

Aus der Neurologischen Klinik der Universitätsklinik Düsseldorf

Direktor: Professor Dr. med. Hans-Peter Hartung

Depression und psychomotorische Verlangsamung als
unabhängige Symptome HIV-1-assoziiierter
Gehirnerkrankungen

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

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

Rainer Bäcker

2006

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

gez.: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Bernd Nürnberg, Dekan

Referentin: Prof. Dr. med. Gabriele Arendt

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

Inhaltsverzeichnis

I Einleitung

- I.1. Entdeckung von HIV und seinen Verbreitungswegen
- I.2. Verlauf der HIV-Infektion
- I.3. HIV und seine Auswirkungen auf das Nervensystem
 - I.3.1. Ein Überblick
 - I.3.2. Neuroinvasion von HIV
 - I.3.3. Neuropathogenese der HIV-Infektion
 - I.3.4. ADC – Der AIDS-Demenz-Komplex

II Fragestellung der Arbeit

III Methodik

- III.1. Patientenkollektiv
- III.2. Untersuchungsablauf
- III.3. Elektrophysiologische Messungen
 - III.3.1. Tremoraufnahme
 - III.3.2. Schnellstmögliche alternierende Zeigefingerbewegungen
 - III.3.3. Schnellstmögliche isometrische Zeigefingerextensionen
- III.4. Psychometrische Tests
 - III.4.1. IQ-Tests
 - III.4.2. AMDP-System
 - III.4.3. Hamilton Depression Rating Scale
- III.5. Statistik

IV Ergebnisse

IV.1. Demographische Daten

IV.2. Elektrophysiologische Messungen

IV.2.1. Tremorpeakfrequenz

IV.2.2. Schnellstmögliche alternierende Zeigefingerbewegungen

IV.2.3. Schnellstmögliche isometrische Zeigefingerextensionen

IV.3. Psychometrische Tests

IV.3.1 IQ-Tests

IV.3.2. AMDP-System

IV.3.3. Hamilton Depression Rating Scale (HDRS)

IV.4. Weiterführende Statistik

V Diskussion

VI Zusammenfassung

VII Literaturverzeichnis

VIII Anlagen

Anlage 1: AMDP-Fragebogen – psychischer Befund, Teil 1

Anlage 2: AMDP-Fragebogen – psychischer Befund, Teil 2

Anlage 3: AMDP-Fragebogen – somatischer Befund

Anlage 4: Hamilton Depression Rating Scale, Teil 1

Anlage 5: Hamilton Depression Rating Scale, Teil 2

I Einleitung

I.1. Entdeckung des Human Immunodeficiency Virus und seiner Verbreitungswege

1981 wurde erstmals über die Kumulation seltener, tödlich verlaufender Erkrankungen im Kollektiv zuvor gesunder homosexueller Männer berichtet (CDC 1981a-c). Innerhalb kurzer Zeit wurde eine erworbene Immunschwäche in Zusammenhang mit dieser Häufung selten auftretender Erkrankungen gebracht und als **Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS)** bezeichnet.

Schon bald stellten sich neben homosexuellen Männern andere Hauptbetroffenengruppen heraus. So waren i.v.-Drogenabhängige (CDC, 1982a), Empfänger von Blut und Blutprodukten (CDC 1982b; CDC 1982c) und Kleinkinder an AIDS erkrankter Mütter (Cowan et al. 1984) betroffen.

Zunehmend kristallisierte sich neben dem sexuellen ein parenteraler Infektionsweg für AIDS heraus.

1983 wurde schließlich ein Virus, das zunächst als HTLV-III-Virus deklarierte Human Immunodeficiency Virus (HIV), isoliert und als pathogenes Agens für das erworbene Immundefektsyndrom (**Acquired Immunodeficiency Syndrome**) beschrieben (Barré-Sinoussi et al.1983; Broder et al. 1984; Gallo et al. 1984).

Im Jahre 1985 stand bereits ein ELISA-Test zum Nachweis von HIV-Antikörpern zur Verfügung (CDC 1985). Durch die Möglichkeit des Nachweises von HIV-Antikörpern konnten nun auch Personen ohne Anzeichen von AIDS oder eines Lymphadenopathiesyndroms als HI-Virus-Träger identifiziert werden und man erkannte, dass zwischen der Infektion mit HIV und dem Ausbruch von AIDS eine variable Zeitspanne liegen konnte, in der die HIV-Träger infektiös waren (Pitchenik et al.1983).

Ebenfalls im Jahre 1985 stellte sich dann auch eine heterosexuelle Übertragung als Transmissionsweg heraus. So wurde unter anderem die heterosexuelle

Übertragung auf Ehefrauen von hämophilen Männern mit AIDS bzw. AIDS-related Complex (ARC) beschrieben (Redfield et al. 1985a). Des Weiteren wurde der Nachweis einer Infektion von Männern durch heterosexuellen Geschlechtsverkehr beschrieben (Redfield et al. 1985b).

I.2. Verlauf der HIV-Infektion

HIV verursacht eine chronisch verlaufende Infektion. Gekennzeichnet ist der Verlauf der HIV-Infektion durch ein akutes HIV-Syndrom mit grippeähnlichem Beschwerdebild und Abfall der CD4-Zellzahl, das kurze Zeit nach der Erst-Infektion klinisch in Erscheinung treten kann. Dieses scheint durch die rasche Virusvermehrung mit konsekutiver hoher Viruslast ohne Entgegenwirken von Antikörpern in der Frühphase der Infektion bedingt zu sein. Nach Entwicklung der Anti-HIV-Antikörper innerhalb von etwa vier bis sechs Wochen nimmt die Viruslast wieder ab und auch die CD4-Zellzahl stabilisiert sich allmählich wieder.

In der Regel stellt sich ein stabiles Niveau der Viruslast, also der Anzahl der im Blutplasma zirkulierenden HIV-RNA-Kopien ein, das auch als „viraler Setpoint“ bezeichnet wird. Je höher die Viruslast ist, desto schneller geht der Abfall der CD4 - Zellzahl im Laufe der Jahre vonstatten. Dies bringt eine erhöhte Anfälligkeit gegenüber opportunistischen Infektionen und AIDS-definierenden Erkrankungen mit sich (Hubert et al. 2000; Kumarasamy et al. 2003).

Durch **Hochaktive antiretrovirale Therapie** – auch HAART genannt – wird in heutigen Therapieregimes das Ziel verfolgt, die Viruslast dauerhaft unterhalb der Nachweisgrenze zu halten und so den Progress der Erkrankung zu verzögern. Studien haben gezeigt, dass die dauerhafte Suppression der Viruslast zu einer Abnahme des Risikos für opportunistische Infektionen und das Auftreten AIDS-definierender Erkrankungen führt (Moore et al. 1999; Easterbrook et al. 2002).

I.3. HIV und seine Auswirkungen auf das Nervensystem

I.3.1. Ein Überblick

Im Rahmen einer HIV-Erkrankungen erfahren im Stadium AIDS etwa 39% der Patienten eine symptomatische Beeinträchtigung des zentralen Nervensystems. Dabei können die Einflüsse auf das Zentralnervensystem in vier Gruppen eingeteilt werden (Levy et al. 1985):

- primäre Einflüsse der HIV-Infektion,
- opportunistische Infektionen durch Parasiten, Pilze, Viren oder Bakterien,
- Neoplasien,
- sekundäre Komplikationen der systemischen Erkrankung.

Zu den primären Auswirkungen auf das Nervensystem zählen die AIDS-Demenz, die HIV-Enzephalitis, die Leukenzephalopathie, die vakuoläre Myelopathie, periphere Neuropathien, Myopathien und vaskuläre Störungen (De Girolami et al. 1990).

Die häufigste Manifestation der HIV-Infektion im zentralen Nervensystem stellt eine diffuse Enzephalopathie dar. Nachfolgende Ausführungen fokussieren diese direkten Auswirkungen auf das zentrale Nervensystem.

I.3.2. Neuroinvasion von HIV

HIV gehört zur Familie der Lentiviren, die sich unter anderem durch Neurotropie auszeichnet.

Es überschreitet die Blut-Hirn-Schranke schon frühzeitig im Verlauf einer HIV-Infektion (Resnick et al. 1988). Für gewöhnlich verläuft die „Erstbesiedlung“ des Nervensystems mit HIV asymptomatisch, es wurden aber auch Fälle mit akuter

Meningitis, Enzephalitis und Polyneuritiden beschrieben (Carne et al. 1985; Cooper et al. 1985).

Das Virus konnte im Rahmen von Untersuchungen an HIV-Patienten unterschiedlicher Stadien mit neurologischer oder ohne neurologische Symptomatik sowie mit oder ohne äußere Anzeichen einer neurologischen Erkrankung im Gehirn, in peripheren Nerven und auch im Liquor cerebrospinalis nachgewiesen werden (Kibayashi et al. 1996; Mc Arthur et al. 1988; Ho et al. 1985).

Autopsiestudien haben herausgestellt, dass nahezu 30% der Patienten mit dem Vollbild AIDS parenchymale und perivaskuläre Infiltrationen der Mikroglia, Makrophagen und vielkernigen Riesenzellen zeigen, die das pathologische Korrelat einer HIV-Enzephalopathie darstellen (Nielson et al. 1984; Rhodes 1993). Innerhalb dieser Läsionen finden sich Lymphozyten, wobei nur vereinzelt CD4-positive Zellen vorkommen, CD8-positive Zellen dagegen den Großteil ausmachen. HIV-Antigene und HIV-RNA wurden gehäuft in Mikrogliazellen, Monozyten und Makrophagen vorgefunden; es konnte jedoch nur unregelmäßig die Infektion von Astrozyten, Oligodendrozyten, Endothelzellen und Nervenzellen nachgewiesen werden (Wiley et al. 1986).

Bei etwa 10% bis 20% der HIV-Patienten sind neurologische Symptome erste Zeichen der HIV-Infektion, während 30% bis 40% der Patienten mit fortgeschrittener HIV-Infektion im Krankheitsverlauf klinisch relevante neurologische Störungen zeigen (Levy et al. 1985; Koppel et al. 1985; Snider et al. 1983).

Die Inzidenz des subklinischen Befalls des Nervensystems liegt scheinbar noch höher, wie Autopsiestudien von Patienten mit fortgeschrittener HIV-Erkrankung belegen, nach denen bei 75% bis 90% pathologische Veränderungen nachgewiesen werden konnten (Levy et al. 1985).

I.3.3. Neuropathogenese der HIV-Infektion

Bis heute sind noch nicht alle Zusammenhänge zwischen der HIV-Infektion und ihren Auswirkungen auf das zentrale Nervensystem endgültig geklärt.

Die Tatsache, dass die primären Zielzellen der HIV-Infektion im ZNS Makrophagen und Mikrogliazellen sind und dass nicht alle dieser Zellen Zeichen einer produktiven Infektion zeigen, ließ die Vermutung aufkommen, dass indirekte Mechanismen für die Entwicklung neurologischer Symptome verantwortlich sind (Lipton 1994). Dies sind entweder durch neurotoxische virale Produkte oder durch Beeinflussung der Expression von Wirtsfaktoren provozierte Pathomechanismen. Dabei könnten Störungen sowohl die verminderte Produktion von neurotrophischen oder –protektiven Faktoren hervorrufen, als auch durch Bildung von potentiell schädigenden Entzündungsmediatoren verursacht werden (Achim et al. 1991; Adamson et al. 1996; Gray et al. 1996).

Für das HIV-Hüllprotein *gp120* konnten im Tierversuch mit transgenen Mäusen sowohl Neurotoxizität als auch die Fähigkeit, neuronale und dendritische Zellfunktionsstörungen herbeizuführen und Astrozyten und die Mikroglia zu aktivieren, nachgewiesen werden (Toggas et al. 1994). Das Transmembranprotein *gp41* soll in der Astroglia den Transport exzitatorischer Aminosäuren beeinflussen (Kort 1998); der sezernierte virale Transaktivator *tat* vermag zum einen, den Metabolismus nicht infizierter Zellen zu stören (Kolson et al. 1994), andererseits synergistisch mit Wachstumsfaktoren die HIV-Gen-Expression zu aktivieren (Ensoli et al. 1994). In vitro konnte eine Neubildung von Ionenkanälen und die Verursachung des Zelltods durch das HI-Virusprotein R (*vpr*) beobachtet werden (Piller et al. 1998).

Die Tatsache, dass bei AIDS-Patienten mit klinisch-neurologischen Defiziten unter anderem erhöhte Spiegel von proinflammatorischen Zytokinen, Neopterin, Eikosanoiden (z.B. Arachidonsäure und deren Metabolite) und platelet-activating-factor, Quinolinsäure und Glutamat nachgewiesen werden konnten (Koutsilieri et al. 1999, Griffin et al. 1991, Achim et al. 1993, Gelbard et al.

1994), unterstützen die Vermutung, dass wahrscheinlich von infizierten oder aktivierten Makrophagen und Mikrogliazellen sezernierte Neurotoxine an der Neuropathogenese von AIDS beteiligt sind (Lipton 1996).

An SIV-infizierten (**S**imian **I**mmunodeficiency **V**irus) Makaken konnten schon in der asymptomatischen Phase der HIV-Infektion erhöhte intrathekale Spiegel für *Interleukin-6* und *TNF- α* gefunden werden (Sopper et al. 1996). Hinweise auf eine veränderte Expression von *IL-1*, *IL-6* und *TNF- α* erbrachten auch Liquor- und Autopsiestudien (Laverda et al. 1994, Tyor et al. 1992, Wesselingh et al. 1994).

I.3.4. ADC – Der AIDS-Demenz-Komplex

In der Literatur wird die durch HIV hervorgerufene diffuse Enzephalopathie auch als HIV-assoziiertes Demenzkomplex (HAD), Aids-Demenz-Komplex (ADC) (Price et al. 1988), HIV-assoziiertes kognitiver/motorischer Komplex (Janssen et al. 1991), AIDS-Enzephalopathie, subakute HIV- oder AIDS-Enzephalitis oder pathomorphologisch als vielkernige Riesenzellenzephalitis beschrieben (Budka et al. 1991).

Die Centers of Disease Control definieren die HIV-Demenz als Zustand, in dem ein HIV-seropositiver Patient einschränkende kognitive oder motorische Störungen aufweist, ohne dass diese durch das Vorhandensein einer anderen Ursache erklärbar sind. (Maj 1990).

Treten solche nicht anders erklärbaren Defizite in geringerer Ausprägung auf, so dass sie das alltägliche Leben des Patienten nicht beeinträchtigen oder nur subklinisch mit entsprechend empfindlichen Tests festzustellen sind, so ist in der englischsprachigen Literatur vom „HIV-associated minor cognitive/motor disorder“ die Rede. Diese milde Form der kognitiven und/oder motorischen Beeinträchtigungen scheint prognostische Bedeutung für den weiteren Verlauf der HIV-Infektion, insbesondere im Hinblick auf die Ausbildung eines AIDS-Demenz-Komplexes zu haben (Heaton et al. 1989).

In einer Studie mit SIV-infizierten Rhesusaffen im Jahre 1992 stellten sich frühzeitige kognitive und motorische Störungen als aussagekräftigste Indikatoren für die virusbedingte Hirnschädigung heraus. So schloss man auf eine prognostische Aussagekraft von kognitiven und motorischen Beeinträchtigungen asymptomatischer HIV-Träger für den weiteren Verlauf der Infektion (Murray et al. 1992).

Früh auftretende Symptome des ADC sind in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Früh auftretende Symptome des AIDS-Demenz-Komplexes:

Kognitive Störungen	<ul style="list-style-type: none"> • Vergesslichkeit • Mangelnde Konzentration • Verwirrtheit • Verlangsamtes Denken
Motorische Störungen	<ul style="list-style-type: none"> • Gleichgewichtsstörungen • Schwächegefühl in den Beinen • Schreibstörungen • Feinmotorikstörungen
Psychische Störungen	<ul style="list-style-type: none"> • Apathie und soziale Zurückgezogenheit • Dysphorische Verstimmungen • Organische Psychosen • Regressives Verhalten
Andere Störungen	<ul style="list-style-type: none"> • Kopfschmerzen • Krampfanfälle

Im Gegensatz zu kortikalen Demenzen, wie zum Beispiel der Alzheimer'schen Erkrankung, gehen erst späte Stadien der zunächst rein subkortikalen AIDS-Demenz mit dann auch kortikalen sensorischen Sprach-, Lese- und Schreibstörungen einher. Diese Symptome nehmen, ähnlich wie beim Morbus Parkinson, im Verlauf des ADC nur untergeordneten Stellenwert hinter motorischen Beeinträchtigungen ein (Navia et al. 1986).

II Fragestellung der Arbeit

Eine klinische Follow-up-Studie an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf befasst sich mit den Auswirkungen der HIV-Infektion auf das zentrale Nervensystem. Es werden unter anderem spezielle elektrophysiologische und psychometrische Tests durchgeführt.

Häufig werden mit Hilfe verschiedener Instrumente parallel depressive Verstimmungen und psychomotorische Verlangsamungen erfasst, die durch ihr gleichzeitiges Auftreten die zentrale Fragestellung dieser Arbeit bestimmt haben:

Sind bei HIV-Patienten mit gleichzeitigem Vorliegen einer Depression psychomotorische Tests geeignet, eine Aussage über zentralnervöse Funktionsstörungen zu machen?

