Aus der Neurologischen Klinik

der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Direktor: Univ.-Prof. Dr. Hartung

Abhängigkeit der Entwicklung HIV assoziierter neurokognitiver Defizite von der CD4+ Zellzahl/ µl bei Therapiebeginn

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Yvonne Reuß

2015

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

Gez.

Dekan: Herr Prof. Dr. Klöcker

Referentin: Frau Prof. Dr. Arendt

Korrefernt: Herr Prof. Dr. Niehues

Danksagung

An erster Stelle gilt mein Dank meiner Doktormutter Frau Prof. Dr. Arendt für ihre wissenschaftliche und methodische Unterstützung, die unzähligen Korrekturen und nützlichen Hinweise während der gesamten Bearbeitungsphase meiner Dissertation.

Außerdem gilt mein Dank Frau Höver, die mich stets an das Ziel erinnert hat, auch die vielen nicht-wissenschaftlichen und motivierenden Gespräche haben meine Arbeit unterstützt.

Herrn Orhan danke ich für die Hilfe bei der statistischen Auswertung und Erstellung der Grafiken.

Besonders möchte ich an dieser Stelle auch meinen Eltern und meinem Mann Matthias, für die unermüdliche Stärkung und Motivierung danken, sowie für das stets offene Ohr für meine Gedanken.

Abkürzungsverzeichnis

AIDS	Acquired Immunodeficiency Syndrom
ANI	asymptomatic neurocognitive impairment
cART	Combination antiretroviral therapy
CASCADE	Choices, Attitudes, and Strategies for Care of Advanced Dementia at the End-of-Life
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CMV	Zytomegalie Viurs
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease
CT	Kontraktionszeit
DAIG	Deutsche AIDS Gesellschaft
DC	Dendritische Zellen
DSMB	Data and safety Monitoring Board
H.S.	Herpes simplex
HAART	High active antiretroviral therapy
HAD	HIV-associated dementia
HAND	HIV-associated neurocognitive disorder
HAWIE	Hamburger Wechsler Intelligenztest für Erwachsene
HCV	Humanes Cytomegalie Virus
HIV	Humanes Immundefizienz- Virus
HTLV	Humanes T-Zell Leukämie Virus
i.v.	Intravenös
IL	Interleucin
MHC	Major histocompatibility complex
MHC I +II	Major histocompatibility Proteins I + II
MNCD	mild neurocognitive disorder
MRC	most rapid voluntary isometric index finger extension
NNRTI	Nicht-Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren
NRTI	Nukleosidische- bzw. Nukleotidische Reverse-Transkriptase Inhibitoren
PCP	Pneumocystis jirovecii Pneumonie
PCR	Polymerasekettenreaktion
PI	Protease Inhibitoren
RNA	Ribonukleinsäure
RT	Reaktionszeit
RWT	Regensburger Wortflüssigkeitstest
SD	Standardabweichung
START	Strategic Timing of AntiRetroviral Treatment

TMT	Trail-Making-Test
ZNS	Zetrales Nevensystem

Inhalt

Abkürzungsverzeichnis IV
1 Zusammenfassung 8
2 Einleitung 10
2.1 Historische Entwicklung 10
2.2 Verlauf der HIV-Infektion 12
2.2.1 Übertragungswege und Epidemiologie 12
2.2.2 Allgemeiner Verlauf der systemischen HIV-Infektion 13
2.3 Bedeutung der HIV-Infektion für das Immunsystem 17
2.3.1 CD4 positive T-Zellen: Bedeutung für den Gesunden 17
2.3.2 CD4 positive T-Zellen: Veränderung während der HIV Infektion 17
2.4 Therapie der HIV-Infektion 20
2.4.1 Therapiebeginn 20
2.4.2 medikamentöse HIV-Therapie 22
2.4.3 Therapieerfolg 24
2.4.4 Therapieziel 25
2.5 Die HIV assoziierte Demenz 27
2.6 Zielsetzung der Arbeit 29
2.7 Überblick über die aktuelle Studienlage 29
3 Methodik 32
3.1 Erhebung der Patientendaten 32
3.2 kognitive Tests 37
3.2.1 Trail-Making-Test 37
3.2.2 digit symbol test 39
3.2.3 Grooved Pegboard Test 41
3.2.4 Regensburger Wortflüssigkeitstest 42
3.3 motorische Tests 44
3.3.1 most rapid voluntary isometric index finger extensions (MRC) = schnellstmögliche, isometrische Zeigefinger-Extensionen 44
3.4 statistische Auswertung 45
3.5 Ethikvotum 45
4 Ergebnisse 46
4.1 Zeitpunkt der Entstehung der HIV- assoziierten Demenz und ihrer Vorstufen 46
4.2 Progressionstendenzen von „ANI“ 46
4.3 Progressionstendenzen von „MNCD“ 48
4.4 Progression der HAD und ihrer Vorstufen im relativen Vergleich 49
4.5 Demenz in Abhängigkeit von der CD4+ Zellzahl/µl bei Therapiebeginn 50

4.6 Therapiestatus der Patienten zu Beginn der Studie und im Verlauf 51
4.6 Zusammenfassung der Ergebnisse 53
5 Diskussion 54
5.2 Schlussfolgerung und Ausblick 61
6 Literaturverzeichnis 62
7 Anhang 67
7.1 Abbildungsverzeichnis 67
7.2 Tabellenverzeichnis 67
7. 3 Testblätter 68
7.4 Eidesstattliche Versicherung 70

1 Zusammenfassung

Bei Menschen, die sich mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) infiziert haben, greift das Virus die CD4+ Zellen an und repliziert in ihnen. Dabei kommt es zum Untergang dieser Zellen und somit zum Verlust der Immunkompetenz. Ab einer Zellzahl von unter 350/ µl wird nach derzeitigem Verständnis mit der antiretroviralen Therapie (cART) begonnen, wobei jüngste Ergebnisse der sogenannten „START-Studie“ einen Therapiebeginn bei jedem HIV positiven Patienten, auch mit >500 CD4+ Zellen/ µl nahe legen.

Bei etwa 40% der Patienten zeigt sich im Verlauf der Infektion eine Virus-assoziierte Gehirnerkrankung. Dabei kommt es zu einem Absterben der Neurone im Gehirn, dies geschieht auch bei lokal relativ geringer oder gar nicht nachweisbarer Viruslast. Die Patienten verlieren dabei ihre kognitiven und motorischen Fähigkeiten.

Die vorliegende Arbeit hat sich mit der Frage beschäftigt, ob die Entwicklung HIV-assoziierter Gehirnerkrankungen später beginnt oder sogar verhindert werden kann, wenn die antiretrovirale Kombinationstherapie (cART) frühzeitig eingesetzt wird.

Dazu werden Daten aus der Neurologischen HIV- Ambulanz der Universitätsklinik Düsseldorf herangezogen, wo die Patienten mit HIV-Infektion/ AIDS in regelmäßigen Abständen (ein- bis zweimal jährlich) auf motorische und kognitive Veränderungen getestet werden. Dabei werden jeweils die aktuelle CD4+ Zellzahl und die Viruslast im Blut erfasst.

Als Untersuchungsparameter für HIV-assoziierte cerebrale Erkrankungen werden u.a. motorische (schnellstmögliche Zeigefingerextensionen (most rapid voluntary isometric index finger extensions (MRC)) (Arendt et al., 1990)) und kognitive (Trail-Marking-Test Form A und B, Digit Symbol- und Grooved-Pegboard-Test sowie formallexikalische (Untertest S-Wörter) und semantisch-kategorielle Wortflüssigkeit (Untertest Vornamen)) Tests eingesetzt.

Die Entwicklungen von Patientengruppen, die bei CD4+- Zellzahlen >500/ µl, mit 250-499/ µl und <250/ µl mit der cART begonnen hatten, wurden verglichen.

Ergebnis war, dass ein schlechter Immunstatus für eine raschere Progredienz der HIV-assoziierten Demenz (HAD) spricht. Bei der Betrachtung der relativen Verteilung scheint es einen Vorteil bei Patienten zu geben, deren Immunkompetenz noch besser ist.

Bei der Progredienz milder neurologischer Defizite ist dieser Vorteil nicht mehr signifikant. Das stützt die Überlegung der START-Studie, bei allen Patienten den Therapiestart bei > 500 Zellen/ µl anzusetzen, um eine Entstehung der HAD und ihrer Vorstufen von vornherein einzudämmen bzw. zeitlich zu verzögern.

2 Einleitung

2.1 Historische Entwicklung

1981 wurden in den USA gehäuft Fälle von oralem Candidabefall und Pneumocystis jirovecii Pneumonien (PCP) bei jungen, bis dahin völlig gesunden homosexuellen Männern beschrieben (Masur, Michelis et al. 1981). Beide Erkrankungen traten bei immungeschwächten Patienten auf. Bei diesen wurde außerdem ein positiver Titer für CMV (Cytomegalie Virus) gefunden, so dass dieser viralen Erkrankung zunächst die Immunschwäche zugeordnet wurde. Bald wurde jedoch nach einer anderen Ursache gefahndet und die positiven CMV-Titer lediglich als Nebenbefund gewertet (Gottlieb, Schroff et al. 1981; Masur, Michelis et al. 1981; Russi, Oelz et al. 1983; Gottlieb 2006). Um eine Übertragung zwischen den Patienten auszuschließen, wurde ihre private Beziehung überprüft, allerdings kannten sich die erkrankten Männer nicht und wiesen auch sonst keine Gemeinsamkeit, abgesehen von ihrer Homosexualität, auf.

Die neue Erkrankung ging mit Fieber, Gewichtsverlust und einer Lymphadenopathie einher, außerdem konnte man im Blut eine verminderte Anzahl an CD4+ Zellen finden (Gottlieb, Schroff et al. 1981). Weiterhin wurden Fälle von homosexuellen jungen Männern beschrieben, die vermehrt Herpesinfektionen im Analbereich aufwiesen (Siegal, Lopez et al. 1981). Viele der Männer entwickelten ebenfalls ein Kaposisarkom, eine Hautkrebsart, die bei Immunschwäche beschrieben ist. Die Männer verstarben an einigen dieser Infektionen (PCP, CMV, u.a.).

1983 wurde die Erkrankung als „Acquired Immunodeficiency Syndrom (AIDS)“ zusammengefasst. Es waren nicht mehr nur homosexuelle Männer betroffen, sondern auch i.v. Drogenabhängige, Frauen, deren Männer an AIDS erkrankt waren und Patienten, die Blutprodukte übertragen bekommen hatten. Es wurde inzwischen von einer horizontalen und vertikalen Übertragung ausgegangen. Alle Fälle von Lymphadenopathie wurden im Hinblick auf AIDS überwacht. Da der Zusammenhang der Erkrankung mit einer Verminderung der CD4+ Zellzahlen einherging, wurde vermutet, dass es sich um ein Retrovirus der Gruppe der

Humanen T-Zell Leukämie Viren (HTLV) handeln könnte, da diese ebenfalls die CD4+ Zellen angreifen (Gottlieb, Groopman et al. 1983).

Das Virus konnte noch 1983 isoliert werden. Es war ein Retrovirus, das sich aber von den HTLV Viren so deutlich unterschied, dass es einen eigenen Namen - Humanes Immundefizienz- Virus Typ 1 (HIV 1) - erhielt. (Popovic, Sarngadharan et al. 1984; Barre-Sinoussi, Chermann et al. 2004)

Die Symptome der Erkrankung zu Beginn waren eine Lymphadenopathie mit Fieber und Gewichtsverlust, so wie im Verlauf Infektionen mit opportunistischen Keimen (Viren, Bakterien, Parasiten, Pilzen).

2.2 Verlauf der HIV-Infektion

2.2.1 Übertragungswege und Epidemiologie

Für die Übertragung des HI Virus gibt es drei Hauptwege:

1. Sexuell: der Hauptübertragungsweg durch direkten Kontakt mit Sperma oder Scheidensekret. Dabei erhöhen Mikroverletzungen in der Schleimhaut - hervorgerufen durch bestimmte Sexualpraktiken - oder Verletzungen der Schleimhaut, wie sie bei anderen sexuell übertragbaren Erkrankungen auftreten, die Wahrscheinlichkeit der Infektion.
2. Blutprodukte und „needlesharing“ i.v. drogen-gebrauchender Menschen: durch direkte Übertragung von Blut- bzw. Blutprodukten ist die Infektionswahrscheinlichkeit am höchsten. Allerdings werden mittlerweile alle Produkte auf das Virus getestet, was eine Übertragung wenig wahrscheinlich macht. Bei Nadelstichverletzungen mit kontaminierten Nadeln beeinflussen die Viruslast des infektiösen Materials sowie die Einstichtiefe und die Menge des übertragenen Materials die Übertragungswahrscheinlichkeit. Bei bewusst geteilten Nadeln von HIV positiven und negativen Personen, wie es bei i.v. Drogenabhängigen der Fall sein kann, ist eine Übertragung sehr wahrscheinlich.
3. prä- oder perinatal: eine weitere Übertragungsmöglichkeit ist die von der Mutter auf ihr ungeborenes Kind über die Plazenta bzw. während der Geburt. Um diese Übertragung zu verhindern, sollen alle Schwangeren mit einer cART (combination antiretroviral therapy) behandelt werden, die Entbindung mittels Sectio ist unter der modernen antiretroviralen Therapie nicht mehr zwingend.

Alle weiteren diskutierten Übertragungswege, über Speichel oder direkten Körperkontakt zu HIV positiven Menschen, sind durch Studien widerlegt.

Das Robert Koch Institut schätzt, dass es 2013 in Deutschland etwa 77.000 Menschen gibt, die mit HIV leben. Es gab ca. 2.800 Neuinfektionen in 2011 und etwa 14.000 Menschen leben schätzungsweise mit der Erkrankung, ohne

überhaupt davon zu wissen. Etwa 500 Menschen starben in der Folge von HIV/ AIDS und 52.000 Menschen haben mit der cART bereits begonnen (RKI 2011).

2.2.2 Allgemeiner Verlauf der systemischen HIV-Infektion

Nach dem ersten Kontakt mit HIV kommt es zu einer massiven Replikation des Virus im Wirtsorganismus. Nach einer Inkubationszeit von 2-6 Wochen kann es dabei in etwa einem Drittel der Fälle zum Auftreten des sogenannten akuten retroviralen Syndroms (Serokonversions-Syndrom) kommen. Dabei klagen die Patienten über Fieber, Lymphadenopathie, Myalgien und haben teils ein makulopapulöses Exanthem. Diese Symptome erinnern an die Mononukleose (Cooper, Gold et al. 1985; Kahn and Walker 1998), weshalb eine Diagnose ohne begründeten Verdacht hier meist nicht gestellt wird. Die Symptome der akuten Erkrankung bilden sich nach etwa vier Wochen zurück und können auch nur sehr blande verlaufen. Daher erinnern sich viele Patienten später gar nicht mehr an diese Zeit. Während dieser ersten Phase ist die Viruslast besonders hoch und die angegriffenen CD4+ Zellen sind stark erniedrigt. Ansonsten gleichen die Befunde jeder anderen viralen Erkrankung. In dieser Zeit der Serokonversion ist die Viruslast zwar hoch, nachweisbare HIV- Antikörper finden sich jedoch nicht. Dies gilt als Zeitpunkt der Erstinfektion (Gupta 1993; Daar, Little et al. 2001). Die Patienten sind durch die hohe Viurslast hochinfektiös (Cooper, Gold et al. 1985), wissen aber meist noch nichts von ihrer Erkrankung. Daher sollte bei Verdacht auf eine akute HIV Infektion immer ein PCR Nachweis des Virus erfolgen, um eine Übertragung auf andere möglichst zu vermeiden (Kahn and Walker 1998).

Nach Abklingen der akuten Phase erholen sich die CD4+ Zellen spontan wieder und die Viruslast sinkt (Abbildung 1).

Jetzt beginnt die Latenzphase der Erkrankung, in der die Viruslast gleichbleibend ist oder sich lediglich minimal erhöht. Dazu antiparallel verhalten sich die CD4+ Zellen.

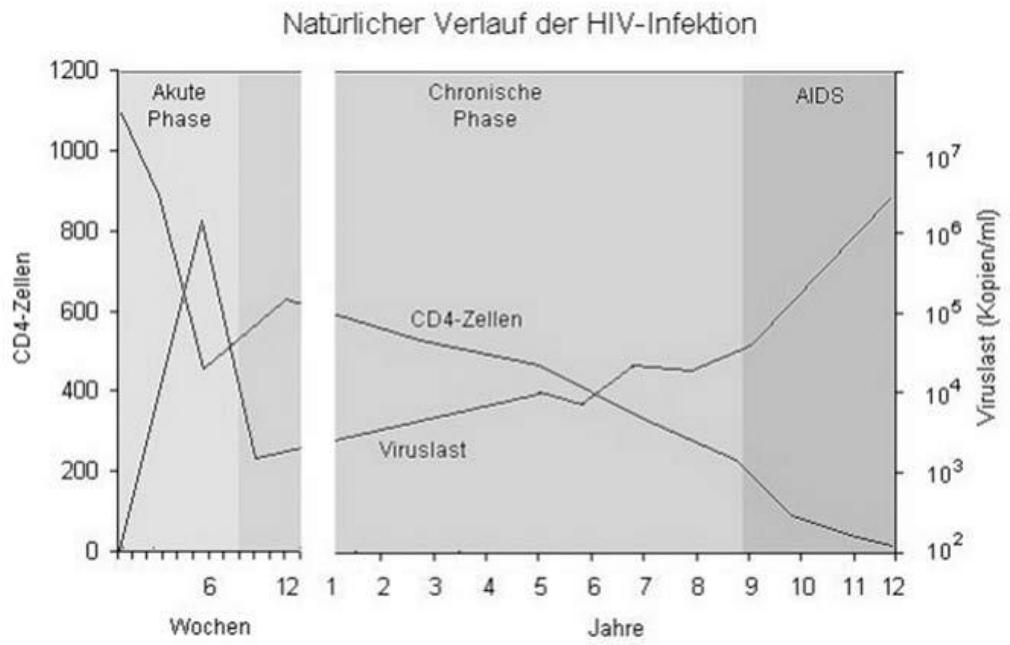

Abbildung 1 Verlauf von Viruslast und Anzahl der CD4-Zellen(Rockstroh 2011)

Nach einer Zeit von 1-10 Jahren kommt es ohne Therapie zur Immuninkompetenz und zu sogenannten opportunistischen Infektionen. Das sind Infektionen, die Immungesunde nicht oder nur geringfügig erkranken lassen. Bei den HIV-positiven Personen allerdings können sie schwerste Krankheitsbilder das Vollbild „AIDS“, auslösen. Die opportunistischen Erkrankungen führen bei unbehandelter Immunschwäche der Patienten zum Tod.

