

Aus der neurologischen Klinik der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. H.-P. Hartung

**Der Einfluss zerebrovaskulärer Risikofaktoren
auf die neurokognitiven Funktionen HIV-Infizierter**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Sabrina Ravens

2017

Als Inauguraldissertation

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

gez.: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Dekan

Erstgutachterin: Prof. Dr. med. Arendt

Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Köller

Zusammenfassung

Da die Lebenserwartung der HIV-Infizierten stetig zunimmt, spielen Komorbiditäten wie zerebrovaskuläre Erkrankungen bei der Bewertung neurokognitiver Funktionen HIV-Infizierter eine immer wichtigere Rolle. Die Prävalenz neurokognitiver Beeinträchtigungen ist trotz guter Therapiemöglichkeiten aus unbekannter Ursache weiterhin hoch.

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Frage, ob und inwieweit die zerebrovaskulären Risikofaktoren einen Einfluss auf die Testergebnisse zur Überprüfung einer HIV-Demenz haben. Zu den zerebrovaskulären Risikofaktoren gehören Lebensalter >50 Jahre, Übergewicht, Nikotinabusus, Hypercholesterinämie, erhöhtes Low Density Lipoprotein (LDL), erniedrigtes High Density Lipoprotein (HDL), Hypertriglyceridämie (TAG), arterieller Hypertonus, Diabetes mellitus sowie Alkoholkonsum.

Es wurden 182 HIV-positive Patienten mit mindestens einem Risikofaktor und eine Kontrollgruppe bestehend aus 20 HIV-infizierten Patienten ohne jeglichen Risikofaktor hinsichtlich der neuropsychologischen und neurophysiologischen Testleistungen (formallexikalische und semantisch-kategorielle Wortflüssigkeit, Trail Marking Test Form A+B, sowie Digit-Symbol-, Grooved-Pegboard- und Stroop Colour-Test, Most Rapid Alternating Movements und Most Rapid Contraction) miteinander verglichen. Des Weiteren wurde die Risikofaktorgruppe in zwei Gruppen (≤ 2 Risikofaktoren und ≥ 3 Risikofaktoren) unterteilt und miteinander verglichen.

Die häufigsten Risikofaktoren waren die Hypercholesterinämie (70,3%), Hypertriglyceridämie (58,2%) und die arterielle Hypertonie (44,5%). Beim Vergleich innerhalb der Risikofaktorgruppe zeigten sich signifikante Unterschiede hinsichtlich der formal-lexikalischen Wortflüssigkeit sowie Feinmotorik (Kontraktionszeit, Kraftamplitude, Grooved Pegboard Test). Diese Unterschiede konnten auch beim Vergleich zwischen Risikofaktorgruppe und Kontrollgruppe gezeigt werden. Exekutivfunktionen blieben jeweils unberührt.

Somit zeigt sich, dass das vaskuläre Risikoprofil einen direkten, negativen Einfluss auf neurokognitive Leistungen HIV-positiver Patienten nimmt. Betroffen sind offensichtlich nur bestimmte Funktionsdomänen, was eine Differenzierung zwischen Kofaktor- und Virus-bedingten Defiziten ermöglichen würde.

Es bedarf einer prospektiven Studie an größeren Patientenzahlen und mit einer HIV-negativen Vergleichskohorte zur Klärung der Funktion zerebrovaskulärer Risikofaktoren als Co-Faktor der HIV- assoziierten Demenz.

Abkürzungsverzeichnis

ACTG	AIDS Clinical Trials Group
AM	Kraftamplitude
ANPD	asymptomatisches neuropsychologisches Defizit
AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrom
BMI	Body-Mass-Index
cART	kombinierte antiretrovirale Therapie
CCR5	CC-Motiv-Chemokin-Rezeptor 5
CDC	Centers for Disease Control
COPD	chronic obstructive pulmonal disease
CT	Kontraktionszeit
CXCR 4	CXC-Motiv-Chemokinrezeptor 4
d	Tag
DAIG	Deutsche Aids-Gesellschaft
dl	Deziliter
DNA	Desoxyribonukleinsäure
g	Gramm
GLUT	Glukosetransportmolekül
gp120	Glykoprotein 120
HAART	highly active antiretroviral therapy
HAD	HIV-assozierte Demenz
HAND	HIV-associated neurocognitive disorders
HAWIE	Hamburg Wechsler Intelligenztest für Erwachsene
HCV	Hepatitis C-Virus
HDL	high density lipoprotein
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HTLV-1	humanes T-lymphotropes Virus 1
IMT	Intima-Media-Thickness (Intima-Media-Dicke)
kg	Kilogramm
kHz	Kilohertz

LDL	low density lipoprotein
m²	Quadratmeter
MCV	mean corpuscular volumen
mg	Milligramm
ml	Milliliter
µl	Mikroliter
mmHg	Millimeter-Quecksilbersäule
ms	Millisekunde
MNCD	mildes neurokognitives Defizit
MRAM	Most Rapid Alternating Movements
MRC	Most Rapid Contraction
MRT	Magnetresonanztomographie
MSM	Männer, die Sex mit Männern haben
NNRTI	nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren
NRTI	nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren
oGTT	oraler Glukosetoleranztest
PI	Protease-Inhibitoren
RNA	Ribonukleinsäure
RRT	Spannungsanstieg (AM/RT)
RT	Reaktionszeit
RWT	Regensburger Wortflüssigkeitstest
s	Sekunde
SIV	Simian Immunodeficiency Virus
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
TAG	Triacylglycerole
UNAIDS	Joint United Nations Programme on HIV/AIDS
VLDL	very low density lipoprotein
WHO	World Health Organization
ZNS	zentrales Nervensystem