Mit Hilfe der Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) wurde eine objektive Erfassung des Auftretens bzw. der Ausprägung von depressiven Verstimmungen ermöglicht, während elektrophysiologische Tests, insbesondere die Untersuchung der schnellstmöglichen alternierenden Zeigefingerbewegungen (MRAM = „most rapid alternating movement“) sowie der schnellstmöglichen isometrischen Zeigefingerextension (MRC = „most rapid contraction“) (Arendt et al. 1990, Arendt et al. 1992), Auskunft über subklinische neurologische Defizite geben.

Die statistische Auswertung der standardisierten psychometrischen sowie psychomotorischen Erstuntersuchungen von HIV-1-positiven homosexuellen Männern ohne vorangegangene antiretrovirale Therapie, die unter Umständen die Ergebnisse der Untersuchung hätte beeinflussen können, soll versuchen zu klären, ob ein direkter Zusammenhang zwischen Depression und psychomotorischer Verlangsamung besteht.

III Methodik

III.1. Patientenkollektiv

Im Rahmen einer klinischen Studie wurden dieser Arbeit die Erstuntersuchungen von männlichen, homosexuellen, HIV-1-positiven Patienten unterschiedlicher Altersgruppen zugrunde gelegt. Ausschlusskriterien waren vorangegangene antiretrovirale Therapie, Drogenmissbrauch in der Anamnese sowie vorbestehende neurologische oder psychiatrische Erkrankungen, die nicht in Zusammenhang mit der HIV-Infektion standen.

III.2. Untersuchungsablauf

In der hiesigen Neuro-AIDS-Ambulanz wurden HIV-Patienten im Rahmen routinemäßiger Therapieüberwachung und Verlaufskontrolle der Infektion alle drei Monate untersucht. In dieser Arbeit finden bewusst nur die Ergebnisse von Erstuntersuchungen homosexueller Patienten Berücksichtigung, die zum Untersuchungszeitpunkt und auch in der Vorgeschichte keine antiretrovirale Therapie erhalten haben; dadurch wird mit einem Patientenkollektiv gearbeitet, bei dem weder Lerneffekte bezüglich der psychomotorischen Tests noch Nebenwirkungen und Beeinträchtigungen durch antiretrovirale Medikamente Einfluss auf die Untersuchungsergebnisse nehmen.

Anlässlich dieser Untersuchung wurden die Patienten neben einer gründlichen klinisch-neurologischen Untersuchung einem standardisierten elektrophysiologischen und psychometrischen Testprogramm unterzogen.

Bei den elektrophysiologischen Messungen handelte es sich um Registrierungen des posturalen Tremors bei ausgestreckter Hand (TPF), der schnellstmöglichen alternierenden Zeigefingerbewegungen (MRAM = „most rapid alternating movement“) und der schnellstmöglichen isometrischen Zeigefingerextensionen (MRC = „most rapid contraction“).

Als psychometrische Tests kamen standardisierte Verfahren zum Einsatz. So wurden für diesen Teil der Datenerhebung die Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) sowie das AMDP-System (Arbeitsgemeinschaft für Methodik und Dokumentation in der Psychiatrie) herangezogen.

Zur Bestimmung des verbalen und nonverbalen Intelligenzquotienten wurden bei den Patienten bei der Erstuntersuchung der Mehrfach-Wortwahl-Test Version B (MWT-B) und der Raven-Test durchgeführt.

III.3. Elektrophysiologische Messungen

III.3.1. Tremoraufnahme

Für die posturale Tremoranalyse der ausgestreckten Hände wurde abwechselnd zunächst auf dem Zeigefingernagel der rechten, dann der linken Hand des Patienten ein Leichtgewicht-Akzelerometer (PCB 308 B) fixiert.

Während der Patient den betreffenden Arm proniert, mit leicht gespreizten Fingern horizontal in der Mediosagittalebene vor dem Körper ausgestreckt hielt, wurde über 25 Sekunden das Signal des Akzelerometers mit einem Rechner mit einer Frequenz von 80 Hz aufgezeichnet und gespeichert.

In einer darauf folgenden Offline-Analyse wurde die gesamte Messperiode in acht sich nicht überschneidende Subsegmente eingeteilt, die separat spektral analysiert wurden.

Nach dem Mitteln der einzelnen Spektren wurde die Frequenz des dominanten Peaks als Tremor-Peakfrequenz (TPF) gewertet (Normbereich: 8 - 12 Hz).

III.3.2. Schnellstmögliche alternierende Zeigefingerbewegungen (MRAM)

Nachdem die Signalverstärkung im Vergleich zur Tremoranalyse um den Faktor 100 reduziert wurde, fand eben dieses Akzelerometer direkt im Anschluss Verwendung zur Messung der schnellstmöglichen alternierenden Zeigefingerbewegungen.

Dazu sollte der Patient seinen Unterarm auf einer Armlehne auflegen und mit der jeweils nicht zu untersuchenden Hand das Handgelenk der anderen Hand fixieren. Der zu untersuchende Zeigefinger sollte ausgestreckt werden.

Nachdem dem Patienten durch den Untersucher die alternierenden Bewegungen im Zeigefingergrundgelenk demonstriert worden waren, sollte er diese ohne vorherige Übung über 34 Sekunden mit maximal möglicher Frequenz ausführen. Die Maximalfrequenz wurde dabei in der Regel in den ersten Sekunden nach Start der Messung erreicht.

Ähnlich wie bei der Tremoranalyse wurde auch hier das gesamte Aufzeichnungsintervall in 16 sich nicht überlappende Segmente unterteilt, die dann jedes für sich spektralanalysiert wurden. Die Frequenzen der jeweils in den einzelnen 16 Spektren dominierenden Peaks wurden berechnet; der größte dieser Peaks wurde als Maximalfrequenz der alternierenden Zeigefingerbewegungen gewertet (Normbereich: 6 - 8 Hz).

III.3.3. Schnellstmögliche isometrische Zeigefingerextensionen (MRC)

Bei dieser Untersuchung wurde zunächst der rechte, dann der linke Zeigefinger bis zum Fingermittelgelenk in einen Ring mit variablem Durchmesser gesteckt und dort durch Verringerung des Durchmessers fixiert. Der Ring war mit einem bidirektionalen Kraftaufnehmer verbunden.

Dem Patienten wurde über Kopfhörer eine Minute in unregelmäßigen Abständen ein 50 ms langer Ton dargeboten, durch den zugleich die

Datenaufzeichnung gestartet wurde. Auf dieses Signal hin sollte der Patient eine schnellstmögliche Extensionsbewegung des Zeigefingers durchführen.

Mit 1 kHz wurde das hierbei entstehende Signal über eine Sekunde aufgezeichnet. Dabei war es dem Patienten möglich, bei stets maximaler Kontraktionsgeschwindigkeit die Kraftamplitude zu variieren.

Für jede einzelne Kontraktionskurve wurde in der Auswertung das Zeitintervall zwischen dem Startsignal und dem Beginn der Kontraktion, die Reaktionszeit (RT; Normbereich: 100 - 180 ms), und die Zeit zwischen Beginn der Kontraktion und dem Zeitpunkt der maximalen Kraftentwicklung, die Kontraktionszeit (CT; Normbereich: 120 - 140 ms), bestimmt.

III.4. Psychometrische Tests

III.4.1. IQ-Tests (MWT-b und Raven-Test)

Im Rahmen der Erstuntersuchung wurden zwei standardisierte IQ-Tests durchgeführt, der Mehrfach-Wortwahl-Test Version B (MWT-B) und der Raven-Test. Mit Hilfe des MWT-B wurde dabei die verbale und mit dem Raven-Test die non-verbale Intelligenz getestet.

III.4.2. AMDP-System

Das AMDP-System der Arbeitsgemeinschaft für Methodik und Dokumentation in der Psychiatrie legt einem semistandardisierten Interview einen „Anamnesebogen“ zugrunde, der somatische und psychische Störungen erfasst.

Die verwendeten Fragebögen werden in den Anlagen 1 bis 3 vorgestellt.

III.4.3. Hamilton Depression Rating Scale (HDRS)

Auch bei diesem Test handelt es sich um ein semistandardisiertes Interview, bei dem für einige Items bis zu vier, für andere jedoch nur maximal zwei Punkte vergeben werden.

Die verwendeten Anamnesebögen der Hamilton Depression Rating Scale werden in den Anlagen 4 und 5 wiedergegeben.

III.5. Statistik

Die statistischen Berechnungen wurden mit Hilfe der kommerziell zu erwerbenden Software Statview für Windows®, Version 4.57 (Abacus Concepts, Inc. © 1992 - 1996) erstellt.

Zur Beschreibung des Patientenguts wurden deskriptive Statistikverfahren verwendet.

Für alle Items der Hamilton Depression Rating Scale wurde eine Hauptkomponenten-Faktorenanalyse nach der 75%-Varianzregel vollzogen. Zusätzlich zu den unrotierten Faktoren wurde eine Schieflösungs-Primärmuster-Matrix und eine Orthogonale Lösung (wie in der Originalarbeit von Hamilton (Hamilton 1960)) mit Hilfe einer Varimax-Transformation erstellt. Anschließend wurden die Ergebnisse der elektrophysiologischen Messungen mit individuellen HDRS-Faktor 1-Werten korreliert.

IV Ergebnisse

IV.1. Demographische Daten

202 männliche HIV-1-positive Patienten erfüllten die Einschlusskriterien dieser Arbeit. Es handelte sich um homosexuelle Patienten unterschiedlichen Alters, die zum Untersuchungszeitpunkt nicht antiretroviral behandelt waren und auch nie zuvor antiretrovirale Therapeutika bekommen hatten. Patienten mit Drogenmissbrauch in der Vorgeschichte wurden aus der Probandengruppe ausgeschlossen. Keiner der Patienten litt je zuvor an einer neurologischen oder psychiatrischen Erkrankung, die nicht in Zusammenhang mit der HIV-Infektion stand. 54 der untersuchten Patienten sind inzwischen verstorben.

Das Durchschnittsalter des untersuchten Patientenkollektives betrug $36,2 \pm 9,3$ a (18,1 – 68,9 a); der Zeitpunkt der Infektion mit HIV lag durchschnittlich $3,0 \pm 3,4$ a (0 – 15,4 a) zurück.

39 Patienten hatten zum Untersuchungszeitpunkt eine erhöhte Viruslast. Die CD4-Zellzahlen lagen durchschnittlich bei 372 ± 272 / μ l (0 - 1070 / μ l).

11 Patienten wiesen klinische Kriterien für einen HIV-1-CMC (HIV-1-cognitive/motor complex) auf. Dabei handelte es sich in neun Fällen um Beteiligungen der Basalganglien; sie wurden in sieben Fällen von einer subkortikalen und in zwei Fällen von einer gemischt kortikal-subkortikalen Demenz begleitet. Ein Patient wies bei der Erstuntersuchung eine kortikale Demenz, einer eine Leukenzephalopathie auf.

9 Patienten zeigten klinische Zeichen einer HIV-1-assoziierten Polyneuropathie. Es ist jedoch bewiesen, dass in diesen Fällen die Untersuchungsergebnisse nicht durch peripherenervöse Leitungsverlangsamung gestört werden (Logigian et al. 1990).

Zum Zeitpunkt der Untersuchung lagen bei 12 Patienten aktuelle cerebrale opportunistische Infektionen vor: Ein Patient litt unter einem Aspergillom, einer

unter einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie und einer unter Tuberkulose, neun Patienten litten unter einer Toxoplasmose.

Vier Patienten litten an einer extrazerebralen opportunistischen Infektion, einer hatte ein Lymphom.

Die demographischen Daten werden zusammengefasst in Tabelle 2 wiedergegeben.

Tabelle 2: Demographische Daten

HIV-1-positive homosexuelle Männer	202
Alter	36,2 ± 9,3 a
Dauer der HIV-1-Positivität	3,0 ± 3,4 a
Patienten in non-AIDS-Stadien (A1, A2, B1, B2)	124
Patienten in AIDS-Stadien (A3, B3, C1-3)	78
HIV-1-CMC (HIV-1-associated cognitive/motor complex)	11
HIV-1-assoziierte Polyneuropathie	9
Zerebrale opportunistische Infektionen	12
CD4-Zellen	372 ± 272 /µl

Bei den Erstuntersuchungen der 202 Patienten lagen unterschiedliche CDC-Stadien der HIV-Infektion vor. 124 der untersuchten Patienten befanden sich in non-AIDS-Stadien, denen die CDC-Gruppen A1, A2, B1 und B2 zuzuordnen sind. 78 Patienten ließen sich den AIDS-Stadien A3, B3 und C1 bis C3 (grau hinterlegt) zuordnen.

Die genaue Zuordnung der einzelnen Patienten zu den entsprechenden CDC-Stadien ist in Tabelle 3 wiedergegeben.

Tabelle 3: CDC-Stadienverteilung des Patientenkollektives

	A	B	C
1	44	5	3
2	44	31	5
3	8	18	44

IV.2. Elektrophysiologische Messungen

IV.2.1. Tremorpeakfrequenz (TPF)

Bei der Registrierung des posturalen Tremors ergaben sich in der Patientengruppe durchschnittliche Tremorpeakfrequenzen von $9,8 \pm 2,7$ Hz (3,8 - 18,0 Hz) für die linke und von $9,6 \pm 2,5$ Hz (4,5 - 18,6 Hz) für die rechte Hand. Somit waren die gemessenen Werte weitgehend normwertig (Normbereich: 8 - 12 Hz).

IV.2.2. Schnellstmögliche alternierende Zeigefingerbewegungen (MRAM)

Mit Frequenzen der schnellstmöglichen alternierenden Zeigefingerbewegungen von $5,0 \pm 1,2$ Hz (1,9 - 9,9 Hz) für die linke und $5,4 \pm 1,1$ Hz (2,1 - 9,4 Hz) für die rechte Hand erzielte die Patientengruppe erniedrigte Werte (Normbereich: 6 - 8 Hz).

IV.2.3. Schnellstmögliche isometrische Zeigefingerextensionen (MRC)

Während bei der Untersuchung der schnellstmöglichen isometrischen Zeigefingerextensionen die Reaktionszeiten (RT) links $155,2 \pm 50,5$ ms (77,4 - 378,6 ms) und rechts $159,3 \pm 52,2$ ms (63,6 - 422,9 ms) betragen und

somit weitgehend im Bereich der Norm lagen (Normbereich RT: 100 - 180 ms), lag bei den Kontraktionszeiten (CT) durchschnittlich eine leichte motorische Verlangsamung vor. So erzielte die Patientengruppe durchschnittlich $158,0 \pm 64,0$ ms (71,8 - 337,8 ms) mit der linken und $152,1 \pm 84,3$ ms (64,7 - 322,6 ms) mit der rechten Hand (Normbereich CT: 120 - 140 ms).

Einen Überblick über die Ergebnisse der elektrophysiologischen Tests präsentiert Tabelle 4.

Tabelle 4: Ergebnisse der elektrophysiologischen Messungen

TPF links	$9,8 \pm 2,7$ Hz	Norm: 8 –12 Hz
TPF rechts	$9,6 \pm 2,5$ Hz	
MRAM links	$5,0 \pm 1,2$ Hz	Norm: 6 - 8 Hz
MRAM rechts	$5,4 \pm 1,1$ Hz	
RT links	$155,2 \pm 50,5$ ms	Norm: 100 – 180 ms
RT rechts	$159,3 \pm 52,2$ ms	
CT links	$158,0 \pm 64,0$ ms	Norm: 120 – 140 ms
CT rechts	$152,1 \pm 84,3$ ms	

IV.3. Psychometrische Tests

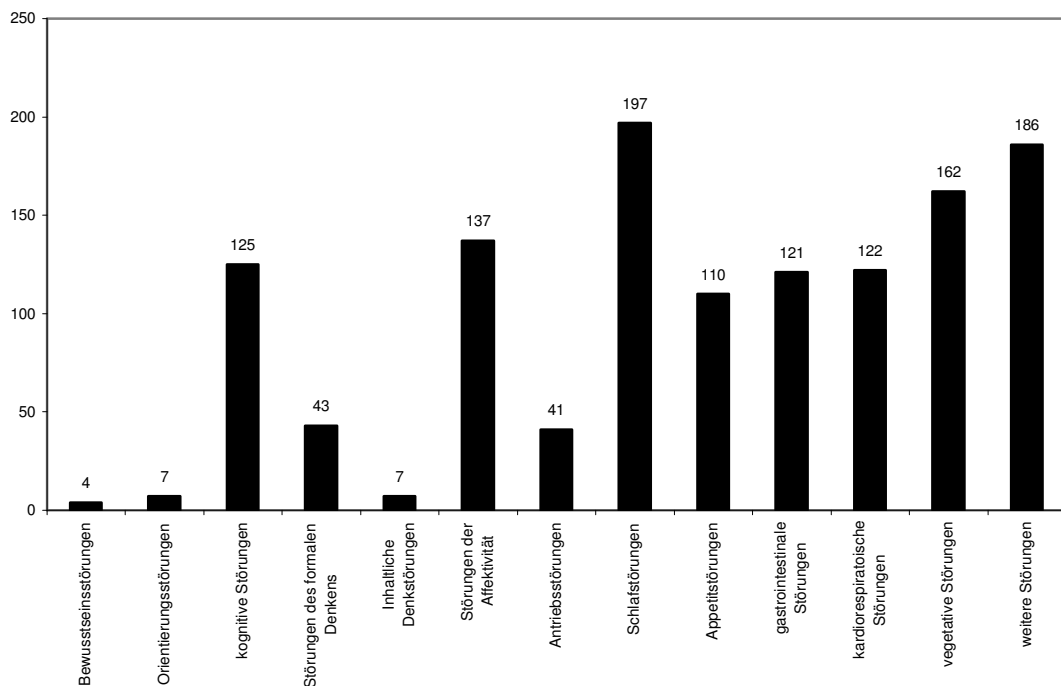
IV.3.1. IQ-Tests (MWT-B und Raven-Test)

Mit Hilfe des Mehrfachwahl-Tests Version B (MWT-B) wurde im Rahmen der Datenerhebung bei den Patienten die prämorbid, verbale Intelligenz gemessen. Dabei lagen die Ergebnisse durchschnittlich bei 112 ± 17 (76 - 161), während mit dem Raven-Test, der als Messinstrument für die aktuelle non-verbale Intelligenz dient, durchschnittliche Werte von 112 ± 16 (69 - 130) gemessen wurden.

