

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

Ist die systemische HIV-Krankheit prädiktiv für cerebrale Manifestationen?

Dissertation

**zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf**

vorgelegt von

Stefanie Hufnagel

2013

**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

Korreferentin: Priv.-Doz. Dr. Neuen-Jacob

Zusammenfassung

Anfang der 80er-Jahre des letzten Jahrhunderts kam es zum Ausbruch einer Epidemie bei jungen, homosexuellen Männern, die an einem „erworbenen Immunschwächesyndrom“, kurz „AIDS“ starben. 1983 wurde dann schließlich der Erreger, das „humane Immundefizienz Virus 1“, von der Forschungsgruppe um Luc Montagnier entdeckt.

Während in den meisten afrikanischen Ländern die gesamte Bevölkerung von der HIV-Infektion betroffen ist, sind in der restlichen Welt vor allem bestimmte Hauptbetroffenengruppen, nämlich homo- und bisexuelle Männer, Prostituierte, intravenös Drogengebrauchende und Personen aus Hochprävalenzländern, betroffen.

Eine Infektion mit dem HI-Virus war anfangs noch eine tödliche Erkrankung mit rascher Progression zu „AIDS“ und „Tod“ war, änderte sich im Laufe der Zeit das Gesicht der Erkrankung. Mit der Einführung des ersten antiretroviralen Medikaments Zidovudin 1987 und seit Mitte der 90er-Jahre der antiretroviralen Kombinationstherapie wurde die HIV-Infektion eine chronische Erkrankung und die Probleme, mit denen die Betroffenen zu kämpfen haben, änderten sich.

Als Marker für die systemische Krankheitsaktivität eignen sich vor allem die Viruslast und die Helferzellzahl, die die Immunfunktion der Patienten abbilden. Je höher die Viruslast, desto geringer die Helferzellzahl. In dieser Studie wurde untersucht, ob die Höhe der Viruslast und Helferzellzahl einen Hinweis darauf geben, ob es zu neurologischen Manifestationen der HIV-Erkrankung kommt. Als Marker für die neurologischen Defizite wurden hier die Ergebnisse der Patienten im sogenannten „MRC“-Test benutzt, ein motorischer Test, der überprüft, wie schnell die Patienten ihren Zeigefinger extendieren können. Aus diesem Test können 2 Parameter, die „Reaktionszeit“ und die „Kontraktionszeit“ ermittelt werden, Abweichungen von den Ergebnissen gesunder Kontrollpersonen können frühzeitig Hinweise auf beginnende neurologische Defizite geben. Auch wurde untersucht, ob die Auswahl besonders liquorgängiger, antiretroviraler Medikamente oder ein früher Therapiebeginn einen Einfluss darauf haben, ob es zu motorischen Defiziten kommt oder nicht.

Das Ergebnis der statistischen Analysen zeigte, dass in dieser Studie kein Zusammenhang zwischen systemischer und neurologischer HIV-Infektion nachgewiesen werden konnte. Auch für einen positiven Einfluss einer Neuro-HAART oder eines frühen Therapiebeginns konnte diese Arbeit keine Hinweise finden. Dies kann erklären, warum neurologische Defizite trotz HAART häufig auftreten.

Die Grundlagenforschung muss die Neuropathogenese der HIV-Infektion weiter aufklären, damit adjuvante Therapiestrategien etabliert werden können. Kurzfristige Studien können positive Therapie-Effekte nachweisen, die langfristig offensichtlich wieder verloren gehen.

Inhaltsverzeichnis

<i>Zusammenfassung</i>	<i>1</i>
<i>Inhaltsverzeichnis</i>	<i>1</i>
<i>I Einleitung</i>	<i>1</i>
I.1. Geschichte und Epidemiologie der HIV-Infektion	1
I.1.1. Geschichte der HIV-Infektion	1
I.1.2 Aufbau und Struktur des HI-Virus	3
I.1.3. Epidemiologische Entwicklung in Deutschland	4
I.1.4. Weltweite Epidemiologie	7
I.2. Die systemische HIV Krankheit	8
I.2.1. Die CDC-Klassifikation	8
I.2.2. Die Viruslast	10
I.2.3. Die hochaktive antiretrovirale Therapie (HAART)	11
I.3. Neurokognitive, HIV-assoziierte Funktionsstörungen	12
I.3.1. Neuropathogenese der HIV-Infektion	12
I.3.1.1 Die Neuroinvasion	13
I.3.1.2. Neurotoxizität des HI-Virus	15
I.3.2. Neuropathologische Befunde	16
I.3.3. Nomenklatur und Definition der neurokognitiven, HIV- assoziierten Funktionsstörungen	17
I.3.4. Diagnostik	18
I.3.5. Therapie	20
I.3.6. Prognose	21
I.4 Fragestellung	23
<i>II. Materialien und Methoden</i>	<i>24</i>
II.1. Untersuchungsablauf	24
II.2. Elektrophysiologische Messungen	27
II.2.1. Tremorpeakfrequenz	27
II.2.2. Schnellstmögliche alternierende Zeigefingerbewegung (MRAM)	28
II.2.3. Schnellstmögliche Zeigefingerextensionen (MRC)	29
II.3. Statistische Auswertung	29
II.4. Demographische Daten der Patienten	31
II.4.1. Alter	31
II.4.2. Geschlecht	32
II.4.3. Durchschnittliche Dauer der HIV-Positivität	32
II.4.5. Zugehörigkeit zu den CDC-Stadien	34
II.5. Der ZNS-Penetrationsscore nach Scott Letendre	35

III Ergebnisse	37
III.1. Zusammenhang zwischen Viruslast und CD4+-Zellzahl	37
III.2. Einfluss der Viruslast auf die Kontraktionszeit	38
III.3. Einfluss Viruslast auf die Reaktionszeit	41
III.4. Einfluss der CD4+-Zellzahl auf die Kontraktionszeit	43
III.5. Einfluss der CD4+-Zellzahl auf die Reaktionszeit	45
III.6. Einfluss der HAART	47
III.7. Einfluss des Zeitpunkts des Therapiebeginns	51
IV. Diskussion	54
IV.1. Periphere Blutparameter und psychomotorische Ergebnisse	54
IV.2. Liquorgängigkeit antiretrovirale Medikamente und psychomotorische Ergebnisse	58
IV.3. Zeitpunkt des Therapiebeginns und psychomotorische Defizite	61
VI. Schlussfolgerung	62
VII. Literatur- und Quellenverzeichnis	63
VIII. Danksagung	68

I Einleitung

I.1. Geschichte und Epidemiologie der HIV-Infektion

I.1.1. Geschichte der HIV-Infektion

Die Geschichte der HIV-Infektion begann bereits im frühen 20. Jahrhundert: Aufgrund von Sequenzbeziehungen geht man heute davon aus, dass es zu dieser Zeit zu einem Spezieswechsel der HI-Viren 1 und 2 vom Affen auf den Menschen kam. HIV-1 wurde vom Schimpansen „Pan troglodytes“ auf den Menschen übertragen und HIV-2 von der Mangabe „Cercopithecus atys“. Die erste gesicherte HIV-1-Infektion wurde 1959 bei einem afrikanischen Patienten dokumentiert (RKI, Merkblätter, 2006).

Anfang der 80er-Jahre des letzten Jahrhunderts begann HIV dann in den Fokus der Öffentlichkeit zu rücken. Im Juni 1981 veröffentlichten Gottlieb und Mitarbeiter einen kurzen Bericht im *Morbidity and Mortality Weekly Report*, in dem sie eine Gruppe von jungen, homosexuellen Männern beschrieben, die aufgrund von *Pneumocystis jirovecii*-Pneumonien (damals noch nach dem in Ratten entdeckten Erreger als *Pneumocystis carinii* bezeichnet) behandelt wurden. Im Kommentar wiesen die Herausgeber darauf hin, dass das Auftreten dieser Erkrankung bei vorher gesunden Individuen ungewöhnlich sei, da *Pneumocystis jirovecii*-Infektionen als opportunistische Erkrankungen normalerweise mit einer schweren Immunschwäche assoziiert sind. Aufgrund der Tatsache, dass alle Patienten homosexuell waren, wurde hier erstmalig über einen möglichen Zusammenhang zwischen einer sexuell übertragenen Krankheit und dem Auftreten einer Immunschwäche diskutiert (Gottlieb et al., 1981).

Zu diesem Zeitpunkt hatte die Krankheit noch keinen offiziellen Namen und wurde aufgrund des Erstauftretens bei homosexuellen Männern als „gay related immune deficiency“ beschrieben. Als deutlich wurde, dass nicht nur Homosexuelle, sondern auch intravenös Drogengebrauchende und Hämophilie-Patienten betroffen waren, wurde auf einer Versammlung im Juli 1982 ein allgemeinerer Name vorgeschlagen, „acquired

immunodeficiency syndrome“, kurz AIDS. Diese Bezeichnung fand breite Zustimmung und so wurde AIDS die Bezeichnung für die erworbene Immunschwäche (cf. Kher, 2003). In kürzester Zeit wurden immer mehr Fälle bekannt: Zwischen dem 1. Juni 1981 und dem 15. September 1982 meldeten die Centers for Disease Control bereits 593 Fälle von AIDS, darunter 243 Todesfälle. Die Patienten litten zum Großteil unter Pneumocystis jirovecii-Pneumonien, Kaposi-Sarkomen oder anderen „opportunistischen“ Infektionen (CDC, 1982).

Intensiv wurde nach dem Erreger gesucht und 1983 konnte das Virus, das später als „Human Immune Deficiency Virus“ (HIV) 1 bezeichnet wurde, nachgewiesen werden. Lange gab es Streit um die rechtmäßige Erstentdeckerschaft des Virus, vor allem zwischen dem Franzosen Luc Montagnier und dem amerikanischen Wissenschaftler Robert Gallo. Die Entscheidung fiel 2008, als Montagnier und seine Kollegin Barré-Sinoussi den Medizinnobelpreis für die Entdeckung des Virus erhielten. 1986 wurde am Institut Pasteur in Paris ein weiteres HI-Virus erfolgreich aus einem Patienten isoliert und erhielt die Bezeichnung „Human Immune Deficiency Virus 2“ (Häcker, 2007).

Während HIV-2 fast ausschließlich in Westafrika und in den letzten Jahren auch in Indien vorkommt, hat das HI-Virus 1 eine Pandemie ausgelöst.

Als das Virus entdeckt wurde, war die HIV-Infektion bereits in Zentralafrika, in der Karibik, in Nordamerika und in Westeuropa verbreitet. In Nordamerika und in Westeuropa waren hauptsächlich bestimmte Bevölkerungsgruppen betroffen: homosexuelle Männer, intravenöse Drogenkonsumenten und Hämophilie- Patienten (RKI, Merkblätter, 2006).

Ein Meilenstein in der Therapie der HIV-Infektion war die Einführung der sogenannten hochaktiven antiretroviralen Therapie (HAART): 1987 wurde das erste antiretrovirale Medikament, Zidovudin (Azidothymidin), zur Behandlung der HIV-Infektion eingeführt. In den folgenden Jahren wurden verschiedene weitere Reverse Transkriptase-Inhibitoren zugelassen. Der erste Proteaseinhibitor kam 1995 auf den Markt (Häcker, 2007).

Mit der Möglichkeit einer medikamentösen Therapie sank die Wahrscheinlichkeit der Progression zum AIDS-Stadium und damit die Letalität. In den letzten Jahren hat sich die Prognose vor allem durch den immer breiter werdenden Einsatz der HAART stark

verbessert. Es kam zu einem Rückgang der Letalität, doch bis heute konnten weder ein Impfstoff noch eine kurative Therapie entwickelt werden. Limitierende Faktoren der Lebenserwartung sind heutzutage vor allem Therapiefolgen.

I.1.2 Aufbau und Struktur des HI-Virus

Das HI-Virus 1 gehört zur Familie der Retroviren und zur Gattung der Lentiviren. Der einzelne Viruspartikel hat in etwa einen Durchmesser von 100-120 Nanometern und besteht aus 2 identischen RNA-Strängen, die das virale Genom darstellen. Umgeben werden sie von einem Core-Protein (p24) und einer Lipoproteinhülle, die von der Wirtszelle übernommen wurde. In der Hülle befinden sich außerdem Glyko-proteinkomplexe (gp120, gp41), die an der Bindung des Virus an die Zielzellen beteiligt sind.

Die Abbildung Nr.1 verdeutlicht den Aufbau des HI-Virus 1:

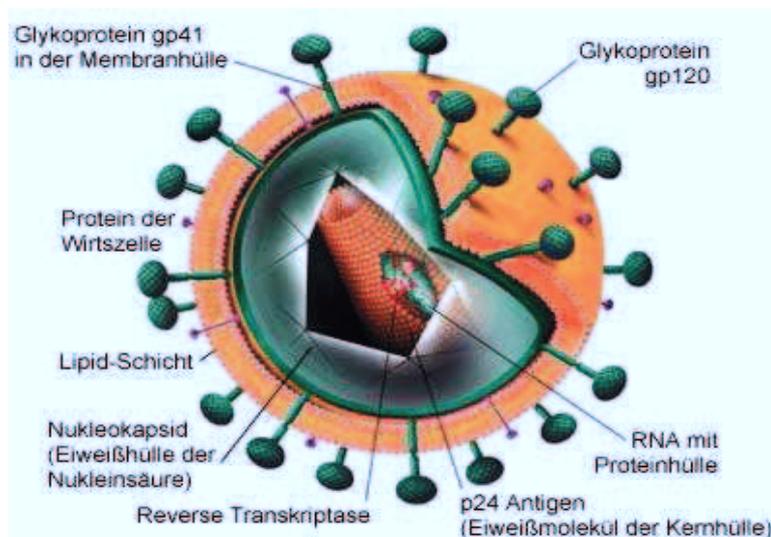


Abb. 1: Aufbau und Struktur des HI-Virus (www.gesicht-zeigen.info, 2008)

HIV bindet aufgrund von Strukturhomologien zwischen gp120 und HLA-Klasse-II-Antigenen über das Hüllprotein hochaffin an CD4+-Antigene. Neben dem CD4+-Rezeptor benutzt es für das Eindringen in die Zelle verschiedene Co-Rezeptoren, z.B. den CCR5-Rezeptor, welcher vor allem für den Befall von Lymphozyten und Zellen dendritischen Ursprungs eine Rolle spielt, und den CXCR4-Rezeptor, der für die Infektion von Makrophagen, Monozyten und Mikroglia entscheidend ist. Man unterteilt die HI-Viren in

CCR5- und CXCR4-trope Varianten. Nach dem Eindringen in die Zelle kommt es mit Hilfe des Enzyms Reverse Transkriptase zur „Reversen Transkription“ des aus RNA bestehenden Virusgenoms in eine doppelsträngige DNA. Nun wird der sogenannte „Pre-Integrations-Komplex“, der aus viraler DNA, dem Enzym Integrase und anderen viralen Proteinen, unter anderem dem viralen Protein R (Vpr) besteht, in den Zellkern transportiert. Der „Pre-Integrations-Komplex“ ermöglicht die Integration des HIV-1 DNA-Genoms in das Wirtschromatin; so entsteht das Provirus. Bei Zellteilungen wird so das Provirus weitergegeben; in dem Provirusstadium sind die Virusgene nicht aktiv und das Virus ist „unsichtbar“ für das Immunsystem. Irgendwann werden die Virusgene aktiviert, und es werden Virusproteine produziert, zuerst die regulatorischen Proteine „negative factor“ (Nef), „transactivator of transcription“ (Tat) und „regulator of virion“ (Rev) und erst in einer späteren Phase virale Strukturproteine und das RNA-Genom. Die Protease spaltet neu synthetisierte Virus-Proteine an bestimmten Stellen der Polypeptidkette und überführt sie so in ihre funktionelle Form. Diesen Vorgang bezeichnet man als Reifung. Nach der Produktionsphase folgt die Aufbauphase, und Polyproteine, die aus den „Gag“- und „Pol“-Genen entstehen, Hüllproteine und virale RNA-Genome werden zu unreifen Viruspartikeln an der Zellmembran zusammengezogen und unter Mitnahme von Teilen der Wirtszellmembran freigesetzt (Ghafouri et al., 2006).

Die Infektion mit dem HI-Virus 2 führt zu einem klinisch ähnlichen Bild wie die Infektion mit HIV-1. Vom Aufbau aber ähnelt HIV-2 eher dem „simian immunodeficiency virus“ (SIV) als dem HIV-1, mit dem es nur eine 40-%ige Sequenzhomologie hat (Cruse & Lewis, 1995).

I.1.3. Epidemiologische Entwicklung in Deutschland

Deutschland gehört zu den Ländern der Welt, in denen sich Angehörige bestimmter Hauptbetroffenengruppen infizieren. Die größte Gruppe stellen homo- und bisexuelle Männer mit einem Anteil von 55 % aller aktuell diagnostizierten HIV-Infizierten. Eine weitere Gruppe stellen die Betroffenen aus Hochprävalenzländern, vor allem aus den subäquatorialen afrikanischen Staaten, großen Teilen der Karibik und einigen Ländern in

Einleitung und Fragestellung

Südostasien, dar; ihr Anteil beträgt 20 %. Außerdem sind intravenös Drogenkonsumierende betroffen; diese Gruppe macht 8 % aller diagnostizierten Infektionen aus. Etwa 15 % der in Deutschland diagnostizierten HIV-Infektionen sind auf heterosexuelle Kontakte, vor allem mit Partnern aus einer der Hauptbetroffenengruppen, zurückzuführen.

Betroffen sind von der HIV-Infektion vor allem Großstädte; etwa 40 % aller HIV-Diagnosen werden allein in den 6 Großstädten Berlin, Frankfurt am Main, München, Köln, Düsseldorf und Hamburg gestellt.

In Deutschland begann die Ausbreitung der HIV-Infektion laut Schätzungen des Robert-Koch-Instituts Ende der 70er-Jahre des letzten Jahrhunderts. Wie man in der Abbildung 2 erkennen kann, kam es Anfang der 80er-Jahre zu einem sprunghaften Anstieg der HIV-Inzidenz, dann flacht die Kurve ab, denn in der zweiten Hälfte der 80er-Jahre konnte man weniger HIV-Neuinfektionen beobachten. Der Grund dafür waren vor allem Verhaltensänderungen (Verzicht auf ungeschützten Geschlechtsverkehr, Einschränkung der Partneranzahl etc.) und Präventionsmaßnahmen in den Hauptbetroffenengruppen. Ein Teil lässt sich auch durch Sättigungseffekte erklären.

In den 90er-Jahren blieben die Zahl der Neuerkrankungen und damit die HIV-Inzidenz konstant bei etwa 2000 Neuansteckungen pro Jahr, was man am relativ geraden Kurvenverlauf der Inzidenzkurve erkennen kann. Allerdings änderte sich der Anteil der verschiedenen Hauptbetroffenengruppen. Während der Anteil von Männern, die Geschlechtsverkehr mit Männern haben, und intravenös Drogenkonsumierenden abnahm, stieg gleichzeitig der Anteil von Betroffenen aus Hochprävalenzländern und von Personen, die sich durch heterosexuellen Geschlechtsverkehr infiziert hatten.

Zu Beginn des 21. Jahrhunderts kam es zu einer erneuten Steigerung der Neuinfektionsraten, betroffen war hier vor allem die Gruppe der homosexuellen Männer. Erklärungsansätze machen eine Reihe unterschiedlicher Faktoren für den Anstieg verantwortlich. Eine wichtige Rolle spielt eine erneute Zunahme anderer sexuell übertragbarer Krankheiten, besonders der Syphilis, des Herpes genitalis und der Gonorrhö, was vermutlich sowohl eine vermehrte Suszeptibilität als auch eine höhere Infektiosität

Einleitung und Fragestellung

bedingt. Einen Einfluss haben auch das Risikoverhalten in dieser Gruppe, der Anteil der antiretroviral Behandelten unter den HIV-Infizierten sowie der Zeitpunkt des Therapiebeginns. Leider setzt sich der Aufwärtstrend bis heute fort, im Jahr 2007 kam es zu etwa 2800 Neuinfektionen.

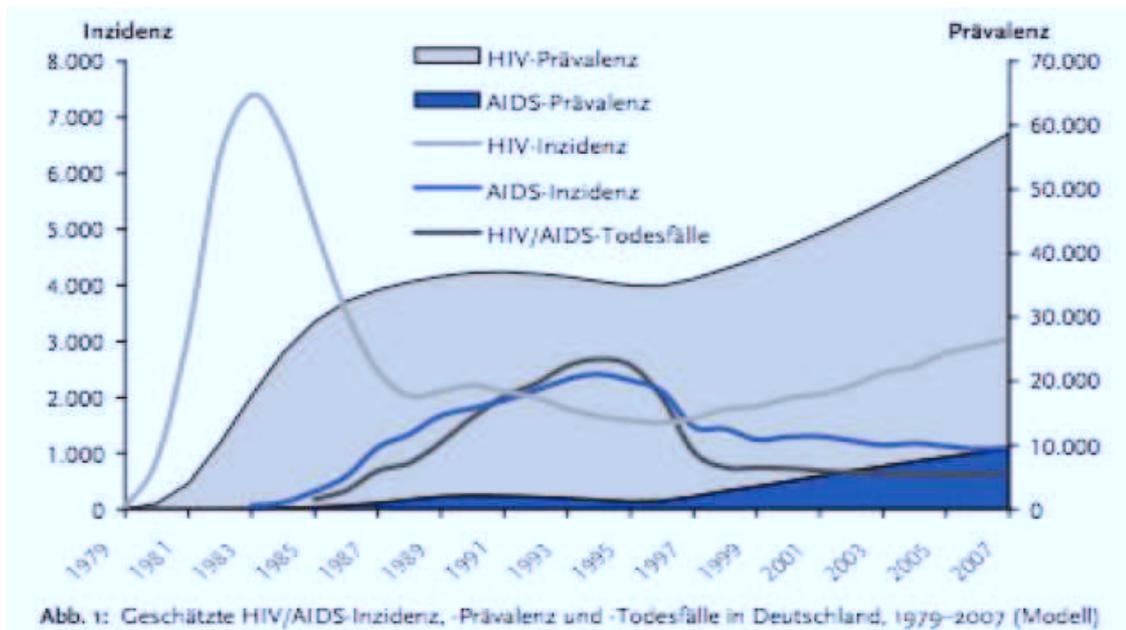


Abb. 2: Geschätzte HIV/AIDS-Inzidenz, -Prävalenz und -Todesfälle in Deutschland, 1979-2007 (Robert Koch Institut, *Epidemiologisches Bulletin* 47/2007, 2007)

Die AIDS-Fälle entwickelten sich wie folgt: Erste Fälle wurden Anfang der 80er beobachtet, 1989 wurden 1600 Fälle beschrieben, der höchste Wert wurde 1994 mit 2100 neudiagnostizierten AIDS-Erkrankten in Deutschland erreicht (RKI, *Epidemiologisches Bulletin*, 2007).