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	1
1.1 HIV-Infektion	1
1.1.1 Historischer Rückblick und Epidemiologie	1
1.1.2 Natürlicher Verlauf und Übertragung	2
1.1.3 Therapie	5
1.1.4 Einfluss auf neurokognitive Funktionen	6
1.2 Zerebrovaskuläre Risikofaktoren	9
1.2.1 Allgemein	9
1.2.2 Lebensalter	10
1.2.3 Hypercholesterinämie und Hypertriglyceridämie	11
1.2.4 Arterielle Hypertonie	12
1.2.5 Diabetes mellitus	13
1.2.6 Nikotinabusus	15
1.2.7 Adipositas	16
1.2.8 Alkoholkonsum	17
2 Fragestellung	19
3 Methodik	20
3.1 Patienten	20
3.2 Die neuropsychologischen und neurophysiologischen Tests	21
3.2.1 Die neuropsychologischen Tests	21
3.2.2 Die neurophysiologischen Tests	23
3.3 Statistische Methoden	24
4 Ergebnisse	26
4.1 Demografische Daten	26
4.1.1 Häufigkeiten der einzelnen Risikofaktoren	26
4.1.2 Geschlechterverteilung	27
4.1.3 Geschlechterverteilung bezogen auf die Risikofaktoren	28
4.1.4 Altersstruktur	29
4.2 Therapiestatus der vorhandenen Risikofaktoren bei den HIV-Patienten	31
4.3 Korrelationen der Risikofaktoren	32
4.4 Klinische Parameter	34
4.4.1 Zahl der CD4-positiven Lymphozyten	34
4.4.2 Viruslast	35
4.4.3 Das CDC-Stadium	36

4.4.4 Prävalenz einer Demenz.....	37
4.5 Ergebnisse der Risikofaktorgruppe	37
4.5.1 Verteilung der Risikofaktoren	37
4.5.2 Ergebnisse der klinischen Untersuchung in Abhängigkeit von der Art der Risikofaktoren	39
4.5.3 Serologische Untersuchung in Abhängigkeit von der Art der Risikofaktoren	44
4.5.4 Ergebnisse der klinischen Untersuchung in Abhängigkeit von der Gruppenzugehörigkeit.....	46
4.6 Ergebnisse der Risikofaktor- und Kontrollgruppe im Vergleich.....	51
4.6.1 Die neuropsychologischen und neurophysiologischen Tests.....	51
4.6.2 Serologische Untersuchung im Vergleich	53
4.7 Einfluss der vaskulären Risikofaktoren auf neurokognitive Fähigkeiten	54
4.8 Zusammenfassung der Ergebnisse	56
5 Diskussion	57
5.1 Häufigkeit der Risikofaktoren.....	57
5.2 Demografischer Vergleich	57
5.3 Therapie der Risikofaktoren	58
5.4 Korrelationen der Risikofaktoren	58
5.5 Vergleich der serologischen Ergebnisse, CDC-Stadien und der Prävalenz einer Demenz.....	60
5.6 Testergebnisse in der Risikofaktorgruppe	63
5.7 Vergleich von Risikofaktor- und Kontrollgruppe.....	65
5.8 Limitationen dieser Studie	66
5.9 Ausblick	67
6 Literaturverzeichnis.....	68

1 Einleitung

1.1 HIV- Infektion

1.1.1 Historischer Rückblick und Epidemiologie

Gottlieb et al. berichteten 1981 erstmals von fünf Patienten, die von Oktober 1980 bis Mai 1981 in Los Angeles aufgrund einer *Pneumocystis-carinii*-Pneumonie behandelt wurden. Da die Patienten alle homosexuell waren, wurde ein Zusammenhang zwischen dem Lebensstil der Homosexuellen und der Pneumonie vermutet (Gottlieb et al., 1981).

Drei der erkrankten Patienten zeigten eine verminderte Anzahl von CD4-positiven T-Lymphozyten, einen relativen und absoluten Anstieg der CD8-positiven T-Lymphozyten sowie eine verminderte Proliferation von Lymphozyten im Blut (Gottlieb et al., 1981, Gottlieb, 2006).

Zwei Jahre später wurde ein Virus isoliert, das dem humanen T-lymphotropen Virus 1 (HTLV-1) ähnelte, sich aber in einigen Eigenschaften von diesem unterschied. Dieses Virus gehörte ebenfalls zu den RNA-Viren, hatte eine reverse Transkriptase-Aktivität und besaß das Antigen p24 im Unterschied zum HTLV-1 mit Antigen p25 (Barre-Sinoussi et al., 1983). Dieses Virus, das seit 1986 Humanes Immundefizienz-Virus (HIV) genannt wird, war nun als Ursache der erworbenen Immunschwäche AIDS (*Acquired Immune Deficiency Syndrom*) bekannt (Coffin et al., 1986).

Die älteste Blutprobe, in der das HI-Virus 1 nachgewiesen werden konnte, stammt von einem Mann aus Leopoldville, Kinshasa (Demokratische Republik Kongo) aus dem Jahre 1959 (Zhu et al., 1998).

Der genaue Ursprung des HI-Virus ist bis heute nicht vollständig geklärt. Sicher ist, dass es zwei verschiedene Viren gibt, die bei Menschen zu AIDS führen können: das Humane Immundefizienz-Virus 1 und 2. Der Beginn dieser Infektion liegt am wahrscheinlichsten in Afrika. Viele verschiedene Affenarten tragen dort das sogenannte *Simian Immunodeficiency Virus* (SIV) in sich, das dem HI-Virus sehr ähnelt und wohl Ursprung des Humanen Immundefizienz-Virus ist. SIV und HIV gehören der Familie der Lentiviren an, einer Untergruppe der Retroviren. HIV-1 ähnelt einem SI-Virus der Schimpansen. Deswegen wird vermutet, dass der Ursprung des Virus bei dieser Spezies liegt. HIV-2 scheint mit dem SIV der Rußmangaben verwandt zu sein. Es ist wahrscheinlich, dass HIV-2 aus Westafrika

stammt, da es dort zum ersten Mal bei Menschen entdeckt wurde und mit dem geographischen Gebiet der Rußmangaben übereinstimmt. Auch heute ist das Virus vor allem in dieser Gegend verbreitet. Zu welchem Zeitpunkt, unter welchen Umständen und unter welchen Voraussetzungen es zur Überschreitung der Artengrenzen gekommen ist, ist bis heute nicht vollends geklärt (Sharp et al., 1999).