Zur klinischen Stadieneinteilung wurde 1993 die CDC- Klassifikation des *Centers for Disease Control and Prevention* eingeführt und 2008 aktualisiert. In der Version von 1993 wurden sowohl die klinische Ausprägung der Erkrankung (Tabelle 1) wie auch die CD4+ Zellzahl berücksichtigt (Tabelle 2). In der aktuelleren Version von 2008 wird lediglich berücksichtigt, ob der Patient an einer AIDS definierenden Erkrankung (Tabelle 1) leidet, außerdem der Status der CD4+ Zellen (Tabelle3). Beide Klassifikationen geben jeweils nur Aufschluss über den schlechtesten Zustand des Patienten. Bei jeder klinischen Verschlechterung erfolgt eine neue Einteilung, wobei es aber keine Verbesserungsmöglichkeiten gibt. Die Klassifikation ist daher nicht hilfreich, um die aktuelle Befindlichkeit des Patienten zu beschreiben.

Tabelle 1 klinische Kategorie der CDC Klassifikation

Kategorie A
Asymptomatische HIV-Infektion
• **Akute, symptomatische (primare) HIV-Infektion** • **Persistierende generalisierte Lymphadenopathie (LAS)**
Kategorie B
Krankheitssymptome oder Erkrankungen, die nicht in die Kategorie C fallen, dennoch aber der HIV Infektion ursächlich zuzuordnen sind oder auf eine Störung der zellularen Immunabwehr hinweisen. Hierzu zählen:
• **Bazillare Angiomatose** • **Entzundungen des kleinen Beckens, besonders bei Komplikationen eines Tuben oder Ovarialabszesses** • **Herpes zoster bei Befall mehrerer Dermatome oder nach Rezidiven in einem Dermatom** • **Idiopathische thrombozytopene Purpura** • **Konstitutionelle Symptome wie Fieber uber 38,5 Grad oder eine > 1 Monat bestehende Diarrhoe** • **Listeriose** • **Orale Haarleukoplakie (OHL)** • **Oropharyngeale Candidose** • **Vulvovaginale Candidose, die entweder chronisch (> 1 Monat) oder nur schlecht therapierbar ist** • **Zervikale Dysplasien oder Carcinoma in situ** • **Periphere Neuropathie**
Kategorie C
AIDS-definierende Erkrankungen
• **Candidose von Bronchien, Trachea oder Lungen** • **Candidose, ösophageal** • **CMV-Infektionen (auser Leber, Milz, Lymphknoten)** • **CMV-Retinitis (mit Visusverlust)** • **Enzephalopathie, HIV-bedingt** • **Herpes simplex-Infektionen: chronische Ulzera (> 1 Monat bestehend; oder Bronchitis,** • **Pneumonie, Ösophagitis** • **Histoplasmose, disseminiert oder extrapulmonal** • **Isosporiasis, chronisch, intestinal, > 1 Monat bestehend** • **Kaposi-Sarkom** • **Kokzidioidomykose, disseminiert oder extrapulmonal** • **Kryptokokkose, extrapulmonal** • **Kryptosporidiose, chronisch, intestinal, > 1 Monat bestehend** • **Lymphom, Burkitt** • **Lymphom, immunoblastisches** • **Lymphom, primar zerebral** • **Mycobacterium avium complex oder M. kansasii, disseminiert oder extrapulmonal** • **Mycobacterium, andere oder nicht identifizierte Spezies disseminiert oder extrapulmonal** • **Pneumocystis-Pneumonie** • **Pneumonien, bakteriell rezidivierend (> 2 innerhalb eines Jahres)** • **Progressive multifokale Leukoenzephalopathie** • **Salmonellen-Septikamie, rezidivierend** • **Tuberkulose** • **Toxoplasmose, zerebral** • **Wasting-Syndrom** • **Zervixkarzinom, invasiv**

Tabelle 2 Einteilung der HIV-Erkrankung nach der CDC-Klassifikation von 1993

Klinik/ CD4- Zellen	Asymptomatisch oder akute HIV-Krankheit	Symptomatisch aber nicht A oder C	AIDS Erkrankung
> 500/µl	A1	B1	C1
200-499/µl	A2	B2	C2
< 200/µl	A3	B3	C3

Tabelle 3 Einteilung der HIV-Erkrankung nach der CDC-Klassifikation von 2008

Stadium	AIDS-Erkrankungen	CD4-Zellen
1	Keine	> 500/ µl oder ≥ 29%
2	Keine	200-499/ µl oder 14-18%
3	Dokumentierte AIDS-Erkrankung	<200/ µl oder < 14%
unbekannt	Keine Information vorhanden	Keine Information vorhanden

2.3 Bedeutung der HIV-Infektion für das Immunsystem

2.3.1 CD4 positive T-Zellen: Bedeutung für den Gesunden

Bei allen Menschen haben Erreger, die in den Körper eindringen, zunächst Kontakt mit dendritischen Zellen (DC). Diese Zellen stehen im Dienste der Immunabwehr und bilden eine heterogene Familie. Sie treten über verschiedene Rezeptoren mit Antigenen in Kontakt und phagozytieren, spalten und präsentieren diese mittels MHC II (major histocombatibility complex) auf ihrer Zelloberfläche. Anschließend wandern die Zellen mit dem Lymphstrom in die regionalen Lymphknoten, wo sie mit Lymphozyten in Kontakt treten. Die MHC II Moleküle werden dabei von naiven CD4+ T-Zellen erkannt. Es kommt zum Kontakt und zur Aktivierung der CD4+ T-Zelle. Im Anschluss kommt es zur Proliferation der T-Zelle, so dass innerhalb weniger Tage tausende identischer Klone entstehen.

Im nächsten Schritt reift die CD4+ T-Zelle zur Effektorzelle aus. Dabei kann die Unterscheidung in TH1 und TH2 gemacht werden. Die TH1- Zellen werden vornehmlich bei viralen Infekten über den Kofaktor IL-12 gebildet. Sie treten bei Entzündungen auf und interagieren mit Makrophagen; außerdem sind sie für den Antikörperwechsel der B-Zellen verantwortlich. Die TH2- Zellen dagegen stimulieren vornehmlich B-Zellen, die wiederum Antikörper bilden (Hof Herbert 2009).

2.3.2 CD4 positive T-Zellen: Veränderung während der HIV Infektion

Wie oben beschrieben, kommt es bei Gesunden zum ersten Kontakt mit dem HI-Virus über die DC Zellen. Das Virus wird mittels Rezeptoren erkannt, phagozytiert und über MHC II Oberflächenmoleküle präsentiert. Die aktivierte DC wandert zu den regionalen Lymphknoten, wo sie mit den CD4+ T-Zellen in Kontakt tritt. Über den direkten Zell-Zell Kontakt kann das Virus von den DC auf die CD4+ T-Zellen übertragen werden. Anschließend kann das Virus zwischen den CD4+ T-Zellen

ausgetauscht werden, was eine Infektion vieler CD4+ Zellen nach sich zieht. Bevorzugt werden dabei aktivierte CD4+ T-Zellen infiziert, da sich das Virus nur in ihnen vermehren kann. Infizierte, nicht aktivierte CD4+ T-Zellen dienen jedoch als Reservoir (Embretson, Zupancic et al. 1993; Pantaleo, Graziosi et al. 1993; Tenner-Racz, Stellbrink et al. 1998; Lore, Smed-Sorensen et al. 2005).

Eine besonders hohe Anzahl an aktivierten CD4+ Zellen findet sich im Gastrointestinaltrakt, da hier viele Antigenkontakte stattfinden. Diese Zellen werden ebenfalls befallen. Nach dem Befall durch das HI Virus werden die aktivierten Zellen zur Virussynthese und anschließend zur Apoptose, dem programmierten Zelltod, gezwungen. Auf diese Weise kommt es zu einem Abfall der CD 4+ Zellen im Gastrointestinaltrakt noch bevor die CD4+ Zellzahl im Blut abnimmt. Mehandru et al.(2004) (Mehandru, Poles et al. 2004) stellen hier die Frage, ob nicht eine Therapie noch vor dem Abfall der CD4+ Zellen im Blut angestrebt werden sollte, um das Immunsystem ausreichend zu schützen. Denn im Anschluss an die Schädigung im Gastrointestinaltrakt kann es zum Ausbruch von Infektionen und somit zur erneuten Aktivierung des Immunsystems kommen. Sauce et al. (2011) (Sauce, Larsen et al. 2011) beweisen in ihrer Arbeit, dass nicht nur CD4+ Zellen befallen und zur Apoptose gezwungen, sondern auch lymphopoetische Zellen angegriffen werden. Auch diese Autoren treten für eine frühzeitige Therapie ein.

Zu Beginn der Infektion versucht der Körper sich durch eine Immunantwort gegen das Virus zu wehren, dabei werden erneut CD4+ Zellen aktiviert. Diese Zellen befinden sich sowohl im peripheren Blut als auch in den regionalen Lymphknoten (Embretson, Zupancic et al. 1993; Pantaleo, Graziosi et al. 1993). Durch die Vermehrung der Zellen in den Lymphknoten kommt es zur Lymphadenopathie. Die aktivierten Zellen können nun wieder infiziert und zur Apoptose gezwungen werden. Die Viruslast im Blut und den lymphatischen Organen steigt, während die Anzahl der CD4+ Zellen abnimmt (Abb. 1).

Im Anschluss an die akute kommt die chronische Phase. Das Virus wird nicht mehr so schnell repliziert, dennoch kommt es ohne Therapie zu einem stetigen Anstieg der Viruslast bei gleichzeitigem Abfall der CD4+ Zellen. Dabei wird das Virus bei jeder Aktivierung des Immunsystems und damit jeder Aktivierung der

CD4+ Zellen wieder aktiv und provoziert Zelluntergang. Virus-DNA befindet sich dabei in den Reservoiren, den lymphatischen Geweben (Lore, Smed-Sorensen et al. 2005), aber auch in hämatopoetischen Stammzellen, wie Carter et al. (Carter, Onafuwa-Nuga et al. 2010) zeigen konnten, bis schließlich nur noch so wenige CD4+ Zellen vorhanden sind, dass einfachste opportunistische Infektionen ausreichen, um den Menschen schwer erkranken zu lassen – an „AIDS“.

Das Virus bleibt auch nach mehreren Jahren Therapie in den Reservoiren präsent, wobei uns derzeit eine Eradikation des HI-Virus noch nicht möglich ist (Chun, Nickle et al. 2005).

2.4 Therapie der HIV-Infektion

2.4.1 Therapiebeginn

Zur Entscheidung, ob mit der medikamentösen Therapie begonnen werden soll oder noch zugewartet werden kann, tragen im Wesentlichen drei Faktoren bei: die Viruslast, die Anzahl der CD4 positiven-Zellen sowie der klinische Zustand des Patienten.

Je höher die Viruslast und je niedriger die Anzahl der CD4+ Zellen ist, desto schneller muss mit der Therapie begonnen werden. Wichtig ist, dass Patienten, die eine hohe Viruslast bei gleichzeitig hoher Anzahl an CD4 Zellen aufweisen, eine bessere Prognose zu haben scheinen (Mellors, Munoz et al. 1997). Der natürliche Verlauf der HIV- Infektion ist durch einen zunächst exponentiellen Anstieg der Viruslast im Blut charakterisiert, der dann in ein relativ stabiles Plateau übergeht. Ohne erkennbaren Grund beginnt dann das Virus, sich zu vermehren. Dabei steigt die Viruslast schneller und höher bei Vorliegen niedriger CD4+ Zellzahlen. Die Geschwindigkeit des Virusanstiegs korreliert positiv mit der Progression der Erkrankung und dem Ausbruch von AIDS (Lyles, Munoz et al. 2000).

Patienten mit einer CD4+ Zellzahl >500/µl haben ein niedrigeres Risiko, an ihrer Infektion zu sterben als die, die unter einer Zellzahl von 350/µl liegen. Bei Patienten mit CD4+ Zellzahlen >350/µl und ohne Therapie ist das Risiko höher, zu sterben als ohne Therapie bzw. als das der Normalbevölkerung. Ob allerdings ein früher Therapiebeginn unter Inkaufnahme aller Nebenwirkungen und der Gefahr der Resistenzbildung sinnvoll ist, muss erst noch herausgefunden werden (Lodwick, Sabin et al. 2010).

Den Haupteinflussfaktor auf den Therapiebeginn bildet jedoch die Anzahl der CD4+ Zellen, da sie sich auch gut als Verlaufsmarker eignet. Umstritten ist allerdings, bei welcher Anzahl/µl mit der Therapie begonnen werden soll. Sterne et al. zeigen in ihrer 6-jährigen Studie, dass bei Therapieeinleitung ein Minimum von 350 CD4+ Zellen/µl nicht unterschritten sein sollte (Sterne, May et al. 2009). Sterling et al. (2001) (Sterling, Chaisson et al. 2001), dagegen stellen heraus, dass Patienten mit einer CD4+ Zellzahl von <200/µl schneller an AIDS erkranken.

Ihnen muss auf jeden Fall eine antiretrovirale Therapie angeboten werden. Bei der Patientengruppe mit einer CD4+ Zellzahl von 201-350/µl dagegen konnte kein signifikanter Vorteil entdeckt werden. Diese Studie dauerte allerdings nur 22 Monate.

Insgesamt kann gesagt werden; je früher die Patienten mit der Therapie beginnen, je höher also die CD4+ Zellzahl ist, desto besser ist die Prognose hinsichtlich der Morbidität und Mortalität. Jedoch dürfen die Nebenwirkungen der Therapie nicht außer Acht gelassen werden (Kitahata, Gange et al. 2009).

In den von der Deutschen AIDS-Gesellschaft e.V. (DAIG) und der Österreichischen AIDS Gesellschaft herausgegebenen Leitlinien von April 2012 wird ein Therapiebeginn <350 CD4+ Zellen/µl empfohlen. Zwischen 350-500 CD4+ Zellen/µl halten die Gesellschaften die Therapieeinleitung für vertretbar. Eine höhere Anzahl an CD4+ Zellen (>500/µl) stellt für sie keine eindeutige Therapieindikation dar, es sei denn es liegen zusätzliche Risikofaktoren, beispielsweise eine Hepatitis C Infektion, vor (DAIV 2012).

Die aktuell gültigen Empfehlungen der US-Amerikaner empfehlen im Gegensatz dazu jedem Patienten mit der Diagnose „HIV-positiv“ einen sofortigen Therapiebeginn (info 2012). Diese Empfehlung beruht allerdings nicht auf einer Verlängerung der Überlebenszeit oder dem verzögerten Beginn der AIDS Erkrankung (Cain, Robins et al. 2010; Collaboration 2011), sondern dient der Verminderung der Übertragungswahrscheinlichkeit. Denn Cohen et. al (2011) konnten in Ihrer Studie beweisen, dass das Risiko sexueller Übertragung der HIV Infektion durch eine adäquate antiretrovirale Therapie vermindert werden kann (Cohen, Chen et al. 2011). Daher empfehlen die US-amerikanischen Leitlinien seit Juli 2012 die Behandlung jedes HIV-positiven Menschen.

In jedem Fall wird sofort mit einer Therapie begonnen, wenn es zum Ausbruch einer AIDS definierenden Erkrankung kommt.

2.4.2 medikamentöse HIV-Therapie

Zur Therapie der HIV-Infektion hat sich seit 1997 das cART-Schema (combination antiretroviral therapy) durchgesetzt. Dies ist eine Kombination aus verschiedenen Medikamenten mehrerer Wirkstoffklassen:

1. Nukleosidische bzw. Nukleotidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTIs)
2. Nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTIs)
3. Protease-Inhibitoren (PIs)
4. Entry-Inhibitoren
5. Integrase Inhibitoren

NRTIs: waren die ersten Medikamente gegen die HIV-Infektion. Es sind falsche Bausteine für das Enzym „Reverse Transkriptase“. Durch den Einbau der falschen Nukleoside kommt es zum Kettenabbruch der Virus-DNA, so dass sie nicht mehr verwertet werden kann. Die unterschiedlichen Präparate haben unterschiedliche Bausteine, so dass sie kombiniert werden können, aber auch große Kreuzresistenzen provozieren. Als Nebenwirkungen dieser Medikamentengruppe sind Fettumverteilungsstörungen (Lipodystrophien), nüchtern Hyperglykämien und Hypercholesterinämien bekannt, wobei Frauen eher unter der Lypodystrophie leiden, die Männer eher ein erhöhtes Cholesterin aufweisen (Galli, Ridolfo et al. 2002). Desweiteren können NRTIs die mitochondriale DNA schädigen (Brinkman, Smeitink et al. 1999).

Bis 1996 war die Kombination aus zwei NRTIs Standard. Nach der Einführung der PIs 1996 wurden Mehrfachkombinationen Standard.

NNRTIs: Diese Wirkstoffgruppe wurde 1997 synthetisiert. Die Präparate greifen ebenfalls die Reverse-Transkriptase an, jedoch nicht, indem sie falsche Bausteine anbieten, sondern in dem das Enzym kompetitiv gehemmt wird.

Allerdings sind bei den NNRTIs schnelle Resistenzentwicklungen bekannt. Cunningham, Jourdain und Johnson konnten in ihren Studien bei HIV infizierten Müttern, die zur Übertragungsprophylaxe bei der Geburt einmalig einen NNRTI bekamen, bereits sechs Wochen nach der Einzeldosis Resistenzen von bis zu

40% nachweisen (Cunningham, Chaix et al. 2002; Jourdain, Ngo-Giang-Huong et al. 2004; Johnson, Li et al. 2005).

Als eine mögliche Therapie bietet sich eine Dreifachkombination von zwei NRTI und einem NNRTI (D'Aquila, Hughes et al. 1996; Torre, Tambini et al. 2001) an. Robbins et al. (2003) empfahlen, eine Kombination der Substanzen Ziduvodin, Lamivudin (beides NRTI) und Efavirenz (NNRTI), die heute noch eine gängige Ersttherapie ist, allerdings ist mittlerweile eine Kombination aus Tenofovir oder Kivexa mit Efavirenz erste Wahl (Robbins, De Gruttola et al. 2003).

Proteaseinhibitoren (PI): Diese Medikamente hemmen das HIV eigene Enzym „Protease“, welches die Proteine „pol“ und „gag“ voneinander trennt. Erst durch diesen Schritt entstehen infektiöse Viren. Jedoch ist eine alleinige Hemmung des Enzyms zur Therapie nicht ausreichend. Die beste Senkung von Morbidität und Mortalität erhält man durch eine Dreifachkombination aus zwei NRTIs und einem PI. Diese Therapie wurde 1998 zur Standardtherapie und als HAART-Schema (highly active anti retroviral therapy) bekannt (Hammer, Squires et al. 1997; Cameron, Heath Chiozzi et al. 1998). Die Kombination dieser Medikamente brachte zu Anfang allerdings nicht nur Vorteile; so kam es auch zu einer Potenzierung der Nebenwirkungen, was zu Therapiebeginn eine hohe Abbrecherquote nach sich zog (Youle 2007). Eine bessere Compliance wurde durch die sogenannte „Boosterung“ erreicht Durch die Einnahme des PIs Ritonavir wird ein Leberenzym blockiert, welches den Abbau der PIs verhindert; dadurch konnten wesentlich kleinere Tagesdosen bzw. weniger Applikationszeitpunkte gewählt werden (Kempf, Marsh et al. 1997; Youle 2007). Als wesentliche Nebenwirkungen wurden Lypodystrophie, Diabetes mellitus, QT-Verlängerungen, Torsade de pointes und vermindertes sexuelles Verlangen bis hin zur Impotenz bekannt (Schrooten, Colebunders et al. 2001; Nolan 2003; Anson, Weaver et al. 2005).