IV.3.2. AMDP-System

Die kumulative Verteilung der einzelnen, durch das semistandardisierte Interview des AMDP-Systems erfassten Störungen wird in Diagramm 1 wiedergegeben.

Diagramm 1: AMDP – Kumulativergebnisse



Wie aus dem Diagramm ersichtlich, traten besonders häufig Schlafstörungen, kognitive und affektive Störungen auf. Auch somatische Störungen verschiedener Art waren sehr häufig zu verzeichnen. Selten hingegen zeigten sich Bewusstseins-, Orientierungs- und Denkstörungen.

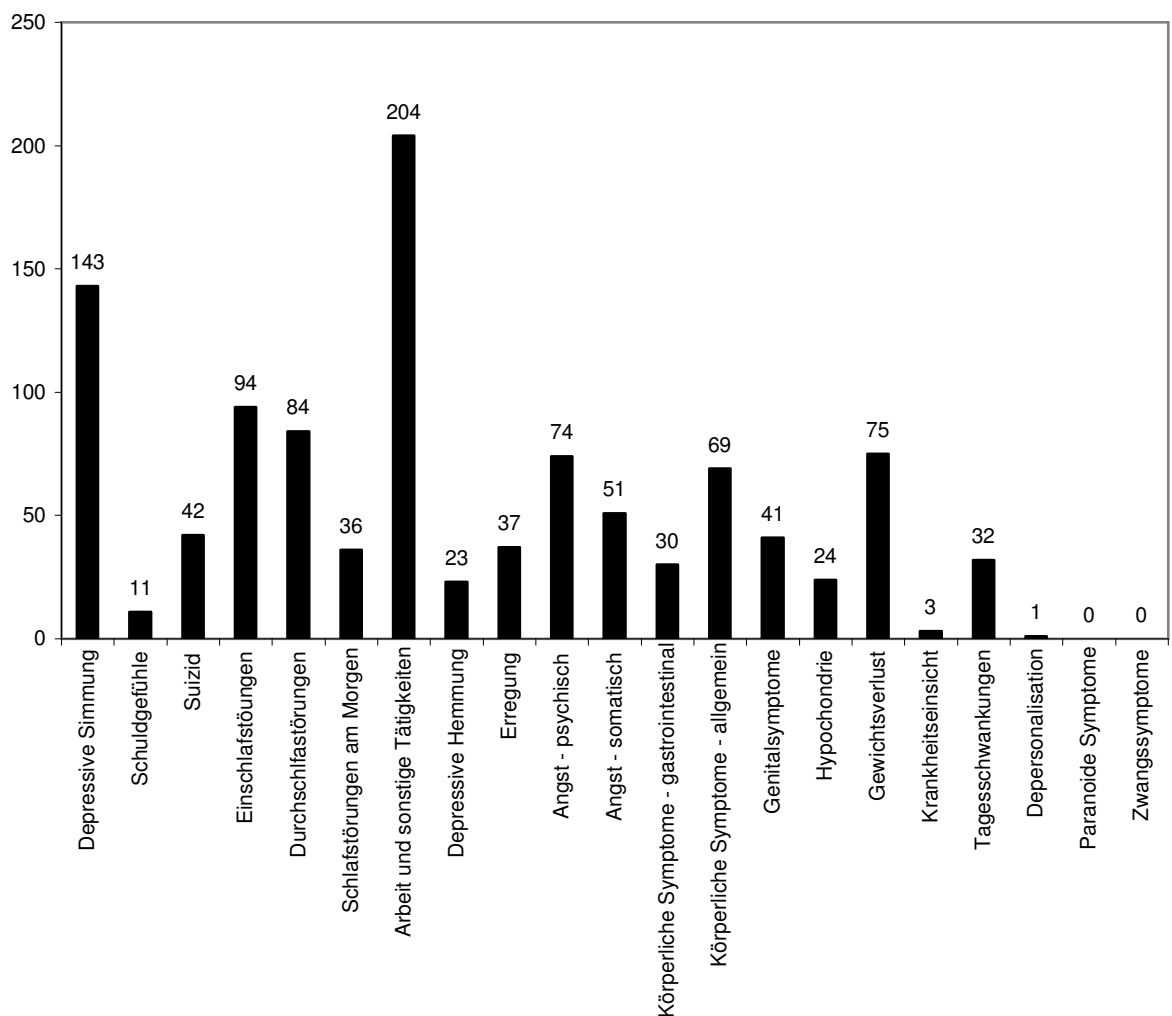
IV.3.3. Hamilton Depression Rating Scale (HDRS)

Bei diesem semistandardisierten Interview wurden insgesamt 21 Variablen erfasst. Von diesen wurden allerdings die Kriterien „Tagesschwankungen“, „Depersonalisation“, „paranoide Symptome“ und „Zwangssymptome“ aus der Bewertung herausgezogen, da sie eher zur Bestimmung des Typs, also der

Qualität einer Depression, als zur Bestimmung der Intensität einer depressiven Verstimmung aussagekräftig sind. Ferner traten paranoide Symptome und Zwangshandlungen bei keinem der untersuchten Patienten auf und lediglich in einem Fall wurde eine leichte Depersonalisation registriert.

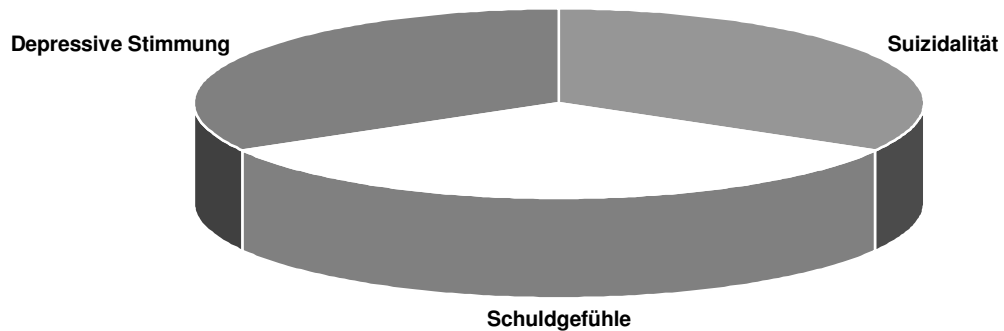
Diagramm 2 gibt einen Überblick über die kumulativen Ergebnisse der HDRS.

Diagramm 2: HDRS – Kumulativergebnisse



Die wichtigsten drei Symptome der Depression bilden die sogenannte „depressive triad“; diese setzt sich, wie die folgende Abbildung zeigt, aus depressiver Stimmung, Schuldgefühlen und Suizidalität zusammen.

Abbildung 1: Die „depressive triad“



Neben dieser Triade zeigten sich im betrachteten Patientengut gehäuft Schlafstörungen, Angst (psychisch und somatisch in Erscheinung tretend), Beeinträchtigung der Leistungsfähigkeit bei der Arbeit und sonstigen Tätigkeiten sowie allgemeine körperliche Symptome und Gewichtsverlust.

IV.4. Weiterführende Statistik

Mit Hilfe der kommerziell zu erwerbenden Software Statview für Windows®, Version 4.57 (Abacus Concepts, Inc. ©1992 – 1996) wurde für die HDRS-Items 1 bis 17 (die Items „Tagesschwankungen“, „Depersonalisation“, „paranoide Symptome“ und „Zwangssymptome“ wurden aus den oben genannten Gründen aus den weiteren Berechnungen herausgezogen) eine Hauptkomponenten-Faktorenanalyse nach der 75%-Varianzregel durchgeführt.

Wie in der Originalarbeit von Hamilton (Hamilton 1960) wurde daraufhin eine orthogonale Lösung mit Hilfe einer Varimax-Transformation erstellt, deren Ergebnisse Tabelle 5 wiedergibt.

Tabelle 5: Orthogonale Lösung der Faktorenanalyse für 17 HDRS-Items

	Faktor 1	Faktor 2	Faktor 3	Faktor 4	Faktor 5	Faktor 6	Faktor 7	Faktor 8
(1) Depressive Stimmung	0,513	0,287	0,034	0,126	-0,061	0,145	0,532	0,115
(2) Schuldgefühle	0,004	-0,131	0,027	0,216	0,292	0,821	0,016	-0,065
(3) Suizid	0,843	0,036	0,040	-0,078	0,208	0,016	-0,026	0,137
(4) Einschlafstörungen	0,094	0,855	0,023	0,040	-0,088	-0,004	0,036	0,028
(5) Durchschlafstörungen	0,148	0,850	0,130	0,022	-0,032	0,004	0,073	0,073
(6) Schlafstörungen am Morgen	-0,086	0,741	0,010	0,098	0,200	-0,038	0,043	0,203
(7) Arbeit und sonstige Tätigkeiten	0,038	0,129	0,610	-0,083	-0,096	-0,083	0,008	0,410
(8) Depressive Hemmung	-0,030	0,017	0,026	-0,064	0,035	-0,005	0,909	0,173
(9) Erregung	0,075	0,120	-0,086	-0,161	-0,243	0,645	0,151	0,477
(10) Angst - psychisch	0,465	0,104	0,170	0,144	-0,016	0,420	0,547	0,008
(11) Angst – somatisch	0,456	0,086	-0,093	0,301	0,485	-0,023	0,259	0,036
(12) Körperl. Sympt. – gastroint.	0,249	0,096	0,136	0,121	-0,015	0,005	0,085	0,819
(13) Körperl. Sympt. – allgemein	-0,100	0,275	0,267	0,172	0,187	0,155	0,273	0,644
(14) Genitalsymptome	0,134	0,019	0,028	-0,050	0,874	0,092	-0,038	0,011
(15) Hypochondrie	0,315	0,032	0,071	0,662	-0,212	0,419	0,085	0,062
(16) Gewichtsverlust	0,031	0,044	0,888	0,045	0,060	0,056	0,063	0,043
(17) Krankheitseinsicht	-0,101	0,122	-0,031	0,905	0,108	-0,009	-0,033	0,112

Orthogonallösungswerte größer als 0.4 gingen in den jeweiligen Faktor ein und sind daher jeweils fett gedruckt. So setzte sich Faktor 1 aus den Items „Depressive Stimmung“, „Suizid“, „Angst - psychisch“ und „Angst – somatisch“ zusammen. Zwei dieser Items - „Depressive Stimmung“ und „Suizidalität“ - sind Bestandteil der „depressive triad“.

Der HDRS-Faktor 1 machte 23,6% der Gesamtvarianz aus und lässt sich als Korrelat für Depression in diesem Patientenkollektiv deuten.

Der HDRS-Faktor 2, der sich aus den Items „Einschlafstörungen“, „Durchschlafstörungen“ und „Schlafstörungen am Morgen“ zusammensetzt, machte etwa 11,7% der Gesamtvarianz aus und kann als Korrelat für Schlafstörungen aufgefasst werden.

Alle weiteren Faktoren machten weniger als 10% der Gesamtvarianz aus.

In den Diagrammen 3 bis 10 sind die Messergebnisse der elektrophysiologischen Messungen gegenüber den Individualwerten des HDRS-Faktors 1 aufgetragen.

Ferner wurden die Patienten nach Ihren HDRS-Faktor 1-Werten in drei Gruppen (Faktor 1 = 0; Faktor 1 = 1-3; Faktor 1 \geq 4) eingeteilt und anschließend eine ANOVA der elektrophysiologischen Messungen durchgeführt.

Die Ergebnisse der ANOVA zeigt Tabelle 6.

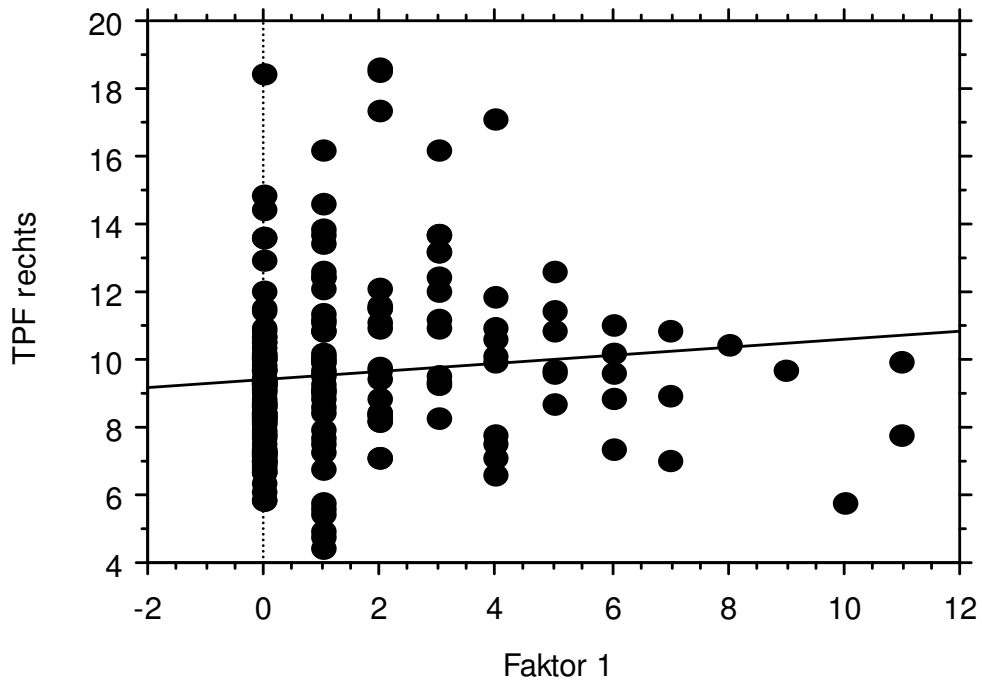
Tabelle 6: ANOVA von HDRS-Faktor 1 die elektrophysiologischen Tests

	<i>HAM - Faktor1</i> = 0	<i>HAM - Faktor1</i> = 1-3	<i>HAM - Faktor1</i> \geq 4	<i>p-Wert</i> (ANOVA)
TPF links	8,5 \pm 2,6	10,8 \pm 2,9	9,4 \pm 2,6	< 0,0001 sig.
TPF rechts	8,5 \pm 1,6	10,5 \pm 2,9	8,7 \pm 1,7	< 0,0001 sig.
MRAM links	5,1 \pm 1,4	4,9 \pm 1,0	4,9 \pm 1,5	0,5111 NS
MRAM rechts	5,2 \pm 1,2	5,5 \pm 1,0	5,5 \pm 1,4	0,3150 NS
RT links	144,2 \pm 45,5	162,4 \pm 56,5	161,8 \pm 53,0	0,0472 sig.
RT rechts	150,2 \pm 47,4	164,1 \pm 56,5	171,2 \pm 42,9	0,1208 NS
CT links	147,1 \pm 40,5	154,5 \pm 45,8	161,5 \pm 50,5	0,3345 NS
CT rechts	139,3 \pm 40,3	144,6 \pm 43,4	143,2 \pm 35,3	0,7000 NS

Betrachtet man die in Tabelle 6 dargestellten Ergebnisse der ANOVA für die einzelnen elektrophysiologischen Messgrößen, so ergaben sich signifikante Korrelationen insbesondere für die Tremorpeakfrequenz. Bei depressiven Patienten wurden signifikant höhere Tremorpeakfrequenzen gemessen. Ebenso wurden bei depressiven Patienten längere Reaktionszeiten bei der Untersuchung der schnellstmöglichen isometrischen Zeigefingerextension registriert, was sich jedoch statistisch nur für die linke Hand als signifikante Beobachtung herausstellte.