Laut UNAIDS waren Ende 2013 ca. 36,9 Millionen Menschen weltweit HIV positiv. Dies entspricht ca. 0,8% der 15- bis 49-jährigen. Am stärksten betroffen sind die Länder südlich der Sahara mit knapp 5% Infizierten in der Bevölkerung, gefolgt von der Karibik mit 1% sowie Osteuropa und Zentralasien mit jeweils ca. 0,7% HIV- Betroffenen (UNAIDS, 2013, UNAIDS, 2014) .

Im letzten Jahrzehnt war die Zahl der Neuinfektionen insgesamt rückläufig. 2013 gab es 2,1 Millionen Neuinfektionen, das sind 34% weniger als im Jahr 2001. In der Karibik (52%) und der Subsahara (38%) sanken die Inzidenzen am stärksten. In Nordafrika und dem mittleren Osten stieg die Anzahl der Neuinfektionen um mehr als 35% in den letzten Jahren (UNAIDS, 2013, UNAIDS, 2014).

2013 starben rund 1,5 Millionen Menschen an AIDS-assoziierten Krankheiten. Dies entspricht einer Reduktion von ca. 30% der AIDS-assoziierten Mortalität im Vergleich zu 2005. Über 70% der Verstorbenen stammen aus der Subsahara. (UNAIDS, 2013, UNAIDS, 2014).

Nach Angaben des Robert Koch-Instituts wurden in Deutschland im Jahre 2014 3.525 neu diagnostizierte HIV- Infektionen gemeldet, wobei 2.864 Personen männlich und 659 der Neudiagnostizierten weiblich waren. Die größte Anzahl der Neuinfektionen (54%) entstand durch Sex von Männern mit Männern (MSM) (Robert Koch-Institut, 2015). Insgesamt lebten 2013 geschätzt 80.000 HIV-positive Menschen in Deutschland (Robert Koch-Institut, 2014).

1.1.2 Natürlicher Verlauf und Übertragung

Die akute HIV- Infektion hat eine sehr unspezifische und interindividuell unterschiedliche Symptomatik, sodass die Diagnose oftmals nicht früh genug gestellt wird (Clark et al., 1991). Das Virus bindet durch sein an der Oberfläche vorhandenes Glykoprotein 120 (gp120) an den CD4-Rezeptor (Clayton et al., 1988). Um in die Zelle eindringen zu können, benötigt das

Virus einen Co-Rezeptor. Dies ist entweder der Chemokinrezeptor CCR5, der vor allem zum Befall von Makrophagen führt (Makrophagentrope HIV 1-Viren) oder der CXCR4-Co-Rezeptor, welcher vor allem von T- Lymphozyten exprimiert wird (T-lymphozytentrope HIV 1- Viren) (Doranz et al., 1997).

Nachdem das Virus in die Wirtszelle gelangt ist, wird die einzelsträngige RNA des Virus mit Hilfe der viruseigenen Reversen Transkriptase in eine doppelsträngige DNA umgeschrieben (Sarafianos et al., 2009). Anschließend wird diese DNA durch die Integrase-Funktion des Virus in das Genom der Wirtszelle integriert. Dadurch kann sich das Virus weiter teilen und im Körper vermehren (Vincent et al., 1993). Ein weiteres Enzym, das die Vermehrung und das Überleben des Virus im Körper ermöglicht, ist die HIV-Protease. Sie dient der Reifung der synthetisierten Proteine, die zur Neubildung von infektiösen Viren benötigt werden (Kohl et al., 1988).

Zu Beginn der Infektion steigt die HI-Viruslast rasch an, wobei eine Viruslast über 10.000 RNA Kopien/ml mit einer schnelleren Progression und schlechteren Prognose einhergeht (Mellors et al., 1997). Die CD4-positiven T-Helferzellen fallen dabei stark ab (Mattapallil et al., 2005). Innerhalb von Tagen bis Wochen kommt es dann bei 40 bis 90% der Infizierten zu Fieber, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Lymphknotenschwellung, Nachtschweiß, Myalgien, Arthralgien, Nausea, Pharyngitis und einem makulopapulösen Exanthem, vor allem im Halsbereich. Diese Symptome können einige Tage bis Wochen anhalten (Schacker et al., 1996). Die restlichen Patienten sind zu diesem Zeitpunkt asymptomatisch oder zeigen eine nicht-druckdolente Schwellung von Lymphknoten in verschiedenen Körperregionen für mindestens drei Monate. Die genannten Manifestationsmöglichkeiten der akuten HIV-Infektion gehören zur klinischen Kategorie A der CDC (*Centers for Disease Control*) Klassifikation (National Center for Infectious Diseases Division of HIV/AIDS, 1993).

In dieser Zeit sind noch keine Antikörper im Serum nachweisbar. 95% sind zwölf Wochen nach der Infektion positiv für Antikörper (Hoffmann und Rockstroh, 2012) .

Nach Auftreten der Serokonversion sinkt die Viruslast kontinuierlich bis ungefähr zum 120. Tag nach der Infektion; dann bleibt sie stabil. Dies ist der sogenannte „virale *Setpoint*“ (Schacker et al., 1998). Dieser verändert sich nur geringfügig in der sich anschließenden Latenzphase (CDC A) und bestimmt die Krankheitsprogression der Infizierten (Mellors et al., 1997). Während dieser Latenzphase regeneriert sich die CD4-Zellzahl über Monate auf Normwerte, bis es letztendlich wieder zu einem langsamen Abfall kommt (Hoffmann und

Rockstroh, 2012). Durch die Immunsuppression kommt es nun zu Infektionen, die nicht AIDS-definierend und der klinischen Kategorie B der CDC-Klassifikation zuzuordnen sind. Hierzu gehören unter anderem Soor, Herpes Zoster und die orale Haarleukoplakie (National Center for Infectious Diseases Division of HIV/AIDS, 1993).