Leider wurden neben der guten Wirksamkeit der PIs auch viele Resistenzen bekannt, ein Problem, dass bei PIs der zweiten und dritten Generation seltener wurde (Kempf, Rode et al. 1998).

Entry-Inhibitoren: Dies ist eine heterogene Gruppe von Medikamenten, die als Attachment-Inhibitoren, als Korezeptorantagonisten (Alkhatib, Combadiere et al.

1996) oder als Fusionsinhibitoren (Root, Kay et al. 2001) wirken. Die Medikamente wirken bereits außerhalb der Zelle und verhindern so den Eintritt des Virus.

Integrase-Inhibitoren verhindern den Einbau des Virus in die Wirts-DNA.

2.4.3 Therapieerfolg

Als erster Therapieerfolg zählt der Anstieg der CD4+ Zellzahl. Dieser erfolgt in den ersten zwei bis drei Monaten sehr schnell und in den folgenden Monaten abhängig vom Alter der Patienten, der Dauer der Erkrankung sowie dem Ausgangswert der CD4+ Zellzahlen. Schließlich kann es entweder zu einem weiteren kontinuierlichen Anstieg oder zur Plateaubildung kommen (Kaufmann, Perrin et al. 2003; Kaufmann, Furrer et al. 2005; Mocroft, Phillips et al. 2007; Lok, Bosch et al. 2010).

Beim Anstieg der CD4+ Zellzahl muss auch immer mit einer paradoxen Reaktion gerechnet werden. Es gibt unter den Patienten sogenannte CD4+- „non-responder“, ihre CD4+ Zellzahl steigt nach Beginn der Therapie nicht, bei dieser speziellen Gruppe sollte immer parallel auch die Viruslast geprüft werden, da diese trotzdem absinken kann (Renaud, Katlama et al. 1999).

Auch bei denjenigen Patienten, deren CD4+ -Zellen ansteigen, werden nicht immer Normwerte erreicht, auch nach zehn Jahren nicht immer Zellzahlen von > 500/µl, insbesondere erreichen diejenigen die Grenze nicht, die bei Therapiebeginn nur eine CD4+ Zellzahl von <350/µl aufwiesen. Dabei wirken sich jüngeres Alter und frühzeitiger Therapiebeginn positiv aus (Smith, Aga et al. 2004; Kelley, Kitchen et al. 2009; Robbins, Spritzler et al. 2009). Dies wird auch nochmal in der Studie von Valdez et al. (2002) (Valdez, Connick et al. 2002) unterstrichen, die den Anstieg der CD 4+ Zellzahlen bei Patienten mit einer Ausgangszahl von 100-300/µl untersucht haben. Die Autoren fanden zwar einen signifikanten Anstieg der Zellen zu Beginn der Therapie, dieser setzte sich aber in den Jahren zwei und drei nach Therapiebeginn nicht fort. Rechnerisch wäre

eine Erholung des Immunsystems in etwa 7 Jahren möglich, daher stellen sich die Autoren die Frage, ob nicht ein früherer Therapiezeitpunkt angebracht wäre.

Als Verlaufsparameter werden meist die CD4+ Zellzahl/µl und die Viruslast verwendet, jedoch könnte bei Patienten mit einer CD4+ Zellzahl von >500/µl und einer Viruslast von <50 Kopien, die Kontrolle der Viruslast ausreichen, da die Kontrolle von nur einem Parameter kostengünstiger und ein Abfall der CD4+ Zellzahl <350/µl unwahrscheinlich ist (Phillips, Youle et al. 2002).

Die Viruslast, sollte innerhalb der ersten 16-24 Wochen auf <400 Kopien besser <50 Kopien/ml sinken. Dabei ist die Ausgangsviruslast entscheidend, je schneller sie sinkt, desto länger hält auch die Suppression an. Bei Patienten mit einer Ausgangsviruslast > 1 000 000 Kopien/ml ist ein Absenken nicht immer möglich, es kann sogar zu einer paradoxen immunologischen Reaktion und somit zu einem Abfall der CD4+ Zellen kommen. Daher sollte die Messgröße Kopien/ ml in den Zeitpunkt des Therapiebeginns mit eingerechnet werden (Powderly, Saag et al. 1999; Le Moing, Thiebaut et al. 2002).

2.4.4 Therapieziel

Die HIV-Infektion ist auch heute noch nicht eradizierbar, dennoch wird versucht, mit Hilfe der existierenden Medikamente eine normale Lebenserwartung zu erreichen.

Die „Ami Studie“ zeigt, dass HIV positive Patienten unter cART länger leben (ca. 11,8 Jahre). Durchschnittlich wurde 1996 noch eine Lebenserwartung von 10,5 Jahren angenommen, heute liegt diese bei durchschnittlich 22,5 Jahren nach Infektionsnachweis (Harrison, Song et al. 2010).

Eine dänische Studie zeigte sogar, dass die Lebenserwartung von HIV positiven, 25-jährigen Patienten in der Zeit zwischen 2000-2005 unter antiretroviraler Therapie von ursprünglich angenommenen 19,9 Jahren auf 32,5 Jahre und ohne zusätzliche HCV Infektion sogar auf 38,9 Jahre angestiegen war. Im Vergleich dazu hat ein HIV-negativer, 25 jähriger Mensch allerdings eine durchschnittliche Lebenserwartung von etwa 51,1 Jahren (Lohse, Hansen et al. 2007).

Abschließend lässt sich sagen, je eher mit einer Therapie begonnen wird, desto höher ist die Lebenserwartung und desto besser lässt sich der Immunstatus stabilisieren. Dennoch müssen die Nebenwirkungen der Therapie bedacht werden; im Einzelfall muss eine Therapieanpassung erfolgen. Langzeitstudien, ob eine Therapie bei einer CD4 Zellzahl von 350/µl oder bei >500/µl beginnen sollte, werden zur Zeit durchgeführt (Hill and Pozniak 2010).

2.5 Die HIV assoziierte Demenz

Bei 30% bis 50% der Patienten zeigt sich im Verlauf der HIV-Infektion eine Virus-assoziierte Demenz. Dabei kommt es zu einem Absterben der Neurone im Gehirn, dies geschieht auch bei lokal relativ geringer oder gar nicht nachweisbarer Viruslast. Wahrscheinlich gelangt das Virus über das Blut mit Hilfe der Monozyten als „trojanisches Pferd“ ins Gehirn. Es wird von einer ständigen Reinfektion der ortständigen Mikroglia ausgegangen. Es kommt zur Ausschüttung von Cyto- und Chemokinen, was letztendlich zu Apoptose infizierter Zellen führt (Gonzalez Scarano 1998; McArthur 2004).

Die Patienten verlieren dabei ihre kognitiven und motorischen Fähigkeiten (McCutchan, Wu et al. 2007). Allgemein wird dies als „HIV-associated neurocognitive disorder“ (HAND) bezeichnet. Seit 2007 wird „HAND“ in die Untergruppen asymptomatic neurocognitive impairment (ANI), mild neurocognitive disorder (MNCD) und HIV-associated dementia (HAD) eingeteilt. Die Diagnose „HAND“ wird neuropsychologisch gestellt, ihre Einteilung erfolgt nach der Klassifikation von Antinori (Antinori, Arendt et al. 2007):

1. „Asymptomatic HIV- associated neuro-cognitve impairment (ANI)“, HIV-assoziiertes, neuropsychologisches Defizit (ANPD): der Patient hat keine subjektiven Einschränkungen, erzielt aber in mindestens zwei von mindestens fünf neuropsychologischen Tests pathologische Ergebnisse außerhalb der einfachen Standardabweichung.
2. „Mild HIV-associated, neuro-cognitive disorder (MNCD)“, HIV-assoziiertes, mildes, neurokognitives Defizit (MNCD): Der Patient hat auch subjektiv das Gefühl der Einschränkung bei der Informationsverarbeitung und komplizierten Alltagsanforderungen. Bei den neuropsychologischen Tests erreicht er ebenfalls in mindestens zwei von mindestens fünf pathologische Ergebnisse außerhalb der einfachen Standardabweichung.
3. HIV-associated dementia (HAD), HIV-assoziierte Demenz: Der Patient ist subjektiv und objektiv betrachtet nicht mehr in der Lage, seinen Alltag zu bewältigen. Bei den neuropsychologischen Tests hat er in mindestens

zwei von mindestens fünf Tests pathologische Ergebnisse außerhalb der zweifachen Standardabweichung (Arendt and Nolting 2008).

Sobald erste Anzeichen cognitiver Defizite auftreten, sollte zwingend mit der cART begonnen werden (Zirulnik 2008). Die HAD ist mit einem frühzeitigen Tod assoziiert (Sevigny, Albert et al. 2007).

Diagnostisch wichtig ist die Untersuchung der Patienten auf depressive Verstimmungen, da diese oft zu einer scheinbaren neurokognitiven Dysfunktion führen („Pseudo-Demenz“). Wird die HAD zu einem sehr frühen Zeitpunkt festgestellt, ist sie noch nach bis zu einem Jahr reversibel (Antinori, Arendt et al. 2007).

Die Diagnose „HAD“ wird – wie oben gesagt – neuropsychologisch gestellt. Dabei müssen Alter, sozialer Hintergrund und Herkunft der Patienten berücksichtigt werden, da es sonst zu Fehleinschätzungen kommen kann (Grant 2008).

2.6 Zielsetzung der Arbeit

Heaton et al. verglichen in ihrer Studie von 2010 die Prävalenz der HAD in der Zeit vor und während der cART. Dabei stellten sie fest, dass es in der Inzidenz der HAD keinen signifikanten Unterschied gibt, die HAD aber schwerer und häufiger auftritt, je stärker das Immunsystem geschwächt und je stärker die Kompromitierung der CD4+ Zellen ist (Heaton, Clifford et al. 2010).

Die vorliegende Arbeit wird an diesem Punkt ansetzen und HIV-positive Patienten mit unterschiedlichem Immunstatus zu Therapiebeginn im Verlauf zu vergleichen, um festzustellen, ob nicht eine Therapie oberhalb von 500/µl CD4 Zellen aufgenommen werden sollte, um das Auftreten neuro-cognitiver Defizite zu vermeiden.

Die Therapie der neuro-cognitiven Defizite besteht derzeit in einer konsequenten cART mit liquorgängigen Medikamenten, um auch im Liquor eine Viruslast unter der Nachweisgrenze zu erreichen (Gonzalez Scarano 1998).

2.7 Überblick über die aktuelle Studienlage

Um die vorliegende Studie in die aktuelle Studienlage einordnen zu können, folgt eine Übersicht, der bisher zum Thema entstandenen Studien (Tabelle 4).

Tabelle 4: Vergleich der aktuellen Studienlage:

Titel	Autor	Jahr	Aufbau	Ergebnis
Nadir CD4 Cell Count Predicts Neurocognitive Impairment in HIV-Infected Patients	Jose A. Muñoz-Moreno	2008	Einteilung in zwei Gruppen <200 CD4+ Zellen/µl und >201 Zellen/µl; Ausschluss aller Patienten mit	Nicht signifikant; aber die Individuen mit einer geringeren Zellzahl/µl bei Therapiebeginn hatten eine höhere Wahrscheinlichkeit für HIV-assoziierte

			opportunistisch-en Infektionen des ZNS	neurocognitive Defizite (Jose A. Muñoz-Moreno 2008)
Neurocognitive functioning in a Romanian cohort of young adults with parenterally-acquired HIV-infection during childhood	Luminita Ene	2014	Verleich von HIV- und HIV+ gleichaltrigen, sozioöko-nomisch ähnlichen Individuen, alle HIV+ Kinder waren unter Therapie, Ausschluss aller Patienten mit opportunistischen Infektionen des ZNS	Kinder, die HIV+ waren gaben eher kognitive Probleme an, Kinder mit einer geringeren CD4+ Nadir gaben eher kognitive Problem an. Es ergab sich kein Unterschied bei Kindern, die unterschiedlich lange unter Therapie waren. (Ene L 2014)
Strategic timing of antiretroviral treatment	läuft seit 2011		Therapierte und Therapienaive HIV+ Individuen werden in verschiedenen Medizinischen Studien miteinander verglichen	Letzte Aktualisierung Mai 2015: allen Patienten wird ab sofort eine Therapie angeboten, da die Wahrscheinlichkeit von HIV assoziierten Erkrankungen bei nicht therapierten

				auch mit höhere CD4+ Nadir signifikant erhöht ist.((NIAID) 2015)

Insgesamt gibt es lediglich die Studie von Jose Muñoz-Moreno, welche als Vergleich dienen kann. Nach Beginn der START –Studie in 2011 wurden keine weiteren Studien zu diesem Thema begonnen.

3 Methodik

3.1 Erhebung der Patientendaten

In der Patientendatenbank der HIV-Ambulanz der neurologischen Klinik der Universität Düsseldorf befinden sich derzeit 4495 Patienten (Stand 20.12.2013). Diese werden in regelmäßigen Abständen (ein- bis zweimal jährlich) auf motorische und kognitive Veränderungen getestet. Dabei wird die aktuelle CD4+ -Zellzahl und die Plasmaviruslast bestimmt, außerdem werden motorische und kognitive Tests durchgeführt.

Von diesem Patientenkollektiv eigneten sich 813 Patienten für die vorliegende Studie. Die CD4+ -Zellzahl zu Beginn der Therapie musste bekannt sein. Der Therapiebeginn musste in der cART-Ära – also nach 1996 – liegen. Das längste Follow up liegt daher bis zum Ende der vorliegenden Studie bei 17 Jahren. Die Zeitspanne bis zur Erstmanifestation einer neurcognitiven Veränderung ist jeweils als Follow up in Jahren angegeben. Des Weiteren mussten die Patienten vor Beginn der Studie therapienaiv sein. Um eine Beeinflussung und Verfälschung der Studie opportunistische Erkrankungen des ZNS (zentrales Nervensystem) zu verhindern, wurden alle Patienten ausgeschlossen, die eine cerebrale opportunistische Erkrankung hatten.

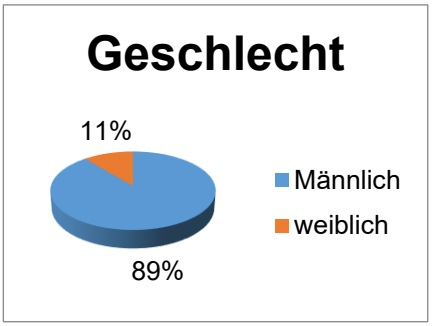

Abbildung 2: Geschlechtsverteilung der Gesamtkohorte

Von den 813 Patienten waren 90 weiblich und 723 Männlich. Dies entspricht einem prozentualen Verhältnis von 11%: 89% und somit in etwa dem der Verteilung im Gesamtkollektiv (Abb. 2).

Im Mittel waren die Patienten 44,62 Jahre alt, was sich in der grafischen Darstellung der Altersverteilung der Kohorte widerspiegelt. Aus Übersichtsgründen wurden die Patienten in Altersgruppen zusammengefasst. Diese umfassen jeweils 10 Jahre. Es gab keine Patienten unter 20 Jahre, der älteste Patient war 72 Jahre alt. Die Hauptaltersgruppen werden von den Patienten von 40-49 Jahren mit 320 gebildet. Etwa 200 Patienten

befinden sich jeweils in den Gruppen zwischen 30-39 und 50-59 Jahren (30-39 Jahre 198 und 200 Patienten 50-59 Jahre) (Abb. 3).

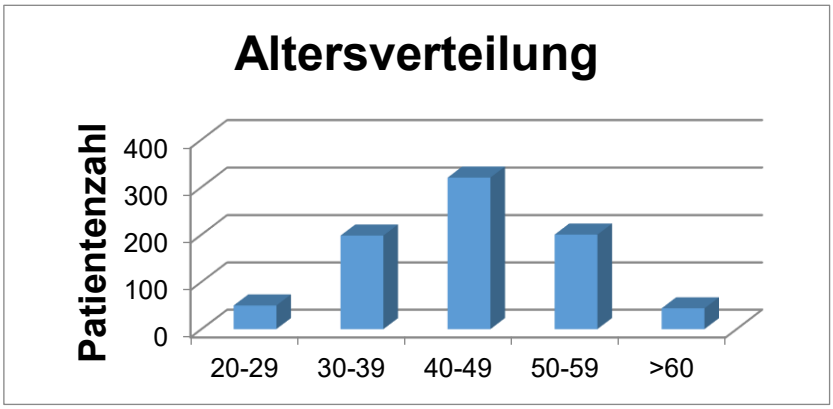

Abbildung 3: Altersstruktur der Gesamtkohorte

Alle Patienten waren nach der CDC-Klassifikation von 1993 eingestuft, wobei etwa zwei Drittel der Patienten (459) in das Stadium C3 eingeordnet werden müssen. 14,92% werden in Stadium A (121), 21,33% in B (173) und die verbleibenden 2,7% in die übrigen C Stadien C1 und C2 eingeordnet. Da die Einteilung unter anderem von der Zahl der CD 4+ Zellen abhängt, spiegelt auch dieses Diagramm in etwa die Verteilung der Gesamtkohorte auf die Untergruppen wider (Abb. 4). Es muss jedoch beachtet werden, dass die CDC Einteilung immer den

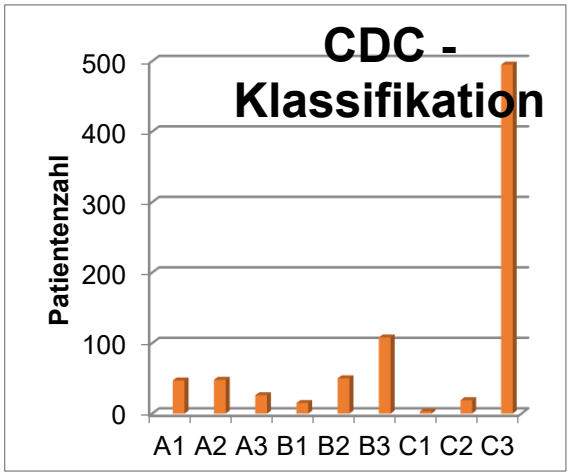

Abbildung 5: Verteilung der Kohorte in der CDC- Klassifikation

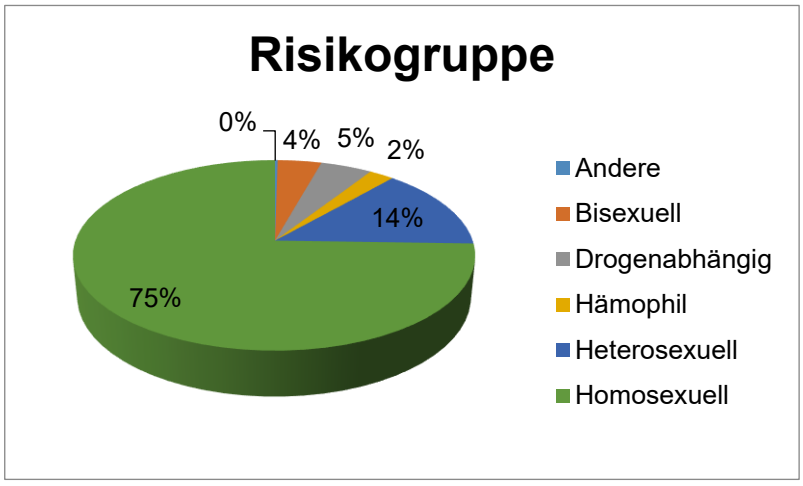

Abbildung 4: Hauptbetroffeneneinteilung der Gesamtkohorte

schlechtesten Stand zeigt.