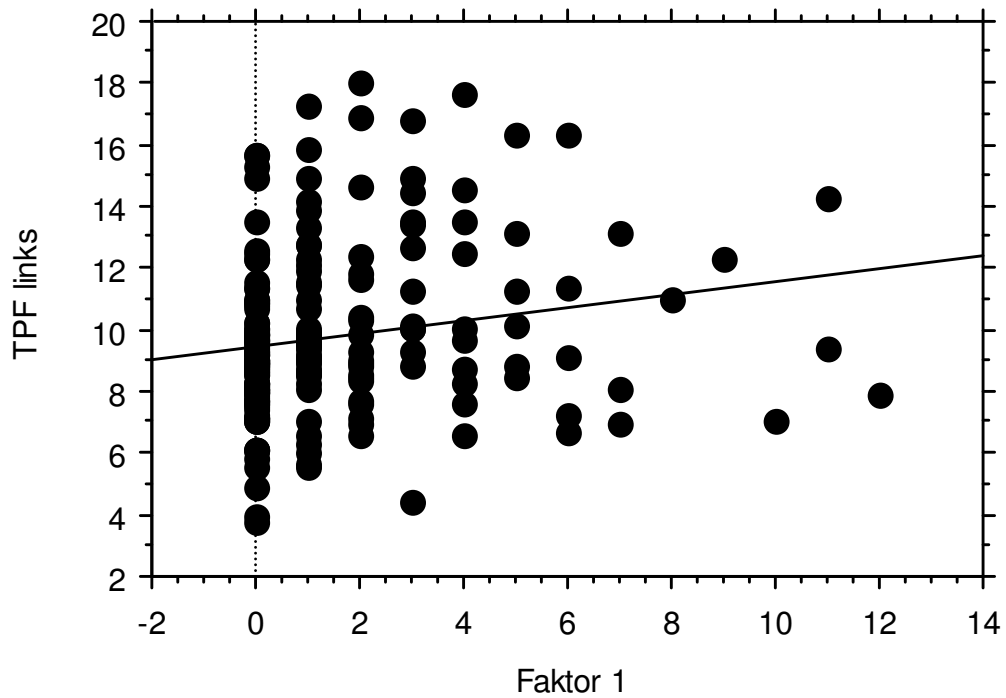
Diagramme 3 + 4: Streudiagramme TPF

Streudiagramm



$$Y = 9,386 + 0,12 * X; R^2 = 0,011$$

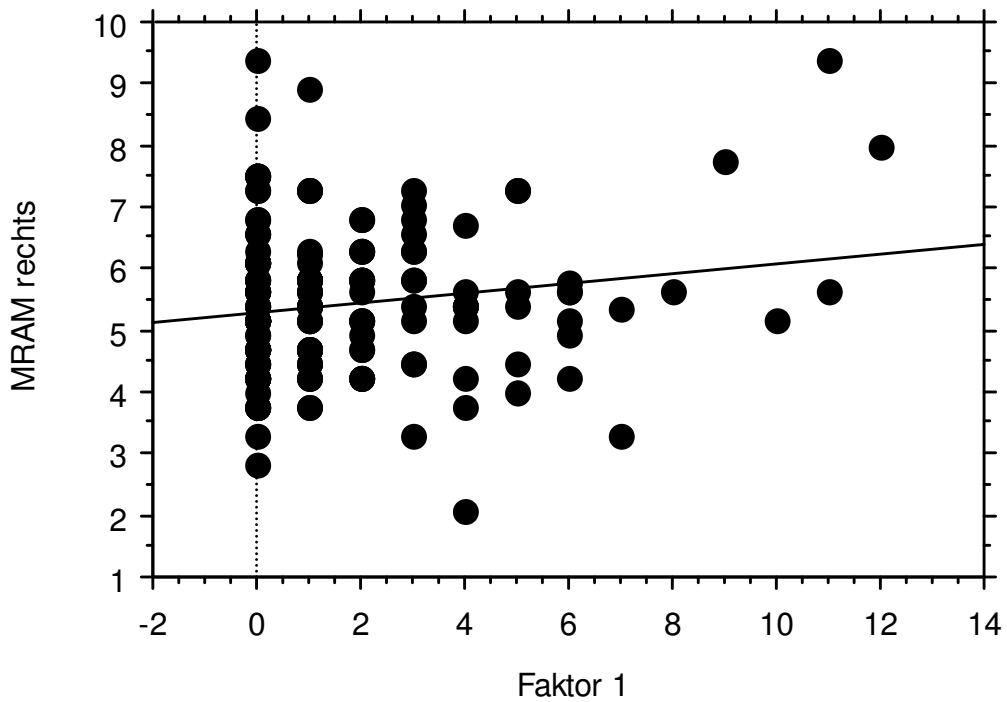
Streudiagramm



$$Y = 9,485 + 0,21 * X; R^2 = 0,031$$

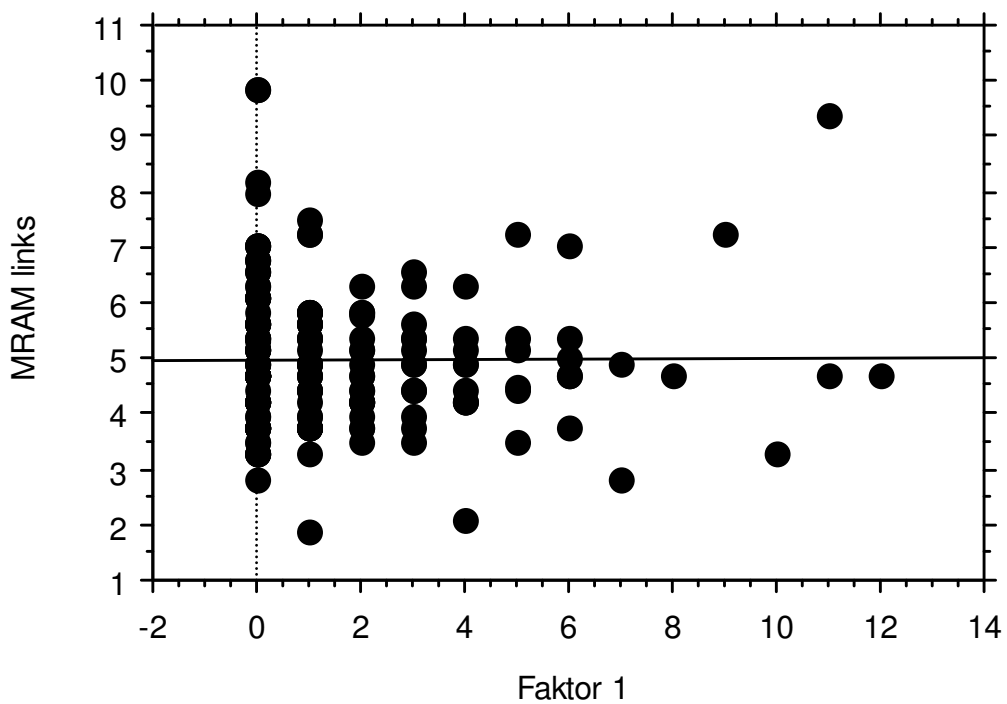
Diagramme 5 + 6: Streudiagramme MRAM

Streudiagramm



$$Y = 5,266 + 0,08 * X; R^2 = 0,027$$

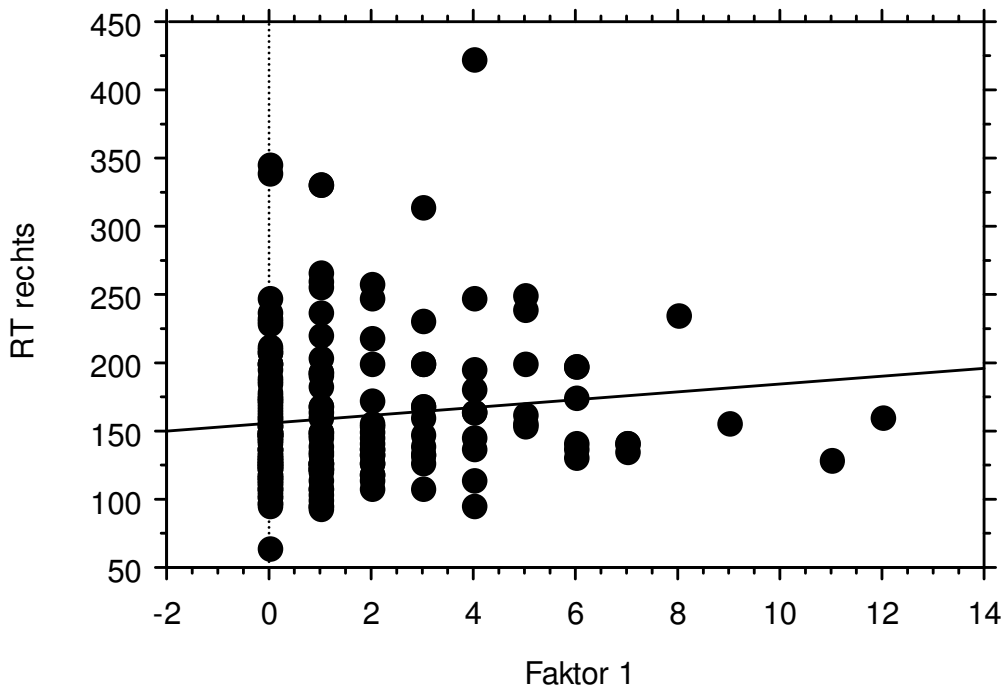
Streudiagramm



$$Y = 4,968 + 0,003 * X; R^2 = 2,334E-5$$

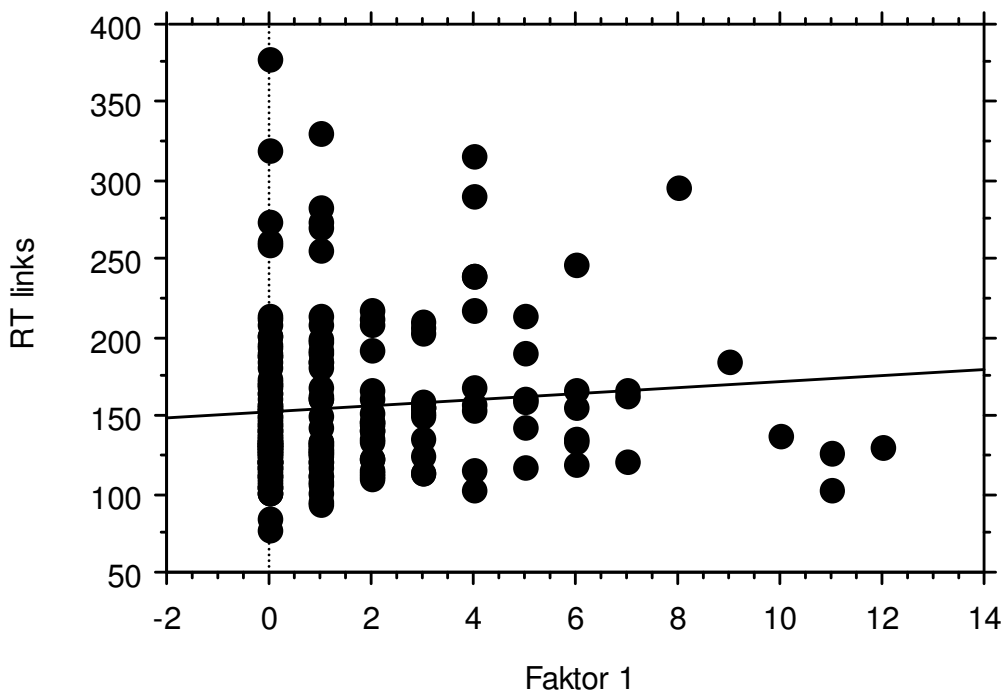
Diagramme 7 + 8: Streudiagramme RT

Streudiagramm



$$Y = 155,142 + 2,88 * X; R^2 = 0,014$$

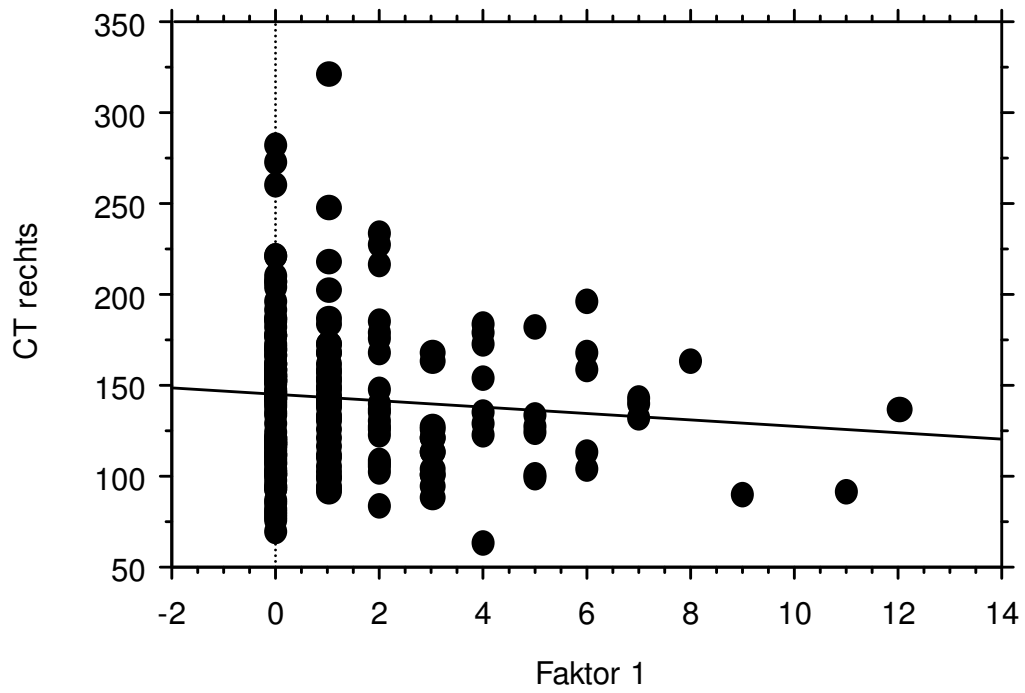
Streudiagramm



$$Y = 153,052 + 1,908 * X; R^2 = 0,008$$

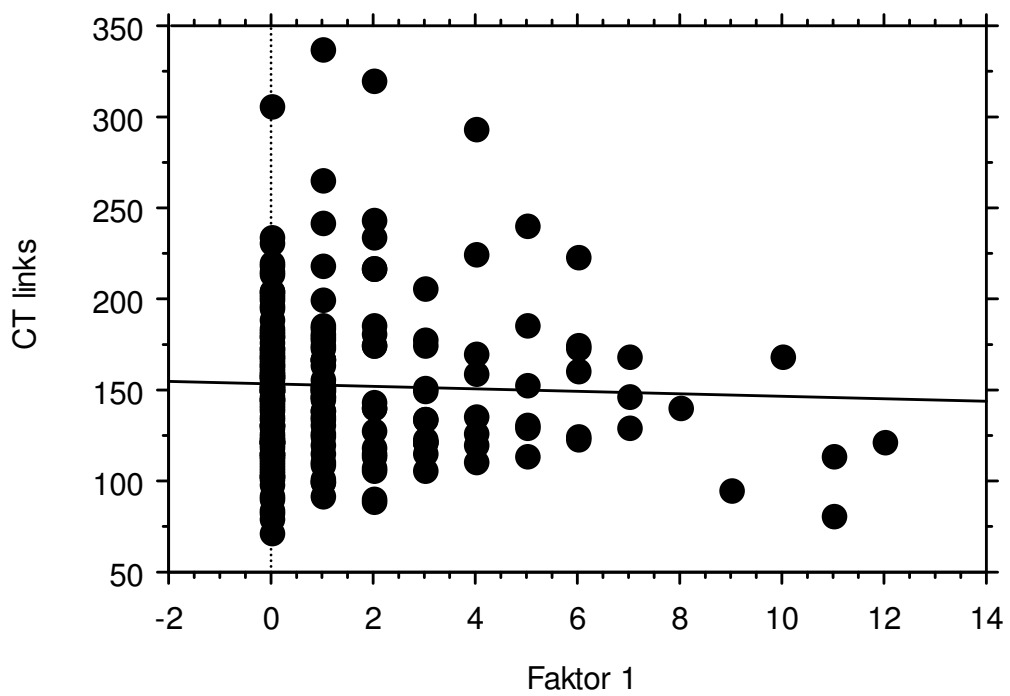
Diagramme 7 + 8: Streudiagramme RT

Streudiagramm



$$Y = 144,879 - 1,778 * X; R^2 = 0,008$$

Streudiagramm



$$Y = 153,494 - 0,748 * X; R^2 = 0,002$$

Betrachtet man die Streudiagramme (Diagramme 3-10), so sind die in den Ergebnissen der ANOVA bestimmten Signifikanzen nicht eindeutig zu identifizieren.

Die charakteristischen Messgrößen für die psychomotorische Verlangsamung im Rahmen einer Beeinträchtigung durch HIV sind die Verlangsamung schnellstmöglicher isometrischer Zeigefingerextensionen (MRC), gemessen als „Kontraktionszeit (CT)“, sowie der schnellstmöglichen alternierenden Zeigefingerbewegungen (MRAM) (Arendt et al. 1990, Arendt et al. 1992, Arendt et al. 1993). Die ANOVA gibt insbesondere bei den entscheidenden Parametern, nämlich CT und MRAM, keine signifikanten Korrelationen zum HDRS - Faktor 1 an.