Im Endstadium, im Durchschnitt elf Jahre nach der Infektion ohne jegliche Therapie, hat ein HIV-positiver AIDS-definierende Erkrankungen (Munoz et al., 1989). Hier spielen unter anderem Infektionen wie Tuberkulose, einige Tumorerkrankungen wie das Kaposi-Sarkom und das *Wasting*-Syndrom eine Rolle (Schwarcz et al., 2013). In dieser Phase liegt die CD4-Helferzellzahl meist unter 200/ μ l. Die AIDS-definierenden Erkrankungen sind der Kategorie C der CDC- Klassifikation zuzuordnen (National Center for Infectious Diseases Division of HIV/AIDS, 1993).

Die bereits genannte CDC-Klassifikation dient der Stadieneinteilung der HIV-Infektion unter Berücksichtigung der CD4-Helferzellzahl. Der HIV- Patient wird in die schlechteste jemals erreichte Kategorie eingeordnet. Eine Rückstufung im Falle einer Besserung ist bisher nicht möglich (National Center for Infectious Diseases Division of HIV/AIDS, 1993).

Die drei häufigsten Übertragungswege sind der ungeschützte sexuelle Kontakt mit einem HIV-positiven Partner, gemeinsamer Gebrauch von Spritzutensilien bei drogengebrauchenden Menschen und eine vertikale Übertragung von der infizierten Mutter auf das Neugeborene (Marcus und Starker, 2006).

Der wichtigste Infektionsweg ist nach wie vor der Sexualkontakt. Je fortgeschrittener das klinische Stadium und je höher die Viruslast des Infizierten, desto größer ist die Gefahr einer sexuellen Transmission. Die höchsten Viruskonzentrationen finden sich im Blut, in der Samenflüssigkeit, im Vaginalsekret und an der Oberfläche der Darmschleimhaut (Deutsche Aids-Gesellschaft (DAIG), 2008).

Die Übertragung durch gemeinsamen Gebrauch von Spritzutensilien spielt vor allem in osteuropäischen Ländern eine Rolle. In Deutschland ist die Übertragungsrate bei Drogengebrauchern im letzten Jahrzehnt durch Präventionsprogramme (z.B. Methadon-Substitution) drastisch gesunken und konstant niedrig geblieben (Robert Koch-Institut, 2012, World Health Organization (WHO), 2014, Robert Koch-Institut, 2015).

Das Risiko einer vertikalen Übertragung beträgt ohne jegliche Prävention ca. 50% (Berrebi et al., 1987). Seit 1995 wurde das Risiko in Westeuropa durch die Prophylaxe auf ca. 2% reduziert (Townsend et al., 2008).

Weitere Infektionswege sind die beruflich erworbene HIV-Infektion durch Nadelstichverletzungen mit einem Risiko von 0,3% und die Übertragung durch Blutprodukte (Henderson et al., 1990, Schmidt et al., 2009).

1.1.3 Therapie

Zurzeit gibt es fünf antiretrovirale Wirkstoffklassen. Hierzu gehören nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI), nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI), Protease-Inhibitoren (PI), Entry-Inhibitoren in Form von Co-Rezeptorantagonisten und Fusionsinhibitoren sowie Integrase-Inhibitoren.

1987 kam das erste antiretrovirale Medikament namens Zidovudin auf den Markt, das die Progression der HIV-Erkrankung verhindern sollte (Yarchoan und Broder, 1987). Neun Jahre später wurden zwei große Studien (Delta-Studie und *AIDS Clinical Trials Group* (ACTG)-Studie) veröffentlicht, die verdeutlichten, dass eine Kombination von zwei Nukleosidanaloga effektiver ist als die Einnahme von nur einem Medikament (Delta, 1996, Hammer et al., 1996). Im selben Jahr wurde auch zum ersten Mal von einer „*highly active antiretroviral therapy*“ (HAART) gesprochen, da die Proteasehemmer als neue pharmakologische Gruppe in die Therapie eingeführt wurden. Heute heißt sie „kombinierte antiretrovirale Therapie (cART)“ und besteht aus Kombinationen verschiedener Medikamentengruppen: zum Beispiel als zwei NRTIs sowie einem Protease-Inhibitor oder einem NNRTI beziehungsweise Integrasehemmer (Williams, 1997, Morse und Kovacs, 2006).

Da die HIV- Infektion derzeit noch nicht heilbar ist, benötigt der infizierte Patient eine dauerhafte Therapie. Eine Heilung ist derzeit noch nicht möglich, da das Virus im menschlichen Körper lebenslange Reservoir aufbaut, sich fortlaufend repliziert und so im Körper vermehrt und „imitiert“ (Chun et al., 1997, Dornadula et al., 1999).

Somit sind die Ziele der Therapie eine Senkung der Viruslast in allen zugänglichen Körperkompartimenten und eine Verbesserung der immunologischen Situation der Infizierten. In virologischer Hinsicht ist die Therapie erfolgreich, wenn die Viruslast durch die Therapie

unter die Nachweisgrenze sinkt. Es ist nachgewiesen, dass der Patient dadurch klinisch stabil bleibt und eine längere Lebenserwartung hat (Mellors et al., 1996). Auch wenn diese Therapieziele nicht erreicht werden, sollten die Medikamente weiterhin verabreicht werden, damit die Regeneration der CD4-Helferzellzahl als „immunologisches Ziel“ und die damit verbundene, signifikante Senkung der Morbidität und Mortalität ermöglicht werden kann (Grabar et al., 2000).

Vor allem durch die cART haben die Patienten heutzutage eine annähernd normale Lebenserwartung und die Anzahl der AIDS-definierenden Erkrankungen als häufigste Todesursache nimmt kontinuierlich ab (Nakagawa et al., 2012, Weber et al., 2013).