Nach Einführung der HAART sank ab 1995 auch die Zahl der AIDS-Patienten und der Todesfälle bei HIV-Infizierten in Deutschland deutlich ab und liegt für 2011 etwa bei 500 Todesfällen bei allen HIV-Infizierten (RKI, *Epidemiologisches Bulletin*, 2011).

Die ersten AIDS-Fälle setzten mit zeitlicher Verzögerung zu der HIV-Ausbreitung ein. In der ersten Hälfte der 90er-Jahre wurde ein Plateau erreicht, d.h., ein Gleichgewicht zwischen HIV-Neuinfektionen und AIDS-Manifestationen einerseits und AIDS-Todesfällen andererseits, so dass sich die HIV-Prävalenz kaum änderte. Ab 1995 gingen durch die verbesserten Therapiemöglichkeiten AIDS-Neuinfektionen und AIDS-Todesfälle zurück und da die Zahl der HIV-Neuinfektionen zunächst unverändert blieb und ab 2000 anstieg, nimmt seit Mitte der 90er die HIV-Prävalenz wieder zu.

Nach den aktuellen Schätzungen beträgt die Zahl der Menschen in Deutschland, die Ende 2011 mit HIV/AIDS leben, um 73000. (RKI, Epidemiologisches Bulletin, 2011).

I.1.4. Weltweite Epidemiologie

Schätzungen der Weltgesundheitsorganisation WHO gehen davon aus, dass 2011 weltweit 33,3 Millionen Menschen mit HIV infiziert waren, davon ungefähr 17,1 Millionen Frauen und 2,5 Millionen Kinder. Vergleicht man diese Zahlen mit den Zahlen von 1999, damals waren 26,2 Millionen Menschen mit HIV infiziert, ist dies eine Zunahme von mehr als einem Viertel (27%), obwohl die Rate der jährlichen Neuinfektionen weltweit seit Ende der 90er Jahre des letzten Jahrhunderts kontinuierlich sinkt. Die deutliche Zunahme der HIV-Infizierten trotz Rückgang der HIV-Neuinfektionen lässt sich durch die deutliche Reduktion der Todesfälle durch AIDS/HIV aufgrund des verbesserten Zuganges zu antiretroviralen Medikamenten erklären.

Für das Jahr 2009 rechnet die WHO mit 2,6 Millionen HIV-Neuinfektionen weltweit, das sind fast ein Fünftel (19%) weniger HIV-Neuinfizierte als 1999, als sich ungefähr 3,1 Millionen Menschen mit HIV infizierten. Für diesen deutlichen Rückgang der Neuinfektionsrate gibt es mehrere Gründe. Ein verändertes Risikoverhalten der Bevölkerung, z.B. in Ländern wie Kenia und Uganda, aber auch der natürliche Verlauf der HIV Epidemie und immer präzisere Schätzungsmethoden der WHO vor allem für den indischen Subkontinent und einige der afrikanischen Länder spielen hier eine Rolle.

Am schlimmsten von der HIV-Epidemie betroffen sind die subäquatorialen afrikanischen Länder. Mehr als zwei Drittel (68%) aller HIV-Infizierten weltweit leben dort, und in diesen Ländern ist AIDS die Haupttodesursache in der Bevölkerung. 72% der weltweiten AIDS-Todesfälle finden sich in dieser Region (UNAIDS, 2010).

Global gesehen gibt es 2 „Trends“ in der Ausbreitung von HIV. In den subäquatorialen afrikanischen Ländern ist die HIV-Infektion ein Problem der Gesamtbevölkerung, in allen anderen Ländern der Welt sind bestimmte Bevölkerungsgruppen mit einem erhöhten Infektionsrisiko behaftet. Zu diesen Hauptbetroffenengruppen zählen Männer, die Geschlechtsverkehr mit Männern haben, intravenös Drogengebrauchende, männliche und weibliche Prostituierte und deren Sexualpartner (UNAIDS, 2007).

I.2. Die systemische HIV Krankheit

Bedeutsam als Marker der systemischen HIV-Krankheit sind vor allem die CD4+-Zellzahl und die Viruslast.

Die CD4+-Zellzahl wird in der Centers for Disease Control (CDC)-Klassifikation berücksichtigt, die das internationale Klassifikationsmodell der HIV-Krankheit für Betroffene ab dem 12. Lebensjahr darstellt.

I.2.1. Die CDC-Klassifikation

Unter Berücksichtigung von klinischen Symptomen und Laborkategorien wurden verschiedene Klassifikationen der „HIV-Krankheit“ vorgeschlagen, unter anderem die „Walter-Reed-“, die Frankfurter und die CDC-Einteilung der Stadien. Doch nur die CDC-Klassifikation konnte sich international durchsetzen.

Am 1. Januar 1993 trat ein vom Center for Disease Control veröffentlichtes Klassifikationssystem für die HIV-Infektion in Kraft, welches die klinische Bedeutsamkeit

der CD4+-Zellzahl für den Immunstatus stärker betonte und das „alte“ System von 1986 ablöste.

Das System besteht aus 3 verschiedenen Laborkategorien, die über die CD4+-Zellzahl definiert sind: Die Kategorie 1 (mehr als 500 Zellen pro Mikroliter), die Kategorie 2 (200 bis 499 Zellen pro Mikroliter) und die Kategorie 3 (weniger als 200 Zellen pro Mikroliter) und außerdem aus 3 klinischen Kategorien A, B und C. Es handelt sich bei Kategorie A um asymptomatische Patienten, Patienten mit akuter symptomatischer HIV-Infektion oder Patienten mit persistierender Lymphadenopathie. Die Kategorie B schließt Patienten ein, deren Erkrankungen oder Symptome bereits den systemischen Folgen ihrer HIV-Infektion zuzuordnen sind, also entweder aufgrund der vorhandenen Immunschwäche zustande kommen oder durch sie in ihrem Verlauf negativ beeinflusst werden. Dies schließt aber keine der Krankheiten ein, die unter Kategorie C, den AIDS-definierenden Erkrankungen, zusammengefasst sind. Patienten, die einmal aufgrund ihrer Erkrankungen in Kategorie B eingeordnet wurden, nun aber asymptomatisch sind, sollten trotzdem in Kategorie B verbleiben. Beispiele für die unter Kategorie B fallenden Krankheiten sind die oropharyngeale und vulvovaginale Candidainfektion, die periphere Neuropathie, die orale Haarleukoplakie oder die bazilläre Angiomatose.

Kategorie C enthält die AIDS-definierenden Erkrankungen: Candida- Ösophagitis, HIV-Enzephalopathie, Herpes simplex-Infektionen > 4 Wochen, Histoplasmose, Wasting-Syndrom, Kaposi-Sarkom, Kryptokokkose, Kryptosporidiose, Lymphome, disseminierte Mykobakterien-Infektionen, Pneumocystis jirovecii-Pneumonie, zerebrale Toxoplasmose, Lungentuberkulose, wiederholte Salmonellen-Sepsis, invasives Zervixkarzinom, Zytomegalie-Retinitis und -Enteritis.

Patienten, die einmal aufgrund einer Erkrankung Kategorie C zugeordnet wurden, verbleiben auch in Kategorie C (Castro et al., 1992).

Insgesamt ergibt sich nun eine Matrix mit 9 Feldern, die in Abbildung 3 dargestellt ist:

CD4+-Lymphozyten	Kategorie A (asymptomatisch, persistierende Lymphadenopathie, akute HIV-Infektion)	Kategorie B	Kategorie C (AIDS-definierende Erkrankungen)
>500/ μ l	A1	B1	C1
200-500/ μ l	A2	B2	C2
<200/ μ l	A3	B3	C3

Abb. 3: Die CDC-Klassifikation der HIV-Infektion (modifiziert nach Herold et al, 2010)

In den Vereinigten Staaten gilt bereits jede Helferzellzahl <200/ μ l unabhängig von den klinischen Befunden als AIDS-definierend (Castro et al., 1992).

I.2.2. Die Viruslast

In den letzten Jahren hat die Viruslast an Bedeutung gewonnen, auch die Leitlinien der Deutschen AIDS-Gesellschaft räumen ihr eine Rolle als wichtigem Entscheidungsparameter für den Therapiebeginn ein (DAIG, 2005).

Es konnte in klinischen Studien nachgewiesen werden, dass eine hohe Viruslast mit einer schnelleren Krankheitsprogression assoziiert ist, so dass man den Parameter Viruslast zusammen mit der CD4+-Zellzahl und dem klinischen Befund als zuverlässigem Marker zur Bewertung der Krankheitsprogression einsetzen kann. Zum Nachweis der Viruslast, also der HIV-1-RNA-Kopien im Plasma, gibt es verschiedene Methoden, die entweder auf dem Prinzip der Nukleinsäure- oder der Signalamplifikation beruhen. Ein Vorteil dieser Methoden ist die Tatsache, dass die HIV-1-RNA-Kopien direkt im Plasma bestimmt werden können und somit ein Infektionsnachweis bereits vor Serokonversion möglich ist (Gröschel, 2003).

I.2.3. Die hochaktive antiretrovirale Therapie (HAART)

Die sogenannte „Highly active antiretroviral therapy“ (HAART) hat das Ziel, die Replikation des HI-Virus zu hemmen. Der Vermehrungszyklus des Virus bietet hierfür verschiedene Ansatzpunkte: Erstens gibt es Reverse Transkriptase-Inhibitoren, die das Umschreiben der Virus-RNA in DNA verhindern. Hierbei unterscheidet man Nukleosidanaloga (NRTI) und Nicht-Nukleosidanaloga (NNRTI), die keine strukturelle Ähnlichkeit mit Nukleosiden aufweisen. Zweitens besteht die Möglichkeit, Proteaseinhibitoren (PI) einzusetzen, die die Prozessierung von Virusvorstufen in infektiöse Viruspartikel hemmen. Da sich die virale Protease von der humanen in Struktur und Substrat stark unterscheidet, war es möglich, virenspezifische Proteaseinhibitoren zu entwickeln. Drittens wurden Fusionsinhibitoren entwickelt, die die Interaktion von CD4+-Zelloberfläche und Virus hemmen und so die Aufnahme des Virus in die Zelle verhindern. Sie erreichen dies durch Blockade des viralen Glykoproteins 41 (Aktories et al., 2006).

Auch andere virusspezifische Enzyme, z.B. die Integrase, die nach erfolgreicher reverser Transkription die DNA der Wirtszelle aufspaltet und das HIV-Genom in die Wirts-DNA integriert, sind heute ebenso Ansatzpunkte für eine antiretrovirale Therapie wie CCR5-Rezeptorantagonisten.

Die Leitlinien der deutschen AIDS-Gesellschaft sehen als initiales Ziel der HAART, die Viruslast unter die Nachweisgrenze von 20-50 HIV-RNA-Kopien pro Milliliter Plasma abzusenken. Eventuell vorliegende, individuell ungünstige Vorbedingungen (z.B. langjährige Vorbehandlung mit suboptimalen Therapieregimen oder das Vorliegen multipler Resistenzen) können weniger strenge Therapieziele notwendig machen.

Während bei symptomatischen Patienten immer eine Behandlungsindikation für die antiretrovirale Therapie gegeben ist, ist bei asymptomatischen Patienten die Datenlage unklar, denn keine der bisherigen Therapiestudien konnte die Frage nach dem optimalen Therapiebeginn klären. Es gibt jedoch in verschiedenen Studien Hinweise darauf, dass Morbidität und Mortalität unterhalb einer CD4+-Zellzahl von 200 Zellen pro Mikroliter ansteigen; deswegen wird eine antiretrovirale Therapie für Patienten mit einer Zellzahl von unter 200 Zellen pro Mikroliter empfohlen. Auch bei einer CD4+-Zellzahl zwischen 200 und 350 CD4+-Zellen pro Mikroliter ist ein Therapiebeginn im Allgemeinen ratsam. In der

Gruppe der Patienten mit einer CD4+-Zellzahl höher als 350 pro Mikroliter und niedriger als 500 CD4+ pro Mikroliter ist die Empfehlung weniger eindeutig; es sollten andere Parameter, vor allem die Viruslast, zur Therapieentscheidung herangezogen werden. Je höher die Viruslast, desto höher ist das Risiko der Progression der Erkrankung; ab einer Viruslast von 50.000-100.000 Kopien sollte eine Therapie erfolgen. Bei Patienten mit über 500 CD4+-Zellen pro Mikroliter ist die Empfehlung der Deutschen Aids Gesellschaft noch unschärfer.

Ziel einer medikamentösen Therapie ist die möglichst vollständige Hemmung der Virusvermehrung, denn nur so kann die Entstehung von Resistenzen verhindert bzw. minimiert werden. Mit den Medikamenten, die heute verfügbar sind, lässt sich dieses Ziel nur durch eine Kombination von mehreren, in der Regel drei, Medikamenten erreichen. Für das initiale Therapieregime gibt es viele verschiedene Kombinationsmöglichkeiten; grundsätzlich folgt man einer der folgenden zwei Kombinationen: Kombination eines Proteaseinhibitors mit zwei nukleosidanalogen Reverse Transkriptase-Inhibitoren bzw. Kombination eines nicht nukleosidanalogen Reverse Transkriptase-Inhibitors mit zwei nukleosidanalogen Reverse Transkriptase-Inhibitoren (DAIG, 2010).

I.3. Neurokognitive, HIV-assoziierte Funktionsstörungen

I.3.1. Neuropathogenese der HIV-Infektion

Das Hauptreservoir des HI-Virus im Gehirn sind die Zellen der Mikroglia und die perivaskulären Makrophagen. Neurone und Oligodendrozyten werden nie produktiv befallen (Ghafouri et al., 2006).

Die höchste Viruskonzentration findet sich in den Basalganglien, vor allem im Globus pallidus und im Hippocampus. Die Viruslast im Gehirn wurde mit Hilfe der quantitativen PCR gemessen. Der Grund für diese Verteilung ist unklar (Ances et al., 2007).

I.3.1.1 Die Neuroinvasion

Die Bluthirnschranke spielt eine entscheidende Rolle für die HIV-Infektion des Gehirns. Die Bluthirnschranke bildet eine physiologische Barriere zwischen dem zentralen Nervensystem und dem Blut; ihre Funktion ist die Aufrechterhaltung der Homöostase des Gehirns. Die Bluthirnschranke besteht aus einer kontinuierlichen Reihe von über „tight junctions“ (Zonulae occludentes) verbundenen Endothelzellen: Diese „Abdichtung“ vermindert den unkontrollierten Stoffaustausch mit der Peripherie; es können kaum polare Substanzen durch parazellulären Transport aus dem Blut in das Hirngewebe eindringen. Dies dient dem Schutz des Gehirns vor im Blut zirkulierenden Krankheitserregern und Toxinen. Fettlösliche Stoffe können durch die Bluthirnschranke ins Gehirn eindringen, wasserlösliche Stoffe müssen über Carrier-Proteine in das Gehirn geschleust werden. Die Bluthirnschranke ist also selektiv permeabel.

Über den Mechanismus, wie der HI-Virus 1 über die Bluthirnschranke ins Gehirn kommt, gibt es unterschiedliche Hypothesen, die in Abbildung Nr. 4 dargestellt sind:

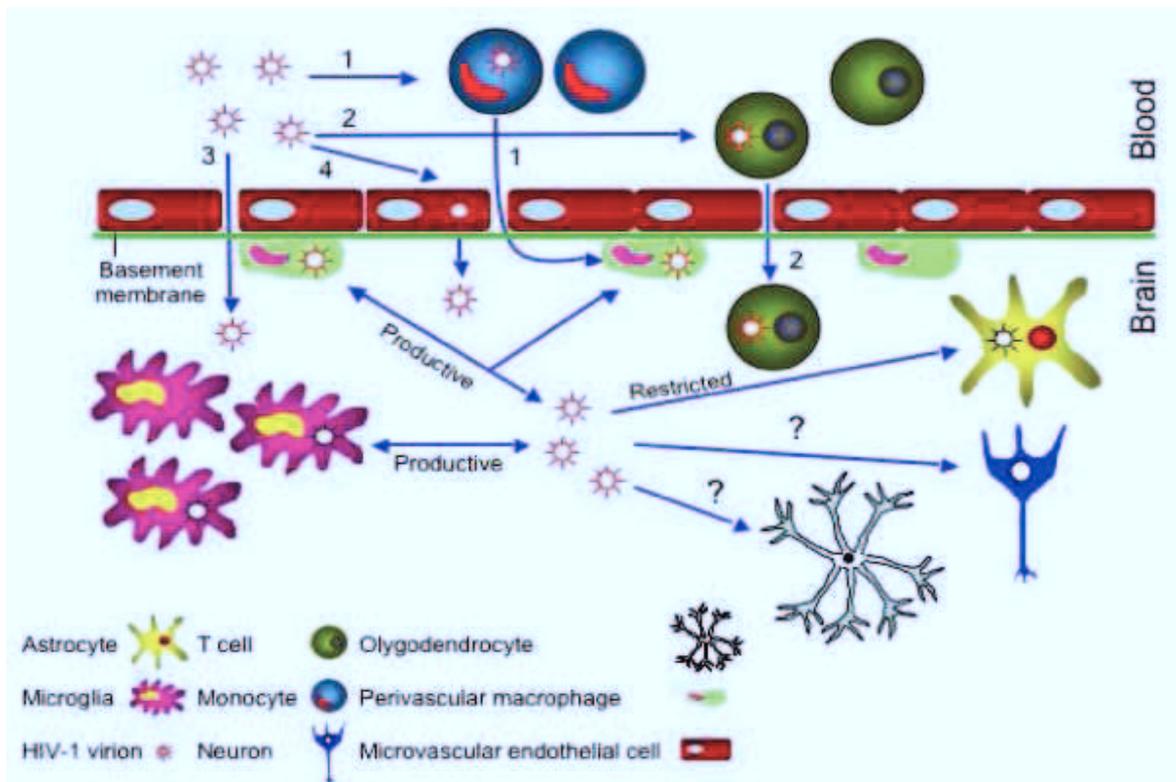


Abb. 4: Die Neuroinvasion des HIV-1 (Ghafouri et al, 2006)

Zu 1) und 2)

Die in der Abbildung mit Nr. 1 und 2 bezeichneten Wege gehen von einem indirekten Mechanismus, dem sogenannten „Trojanischen Pferd“-Modell, aus. Dieses gilt im Allgemeinen als das akzeptierteste Modell mit der überzeugendsten Evidenz; Bezugnehmend auf dieses Modell nimmt man an, dass HIV-1, wie die Griechen versteckt in dem Trojanischen Pferd durch die Stadtmauer nach Troja hineingelangen, innerhalb von Zellen, die die Bluthirnschranke passieren können, ins Gehirn gelangt. Bei diesen Zellen handelt es sich um Monozyten oder CD4+-Zellen, die beide durch HIV infiziert werden (Ghafouri et al., 2006).

Zu 3) und 4)

Sowohl Weg 3 als auch Weg 4 propagieren einen direkten Übertritt des Virus durch die Bluthirnschranke. Während Weg 3 von einem direkten Übertritt des Virus durch eine von verschiedenen Zytokinen beeinflusste, anormal permeable Bluthirnschranke ausgeht, nimmt Weg 4 eine Transzytose durch das Bluthirnschrankenendothel an.

Inwieweit das Bluthirnschrankenendothel die Zielrezeptoren des HI-Virus exprimiert, ist unklar. Sowohl für den CD4+-Rezeptor, als auch für die Corezeptoren CCR5 und CXCR4 gibt es in Studien kontroverse Ergebnisse. Theoretisch wäre also eine Durchwanderung der Endothelzellen mit Hilfe dieser Rezeptoren möglich (Ghafouri et al., 2006).