Da Schlafstörungen häufig bei Depressionen auftreten, so auch in unserem Patientenkollektiv und da sich er HDRS-Faktor 2 aus den Parametern „Einschlafstörungen“, „Durchschlafstörungen“ und „Schlafstörungen am Morgen“ zusammensetzte, wurde auch für diesen weiteren HDRS-Faktor eine ANOVA durchgeführt.

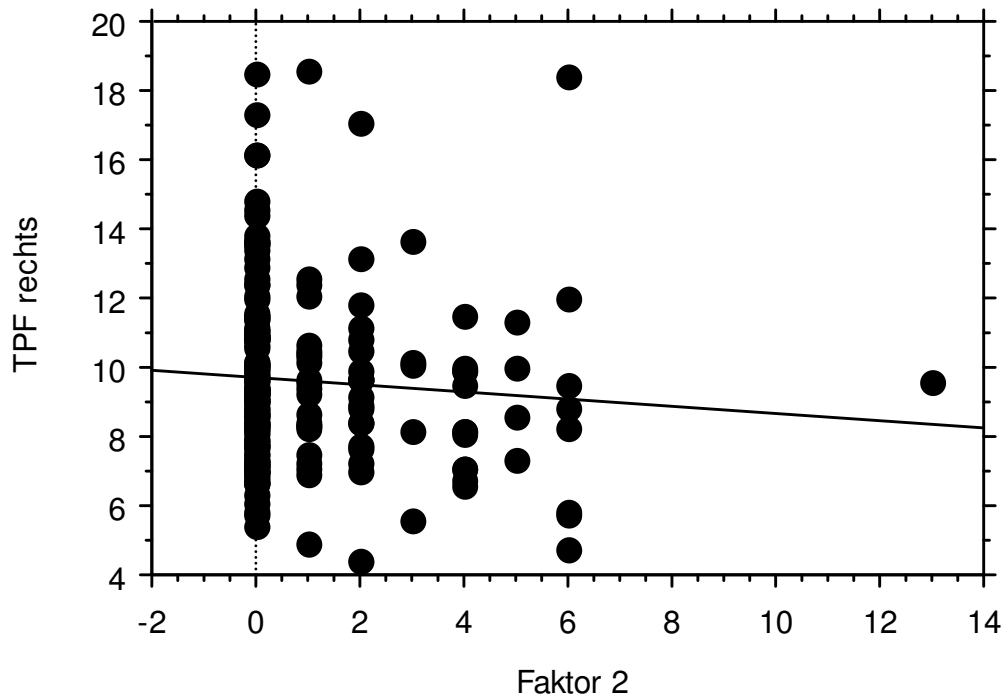
Tabelle 7 zeigt die Ergebnisse der ANOVA für den HDRS-Faktor 2.

Tabelle 7: ANOVA von HDRS-Faktor 2 die elektrophysiologischen Tests

	<i>HAM – Faktor2</i> = 0	<i>HAM – Faktor2</i> = 1-3	<i>HAM – Faktor2</i> ≥ 4	<i>p-Wert</i> (ANOVA)
TPF links	10,0 ± 2,6	9,9 ± 3,2	8,8 ± 1,9	0,1537 NS
TPF rechts	9,7 ± 2,5	9,6 ± 2,6	8,9 ± 2,7	0,3906 NS
MRAM links	5,0 ± 1,1	5,0 ± 1,6	4,7 ± 1,1	0,4218 NS
MRAM rechts	5,4 ± 1,0	5,6 ± 1,3	5,1 ± 1,2	0,2264 NS
RT links	150,0 ± 39,8	172,4 ± 68,1	147,1 ± 51,7	0,0197 sig.
RT rechts	154,4 ± 51,5	174,2 ± 56,3	154,4 ± 42,5	0,0695 NS
CT links	148,7 ± 41,9	155,3 ± 50,3	164,5 ± 43,2	0,2357 NS
CT rechts	138,2 ± 37,8	149,2 ± 46,0	150,6 ± 47,8	0,1763 NS