Die Indikation zur Therapie der HIV-Infektion ist sehr uneinheitlich. Je höher die Viruslast im Blut und je niedriger die CD4-Helferzellzahl, desto höher ist das Risiko der AIDS-Erkrankung, sodass für die Indikation Viruslast, CD4-Helferzellzahl und klinischer Verlauf berücksichtigt werden müssen (Mellors et al., 1997). Einen Konsens zum Thema Therapie findet man bei einer CD4-Helferzellzahl zwischen 200/ μ l und 350/ μ l. Hier sollte eine Behandlung eingeleitet werden, auch wenn der Patient klinisch asymptomatisch ist (Emery et al., 2008, Deutsche AIDS-Gesellschaft, 2012).

1.1.4 Einfluss auf neurokognitive Funktionen

Das HI-Virus infiziert auch das zentrale Nervensystem (ZNS) des Patienten. Der genaue Mechanismus ist noch nicht vollständig geklärt.

Wie bereits weiter oben erwähnt, benötigt das Virus den CD4-Rezeptor sowie einen Co-Rezeptor, um in die Zelle eindringen zu können. Die einzigen Zellen im ZNS mit Expression des CD4-Rezeptors sind Mikrogliazellen und Makrophagen. Die meisten Zellen des ZNS, wie zum Beispiel die Neurone, exprimieren den CD4-Rezeptor nicht (Peudenier et al., 1991). Allerdings exprimieren diese und andere Zellen des ZNS die benötigten Co-Rezeptoren (Meucci et al., 1998). Da eine verringerte Anzahl von Neuronen bei HIV-Infizierten gefunden wurde, muss die Virusinfektion des Hirns eine toxische Wirkung auf die Neuronen haben (Adle-Biassette et al., 1995).

Als Erklärung dient hier, dass das Virus durch die Infektion von T-Lymphozyten und Makrophagen die Blut-Hirn-Schranke passieren kann. Anschließend werden vor allem die

Makrophagen und Mikrogliazellen befallen, was zu einer Entzündungsreaktion führt, die letztendlich die Apoptose von Neuronen herbeiführt (Epstein, 1998).

Eine weitere Möglichkeit ist, dass das virale Protein gp120 unabhängig vom CD4-Rezeptor mit den Chemokinrezeptoren interagieren, eine Signalkaskade auslösen und somit zu neuronaler Dysfunktion führen kann (Hesselgesser et al., 1997, Hesselgesser et al., Zheng et al., 1999). Die viralen Proteine, die von den infizierten Zellen freigesetzt werden, führen somit auch direkt zur Apoptose der Neuronen.

Durch die Neurotoxizität des Virus und der assoziierten Immunkaskade kommt es zum Untergang von Neuronen in verschiedenen Hirnarealen. Die Erkrankungsdauer korreliert mit einer Atrophie des präfrontalen Cortexes, der für kognitive Funktionen von Bedeutung ist. Motorische Defizite sind auf eine Affektion der Basalganglien zurückzuführen (Kuper et al., 2011).

Die antiretrovirale Therapie und das Altern der Patienten führen zu einer Ansammlung von Amyloid im Gehirn (Green et al., 2005). Der Nachweis von Amyloid-beta und -tau im Liquor korreliert ebenso mit der HIV- assoziierten Demenz wie bei der Alzheimer-Erkrankung (Brew et al., 2005).

Durch die Infektion kann es zu sogenannten HIV-assozierten neurokognitiven Störungen (*HIV-associated neurocognitive disorders* = HAND) kommen, mit stärkster Ausprägung in Form der HIV-assozierten Demenz (*HIV-associated dementia* = HAD). Sie gehört zu den subkortikalen Demenzen und entwickelt sich über Monate bis Jahre. Es kommt zu kognitiven, emotionalen, motorischen und vegetativen Beeinträchtigungen (Antinori et al., 2007).

Die Diagnose „HAND“ wird aufgrund unterschiedlicher motorischer und kognitiver Tests gestellt. Eine Abschätzung, ob HAND vorliegt oder nicht, erhält man rasch mit Hilfe der HIV-Demenz-Skala. Zur genauen Diagnostik müssen verbale Funktionen, Aufmerksamkeit, exekutive Funktion, Gedächtnis (lernen und wiederholen), Geschwindigkeit der Informationsverarbeitung, motorische Fähigkeiten sowie sensorische Wahrnehmung in mindestens fünf Tests geprüft werden. Wichtig hierbei ist der Ausschluss von neurologischen Defiziten, die durch HIV-begleitende Erkrankungen verursacht werden (Antinori et al., 2007, Morgan et al., 2008).

Antinori et al. aktualisierten 2007 die von der *AIDS Task Force* der *American Academy of Neurology* ursprünglich herausgebrachte Einteilung von „HAND“ im Jahre 1991 (Antinori et al., 2007). Nun werden die neurokognitiven Störungen in drei Stufen unterteilt.

Zu der mildesten Form, der asymptomatischen neurokognitiven Beeinträchtigung (asymptomatisches neuropsychologisches Defizit, ANPD) gehören Patienten, die auffällige neuropsychologische Tests, subjektiv aber keine Einschränkungen haben. Der Patient muss in mindestens zwei kognitiven Funktionen einen Ergebniswert erreicht haben, der außerhalb von einer Standardabweichung des Normwerts liegt. Andere Gründe, wie ein Delirium oder eine Demenz anderer Genese, müssen ausgeschlossen werden.

Die milde neurokognitive Störung (mildes neurokognitives Defizit, MNCD) bedingt eine täglich subjektiv wahrnehmbare Beeinträchtigung, die nicht durch Komorbiditäten erklärbar ist. Der Patient weist hierbei ebenfalls in mindestens zwei von mindestens fünf Tests Ergebnisse auf, die außerhalb einer Standardabweichung liegen.