Wenn das Virus sich dann im Gehirn befindet, befällt es unterschiedliche Zellen. HIV-1-infizierte Zellen werden in hochaktive Virusproduzenten bzw. „produktiv“ infizierte Zellen und gering oder nicht-aktive Virusproduzenten bzw. „restriktiv“ infizierte Zellen unterteilt. Die produktiv infizierten Zellen beteiligen sich an der Weitergabe der Infektion und der schnellen Evolution des viralen Genoms im Wirt und gehen am Ende zu Grunde, während restriktiv infizierte Zellen keine Rolle für die Replikation des Virus spielen, aber als Reservoir dienen. HIV-1 infiziert produktiv Makrophagen und Mikroglia. Auch Astrozyten werden infiziert, diese durchweg restriktiv. In-vitro-Studien konnten restriktive Infektionen von Neuronen nachweisen. Trotzdem erklärt die restriktive Infektion nicht das massive Absterben von Neuronen, weshalb man indirekte Mechanismen für die Neuronenschädigung annimmt (Ghafouri et al., 2006).

I.3.1.2. Neurotoxizität des HI-Virus

Der Mechanismus, über den das HI-Virus die Neurodegeneration bewirkt, ist noch ungeklärt.

Da eine produktive Infektion der Neurone nicht erfolgt, muss es andere Erklärungen für das Zustandekommen des Neuronenschadens geben. Im Laufe der Zeit haben sich zwei unterschiedliche Hypothesen entwickelt: Auf der einen Seite nimmt man einen „indirekten“ Schädigungsmechanismus durch einen Zytokin- und Mediator-vermittelten chronischen Entzündungsprozess an, auf der anderen Seite geht man von einer „direkten“ Schädigung durch HIV und verschiedene seiner Proteine aus (Kaul et al., 2006).

Die an der direkten Schädigung beteiligten, viralen Proteine sind unter anderem gp 120, Tat und Vpr, die von infizierten Zellen produziert werden.

Beim HIV-1-Protein „Tat“ – „Tat“ ist eine Kurzform für Transaktivator – handelt es sich um ein Gen, das die Replikation des HI-Virus beschleunigt bzw. die Replikation überhaupt erst ermöglicht. Man nimmt an, dass seine direkte Neurotoxizität unter anderem durch eine lang andauernde Calciumerhöhung in der Zelle, gefolgt von einem intrazellulären Anstieg der Sauerstoffradikale und in der Folge einer Aktivierung der Apoptose zustande kommt.

Das virale Protein R, kurz „Vpr“, beschleunigt auch die Replikation des HI-Virus; außerdem spielt es eine Rolle in der Integration der Virus-DNA in das Genom des Wirtes. Neurotoxisch scheint es durch eine Apoptoseinduktion zu wirken.

Die neurotoxischen Effekte des Hüllproteins gp 120 wurden in mehreren Studien bestätigt; auch gp 120 bewirkt vermutlich eine Apoptoseinduktion.

Der chronische Entzündungsprozess, der die indirekte Schädigung des Gehirns bewirkt, resultiert aus der Veränderung der extrazellulären Sekretionsfunktion von Mikroglia und ortsständigen Makrophagen und Veränderungen in der Produktion von an der Entzündungskaskade beteiligten Zytokinen im Zentralnervensystem.

Monozyten, Lymphozyten, aktivierte Makrophagen, Mikroglia und Astrozyten setzen Zytokine, Sauerstoffradikale und andere Neurotoxine frei, die die normale Zellfunktion stören, die Neurotransmitterwirkung verändern und zur neuronalen Apoptose führen. Bei

diesen Neurotoxinen handelt es sich um Tumornekrosefaktor alpha, Arachidonsäure, Stickoxid und Quinolinsäure (Ghafouri et al, 2006).

Beide Theorien schließen sich aber nicht gegenseitig aus, denn die vorliegenden Daten legen die Vermutung nahe, dass beide Theorien eine Rolle in der Pathogenese spielen. Man geht aber davon aus, dass die indirekte Schädigung durch den chronischen Entzündungsprozess der entscheidende Faktor für den Neuronenschaden ist. Generell muss man von hochkomplexen Vorgängen ausgehen, die sich ähnlich dem „multihit“-Modell der Onkogenese abspielen.

Bei diesen Hypothesen darf man außerdem nicht außer Acht lassen, dass die HAART selbst kognitive Einbußen verursacht, vermutlich durch eine mitochondrial toxische Wirkung (Arendt, 2007).

I.3.2. Neuropathologische Befunde

Zu Beginn des AIDS-Stadiums findet man bei 10% der Betroffenen neurologische Symptome, im Endstadium bei 40–75 % und postmortem lassen sich bei über 90% neuropathologisch auffällige Befunde erheben (Alexander et al., 1999).

Für die bei der HIV-Infektion im Gehirn auftretenden pathologischen Befunde benutzen Neuropathologen den Terminus „HIV-Enzephalitis“. Morphologisch findet man in fortgeschrittenen Stadien eine diffuse Atrophie des gesamten Gehirns. Histologisch findet sich eine intermediär stark ausgeprägte Entzündung mit perivaskulären, lymphozytären Infiltraten und Mikrogliaknötchen. Charakteristikum sind die mehrkernigen Riesenzellen, die durch die Fusion HIV-infizierter Makrophagen entstanden sind, das HIV-Antigen lässt sich in diesen Zellen auch immunhistochemisch nachweisen. Die infizierten Makrophagen befinden sich vor allem in der weißen Substanz der Großhirnhemisphären und den Stammganglien. In der weißen Substanz erkennbar ist eine diffuse Demyelinisierung und Gliose, die zu einer generellen Abblässung der weißen Substanz führt. Das zerfallene Myelin wird von den infizierten Makrophagen phagozytiert und zum Teil abgebaut, was in einer PAS-Positivität resultiert (Riede et al., 2004).

I.3.3. Nomenklatur und Definition der neurokognitiven, HIV- assoziierten Funktionsstörungen

Die HIV-1-assozierte Demenz wurde 1986 erstmals beschrieben und ist durch kognitive, motorische und emotionale Defizite charakterisiert. Die klinischen Symptome sind meist langsam progredient und erstrecken sich von Konzentrations- und Gedächtnisstörungen, psychomotorischer Verlangsamung und Affektverflachung mit sozialem Rückzug bis hin zu schwerer Demenz mit vollständiger Pflegebedürftigkeit (Schielke, 2003).

Die heute gültige Klassifikation der neurologischen HIV-assozierten Erkrankungen orientiert sich an der Klassifikation der American Academy of Neurology, fügt aber eine weitere Kategorie hinzu, so dass nun 3 Gruppen der neurokognitiven Einschränkungen, die im Verlauf der HIV-Infektion auftreten, unterschieden werden (Antinori et al., 2007):

1. Das HIV-assozierte, asymptomatische, neuropsychologische Defizit

(Im Englischen als „HIV-associated asymptomatic neurocognitive impairment (ANI)“ bezeichnet)

2. Das HIV-assozierte milde neurokognitive Defizit

(Im Englischen als „HIV-associated mild neurocognitive disorder (MND)“ bezeichnet)

3. Die HIV-assozierte Demenz

(Im Englischen als „HIV-associated dementia (HAD)“ bezeichnet)

Für die Diagnose „HIV-assoziertes, asymptomatisches, neuropsychologisches Defizit“ ist das wichtigste Kriterium die Abweichung um mindestens die einfache Standardabweichung in mindestens 2 von mindestens 5 logischen Tests. Diese Tests sollten sprachliche Fähigkeiten, Aufmerksamkeit, Informationsverarbeitung, Gedächtnis und sensorisch-motorische Fähigkeiten prüfen. Die Aktivitäten des täglichen Lebens sind bei der ANI nicht beeinträchtigt.

Wenn Aktivitäten des täglichen Lebens beeinträchtigt sind und dies entweder durch den Patienten selbst oder durch Dritte bestätigt wird, liegt bereits ein „HIV-assoziiertes mildes neurokognitives Defizit“ vor.

Eine „HIV-assoziierte Demenz“ ist durch Abweichung um die doppelte Standardabweichung in mindestens 2 von mindestens 5 Tests und eine starke Beeinträchtigung der Aktivitäten des täglichen Lebens charakterisiert (Antinori et al., 2007).

Generell sollte bei allen 3 Gruppen in der Anamnese der Ausschluss der wichtigsten Differentialdiagnosen wie Depressionen, Schädel-Hirn-Trauma, primäre Behinderung, aktiver Alkohol- und/oder Drogengebrauch, opportunistische zerebrale Infektionen, Hepatitis C-Koinfektion und andere systemische Erkrankungen erfolgen (Arendt, 2007).

I.3.4. Diagnostik

Die Diagnose einer neurokognitiven, HIV-1-assoziierten Funktionsstörung wird klinisch gestellt und beruht auf der Präsentation eines Symptomenkomplexes.

Als Ergänzung dienen die Bildgebung und Liquoruntersuchungen, Laborparameter dem Ausschluss von Differentialdiagnosen (Arendt, 2007).

Neuropsychologische Testung

Neuropsychologische Tests sind ein adäquates Mittel, um neurokognitive Defizite aufzudecken. Konventionelle Bedside-Tests wie die „HIV Dementia Scale“ decken zwar die schwere HIV-assoziierte Demenz bei Patienten auf, für die leichten neurokognitiven Einschränkungen, unter denen die meisten Betroffenen heutzutage leiden, sind diese Tests aber nicht ausführlich genug. Hier sind Methoden geeignet, die die psychomotorische Geschwindigkeit bestimmen, wie der „Trail Making Test“, der „Grooved Pegboard“- oder der „Digit Symbol“-Test und weitere. Die Auswertung ist standardisiert. Neuropsychologische Tests eignen sich auch dazu, einen Langzeitverlauf zu bewerten, und können Hinweise auf eine Progression der Erkrankung oder Verbesserung der Situation, z.B. aufgrund einer neuen Medikamentenkombination, geben.

Allerdings können Vorerkrankungen, wie ein Zustand nach Schädelhirntrauma, eine Lernbehinderung, Systemerkrankungen oder Substanzmissbrauch in der Anamnese die Ergebnisse und die Interpretation der Tests beeinflussen (Ances et al., 2007).

Bildgebung

Bei den bildgebenden Verfahren spielt vor allem die Magnetresonanztomographie eine Rolle und kann helfen, Differentialdiagnosen auszuschließen, gleichzeitig aber auch Hinweise auf eine HIV-assoziierte Pathologie geben.

Häufig zeigt sich bei Patienten mit HIV-assoziiierter Demenz eine Atrophie mit korrespondierender Vergrößerung der Ventrikel. Auf T2 gewichteten Sequenzen finden sich oft neben dieser Atrophie diffuse, symmetrische, flächige Hyperintensitäten in der weißen Substanz. Dieser Befund ist typisch für die HIV- assoziierte Demenz, aber besitzt keine hohe Sensivität und ist auch nicht pathognomisch (Ances et al., 2007).

Liquor

Auch Liquoruntersuchungen dienen dem Ausschluss von Differentialdiagnosen wie z.B. einer Cryptokokkenmenigitis oder einer Cytomegalieinfektion. Das Vorliegen von HIV-1-RNA ist kein verlässlicher Marker für die Diagnose von HIV-assoziierten neurokognitiven Funktionsstörungen; obwohl eine Infektion des ZNS häufig mit kognitiven Veränderungen assoziiert ist, kommt HIV-RNA auch im Liquor von kognitiv unauffälligen Patienten vor. Außerdem hat mit Einführung der HAART die Aussagekraft des Vorliegens von HIV-RNA im Liquor weiter abgenommen, da bei vielen Patienten unter Therapie keine Viruslast mehr nachweisbar ist (Ances et al., 2007).

Außerdem findet man bei betroffenen Patienten eine chronische, lymphomonozytäre Pleozytose, unspezifische Eiweißerhöhungen und positive oligoklonale Banden (Arendt, 2005).

I.3.5. Therapie

Die Therapie der neurokognitiven, HIV-assoziierten Funktionsstörungen beinhaltet zum einen die antiretrovirale Therapie, zum anderen kann die Therapie durch supportive Behandlungen ergänzt werden.

Therapie der Wahl ist eine antiretrovirale Mehrfachkombination, für die Auswahl der Substanzen ist es sinnvoll, zuerst ein Resistogramm von den im Plasma vorkommenden Virusstämmen zu erstellen und dann, falls diese Substanzen gegen den Virusstamm wirksam sind, Substanzen mit möglichst hoher Liquorgängigkeit auszuwählen. Die Liquorentnahme und Resistenztestung der Virusstämme gehört nicht zur Routinediagnostik und bleibt zur Zeit noch Einzelfällen vorbehalten. Bei den heute zur Verfügung stehenden Medikamenten eignet sich unter den oben genannten Gesichtspunkten eine Dreierkombination aus zwei nukleosidischen Reverse Transkriptase-Inhibitoren, vor allem Zidovudin, Efavirenz oder Emtriva sind empfehlenswert, und einem geboosterten Proteasehemmer. Wenn die Plasmaviruslast unter die Nachweisgrenze abgesunken ist, kann man den Proteasehemmer gegen einen nicht-nukleosidischen Reverse Transkriptase-Inhibitor austauschen, wobei sich besonders Nevirapin und Efavirenz anbieten, da diese Substanzen vom Langzeitnebenwirkungsprofil günstiger sind.

Eventuell sind auch supportive Maßnahmen sinnvoll, doch evidenzbasierte Studien waren bis heute noch nicht erfolgreich. Die unter dem Punkt „Neuropathogenese“ abgehandelten Vorstellungen zum Pathomechanismus der HIV-assoziierten neurokognitiven Einschränkungen brachten neue Medikamentenklassen hervor, z.B. Caspasehemmer oder TNF α Antagonisten, doch für keines dieser Medikamente konnte in Studien eine überzeugende Wirkung nachgewiesen werden (Arendt, 2007).

Unbehandelt ist die Prognose der HIV-1-assoziierten Demenz schlecht und die Erkrankung verläuft binnen weniger Monate letal (Alexander et al., 1999).

I.3.6. Prognose

Die Verfügbarkeit der hochaktiven antiretroviralen Therapie (HAART) hat aus der fatalen Diagnose „HIV-Infektion“ eine chronische Erkrankung gemacht, die zwar nicht geheilt, aber in vielen Fällen beherrscht werden kann, zumindest in den westlichen Ländern, in denen die HAART relativ problemlos verfügbar ist.

Die HAART hat auch Einfluss auf den Verlauf und die Erscheinungsformen der HIV-assoziierten neurokognitiven Funktionsstörungen. Während die Inzidenz der HIV-assoziierten Demenz (HAD) von 20–30% auf 10% abgenommen hat, nehmen mildere Formen der kognitiven Einschränkungen zu (Ghafouri et al., 2006).

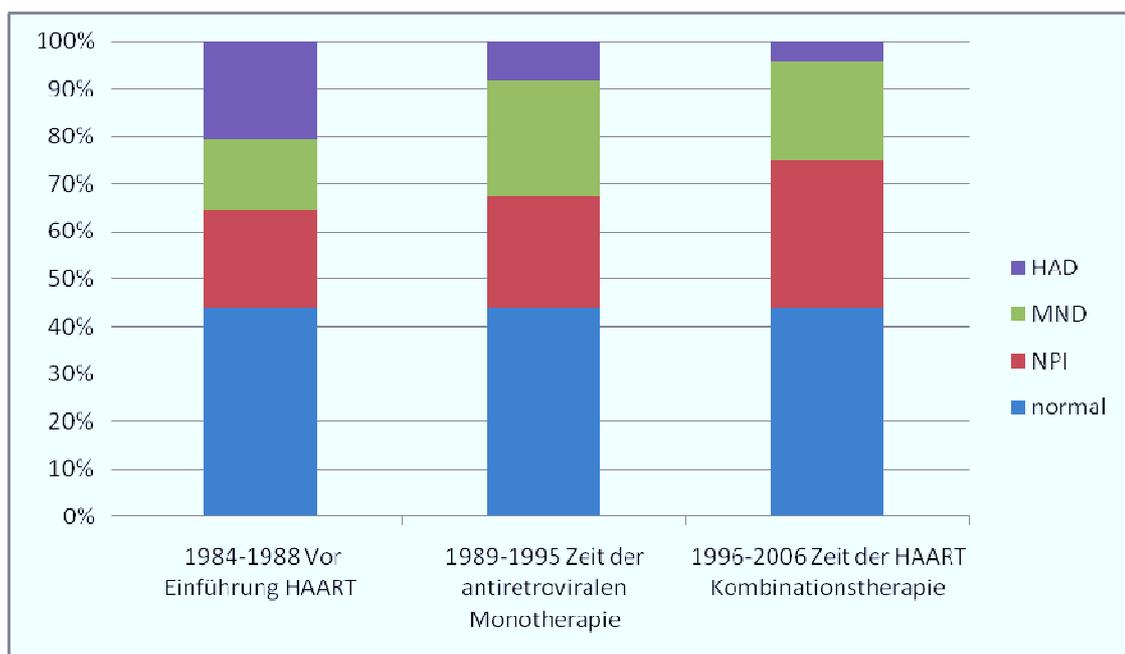


Abb. 5: HIV-assoziierte neurokognitive Funktionsstörungen – zeitliche Änderungen der Prävalenz (modifiziert nach Ances et al., 2007)

Abbildung Nr. 5 verdeutlicht die oben angesprochene Entwicklung. Vor Einführung der HAART erkrankten über 50% der HIV-Infizierten an der HIV-assoziierten Demenz (HAD), seit Einführung der HAART sank dieser Anteil kontinuierlich. Zuerst wurden antiretrovirale Medikamente als Monotherapie eingesetzt und führten zu einer mehr als 50-

prozentigen Reduktion der Prävalenz der HIV-assoziierten Demenz. Als dann die Kombinationstherapie etabliert wurde, sank die Prävalenz der HIV-assoziierten Demenz weiter. Mildere Formen wie das „HIV-assoziierte, milde neurokognitive Defizit“ (MND) und die „neuropsychologischen Defizite“ machen einen immer größer werdenden Anteil aus (Ances et al., 2007).

Während Morbus Alzheimer die häufigste Ursache für eine Demenz bei älteren Menschen ist, ist die HIV-assoziierte Demenz weltweit der Hauptgrund für das Auftreten einer Demenz bei Patienten, die jünger als 40 Jahre sind (Ghafouri et al., 2006).

I.4 Fragestellung

Eine Langzeitstudie der Neurologischen Klinik der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf beschäftigt sich mit den Auswirkungen der HIV-Infektion auf das Nervensystem. Es werden bei HIV-positiven Patienten neuropsychologische und motorische Tests durchgeführt, die dazu dienen, neurologische Defizite aufzudecken. Viruslast und CD4+-Helferzellzahl werden von den Schwerpunktärzten der Patienten im peripheren Blut bestimmt und vor Beginn der Untersuchungen erfragt.

Diese Arbeit behandelt den Zusammenhang zwischen der Viruslast und CD4+-Zellzahlen als Marker für den Schweregrad der systemischen HIV-Infektion und den neurologischen Defiziten der Patienten und erhebt als zentrale Fragestellung:

„Ist die systemische HIV-Krankheit prädiktiv für zerebrale Manifestationen?“

Als Korrelat für die neurologischen Defizite dienen in dieser Arbeit Abweichungen der Patienten bei den Ergebnissen der schnellstmöglichen isometrischen Zeigefingerextension (MRC = „most rapid contraction“), die größer als 2 Standardabweichungen von der Normalbevölkerung liegen.

Da die Auswahl der Medikamente, vor allem die ZNS-Gängigkeit der Medikamente und damit der Einfluss auf die Replikationsrate und Aktivität des Virus im zentralen Nervensystem die Ergebnisse der Untersuchungen beeinflussen können, wurden diese getrennt untersucht.

II. Materialien und Methoden

Im Folgenden soll nun der Ablauf und Aufbau der neuropsychologischen und motorischen Tests beschrieben werden, denen die Patienten regelmäßig unterzogen wurden, außerdem eine Analyse des Patientenkollektivs stattfinden.

II.1. Untersuchungsablauf

In der HIV-Ambulanz der neurologischen Klinik des Universitätsklinikums Düsseldorf werden HIV-infizierte Patienten regelmäßig zur Kontrolle der Therapie und zur Früherkennung neurologischer Defizite alle 3–6 Monate einbestellt.

Nimmt ein Patient zum ersten Mal an der Untersuchung teil, wird zunächst der Intelligenzquotient bestimmt. Es werden zwei verschiedene Tests durchgeführt, der Matrizenstest nach Raven und der Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest B (MWT-b). Der Matrizenstest nach Raven misst die sogenannte aktuell verfügbare Intelligenz der Patienten; diese ist angeboren und wird nicht durch Umweltfaktoren beeinflusst. Bei der Durchführung des Matrizenstests nach Raven müssen die Patienten den fehlenden Teil in einem Muster-Bild, der Matrize, ergänzen. Dieser Test ist ein nonverbaler Test, der keine differenzierte Analyse der Verteilung der Intelligenz in z.B. kognitive oder mathematische Fähigkeiten zulässt (Hülshager et al., 2006). Der Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest B misst hingegen die kristalline Intelligenz, also die Fähigkeiten, die im Laufe des Lebens erlernt und durch Umweltfaktoren beeinflusst werden. Das Besondere an diesem Test ist, dass er eine Abschätzung des prämorbidem Intelligenzniveaus ermöglicht, da er kaum von leichten bis mittelschweren psychischen Störungen beeinflusst wird. Bei der Durchführung des MWT-b müssen die Patienten das bekannte Wort unter vier fiktiven, aber phonetisch ähnlichen Neukonstruktionen herausuchen. Die insgesamt 37 Items sind nach Schwierigkeitsgrad geordnet, wobei die schwierigsten Items am Schluss stehen (Helmstaedter & Elger, 2000).

Eine Differenz in den Ergebnissen des Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztests B und dem Raven-Test um mehr als 10 Rohpunkte deutet auf einen beginnenden dementiven Abbau hin (Arendt et al., 1989).