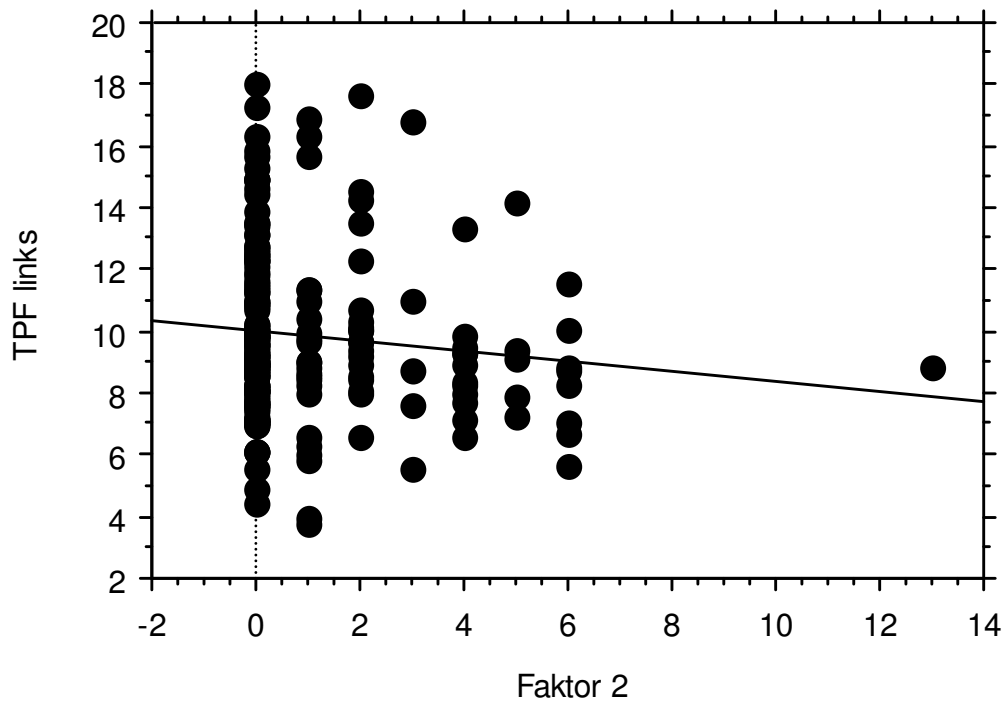
Diagramme 11 + 12: Streudiagramme TPF

Streudiagramm



$$Y = 9,67 - 0,102 * X; R^2 = 0,006$$

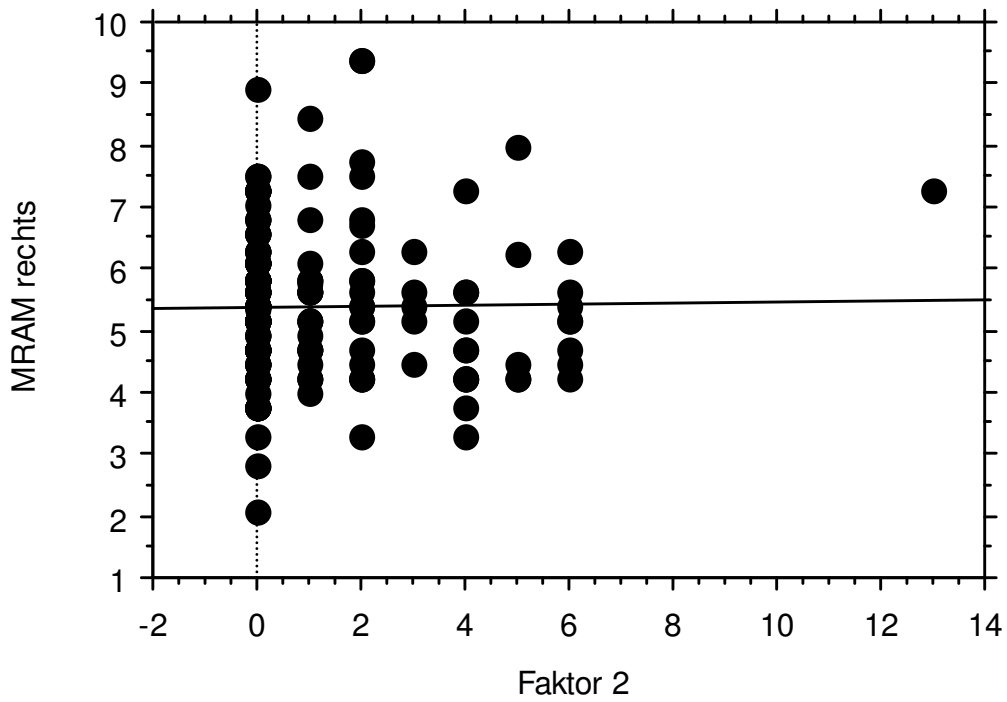
Streudiagramm



$$Y = 9,977 - 0,162 * X; R^2 = 0,012$$

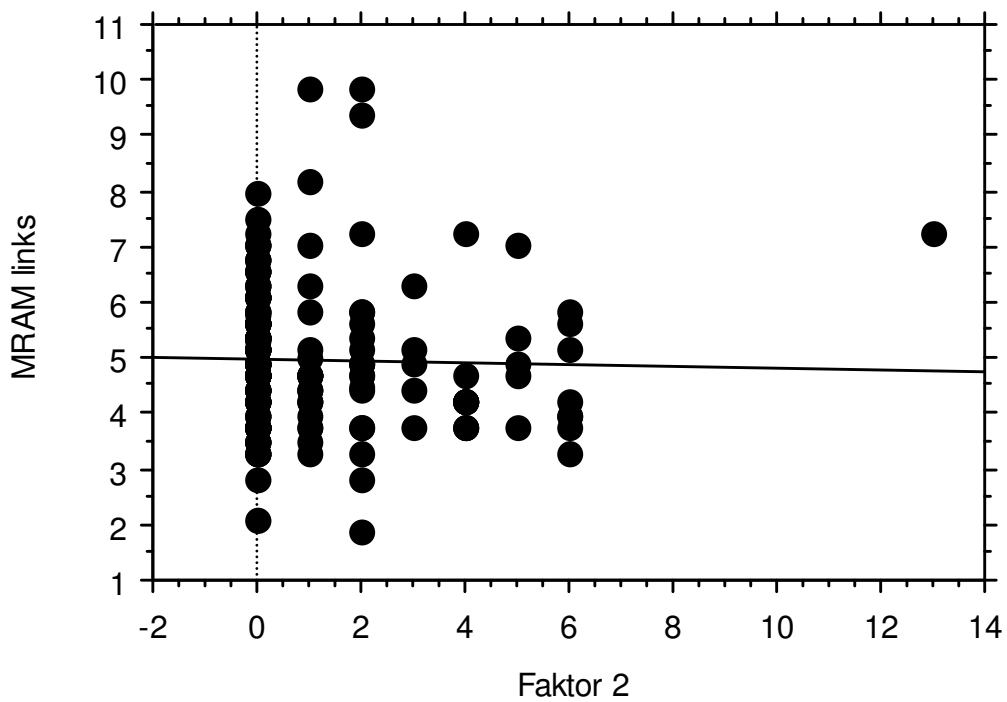
Diagramme 12 + 13: Streudiagramme MRAM

Streudiagramm



$$Y = 5,376 + 0,009 * X; R^2 = 0,0002372$$

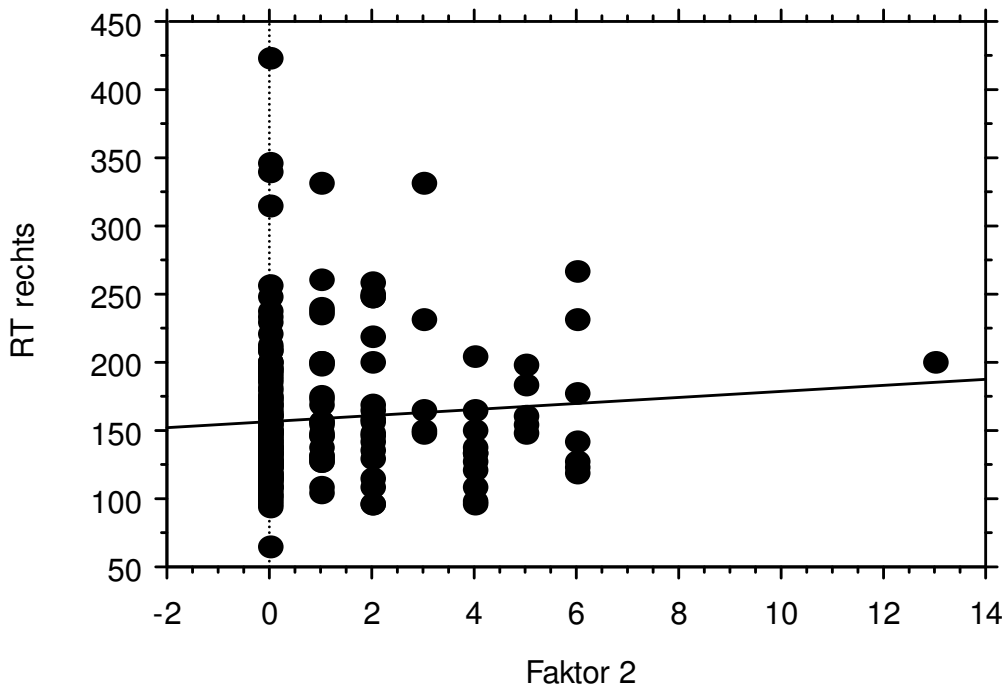
Streudiagramm



$$Y = 4,989 - 0,015 * X; R^2 = 0,001$$

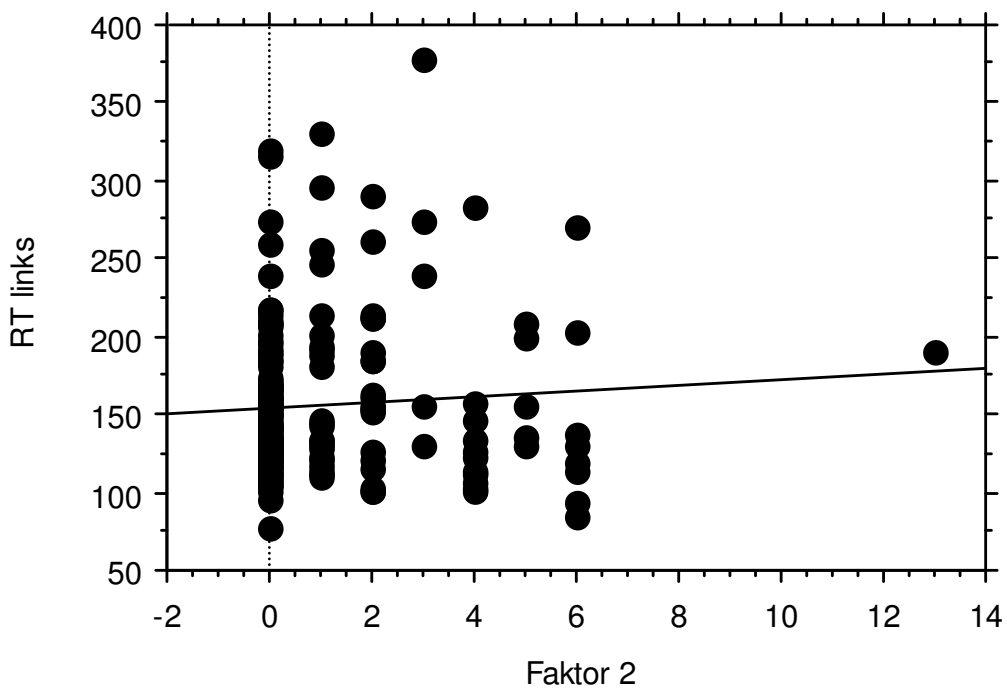
Diagramme 14 + 15: Streudiagramme RT

Streudiagramm



$$Y = 157,087 + 2,17 * X; R^2 = 0,006$$

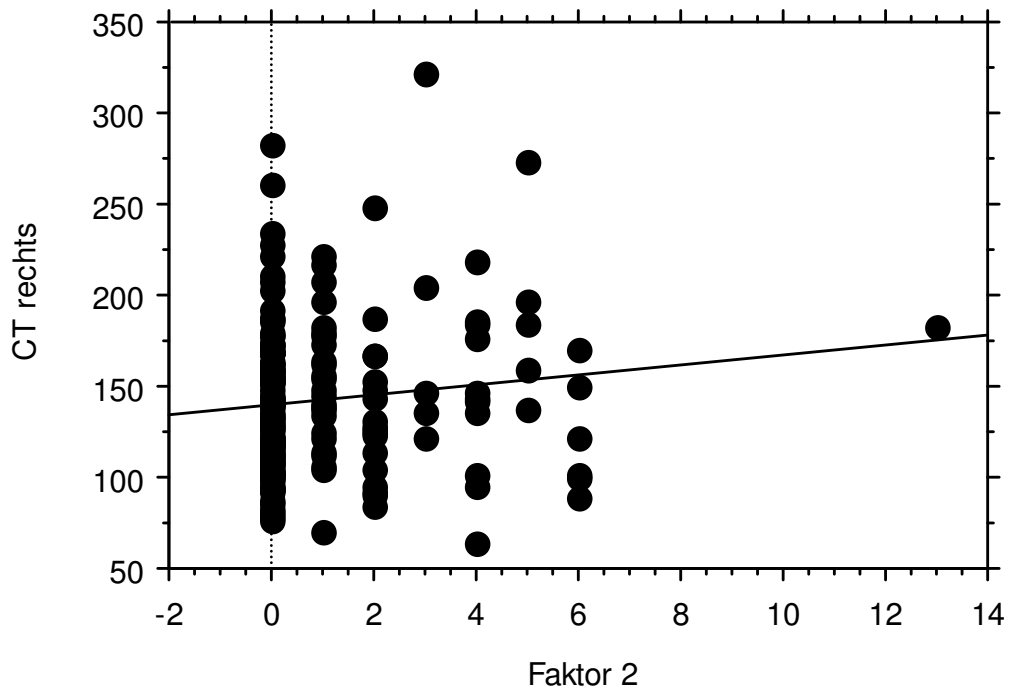
Streudiagramm



$$Y = 154,029 + 1,873 * X; R^2 = 0,005$$

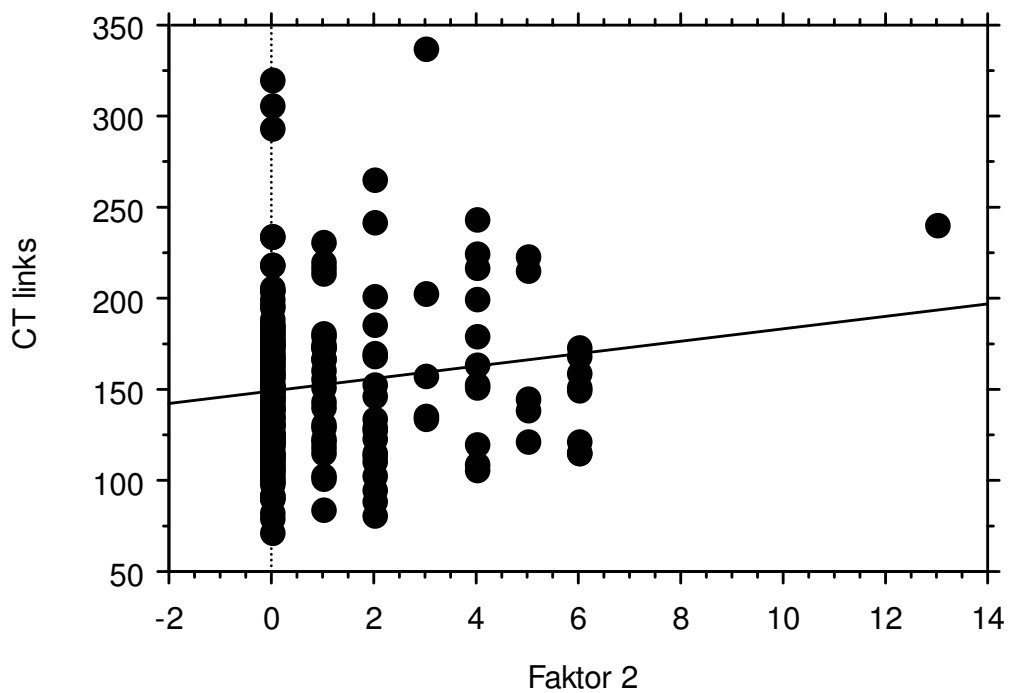
Diagramme 16 + 17: Streudiagramme CT

Streudiagramm



$$Y = 139,625 + 2,761 * X; R^2 = 0,015$$

Streudiagramm



$$Y = 148,672 + 3,491 * X; R^2 = 0,022$$

Laut ANOVA für den HDRS-Faktor 2 gab es lediglich eine signifikante Korrelation zwischen der Reaktionszeit und Schlafstörungen.

Auch die Streudiagramme 11 bis 17 lassen keine Abhängigkeiten zwischen motorischer Verlangsamung und HDRS-Faktor 2 erkennen.

Da die weiteren in der Faktorenanalyse ermittelten HDRS-Faktoren weniger als 10% der Gesamtvarianz ausmachten, wurden diese nicht weiter statistisch aufgearbeitet.

Depressive Verstimmungen und Schlafstörungen wurden in dieser Studie in Form der HDRS-Faktoren 1 und 2 bewertet; ferner wurden Korrelationen zwischen diesen Faktoren und den elektrophysiologischen Untersuchungsergebnissen berechnet. Gemäss der Ergebnisse der ANOVA und der Streudiagramme hatten in diesem Patientengut beide Faktoren keinen Einfluss auf die psychomotorische Verlangsamung, die einzelne Patienten zeigten; insbesondere galt dies für die bei HIV-1-positiven Patienten häufig verlängerten Kontraktionszeiten bei der Untersuchung der schnellstmöglichen isometrischen Zeigefingerextensionen (CT) und die schnellstmöglichen alternierenden Zeigefingerbewegungen (MRAM).

V Diskussion

Diese klinische Studie untersuchte die Einflüsse depressiver Verstimmungen auf die psychomotorische Geschwindigkeit bei HIV-Infizierten. Sie machte sich eine geeignete Testbatterie zur Untersuchung Basalganglien-vermittelter psychomotorischer Geschwindigkeitsbeeinträchtigungen zunutze (Arendt et al. 1990, Arendt et al. 1992, Arendt et al. 1993).

Das Patientenkollektiv setzte sich aus 202 HIV-1 seropositiven homosexuellen Männern zusammen, die nie zuvor eine antiretrovirale Therapie erhalten hatten. Um Lerneffekte, die die Ergebnisse hätten beeinträchtigen können, zu vermeiden, wurden nur die Ergebnisse der Erstuntersuchungen dieser Patienten berücksichtigt.

Im Rahmen der Tests wurde ohne Differenzierung, ob depressive Verstimmungen durch HIV bedingt waren oder nicht, die Beeinträchtigung der psychomotorischen Geschwindigkeit untersucht.

Zur Quantifizierung der Depression wurde die Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) herangezogen, die sich in therapeutischen Studien, die sich mit Depressionen im Rahmen einer HIV-Infektion befassen, als geeignetes Instrument erwiesen hatte (Elliot et al. 1999, Evans et al. 2002, Morrison et al. 2002, Zisook et al. 1998).

Wie Diagramm 2 darstellt, zeigten die Patienten unterschiedliche und verschieden stark ausgeprägte depressive Symptome, doch ergab die Faktorenanalyse nach der 75%-Varianzregel mit anschließender Schiefhlösungs-Primärmuster-Matrix und orthogonaler Lösung, wie sie Hamilton schon in seiner Originalarbeit vorgenommen hat (Hamilton 1960), einen dominierenden Faktor 1, der sich aus den Symptomen „Depressive Stimmung“, „Suizid“, „psychische Angst“ und „somatische Angst“ zusammensetzte. Dieser in der Faktorenanalyse ermittelte HDRS-Faktor 1 scheint also das Korrelat für die bei depressiven Verstimmungen im Rahmen einer HIV-Infektion am häufigsten auftretenden Symptome zu sein.

Vernachlässigbar geringen Einfluss auf den HDRS-Faktor 1 und damit auf die bei unseren Patienten auftretenden depressiven Verstimmungen hatten laut der Faktorenanalyse somatische Symptome, die in anderen Studien als häufiger Auslöser des „Depressions-Syndroms“ gelten (Atkinson et al. 1988, Drebing et al. 1994, Fell et al. 1993, Griffin et al. 1998, Maj 1996). Gemäss jener Studien haben physische Beeinträchtigungen Einfluss auf depressive Verstimmungen, wohingegen die Ergebnisse dieser Arbeit den Umkehrschluss, dass die von uns gemessenen psychomotorischen Parameter im Sinne einer Verlangsamung durch depressive Verstimmungen beeinflusst werden, widerlegen. Dies spiegelte sich insbesondere in der Messung der schnellstmöglichen alternierenden Zeigefingerbewegungen (MRAM) und der Messung der Kontraktionszeit (CT) bei schnellstmöglichen Zeigefingerextensionen (MRC) wider.

Der in der Faktorenanalyse ermittelte HDRS-Faktor 2 setzt sich aus den Parametern „Einschlafstörungen“, „Durchschlafstörungen“ und „Schlafstörungen am Morgen“ zusammen. Dieser kann also als Korrelat für Schlafstörungen angesehen werden, die bei depressiver Verstimmung ein häufiges Symptom sind (Phillips et al. 2005).

Auch dieser HDRS-Faktor 2 nahm laut ANOVA und Streudiagrammen keinen signifikanten Einfluss auf die schnellstmögliche Frequenz alternierender Zeigefingerbewegungen (MRAM) und die Geschwindigkeit der Kontraktionszeiten (CT) schnellstmöglicher Zeigefingerextensionen (MRC).

Damit ist die Hypothese, dass im Rahmen der HIV-Infektion depressive Verstimmungen keinen ausschlaggebenden Einfluss auf die psychomotorische Geschwindigkeit haben, belegt.

In der vorliegenden Untersuchungsreihe finden sich nur Untersuchungsergebnisse von Patienten, die nie zuvor eine antiretrovirale Therapie erhalten haben. Die Aussagekraft der Untersuchung Basalganglien-vermittelter, psychomotorischer Geschwindigkeit ist bei diesen Patienten also, unabhängig von depressiven Verstimmungen oder Schlafstörungen, ein

zuverlässiges Messinstrument für die Störungen des zentralen Nervensystems bei HIV-Infizierten.

Im Rahmen anderer Studien wurden depressive Verstimmungen mit Blick auf die subjektive Einschätzung der Lebensqualität von HIV-Infizierten untersucht. Es stellte sich erwartungsgemäß heraus, dass depressive HIV-Träger weniger Lebensqualität haben (Jia et al. 2005, Morrison et al. 2002, Tate et al. 2003, Trepanier et al. 2005, Williams et al. 2005).

Eine Studie von Barfod und Mitarbeitern (Barfod et al. 2005) untersuchte die Compliance von HIV-Patienten bezüglich Ihrer hochaktiven antiretroviralen Therapie (HAART) und deren Effektivität. Es erwies sich, dass auch die antiretrovirale Therapie selbst depressive Verstimmungen hervorrufen kann, zum einen als Nebenwirkung (Lochet et al. 2003, Spire et al. 2004), andererseits auch durch die Tatsache, dass Gefühle der Abhängigkeit von Medikamenten oder der Unzufriedenheit mit der Therapie selbst entstehen. Ferner können depressive Verstimmungen unabhängig von ihrer Genese eine schlechtere Compliance bei der Medikamenteneinnahme bewirken. Vergleichbare Ergebnisse zeigten weitere Untersuchungen sowohl für Depressionen als auch für Schlafstörungen (Cook et al. 2002, Gonzalez et al. 2004, Kleeberger et al. 2004, Phillips et al. 2005, Reynolds et al. 2004).

Dass Depressionen einen negativen Einfluss auf den Verlauf einer HIV-Infektion nehmen, können neben der schon beschriebenen schlechteren Compliance depressiv verstimmter HIV-Infizierter bezüglich ihrer antiretroviralen Therapie verschiedene andere Faktoren bedingen. Im Rahmen einer prospektiven, longitudinalen Kohortenstudie HIV-Infizierter Frauen wurden die Zusammenhänge zwischen HIV-bedingter Mortalität, Abfall der CD4-Zellzahl und depressiven Symptomen untersucht; es fand sich ein deutlicher Zusammenhang zwischen depressiven Symptomen und rascherem Fortschreiten der HIV-Infektion (Ickovics et al. 2001, Kopnisky et al. 2004).

Der Erkennung und Therapie depressiver Verstimmungen muß im Rahmen der Therapie einer HIV-Infektion also entscheidende Bedeutung beigemessen

werden, weil Patienten mit weniger depressiven Symptomen eine deutlich bessere subjektive Lebensqualität, mehr Compliance im Rahmen der hochaktiven antiretroviralen Therapie und ein verbessertes „Outcome“ zeigen (Ammasari et al. 2004, Li et al. 2005, Murphy et al. 2005, Yun et al. 2005).

Auch in der AIDS-Prävention spielt die Diagnose und Behandlung depressiver Verstimmungen eine tragende Rolle, da unter Depression vermehrt sexuelles Risikoverhalten auftritt (Rogers et al. 2003, Williams et al. 2005).

In Zukunft wird diese Testbatterie aus psychologischen und neurophysiologischen Tests in den routinemäßigen Follow-up-Untersuchungen der HIV-Patienten der Neuro-AIDS-Ambulanz der neurologischen Klinik der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf eine erhebliche Rolle spielen. Sie gewährleistet, wie diese Arbeit belegt, zum einen eine von depressiven Verstimmungen unabhängige Möglichkeit der Früherkennung HIV-induzierter, subklinischer zentralnervöser Störungen, zum anderen eine Identifikation und Einschätzung depressiver Symptome, außerdem Möglichkeiten zur Indikationsstellung und Erfolgskontrolle einer begleitenden antidepressiven Therapie eröffnen.

VI Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit untersucht die Auswirkung depressiver Verstimmungen, gemessen mit der Hamilton Depression Rating Scale (HDRS), auf die psychomotorische Geschwindigkeit von 202 HIV-1-positiven Patienten, die nie zuvor antiretrovirale Therapeutika erhalten hatten.

Im Rahmen der Untersuchung zeigten sich deutliche Verlangsamungen bei der Messung der schnellstmöglichen alternierenden Zeigefingerbewegungen (MRAM = „most rapid alternating movement“) und der Kontraktionszeit (CT = „contraction time“) bei schnellstmöglichen isometrischen Zeigefingerextensionen (MRC = „most rapid contraction“).

Der durch Faktorenanalyse der Ergebnisse der Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) ermittelte Hauptfaktor, der HDRS-Faktor 1, beinhaltete die Symptome „Depressive Stimmung“, „Suizid“, „psychische Angst“ und „somatische Angst“.

Die Korrelation dieses HDRS-Faktors 1 mit den Parametern MRAM und CT ergab keinerlei Signifikanzen.

Ein weiterer HDRS-Faktor 2, der sich aus der Faktorenanalyse der Ergebnisse der Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) ergeben hat, setzte sich aus „Einschlafstörungen“, „Durchschlafstörungen“ und „Schlafstörungen am Morgen“ zusammen.

Auch die Korrelation dieses HDRS-Faktors 2 mit den Parametern MRAM und CT zeigte keine signifikante Korrelation.

Lassen die entsprechenden Untersuchungsergebnisse also eine psychomotorische Verlangsamung erkennen, so ist diese auch bei Vorliegen depressiver Verstimmungen oder bei Vorliegen von Schlafstörungen, die jeweils mit der Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) erfasst werden können, einer zentralnervösen Störung im Rahmen der HIV-Infektion zuzuordnen.

VII Literaturverzeichnis

Achim CL, Heyes MP, Wiley CA (1993)

Quantitation of human immunodeficiency virus, immune activation factors and quinolic acid in AIDS patients.

J Clin Invest 91: 2769-75.

Achim CL, Schrier RD, Wiley CA (1991)

Immunopathogenesis of HIV-Encephalitis.

Brain Pathol 1: 177-84.

Adamson DC, Wildemann B, Sasaki Met al. (1996)

Immunologic NO Sythase: Elevation in severe AIDS dementia and induction by HIV-1 gp41.

Science 274: 1917-21.

Ammassari A, Antinori A, Aloisi MS et al. (2004)

Depressive symptoms, neurocognitive impairment, and adherence to highly active antiretroviral therapy among HIV-infected persons.

Psychosomatics 45(5): 394-402.

Arendt G, Hefter H, Elsing C et al. (1990)

Motor dysfunction in HIV-infected patients without clinically detectable central-nervous deficit.

J Neurol 237: 362-8.

Arendt G, Hefter H, Buescher L et al. (1992)

Improvement of motor performance of HIV-positive patients under AZT therapy.

Neurology 42(4): 891-5.

Arendt G, Hefter H, Hilperath F et al.(1993)

Motor analysis predicts progression in HIV-associated brain disease.

J Neurol Sci 123: 180-5.

Atkinson JH, Grant I, Kennedy CJ et al. (1988)

Prevalence of psychiatric disorders among men infected with human immunodeficiency virus.

Arch Gen Psychiatry 45: 859-64.

Barfod TS, Gerstoft J, Rodkjaer et al. (2005)

Patients' answers to simple questions about treatment satisfaction and adherence and depression are associated with failure of HAART: a cross-sectional survey.

AIDS Patient Care STDS 19(8): 544.

Barre-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F et al. (1983)

Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS).

Science 220(4599): 868-71.

Broder S, Gallo RC (1984)

A pathogenetic retrovirus (HTLV-III) linked to AIDS.

New Engl J Med 311(20): 1292-7.

Budka H, Wiley CA, Kleihues P et al. (1991)

HIV-associated Disease of the nervous system: Review of nomenclature and proposal for neuropathology-based terminology.

Brain Pathol 1: 143-52.

Carne CA, Tedder RS, Smith A et al. (1985)

Acute encephalopathy coincident with seroconversion for anti-HTLV-III.

Lancet 2: 1206-8.