Bei der schwersten Form, der HIV-assozierten Demenz, kommt es zu starken Einschränkungen im Lebensalltag, die Einfluss auf soziale Aktivitäten, Arbeitsplatz und Haushalt haben. Der Patient zeigt in mindestens zwei Tests Ergebnisse, die außerhalb von zwei Standardabweichungen des Normwerts liegen. Es dürfen keine Kriterien für die Diagnose „Delirium“ erfüllt sein und andere Ursachen, die zu der Demenz geführt haben können, müssen ausgeschlossen werden (Antinori et al., 2007).

Die HIV- assoziierte Demenz korreliert mit einer geringeren Lebenserwartung (Sevigny et al., 2007). Durch die cART ist die Inzidenz in den letzten Jahren gesunken. Zugleich stieg die Prävalenz aufgrund der erhöhten Lebenserwartung der Patienten durch die verbesserte Therapie (Maschke et al., 2000, Tozzi et al., 2005).

Inzidenz und Prävalenz der mildereren Formen (MNCD und ANPD) sind weiterhin hoch (Antinori et al., 2007). Die Prävalenz von „HAND“ bei HIV- Patienten mit einer dauerhaft supprimierten Viruslast liegt immer noch bei ca. 69%. (Simioni et al., 2010).

Ziel der Therapie von „HAND“ ist die Suppression der Virusreplikation im zentralen Nervensystem (Cysique et al., 2009). Eine Liquor-Viruslast über der Nachweisgrenze ist ein starker Prädiktor für neurokognitive Defizite (Devlin et al., 2012). Die cART bessert die Symptomatik in einem Zeitraum von drei bis neun Monaten nach Beginn der Einnahme. Allerdings ist bisher unklar welche antiretrovirale Kombination am wirkungsvollsten ist. In

jedem Fall muss mindestens eine gut liquorgängige Substanz in der Kombination enthalten sein (Cysique et al., 2009).

Infolge der insgesamt aber effektiven antiretroviralen Therapie „altern“ die HIV-Kohorten weltweit. Somit erlangen Komorbiditäten wie zum Beispiel Neurodegeneration (M. Alzheimer) und zerebrovaskuläre Erkrankungen bei der Bewertung neurologischer Defizite bei HIV-Infizierten differentialdiagnostische Bedeutung. Um eine multifaktorielle Risikoeinschätzung vornehmen zu können, müssen zerebrovaskuläre Risikofaktoren bekannt sein.

1.2 Zerebrovaskuläre Risikofaktoren

1.2.1 Allgemein

Zu den zerebrovaskulären Risikofaktoren gehören Lebensalter über 50 Jahre, Adipositas, Nikotinabusus, Hypercholesterinämie, erhöhtes *Low Density Lipoprotein* (LDL), erniedrigtes *High Density Lipoprotein* (HDL), Hypertriglyceridämie, arterieller Hypertonus, Diabetes mellitus sowie Alkoholkonsum. Im schlimmsten Falle führen die Risikofaktoren zu zerebrovaskulären Erkrankungen, unter anderem zu Schlaganfällen und vaskulären Demenzen (Desmond et al., 1993, Pinto et al., 2004, Sundell et al., 2008, Vinikoor et al., 2013). Des Weiteren führen sie zu Veränderungen der weißen und/oder grauen Hirnsubstanz (Archibald et al., 2014). Die vaskulären Risikofaktoren können Mitursache dafür sein, dass die Prävalenz von „HAND“ trotz cART hoch bleibt, wie einige Studien bereits zeigen konnten (Becker et al., 2009, Wright et al., 2010).

Durch die vaskulären Risikofaktoren ausgelöste Erkrankungen scheinen einen additiven Effekt bei der Entstehung neurokognitiver Funktionsdefizite HIV-Infizierter zu haben (Nakamoto et al., 2011). Die Inzidenz von Schlaganfällen bei HIV-Infizierten ist zwischen 1997 und 2006 um 60% gestiegen. Die genaue Ursache hierfür ist nicht vollständig geklärt. Eine entscheidende Rolle spielt wahrscheinlich die cART, die zu einem erhöhten Risiko für zerebrovaskuläre Erkrankungen führt. Die Kombinationstherapie aktiviert das Immunsystem, führt zu einer endothelialen Dysfunktion und kann somit eine Arteriosklerose verursachen. Außerdem kann sie zu einem metabolischen Syndrom (siehe weiter unten) führen und die

durch die Therapie bedingte erhöhte Lebenserwartung der Patienten zu einem alterskorrelierten Risiko für Schlaganfälle (Ovbiagele und Nath, 2011).

Auch das HI-Virus selbst führt zu einer erhöhten Prävalenz beziehungsweise Inzidenz vaskulärer Erkrankungen, da das Virus direkt glatte Muskelzellen infiltrieren kann (Eugenin et al., 2008, Sico et al., 2015). Dies führt zu einer erhöhten Intima-Media-Dicke der Arteria carotis (Baker et al., 2011). Ebenso wie die cART verursacht auch das Virus eine Immunaktivierung und chronische Entzündung, die zu einem erhöhten vaskulären Risiko führen (Hsue et al., 2012). Eine hohe Viruslast (>500 Kopien/ml Blut) sowie eine CD4-Helferzellzahl unter $200/\mu\text{l}$ sind hierbei auch von Bedeutung (Marcus et al., 2014).

Durch die opportunistischen Infektionen, an denen HIV-Infizierte erkranken können, erhöht sich ebenfalls das Risiko für zerebrovaskuläre Krankheiten. Hier sind vor allem die Infektion mit *Mycobacterium tuberculosis*, *Treponema pallidum* und *Varizella zoster* zu nennen (Thomas et al., 1977, Timmermans und Carr, 2004, Gilden et al., 2009).

Insgesamt scheinen die vaskulären und metabolischen Risikofaktoren eine wichtigere Rolle bei der Risikobewertung einer kognitiven Verschlechterung zu spielen als der HIV-Serostatus (Becker et al., 2009).