Bevor die eigentliche Testung beginnt, werden zunächst allgemeine Daten erfragt; dazu gehören neben den Personalien die Höhe der CD4+-Zellzahl und Viruslast, das Vorliegen HIV-assoziiierter Erkrankungen und die Frage, ob es Änderungen in der medikamentösen Therapie gab.

Der Test beginnt mit einigen Items der „Hamilton Depression Scale“, in denen das Vorliegen einer Depression, von Suizidgedanken, Schuldgefühlen und eine Beeinträchtigung bei der Arbeit abgefragt wird. Dann folgen die neurophysiologischen Tests, die insgesamt 6 unterschiedliche Tests umfassen. Erster Test ist der „International HIV Dementia Scale“-Test, der aus drei verschiedenen Subtests besteht: Die Patienten müssen sich zunächst 4 Begriffe einprägen und dann eine Serie von Bewegungen ausführen, also abwechselnd Daumen und Zeigefinger der nicht-dominanten Hand auf dem Tisch tippen und dies eine Sequenz von Handbewegungen lang ausführen. Dann werden die 4 Begriffe erneut abgefragt. Für jeden dieser Subtests gibt es je 4 Punkte, so dass insgesamt 12 Punkte erreicht werden können. Ein Wert von unter 8 Punkten gilt als pathologisch und damit hinweisend auf eine Demenzerkrankung (Sacktor et al., 2005).

Der nächste Test ist der Regensburger Wortflüssigkeitstest (RWT), der ursprünglich aus je 5 Untertests zur formallexikalischen Wortflüssigkeit und je 5 Untertests zur semantischen Wortflüssigkeit besteht. Im Rahmen der neuropsychologischen Testung in der HIV-Ambulanz werden nur jeweils ein Untertest zur Erfassung der formallexikalischen Wortflüssigkeit und ein Untertest zur Erfassung der semantischen Wortflüssigkeit benutzt. Die Patienten haben zwei Minuten Zeit, um möglichst viele Wörter, die mit dem Buchstaben „S“ beginnen aufzuzählen, und weitere zwei Minuten, um möglichst viele Vornamen aufzuzählen. Die Ergebnisse werden mit normierten Ergebnissen aus der Altersgruppe der Patienten verglichen, ein Prozentrang unter der 25. Stelle ist als pathologisch anzusehen (Müller et al., 2007).

Ein weiterer Test aus der Testbatterie ist der „Digit-Symbol-Test“. Dieser misst die Konzentrationsfähigkeit und die allgemeine psychomotorische Geschwindigkeit der Patienten. Dem Patienten wird ein Zahlen-Symbol-Schlüssel vorgelegt, in dem die Zahlen

von 1–9 unterschiedlichen Symbolen zugeordnet sind. Der Patient muss in einer vorgegebenen Zeit diese Symbole in leere Kästchen unter den Zahlen eintragen; bewertet wird die Anzahl der korrekt ausgefüllten Kästchen, wobei auch hier ein Ergebnis kleiner als der 25. Prozentrang als pathologisch gilt (Hilger et al., 2002).

Nach dem „Digit-Symbol-Test“ folgt der „Grooved pegboard-Test“. Bei diesem muss der Patient nach dem Schlüssel-Schloss-Prinzip 25 gleich geformte Stifte in 25 unterschiedlich gedrehte Löcher einbringen, wozu eine gute visuell-motorische Koordinationsfähigkeit des Patienten notwendig ist. Vor dem Beginn des Tests erfolgt eine genaue Instruktion des Patienten, denn der Patient darf nur eine Hand benutzen, um die Stifte in die Löcher einzubringen. Die Zeit, die der Patient zur Ausführung der Aufgabe benötigt, wird zur Auswertung mit einem Durchschnittswert, den Probanden derselben Altersklasse benötigt hatten, verglichen. Benötigt der Patient zur Durchführung des Tests länger als 5 Minuten, erfolgt ein Abbruch (Lafayette, 2002).

Der nächste Test ist der „Trail-Making-Test“, dieser dient zur Erhebung von visuell-motorischer Geschwindigkeit und Aufmerksamkeit und besteht aus zwei Subtests A und B. In Teil A soll der Patient zunächst Zahlen von 1–25 in aufsteigender Reihenfolge verbinden und in Teil B muss der Patient abwechselnd Zahlen in aufsteigender Reihenfolge und Buchstaben, dem Alphabet folgend, verbinden. Diese Aufgaben soll der Patient so schnell wie möglich ausführen. Ein Ergebnis, das schlechter als der 25. Prozentrang ist, gilt als pathologisch (Hilger et al., 2002).

Der letzte Test in der Reihe der neuropsychologischen Tests ist der „Farbe-Wort-Interferenztest“. Dieser Test besteht aus drei Durchgängen, wobei im ersten Durchgang die in schwarz gedruckten Farbwörter „rot“, „blau“, „gelb“ und „grün“ in zufälliger Reihenfolge so schnell wie möglich vorgelesen werden müssen. Im zweiten Durchgang müssen Farbbalken in „rot“, „blau“, „gelb“ und „grün“ in der korrekten Farbe benannt werden. Der dritte Durchgang prüft die sogenannte Interferenz. Prinzipiell ist diese Aufgabe dem zweiten Durchgang ähnlich: Die Patienten sollen die Farbe benennen, in der die jeweiligen Wörter gedruckt sind, ohne die Wörter vorzulesen. Die Schwierigkeit liegt darin, dass es sich aber nicht mehr um Farbbalken handelt, die benannt werden sollen, sondern um die Farbwörter „rot“, „blau“, „gelb“ und „grün“, die aber nicht mit der Farbe übereinstimmen, in der sie gedruckt sind (Kliegel et al., 2003). Dieser Test beruht auf dem

nach Ridley Stroop benannten „Stroop-Effekt“, der aussagt, dass automatisierte Tätigkeiten wie Lesen schwer zu unterdrücken sind und ungewohnte Tätigkeiten mehr Aufmerksamkeit und Zeit erfordern (Stroop, 1935).

Zu beachten ist, dass einige dieser Tests, z.B. der Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest nur bei Patienten sinnvoll durchgeführt werden können, deren Muttersprache Deutsch ist.

II.2. Elektrophysiologische Messungen

Nach den neuropsychologischen Testungen folgt eine motorische Testserie, die aus drei Subtests besteht, der Tremorpeakfrequenz, sowie der Messung schnellstmöglicher alternierender Zeigefingerbewegungen (MRAM) und schnellstmöglicher Zeigefingerextensionen (MRC), in denen jeweils rechte und linke Hand getrennt untersucht werden. Da Defizite der Feinmotorik Substratläsionen um einige Jahre vorausgehen, ist es wichtig, subklinische Defizite frühzeitig zu erkennen um gegebenenfalls bei pathologischen Messergebnissen eine Therapieeinleitung oder eine Therapieumstellung vorzunehmen.

Die Analyse von Fingerbewegungen ist zur Aufdeckung dieser subklinischen Defizite besonders geeignet, da die Finger eine geringe Masse, aber eine große zentralnervöse Repräsentation besitzen (Arendt, 1989).

II.2.1. Tremorpeakfrequenz

Die sogenannte „Tremorpeakfrequenz“, die dominante Frequenz des Tremors der ausgestreckten Hand der Patienten, wird folgendermaßen gemessen: Ein Akzelerometer, d.h. ein Sensor, der Beschleunigungen misst, wird auf dem Fingernagel des Zeigefingers der rechten Hand befestigt. Der Patient wird nun angewiesen seinen Arm in Pronationsstellung horizontal in der Mediosagittalebene auszustrecken. Das Signal des Akzelerometers wird mit einer Frequenz von 80 Hz für einen Zeitraum von 25 Sekunden aufgezeichnet und gespeichert. Dann wird eine „off-line-Analyse“ durchgeführt, in der das komplette Signal in 8 Subsegmente unterteilt und diese dann spektralanalysiert werden. Die

resultierenden Spektren werden gemittelt, und die Frequenz des dominanten Peaks ergibt die „Tremorpeakfrequenz“.

Gesunde Normalpersonen weisen zwei Peaks im Hand-Haltetremor auf, einen zwischen 8–12 Hz, der am ehesten durch die Aktivität der Motoneurone zustande kommt, und einen weiteren zwischen 16–30 Hz, der wahrscheinlich durch die mechanische Resonanzfrequenz des Zeigefingers verursacht ist (Arendt, 1989).

II.2.2. Schnellstmögliche alternierende Zeigefingerbewegung (MRAM)

Die schnellstmöglichen alternierenden Zeigefingerbewegungen (MRAM) werden mit demselben Akzelerometer gemessen, das zur Bestimmung der Tremorpeakfrequenz verwendet wird. Allerdings wird zur MRAM-Messung im Vergleich zur Tremorpeakfrequenz die Verstärkung um den Faktor 100 reduziert. Zur Durchführung des Versuches wird der Patient angehalten, seinen linken Unterarm bequem auf einer Unterlage abzulegen und mit der rechten das Handgelenk der linken Hand zu fixieren. Dann führt der Untersucher die Zielbewegung vor, die der Patient ausführen soll: Der ausgestreckte Zeigefinger soll mit der schnellstmöglichen Frequenz alternierend im Metakarpophalangealgelenk bewegt werden. Der Patient hat vor der eigentlichen Messung keine Übungszeit, da der Ermüdungseffekt der Zielbewegung sehr hoch ist.

Die Messung wird über 34 Sekunden durchgeführt und dann die gesamte Aufnahmezeit in 16 Subsegmente von je zwei Sekunden Dauer unterteilt. Anschließend wird jedes der Subsegmente spektralanalysiert und die Frequenz der dominierenden Peaks berechnet. Die GröÙte der Peak-Frequenzen der einzelnen Subsegmente ergibt dann die Frequenz der schnellstmöglichen alternierenden Zeigefingerbewegungen. Der gleiche Versuch wird auch mit der rechten Hand durchgeführt. Gesunde Normalpersonen erreichen eine Frequenz von 6–8 Hz, wobei dieser Wert aufgrund des hohen Ermüdungseffektes meist in den ersten Sekunden erreicht wird und auch nur über einige Sekunden beibehalten werden kann. HIV-positive Patienten erreichen durchschnittlich niedrigere Frequenzen als gesunde Kontrollpersonen (Arendt, 1989).

II.2.3. Schnellstmögliche Zeigefingerextensionen (MRC)

Zur Bestimmung der schnellstmöglichen Zeigefingerextensionen fordert der Untersucher den Patienten auf, einen der Zeigefinger bis zum proximalen Interphalangealgelenk in einen Plastikring zu stecken. Dieser Plastikring hat einen variablen Durchmesser und kann fest um den Finger geschlossen werden. Der Plastikring wird dann mit einem bidirektionalen Kraftaufnehmer verbunden. Der Patient erhält eine Erläuterung, dass es einen Startton von 50 Millisekunden Dauer gibt, auf dessen Signal hin die Datenregistrierung beginnt und der Patient mit der schnellstmöglichen Extensionsbewegung des Zeigefingers beginnen soll. Für jede Hand werden dann 15 Kontraktionskurven abgeleitet, die einzelnen Kontraktionskurven werden mit einem Kilohertz eine Sekunde lang aufgezeichnet. Hinterher wird eine off-line-Analyse durchgeführt, die für jede Kontraktionskurve die Zeit zwischen Startton und Beginn der Kontraktion, die sogenannte Reaktionszeit, ermittelt. Außerdem wurden die Zeit zwischen Beginn und Maximum der Kontraktion, die sogenannte Kontraktionszeit, und der Quotient aus Kraftamplitude und Kontraktionszeit berechnet.

Die physiologische Dauer der Kontraktionszeit beträgt 80–130 Millisekunden, wobei HIV-positive Patienten signifikant verlängerte Kontraktionszeiten bei normalen Reaktionszeiten zeigen.

II.3. Statistische Auswertung

Die statistischen Berechnungen wurden mit dem Statistikprogramm SPSS für Windows durchgeführt.

Die beschreibenden Statistiken beruhen auf den demographischen Daten der untersuchten Patienten (s.u.).

Zur Vereinfachung der statistischen Analyse wurden Gruppen gebildet: Die CD4+-Zellzahl wurde in 4 Gruppen aufgeteilt: bis 350 CD4+-Zellen pro Mikroliter, 350 bis 500 CD4+-Zellen pro Mikroliter, mehr als 500 CD4+-Zellen pro Mikroliter und die Betrachtung aller CD4+-Zellzahlen als Gesamtzahl. Die Viruslast wurde auch in 4 Gruppen unterteilt: bis

1000 RNA-Kopien des Virus in einem Milliliter Plasma, 1000 bis 20000 RNA-Kopien des Virus in einem Milliliter Plasma, über 20000 RNA-Kopien des Virus in einem Milliliter Plasma und auch hier eine Gesamtzahl.

Zur systematischen Analyse, ob signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen vorliegen wurde eine Varianzanalyse (ANOVA) durchgeführt.

In der Analyse lag der Fokus auf einzelnen Koeffizienten: Dem „Bravais-Pearson-Korrelationskoeffizienten“ und der „Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman“ ist gemeinsam, dass sie neben der Stärke des Zusammenhangs auch die Richtung des Zusammenhangs angeben (Bamberg, 2009). Bei dem hier „Pearson-R“ genannten „Bravais-Pearson-Korrelationskoeffizienten“ handelt es sich um ein dimensionsloses Maß für den Grad des linearen Zusammenhangs zwischen zwei Merkmalen. Das „Pearson-R“ kann Werte zwischen -1 und +1 annehmen, wobei R-Werte zwischen 0,9 und 1 für eine sehr hohe Korrelation stehen und Werte zwischen 0 und 0,2 auf eine sehr geringe Korrelation hinweisen. Das Vorzeichen des „Pearson-R“ gibt die Richtung des Zusammenhangs an, wobei ein negatives Vorzeichen eine negative Korrelation bedeutet und ein positives Vorzeichen eine positive Korrelation (Bühl, 2008). Während der „Bravais-Pearson-Korrelationskoeffizient“ von einem linearen Zusammenhang zwischen zwei Variablen ausgeht, benötigt der „Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman“ keine lineare Beziehung. Der „Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman“ basiert im Gegensatz zu dem „Pearson-R“ nicht auf den direkten Merkmalsausprägungen, sondern auf zugeordneten Rangnummern, die den Rohdaten zugeteilt werden (Bamberg, 2009). Außerdem wurden „Eta-Quadrat“ und „R-Quadrat“ berechnet. Beide Faktoren untersuchen, ob es einen Zusammenhang zwischen 2 Variablen gibt. Der „Eta-Quadrat“ ist ein Maß für die Stärke der Korrelation zwischen einer unabhängigen und einer abhängigen Variablen. „Eta-Quadrat“ kann Werte zwischen 0 und 1 annehmen, wobei ein Ergebnis um 0,01 für eine geringe Korrelation steht und Ergebnisse um 0,06 eine mittlere und 0,1 eine starke Korrelation bedeuten. Bei „R-Quadrat“ handelt es sich auch um ein Maß für die Stärke der Korrelation zwischen einer abhängigen und einer unabhängigen Variablen, wobei „R-Quadrat“ Werte zwischen 0 und 1 annehmen kann. Werte, die nahe an 1 liegen, sprechen für eine starke Korrelation, während Werte nahe an 0 für keinen Zusammenhang zwischen abhängiger und unabhängiger Variable sprechen.

II.4. Demographische Daten der Patienten

Die Grundlage dieser Arbeit sind Daten von 3259 Patienten, die über einen Zeitraum von 21 Jahren im Rahmen der oben beschriebenen neurophysiologischen Untersuchungen erhoben worden sind. Insgesamt handelt es sich um 14287 einzelne Messungen, die zwischen dem 03.11.1987 und dem 28.11.2008 durchgeführt wurden. Im Folgenden sollen die demographischen Daten dieser Patienten näher betrachtet werden. Die Verwendung der Daten aus der Studie mit der Studiennummer 3666 wurde von der Ethikkommission der Heinrich-Heine-Universität im Juli 2011 genehmigt.

II.4.1. Alter

Zum Zeitpunkt der Messungen betrug das durchschnittliche Alter der männlichen Patienten 43 Jahre, während die Patientinnen durchschnittlich 38,3 Jahre alt waren, dies ist in Abbildung 6 dargestellt:

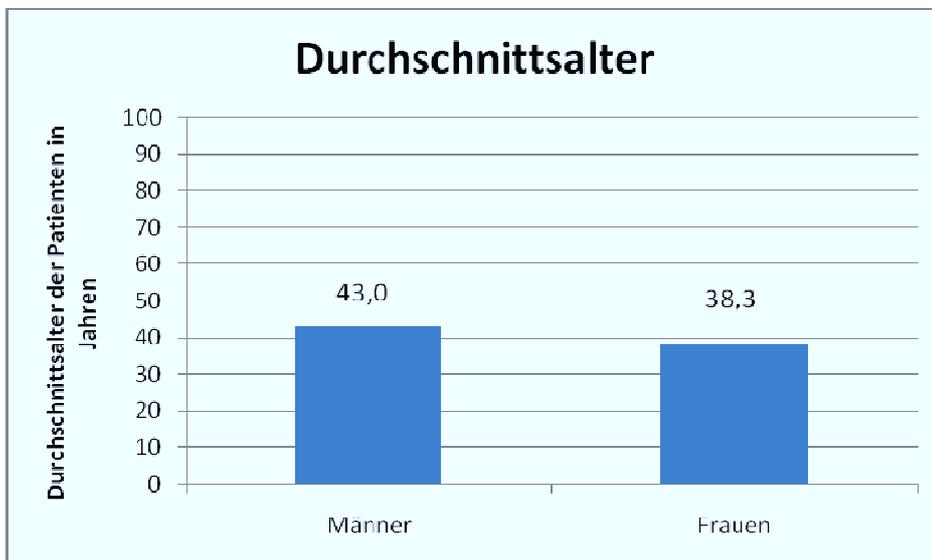


Abb. 6: Durchschnittliches Alter der Studienteilnehmer in Jahren

II.4.2. Geschlecht

Der Großteil der 14287 Messungen wurde bei Männern durchgeführt; während der Anteil der männlichen Patienten 87,7% aller Messungen betrug, waren nur 12,3% der Teilnehmer weiblich. Diese Geschlechterverteilung ist in Abbildung 7 aufgeführt:

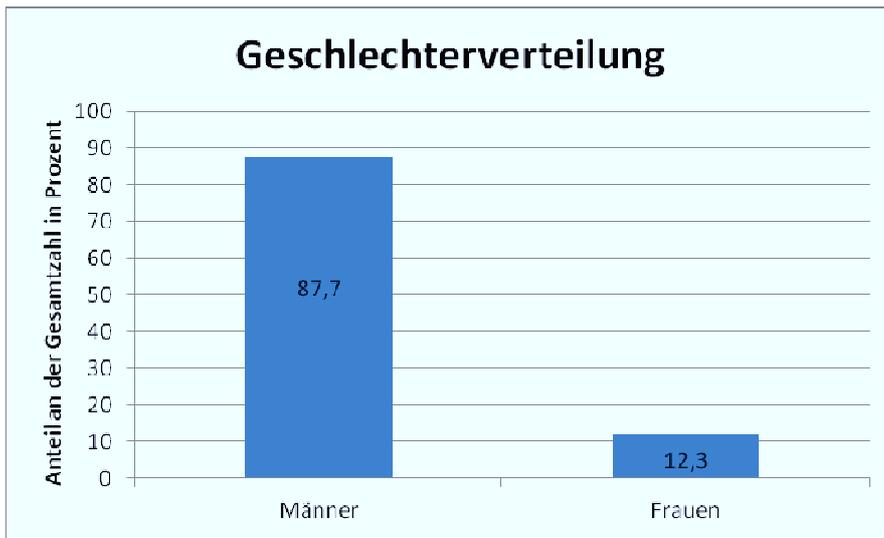


Abb. 7: Geschlechterverteilung der Studienteilnehmer

II.4.3. Durchschnittliche Dauer der HIV-Positivität

Während die Messungen durchgeführt wurden, war die HIV-Positivität der Patienten durchschnittlich bereits 6 Jahre bekannt. Bei den männlichen Patienten waren durchschnittlich 81 Monate seit Diagnosestellung vergangen, während bei den Frauen ein positiver HIV-Test 71 Monate zurücklag. Eine Visualisierung dieses Sachverhalts erfolgt in Abbildung 8:

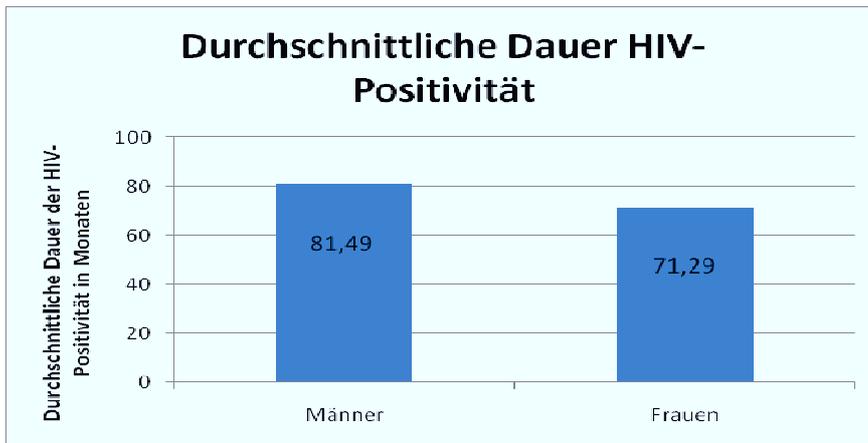


Abb. 8: Zeit seit Diagnosestellung „HIV-positiv“ in Monaten

II.4.4. Risikogruppenzugehörigkeit

Vergleicht man die Verteilung der Patienten dieser Kohorte auf die einzelnen Hauptbetroffenengruppen und die vom Robert Koch Institut im Epidemiologischen Bulletin publizierte Hauptbetroffenengruppenverteilung in Deutschland, so fällt vor allem auf, dass die homo- und bisexuellen Patienten mit einem Anteil von über 77% im Gegensatz zu den durchschnittlichen 55% in der Gesamtbevölkerung in dieser Kohorte deutlich überrepräsentiert sind. Auch die restliche Verteilung der Hauptbetroffenengruppen differiert: Während in der deutschen Bevölkerung immerhin 20% aller HIV-Infizierten Betroffene aus Hochprävalenzländern sind, machen diese in dieser Kohorte einen Anteil von kleiner 0,1% aus und sind unter „Andere“ subsumiert. Nur 4% der Patienten dieser Kohorte sind durch intravenösen Drogengebrauch HIV-positiv geworden, während in der Gesamtbevölkerung dieser Anteil immerhin 8% beträgt. Nur der Anteil der heterosexuellen Betroffenen mit 16,7% der Patienten in dieser Kohorte ähnelt in der Verteilung der deutschen Bevölkerung insgesamt; dort wurden 15% aller HIV-Positiven durch heterosexuelle Sexualkontakte infiziert. Eine visuelle Darstellung erfolgt in Abbildung 9:

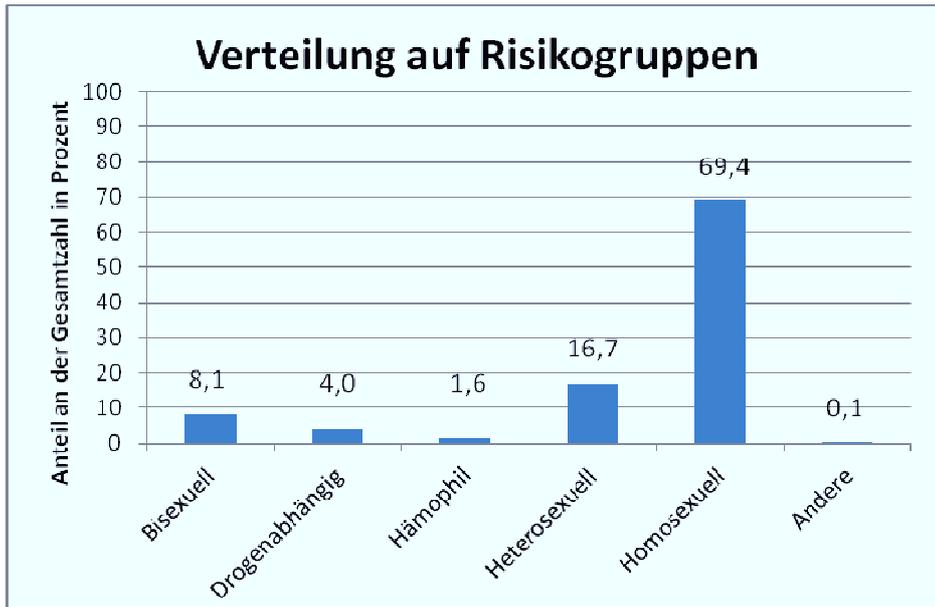


Abb. 9: Verteilung der Studienteilnehmer auf die Hauptbetroffenengruppen in Prozent

II.4.5. Zugehörigkeit zu den CDC-Stadien

Betrachtet man die Verteilung der Patienten auf die CDC-Stadien, fällt auf, dass bei über einem Drittel der Patienten zum Zeitpunkt der Untersuchung die AIDS-Erkrankung bereits ausgebrochen war. Die anderen beiden Drittel der Patienten verteilen sich etwa gleichmäßig auf die „Kategorie A“ und die „Kategorie B“. Außerdem fällt auf, dass über die Hälfte der Patienten zum Untersuchungszeitpunkt unter 200 CD4+-Zellen pro Milliliter in ihrem peripheren Blut hatten.

Es handelt sich also insgesamt um Patienten mit eher fortgeschrittener Erkrankung wie man in Abbildung 10 erkennen kann.

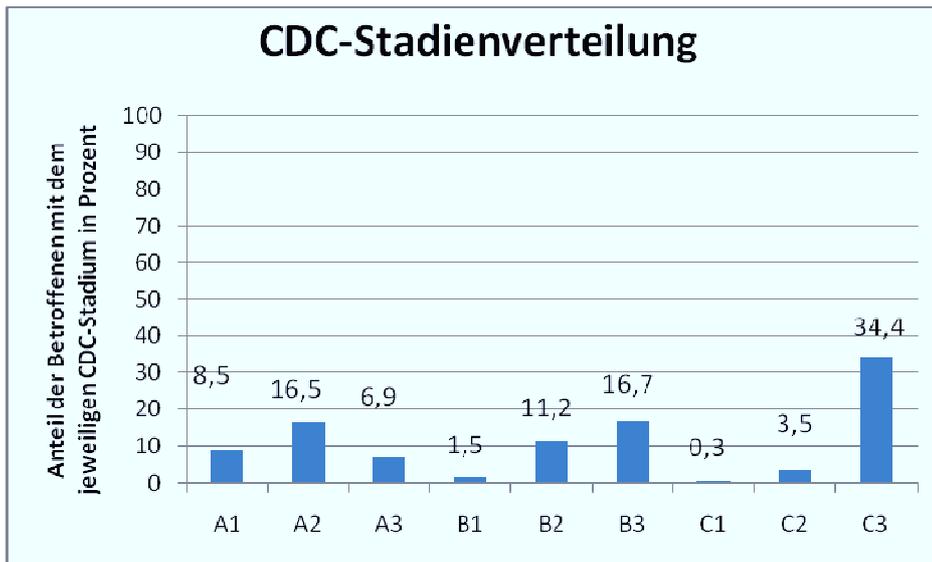


Abb. 10: Verteilung der Studienteilnehmer auf die CDC-Stadien in Prozent

II.5. Der ZNS-Penetrationscore nach Scott Letendre

Bei der Auswahl einer HAART für die Patienten wird individuell aus verschiedenen Medikamenten ausgewählt, die sich durch eine unterschiedlich gute Liquorgängigkeit und damit eine unterschiedliche Kontrolle der Krankheitsaktivität im ZNS auszeichnen.

Betrachtet man nun andere Studien zu einer ähnlichen Thematik (s. Diskussion), ist eine der Hauptfragen, ob die unterschiedlich gute Liquorgängigkeit der Medikamente einen Einfluss auf die Manifestation der neurokognitiven, HIV-assoziierten Funktionsstörungen hat. Auch in dieser Arbeit ist eine der Kernfragen, ob die ausgewählten Medikamente einen Einfluss auf die Leistungen der Patienten in den motorischen Tests haben. Daher soll dieser Einfluss im Folgenden genauer untersucht werden. Dazu wurden die Resultate von Patienten miteinander verglichen, die mit unterschiedlich gut ZNS-gängigen Medikamenten behandelt wurden. Grundlage der Untersuchungen war der in Abbildung 11 dargestellte, überarbeitete ZNS-Penetrationsindex nach Scott Letendre von 2010:

	4	3	2	1
NRTIs	Zidovudine	Abacavir	Lamivudine	Didanosine
		Emtricitabine	Stavudine	Tenofovir
				Zalcitabine
NNRTIs	Nevirapine	Delavirdine	Etravirine	
		Efavirenz		
Protease Inh.	Indinavir-r	Darunavir-r	Atazanavir	Nelfinavir
		Fosamprenavir-r	Atazanavir-r	Ritonavir
		Indinavir	Fosamprenavir	Saquinavir
		Lopinavir-r		Saquinavir-r
				Tipranavir-r
Entry Inh.	Vicriviroc	Maraviroc		Enfuviritide
Integrase Inh.		Raltegravir		

Abb. 11: Der ZNS-Penetrationsindex nach Letendre (modifiziert nach Letendre, 2010)

Nachdem Letendre 2008 seine erste Version des ZNS-Penetrationsindex veröffentlicht hatte und sich dieser als nur bedingt geeignet gezeigt hatte, um die unterschiedliche Liquorgängigkeit der Medikamente abzubilden, wurde der ZNS-Penetrationsindex der neuen Datenlage angepasst. 2010 stellte Letendre seine überarbeitete Version der Fachwelt vor. Letendre teilt die Medikamente in 4 unterschiedliche Gruppen ein, wobei 4 für eine sehr gute Liquorgängigkeit des Medikamentes steht, 3 für eine gute, 2 für eine intermediäre und 1 für eine schlechte Penetration des Medikamentes über die Bluthirnschranke. Dann werden die Punktzahlen aller Medikamente, die ein Patient einnimmt, addiert, so dass man den ZNS-Penetrations-Score erhält (Letendre, 2010).

III Ergebnisse

III.1. Zusammenhang zwischen Viruslast und CD4+-Zellzahl

Viruslast und CD4+-Zellzahl sind Krankheitssurrogatmarker.

Man geht allgemein von einer negativen Korrelation zwischen Viruslast und CD4+-Zellzahl aus, da das Virus die CD4+-Zellen für seine Replikation benutzt und diese beim Freisetzen der neugebildeten Viren lysiert werden. Ist das HI-Virus also im Körper des Betroffenen sehr aktiv, werden viele Viren produziert (hohe Viruslast) und außerdem viele „Wirtszellen“ lysiert (niedrige CD4+-Zellzahl).

An dieser Stelle soll nun anhand der erhobenen Daten überprüft werden, ob diese Annahme korrekt ist und es eine negative Korrelation zwischen Viruslast und CD4+-Zellzahl gibt. Zu diesem Zweck wurde eine Kreuztabelle angefertigt, die die Zusammenhänge zwischen Viruslast und CD4+-Zellzahl darstellt. Eine Kreuztabelle ist eine zweidimensionale Darstellung und dient dazu, die relative Häufigkeit zu bestimmen, die zwei bestimmte Ausprägungen zweier Merkmale gemeinsam aufweisen (Bellgardt, 2004).

Aus Aspekten dieser Kreuztabelle wurde die Tabelle 1 erstellt:

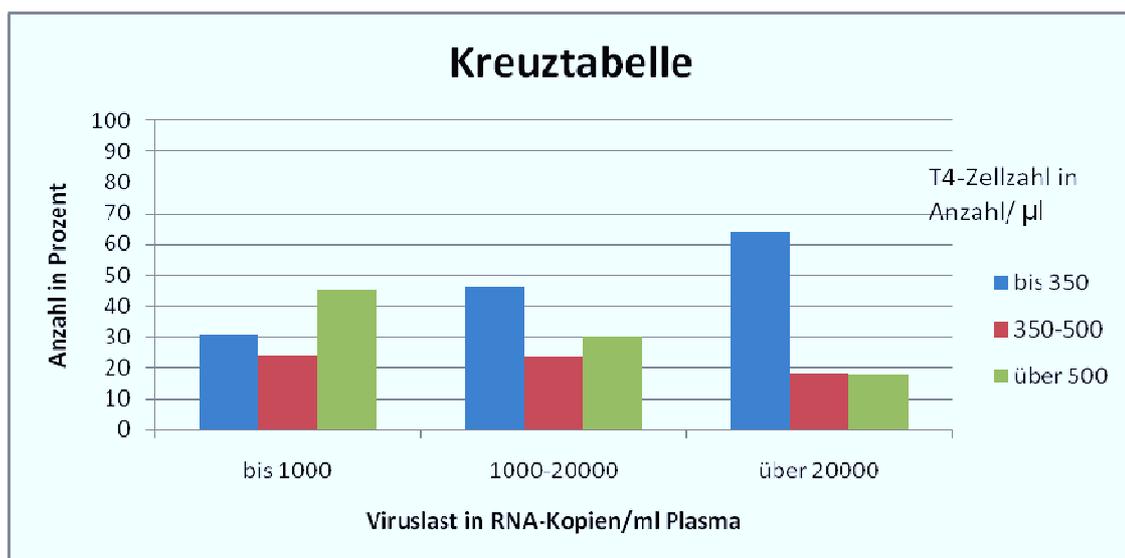


Tabelle 1: Kreuztabelle Viruslast und CD4+-Zellzahl

Auf der x-Achse ist die Viruslast in RNA-Kopien pro Milliliter Plasma aufgetragen und auf der y-Achse die relative Anzahl der Patienten dargestellt, in deren Blut man die entsprechende Viruslast fand.

In der Grafik ist ein Zusammenhang zwischen einer niedrigen CD4+-Zellzahl und einer hohen Viruslast erkennbar.

In der statistischen Analyse zeigt sich eine signifikant negative Korrelation zwischen CD4+-Zellzahl und Viruslast. Die Signifikanz weit unterhalb des Grenzwerts von 0,05 ist ein deutliches Merkmal für diesen Zusammenhang. Die statistische Analyse ist in Tabelle 2 dargestellt:

	Wert	Näherungsweise Signifikanz
Pearson-R	-0,246	0
Korrelation nach Spearman	-0,24	0

Tabelle 2: Statistische Auswertung von Tabelle 1 nach Pearson und Spearman

III.2. Einfluss der Viruslast auf die Kontraktionszeit

In diesem Abschnitt soll nun ermittelt werden, welchen Einfluss die Höhe der Viruslast auf die Ergebnisse der Patienten im „MRC“-Test hat, dem motorischen Test, der die schnellstmögliche isometrische Zeigefingerextension untersucht. Zunächst erfolgt die Betrachtung, ob es einen Zusammenhang zwischen Viruslast und Kontraktionszeit gibt. Die Kontraktionszeit ist ein Parameter, um neurologische Defizite bei den Patienten aufzudecken (Arendt et al., 2001).

Die nachfolgenden Diagramme zeigen die Mittelwerte der Kontraktionszeiten bei unterschiedlicher Viruslast. Rechte und linke Hand werden hierbei getrennt betrachtet, um zu verhindern, dass die Händigkeit der Patienten das Ergebnis verfälscht.

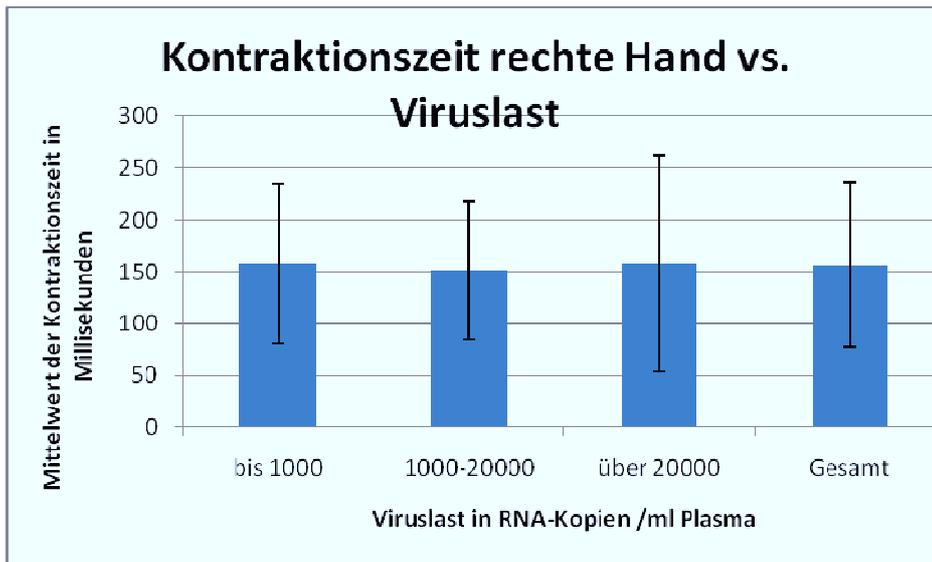


Abb. 12: Kontraktionszeit der rechten Hand in Relation zur Viruslast

In Abbildung 12 ist die Kontraktionszeit der rechten Hand in Millisekunden gegen die Viruslast in RNA-Kopien pro Milliliter Plasma der jeweiligen Probanden aufgetragen.

In der dargestellten Abbildung 12 lassen sich keine signifikanten Unterschiede erkennen. Dadurch erscheint ein statistischer Zusammenhang zwischen der Kontraktionszeit der rechten Hand und der Viruslast unwahrscheinlich.

Die Abbildung 13 zeigt die Kontraktionszeit der linken Hand in Korrelation der Viruslast analog zu Abbildung 12:

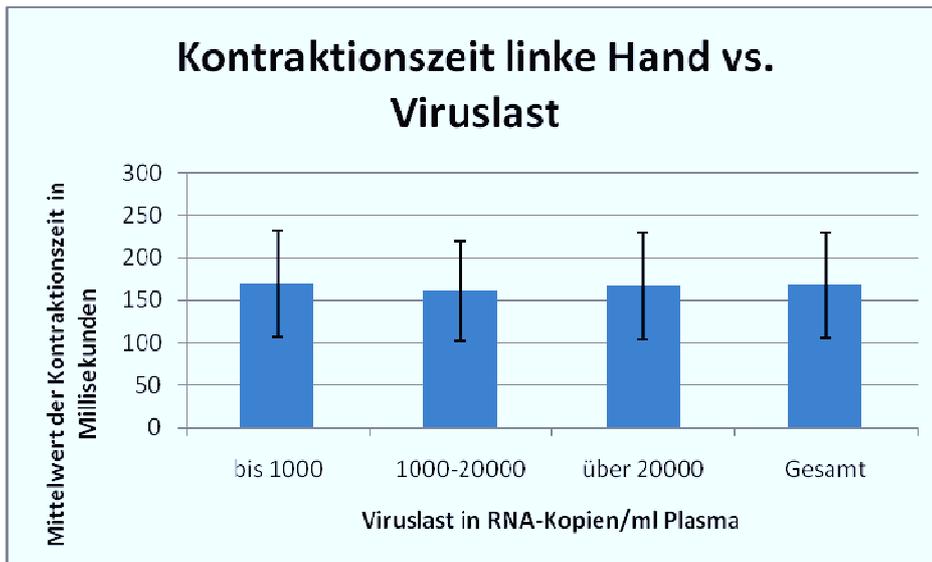


Abb. 13: Kontraktionszeit der linken Hand in Relation zur Viruslast

In der dargestellten Abbildung 13 lassen sich keine signifikanten Unterschiede bei starken Abweichungen erkennen. Dadurch erscheint ein statistischer Zusammenhang zwischen der Kontraktionszeit der linken Hand und der Viruslast unwahrscheinlich.

	R-Quadrat	Eta-Quadrat
Kontraktionszeit rechts x Viruslast	0	0,001
	R-Quadrat	Eta-Quadrat
Kontraktionszeit links x Viruslast	0,001	0,002

Tabelle 3: Statistische Auswertung der Abbildungen 12 und 13

Man erkennt in Tabelle 3, dass sowohl „R-Quadrat“ als auch „Eta-Quadrat“ nahe an 0 bzw. 0,01 liegen.

III.3. Einfluss Viruslast auf die Reaktionszeit

Der sogenannte „MRC“-Test erbringt neben der Kontraktionszeit auch die Reaktionszeit (s.o.).

Im Folgenden soll nun untersucht werden, ob die Höhe der Viruslast einen Einfluss auf die Reaktionszeit hat. Ähnlich wie in III.4.2 wurden die Mittelwerte der Reaktionszeiten getrennt für beide Hände untersucht.

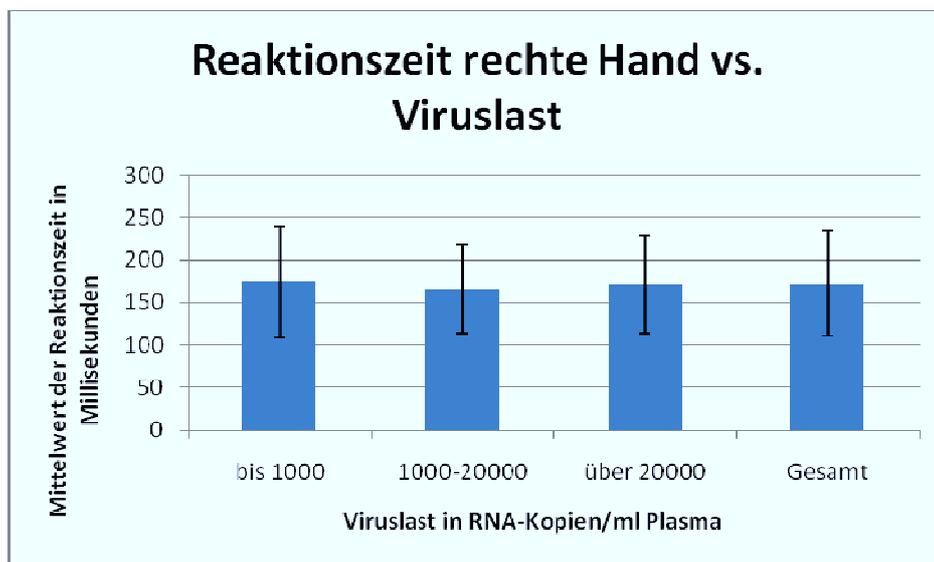


Abb. 14: Reaktionszeit der rechten Hand in Relation zur Viruslast

In der dargestellten Abbildung 14 lassen sich keine signifikanten Unterschiede bei starken Abweichungen erkennen. Dadurch erscheint ein statistischer Zusammenhang unwahrscheinlich.

Die Abbildung 15 zeigt die Reaktionszeit der linken Hand in Korrelation der Viruslast analog zu Abbildung 14.