Centers for Disease Control (1981a)

Follow-up on kaposi's sarcoma and pneumocystis pneumonia.

MMWR 30: 409-10.

Centers for Disease Control (1981b)

Kaposi's sarcoma and pneumocystis pneumonia among homosexual men - New York City and California.

MMWR 30: 305-8.

Centers for Disease Control (1981c)

Pneumocystis pneumonia – Los Angeles.

MMWR 30: 250-2.

Centers for Disease Control (1982a)

Acquired immune deficiency syndrome (AIDS) in prison inmates – New York, New Jersey.

MMWR 31: 700.

Centers for Disease Control (1982b)

Epidemiologic notes and reports: Pneumocystis carinii pneumonia among persons with hemophilia A.

MMWR 31: 365.

Centers for Disease Control (1982c)

Epidemiologic notes and reports: Possible transfusion-associated acquired immune deficiency syndrome (AIDS) - California.

MMWR 31: 652.

Centers for Disease Control (1985)

Provisional public health service interagency recommendations for screening donated blood and plasma for antibody to the virus causing acquired immunodeficiency syndrome.

MMWR 34: 1-5.

Cook JA, Cohen MH, Burke J et al (2002)

Effects of depressive symptoms and mental health quality of life on use of highly active antiretroviral therapy among HIV-seropositive women.

J Acquir Immune Defic Syndr 30(4) : 401-9.

Cooper DA, Gold J, Maclean P et al. (1985)

Acute AIDS retrovirus infection. Definition of all clinical illness associated with seroconversion.

Lancet 1: 537-40.

Cowan MJ, Hellmann D, Chudwin D et al. (1984)

Maternal transmission of acquired immune deficiency syndrome.

Pediatrics 73(3): 382-6.

DeGirolami U, Smith T, Henin D et al. (1990)

Neuropathology of the acquired immunodeficiency syndrome.

Arch Pathol Lab Med 114: 643-55.

Drebing CE, Van Gorp WG, Hinkin C et al. (1994)

Confounding factors in the measurement of depression in HIV.

J Pers Assess 62: 68-83.

Easterbrook PJ, Ives N, Waters A et al. (2002)

The natural history and clinical significance of intermittent viraemia in patients with initial viral suppression to <400 copies/ml.

AIDS 16(11):1521-7.

Elliot AJ, Russo J, Bergham K et al. (1999)

Antidepressant efficacy in HIV-seropositive outpatients with major depressive disorder: an open trial of nefopazone.

J Clin Psychiatry 60: 226-31.

- Ensoli F, Ensoli B, Thiele CJ (1994)
HIV-1 gene expression and replication in neuronal and glial cell lines with immature phenotype: effects of nerve Growth factor.
Virology 200: 668-76.
- Evans DL, Ten Have TR, Douglas SD et al. (2002)
Association of depression with viral load, CD8 T lymphocytes, and natural killer cells in women with HIV infection.
Am J Psychiatry 159(10): 1752-9.
- Fell M, Newman S, Hems M et al. (1993)
Mood and psychiatric disturbance in HIV and AIDS: changes over the time.
Br J Psychiatry 162: 604-610.
- Gallo RC, Salahuddin SZ, Popovic M et al. (1984)
Frequent detection and isolation of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and risk for AIDS.
Science 224(4648): 500-3.
- Gerlbard HA, Nottet HS, Swindells S et al. (1994)
Platelet-activating-factor: a candidate human immunodeficiency virus type 1 induced neurotoxin.
J Virol 68: 4628-35.
- Gonzalez JS, Penedo FJ, Antoni MH et al. (2004)
Social support, positive state of mind, and HIV treatment adherence in men and women living with HIV/AIDS.
Health Psychol 23(4): 413-8.
- Gray F, Scaravilli F, Everall I et al. (1996)
Neuropathology of early HIV-1 infection.
Brain Pathol 6: 1-15.

- Griffin DE, McArthur JC, Cornblath DR (1991)
Neopterin and interferon-gamma in serum and cerebrospinal fluid of patients with HIV-associated neurologic disease.
Neurology 41: 69-74.
- Griffin KW, Rabkin JG, Remien RH et al. (1998)
Disease severity, physical limitations and depression in HIV-infected men.
J Psychosom Res 44:219-227.
- Hamilton M (1960)
A rating scale for depression.
J Neurol Neurosurg Psychiatry 23, 56-62.
- Heaton RK, Marcotte TD, Ellis RJ et al: (1989)
Neuropsychological profile and prognostic significance of minor cognitive/motor disorder.
J Neurovirol 2: 39.
- Ho DD, Rota TR, Schooley RT et al. (1985)
Isolation of HTLV-III from cerebrospinal fluid and neuronal tissues of patients with neurologic syndromes related to the acquired immunodeficiency syndrome.
New Engl J Med 313:1493-7.
- Hubert JB, Burgard M, Dussaix E et al. (2000)
Natural history of serum HIV-1 RNA levels in 330 patients with a known date of infection. The SEROCO Study Group.
AIDS 14(2):123-31.

- Ickovics JR, Hamburger ME, Vlahov D et al. (2001)
Mortality, CD4 cell count decline, and depressive symptoms among HIV-seropositive women: longitudinal analysis from the HIV Epidemiology Research Study.
JAMA 285(11): 1466-74.
- Janssen RS, Kaplan JE, Khabbaz RF et al. (1991)
HTLV-I associated myelopathy/tropical spastic paraparesis in the United States.
Neurology 41: 1355-7.
- Jia H, Uphold CR, Wu S et al. (2005)
Predictors of changes in health-related quality of life among men with HIV infection in the HAART era.
AIDS Patient Care STDS 19(6): 395-405.
- Kibayashi K, Mastri AR, Hirsch CS (1996)
Neuropathology of human immunodeficiency virus infection at different disease stages.
Hum Pathol 27: 637-42
- Kleeberger CA, Buechner J, Palella F et al. (2004)
Changes in adherence to highly active antiretroviral therapy medications in the multicenter AIDS Cohort Study.
AIDS 18(5): 683-8.
- Kolson DL, Buchhalter J, Collman R et al. (1993)
HIV-1 tat alters normal organization of neurons and astrocytes in primary rodent brain cell cultures: RGD sequence dependence.
AIDS Res Hum Retroviruses 9: 677-85.

Kopnisky KL, Stoff DM, Rausch DM (2004)

Workshop report: The effects of psychological variables on the progression of HIV-1 disease.

Brain Behav Immun 18(3): 246-61.

Koppel B, Wormser G, Tuchmann A et al. (1985)

Central nervous system involvement in patients with acquired immune deficiency syndrome (AIDS).

Acta Neurol Scand 71: 337-353.

Kort JJ (1998)

Impairment of excitatory amino acid transport in astroglial cells infected with the human immunodeficiency virus type 1.

AIDS Res Hum Retroviruses 15: 471-77.

Koutsilieris E, Sopper S, Heinemann T et al. (1999)

Involvement of microglia in cerebrospinal fluid glutamate increase in SIV-infected rhesus monkeys (*Macaca mulatta*).

AIDS Res Hum Retroviruses 15: 471-77.

Kumarasamy N, Solomon S, Flanigan TP et al. (2003)

Natural history of human immunodeficiency virus disease in southern India.

Clin Infect Dis 36(1): 79-85.

Laverda AM, Gallo P, De Rossi A et al. (1994)

Cerebrospinal fluid analysis in HIV-1-infected children: immunological and virological findings before and after AZT therapy.

Acta Paediatr 83: 1038-42.

Levy RM, Bredesen DE, Rosenblum ML (1985)

Neurological manifestations of the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS): Experience at UCSF and review of the Literature.

J Neurosurg 62: 475-95.

Li X, Margolick JB, Conover CS et al. (2005)

Interruption and discontinuation of highly active antiretroviral therapy in the multicenter AIDS cohort study.

J Acquir Immune Defic Syndr 38(3) : 320-8.

Lipton SA (1994)

HIV-related neuronal injury. Potential therapeutic intervention with calcium channel antagonists and NMDA antagonists.

Mol Neurobiol 8: 181-96.

Lipton SA (1996)

Similarity of neuronal cell injury and death in AIDS dementia and focal cerebral ischemia: potential treatment with NMDA open-channel blockers and nitric oxide-related species.

Brain Pathol 6: 507-17.

Lochet P, Peyriere H, Lotthe A et al. (2003)

Long-term assessment of neuropsychiatric adverse reactions associated with efavirenz.

HIV Med 4(1): 62-6.

Logigian EL, Hefter HH, Reiners K, Freund HJ (1990)

Neurophysiology of fastest voluntary muscle contraction in hereditary neuropathy.

Ann Neurol 27(1): 3-11.

Maj M (1990)

Psychiatric Aspects of HIV-1 infection and AIDS.

Psychol Med 20: 547-63.

Maj M (1996)

Depressive syndromes and symptoms in subjects with human immunodeficiency virus (HIV) infection.

Br J Psychiatry Suppl 30: 117-22.

- McArthur JC, Cohen BA, Farzedegan H et al. (1988)
Cerebrospinal fluid abnormalities in homosexual men with or without neuropsychiatric findings.
Ann Neurol 23: 34-7.
- Moore RD, Chaisson RE (1999)
Natural history of HIV infection in the era of combination antiretroviral therapy.
AIDS 13(14):1933-42.
- Morrison ME, Petitto JM, Ten Have T et al. (2002)
Depressive and anxiety disorders in women with HIV infection.
Am J Psychiatry 159(5): 789-96.
- Murphy DA, Belzer M, Durako SJ et al. (2005)
Longitudinal antiretroviral adherence among adolescents infected with human immunodeficiency virus.
Arch Pediatr Adolesc Med 159(8): 764-70.
- Murray EA, Rausch DM, Lendvay J et al. (1992)
Cognitive and motor impairment associated with SIV infection in rhesus monkeys.
Science 255: 1246-9.
- Navia BA, Jordan BD, Price RW (1986)
The AIDS dementia complex: I. Clinical Features.
Ann Neurol 19: 517-24.
- Nielson SL, Petito CK, Urmacher CD et al. (1984)
Subacute encephalitis in acquired immune deficiency syndrome: A postmortem study.
Am J Clin Neuropathol 82: 678-82.

Phillips KD, Moneyham L, Murdaugh C et al. (2005)

Sleep disturbance and depression as barriers to adherence.

Clin Nurse Res 14(3): 273-93.

Piller SC, Jans P, Gage PW et al. (1998)

Extracellular HIV-1 virus protein R causes a large inward current and cell death in cultured hippocampal neurons : implications for AIDS pathology.

Proc Natl Acad Sci USA 95: 4595-4600.

Pitchenik AE, Fischl MA, Spira TJ (1983)

Acquired immune deficiency syndrome in low-risk patients. Evidence for possible transmission by an asymptomatic carrier.

JAMA 250(10): 1310-2.

Price RW, Brew B, Siditis J et al. (1988)

The Brain in AIDS: central nervous system HIV-1 infection and AIDS dementia complex.

Science 239: 586-92.

Redfield RR, Markham PD, Salahuddin SZ et al. (1985a)

Frequent transmission of HTLV-III among spouses of patients with AIDS-related complex and AIDS.

JAMA 253(11): 1571-3.

Redfield RR, Markham PD, Salahuddin SZ et al. (1985b)

Heterosexually acquired HTLV-III/LAV disease (AIDS-related complex and AIDS). Epidemiologic evidence for female-to-male transmission.

JAMA 254(15): 2094-6.

Resnick L, Berger JR, Shapshak P et al. (1988)

Early Penetration of the blood-brain-barrier by HIV.

Neurology 38: 9-14.

Reynolds NR, Testa MA, Marc LG et al. (2004)

Factors influencing medication adherence beliefs and self-efficacy in persons naive to antiretroviral therapy: a multicenter, cross-sectional study.

AIDS Behav 8(2): 141-50.

Rhodes RH (1993)

Histopathologic features in the central nervous system of 400 acquired immune deficiency syndrome cases: Implications of rates of occurrence.

Hum Pathol 24: 1189-98.

Rogers G, Curry M, Oddy J et al. (2003)

Depressive disorders and unprotected casual anal sex among Australian homosexually active men in primary care.

HIV Med 4(3): 271-5.

Snider WD, Simpson DM, Nielsen S et al. (1983)

Neurological complications of acquired immunodeficiency syndrome : analysis of 50 patients.

Ann Neurol 14: 403-418.

Sopper S, Demuth M, Stahl-Hennig C et al. (1996)

The effect of simian immunodeficiency virus infection in vitro and in vivo on the cytokine production of isolated microglia and peripheral macrophages from rhesus monkey.

Virology 220: 320-9.

Spire B, Carrieri P, Garzot MA et al. (2004)

Factors associates with efavirenz discontinuation in a large community-based sample of patients.

AIDS Care 16(5): 558-64.

Tate D, Paul RH, Flanigan TP et al. (2003)

The impact of apathy and depression on quality of life in patients infected with HIV.

AIDS Patient Care STDS 17(3): 115-20.

Toggas SM, Masliah E, Rockenstein EM et al. (1994)

Central nervous system damage produced by expression of the HIV-1 coat protein gp120 in transgenic mice.

Nature 367: 188-93.

Trepanier LL, Rourke SB, Bayoumi AM et al. (2005)

The impact of neuropsychological impairment and depression on health-related quality of life in HIV-infection.

J Clin Exp Neuropsychol 27(1): 1-15.

Tyor WR, Glass J, Griffin JW et al. (1992)

Cytokine expression in the brain during the acquired immunodeficiency syndrome.

Ann Neurol 31: 349-60.

Wesselingh SL, Glass J, McArthur JC et al. (1994)

Cytokine dysregulation in HIV-associated neurological disease.

Adv Neuroimmunol 4: 199-206.

Wiley CA, Schrier RD, Nelson JA et al. (1986)

Cellular localization of human immunodeficiency virus infection within the brains of acquired immunodeficiency Syndrome patients.

Proc Natl Acad Sci USA 83: 7089-93.

Williams CT, Latkin CA (2005)

The role of depressive symptoms in predicting sex with multiple and high-risk partners.

J Acquir Immune Defic Syndr 38(1) : 69-73.

Williams P, Narciso L, Browne G et al. (2005)

The prevalence, correlates, and costs of depression in people living with HIV/AIDS in Ontario: implications for service directions.

AIDS Educ Prev 17(2): 119-30.

Yun LW, Maravi M, Kobayashi JS et al. (2005)

Antidepressant treatment improves adherence to antiretroviral therapy among depressed HIV-infected patients.

J Acquir Immune Defic Syndr 38(4) : 432-8.

Zisook S, Peterkin J, Goggin K et al. (1998)

Treatment of major depression in HIV-seropositive men.

J Clin Psychiatry 59: 217-24.