Des Weiteren erfolgte eine Einteilung der Patienten nach Hauptbetroffenen-gruppen (Abb. 5).

Die Gesamtkohorte wurde anschließend für die Untersuchung in drei Gruppen, gemäß der CD 4+ Zellzahl/µl zu Beginn der Therapie eingeteilt. In die erste Gruppe wurden alle Patienten eingeschlossen, deren CD 4+ Zahl zu Beginn kleiner oder gleich 250 Zellen/µl war, die zweite Gruppe schloss alle Patienten mit einer Zellzahl von 251-500 Zellen/µl ein. Die Patienten, deren CD4 Zahl vor Beginn der Therapie noch über 500 Zellen/µl war, wurden in Gruppe drei zusammengefasst (Abb. 6).

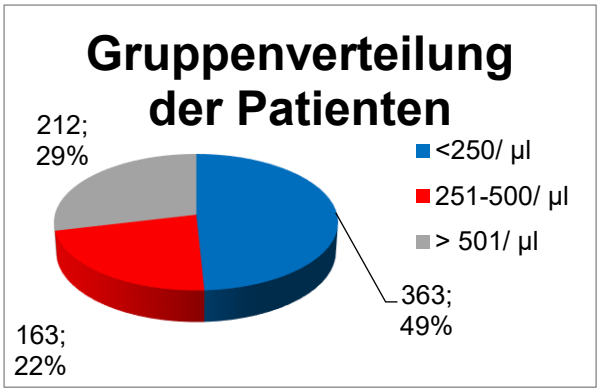

Abbildung 6: Verhältnis der Gruppen

Das Geschlechterverhältnis entsprach in den einzelnen Gruppen in etwa dem der Gesamtkohorte, wobei die männlichen Patienten in allen Gruppen den größten Anteil hatten. Im Verhältnis waren die Gruppen im Bezug auf die Geschlechterverteilung aber vergleichbar (Abb. 7).

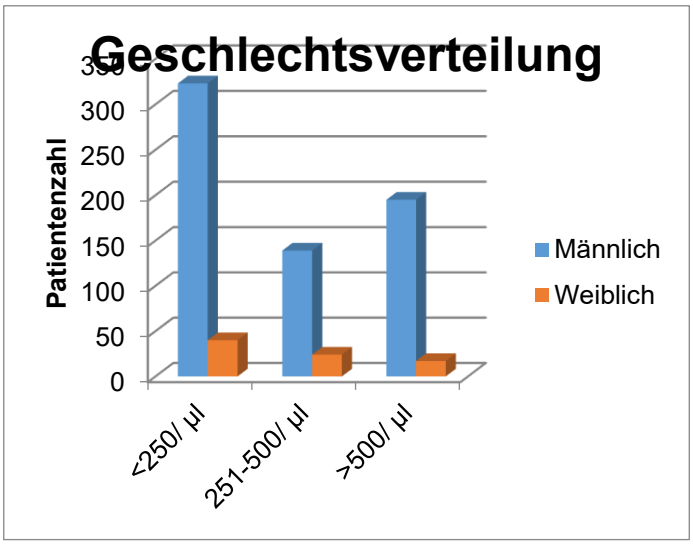

Abbildung 7: Geschlechtsverteilung in den Gruppen

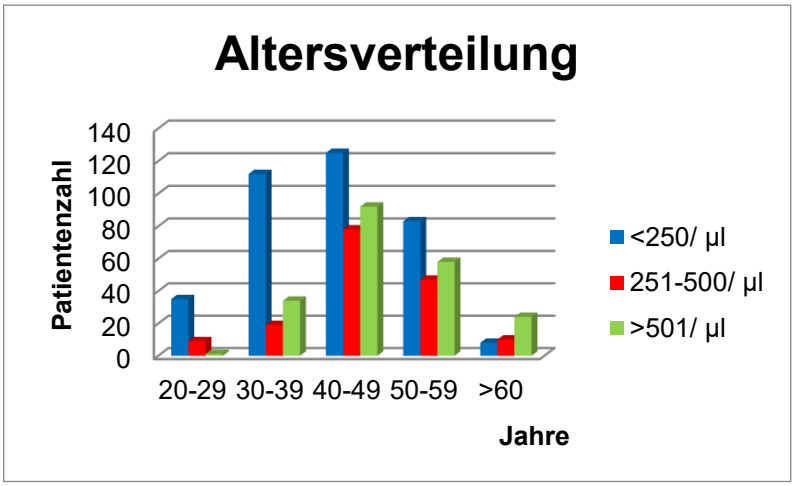

Abbildung 8: Altersverteilung in den Gruppen

Die Altersverteilung in den einzelnen Gruppen, zeigt jeweils ein Maximum bei den 40-49 jährigen. In der Grafik wird aber deutlich, dass auch hier die Gruppen vergleichsweise homogen sind. Eine Ausnahme bildet die Gruppe der 30-39 jährigen, in der sich deutlich mehr Patienten mit einer CD4+ Zahl von <250 Zellen/µl befinden (Abb. 8)

Bei der Einordnung in Hauptbetroffenengruppen, entsprachen sich die Unterkohorten ebenfalls (Abb. 9)

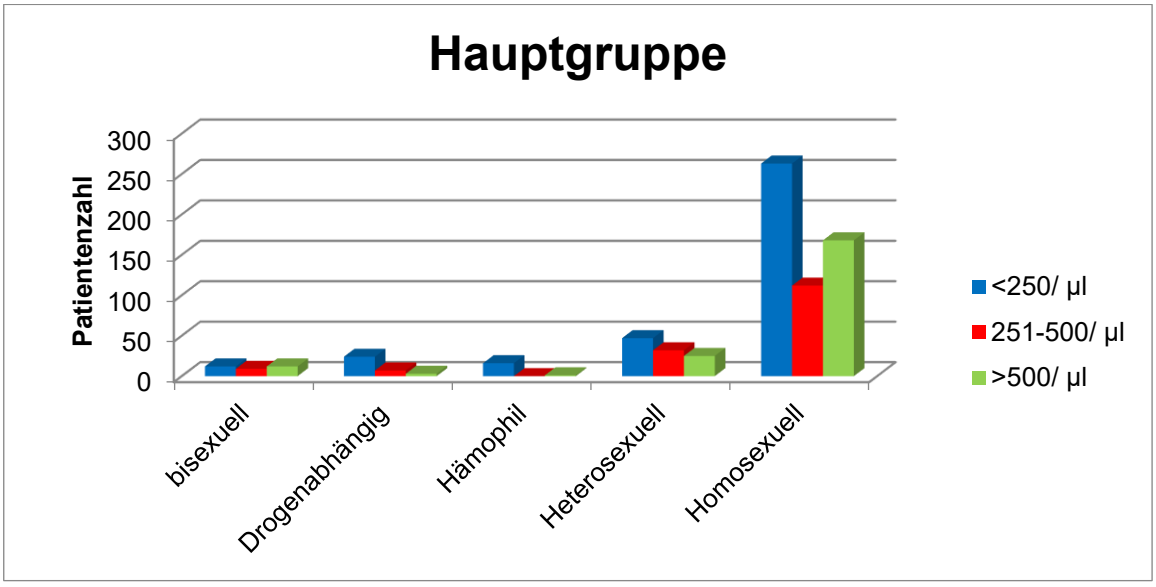

Abbildung 9: Hauptgruppenverteilung innerhalb der Gruppen

Als letzter Vergleichspunkt wurde die CDC-Klassifikation herangezogen. Hier musste darauf geachtet werden, dass ebenfalls eine Homogenität unter den Gruppen herrschte. An der unten stehenden Abbildung fällt auf, dass es eine

Gewichtung zugunsten der CDC C3 Patienten in der Gruppe der Patienten mit <250 CD4+ Zellen/µl gibt (Abb. 10).

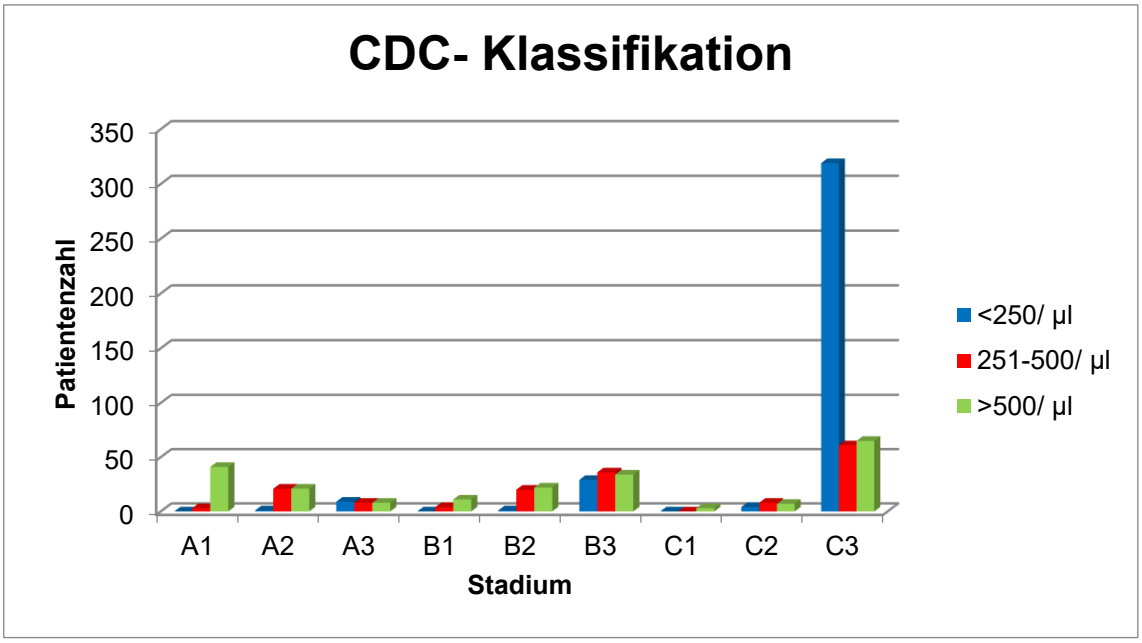

Abbildung 10: CDC- Klassifikationen innerhalb der Gruppen

3.2 kognitive Tests

3.2.1 Trail-Making-Test

3.2.1.1 Teil A

Den Patienten wurde der Test zunächst an Hand eines Übungsblattes erklärt. Auf diesem waren die Zahlen 1-8 abgedruckt. Es wurde gezeigt, dass die Zahlen in aufsteigender Reihenfolge von 1-8 auf dem Übungsblatt bzw. von 1-25 auf dem Testblatt in aufsteigender Reihenfolge zu verbinden waren. Der Stift durfte dabei nicht abgesetzt werden (Abb. 11).

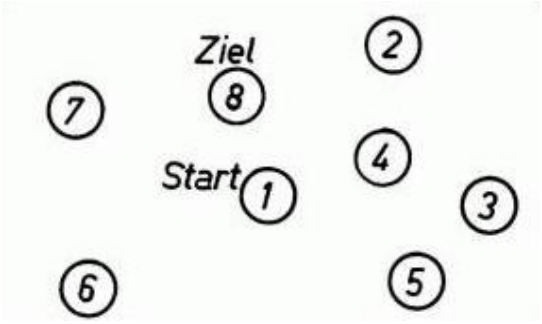

Abbildung 11: Übungsblatt Trail-Making-Test Teil A

Wenn der Patient das Übungsblatt verstanden hatte, wurde ihm das Testblatt vorgelegt. Auf diesem befanden sich die Zahlen von 1-25, die er in aufsteigender Reihenfolge verbinden sollte. Dabei durfte er den Stift nicht absetzten. Als Tipp wurde hinzugefügt, dass sich die Verbindungslinien nicht überkreuzen. Während der Dauer der Übung wurde die Zeit mit einer Stoppuhr sekundengenau festgehalten.

Sollte der Patient beim Verbinden einen Fehler gemacht haben, wurde er sofort darauf hingewiesen. Er setzte den Test vom Fehler aus fort. Zusätzliche Zeit, im Sinne von Strafsekunden, wurde nicht berechnet. Der Test wurde nach drei Minuten abgebrochen, wenn der Patient es bis dahin nicht geschafft hatte, alle Zahlen in der korrekten Reihenfolge zu verbinden.

Im Anschluss wurde die gestoppte Zeit mit einer Auswertungstabelle ausgewertet (Tabelle 5).(Tombaugh 2004)

Tabelle 5 TMT 1 Auswertung

%	20+	40+	50+	60+	70+	Jahre
90	21	27	25	29	38	Sekunden
75	26	28	29	35	54	Sekunden
50	32	34	38	48	80	Sekunden
25	42	45	49	67	105	Sekunden
10	50	59	67	104	168	Sekunden

Ab einem erreichten Wert von 10% oder kleiner wurden die Patienten als pathologisch eingeschätzt.

3.2.1.2 Teil B

Dem Patienten wurde der Test zunächst anhand eines Übungsblattes erklärt. Auf diesem waren die Zahlen 1-4 sowie die Buchstaben A-D abgedruckt. Es wurde gezeigt, dass die Zahlen und Buchstaben in aufsteigender Reihenfolge, sprich 1-A-2-B-3-C-4-D auf dem Übungsblatt bzw. die Zahlen 1-13 und die Buchstaben A-L auf dem Testblatt in aufsteigender Reihenfolge zu verbinden waren. Dabei durfte der Stift nicht abgesetzt werden (Abb. 12).

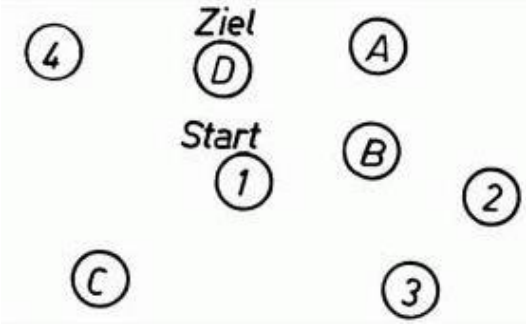

Abbildung 12: Übungsblatt: Trail-Making-Test Teil B

Wenn der Patient das Übungsblatt verstanden hatte, wurde ihm das Testblatt vorgelegt. Auf diesem befanden sich die Zahlen von 1-13 sowie die Buchstaben von A-L, die er in aufsteigender Reihenfolge, im Wechsel von Zahlen und Buchstaben verbinden sollte. Dabei durfte er den Stift nicht absetzten. Als Tipp wurde hinzugefügt, dass sich die Verbindungslinien nicht überkreuzen und der letzte Punkt an der 13 - einer Zahl - ist, es folgt also kein weiterer Buchstabe. Während der Dauer der Übung wurde die Zeit mit einer Stoppuhr sekundengenau festgehalten.

Sollte der Patient beim Verbinden einen Fehler gemacht haben, wurde er sofort darauf hingewiesen. Er setzte den Test vom Fehler aus fort. Zusätzliche Zeit wurde nicht berechnet. Der Test wurde nach fünf Minuten abgebrochen, wenn

der Patient es bis dahin nicht geschafft hatte, alle Zahlen in der korrekten Reihenfolge zu verbinden.

Im Anschluss wurde die gestoppte Zeit mit einer Auswertungstabelle ausgewertet. Als pathologisch wurde der Patient bei einem erreichten Wert unter 10% eingestuft (Tabelle 6). (Tombaugh 2004)

Tabelle 6: TMT 2 Auswertungstabelle

%	20+	40+	50+	60+	70+	Jahre
90	45	49	55	64	79	Sekunden
75	55	57	75	89	132	Sekunden
50	69	78	98	119	196	Sekunden
25	94	100	135	172	292	Sekunden
10	129	151	177	282	450	Sekunden

3.2.2 digit symbol test

Beim Digit Symbol Test wurde dem Patienten ein Testblatt vorgelegt. In der ersten Zeile befanden sich Kästchen mit den Zahlen 1-9. Unter den Zahlen befand sich jeweils ein Symbol.

In den nächsten Zeilen folgte jeweils ein Kästchen mit einer Zahl und darunter ein leeres Kästchen. In die leeren Kästchen sollte der Patient die Symbole den Zahlen zuordnen.

Die ersten sieben Kästchen dienten dem Patienten zur Übung, dabei wurde die Zeit nicht gestoppt. Im Anschluss sollte er während der Dauer von 90 Sekunden so viele Felder wie möglich mit den korrekten Symbolen ergänzen. Dabei mussten die Felder nacheinander bearbeitet werden. Es war beispielsweise nicht erlaubt zunächst allen „1“ das zugehörige Symbol zuzuordnen.

Nach 90 Sekunden wurde der Test gestoppt. Die korrekt zugeordneten Symbole wurden gezählt und die Anzahl in Verbindung mit dem Alter des Patienten an Hand einer Tabelle ausgewertet (Tabelle 7).

Tabelle 7: Digit Symbol Test: Auswertung

18-19	20-24	25-34	35-44	45-54	55-64	65-69	70-74	Jahre	
								Hawie	PR
0-7	0-9	0-4	0-4	0-4	0-3	0-3	0	1	<1
8-14	10-14	5-11	5-10	5-12	4-11	4-8	1	2	<1
15-20	15-23	12-23	11-18	13-16	12-15	9-11	2-4	3	1
21-26	24-28	24-28	19-26	17-20	16-18	12-15	5-7	4	2
27-32	29-33	29-33	27-30	21-24	19-22	16-18	8-11	5	5
33-37	34-38	34-38	31-34	25-28	23-25	19-22	12-14	6	9
38-43	39-42	39-42	35-38	29-31	26-29	23-25	15-18	7	16
44-48	43-48	43-46	39-42	32-35	30-32	26-28	19-21	8	25
49-54	49-52	47-50	43-46	36-39	33-36	29-32	22-24	9	37
55-59	53-57	51-54	47-50	40-42	37-39	33-35	25-28	10	50
60-65	58-61	55-58	51-54	43-46	40-43	36-39	29-31	11	63
66-69	62-66	59-62	55-58	47-50	44-47	40-42	32-35	12	75
70-71	67-71	63-66	59-62	51-54	48-50	43-46	36-38	13	84
72-74	72-76	67-70	63-66	55-57	51-54	47-49	39-42	14	91
75-77	77-80	71-74	67-70	58-61	55-57	50-53	43-45	15	95
78-79	81-85	75-78	71-74	62-65	58-61	54-56	46-49	16	98
80-82	86-90	79-82	75-78	66-68	62-64	57-60	50-52	17	99
83-85	91-92	83-86	79-82	69-71	65-68	61-63	53-56	18	>99
86-93	93	87-93	83-93	72-93	69-93	64-93	57-93	19	>99

Ab einem Prozentrang von ≤16% wurde der Patient als pathologisch gewertet. Zusätzlich zum Prozentrang wurde die Ergebnisskala des Hawie (Hamburg-Wechsler-Intelligenstest für Erwachsene) notiert (Wechsler 1956).