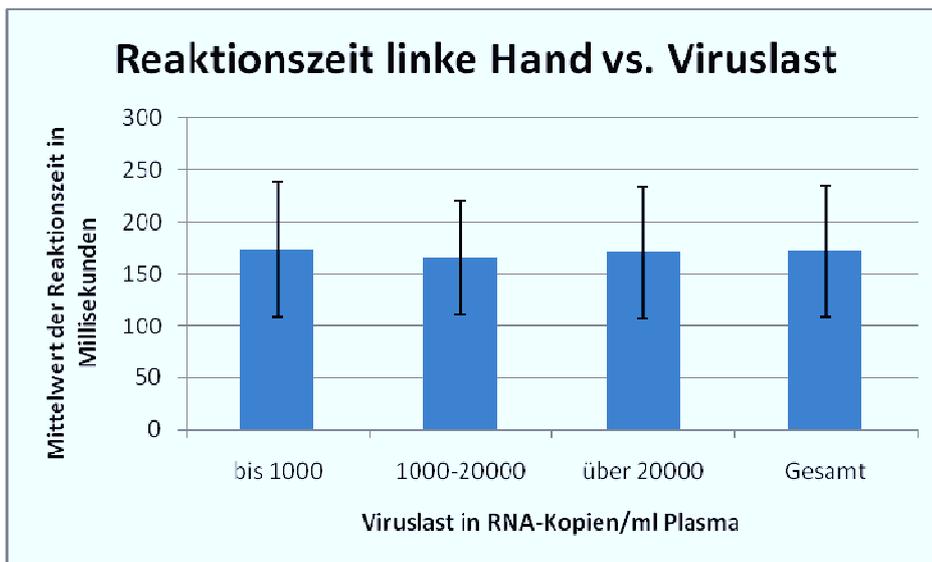


Abb. 15: Reaktionszeit der linken Hand in Relation zur Viruslast

In der dargestellten Abbildung 15 lassen sich keine signifikanten Unterschiede erkennen. Dadurch erscheint ein statistischer Zusammenhang zwischen der Reaktionszeit der linken Hand und der Viruslast unwahrscheinlich

	R-Quadrat	Eta-Quadrat
Reaktionszeit rechts x Viruslast	0,001	0,002
	R-Quadrat	Eta-Quadrat
Reaktionszeit links x Viruslast	0,001	0,002

Tabelle 4 : Statistische Auswertung der Abbildungen 14 und 15

In der in Tabelle 4 dargestellten, systematischen Analyse zeigt sich, dass „R-Quadrat“ und „Eta-Quadrat“ sehr geringe Werte annehmen. Im untersuchten Datenmaterial kann demnach keine Korrelation zwischen Viruslast und Reaktionszeit festgestellt werden.

III.4. Einfluss der CD4+-Zellzahl auf die Kontraktionszeit

Im Folgenden soll nun untersucht werden, ob die Höhe der CD4+-Zellzahl einen Einfluss auf die Leistungen der Patienten im „MRC“-Test hat. Zunächst wird ermittelt, ob die Höhe der CD4+-Zellzahl in Zusammenhang mit der Kontraktionszeit steht. Dazu wird die CD4+-Zellzahl erneut in 4 Kategorien eingeteilt (s.o.).

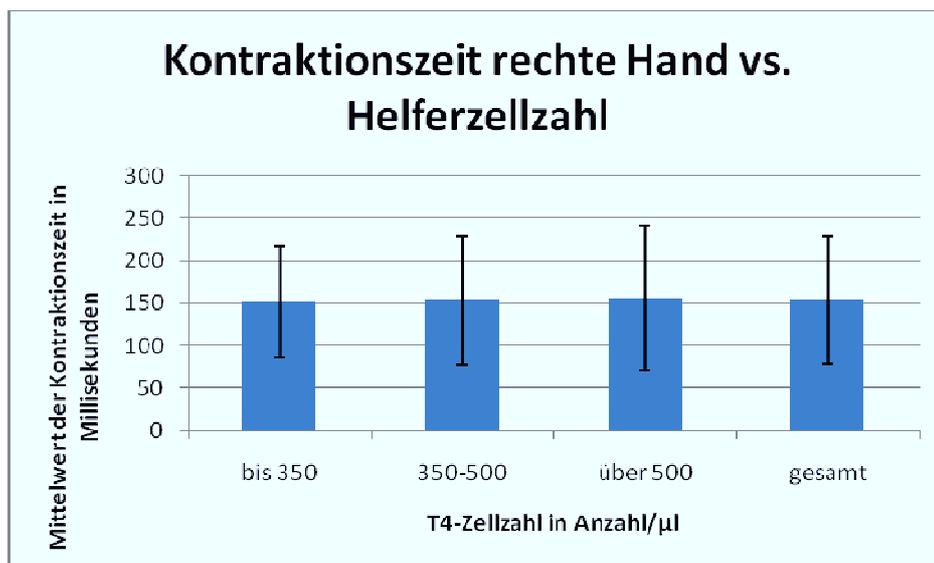


Abb. 16: Kontraktionszeit der rechten Hand in Relation zur CD4+-Zellzahl

In Abbildung 16 ist die Kontraktionszeit der rechten Hand in Millisekunden gegen die CD4+-Zellzahl pro Mikroliter der jeweiligen Probanden aufgetragen.

In der dargestellten Abbildung 16 lassen sich keine signifikanten Unterschiede erkennen. Dadurch erscheint ein statistischer Zusammenhang zwischen der Kontraktionszeit der rechten Hand und der CD4+-Zellzahl unwahrscheinlich.

Die Abbildung 17 zeigt die Kontraktionszeit der linken Hand in Korrelation der CD4+-Zellzahl analog zu Abbildung 16.

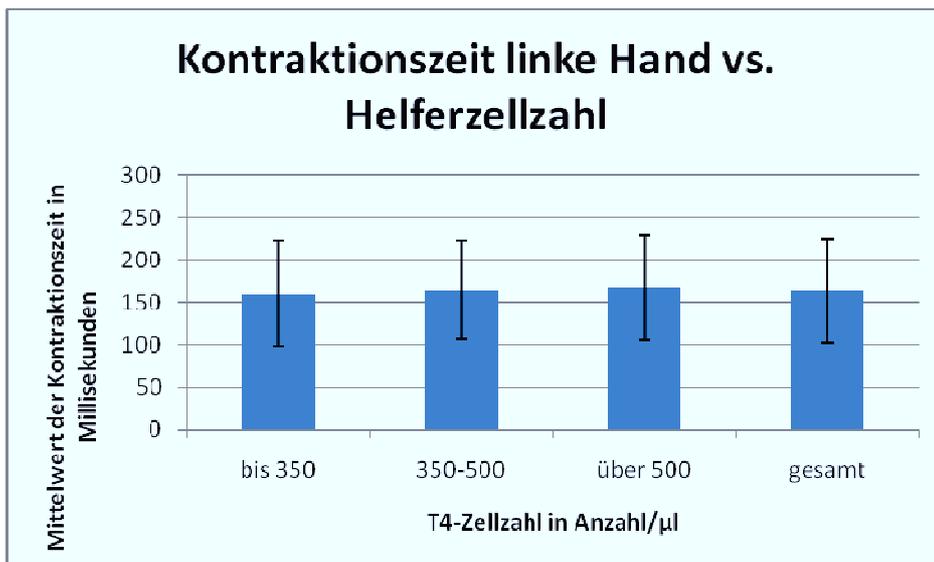


Abb. 17: Kontraktionszeit der linken Hand in Relation zur CD4+-Zellzahl

In der dargestellten Abbildung 17 lassen sich keine signifikanten Unterschiede bei starken Abweichungen erkennen. Dadurch erscheint ein statistischer Zusammenhang zwischen der Kontraktionszeit der linken Hand und der CD4+-Zellzahl unwahrscheinlich.

	R-Quadrat	Eta-Quadrat
Kontraktionszeit rechts x CD4+	0,001	0,001
	R-Quadrat	Eta-Quadrat
Kontraktionszeit links x CD4+	0,002	0,002

Tabelle 5: Statistische Auswertung der Abbildungen 16 und 17

Neben dem einheitlichen Niveau der Mittelwerte der Ergebnisse der Patienten zeigt auch die systematische Varianzanalyse eine fehlende Korrelation zwischen CD4+-Zellzahl und dem Abschneiden der Patienten bei der Kontraktionszeit in dieser Studienpopulation. Da „Eta-Quadrat“ und „R-Quadrat“ zu gering sind, kann hier kein Zusammenhang zwischen der Höhe der CD4+-Zellzahl und der Kontraktionszeit gezeigt werden. Dieser Sachverhalt ist in Tabelle 5 visualisiert worden.

III.5. Einfluss der CD4+-Zellzahl auf die Reaktionszeit

Im Folgenden wird nun untersucht, ob die Höhe der CD4+-Zellzahl einen Einfluss auf die Dauer der Reaktionszeit der Patienten hat. Hierzu trägt man ähnlich wie oben bereits beschrieben auf der x-Achse die Höhe der CD4+-Zellzahl auf und in der y-Achse den Mittelwert der Reaktionszeit, die die Patienten in den Testungen haben. Auch hier wird wieder zwischen rechter und linker Hand unterschieden.

In der rechten Säule ist die Reaktionszeit der rechten Hand aller Probanden unabhängig ihrer CD4+-Zellzahl aufgetragen.

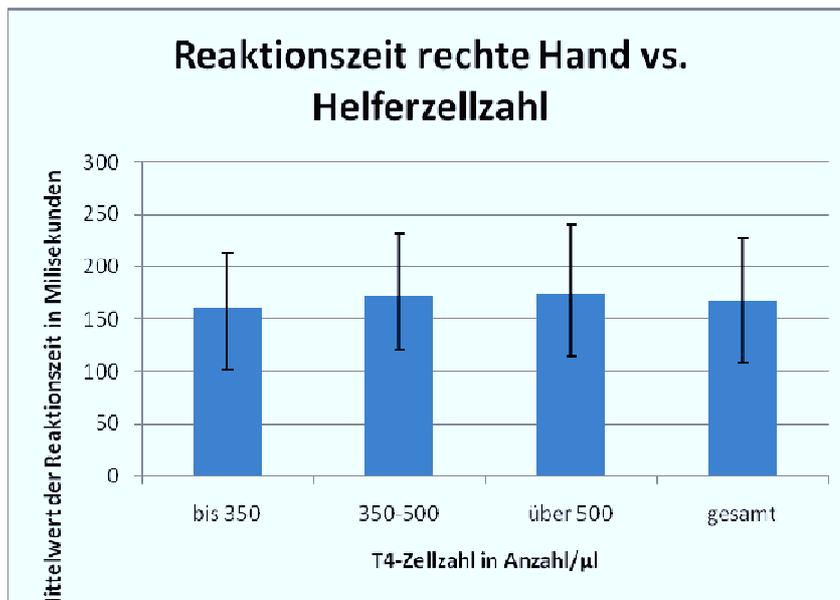


Abb. 18: Reaktionszeit der rechten Hand in Relation zur CD4+-Zellzahl

In der dargestellten Abbildung 18 lassen sich keine signifikanten Unterschiede erkennen. Dadurch erscheint ein statistischer Zusammenhang zwischen der Reaktionszeit der rechten Hand und der CD4+-Zellzahl unwahrscheinlich.

Die Abbildung 19 zeigt die Reaktionszeit der linken Hand in Korrelation der Viruslast analog zu Abbildung 18.

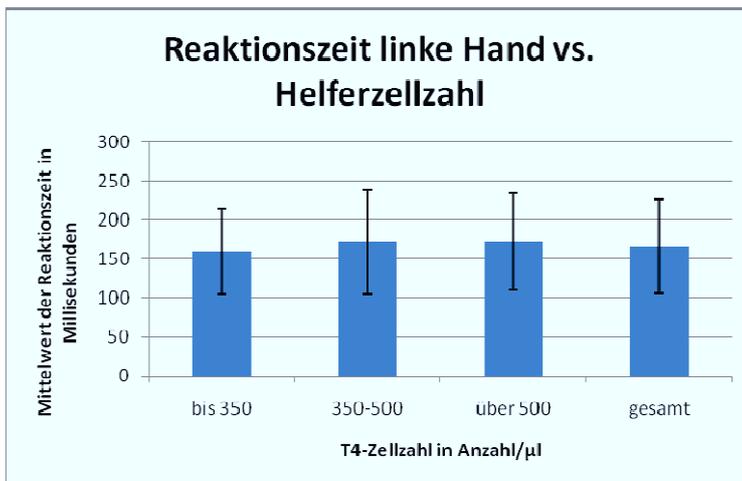


Abb. 19: Reaktionszeit der linken Hand in Relation zur CD4+-Zellzahl

In der dargestellten Abbildung 19 lassen sich keine signifikanten Unterschiede bei starken Abweichungen erkennen. Dadurch erscheint ein statistischer Zusammenhang zwischen der Reaktionszeit der linken Hand und der CD4+-Zellzahl unwahrscheinlich.

	R-Quadrat	Eta-Quadrat
Reaktionszeit rechts x CD4+	0,01	0,011
	R-Quadrat	Eta-Quadrat
Reaktionszeit links x CD4+	0,007	0,009

Tabelle 6: Statistische Auswertung der Abbildungen 18 und 19

Führt man nun die systemische Varianzanalyse durch, stellt man fest, dass „R-Quadrat“ und „Eta-Quadrat“ sehr geringe Werte annehmen und keine Korrelation zwischen der Höhe der CD4+-Zellzahl und der Reaktionszeit im untersuchten Kollektiv nachweisbar ist. Eine visuelle Darstellung erfolgte in Tabelle 6.

III.6. Einfluss der HAART

Es wurde untersucht, ob es einen Zusammenhang zwischen der Kontraktionszeit und der Höhe des ZNS-Penetrations-Score gibt, den der Patient durch seine individuelle Medikamentenkombination erreicht hat. Dazu wurde erneut eine Grafik erstellt: Auf der x-Achse wird die Summe des ZNS-Penetrations-Scores aufgetragen. Die y-Achse zeigt den Mittelwert der Kontraktionszeit in Millisekunden der rechten Hand, die die Patienten mit dem jeweiligen Wert des Scores erreicht haben.

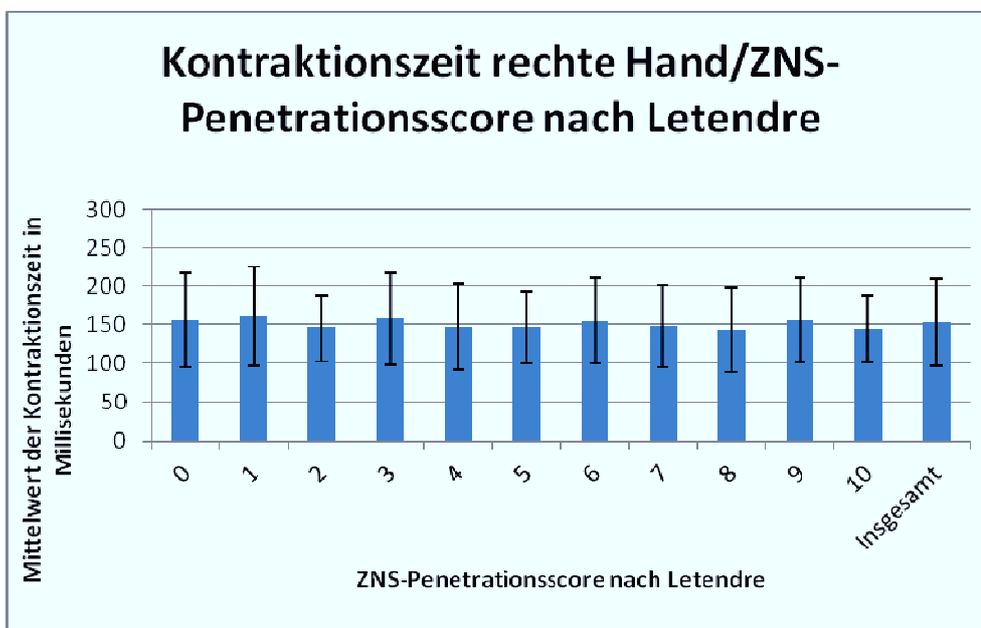


Abb. 20: Kontraktionszeit der rechten Hand in Relation zum ZNS-Penetrations-Score

In der dargestellten Abbildung 20 lassen sich keine signifikanten Unterschiede erkennen. Dadurch erscheint ein statistischer Zusammenhang zwischen der Kontraktionszeit der rechten Hand und dem ZNS-Penetrationscore nach Letendre unwahrscheinlich.

Die Abbildung 21 zeigt die Kontraktionszeit der linken Hand in Korrelation mit dem ZNS-Penetrationscore nach Letendre analog zu Abbildung 20.

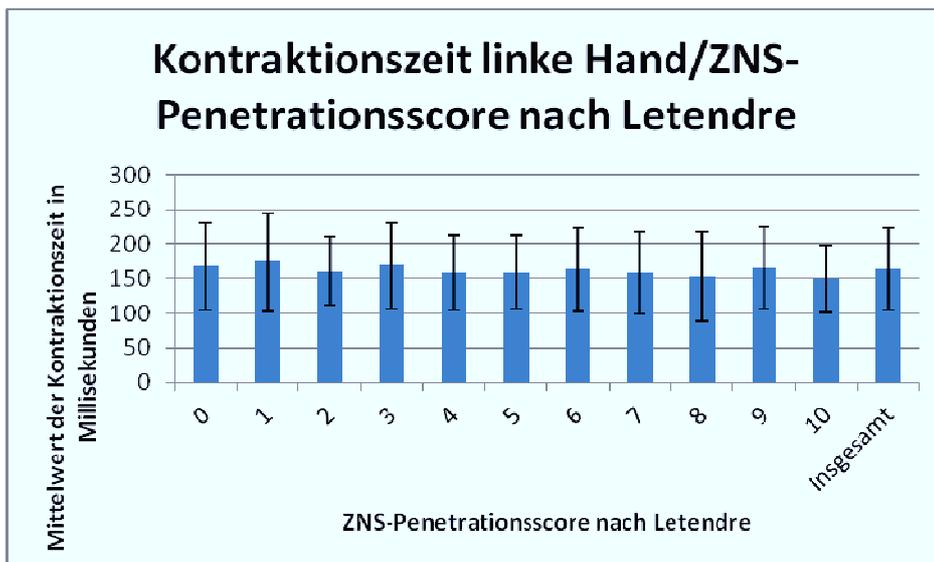


Abb. 21: Kontraktionszeit der linken Hand in Relation zum ZNS-Penetrations-Score

In der dargestellten Abbildung 21 lassen sich keine signifikanten Unterschiede bei starken Abweichungen erkennen. Dadurch ist ein statistischer Zusammenhang zwischen der Kontraktionszeit der linken Hand und der Höhe des ZNS-Penetrationscore unwahrscheinlich.

	R-Quadrat	Eta-Quadrat
Kontraktionszeit rechte Hand x Letendre Score	0,001	0,007
	R-Quadrat	Eta-Quadrat
Kontraktionszeit linke Hand x Letendre Score	0,002	0,007

Tabelle 7: Statistische Auswertung der Abbildungen 20 und 21

Man erkennt, dass sowohl „R-Quadrat“ als auch „Eta-Quadrat“ nahe an 0 bzw. 0,01 liegen. Aufgrund der statistischen Auswertung in Tabelle 7 kann kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Kontraktionszeit beider Hände in dem untersuchten Kollektiv mit der Höhe des ZNS-Penetrationscore nach Letendre ermittelt werden.

Neben der Kontraktionszeit wird auch der Zusammenhang der Reaktionszeit mit dem Wert des ZNS-Penetrations-Scores der Patienten untersucht.

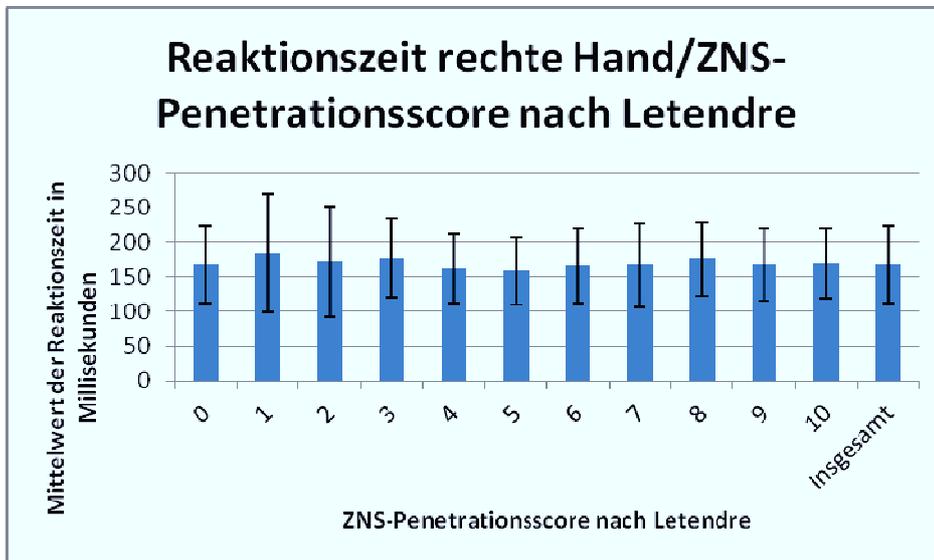


Abb. 22: Reaktionszeit der rechten Hand in Relation zum ZNS-Penetrations-Score

In der dargestellten Abbildung 22 lassen sich keine signifikanten Unterschiede erkennen. Dadurch erscheint ein statistischer Zusammenhang zwischen der Reaktionszeit der rechten Hand und dem ZNS-Penetrationscore nach Letendre unwahrscheinlich.