Im Folgenden wird deutlich, dass die Risikofaktoren zum Teil eng miteinander verknüpft sind.

1.2.2 Lebensalter

Das Alter ist der stärkste, nicht-modifizierbare Risikofaktor (Pinto et al., 2004). Wie bereits erwähnt steigt die Lebenserwartung der HIV-Infizierten, wodurch vaskuläre Risikofaktoren eine immer größere Rolle spielen.

Je älter der Patient ist, desto schneller entwickelt sich die HIV-assozierte Demenz nach einer AIDS-definierenden Erkrankung und desto kürzer ist das Zeitintervall zwischen HIV-Diagnose und Erkrankung an AIDS (McArthur et al., 1993). Infizierte, die älter als 60 Jahre bei der Erstdiagnose sind, haben eine kürzere Überlebensdauer als jüngere Infizierte (Butt et al., 2001).

Das Durchschnittsalter bei Erstdiagnose (HIV-positiv) und der Diagnose „AIDS“ hat in den letzten Jahren immer weiter zugenommen (Robert Koch-Institut, 2012). Ältere HIV-Infizierte

erreichen im Durchschnitt schlechtere Testergebnisse bei neuropsychologischen Tests als jüngere Patienten, sodass Altern einen zusätzlich negativen Einfluss auf die neurokognitiven Funktionen hat (Hardy et al., 1999). Die Prävalenz neurokognitiver Dysfunktionen steigt signifikant bei HIV-Infizierten, die älter als 50 Jahre sind (Becker et al., 2004). Dies kann zu einer Einschränkung der Compliance hinsichtlich der Medikamenteneinnahme führen (Hinkin et al., 2004).

1.2.3 Hypercholesterinämie und Hypertriglyceridämie

Mehr als die Hälfte der HIV-Infizierten leidet an einer Dyslipidämie (Carenzi et al., 2012). Die antiretrovirale Therapie, insbesondere Protease-Inhibitoren, können Ursache für eine Dyslipidämie sein (Nsagha et al., 2015). Protease-Inhibitoren können auch zu einem sogenannten Lipodystrophie-Syndrom führen, bei dem es zu physischen und metabolischen Veränderungen kommt. Zu den metabolischen Veränderungen gehören Hypertriglyceridämie, Hypercholesterinämie, Erhöhung von LDL und VLDL, Senkung von HDL sowie Glukosetoleranzstörungen beziehungsweise Diabetes mellitus (siehe unten). Je länger die Einnahme von PIs und die Dauer der HIV- Infektion, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit für metabolische Veränderungen (Behrens et al., 1999, Carr et al., 1999).

Allerdings gibt es innerhalb der Wirkstoffklasse Unterschiede. Die höchste Inzidenz besteht bei der Einnahme von Ritonavir. Ursache für die erhöhten Blutfettwerte scheinen eine erhöhte Lipolyse und eingeschränkte *Clearance* von VLDL und Chylomikronen zu sein (Sekhar et al., 2002). Dies ist konträr zur Insulinwirkung, sodass diese Phänomene Zeichen eines gestörten insulingesteuerten, postprandialen Lipidmetabolismus sein können, der durch PIs verursacht wird (siehe weiter unten) (Murata et al., 2002).

NRTIs beeinflussen ebenfalls den Lipidstoffwechsel, jedoch geringer als PIs (Tsiodras et al., 2000). Auch hier scheint es innerhalb der Wirkstoffklasse Unterschiede zu geben, die allerdings nicht eindeutig belegt sind und in weiteren Studien untersucht werden müssen (Crane et al., 2011).

NNRTIs haben annähernd die gleiche antiretrovirale Wirksamkeit wie PIs. Allerdings haben NNRTIs ein geringeres Risiko eine Arteriosklerose zu provozieren. (Duro et al., 2013).

Auch das Virus selbst führt zu einer Reduktion von HDL und zu einer Erhöhung von Triglyceriden (Rose et al., 2006, Nguemaim et al., 2010). Je höher die Viruslast, desto niedriger ist der HDL-Wert. Es besteht eine positive Korrelation zwischen CD4-Nadir und HDL (Rose et al., 2006).

Vor allem in den ersten zwei Monaten der antiretroviralen Therapie steigen die Lipidwerte stark an. Danach erreichen sie entweder ein Plateau oder steigen geringfügig weiter. Mehr als die Hälfte der Patienten erhält bereits ein Jahr nach Beginn der cART lipidsenkende Medikamente, wobei Statine am häufigsten verschrieben werden (Crane et al., 2011).

1.2.4 Arterielle Hypertonie

Bluthochdruck ist der am stärksten modifizierbare zerebrovaskuläre Risikofaktor (Pinto et al., 2004). Bei HIV-positiven Patienten, die älter als 50 Jahre sind, ist die arterielle Hypertonie die zweithäufigste Komorbidität nach der Hepatitis C-Infektion (Magalhaes et al., 2007).

Ungefähr 25% der HIV- Infizierten leiden an Bluthochdruck (Glass et al., 2006). Die Dauer der Infektion hat einen Einfluss auf die Entstehung der Hypertonie (Manner et al., 2010). Zudem steigt in der Gesamtbevölkerung die Prävalenz zunehmend mit dem Lebensalter (Robert Koch-Institut, 2013).

Hypertonie erhöht das Risiko einer kognitiven Beeinträchtigung bis hin zur vaskulären Demenz. Daher sollte frühestmöglich mit einer Intervention begonnen werden (Skoog et al., 1996, Knopman et al., 2001). Ein chronisch erhöhter Blutdruck erhöht die Wahrscheinlichkeit zerebrovaskulärer Erkrankungen wie Schlaganfall und Multi-Infarkt-Demenz (Pinto et al., 2004, Alosco et al., 2013). Die arterielle Hypertonie kann zu einer erhöhten Intima-Media-Dicke (*Intima-Media Thickness*, IMT) führen (Tatasciore et al., 2007). Die IMT ist mit einer Verschlechterung der kognitiven Funktionen assoziiert (Fabbiani et al., 2013).