3.2.3 Grooved Pegboard Test

Beim Grooved Pegboard Test handelt es sich um einen Steckkasten, in den der Patient 25 Metallstäbchen stecken muss (Abb. 13). Er durfte dabei nur jeweils eine Hand benutzen, ohne die andere zur Hilfe zu nehmen. Begonnen wurde jeweils mit der dominanten Hand. Die Reihenfolge, in der die Stifte in den Steckkasten gesetzt wurden, war dabei beliebig. Die Schwierigkeit bestand darin, dass die Stifte nicht rund, sondern T-förmig sind und die Bohrungen die Richtung wechseln. So dass der Stift evtl. noch in der Hand gedreht werden muss.

Abbildung 13: grooved pegboard

Bei diesem Test wurde ebenfalls die Zeit gestoppt und in Kombination mit dem Alter anhand einer Tabelle ausgewertet. Ab einer Abweichung von über 2 Standardabweichungen (SD) zur Normalbevölkerung galt das Testergebnis als pathologisch (Tabelle 8) (Ruff and Parker 1993).

Tabelle 8: Peak Bord Test: Auswertung

	Dominate Hand			Non Dominant Hand			
Jahre	In mean	1 SD	2 SD	In mean	1 SD	2 SD	
15-19	66,05			70,50			Sek.
20-29	63,40			69,10			Sek.
30-39	62,05	71,35	79,75	67,15	79,35	91,55	Sek.
40-49	63,50	70,70	77,90	69,05	78,85	88,65	Sek.
50-59	68,10	75,52	86,94	74,70	84,21	95,72	Sek.
60+	82,70	101,40	120,18	87,95	114,15	140,85	Sek.

3.2.4 Regensburger Wortflüssigkeitstest

3.2.4.1 fomallexikalische Flüssigkeit

Bei diesem Test wurde der Patient dazu aufgefordert, in zwei Minuten alle Wörter zu nennen, die mit dem Buchstaben „S“ beginnen. Nicht erlaubt waren, Städte, Länder, Eigennamen sowie Wortreihen. Dies wurde dem Patienten anhand von Beispielen erläutert. Hatte er dies verstanden, wurde die Zeit gestoppt und die Wörter wurden getrennt, nach der in den ersten und den in der zweiten Minute benannten, notiert.

Anschließend wurden die Wörter zusammengezählt und in Verbindung mit Alter und Geschlecht anhand einer Tabelle ausgewertet (Tabellen 9 und 10). Wurde der Test schlechter als mit dem Prozentrang 16% abgeschlossen, galt er als pathologisch. Entscheidend für die Wertung war die Gesamtsumme aus 1. und 2. Minute (Wechsler 1956).

Tabelle 9: S-Wörter Frauen: Auswertung

1. Minute						2. Minute				
Altersgruppen						Altersgruppen				
18-29	30-41	42-53	54-65	>65	PR	18-29	30-41	42-53	54-65	>65
11	11	10	10	4	10	17	18	14	16	7
13	12	10	11	4	16	19	20	16	18	9
14	13	11	12	6	25	22	21	17	20	10
17	16	14	15	11	50	29	25	22	24	16
20	20	18	18	15	75	32	30	27	29	24
21	22	19	18	17	84	34	33	29	30	28
22	23	21	21	19	90	35	37	33	32	30

Tabelle 10: S-Wörter Männer: Auswertung

1. Minute						2. Minute				
Altersgruppen						Altersgruppen				
18-29	30-41	42-53	54-65	>65	PR	18-29	30-41	42-53	54-65	>65
9	12	9	8	6	10	15	17	16	10	9
11	13	11	9	6	16	16	20	17	13	110
12	14	12	10	8	25	19	22	19	15	12
16	16	15	13	10	50	25	26	26	21	18
19	19	20	16	13	75	32	31	33	26	25
22	21	22	18	17	84	33	33	35	30	25
24	23	24	20	19	90	35	34	38	37	30

3.2.4.2 semantisch- kategorielle Flüssigkeit

Bei diesem Test wurde der Patient dazu aufgefordert, in zwei Minuten alle Vornamen zu nennen, gleich mit welchem Buchstaben sie beginnen. Die Zeit wurde gestoppt und die Namen wurden getrennt nach den in der ersten und zweiten Minute benannten, notiert.

Anschließend wurde die Anzahl der Namen gezählt und in Verbindung mit dem Alter und dem Geschlecht anhand einer Tabelle ausgewertet. Ein Ergebnis schlechter als 16% der Normalbevölkerung galt als pathologisch. Entscheidend für die Wertung war die Gesamtsumme aus 1. und 2. Minute (Tabellen 11 und 12) (Wechsler 1956).

Tabelle 11: Vornamen, Frauen: Auswertung

1. Minute						2. Minute				
Altersgruppen						Altersgruppen				
18-29	30-41	42-53	54-65	>65	PR	18-29	30-41	42-53	54-65	>65
19	19	17	16	7	10	33	33	26	28	14
22	21	18	18	11	16	35	34	30	29	18
22	21	21	19	12	25	38	36	33	32	22
25	27	24	22	16	50	42	42	38	35	28
31	30	29	25	23	75	52	48	45	39	32
33	31	30	28	24	84	56	50	49	44	40
35	33	31	29	24	90	60	53	50	46	44

Tabelle 12: Vornamen, Männer: Auswertung

1. Minute						2. Minute				
Altersgruppen						Altersgruppen				
18-29	30-41	42-53	54-65	>65	PR	18-29	30-41	42-53	54-65	>65
18	17	15	15	6	10	28	29	28	25	12
19	17	16	16	8	16	29	29	28	27	15
20	19	17	17	12	25	32	31	29	29	18
23	24	20	20	18	50	36	37	34	33	27
28	27	23	21	23	75	43	42	38	36	38
30	29	24	24	24	84	44	46	41	38	39
32	30	27	26	24	90	46	48	44	39	41

3.3 motorische Tests

3.3.1 most rapid voluntary isometric index finger extensions (MRC) = schnellstmögliche, isometrische Zeigefinger-Extensionen

Der Patient wurde aufgefordert, Kopfhörer aufzusetzen und zunächst seinen rechten Zeigefinger bis zum zweiten Fingerglied in einen Plastikring zu stecken. Dieser wurde in der Größe dem Finger des Patienten angepasst, so dass der Ring eng am Finger anlag. An den Ring war ein Kraftmesser angeschlossen (Abb. 14).

Abbildung 14: most rapid voluntary isometric index finger extension

Der Patient wurde aufgefordert, den Zeigefinger so schnell und kräftig wie möglich nach oben zu bewegen, sobald er über die Kopfhörer ein akustisches Signal hörte. Anschließend sollte der Finger in die Ausgangsposition zurückbewegt werden.

Das Signal dauerte 50ms an und wurde in unregelmäßiger Reihenfolge 15-mal abgespielt und mit 1 kHz am PC aufgezeichnet, so wie im Anschluss „offline“ analysiert.

Am PC wurde anhand der sinusförmigen Kurven die Reaktionszeit (RT) ermittelt. Dies ist die Zeitspanne, die der Patient vom Beginn des Signals bis zur Reaktion benötigt. Außerdem wurde die Kontraktionszeit (CT) gemessen: (Dauer vom Beginn der Kontraktion bis zu ihrer maximalen Ausprägung) Ebenso wurden die Kraftamplitude und die Geschwindigkeit des Spannungsanstiegs (Quotient aus Kraftamplitude und CT) berechnet (Tabelle 13).

Auswertung:

Tabelle 13: MRC Auswertung

	Mittelwert	1 SD
RT rechts (msec)	146,9 ±	> 171,9
RT links (msec)	147,4 ±	>173,3
CT rechts (msec)	115,4 ±	>135,4
CT links (msec)	119,6 ±	>141,7

3.4 statistische Auswertung

Die statistische Auswertung wurde mit dem handelsüblichen Programm IBM - SPSS 20 durchgeführt. Es wurden Pearsonsche Korrelationen benutzt: diese Korrelationskoeffizienten beschreiben den linearen Zusammenhang zweier Variablen. In der vorliegenden Studie wurden damit die Zusammenhänge von HIV-assoziierter Demenz und Alter der Patienten, Erkrankungsdauer und die Zahl der CD4+ Zellen/ µl Blut analysiert. Die Werte sind dimensionslos und liegen zwischen -1 und +1. Dabei bedeutet -1 eine negative und +1 eine positive Korrelation. Ein Wert von 0 bedeutet keine lineare Korrelation. Alle dargestellten Ergebnisse sind als Mittelwerte angegeben. Zum Vergleich wurden Mittelwertvergleiche und Kreuztabellen angewendet, die allgemeinen Varianzanalysen erfolgen als ANOVA.

3.5 Ethikvotum

Aktenzeichen des Ethikvotums: 3666

4 Ergebnisse

4.1 Zeitpunkt der Entstehung der HIV- assoziierten Demenz und ihrer Vorstufen

In der ersten Analyse der Gesamtkohorte unterteilt in drei Gruppen nach CD4+ Zellzahl/ µl, wurde die früheste Veränderung von einem in Bezug auf dementielle Veränderungen gesunden zum pathologisch veränderten Patienten gemacht. Die Beobachtung begann jeweils nach Bekanntwerden der HIV-Infektion. Im Durchschnitt erkrankten die Patienten mit einer CD4+ Zellzahl von <250/µl nach etwa 4 Jahren (4,14), die Patienten mit einer höheren CD4+ Zellzahl erkrankten nach etwa 5 Jahren (251-500/µl), nach 5,26 Jahren, diejenigen mit einer CD4+ Zellzahl >501/µl nach 5,35 Jahren (Abb. 15).

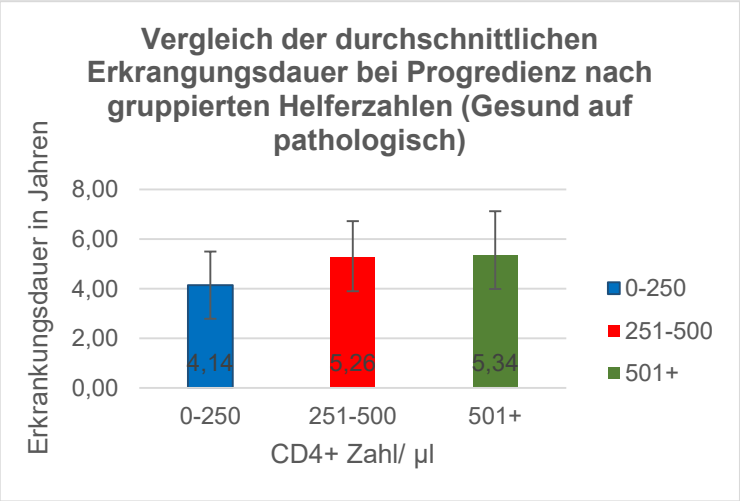

Abbildung 15: Durchschnittliche Erkrankungsdauer

Die Analyse lässt darauf schließen, dass Patienten mit einer geringeren CD4+ Zellzahl/ µl im Durchschnitt etwa ein Jahr eher auffallen als die Patienten mit einer CD4+ Zahl >251 Zellen/µl.

4.2 Progressionstendenzen von „ANI“

Im weiteren Verlauf der Studie wurde die Progression der neurokognitiven Defizite in Abhängigkeit von der CD4+ Zellzahl/µl betrachtet. Bei der Progression müssen die Patienten nicht in jede Unterstufe eingruppiert werden. Es ist ebenso möglich, von der Unterstufe asymptomatischer neurokognitiver Defizite (ANI) direkt eine HIV assoziierte Demenz zu entwickeln, ohne zuvor in die

Zwischenstufe mittlerer neurokognitiver Defizite (MNCD) eingruppiert worden zu sein.

Die folgenden Diagramme (Abb. 16, Abb. 17) zeigen die Progression von „ANI“; zu einem „MNCD“ sowie von „ANI“ zu „HAD“.

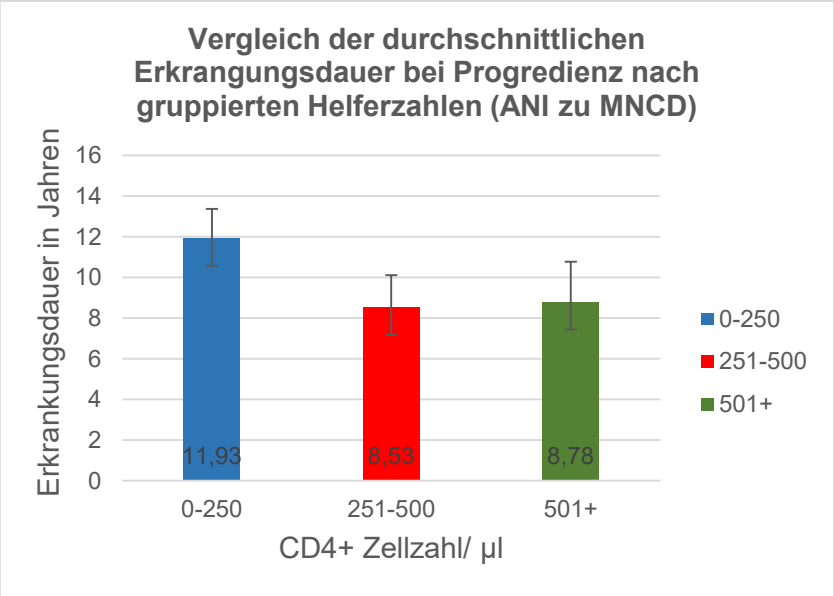

Abbildung 16: Vergleich der Progredienz ANI-MNCD

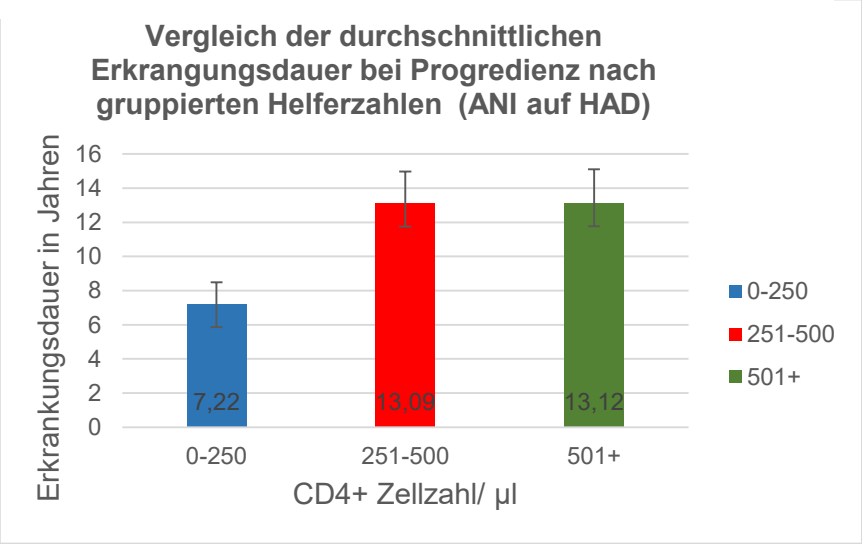

Abbildung 17: Vergleich der Progredienz ANI-HAD

Ein Teil der Patienten, die mit einer CD4+ Zellzahl von <250/µl „ANI“ entwickelten, blieben bis zu 12 Jahren auf diesem Niveau, ehe eine Verschlechterung im Sinne eines „MNCD“ auftrat. Ein zweiter Teil dieser Gruppe entwickelte aber bereits nach 7 Jahren eine HIV assoziierte Demenz, ohne vorher zu einem „MNCD“ zu wechseln. Allerdings betrug die Signifikanz in der Gruppe 0-250 CD4+ Zellen/µl, die von „ANI“ eine „MNCD“ fortschritten <0,094. Damit liegt sie unter der Grenze

von 0,5 und somit gilt, dass hier Zufallseffekte eine große Rolle spielen. So erklärt sich auch die scheinbar längere Zeit, die Patienten mit einem schlechteren Immunstatus auf der Stufe eines MNCD verbleiben.

Die Gruppen der Patienten mit CD4+ Zahlen zwischen 251-500/µl und >501/µl verhalten sich in etwa gleich. Sie entwickeln entweder nach etwa 8 Jahren (8,5-8,7 Jahre) eine „MNCD“ oder nach etwa 13 Jahren (13,09-13,11) das Vollbild einer Demenz.

Patienten mit einer geringeren CD4+ Zellzahl/µl verschlechtern sich demnach über einen kürzeren Zeitraum rapide, während Patienten mit einem besseren Immunstatus etwa doppelt so lange auf einer Vorstufe verbleiben.

4.3 Progressionstendenzen von „MNCD“

Die zweite Stufe der HIV-assoziierten cerebralen Veränderungen ist der „MNCD“.

Das folgende Diagramm (Abb. 18) zeigt die Progression der „MNCD“ zur „HAD“.

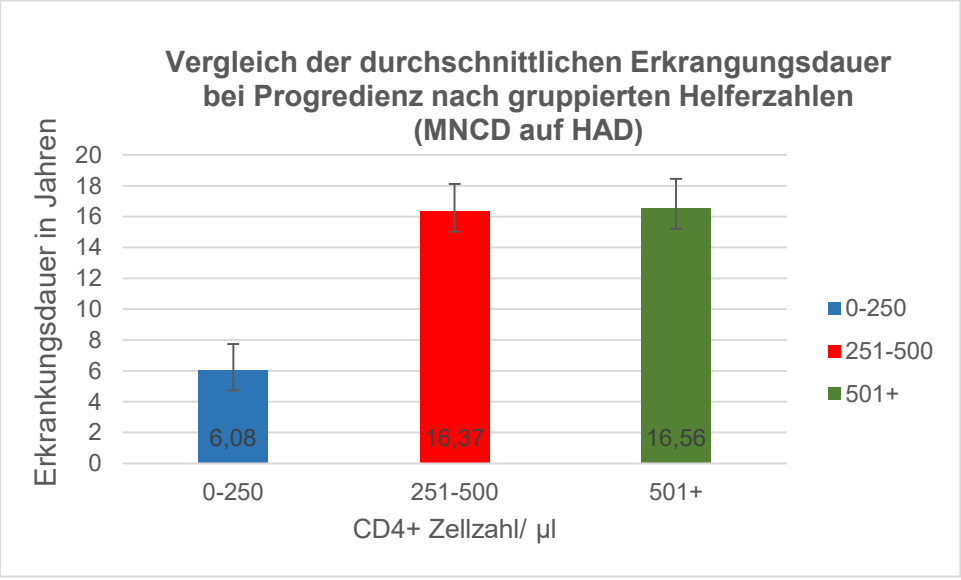

Abbildung 18: Progression der MNCD

Patienten mit einem schlechteren Immunstatus (0-250/µl) verbleiben nur etwa 6 Jahre (6,07 Jahre) auf dem Niveau eines MNCD, ehe sie eine HAD entwickeln, während Patienten mit einem besseren Immunstatus (>251/µl)

unabhängig davon, ob sie nur 251-500/µl oder sogar >501/µl CD4+ Zellen haben, erst nach 16 Jahren (16,37-16,57 Jahren) eine HAD entwickeln.