Die Abbildung 23 zeigt die Reaktionszeit der linken Hand in Korrelation mit dem ZNS-Penetrationscore nach Letendre analog zu Abbildung 22.

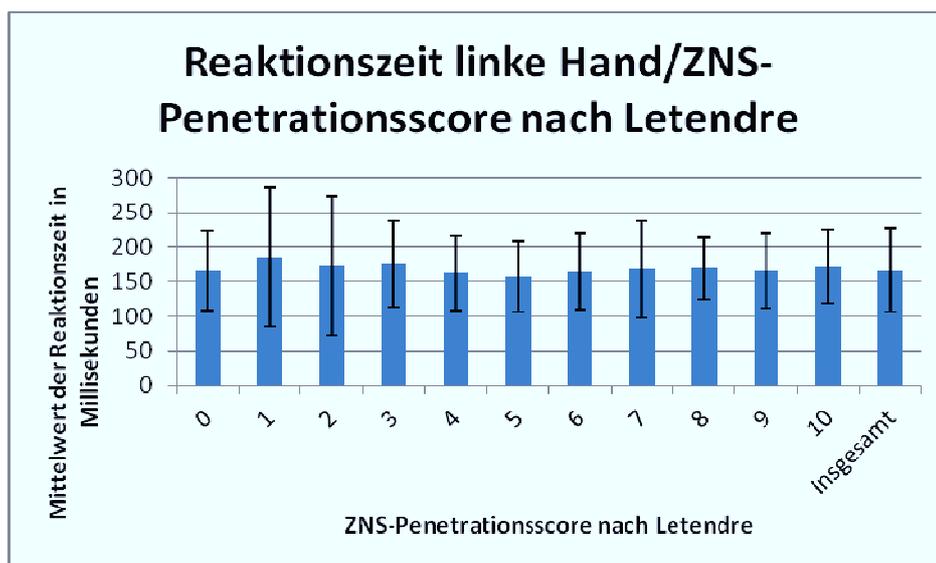


Abb. 23: Reaktionszeit der linken Hand in Relation zum ZNS-Penetrations-Score

In der dargestellten Abbildung 23 lassen sich keine signifikanten Unterschiede bei starken Abweichungen erkennen. Dadurch ist ein statistischer Zusammenhang zwischen der Reaktionszeit der linken Hand und der Höhe des ZNS-Penetrationscore unwahrscheinlich .

	R-Quadrat	Eta-Quadrat
Reaktionszeit rechte Hand x Letendre Score	0,001	0,011
	R-Quadrat	Eta-Quadrat
Reaktionszeit linke Hand x Letendre Score	0	0,010

Tabelle 8: Statistische Auswertung der Abbildungen 22 und 23

Betrachtet man in Tabelle 8 die Werte, die „R-Quadrat“ und „Eta-Quadrat“ annehmen, so fällt auf, dass die Werte sehr gering sind und somit eine Korrelation zwischen Reaktionszeit und der Höhe des ZNS-Penetrations-Scores in der hier untersuchten Kohorte unwahrscheinlich ist.

III.7. Einfluss des Zeitpunkts des Therapiebeginns

Im Folgenden soll untersucht werden, ob ein früher Therapiebeginn nach Diagnosestellung einen Gehirnbefall und damit neurologische Defizite verhindert. Zur genauen Analyse dieser Hypothese wurden die Mittelwerte der Kontraktionszeit von Patienten verglichen, die zu unterschiedlichen Zeiten nach Diagnosestellung eine Therapie erhielten. Man erhält folgende Grafik, bei der auf der x-Achse insgesamt 6 verschiedene Kategorien aufgetragen wurden. Kategorien 1–5 zeigen den Zeitpunkt des Therapiebeginns an: „bis 3 Monate“ nach Diagnosestellung, „3 bis 6 Monate“, „6 bis 12 Monate“, „12 bis 24 Monate“ und „mehr als 24 Monate“, wenn mehr als 2 Jahre nach Diagnosestellung vergangen waren, bis eine Therapie begonnen wurde. Als letzte Kategorie gibt es „gesamt“; hier wurde der Mittelwert aller Patienten betrachtet, unabhängig vom Zeitpunkt des Therapiebeginns. Auf der y-Achse ist der Mittelwert der Kontraktionszeit, den die Patienten mit der entsprechenden Viruslast zeigten, dargestellt. Pro Kategorie gibt es zwei Säulen, die die Kontraktionszeiten der rechten und der linken Hand repräsentieren.

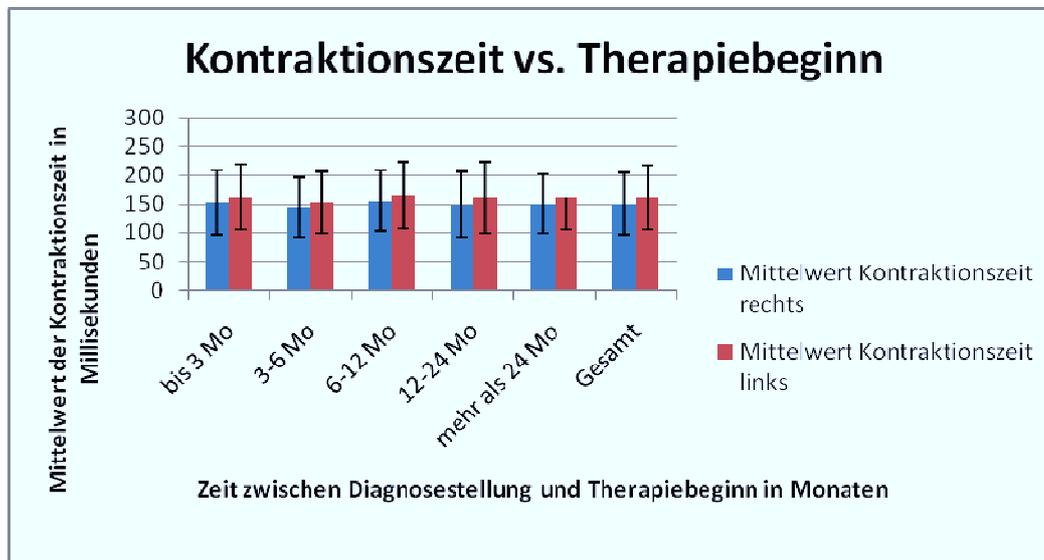


Abb. 24: Kontraktionszeit beider Hände in Relation zum Therapiebeginn

In der dargestellten Abbildung 24 lassen sich keine signifikanten Unterschiede erkennen. Dadurch erscheint ein statistischer Zusammenhang zwischen der Kontraktionszeit beider Hände und dem Zeitpunkt des Therapiebeginns unwahrscheinlich.

	R-Quadrat	Eta-Quadrat
Kontraktionszeit rechts x Therapiebeginn	0	0,002
Kontraktionszeit links x Therapiebeginn	0	0,001

Tabelle 8: Statistische Auswertung der Abbildung 24

Führt man nun eine Varianzanalyse durch und betrachtet „R-Quadrat“ und „Eta-Quadrat“, nehmen beide Koeffizienten sehr geringe Werte an, so dass es keine Korrelation zwischen dem Zeitpunkt des Therapiebeginns und der Kontraktionszeit angenommen werden kann. Dieser Sachverhalt ist in Tabelle 8 dargestellt.

Eine ähnliche Analyse wurde auch für den Zusammenhang zwischen Zeitpunkt des Therapiebeginns und Reaktionszeit durchgeführt und folgende Grafik erstellt: Auf der x-Achse sind, ähnlich wie oben beschrieben, die 6 Kategorien für den Therapiebeginn dargestellt, auf der y-Achse der Mittelwert der Reaktionszeit, den die Patienten mit dem entsprechenden Zeitpunkt des Therapiebeginns benötigten.

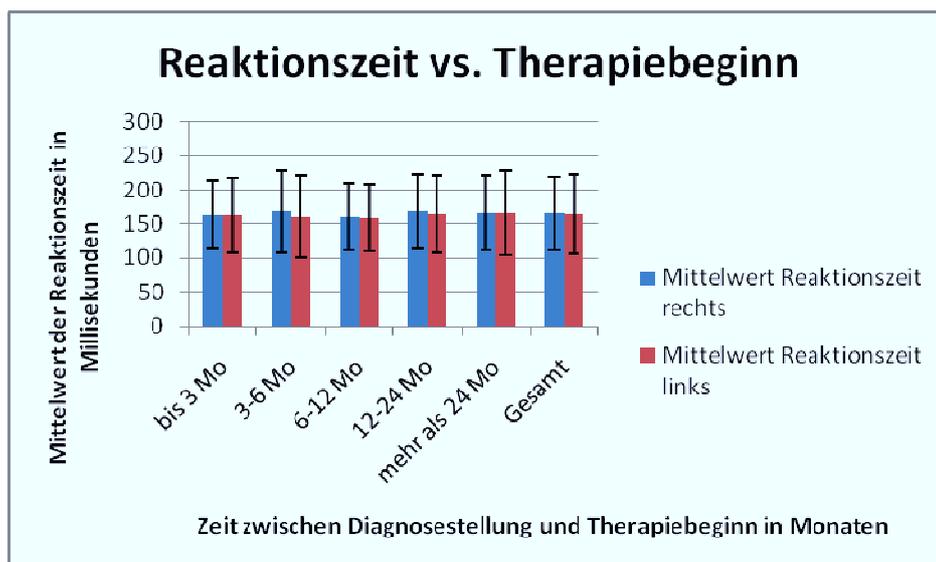


Abb. 25: Reaktionszeit beider Hände in Relation zum Therapiebeginn

In der dargestellten Abbildung 25 lassen sich keine signifikanten Unterschiede bei starken Abweichungen erkennen. Dadurch erscheint ein statistischer Zusammenhang zwischen der Reaktionszeit beider Hände und dem Zeitpunkt des Therapiebeginns unwahrscheinlich.

	R-Quadrat	Eta-Quadrat
Reaktionszeit rechts x Therapiebeginn	0,001	0,001
Reaktionszeit links x Therapiebeginn	0,001	0,002

Tabelle 9: Statistische Auswertung der Abbildung 25

Betrachtet man die Werte in Tabelle 9, die „R-Quadrat“ und „Eta-Quadrat“ annehmen, so fällt auf, dass die Werte sehr gering sind und somit eine Korrelation zwischen Reaktionszeit und Zeitpunkt des Therapiebeginns unwahrscheinlich ist.

IV. Diskussion

IV.1. Periphere Blutparameter und psychomotorische Ergebnisse

Wie im Ergebnisteil beschrieben, war eines der Ergebnisse dieser Arbeit, dass die Höhe der Viruslast und der CD4+-Zellzahl keinen Einfluss auf die psychomotorischen Defizite (Kontraktionszeit, Reaktionszeit) der Patienten haben.

Um die Validität dieses Ergebnisses bewerten zu können, gibt es nur wenige Arbeiten, die eine ähnlich umfangreiche Kohorte untersuchen und zum Vergleich herangezogen werden können.

Childs und Mitarbeiter beobachteten 1604 HIV-positive Männer über einen Zeitraum von 10 Jahren (1985–1995). Sie kamen zu dem Ergebnis, dass Patienten mit höherer Viruslast (mehr als 30000 Kopien/Milliliter) und niedrigerer CD4+-Zahl (unter 500 Zellen/Kubikmillimeter) ein mehr als 3 mal so hohes Risiko hatten an einer HIV-assoziierten Demenz zu erkranken wie Patienten mit niedriger Viruslast und höherer CD4+-Zahl (Childs et al., 1999).

Betrachtet man die Studie von Childs und Mitarbeitern, fallen deutlich einige Unterschiede zur vorliegenden Arbeit auf. Der Endpunkt differiert, da Childs und Mitarbeiter als Endpunkt die „HIV-assoziierte Demenz“ wählen, während in dieser Arbeit Abweichungen in der Kontraktionszeit und Reaktionszeit untersucht werden, die dazu dienen, frühzeitig beginnende neurologische Defizite aufzudecken. Auch ist der Zeitraum der Arbeit von Childs auf eine Zeit vor der flächenhaften Verbreitung der HAART begrenzt, während die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit Zeiträume einschließen, in denen die HAART bereits viele Jahre etabliert war. Ein weiterer Unterschied liegt in der Verwendung der Daten über Viruslast und CD4+-Zellzahl; während Childs und Mitarbeiter sie als Basiswert vor Beginn jeglicher Therapie bestimmten, wurden hier beide Daten als Verlaufsparemeter herangezogen.

Chiesi und Mitarbeiter veröffentlichten 1996 eine Studie, in der 6548 erwachsene Patienten, bei denen AIDS zwischen 1979 und 1989 diagnostiziert wurde, eingeschlossen wurden. Die Patientendaten stammten aus insgesamt 52 Kliniken in 17 verschiedenen europäischen Ländern. Bei 3046 der Patienten war die CD4+-Zellzahl zum Zeitpunkt der Diagnosestellung „AIDS“ bekannt und konnte ausgewertet werden.

Chiesi und Mitarbeiter stellten fest, dass eine höhere CD4+-Zellzahl mit einem signifikant niedrigeren Risiko verbunden war, eine HIV-assoziierte Demenz zu entwickeln (Chiesi et al., 1996).

Vergleicht man die vorliegende Arbeit mit der Arbeit von Chiesi und Mitarbeitern, so fallen auch hier deutliche Unterschiede auf: Alle Patienten, die in die Studie einbezogen wurden, litten bereits unter „AIDS“ und damit unter einer sehr weit fortgeschrittenen Erkrankung, während die vorliegende Arbeit Patienten untersuchte, die zwar alle HIV-positiv waren, aber in unterschiedlichen Krankheitsstadien. Chiesi und Mitarbeiter benutzten als Endpunkt der Studie die HIV-assoziierte Demenz, während sich die vorliegende Arbeit auf beginnende neurologische Defizite und Abweichungen in der Kontraktions- und Reaktionszeit bezieht. Die CD4+-Zellzahl dient in der vorliegenden Arbeit als Verlaufsparemeter, während bei Chiesi und Mitarbeitern die CD4+-Zellzahl nur einmalig zum Zeitpunkt der Diagnosestellung repräsentiert ist.

Außerdem fällt in der Studie von Chiesi und Mitarbeitern die sehr geringe Inzidenz der HIV-assoziierten Demenz auf. Chiesi selbst begründet dies mit der Tatsache, dass die HIV-assoziierte Demenz erst später im zeitlichen Verlauf in die Reihe der AIDS-definierenden Erkrankungen aufgenommen und deswegen anfangs wahrscheinlich nicht adäquat von den Untersuchern beachtet wurde.

Eine weitere interessante Arbeit wurde von Bhaskaran und Mitarbeitern publiziert, in der die Daten von insgesamt 15380 HIV-positiven Patienten aus der „CASCADE“-Datenbank, einem Zusammenschluss aus 23 Patientenkohorten aus Europa, Kanada und Australien, analysiert wurden. Bhaskaran und Mitarbeiter kamen zu dem Resultat, dass die aktuelle CD4+-Zellzahl der Patienten einen Einfluss auf das Risiko, an HIV-assoziiierter Demenz zu erkranken hat. Je höher die aktuelle CD4+-Zellzahl der Patienten, desto geringer das Risiko, an einer HIV-assoziierten Demenz zu erkranken (Bhaskaran et al., 2008).

Im Gegensatz zur vorliegenden Arbeit benutzen Bhaskaran und Mitarbeiter als Endpunkt die HIV-assoziierte Demenz und nicht geringer ausgeprägte neurologische Defizite und Abweichungen in der Kontraktions- und Reaktionszeit.

Andere Studien, die Aussagen zur prädiktiven Wertigkeit der Viruslast und der CD4+-Zellzahl treffen, benutzen eine weitaus kleinere Kohorte für ihre Untersuchungen.

Giancola und Mitarbeiter untersuchten in ihrer Arbeit 165 HIV-positive Patienten über einen Zeitraum von 7 Jahren (1996–2003). Sie fanden heraus, dass sowohl Patienten mit hoher Viruslast als auch mit niedriger aktueller und niedriger CD4+-Zellzahl zu Beginn der Therapie mit höherer Wahrscheinlichkeit unter neurokognitiven Beeinträchtigungen leiden (Giancola et al, 2006).

Deutliche Unterschiede zu unserer Arbeit liegen in der kleinen Anzahl der Patienten; Giancola und Mitarbeiter untersuchten 165 Patienten, während die vorliegende Arbeit die Daten von 3259 Patienten analysiert. Außerdem handelt es sich bei Giancola und Mitarbeitern um Patienten mit einer milden Ausprägung des Immundefizits, die vorliegende Arbeit untersucht Patienten aller Krankheitsstadien.

Aufgrund der oben genannten Unterschiede eignen sich alle diese Arbeiten also nur bedingt für einen Vergleich. Stärken der vorliegenden Untersuchung sind die große Patientenzahl und der lange Untersuchungszeitraum von über 20 Jahren, über die keine der o.g. Studien verfügen. Diese Untersuchung kann anders als o.g. Studien, keinen Zusammenhang zwischen Viruslast, CD4+-Zellzahl und Frühmanifestationen der neurologischen Defizite nachweisen.

Gründe für diese Unterschiede könnten unter anderem in dem langen Untersuchungszeitraum liegen, der die durch die Einführung der antiretroviralen Therapie veränderten Helferzell- und Viruslastzahlen nicht berücksichtigt.

Außerdem ist diese Arbeit allein auf die Parameter „Kontraktionszeit“ und „Reaktionszeit“ als Marker neurokognitiver Einschränkung begrenzt. Die Verlangsamung der psychomotorischen Geschwindigkeit ist allerdings nur ein Aspekt der neurokognitiven HIV-assoziierten Funktionsstörungen (Arendt, 2001).

Ferrando und Mitarbeiter untersuchten zwischen Juli 1995 und Dezember 1997 141 homo- und bisexuelle Männer auf neurokognitive Einschränkungen und kamen zu dem Ergebnis,

dass die Höhe der Helferzellzahl und der Viruslast keinen Einfluss auf die Ausprägung des neurokognitiven Defizites haben (Ferrando et al., 2003). Ähnlich wie in der hier untersuchten Studie benutzten auch Ferrando und Mitarbeiter nicht den Endpunkt „HIV-assoziierte Demenz“, sondern die Einteilung der American Academy of Neurology, die auch Frühformen der neurokognitiven Einschränkungen berücksichtigt. Weitere Ähnlichkeiten sind die Rekrutierung von Patienten aller Krankheitsstadien und die Einnahme einer HAART bei dem überwiegenden Teil der Patienten. Sacktor und Mitarbeiter haben in einer umfangreichen Arbeit retrospektiv 2734 Patienten im Zeitraum zwischen Januar 1990 und Dezember 1998 aus der Multicenter AIDS Cohort Study untersucht. Dort zeigte sich eindeutig, dass, während im Zeitraum zwischen 1990 bis 1992 70% aller HIV-assoziierten- Demenz-Fälle bei Patienten mit einer vorgeschrittenen Immundefizienz (Helferzellzahlen kleiner als 200 Zellen pro Mikroliter) auftraten, im Gegensatz dazu 1996 bis 1998, als flächendeckend die HAART benutzt wurde, die Fälle der „HIV-assoziierten Demenz“ gleichmäßig in allen Krankheitsstadien auftraten (Sacktor et al., 2001b).

Desweiteren sind auch die Vorgänge, die zu der Gehirnschädigung führen, immer noch nicht vollständig aufgeklärt (vergleiche I.3.1.). Ungewiss ist, ob die Geschehnisse im Blut tatsächlich Einfluss auf die Gehirnschädigung haben.

Anstatt der Parameter „Viruslast“ und „Helferzellzahl“ sind eventuell andere Marker, wie die Liquor-Viruslast, geeigneter, um prädiktive Aussagen zu neurologischen Manifestationen zu machen: Robertson und Mitarbeiter untersuchten 47 Probanden, wobei von diesen nur 37 HIV-positiv waren und 10 eine seronegative Kontrollgruppe darstellen, und fanden einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Viruslast im Liquor und den neurologischen Defiziten der Patienten (Robertson et al., 2004).

Auch Christo und Mitarbeiter veröffentlichten eine ähnliche Arbeit mit den Liquorproben von 90 Patienten. In ihrer Arbeit zeigte sich ebenfalls ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Viruslast im Liquor und den neurologischen Defiziten (Christo et al., 2007).

IV.2. Liquorgängigkeit antiretrovirale Medikamente und psychomotorische Ergebnisse

Ein weiteres Ergebnis der vorliegenden Arbeit ist, dass die Liquorgängigkeit der antiretroviralen Medikamente nicht beeinflusst, ob es zu HIV-assoziierten Defiziten in der motorischen Leistung der Patienten kommt.

Mehrere Studien haben nachgewiesen, dass Medikamentenkombinationen mit einer höheren Liquorgängigkeit auch zu einer stärkeren Suppression der Viruslast im zentralen Nervensystem führen: Letendre hat 467 HIV-positive Patienten mit unterschiedlichen Medikamentenkombinationen untersucht und festgestellt, dass Kombinationen mit einem ZNS-Penetrations-Score (s.o.) kleiner 2 (nach der alten Letendre Klassifikation) eine deutlich höhere Wahrscheinlichkeit für den Nachweis von Virus-RNA im Liquor hatten (Letendre et al., 2008). In einer kleineren Untersuchung mit 30 Patienten von 2004 hat Letendre auch nachgewiesen, dass Patienten, die mit einer gut liquorgängigen Therapie behandelt wurden, eine niedrigere Viruslast im Liquor und auch ein besseres neurologisches Outcome hatten (Letendre et al., 2004). Auch De Luca und Mitarbeiter wiesen in einer Untersuchung mit 95 Patienten, die in Italien in einem Zeitraum von 1994–2000 untersucht wurden, eine deutliche Reduktion der Liquorviruslast nach, wenn die Patienten eine antiretrovirale Therapie mit mehreren liquorgängigen Medikamenten, der sogenannten Neuro-HAART, einnahmen (De Luca et al., 2002).

