

Soto B, Sanchez-Quijano A, Rodrigo L, del Olmo JA, Garcia-Bengoechea M, Hernandez-Quero J, Rey C, Abad MA, Rodriguez M, Sales Gilabert M, Gonzalez F, Miron P, Caruz A, Relimpio F, Torronteras R, Leal M, Lissen E

„Human immunodeficiency virus infection modifies the natural history of chronic parenterally-acquired hepatitis C with an unusually rapid progression to cirrhosis.", J Hepatol. 1997 Jan; 26 (1): 1 - 5

Stramer SL

„Current risks of transfusion- transmitted agents: a review.", Arch Pathol. Lab Med (2007) 131: 702 - 707

Sulkowski MS, Thomas DL

„Epidemiology and natural history of hepatitis C virus infection in injection drug users: implications for treatment.", Clin Infect Dis. 2005 Apr 15; 40 Suppl 5: S 263 - 9

Sulkowski M, Chaisson RE, Mehta S, Moore R, Thomas D

„Hepatitis C and progression of HIV disease.", JAMA, 288 (2): 199 - 206, 2001

T

Takano S, Satomura Y, Omata M

„Effects of interferon beta on non-A, non-B acute hepatitis: a prospective, randomized, controlled-dose study.", Japan Acute Hepatitis Cooperative Study Group, Gastroenterology, 107, 805 – 811, 1994.

Tassopoulos NC, Papaevangelou GJ, Sjogren MH, Roumeliotou-Karayannis A, Gerin JL, Purcell RH

„Natural history of acute hepatitis B surface antigen-positive hepatitis in Greek adults.", Gastroenterology. 1987 Jun;92(6):1844-50.

Thein H, Maruff P, Krahn M, Kaldor J, Koorey Dj, Brew B, Dore G.

„Cognitive function, mood and health-related quality of life in hepatitis C virus (HCV)-monoinfected and HIV/HCV-coinfected individuals commencing HCV treatment.", HIV Med. 2007 Apr; 8 (3): 192 - 202

Thein HH, Yi Q, Dore GJ, Krahn MD

„Natural history of hepatitis C virus infection in HIV-infected individuals and the impact of HIV in the era of highly active antiretroviral therapy: a meta-analysis.", AIDS. 2008 Oct 1; 22 (15): 1979 - 91

Thio CL, Seaberg EC, Skolasky R Jr, Phair J, Visscher B, Muñoz A, Thomas DL

„HIV-1, hepatitis B virus, and risk of liver-related mortality in the Multicenter Cohort Study (MACS).", Lancet. 2002 Dec 14; 360 (9349): 1921 – 6

Tillmann HL, Hadem J, Leifeld L, Zachou K, Canbay A, Eisenbach C, Graziadei I, Encke J, Schmidt H, Vogel W, Schneider A, Spengler U, Gerken G, Dalekos GN, Wedemeyer H, Manns MP

"Safety and efficacy of lamivudine in patients with severe acute or fulminant hepatitis B, a multicenter experience.", J Viral Hepat. 2006 Apr;13(4):256-63.

Tor J, Llibre JM, Carbonell M, Muga R, Ribera A, Soriano V, Clotet B, Sabriá M, Foz M.

„Sexual transmission of hepatitis C virus and its relation with hepatitis B virus and HIV.", MJ. 1990 Nov 17; 301 (6761): 1130 - 3

Tozzi V, Narciso P, Galgani S, Sette P, Balestra P, Gerace C, Pau FM, Pigorini F, Volpini V, Camporiondo MP, et al.