VIII Anlagen

Anlage 1: AMDP-Fragebogen – psychischer Befund, Teil 1

Anlage 2: AMDP-Fragebogen – psychischer Befund, Teil 2

Anlage 3: AMDP-Fragebogen – somatischer Befund

Anlage 4: Hamilton Depression Rating Scale, Teil 1

Anlage 5: Hamilton Depression Rating Scale, Teil 2

Anlage 1: AMDP-Fragebogen – psychischer Befund, Teil 1

AMDP – psychischer Befund

Name: _____

Patienten-Code: _____

Geburtsdatum: _____

Datum: _____

Bewußtseinsstörungen	0	1	2	3	4
1. Bewußtseinsverminderung					
2. Bewußtseinstrübung					
3. Bewußtseinseingengung					
4. Bewußtseinsverschiebung					

Orientierungsstörungen	0	1	2	3	4
5. zeitlich					
6. örtlich					
7. situativ					
8. über die eigene Person					

Aufmerksamkeits- und Gedächtnisstörungen	0	1	2	3	4
9. Auffassungsstörungen					
10. Konzentrationsstörungen					
11. Merkfähigkeitsstörungen					
12. Gedächtnisstörungen					
13. Konfabulationen					
14. Paramnesien					

Formale Denkstörungen	0	1	2	3	4
15. gehemmt					
16. verlangsamt					
17. umständlich					
18. eingeengt					
19. perseverierend					
20. Grübeln					
21. Gedankendrängen					
22. ideenflüchtig					
23. Vorbeireden					
24. gesperrt / Gedankenabreißen					
25. inkohärent / zerfahren					
26. Neologismen					

Befürchtungen und Zwänge	0	1	2	3	4
27. Mißtrauen					
28. Hypochondrie (nicht wahnhaft)					
29. Phobien					
30. Zwangsdanken					
31. Zwangshandlungen					

Wahn	0	1	2	3	4
33. Wahnstimmung					
34. Wahn wahrnehmung					
35. Wahneinfall					
36. Wahngedanken					
37. systematischer Wahn					
38. Wahndynamik.					
39. Beziehungswahn					
40. Beeinträchtigungs – Verfolgungswahn					
41. Eifersuchtswahn					
42. Schuldwahn					
43. Verarmungswahn					
44. hypochondrischer Wahn					
45. Größenwahn					
46. andere Wahninhalte					

Sinnestäuschungen	0	1	2	3	4
47. Illusionen					
48. Stimmenhören					
49. andere akustische Halluzinationen					
50. optische Halluzinationen					
51. Körperhalluzinationen					
52. Geruchs- / Geschmackshalluzinationen					

Label:

Präparat			69
Psychischer Befund	P	B	70-71
Kartenart: 7		7	72
Projekt			73-76
Zyklus			77
Patienten-Nummer			78-80

Erläuterungen:

- 0 = nicht vorhanden
- 1 = leicht
- 2 = mittel
- 3 = schwer
- 4 = keine Aussage

Anlage 2: AMDP-Fragebogen – psychischer Befund, Teil 2

AMDP – psychischer Befund 2

Name: _____

PatientenCode: _____

Geburtsdatum: _____

Datum: _____

Ich-Störungen	0	1	2	3	4
1. Realisation					
2. Personalisation					
3. Gedankenausbreitung					
4. Gedankenentzug					
5. Gedankeneingebung					
6. Fremdbeeinflussung					

Andere Störungen	0	1	2	3	4
40. sozialer Rückzug					
41. soziale Umtriebigkeit					
42. Aggressivität					
43. Suizidalität					
44. Selbstbeschädigung					
45. Mangel an Krankheitsgefühl					
46. Mangel an Krankheitseinsicht					
47. Ablehnung der Behandlung					
48. pflegebedürftig					

Störungen der Affektivität	0	1	2	3	4
7. affektlos					
8. Gefühl der Gefühlslosigkeit					
9. affektarm					
10. Störung der Vitalgefühle					
11. deprimiert					
12. hoffnungslos					
13. ängstlich					
14. euphorisch					
15. dysphorisch					
16. gereizt					
17. innerlich unruhig					
18. langsam / jammerig					
19. Insuffizienzgefühle					
20. gesteigerte Selbstwertgefühle					
21. Schuldgefühle					
22. Verarmungsgefühle					
23. ambivalent					
24. Parathymie					
25. affektlabil					
26. affektinkontinent					
27. affektstarr					

Label:

Präparat				69
Psychischer Befund	P	B		70-71
Kartenart: 7			7	72
Projekt				73-76
Zyklus				77
Patienten-Nummer				78-80

Antriebs- und psychomotorische Störungen	0	1	2	3	4
28. antriebsarm					
29. antriebsgehemmt					
30. antriebsgesteigert					
31. motorisch unruhig					
32. Parakinesen					
33. maniert / bizarr					
34. theatralisch					
35. mutistisch					
36. logorrhöisch					

Erläuterungen:

- 0 = nicht vorhanden
- 1 = leicht
- 2 = mittel
- 3 = schwer
- 4 = keine Aussage

Circadiane Besonderheiten	0	1	2	3	4
37. morgens schlechter					
38. abends schlechter					
39. abends besser					

Anlage 3: AMDP-Fragebogen – somatischer Befund

AMDP – somatischer Befund

Name _____
Geburtsdatum _____

Patienten-Code: _____
Datum: _____

Schlaf- u. Vigilanzänderungen	0	1	2	3	4
1. Einschlafstörungen					
2. Durchschlafstörungen					
3. verminderte Schlafdauer					
4. Früherwachen					
5. Müdigkeit					

Appetenzstörungen	0	1	2	3	4
6. Appetit vermindert					
7. Appetit vermehrt					
8. Durst vermehrt					
9. Sexualität vermindert					

Gastro-intestinale Störungen	0	1	2	3	4
10. Hypersalivation					
11. Mundtrockenheit					
12. Übelkeit					
13. Erbrechen					
14. Magenbeschwerden					
15. Obstipation					
16. Diarrhoe					

Kardio-Respiratorische Störungen	0	1	2	3	4
17. Atembeschwerden					
18. Schwindel					
19. Herzklopfen					
20. Herzdruck					

Andere Vegetative Störungen	0	1	2	3	4
21. Akkomodation					
22. Schwitzen					
23. Seborrhoe					
24. Miktionsstörungen					
25. Menstruationsstörungen					

Weitere Störungen	0	1	2	3	4
26. Kopfdruck					
27. Rückenbeschwerden					
28. Schweregefühl in den Beinen					
29. Hitzegefühl					
30. Frösteln					
31. Nystagmus					

Neurologische Störungen	0	1	2	3	4
32. Rigor					
33. Muskeltonus erniedrigt					
34. Tremor					
35. Dyskinesien					
36. Hypokinesien					
37. Ahathisie					
38. Ataxie					
39. Nystagmus					
40. Parästhesien					

Seitendifferenz: nein ja

Cerebrale Krampfanfälle: nein ja

Label:

Präparat			69
Psychischer Befund	P	B	70-71
Kartenart: 7		7	72
Projekt			73-76
Zyklus			77
Patienten-Nummer			78-80

Erläuterungen:

- 0 = nicht vorhanden
- 1 = leicht
- 2 = mittel
- 3 = schwer
- 4 = keine Aussage

Anlage 4: Hamilton Depression Rating Scale, Teil 1

Initialien des Patienten _____											
Unterschrift des Untersuchers _____											
Ausfülldatum		Monat		Jahr		Stunde (Uhrz.)		Rater-Nr.	Formblatt-Nr.	Kartennummer	
Tag											
24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35

CIPS

Collegium
Internationale
Psychiatricae Scandinavicae

HAMD

Hamilton Depression
Scale

Anleitung Bitte jeweils nur die zutreffende Ziffer ankreuzen! Bitte alle Feststellungen beantworten!	
1. Depressive Stimmung (Gefühl der Traurigkeit, Hoffnungslosigkeit, Hilflosigkeit, Wertlosigkeit)	7. Arbeit und sonstige Tätigkeiten
Keine 0	Keine Beeinträchtigung 0
Nur auf Befragen geäußert 1	Hält sich für leistungsunfähig, erschöpft oder schlapp bei seinen Tätigkeiten (Arbeit oder Hobbies) oder fühlt sich entsprechend. 1
Vom Patienten spontan geäußert 2	Verlust des Interesses an seinen Tätigkeiten (Arbeit oder Hobbies), muß sich dazu zwingen. Sagt das selbst oder läßt es durch Lustlosigkeit, Entscheidungslosigkeit und sprunghafte Entschlußänderungen erkennen. 2
Aus dem Verhalten zu erkennen (z. B. Gesichtsausdruck, Körperhaltung, Stimme, Neigung zum Weinen) 3	Wendet weniger Zeit für seine Tätigkeiten auf oder leistet weniger. Bei stationärer Behandlung Ziffer 3 ankreuzen, wenn der Patient weniger als 3 Stunden an Tätigkeiten teilnimmt. Ausgenommen Hausarbeiten auf der Station. 3
Patient drückt FAST AUSSCHLIESSLICH diese Gefühlszustände in seiner verbalen und nicht verbalen Kommunikation aus 4	Hat wegen der jetzigen Krankheit mit der Arbeit aufgehört. Bei stationärer Behandlung ist Ziffer 4 ankreuzen, falls der Patient an keinen Tätigkeiten teilnimmt, mit Ausnahme der Hausarbeit auf der Station, oder wenn der Patient die Hausarbeit nur unter Mithilfe leisten kann. 4
2. Schuldgefühle	8. Depressive Hemmung (Verlangsamung von Denken und Sprache; Konzentrationsschwäche, reduzierte Motorik)
Keine 0	Sprache und Denken normal 0
Selbstvorwürfe, glaubt Mitmenschen enttäuscht zu haben 1	Geringe Verlangsamung bei der Exploration 1
Schuldgefühle oder Grübeln über frühere Fehler und „Sünden“ 2	Deutliche Verlangsamung bei der Exploration 2
Jetzige Krankheit wird als Strafe gewertet, Versündigungswahn 3	Exploration schwierig 3
Anklagende oder bedrohende akustische oder optische Halluzinationen 4	Ausgeprägter Stupor 4
3. Suizid	9. Erregung
Keiner 0	Keine 0
Lebensüberdruß 1	Zappeligkeit 1
Todeswunsch, denkt an den eigenen Tod 2	Spielen mit den Fingern, Haaren usw. 2
Suizidgedanken oder entsprechendes Verhalten 3	Hin- und herlaufen, nicht still sitzen können 3
Suizidversuche (jeder ernste Versuch = 4) 4	Händeringen, Nägelbeißen, Haareraufen, Lippenbeißen usw. 4
4. Einschlafstörung	10. Angst – psychisch
Keine 0	Keine Schwierigkeit 0
Gelegentliche Einschlafstörung (mehr als 1/2 Stunde) 1	Subjektive Spannung und Reizbarkeit 1
Regelmäßige Einschlafstörung 2	Sorgt sich um Nichtigkeiten 2
5. Durchschlafstörung	Besorgte Grundhaltung, die sich im Gesichtsausdruck und in der Sprechweise äußert 3
Keine 0	Ängste werden spontan vorgebracht 4
Patient klagt über unruhigen oder gestörten Schlaf 1	11. Angst – somatisch
Nächtliches Aufwachen bzw. Aufstehen (falls nicht nur zur Harn- oder Stuhlentleerung) 2	Körperliche Begleiterscheinungen der Angst wie: Gastrointestinale (Mundtrockenheit, Winde, Verdauungsstörungen, Durchfall, Krämpfe, Aufstoßen) – Kardiovaskuläre (Herzklopfen, Kopfschmerzen) – Respiratorische (Hyperventilation, Seufzen) – Pollakisurie – Schwitzen
6. Schlafstörungen am Morgen	Keine 0
Keine 0	Keine 0
Vorzeitiges Erwachen, aber nochmaliges Einschlafen 1	Geringe 1
Vorzeitiges Erwachen ohne nochmaliges Einschlafen 2	Mäßige 2
	Starke 3
	Extreme (Patient ist handlungsunfähig) 4

Anlage 5: Hamilton Depression Rating Scale, Teil 2

HAMD
Hamilton Depression
Scale
Seite 2

12. Körperliche Symptome – gastrointestinale		17. Krankheitseinsicht	
keine	<input type="text" value="0"/>	Patient erkennt, daß er depressiv und krank ist	<input type="text" value="0"/>
Appetitmangel, ißt aber ohne Zuspruch. Schweregefühle im Abdomen	<input type="text" value="1"/>	Räumt Krankheit ein, führt sie aber auf schlechte Ernährung, Klima, Überarbeitung, Virus, Ruhebedürfnis etc. zurück	<input type="text" value="1"/>
Muß zum Essen angehalten werden. Verlangt oder benötigt Abführmittel oder andere Magen-Darmpräparate	<input type="text" value="2"/>	Leugnet Krankheit ab	<input type="text" value="2"/>
13. Körperliche Symptome – allgemeine		18. Tagesschwankungen	
Keine	<input type="text" value="0"/>	a. Geben Sie an, ob die Symptome schlimmer am Morgen oder am Abend sind. Sofern KEINE Tagesschwankungen auftreten, ist 0 (≙ keine Tagesschwankungen) anzukreuzen.	
Schweregefühl in Gliedern, Rücken oder Kopf. Rücken-, Kopf- oder Muskelschmerzen. Verlust der Tatkraft, Erschöpfbarkeit	<input type="text" value="1"/>	Keine Tagesschwankungen	<input type="text" value="0"/>
Bei jeder deutlichen Ausprägung eines Symptoms 2 ankreuzen	<input type="text" value="2"/>	Symptome schlimmer am Morgen	<input type="text" value="1"/>
		Symptome schlimmer am Abend	<input type="text" value="2"/>
14. Genitalsymptome wie etwa: Libidoverlust, Menstruationsstörungen etc.		b. Wenn es Schwankungen gibt, geben Sie die Stärke der SCHWANKUNGEN an. Falls es KEINE gibt, kreuzen Sie 0 (≙ keine) an.	
Keine	<input type="text" value="0"/>	Keine	<input type="text" value="0"/>
Geringe	<input type="text" value="1"/>	Gering	<input type="text" value="1"/>
Starke	<input type="text" value="2"/>	Stark	<input type="text" value="2"/>
15. Hypochondrie		19. Depersonalisation, Derealisation wie etwa: Unwirklichkeitsgefühle, nihilistische Ideen	
Keine	<input type="text" value="0"/>	Keine	<input type="text" value="0"/>
Verstärkte Selbstbeobachtung (auf den Körper bezogen)	<input type="text" value="1"/>	Gering	<input type="text" value="1"/>
Ganz in Anspruch genommen durch Sorgen um die eigene Gesundheit	<input type="text" value="2"/>	Mäßig	<input type="text" value="2"/>
Zahlreiche Klagen, verlangt Hilfe etc.	<input type="text" value="3"/>	Stark	<input type="text" value="3"/>
Hypochondrische Wahnvorstellungen	<input type="text" value="4"/>	Extrem (Patient ist handlungsunfähig)	<input type="text" value="4"/>
16. Gewichtsverlust (entweder a oder b ankreuzen)		20. Paranoide Symptome	
a. Aus Anamnese		Keine	<input type="text" value="0"/>
Kein Gewichtsverlust	<input type="text" value="0"/>	Mißtrauisch	<input type="text" value="1"/>
Gewichtsverlust wahrscheinlich in Zusammenhang mit jetziger Krankheit	<input type="text" value="1"/>	Beziehungsideen	<input type="text" value="2"/>
Sicherer Gewichtsverlust laut Patient	<input type="text" value="2"/>	Beziehungs- und Verfolgungswahn	<input type="text" value="3"/>
b. Nach wöchentlichem Wiegen in der Klinik, wenn Gewichtsverlust			<input type="text" value=""/>
weniger als 0,5 kg/Woche	<input type="text" value="0"/>	21. Zwangssymptome	
mehr als 0,5 kg/Woche	<input type="text" value="1"/>	Keine	<input type="text" value="0"/>
mehr als 1 kg/Woche	<input type="text" value="2"/>	Gering	<input type="text" value="1"/>
		Stark	<input type="text" value="2"/>
			<input type="text" value=""/>
Bitte prüfen Sie, ob Sie alle Feststellungen zutreffend beantwortet haben!			
Score 1			
<input type="text" value=""/> <input type="text" value=""/>			

Lebenslauf

Name	Bäcker
Vorname	Rainer
Geboren	07.05.1975
Geburtsort	Kempen
Konfession	evangelisch
Familienstand	verheiratet
Staatsangehörigkeit	deutsch
Eltern	Irmgard Bäcker, geb. Horn – Industriekauffrau Rudolf Bäcker – Diplomingenieur
Ehefrau	Christine Bäcker, geb. Hammes - Krankenschwester
Bruder	Dr. Ingo Bäcker - Diplomkaufmann
Schule	1981 – 1985 Grundschule St. Michael Wachtendonk 1985 – 1994 Gymnasium Thomaeum Kempen
Zivildienst	August 1994 – März 1995 Evangelische Kirchengemeinde Kempen
Studium	Sommersemester 1995 – Wintersemester 2001 Studium der Humanmedizin Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Arzt Im Praktikum	April 2002 – April 2003 Marienhospital Wesel Abteilung für Allgemein- und Viszeralchirurgie CA Dr. W.-D. Otte Mai 2003 – September 2003 Marienhospital Wesel Abteilung für Anästhesie und Intensivmedizin CA Dr. M. Roth
Assistenzarzt	Oktober 2003 – März 2006 Marienhospital Wesel Abteilung für Anästhesie und Intensivmedizin CA Dr. M. Roth seit April 2006 Evangelisches Krankenhaus Oberhausen Abteilung für Anästhesie und Intensivmedizin LA PD Dr. P. Kiefer

Wesel, 12. Juni 2006

**Depression und psychomotorische Verlangsamung als unabhängige
Symptome HIV-1-assoziiierter Gehirnerkrankungen**

Die vorliegende Arbeit untersucht die Auswirkung depressiver Verstimmungen, gemessen mit der Hamilton Depression Rating Scale (HDRS), auf die psychomotorische Geschwindigkeit von 202 HIV-1-positiven Patienten, die nie zuvor antiretrovirale Therapeutika erhalten haben.

Im Rahmen der Untersuchung zeigten sich deutliche Verlangsamungen bei der Messung der schnellstmöglichen alternierenden Zeigefingerbewegungen (MRAM = „most rapid alternating movement“) und der Kontraktionszeit (CT = „contraction time“) bei schnellstmöglichen isometrischen Zeigefingerextensionen (MRC = „most rapid contraction“).

Der durch Faktorenanalyse der Ergebnisse der Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) ermittelte Hauptfaktor, der HDRS-Faktor 1, beinhaltet die Symptome „Depressive Stimmung“, „Suizid“, „psychische Angst“ und „somatische Angst“.

Die Korrelation dieses HDRS-Faktors 1 mit den Parametern MRAM und CT ergab keinerlei Signifikanzen.

Ein weiterer HDRS-Faktor 2, der sich aus der Faktorenanalyse der Ergebnisse der Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) ergeben hat, setzte sich aus „Einschlafstörungen“, „Durchschlafstörungen“ und „Schlafstörungen am Morgen“ zusammen.

Auch die Korrelation dieses HDRS-Faktors 2 mit den Parametern MRAM und CT zeigte keine signifikante Korrelation.

Lassen die entsprechenden Untersuchungsergebnisse also eine psychomotorische Verlangsamung erkennen, ist diese ebenso wie depressive Symptome ein Zeichen cerebraler Funktionsstörungen bei HIV-Infizierten.