4.4 Progression der HAD und ihrer Vorstufen im relativen Vergleich

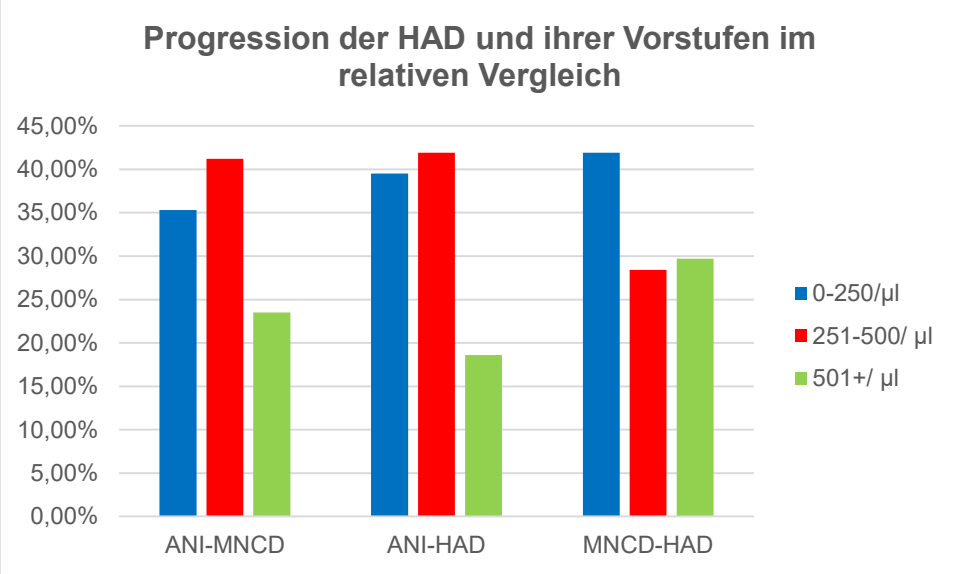

Abbildung 19: Progression der HAD und Vorstufen im relativen Vergleich

In Abbildung 19 sind den Progressionsstufen und deren relativer Anteil an Patienten in den einzelnen Immunstatusgruppen gezeigt.

Bei der Progression von ANI zur MNCD sind vor allem Patienten mit schlechterem Immunstatus betroffen, so wechseln 76% der Patienten mit einer CD4+ Zahl von unter 500 Zellen/ µl zur nächst schlechteren Stufe.

Deutlicher fällt diese Tendenz noch beim Wechsel von ANI zu HAD auf. Hier beträgt der relative Anteil der Patienten <250 CD4+ Zellen/µl 39,5% und der der Patienten mit einer CD4+ Zellzahl zwischen 251-500 Zellen/µl 41,9%. In der Summe sind dies 81,4%. Wohingegen nur jeder 5. Patient mit einer CD4+ Zellzahl von >501/µl direkt in von der Vorstufe ANI eine HAD entwickelt.

Von den Patienten, die ein MNCD entwickelten verschlechterten sich ebenfalls diejenigen zuerst, die einen schlechten Immunstatus hatten, dies waren relativ gesehen 41,9%. Dem gegenüber standen 28,4% der Patienten mit einer CD4+

Zellzahl von 251-500 Zellen/µl bzw. 29,7% bei Patienten mit einem guten Immunstatus und einer CD4+ Zellzahl von > 501 Zelle/µl Blut.

4.5 Demenz in Abhängigkeit von der CD4+ Zellzahl/µl bei Therapiebeginn

Tabelle 14 zeigt die Abhängigkeit der Demenz von den CD4+ Zellen/µl bei Therapiebeginn. Von den betrachteten Patienten entwickelten etwa 27% eine HIV-assoziierte Demenz oder eine ihrer Vorstufen.

Bei den Patienten, die keine Demenz entwickelten, wurde die Therapie bei 63% bei einer CD4+ Zellzahl von <250/µl, bei 16% 250-500/µl und bei 21% bei > 500/µl begonnen, was zeigt, dass der Immunstatus für den Beginn einer cART entscheidend ist. So wurde besonders bei einer CD4+ Zellzahl von weniger als 250/ µl mit der Therapie begonnen. Bei einer Zellzahl über 250/ µl dagegen gab es keinen einheitlichen Therapiezeitpunkt. (s. Diskussion)

Bei der Betrachtung der Patientengruppe, die eine Demenz oder einer ihrer Vorstufen entwickelte, fiel auf, dass etwa 50% der Patienten mit einer HIV-assoziierten Demenz die Therapie erst bei einer CD4+ Zellzahl von <250/µl begonnen hatten. Dies weist darauf hin, dass Patienten mit neurocognitiven Defiziten ein früher Therapiebeginn angeboten werden sollte, um den Beginn der Demenz und ihre Progredienz zu verhindern oder zumindest hinaus zu zögern.

Tabelle 14: Demenz in Abhängigkeit von der CD4+ Zahl/ µl bei Therapiebeginn

			CD4+ Zellzahl/µl bei Therapiebeginn			
			<250	251-500	>501	Gesamt
Keine Demenz		Absolut Relativ	1433 63,00%	364 16,00%	301 21,00%	2098 100%
Demenz	ANI-MNCD	Absolut Relativ	324 76,50%	45 10,70%	42 12,90%	411 100%
	ANI-HAD	Absolut Relativ	48 72,50%	12 9,40%	5 18,10%	65 100%
	MNCD-HAD	Absolut Relativ	233 71,90%	30 17,20%	42 10,90%	306 100%
Gesamt		Absolut Relativ	2038 100%	451 100%	390 100%	2884 100%

Bei den Patienten, die keine Demenz entwickelten lag die CD4+ Zellzahl/µl zu etwa 70% >250 Zellen und zu 30% darunter.

Bei den Patienten, die eine Demenz oder eine ihrer Vorstufen entwickelten, lag die Zahl der Patienten mit einer CD4+ Zellzahl >250 bei 23% und <250 Zellen/µl bei 77%. Dementsprechend ist erneut der Zeitpunkt des Therapiebeginns besonders durch die Zahl der CD4+ Zellen/µl beziehungsweise deren Abfall gekennzeichnet. Ebenso ist die Zahl der CD4+ Zellen/ µl ausschlaggebend für die Entwicklung der Demenz.

4.6 Therapiestatus der Patienten zu Beginn der Studie und im Verlauf

Zu Beginn der Studie waren etwa zwei Drittel der Patienten Therapienaiv. Ein Drittel erhielt bereits eine Therapie gemäß dem cART-Modell. Im Verlauf der Studie schließlich erhielten alle Patienten eine Therapie. Da sich der Verlauf der HAD nicht in der Zahl, der zu Beginn therapierten Patienten widerspiegelt, ist nicht von einer Beeinflussung der Therapie auf die HAD auszugehen. Dieser Unterpunkt wurde allerdings auch nicht konkret untersucht, so dass eine Ausweitung der Ergebnisse hier rein spekulativ wäre.

Tabelle 15: Aufteilung therapierter Patienten:

CD4+ Zellzahl/ µl	Therapie
0-250	70,71% (739)
251-500	13,21% (138)
>500	16,08% (168)

Bei dem in Tabelle 15 gezeigten Therapiestatus handelt es sich um die Verteilung aller therapierten Individuen zum Ende der Studie. Bei den Therapien handelte es sich im Allgemeinen um Kombinationstherapien, dabei wurde mit etwa 2/3 am häufigsten die Kombination aus 2 NRTI und PI angewandt. Bei etwa 1/5 der Therapien handelte es sich um eine Kombination aus einem NRTI und NNRTI ohne ein PI. Die übrigen Therapiekonzepte entsprachen keiner der genannten Kombinationen und wurden daher unter sonstigen Therapien zusammengefasst. Auch hier konnte kein Zusammenhang zwischen Therapie und Verlauf der Demenz gefunden werden.

Tabelle 16: Medikamentenkombinationen

	NRTI+PI Kombinationen	NRTI+NNRTI-Kombinationen	Sonstige Therapie
0-250	60,48% (447)	17,73% (131)	21,79% (161)
251-500	66,66% (92)	19,56% (27)	13,04% (18)
501+	42,26% (71)	35,71% (60)	22,02% (37)

4.6 Zusammenfassung der Ergebnisse

Zusammenfassend prädestiniert bei der HIV Infektion ein schlechter Immunstatus für eine raschere Progredienz neurocognitiver Defizite von ANI über MNCD zu HAD. Bei der Betrachtung der relativen Verteilung scheint es einen Vorteil bei Patienten zu geben, deren Immunkompetenz relativ gut ist.

Bei der Progredienz eines MNCD zu einer HAD ist dieser Vorteil nicht mehr signifikant. Dies stützt die Überlegung, bei allen Patienten die Therapie bei > 500 Zellen/µl zu beginnen, um die Entwicklung der HAD und ihrer Vorstufen einzudämmen bzw. zeitlich zu verzögern.

5 Diskussion

Jährlich infizieren sich in Deutschland etwa 2800 Menschen neu mit dem HI Virus, schätzungsweise 14 000 leben mit der Infektion, ohne dies überhaupt zu wissen, und weltweit sind derzeit etwa 34 Millionen Menschen infiziert. Neben der Zerstörung des Immunsystems, die im Verlauf der Erkrankung zu Infektionen mit opportunistischen Erregern führt, entwickeln etwa 30-50% der infizierten neurocognitive Defizite unterschiedlichen Schweregrads.

Diese werden nach Antinori (Antinori, Arendt et al. 2007) in drei Stufen „ANI“, „MNCD“ und „HAD“ eingeteilt. Bei manifester „HAD“ soll zwingend mit einer antiretroviralen Therapie begonnen werden (Zirulnik 2008).

Die Diagnose „HAD“ bzw. die ihrer Vorstufen wird klinisch und neuropsychologisch gestellt. Nach Grant et. al (Grant 2008) müssen die Testbatterien dazu auf die Patienten abgestimmt sein. Neben den neuropsychologischen Untersuchungen etablierten Arendt et. al (Arendt, Hefter et al. 1990) bereits 1990 eine motorische Leistungsserie, die sehr früh Defizite aufzeigt.

Wird die HAD als AIDS-indikative Erkrankung frühzeitig erkannt und wird idealerweise sofort mit einer antiretroviralen Therapie begonnen, können Verbesserungen der neurokognitiven Leistungen erzielt werden.

In der vorliegenden Studie wurden die Patienten mit den vorgenannten neuropsychologischen und motorischen Tests untersucht; es konnte dabei gezeigt werden, dass der sensitivere Test für eine Progredienz die Veränderung der Motorik ist.

In der „CASCADE- Studie“ (Phillips and Pezzotti 2004) 2004 wurden Viruslast und CD4+ Zellzahl/ µl in Bezug zueinander gesetzt. Die Autoren erkannten, dass beide Parameter zur Beurteilung der AIDS-Progredienz wichtig sind. Wie bekannt ist, unterliegen beide Werte Schwankungen. Spätestens aber nach Therapiebeginn kann im Idealfall nur noch die CD4+ Zellzahl/ µl als Verlaufsparameter hinzugezogen werden, da die Viruslast konstant unter der

Nachweisgrenze gehalten werden sollte. Daher wurde in der vorliegenden Studie das Augenmerk lediglich auf die CD4+ Zellzahl zu Beginn der Therapie gelegt.

Zurzeit sind die Richtlinien und Empfehlungen zum Therapiebeginn im Umbruch. Wurde noch in den Richtlinien von April 2012 (DAIV 2012) empfohlen, die Therapie erst bei einer CD4+ Zellzahl von <350/µl zu beginnen, so empfahlen die US-amerikanischen Richtlinien seit Juli 2012 direkt bei serologischem Nachweis des HI-Virus eine Therapie einzuleiten (info 2012). Diese Empfehlung wurde ausgesprochen, um die Ausbreitung des HI-Virus einzudämmen. Ob sich in der Folge auch die Inzidenz der HAD senken lassen wird, bleibt abzuwarten.

In den im Juni 2014 erschienen Richtlinien der DAIG wird der Therapiebeginn für alle HIV-positiven, symptomatischen Patienten der Stufe CDC B und C empfohlen. Bei asymptomatischen Patienten wird zunächst der Immunstatus im Sinne der CD4+ Zellen/ µl betrachtet. Danach werden die Patienten in vier Gruppen (CD4+ Zellzahl <200/ µl; 200-350/ µl; 350-500/ µl; >500/ µl) eingeteilt. Bei der Patienten der Gruppen <200 und 200-350 CD4+ Zellen/ µl soll eine Therapie so schnell wie möglich eingeleitet werden. Bei der Gruppe 350-500 CD4+ Zellen/µl soll eine Therapie erfolgen, wenn weitere Zusatzkriterien zutreffen. Bei der Gruppe >500 Zellen/ µl gibt die DAIG keine eindeutige Therapieempfehlung. Lediglich wenn zusätzliche Kriterien erfüllt sind, wird ein Therapiebeginn empfohlen. Als Zusatzkriterien gelten dabei eine hohe Plasmavirämie (>100 000 Kopien/ ml), eine Senkung der Infektiosität beispielsweise in der Schwangerschaft, um das Kind vor einer vertikalen Übertragung zu schützen, chronische Infektionen mit Hepatitis B und C, ein hohes Lebensalter sowie das schnelle Absinken der CD4+ Zellen. Ebenfalls sollte eine Therapie eingeleitet werden, wenn ein hohes kardiovaskuläres Risiko besteht oder der Patient an einer Autoimmunerkrankung leidet, bei der eine Immunsuppression notwendig ist. Darüber hinaus stellt eine – auch nicht HIV-assoziierte – Neoplasie mit der Indikation für eine Chemotherapie eine Indikation zum Beginn der cART dar. Eine weitere Option ist zudem der Patientenwunsch, zum Beispiel wenn jemand in einer Beziehung lebt, in der der Partner nicht infiziert ist, kann ein Beratungswunsch bestehen, um diesen durch eine reduzierte Viruslast vor Ansteckung zu schützen (DAIG 2014).

Dem gegenüber empfehlen die aktuellen US-amerikanischen Leitlinien von Oktober 2014 einen schnellstmöglichen Therapiebeginn - unabhängig von der Zahl der CD4+ Zellen - möglichst innerhalb der ersten zwei Wochen nach Diagnosestellung. Zwar wird auch hier eine Unterteilung in zwei Gruppen (CD4+ Zellen/ µl <500 bzw. >500) vorgenommen, jedoch wird beiden Gruppen die Therapie empfohlen. Die Therapieempfehlung wird einerseits damit begründet, dass Patienten mit einem Immunstatus >500 CD4+ Zellen/ µl die gleiche Erwartung für Morbidität und Mortalität haben wie die Normalbevölkerung und andererseits die Nebenwirkungsrate der neuen Medikamente überschaubar ist. Ein weiterer Punkt ist die geringere Übertragungsrate bei Sexualkontakt. Die Kosten der Therapie, die mit ein Beweggrund der DAIG sind, die Therapie nicht uneingeschränkt zu empfehlen, werden als Argument von den US-Amerikanern entkräftet, in den nächsten vier Jahren etwa 20 Anti HIV- Medikamente als Generika produziert werden dürfen und somit die Kosten der medikamentösen Therapie deutlich sinken werden (Günthard, Aberg et al. 2014).

Die US-Amerikaner gehen also über die Kriterien der DAIG hinaus. Ihr Ziel ist es, eine uneingeschränkte Therapie mit möglichst wenig Nebenwirkungen und überschaubaren Kosten allen Betroffenen anzubieten. Ein weiteres Ziel ist die Übertragung und Neuerkrankungsrate zu minimieren und die Stigmatisierung der Betroffenen weitestgehend zu verhindern.

Wie bereits erwähnt, zeigten die Zwischenauswertungen der START-Studie eindeutige Vorteile für den Patienten mit einem Therapiestatus >500 CD4+ Zellen/µl.

In der vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, dass etwa ein Drittel der Patienten der Gesamtkohorte (27%) im Verlauf eine Demenz entwickelt. Von den Patienten, die eine dementielle Veränderung zeigten, profitierten diejenigen am meisten von der cART, deren Immunsystem noch intakt bzw. wenig geschädigt war. So konnte herausgearbeitet werden, dass Patienten mit einer CD4+ Zellzahl von <250/µl etwa dreieinhalbmal so häufig eine Demenz entwickeln wie Patient mit einer CD4+ Zellzahl von 250-500 Zellen/µl bzw. mit >500 Zellen/µl.

In der Studie wurden die Grenzen <250/µl, 251-500/µl und >500/µl jeweils bezogen auf die CD4+ Zellzahl gewählt, obwohl die derzeitigen Richtlinien erst

eine Therapieempfehlung ab 350 Zellen/µl geben, dies geschah im Hinblick auf die zu erwartenden Ergebnisse der START-studie. In dem Review von Sabin und Phillips von 2009 (Sabin and Phillips 2009) wird belegt, dass das Risiko für AIDS ab einer CD4+ Zellzahl von <250/µl deutlich erhöht ist. Um einen ausreichenden Sicherheitsabstand zu haben, lautete die Therapieempfehlung: cART-Beginn ab einem Wert von 350 Zellen/µl. In der vorliegenden Studie wurde daher nicht die Grenze zur Therapieempfehlung gewählt, sondern der kritische Wert, an AIDS zu erkranken, denn auch die HAD zählt zu den AIDS-definierenden Erkrankungen.

Sabin und Phillips (Sabin and Phillips 2009) gingen sogar noch weiter und empfahlen eine Therapie noch vor Erreichen der Grenze von 350 CD4+ Zellen/µl, da sich die Medikamente hinsichtlich der Nebenwirkungen deutlich verbessert haben; jedoch wiesen sie auch auf eventuelle Complianceprobleme der Patienten hin, da es sich um eine lebenslange Therapie handelt.

Auch Holmberg et al.(Holmberg, Palella et al. 2004) empfehlen eine frühzeitige Gabe der cART oberhalb von 350 Zellen/µl, da sie davon ausgingen, dass das noch weitgehend intakte Immunsystem besser auf die Medikamente reagiert und auch weniger Nebenwirkungen zum Tragen kommen. Vor allem aber empfehlen sie eine individuelle Patientenberatung. Das Konzept des „informed patient“ unterstützen ebenfalls Burman et al. (Burman, Reves et al. 1998), die eine Resistenzentwicklung bei frühzeitigem Therapiebeginn fürchteten. Auf Grund gegensätzlicher Argumente, wurden die Therapieempfehlungen immer wieder geändert und wechselten zwischen frühzeitigem und möglichst spätem Beginn (Schechter 2004).

2007 fassten Phillips et al. (Phillips, Gazzard et al. 2007) den Sachverhalt wie folgt zusammen: Zunächst wurde der Therapiebeginn möglichst lange hinaus gezögert, um Resistenzentwicklungen zu vermeiden und Langzeitnebenwirkungen der HIV-Medikamente möglichst einzudämmen. 2007 wurde die Situation aufgrund von neuentwickelten Medikamenten mit weniger Langzeitnebenwirkungen reevaluiert. Ein Therapiestart um 350 CD4+ Zellen/µl wurde dringend empfohlen. Dennoch mussten weiterhin Nutzen und Nebenwirkungen im Gespräch mit dem Patienten abgewogen werden. Derzeit

wird ein Therapiebeginn bereits ab 500 CD4+ Zellen/µl diskutiert und in der oben erwähnten START-Studie geprüft.