„Effects of zidovudine in 30 patients with mild to end-stage AIDS dementia complex.", AIDS. 1993 May; 7 (5): 683 – 92

Trites R

„Instructions for the Grooved Pegboard Test.", 32025: (1989); 12: 1 - 8

V

Vargas HE, Laskus T, Radkowski M, Wilkinson J, Balan V, Douglas DD, Harrison ME, Mulligan DC, Olden K, Adair D, Rakela J

„Detection of hepatitis C virus sequences in brain tissue obtained in recurrent hepatitis C after liver transplantation.", Liver Transpl. 2002 Nov; 8 (11): 1014 - 9

Varley R

„Lexical-semantic deficits following right hemisphere damage: evidence from verbal fluency tasks.", European Journal of Disorders of Communication, 30, 362 - 371, 1995.

Volberding PA, Lagakos SW, Grimes JM, et al.

"The duration of zidovudin benefit in persons with asymptomatic HIV-infection: Prolonged evaluation of protocol 019 of the AIDS Clinical Trials Group.", J Amer med ASS 1994; 272: 437-442

W

Walker L, Wilks D, O'Brien J, Habeshaw J, Dalgleish A

„Localized conformational changes in the N-terminal domain of CD4 identified in competitive binding assay of monoclonal antibodies and HIV-1 envelope glycoprotein.", AIDS Res Hum Retroviruses. 1992 Jun; 8 (6): 1083 - 90

Wasley A, Alter MJ

"Epidemiology of hepatitis C: geographic differences and temporal trends.", Semin Liver Dis. 2000, 20 (1): 1 - 16

Wei X, Ghosh SK, Taylor ME, Johnson VA, Emini EA, Deutsch P, Lifson JD, Bonhoeffer S, Nowak MA, Hahn BH, et al.

„Viral dynamics in human immunodeficiency virus type 1 infection.“, Nature. 1995 Jan 12; 373 (6510): 117 - 22

Weiss RA

„How does HIV cause AIDS?”, Science. 1993 May 28; 260 (5112): 1273 - 9

Welsh MC, Pennington BF, Groisser DB

„A normative-developmental study of executive function: A window of prefrontal function in children.”, Developmental Neuropsychology, 7 (2), 131 - 149, 1991

White DA, Heaton RK, Monsch AU

„Neuropsychological studies of asymptomatic human immunodeficiency virus-type-1 infected individuals. The HNRC Group. HIV Neurobehavioral Research Center.”, J Int Neuropsychol Soc. 1995 May; 1 (3): 304 – 15

Wiegand J, Buggisch P, Boecher W, Zeuzem S, Gelbmann CM, Berg T, Kauffmann W, Kallinowski B, Cornberg M, Jaeckel E, Wedemeyer H, Manns MP

„Early monotherapy with pegylated interferon alpha-2b for acute hepatitis C infection: the HEP-NET acute-HCV-II study.“, German HEP-NET Acute HCV Study Group. Hepatology. 2006 Feb;43(2):250-6.

Wilkinson J, Radkowski M, Laskus T

„Hepatitis C virus neuroinvasion: identification of infected cells.", J Virol. 2009 Feb; 83 (3): 1312 - 9. Epub 2008 Nov 19.

Wright TL, Hsu H, Donegan E, Feinstone S, Greenberg H, Read A, Ascher NL, Roberts JP, Lake JR

„Hepatitis C virus not found in fulminant non-A, non-B hepatitis.", Ann Intern Med. 1991 Jul 15; 115 (2): 111 - 2

Z

Zheng J, Ghorpade A, Niemann D, Cotter RL, Thylin MR, Epstein L, Swartz JM, Shepard RB, Liu X, Nukuna A, Gendelman HE

„Lymphotropic virions affect chemokine receptor-mediated neural signaling and apoptosis: implications for human immunodeficiency virus type 1-associated dementia", Journal of virology 1999; 73 (10): 8256 - 67

Zhu T, Tuofu M, Korber B, Nahinias AJ

„An African HIV-1 Sequence from 1959 and Implications fort he Origin of the Epidemic", Nature, 05.02.1998; 391: 594 - 7