Antinori und Mitarbeiter untersuchten in einem Zeitraum von März 1999 bis Juni 2000 75 Patienten, die in dieser Zeit lumbalpunktiert wurden. Alle diese Patienten hatten innerhalb von 10 Tagen nach der Lumbalpunktion mit einer HAART begonnen, oder eine bestehende HAART wurde geändert. 29 dieser Patienten wurden mehrfach lumbal punktiert und ihre Ergebnisse gingen in eine Längsschnittstudie ein.

In einer statistischen Untersuchung fand man heraus, dass der Gebrauch einer Neuro-HAART zu einer stärkeren Senkung der Liquor-Viruslast führte und dieser Effekt bei Patienten, die bereits über einen längeren Zeitraum HAART erhalten hatten, stärker ausgeprägt war (Antinori et al., 2002).

Nun muss die klinische Relevanz dieser Befunde diskutiert werden, d.h., ob bessere liquorgängige Medikamente auch zu besseren kognitiven Ergebnissen führen.

Die statistische Untersuchung in dieser Arbeit zeigte, dass eine bessere Liquorgängigkeit keinen Einfluss auf die motorische Leistungsfähigkeit der Patienten hat.

Zieht man Untersuchungen hinzu, die eine ähnliche Fragestellung wie diese Arbeit verfolgt haben, stellt man fest, dass diese zu einem ähnlichen Ergebnis kommen: Giancola und Mitarbeiter untersuchten zwischen 1996 und 2003 insgesamt 165 Patienten und kamen zu dem Ergebnis, dass, wenn man die neuropsychologischen Ergebnisse von Patienten, die keine, eine oder mehrere „neuroaktive“ Medikamente erhielten, vergleicht, keinen signifikanten Unterschied bei den Ergebnissen feststellen kann (Giancola et al., 2006). Cysique und Mitarbeiter verglichen insgesamt 97 Patienten miteinander, von denen 41 Patienten eine Neuro-HAART mit drei oder mehr liquorgängigen Medikamenten erhielten, und 56 Patienten, die eine weniger liquorgängige Therapie erhielten. Auch hier konnte man keinen Unterschied in den neuropsychologischen Ergebnissen der beiden unterschiedlichen Gruppen feststellen (Cysique et al., 2004). Ein ähnliches Resultat hatten auch Sacktor und Mitarbeiter, die 73 Patienten aus der „Multicenter AIDS Cohort Study“ zwischen 1995 und 1998 untersuchten. Teilte man diese Patienten in eine Gruppe mit Patienten, die mehrere liquorgängige Medikamente erhielten, und eine Gruppe, die nur ein liquorgängiges Medikament einnahmen, fielen auch hier Unterschiede weder in den Resultaten beider Gruppen noch in den neuropsychologischen oder in den motorischen Tests auf (Sacktor et al., 2001a).

Anscheinend hat die Auswahl von besonders liquorgängigen und damit als „neuroaktiv“ bezeichneten Medikamenten keinen Einfluss auf die neuropsychologische und psychomotorische Performance der Patienten.

Berücksichtigt man verschiedene Arbeiten, die lediglich untersuchten, ob der Beginn einer HAART einen Einfluss auf die kognitiven und motorischen Leistungen der Patienten hat, lässt sich eindeutig ein positiver Effekt einer HAART feststellen. Tozzi und Mitarbeiter untersuchten 26 Patienten zu Beginn einer HAART-Therapie mit einem Proteaseinhibitor und zwei Nukleosidanaloga und in einem Follow-up nach 6 und 15 Monaten. Dabei zeigte sich ein signifikanter Einfluss auf die neurokognitiven Defizite der Patienten und eine

deutliche Reduktion der Auffälligkeiten 15 Monate nach Therapiebeginn (Tozzi et al., 1999). Auch eine Untersuchung von Robertson und Mitarbeitern ergab eine statistisch signifikante Verbesserung in den neuropsychologischen Testergebnissen bei 48 Patienten, die 6 Monate mit einer HAART behandelt wurden (Robertson et al., 2004).

In der HIV-Forschung gibt es eine Theorie, die unter anderem von der Arbeitsgruppe von Antinori und Mitarbeitern formuliert wurde, dass es in unterschiedlichen Stadien der Erkrankungen zwei verschiedene Pathomechanismen gibt, die zu neurologischen Defiziten führen. Während zu Beginn der Infektion infizierte CD4+-Zellen aus dem Blut, die mit dem Blutstrom über die Bluthirnschranke in das Gehirn eindringen, die neurologischen Defizite verursachen, steht in späteren Stadien die autonome ZNS-Infektion durch infizierte lokale Zellen im Vordergrund. Deswegen kann man davon ausgehen, dass, während in frühen Krankheitsstadien eine Therapie, die die Virusreplikation im Blut unterdrückt, vonnöten ist, in späteren Stadien eine Neuro-HAART wichtiger ist (Antinori et al., 2002). Ausgehend von dieser Überlegung wäre eine Wiederholung der Untersuchung mit Unterteilung in die verschiedenen Krankheitsstadien sinnvoll.

Auch lässt sich nicht sagen, ob die HAART selbst durch Schädigung der Gehirnzellen eventuell kognitive Defizite verursacht.

Grundsätzlich muss man sagen, dass die Pathogenese der neurologischen Defizite im Rahmen der HIV-Infektion noch nicht ausreichend geklärt ist und in den nächsten Jahren weitere Forschung vor allem im Grundlagenbereich, durchgeführt werden muss.

IV.3. Zeitpunkt des Therapiebeginns und psychomotorische Defizite

Das Ergebnis einer weiteren Untersuchung in dieser Arbeit ergab, dass der Zeitpunkt, an dem mit der Therapie der Patienten begonnen wird, keinen Einfluss auf die Reaktions- und Kontraktionszeit hat. Betrachtet man die bereits zu einer ähnlichen Thematik veröffentlichten Untersuchungen, so findet man keine Daten, ob die Zeit zwischen Diagnosestellung und Therapiebeginn einen Einfluss auf die Ergebnisse hat. Der Grund hierfür ist, dass eine zeitkontingente Betrachtung ungeeignet ist. Alle internationalen Experten sind sich einig, dass allein CD4+-Zellzahl und Viruslast über den Therapiebeginn entscheiden. Inzwischen geht man davon aus, dass man bei einer CD4+-Zellzahl kleiner als 350 Zellen mit einer HAART beginnen sollte, da ab diesem CD4+-Zell-Level die Vorteile der HAART die Nebenwirkungen überwiegen (Siegfried et al., 2010; Bhaskaran et al., 2008). Vielleicht wäre eine Betrachtung des Zeitraums zwischen Infektionszeitpunkt und Therapiebeginn zielführender, wobei ein genauer Infektionszeitpunkt bei den wenigsten Patienten zu bestimmen sein wird.

VI. Schlussfolgerung

In der vorliegenden Arbeit wurde mittels Messung von Reaktions- und Kontraktionszeit die Auswirkung von Immunstatus und medikamentöser Therapie in einem Patientenkollektiv mit HIV-Infektion untersucht.

In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass die Höhe der Viruslast und der CD4+-Zellzahl, nachgewiesen im peripheren Blut der untersuchten Patienten, keinen Einfluss auf die von den Patienten erreichte Reaktions- und Kontraktionszeit hat. Auch für die Liquorgängigkeit der Medikamente und den Zeitpunkt des Therapiebeginns konnte kein Einfluss auf die von den Patienten erreichte Reaktions- und Kontraktionszeit nachgewiesen werden.

Um dieses Ergebnis zu erklären ist nun weitere, intensive Grundlagenforschung notwendig. Die Forschung muss den genauen Pathomechanismus der Hirnschädigung durch das HI-Virus aufklären:

-Wann genau im Verlauf der Infektion gelangt das Virus in das Gehirn der Patienten und kann dort seine zerstörerische Wirkung entfalten?

-Handelt es sich bei der Hirnschädigung um einen direkten oder einen indirekten Einfluss des HI-Virus?

-Ist die antiretrovirale Therapie selbst neurotoxisch?

Die HIV-Infektion ist zu einer chronischen Erkrankung geworden, wobei gerade die neurologischen Auswirkungen der Erkrankung die Lebensqualität der Patienten stark mindern. Mit der in der Langzeitsstudie genutzten Testbatterie, zu der auch die Kontraktions- und Reaktionszeit gehören, kann eine Früherkennung von beginnenden neurologischen Defiziten stattfinden, aber erst wenn die Pathogenese der neurokognitiven, HIV-assoziierten Funktionsstörungen weiter aufgeklärt werden kann, wird es möglich sein diese einzudämmen.

VII. Literatur- und Quellenverzeichnis

- Abbildung 1 (2008). Abgerufen am 25.10.2008 unter www.gesicht-zeigen.info:
www.gesicht-zeigen.info/hiv_aids.html.
- Abbildung 2 (2007). Abgerufen am 22.01.2011 unter www.rki.de:
http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2007/47__07,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/47_07.pdf.
- Abbildung 3 (2010). "CDC-Stadieneinteilung der HIV-Infektion". In: Herold, G. et al.,
Innere Medizin 2010, Köln: Verlag Arzt und Information, S. 854
- Abbildung 4 (2006). Ghafouri, M. et al. "HIV-1 associated dementia: symptoms and causes". *Retrovirology* 2006;3:28.
- Abbildung 5 (2007). Ances, B. et al. "*Dementia and Neurocognitive Disorders due to HIV-1 Infection*". *Seminars in Neurology* 2007; 27 (1): 86-92.
- Abbildung 11 (2008). Scott Letendre, "*Antiretroviral Drug Penetration into the Central Nervous System Implications for HIV Control*". Abgerufen am 22.01.2011 unter www.bhiva.org:
<http://www.bhiva.org/documents/Conferences/Autumn2008/Presentations/Letendre%201410-1510.pdf>.
- Aktories, K. et al. (2006). "Virostatika zur antiretroviralen Therapie." In: Aktories, K. et al.,
Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie, München: Urban & Fischer Verlag, S. 1216
- Alexander, K. et al. (1999). *Thiemes Innere Medizin*. Stuttgart: Thieme Verlag.
- Ances, B. et al. (2007). "Dementia and Neurocognitive Disorders Due to HIV-1 Infection." *Seminars in Neurology* 2007; 27 (1): 86-92.
- Antinori, A. et al. (2007). "Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders." *Neurology* 69: 1789-1799.
- (2002). "Factors influencing virological response to antiretroviral drugs in cerebrospinal fluid of advanced HIV-1-infected patients." *AIDS* 16: 1867-1876.
- Arendt, G. (2007). "Die HIV-1-assozierte Enzephalopathie." In: Arendt, G.
Neurologische und neuropsychiatrische Aspekte der HIV-Infektion: Grundlagen, Diagnostik und Therapie. Stuttgart: Kohlhammer Verlag.
S. 318.

"Neurologische Manifestationen der HIV-Infektion in der Ära der hochaktiven antiretroviralen Therapie (HAART)." *Fortschritte Neurologie Psychiatrie, Volume 73*. S.577-586.

(2001). "Therapeutic effects of nucleoside analogues on psychomotor slowing in HIV infection." *AIDS* 2001; 15(4): 493-500.

(1989). "Neue elektrophysiologische Befunde zur Häufigkeit der Gehirnbeteiligung bei klinisch-neurologisch asymptomatischen HIV-Infizierten." *EEG-EMG* 20: 280-287.

Bamberg, G., Baur, F., & Krapp, M. (2009). *Statistik*. 15. Auflage. München: Oldenbourg Wissenschaftsverlag GmbH.

Bellgardt, E. (2004). *Statistik mit SPSS*. München: Franz Vahlen Verlag.

Bhaskaran, K. et al. (2008). "Changes in the Incidence and Predictors of Human Immunodeficiency Virus-Associated Dementia in the Era of Highly Active Antiretroviral Therapy." *Annals of Neurology* 63.2: 213-221.

Bühl, A. (2008). *SPSS 16 Einführung in die moderne Datenanalyse*. München: Pearson Studium.

Castro, K. et al. (1992). "1993 Revised Classification System for HIV Infection and Expanded Surveillance Case Definition for AIDS Among Adolescents and Adults." *Morbidity and Mortality Weekly Report* 1992; 41(RR-17): 1-19

Centers for Disease Control and Prevention. (1982). "Current Trends Update on Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS) - United States." *Morbidity and Mortality Weekly Report* 1982; 31(37); 507-508; 513-514.

Chiesi, A. et al. (1996). "Epidemiology of AIDS Dementia Complex in Europe." *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology* 11.1: 39-44.

Childs, E. et al. (1999). "Plasma viral load and CD4+ lymphocytes predict HIV-associated dementia and sensory neuropathy." *Neurology* 52: 607-613.

Christo, P. et al. (2007). "Factors influencing cerebrospinal fluid and plasma HIV-1 RNA detection rate in patients with and without opportunistic neurological disease during the HAART era." *Biomed Central Infectious Diseases* 2007; 7:147

Cruse, J. M., & Lewis, R. E. (1995). "HIV-2." In: Cruse, J. M. & Lewis, R. E., *Illustrated dictionary of immunology*. Boca Raton: CRC Press, 1995.

Cysique, L. et al. (2006). "Variable benefit in neuropsychological function in HIV-infected HAART-treated patients." *Neurology* 2006; Volume 66: 1447-1450.

- (2004). Antiretroviral Therapy in HIV Infection - Are Neurologically Active Drugs Important? *Archives of Neurology* 2004; 61 : 1699-1704.
- De Luca, A. et al. (2002). "Correlates of independent HIV-1 replication in the CNS and of its control by antiretrovirals." *Neurology* 2002; 59(3): 342-347.
- Deutsche AIDS Gesellschaft. (2010). „*Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion*“. Abgerufen am 22.01.2012 unter www.daignet.de :
http://www.daignet.de/site-content/hiv-therapie/leitlinien-1/Leitlinien_28-05-2010_V_late.pdf
- Ferrando, S. et al. (2003). "Longitudinal Improvement in Psychomotor Processing Speed is associated with Potent Combination Antiretroviral Therapy in HIV-1 Infection." *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* 2003; 15: 208-214.
- Ghafouri, M. et al. (2006). "HIV-1 associated dementia: symptoms and causes." *Retrovirology* 2006;3:28.
- Giancola, M. et al. (2006). "Neuroactive Antiretroviral Drugs Do Not Influence Neurocognitive Performance in Less Advanced HIV-Infected Patients Responding to Highly Active Antiretroviral Therapy." *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 41: 332-337.
- Gottlieb, M. S. (1981). "Voices from the Past: Pneumocystis Pneumonia - Los Angeles." *American Journal of Public Health* 2006, Vol 96, No. 6 S. 980-981.
- Gröschel, B. (2003). "Viruslastbestimmung." In: HIV-Arbeitskreis Südwest (Hrsg.), *HIV und AIDS*. Berlin: Springer Verlag. S. 230.
- Häcker, B. (2007). "AIDS." In: Gerabek, W. E., Haage, B. D. & Keil, G., *Enzyklopädie Medizingeschichte*. Berlin: de Gruyter Verlag. S.20-22.
- Helmstaedter, C., & Elger, C. (2000). "Behavioral markers for self- and other-attribution of memory: a study in patients with temporal lobe epilepsy and healthy volunteers." *Epilepsy Research* 41: 235-243.
- Hilger, E., & Kasper, S. (2002). "Kognitive Symptomatik bei schizophrener Erkrankung: Diagnostik und Pharmakotherapie." *Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie* 3.4: 17-22.
- Hülshager, U. et al. (2006). "Vergleich kriteriumsbezogener Validitäten verschiedener Intelligenztests zur Vorhersage von Ausbildungserfolg in Deutschland." *Zeitschrift für Personalpsychologie* 5.4: 145-162.

- Kaul, M. et al. (2006). "Mechanisms of Neuroimmunity and Neurodegeneration Associated with HIV-1 Infection and AIDS." *Journal of Neuroimmune Pharmacology* 2006; 1(2): 138-151.
- (2005). "HIV-1 infection and AIDS: consequences for the central nervous system." *Cell Death and Differentiation* 2005; 12: 878-892.
- Kher, U. (2003). "A name for the Plaque-July 27, 1982". *TIME Magazine* 2003.
- Kliegel, M. et al. (2003). "Korrelate altersbezogener Leistung in typischen Arbeitsgedächtnisspannentests." *Zeitschrift für Gerontopsychologie & -psychiatrie* 16.1: 1-8.
- Lafayette Instrument Co. Europe (2002). *www.si-instruments.com*. Abgerufen am 23.05.2010 unter *www.si-instruments.com*: http://www.si-instruments.com/files/catalog/Download%20Centre/Lafayette/Operating%20Manuals/lafayette__32025_grooved_pegboard_test_manual.pdf.
- Letendre, S. (2008). "Antiretroviral Drug Penetration into the Central Nervous System Implications for HIV Control." *www.bhiva.org*. Abgerufen am 23.05.2010 unter <http://www.bhiva.org/documents/Conferences/Autumn2008/Presentations/Letendre%201410-1510.pdf>.
- (2010) "Revised CNS Penetration-Effectiveness Ranks". Abgerufen am 22.01.2012 unter *www.mnlpublmed.com*: <http://www.mnlpublmed.com/public/HA06-A07.pdf>
- Letendre, S. et al. (2008). "Validation of the CNS Penetration-Effectiveness Rank for Quantifying Antiretroviral Penetration into the Central Nervous System." *Archives of Neurology* 2008; 65(1): 65-70.
- (2004). "Enhancing Antiretroviral Therapy for Human Immunodeficiency Virus Cognitive Disorders." *Annals of Neurology* 2004; Volume 56, Issue 3: 416-423.
- Müller, S. et al. (2007). "Neuropsychologie in der beruflichen Rehabilitation: ein neues Interventionsfeld?" *Rehabilitation* 46.2: 93-101.
- Riede, U. et al. (2003). "HIV-Enzephalopathie." In: *Allgemeine und spezielle Pathologie*. Stuttgart: Thieme Verlag. S. 1084-1085.
- Robert Koch Institut. (2007). *Epidemiologisches Bulletin* 47/2007. Abgerufen am 22.01.2011 unter *www.rki.de*: http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2007/47__07,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/47_07.pdf.

(2006). *Merkblätter 27.01.2006*. Abgerufen am 22.01.2011 unter www.rki.de:
http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber__Mbl__HIV__AIDS.html.

(2011). *Anlage zum Epidemiologischen Bulletin 46/2011*. Abgerufen am 22.01.2012 unter www.rki.de:
http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2011/46__11__Anlage,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/46_11_Anlage.pdf

Robertson, K. et al. (2004). "Highly Active Antiretroviral Therapy Improves Neurocognitive Functioning." *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 36: 562-566.

Sacktor, N. et al. (2005). "The International HIV Dementia Scale: a new rapid screening test for HIV dementia." *AIDS* 19: 1367-1374.

(2001a). "CSF antiretroviral drug penetrance and the treatment of HIV-associated psychomotor slowing." *Neurology* 57: 542-544.

(2001b). "HIV-associated neurologic disease incidence changes: Multicenter AIDS Cohort Study, 1990-1998." *Neurology* 56: 257-260.

Schielke, E. (2003). "Neurologische Manifestationen." In: Südwest, H.-A. (Hrsg.), *HIV und AIDS*. Berlin: Springer. S. 230.

Siegfried, N. et al. (2010). "Optimal time for initiation of antiretroviral therapy in asymptomatic, HIV-infected, treatment-naive adults (Review)." *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 3.

Stroop, J. R. (1935). "Studies of interference in serial verbal Reactions." *Journal of Experimental Psychology* 18: 643-662.

Tozzi, V. et al. (1999). "Positive and sustained effects of highly active antiretroviral therapy on HIV-1-associated neurocognitive impairment." *AIDS* 13: 1889-1897.

UNAIDS (2007). *2007 AIDS epidemic update*. Abgerufen am 08.04.2008 unter www.unaids.org:
http://data.unaids.org/pub/EPISlides/2007/2007_epiupdate_en.pdf.

(2010). *UNAIDS report on the global AIDS epidemic 2010*. Abgerufen am 22.01.2012 unter www.unaids.org:
http://www.unaids.org/globalreport/Global_report.htm

VIII. Danksagung

Danken möchte ich vor allem Frau Prof. Dr. med. Gabriele Arendt für die Überlassung dieser interessanten Fragestellung und die gute Betreuung meiner Arbeit.

Ich danke meiner Familie und ganz besonders meinen lieben Eltern Gerdi und Peter und meinem Ehemann Bernhard für Ihre Unterstützung. Meinem Sohn Erik möchte ich für die Freude danken, die er in mein Leben bringt. Außerdem gilt mein Dank meinen Freunden Christian und Eva für Ihre hilfreichen Anregungen.

Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere an Eides statt, dass die Dissertation selbstständig und ohne unzulässige fremde Hilfe erstellt worden ist und die hier vorgelegte Dissertation nicht von einer anderen Medizinischen Fakultät abgelehnt worden ist.

(Stefanie Hufnagel)