Die START-Studie ist eine multizentrische Studie in der HIV positive, cART-naive Patienten randomisiert mit der Therapie entweder sofort (CD4+ Zellen >500/ µl) oder bei Abfall der CD4+ Zellen <350/ µl bzw. einer Infektion mit einer AIDS definierenden Erkrankung beginnen. Im neunten Bericht der DSMB (Data and Safety Monitoring Board erschienen im Mai 2014) geht hervor, dass die Aufnahme der Teilnehmer seit dem 23.Dezember 2013 beendet ist, da das Ziel von 4600 Teilnehmern erreicht wurde. Es nehmen 4688 HIV positive Patienten aus 35 Ländern teil, davon 33% aus Europa, 25% aus Südamerika oder Mexiko, 21% aus Afrika, 11% aus den USA, 8% aus Asien und 2% aus Australien. Im Mittel haben sich die Patienten durchschnittlich etwa ein Jahr vor Diagnosestellung mit HIV infiziert. Die häufigsten Vorerkrankungen sind Hypertonie (8,7%), psychiatrische Erkrankungen (5,7%), Hyperlidpidämien (4,3%), Alkohol- oder Drogenabhängigkeit (3,2%) und Diabetes (2,5%). 50% der Teilnehmer haben ein erhöhtes Risiko in den nächsten, 4,5 Jahren an einer KHK zu erkranken. In der neurologischen Teilstudie fällt auf, dass die mittlere neurokognitive Leistung der Teilnehmer im Vergleich zur Normalbevölkerung bei -0,6 liegt, ab einem Wert von -0,8 wird von unterdurchschnittlicher Leistung gesprochen. 35% der Patienten sind Raucher und weisen bereits eine Veränderung im Sinne einer chronic obstructive pulmonary disease (COPD) auf.

Aus der Gruppe der Patienten, die sofort mit der cART beginnen sollten, begannen 100 (4,3%) der Teilnehmer nicht mit der Therapie, 63 davon starteten etwas später. 587 (24,9%) Patienten aus der Gruppe derjenigen, die später mit der cART beginnen sollten, mussten die Therapie beginnen, bevor sie die Grenze von <350 CD4+ Zellen/ µl erreichten, der häufigste Grund war eine erhöhte Viruslast (104 Teilnehmer) oder der ausdrückliche Wunsch des Teilnehmers (87). Insgesamt werden nach Schätzungen etwa 47% der Teilnehmer der späten cART Gruppe vorzeitig mit der Therapie (CD4+ Zellen <450/ µl) beginnen, dies würde das Ergebnis der Studie schwächen. Zusammenfassend gibt der DSMB die Verfolgung von drei Zielen der zukünftigen Therapie an: 1. Einhaltung des Protokolls, 2. Follow-up, 3. Vollständigkeit der Dokumentation der Endpunkte (DSMB 2014).

Wie oben gesagt, zeigte eine Zwischenauswertung einen deutlichen Vorteil des frühen >500 CD4+ Zellen/µl Therapiebeginns.

In der HOPS (HIV Outpatient Study) (Palella, Deloria Knoll et al. 2003) wurden im Jahr 2003 1464 Patienten in drei Gruppen wiederum nach CD4+ Zellzahl/µl eingeteilt: Gruppe 1: 201-350/µl, Gruppe 2: 351-500/µl und Gruppe 3: 501-750 Zellen/µl. Anschließend wurde bei einem Teil der Patienten mit der Therapie begonnen, während bei dem andern Teil nicht therapeutisch interveniert wurde. Lediglich die Gruppe eins profierte von einem frühen Therapiebeginn. In der Gruppe drei starben nur wenige Patienten, wobei AIDS nicht ursächlich für die Todesfälle war. Diese Studie hatte ein 10 jähriges „follow up“, wobei vermutlich ein deutlich längerer Zeitraum zur Erfassung der Langzeitnebenwirkungen der Medikamente notwendig gewesen wäre, um eine valide Aussage über Risiken der Behandlung bei Patientengruppen mit höheren CD4+ Zellzahlen zu erfassen.

In der vorliegenden Studie konnte ebenfalls nicht sicher bewiesen werden, dass ein Therapiebeginn oberhalb von 250 CD4+ Zellen/ µl zur Vorbeugung einer HIV-assoziierten neurocognitiven Erkrankung beiträgt. Lediglich die Progredienz einer bereits vorhandenen neurocognitiven Einschränkung im Sinne einer „ANI“ oder einer „MNCD“ zur HIV-assoziierten Demenz konnte eingedämmt werden.

2004 veröffentlichen Wang et al. (Wang, Vlahov et al. 2004) eine Studie, in der 1503 HIV positive Patienten, die alle i.v. drogenabhängig waren, und zu verschiedenen Zeiten, je nach CD4+ Status (<200/µl; 200-350/µl; >350/µl) mit der cART begonnen hatten, im Vergleich zu seronegativen i.v. Drogenabhängigen untersucht worden waren. Aus der Studie geht hervor, dass die Patienten der Gruppe mit >350 Zellen/µl in etwa die gleiche Überlebenszeit hatten wie die seronegative Vergleichsgruppe. Alle anderen wiesen ein höheres Risiko zu versterben oder am Vollbild AIDS zu erkranken auf, daher empfahl die Gruppe HIV-positiv und Drogengebrauchenden einen Therapiestart bei >350 CD4+ Zellen/µl.

Die Hauptaltersverteilung der Düsseldorfer-Kohorte streut um das 40. Lebensjahr (30-50 Jahre), nicht oder nur wenig beobachtet wurden daher sehr junge Patienten, die evtl. eine sehr lange Infektionsdauer haben. Bei ihnen könnte das Auftreten einer Demenz wahrscheinlicher sein.

Ebenfalls ist es nicht gelungen, die Patienten homogen nach CDC- Klassifikation einzuteilen; so gab es einen Überhang an Patienten, die der Gruppe CDC C3 entstammten. Jedoch gibt diese Einteilung keine Auskunft über den aktuellen Gesundheitszustand des Patienten. Sie spiegelt lediglich den schlechtmöglichsten Zustand wieder.

Wie aus dem Ergebnisteil hervorgeht, waren alle Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden, klinisch gesund. Die Patienten mit einer CD4+ Zellzahl von <250/µl fielen durchschnittlich nach 4 Jahren und die Patienten mit einer Zellzahl von > 251/µl nach 5 Jahren durch pathologische psychometrische Ergebnisse auf. Wie Arendt et al. (Arendt, Hefter et al. 1990) zeigten, ist eine Verschlechterung motorischer Leistungen eines der ersten Zeichen der Progression einer cerebralen HIV-Erkrankung und stellt nach den gegenwärtigen Kriterien eine relative Indikation für einen Therapiebeginn dar. Eine solche ist für viele Patienten aber auch ein psychisch belastender Einschnitt und kann somit eine Depression und Entwicklung einer sogenannten Pseudo-Demenz beitragen, daher ist in solchen Fällen eine umfassende psychologische Betreuung sinnvoll.

Es würde sich anbieten, den Beginn der Therapie bei bekannter CD4+ Zellzahl/µl, die Dauer der Infektion vom Zeitpunkt der Ansteckung bis zum Therapiebeginn sowie die verschiedenen Therapieformen und ihren Erfolg in Bezug zueinander zu setzten. Dazu müsste es allerdings idealerweise eine prospektive Studie mit HIV-negativen Individuen, die sich in einer Hochrisikogruppe befinden, geben. Zudem müsste diese Gruppe regelmäßig alle zwei Monate auf HIV-Infektionen hin gescreent werden, sodass der frühestmögliche Infektionszeitpunkt bekannt wäre.

Sowohl bei der START-Studie als auch bei der vorliegenden Studie gilt zu beachten, dass die ausgesprochenen Therapieempfehlungen sich immer nur auf diejenigen Medikamente beziehen können, die derzeit zur Verfügung stehen. Es ist durchaus denkbar, dass die Ergebnisse schnell veralten, da sie nicht unter der Berücksichtigung der Entwicklung neuerer, vielleicht nebenwirkungsärmerer, Medikamente durchgeführt worden sind. Auch dies wurde beim Studiendesign der START-Studie bedacht. Es wird eine Folgestudie mit - falls vorhanden - neuen, dann entwickelten Medikamenten geben. Die vorliegende Studie kann

aufgrund ihres retrospektiven Designs diese Anpassung nicht durchführen. Die Kohorte untersucht denselben Kontext jedoch auch prospektiv.

5.2 Schlussfolgerung und Ausblick

In der vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, dass ein frühzeitiger Therapiebeginn bei einer CD4+ Zellzahl von 250-500 CD4+ Zellen/µl zum Schutz des ZNS dringend empfohlen werden muss. Es sind auch die Ergebnisse bei Patienten >500 CD4+ Zellen/µl signifikant bezüglich der Entwicklung neurocognitiver Defizite, so dass eine dringende Therapieempfehlung bereits ab >500 CD4+ Zellen/ µl belegt werden kann.

Signifikant sind ebenfalls die Ergebnisse bezüglich der Progredienz der cerebralen Hauptinfektionen. Die Studie belegt den gemäß der DAIG empfohlenen Therapiebeginn beim Auftreten erster neurocognitiver Einschränkungen im Sinne einer „ANI“.

Für eine Folgestudie empfiehlt es sich, die Infektionsdauer, soweit diese bekannt oder abschätzbar ist, mit als Beobachtungskriterium zu wählen, da die vorliegende Studie zeigt, dass dieses Kriterium eine maßgebliche Rolle bei der Entwicklung neurocognitiver Defizite spielt. Ebenso sollte die Viruslast als Parameter zum Monitoring eingearbeitet werden.

6 Literaturverzeichnis

(NIAID), N. I. o. A. a. I. D. (2015). "Starting Antiretroviral Treatment Early Improves Outcomes for HIVInfected Individuals."

Alkhatib, G., C. Combadiere, et al. (1996). "CC CKR5: a RANTES, MIP-1alpha, MIP-1beta receptor as a fusion cofactor for macrophage-tropic HIV-1." Science **272**(5270): 1955-1958.

Anson, B., J. G. R. Weaver, et al. (2005). "Blockade of HERG channels by HIV protease inhibitors." Lancet **365**(9460): 682-686.

Antinori, A., G. Arendt, et al. (2007). "Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders." Neurology **69**(18): 1789-1799.

Arendt, G., H. Hefter, et al. (1990). "Motor dysfunction in HIV-infected patients without clinically detectable central-nervous deficit." J Neurol **237**(6): 362-368.

Arendt, G. and T. Nolting (2008). "Neurologische Komplikationen der HIV-Infektion." Nervenarzt **79**(12): 1449-1463.

Barre-Sinoussi, F., J. C. Chermann, et al. (2004). "Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). 1983." Rev Invest Clin **56**(2): 126-129.

Brinkman, K., J. A. Smeitink, et al. (1999). "Mitochondrial toxicity induced by nucleoside-analogue reverse-transcriptase inhibitors is a key factor in the pathogenesis of antiretroviral-therapy-related lipodystrophy." Lancet **354**(9184): 1112-1115.

Burman, W. J., R. R. Reves, et al. (1998). "The case for conservative management of early HIV disease." JAMA: the Journal of the American Medical Association **280**(1): 93-95.

Cain, L., J. Robins, et al. (2010). "When to start treatment? A systematic approach to the comparison of dynamic regimes using observational data." The international journal of biostatistics **6**(2): Article18-Article 18.

Cameron, D. W., M. Heath Chiozzi, et al. (1998). "Randomised placebo-controlled trial of ritonavir in advanced HIV-1 disease. The Advanced HIV Disease Ritonavir Study Group." Lancet **351**(9102): 543-549.

Carter, C. C., A. Onafuwa-Nuga, et al. (2010). "HIV-1 infects multipotent progenitor cells causing cell death and establishing latent cellular reservoirs." Nat Med **16**(4): 446-451.

Chun, T. W., D. C. Nickle, et al. (2005). "HIV-infected individuals receiving effective antiviral therapy for extended periods of time continually replenish their viral reservoir." J Clin Invest **115**(11): 3250-3255.

Cohen, M., Y. Chen, et al. (2011). "Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy." N Engl J Med **365**(6): 493-505.

Collaboration, C. (2011). "Timing of HAART initiation and clinical outcomes in human immunodeficiency virus type 1 seroconverters." Arch Intern Med **171**(17): 1560-1569.

Cooper, D. A., J. Gold, et al. (1985). "Acute AIDS retrovirus infection. Definition of a clinical illness associated with seroconversion." Lancet **1**(8428): 537-540.

Cunningham, C., M.-L. Chaix, et al. (2002). "Development of resistance mutations in women receiving standard antiretroviral therapy who received intrapartum nevirapine to prevent perinatal human immunodeficiency virus type 1 transmission: a substudy of pediatric AIDS clinical trials group protocol 316." J Infect Dis **186**(2): 181-188.

D'Aquila, R. T., M. D. Hughes, et al. (1996). "Nevirapine, zidovudine, and didanosine compared with zidovudine and didanosine in patients with HIV-1 infection. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. National Institute of Allergy and Infectious Diseases AIDS Clinical Trials Group Protocol 241 Investigators." Ann Intern Med **124**(12): 1019-1030.

Daar, E. S., S. Little, et al. (2001). "Diagnosis of primary HIV-1 infection. Los Angeles County Primary HIV Infection Recruitment Network." Ann Intern Med **134**(1): 25-29.

DAIG (2014). "<Deutsch_Osterreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV_Infektion.pdf>."

DAIV (2012). Deutsch-Öserreichische Leitlinie zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion. D. A.-G. e.V.**:** 41.

DSMB (2014). "<START_OpenDSMB_30May2014.pdf>."

Embretson, J., M. Zupancic, et al. (1993). "Massive covert infection of helper T lymphocytes and macrophages by HIV during the incubation period of AIDS." Nature **362**(6418): 359-362.

Ene L, F. D., Burlacu R, et al. (2014). "Neurocognitive functioning in a Romanian cohort of young adults with parenterally-acquired HIV-infection during childhood. ." Journal of neurovirology. : 2014;2020(2015):2496-2504. doi:2010.1007/s13365-13014-10275-13361.

Galli, M., A. Ridolfo, et al. (2002). "Body habitus changes and metabolic alterations in protease inhibitor-naive HIV-1-infected patients treated with two nucleoside reverse transcriptase inhibitors." Journal of acquired immune deficiency syndromes **29**(1): 21-31.

Gonzalez Scarano, F. (1998). "HIV and HIV dementia." J Neurovirol **4**(3): 247-248.

Gottlieb, M. (2006). "Pneumocystis pneumonia--Los Angeles. 1981." American journal of public health **96**(6): 980-981.

Gottlieb, M. S., J. E. Groopman, et al. (1983). "The acquired immunodeficiency syndrome." Ann Intern Med **99**(2): 208-220.

Gottlieb, M. S., R. Schroff, et al. (1981). "Pneumocystis carinii pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men: evidence of a new acquired cellular immunodeficiency." N Engl J Med **305**(24): 1425-1431.

Grant, I. (2008). "Neurocognitive disturbances in HIV." Int Rev Psychiatry **20**(1): 33-47.

Günthard, H. F., J. A. Aberg, et al. (2014). "Antiretroviral treatment of adult hiv infection: 2014 recommendations of the international antiviral society–usa panel." JAMA **312**(4): 410-425.

Gupta, K. K. (1993). "Acute immunosuppression with HIV seroconversion." N Engl J Med **328**(4): 288-289.

Hammer, S. M., K. E. Squires, et al. (1997). "A controlled trial of two nucleoside analogues plus indinavir in persons with human immunodeficiency virus infection and CD4 cell counts of 200 per cubic millimeter or less. AIDS Clinical Trials Group 320 Study Team." N Engl J Med **337**(11): 725-733.

Harrison, K. M., R. Song, et al. (2010). "Life expectancy after HIV diagnosis based on national HIV surveillance data from 25 states, United States." J Acquir Immune Defic Syndr **53**(1): 124-130.

Heaton, R. K., D. B. Clifford, et al. (2010). "HIV-associated neurocognitive disorders persist in the era of potent antiretroviral therapy: CHARTER Study." Neurology **75**(23): 2087-2096.

Hill, A. and A. Pozniak (2010). "A normal life expectancy, despite HIV infection?" AIDS **24**(10): 1583-1584.

Hof Herbert, D. R. (2009). Duale Reihe. Medizinische Mikrobiologie, Thieme Verlag. **4:** 100-104.

Holmberg, S., F. Palella, et al. (2004). "The case for earlier treatment of HIV infection." Clinical infectious diseases **39**(11): 1699-1704.

info, A. (2012) "Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in

HIV-1-Infected Adults and Adolescents." What's New in the Guidelines?

Johnson, J., J.-F. Li, et al. (2005). "Emergence of drug-resistant HIV-1 after intrapartum administration of single-dose nevirapine is substantially underestimated." J Infect Dis **192**(1): 16-23.

Jose A. Muñoz-Moreno, C. R. F., Maria J. Ferrer, Anna Prats, Eugènia Negredo, Maite Garolera, Núria Pérez-Álvarez, José Moltó, Guadalupe Gómez, and Bonaventura Clotet (2008). "Nadir CD4 Cell Count Predicts Neurocognitive Impairment in HIV-Infected Patients." AIDS Research and Human Retroviruses **24(10): 1301-1307. doi:10.1089/aid.2007.0310**.

Jourdain, G., N. Ngo-Giang-Huong, et al. (2004). "Intrapartum exposure to nevirapine and subsequent maternal responses to nevirapine-based antiretroviral therapy." N Engl J Med **351**(3): 229-240.

Kahn, J. O. and B. D. Walker (1998). "Acute human immunodeficiency virus type 1 infection." N Engl J Med **339**(1): 33-39.

Kaufmann, G. R., H. Furrer, et al. (2005). "Characteristics, determinants, and clinical relevance of CD4 T cell recovery to <500 cells/microL in HIV type 1-infected individuals receiving potent antiretroviral therapy." Clin Infect Dis **41**(3): 361-372.

Kaufmann, G. R., L. Perrin, et al. (2003). "CD4 T-lymphocyte recovery in individuals with advanced HIV-1 infection receiving potent antiretroviral therapy for 4 years: the Swiss HIV Cohort Study." Arch Intern Med **163**(18): 2187-2195.

Kelley, C. F., C. M. Kitchen, et al. (2009). "Incomplete peripheral CD4+ cell count restoration in HIV-infected patients receiving long-term antiretroviral treatment." Clin Infect Dis **48**(6): 787-794.

Kempf, D. J., K. C. Marsh, et al. (1997). "Pharmacokinetic enhancement of inhibitors of the human immunodeficiency virus protease by coadministration with ritonavir." Antimicrobial agents and chemotherapy **41**(3): 654-660.

Kempf, D. J., R. A. Rode, et al. (1998). "The duration of viral suppression during protease inhibitor therapy for HIV-1 infection is predicted by plasma HIV-1 RNA at the nadir." AIDS **12**(5): F9-14.

Kitahata, M. M., S. J. Gange, et al. (2009). "Effect of early versus deferred antiretroviral therapy for HIV on survival." N Engl J Med **360**(18): 1815-1826.