VIII. Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Malgorzata Jansen
Anschrift	Hubertusstr. 58
	41836 Hückelhoven
Tel.:	02433 4584141
Email:	gosia.jansen@gmx.de
Geburtsdatum	23. Februar 1983
Geburtsort	Opole / PL
Staatsangehörigkeit	Deutsch
Familienstand	verheiratet, keine Kinder

Schulbildung

1990 - 1998	Grundschule im Domecko / PL
1998 - 2002	II Allgemeinbildendes Lyzeum in Opole / PL
2002	Abitur / PL

Hochschulstudium

2002 - 2008	Studium der Humanmedizin an der
	Heinrich-Heine Universität
	In Düsseldorf
2004	Ärztliche Vorprüfung
2007 - 2008	Praktisches Jahr,
	Universitätsklinikum Düsseldorf

Praktische Tätigkeiten

2005 – 2008	Tätigkeit als studentische Hilfskraft im Institut für Transplantationsdiagnostik und Zelltherapeutika bei der Herstellung von Stammzelltransplantaten aus dem Nabelschnurblut

Berufliche Tätigkeit

02/2009 – 09/2010	Assistenzärztin Urologie (St. Antonius Hospital, Kleve)
10/2010 – heute	Assistenzärztin Urologie (Hermann-Josef-Krankenhaus, Erkelenz)

Sprachkenntnisse

Polnisch, Englisch

Einfluss der Hepatitis B/C- Coinfektion auf die neurokognitiven Funktionen HIV-Infizierter in der HAART-Ära

Malgorzata Stefania Jansen

Abstract:

Selbst 3 Jahrzehnte nach der Entdeckung des HI-Virus, stellen die Infektionen mit dem Erreger der tödlich verlaufenden Immunschwäche ein relevantes klinisches und epidemiologisches Problem dar. Nach der Einführung der antiretroviralen Therapie erfolgte ein Rückgang der virusbedingten Mortalität, was die Mediziner und Forscher zur Auseinandersetzung mit den Folgen jener Entwicklung zwang. In Anbetracht der längeren Überlebenszeiten HIV-Infizierter haben die typischen Begleiterkrankungen eine andere Relevanz. Ein besonderes Phänomen stellt diesbezüglich die Zunahme von chronischen Lebererkrankungen unter HIV-Infizierten dar.

Aus der Datenbank der HIV-Ambulanz der neurologischen Klinik des Universitätsklinikums in Düsseldorf wurden 40 HCV/HIV- sowie 247 HBV/HIV-Patienten, die für die Fragestellung geeignet waren, ausgesucht und in die Studie eingeschlossen. Um lediglich den Einfluss einer Hepatitis-Virus-Coinfektion zu ermitteln und die Auswirkung möglicher interferierender Variablen auf das Untersuchungsergebnis auszuschließen, war es erforderlich, für jede Patientengruppe eine Kontrollgruppe zu bilden. Zu diesem Zweck wurde aus der Datenbank für jeden Patienten ein Kontrollpatient ausgesucht, der den Patienten in Bezug auf Alter, CD4-Zellzahl und Viruslast möglichst ähnlich war.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen, dass sich mittels bestimmter Untersuchungsverfahren, der Einfluss einer Hepatitisvirusinfektion auf die neurokognitiven Funktionen nachweisen lässt. Vor allem für die HCV/HIV-Patientengruppe wurden in motorischen Tests signifikante Unterschiede im Vergleich zur Kontrollgruppe festgestellt. Motorische Parameter der rechten und der linken Hand waren in der HCV/HIV-Patientengruppe signifikant langsamer als in der entsprechenden Kontrollgruppe.

Die Studienergebnisse weisen darauf hin, dass motorische Fähigkeiten von HCV/HIV-Patienten stärker beeinträchtigt sind als die von HIV-monoinfizierten. Ein wesentlicher Einfluss der HBV-Coinfektion auf den neurokognitiven Status von HIV-Infizierten ist aus der vorliegenden Arbeit nicht ersichtlich.

Prof. Dr. med. G. Arendt, Neurologie