Le Moing, V., R. Thiebaut, et al. (2002). "Predictors of long-term increase in CD4(+) cell counts in human immunodeficiency virus-infected patients receiving a protease inhibitor-containing antiretroviral regimen." J Infect Dis **185**(4): 471-480.

Lodwick, R. K., C. A. Sabin, et al. (2010). "Death rates in HIV-positive antiretroviral-naive patients with CD4 count greater than 350 cells per microL in Europe and North America: a pooled cohort observational study." Lancet **376**(9738): 340-345.

Lohse, N., A. B. Hansen, et al. (2007). "Survival of persons with and without HIV infection in Denmark, 1995-2005." Ann Intern Med **146**(2): 87-95.

Lok, J. J., R. J. Bosch, et al. (2010). "Long-term increase in CD4+ T-cell counts during combination antiretroviral therapy for HIV-1 infection." AIDS **24**(12): 1867-1876.

Lore, K., A. Smed-Sorensen, et al. (2005). "Myeloid and plasmacytoid dendritic cells transfer HIV-1 preferentially to antigen-specific CD4+ T cells." J Exp Med **201**(12): 2023-2033.

Lyles, R. H., A. Munoz, et al. (2000). "Natural history of human immunodeficiency virus type 1 viremia after seroconversion and proximal to AIDS in a large cohort of homosexual men. Multicenter AIDS Cohort Study." J Infect Dis **181**(3): 872-880.

Masur, H., M. A. Michelis, et al. (1981). "An outbreak of community-acquired Pneumocystis carinii pneumonia: initial manifestation of cellular immune dysfunction." N Engl J Med **305**(24): 1431-1438.

McArthur, J. (2004). "HIV dementia: an evolving disease." Journal of neuroimmunology **157**(1-2): 3-10.

McCutchan, J. A., J. Wu, et al. (2007). "HIV suppression by HAART preserves cognitive function in advanced, immune-reconstituted AIDS patients." AIDS **21**(9): 1109-1117.

Mehandru, S., M. A. Poles, et al. (2004). "Primary HIV-1 infection is associated with preferential depletion of CD4+ T lymphocytes from effector sites in the gastrointestinal tract." J Exp Med **200**(6): 761-770.

Mellors, J. W., A. Munoz, et al. (1997). "Plasma viral load and CD4+ lymphocytes as prognostic markers of HIV-1 infection." Ann Intern Med **126**(12): 946-954.

Mocroft, A., A. N. Phillips, et al. (2007). "Normalisation of CD4 counts in patients with HIV-1 infection and maximum virological suppression who are taking combination antiretroviral therapy: an observational cohort study." Lancet **370**(9585): 407-413.

Nolan, D. (2003). "Metabolic complications associated with HIV protease inhibitor therapy." Drugs **63**(23): 2555-2574.

Palella, F., M. Deloria Knoll, et al. (2003). "Survival benefit of initiating antiretroviral therapy in HIV-infected persons in different CD4+ cell strata." Ann Intern Med **138**(8): 620-626.

Pantaleo, G., C. Graziosi, et al. (1993). "HIV infection is active and progressive in lymphoid tissue during the clinically latent stage of disease." Nature **362**(6418): 355-358.

Phillips, A., B. Gazzard, et al. (2007). "When should antiretroviral therapy for HIV be started?" BMJ. British medical journal **334**(7584): 76-78.

Phillips, A. and P. Pezzotti (2004). "Short-term risk of AIDS according to current CD4 cell count and viral load in antiretroviral drug-naive individuals and those treated in the monotherapy era." AIDS **18**(1): 51-58.

Phillips, A. N., M. Youle, et al. (2002). "CD4 cell count changes in individuals with counts above 500 cells/mm and viral loads below 50 copies/ml on antiretroviral therapy." AIDS **16**(7): 1073-1075.

Popovic, M., M. G. Sarngadharan, et al. (1984). "Detection, isolation, and continuous production of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and pre-AIDS." Science **224**(4648): 497-500.

Powderly, W. G., M. S. Saag, et al. (1999). "Predictors of optimal virological response to potent antiretroviral therapy." AIDS **13**(14): 1873-1880.

Renaud, M., C. Katlama, et al. (1999). "Determinants of paradoxical CD4 cell reconstitution after protease inhibitor-containing antiretroviral regimen." AIDS **13**(6): 669-676.

RKI (2011) "Epidemiologisches Bulletin."

Robbins, G., V. De Gruttola, et al. (2003). "Comparison of sequential three-drug regimens as initial therapy for HIV-1 infection." N Engl J Med **349**(24): 2293-2303.

Robbins, G. K., J. G. Spritzler, et al. (2009). "Incomplete reconstitution of T cell subsets on combination antiretroviral therapy in the AIDS Clinical Trials Group protocol 384." Clin Infect Dis **48**(3): 350-361.

Rockstroh, C. H. u. J. K. (2011). HIV 2011**:** 861.

Root, M. J., M. S. Kay, et al. (2001). "Protein design of an HIV-1 entry inhibitor." Science **291**(5505): 884-888.

Ruff, R. M. and S. B. Parker (1993). "GENDER- AND AGE-SPECIFIC CHANGES IN MOTOR SPEED AND EYE-HAND COORDINATION IN ADULTS: NORMATIVE VALUES FOR THE FINGER TAPPING AND GROOVED PEGBOARD TESTS." Perceptual and Motor Skills **76**(3c): 1219-1230.

Russi, E., O. Oelz, et al. (1983). "Pneumocystis carinii pneumonia and mucosal candidiasis in a previously healthy homosexual man." Infection **11**(4): 196-197.

Sabin, C. and A. Phillips (2009). "Should HIV therapy be started at a CD4 cell count above 350 cells/microl in asymptomatic HIV-1-infected patients?" Curr Opin Infect Dis **22**(2): 191-197.

Sauce, D., M. Larsen, et al. (2011). "HIV disease progression despite suppression of viral replication is associated with exhaustion of lymphopoiesis." Blood **117**(19): 5142-5151.

Schechter, M. (2004). "Therapy for early HIV infection: how far back should the pendulum swing?" J Infect Dis **190**(6): 1043-1045.

Schrooten, W., R. Colebunders, et al. (2001). "Sexual dysfunction associated with protease inhibitor containing highly active antiretroviral treatment." AIDS **15**(8): 1019-1023.

Sevigny, J. J., S. M. Albert, et al. (2007). "An evaluation of neurocognitive status and markers of immune activation as predictors of time to death in advanced HIV infection." Arch Neurol **64**(1): 97-102.

Siegal, F. P., C. Lopez, et al. (1981). "Severe acquired immunodeficiency in male homosexuals, manifested by chronic perianal ulcerative herpes simplex lesions." N Engl J Med **305**(24): 1439-1444.

Smith, K., E. Aga, et al. (2004). "Long-term changes in circulating CD4 T lymphocytes in virologically suppressed patients after 6 years of highly active antiretroviral therapy." AIDS **18**(14): 1953-1956.

Sterling, T. R., R. E. Chaisson, et al. (2001). "HIV-1 RNA, CD4 T-lymphocytes, and clinical response to highly active antiretroviral therapy." AIDS **15**(17): 2251-2257.

Sterne, J. A., M. May, et al. (2009). "Timing of initiation of antiretroviral therapy in AIDS-free HIV-1-infected patients: a collaborative analysis of 18 HIV cohort studies." Lancet **373**(9672): 1352-1363.

Tenner-Racz, K., H. J. Stellbrink, et al. (1998). "The unenlarged lymph nodes of HIV-1-infected, asymptomatic patients with high CD4 T cell counts are sites for virus replication and CD4 T cell proliferation. The impact of highly active antiretroviral therapy." J Exp Med **187**(6): 949-959.

Tombaugh, T. N. (2004). "Trail Making Test A and B: Normative data stratified by age and education." Archives of Clinical Neuropsychology **19**(2): 203-214.

Torre, D., R. Tambini, et al. (2001). "Nevirapine or efavirenz combined with two nucleoside reverse transcriptase inhibitors compared to HAART: a meta-analysis of randomized clinical trials." HIV clinical trials **2**(2): 113-121.

Valdez, H., E. Connick, et al. (2002). "Limited immune restoration after 3 years' suppression of HIV-1 replication in patients with moderately advanced disease." AIDS **16**(14): 1859-1866.

Wang, C., D. Vlahov, et al. (2004). "Mortality in HIV-seropositive versus -seronegative persons in the era of highly active antiretroviral therapy: implications for when to initiate therapy." J Infect Dis **190**(6): 1046-1054.

Wechsler, D. (1956). Die Messung der Intelligenz Erwachsener: Textbdand zum Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene (Hawie), Huber.

Youle, M. (2007). "Overview of boosted protease inhibitors in treatment-experienced HIV-infected patients." Journal of antimicrobial chemotherapy **60**(6): 1195-1205.

Zirulnik, J. L. (2008). "Therapy recommendations for HIV-associated neurocognitive disorders." JAMA **300**(21): 2482; author reply 2482-2483.

7 Anhang

7.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Verlauf von Viruslast und Anzahl der CD4-Zellen(Rockstroh 2011) 14
Abbildung 2: Geschlechtsverteilung der Gesamtkohorte 32
Abbildung 3: Altersstruktur der Gesamtkohorte 33
Abbildung 4: Hauptbetroffeneneinteilung der Gesamtkohorte 33
Abbildung 5: Verteilung der Kohorte in der 33
Abbildung 6: Verhältnis der Gruppen 34
Abbildung 7: Geschlechtsverteilung in den Gruppen 34
Abbildung 8: Altersverteilung in den Gruppen 35
Abbildung 9: Hauptgruppenverteilung innerhalb der Gruppen 35
Abbildung 10: CDC- Klassifikationen innerhalb der Gruppen 36
Abbildung 11: Übungsblatt Trail-Making-Test Teil A 37
Abbildung 12: Übungsblatt: Trail-Making-Test Teil B 38
Abbildung 13: grooved pegboard 41
Abbildung 14: most rapid voluntary isometric index finger extension 44
Abbildung 15: Durchschnittliche Erkrankungsdauer 46
Abbildung 16: Vergleich der Progredienz ANI-MNCD 47
Abbildung 17: Vergleich der Progredienz ANI-HAD 47
Abbildung 18: Progression der MNCD 48
Abbildung 19: Progression der HAD und Vorstufen im relativen Vergleich 49
Abbildung 20: Trail making Test Teil A, Testblatt 68
Abbildung 21 Trail Making Test Teil B, Testblatt 69

7.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 klinische Kategorie der CDC Klassifikation 15
Tabelle 2 Einteilung der HIV-Erkrankung nach der CDC-Klassifikation von 1993 16
Tabelle 3 Einteilung der HIV-Erkrankung nach der CDC-Klassifikation von 2008 16
Tabelle 4: Vergleich der aktuellen Studienlage: 29
Tabelle 5 TMT 1 Auswertung 38
Tabelle 6: TMT 2 Auswertungstabelle 39
Tabelle 7: Digit Symbol Test: Auswertung 40
Tabelle 8: Peak Bord Test: Auswertung 41
Tabelle 9: S-Wörter Frauen: Auswertung 42
Tabelle 10: S-Wörter Männer: Auswertung 42
Tabelle 11: Vornamen, Frauen: Auswertung 43
Tabelle 12: Vornamen, Männer: Auswertung 43
Tabelle 13: MRC Auswertung 45
Tabelle 14: Demenz in Abhängigkeit von der CD4+ Zahl/ µl bei Therapiebeginn 51
Tabelle 15: Aufteilung therapierter Patienten: 52
Tabelle 16: Medikamentenkombinationen 52

7. 3 Testblätter

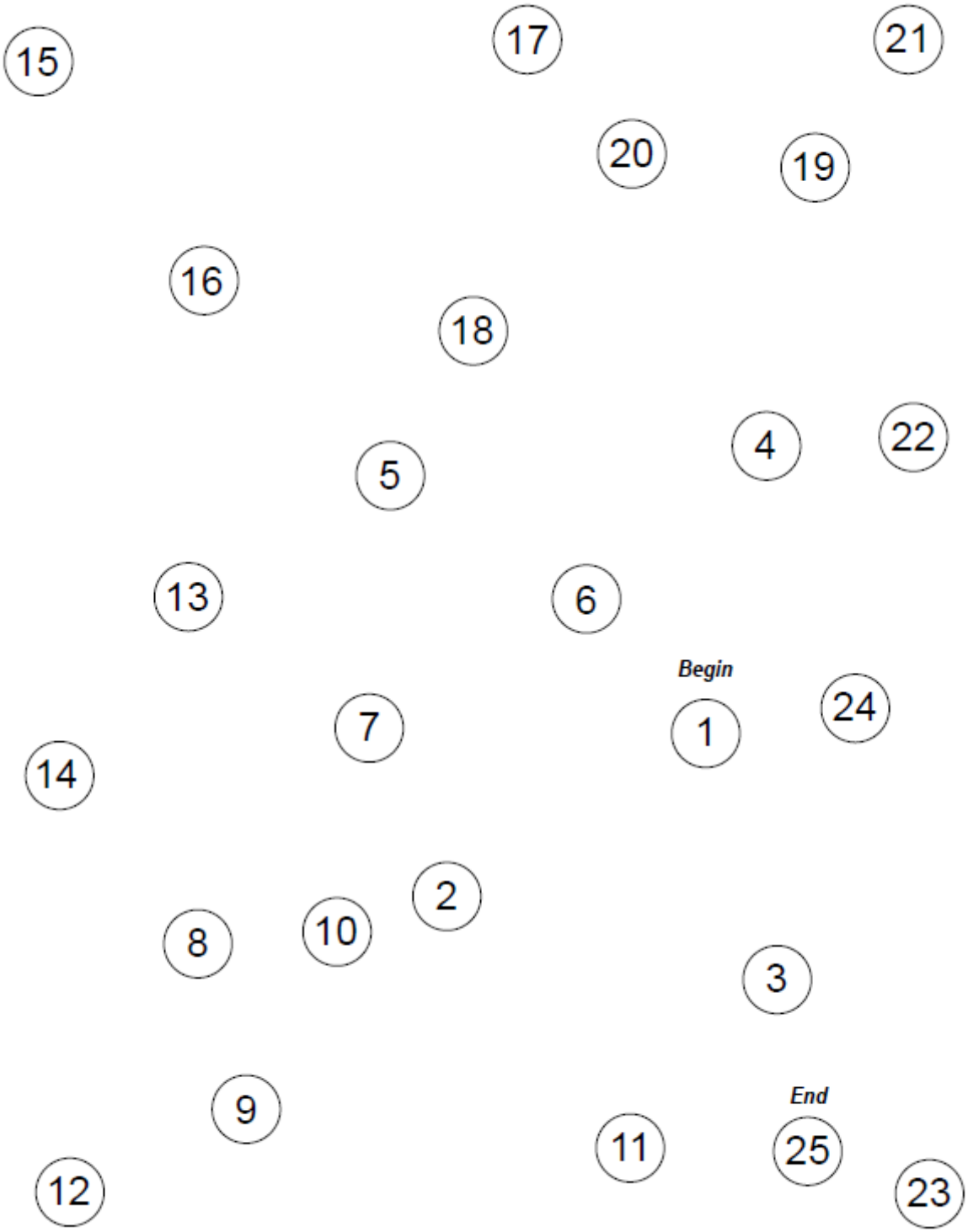

Abbildung 20: Trail making Test Teil A, Testblatt

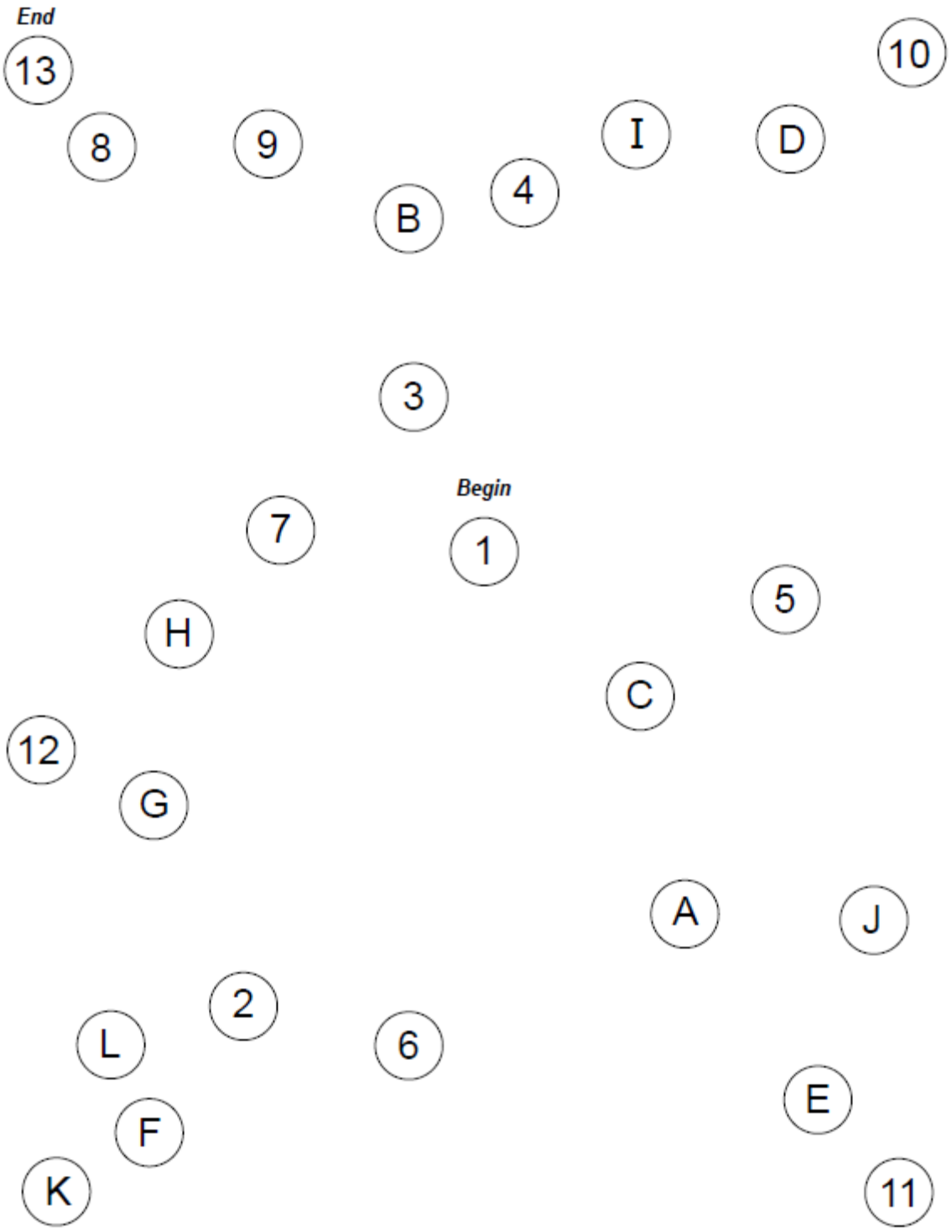

Abbildung 21 Trail Making Test Teil B, Testblatt

7.4 Eidesstattliche Versicherung

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

20.10.2016 Yvonne Reuß