Das Virus selbst hat einen proatherogenen Effekt, der zu einer Hypertonie führen kann. Die ursächlichen viralen Faktoren sind bisher nicht geklärt (Grunfeld et al., 2009). Eine erhöhte Anzahl an aktivierten T-Lymphozyten mit proinflammatorischen Zytokinen bei HIV-Infizierten führt zu einer geringeren Elastizität der Gefäße (Kaplan et al., 2011).

Die Studie von Elias et al. zeigt, dass Bluthochdruck einen Einfluss auf das Gedächtnis und die Lernfunktion von männlichen Patienten hat. Die älteren männlichen Patienten erbrachten eine generell geringere kognitive Leistung (Elias et al., 2003).

Die cART hat vor allem Einfluss auf den systolischen Blutdruck. Nach zwei bis fünf Jahren Therapie steigt die Prävalenz für systolischen Bluthochdruck signifikant an (Seaberg et al., 2005). Eine Erklärung hierfür scheint die Aktivierung des Renin-Angiotensin-Systems und die Überexpression des Angiotensin 2 Typ-1 Rezeptors in den Adipozyten durch PI-Therapie zu sein (Boccarda et al., 2010).

Eine CD4-Helferzellzahl unter 50/ μ l Blut, ein hohes Lebensalter sowie ein BMI über 25kg/m² erhöhen dauerhaft das Risiko eines Bluthochdrucks (Manner et al., 2013).

Die Therapieform weicht nicht von der antihypertensiven Therapie der Normalbevölkerung ab. Zunächst sollte eine *Lifestyle*-Intervention (Natriumzufuhr reduzieren, Sport u.a.) für einige Monate angestrebt werden. Ist diese erfolglos, sollte über eine medikamentöse Behandlung nachgedacht werden. Hierbei sind Wechselwirkungen mit den HIV-Medikamenten zu beachten. Ziel ist ein systolischer Blutdruck unter 140mmHg und ein diastolischer Blutdruck unter 90mmHg (Blanco et al., 2010).

1.2.5 Diabetes mellitus

Es gibt einen Zusammenhang zwischen der Diabetes-Erkrankung und dem Risiko, einen Schlaganfall zu erleiden (Pinto et al., 2004). Zudem hat Diabetes einen Einfluss auf die Entstehung einer vaskulären und Alzheimer-Demenz (Ott et al., 1996). Es ist nachgewiesen, dass Diabetes mellitus zu einer kognitiven Beeinträchtigung und allgemeinen Gedächtnisverlust führt (Dufouil et al., 2015, Wright et al., 2015). Patienten mit Insulintherapie haben ein höheres Risiko für einen kognitiven Verfall. Die Wahrscheinlichkeit für eine Verschlechterung der kognitiven Funktionen steigt mit der Dauer der Erkrankung (Gregg et al., 2000). Studien haben belegt, dass es einen Zusammenhang zwischen Hyperglykämie, Hyperinsulinämie, Insulinresistenz und kognitiver Funktion gibt (Valcour et al., 2005, Valcour et al., 2006). Es gibt einen signifikanten Zusammenhang zwischen Diabetes und HAD (Valcour et al., 2006).

Die Auswirkung eines Diabetes auf die Kognition ist nicht vollständig geklärt und scheint multivariater Genese zu sein. Die kognitive Beeinträchtigung entsteht unter anderem durch den Einfluss auf metabolische und vaskuläre Faktoren und die damit verbundenen Komplikationen (z.B. Schlaganfall) (Tatemichi et al., 1994, Gispén und Biessels, 2000).

Die Ätiologie eines Diabetes mellitus Typ 2 bei HIV-Infizierten ist ebenfalls multifaktoriell. Nicht nur die antiretrovirale Therapie, sondern auch das Virus selbst sowie die Dauer der Infektion führen zu einem erhöhten Risiko. Außerdem spielen allgemeine Faktoren, wie das männliche Geschlecht, Alter, erhöhter Blutdruck, erhöhter Triglycerid-Spiegel im Blut, Taillenumfang und Adipositas eine Rolle (Ledergerber et al., 2007, Capeau et al., 2012, Araujo et al., 2014, Tripathi et al., 2014). Durch das Virus verursachte, niedrige CD4-Helferzellzahlen sowie eine Hepatitis C-Koinfektion bei HIV-positiven Menschen unter antiretroviraler Therapie machen einen Diabetes wahrscheinlicher (Butt et al., 2004, Galli et al., 2012).

Durch die Therapie mit Protease-Inhibitoren besteht ein fünffach erhöhtes Risiko für eine Hyperglykämie (Tsiodras et al., 2000). Die Prävalenz von Diabetes unter PI-Therapie beträgt zwischen fünf und zwölf Prozent (Tsiodras et al., 2000, Salehian et al., 2005). Auch NRTIs und NNRTIs führen mit höherer Wahrscheinlichkeit zu einem Diabetes (Ledergerber et al., 2007).

Wie bereits erwähnt, führen Protease-Inhibitoren zu erhöhten Blutfettwerten. Dies kann zu einer peripheren Insulinresistenz der Skelettmuskulatur beitragen, da sich freie Fettsäuren dort vermehrt ansammeln (Torriani et al., 2006). Zudem verursachen sie direkt eine Insulinresistenz in den Adipozyten, indem sie die Glukosetransportmoleküle (GLUT 4) der Muskel- und Fettzellen inhibieren (Murata et al., 2002). Die gestörte Glukosehomöostase scheint ein multifaktorielles Geschehen zu sein. Ursächlich sind das HI-Virus und die durch die Infektion bedingte systemische Entzündung, allgemeine Risikofaktoren, andere Infektionen sowie die cART (Brown et al., 2010).

Das Durchschnittsalter bei der Erstdiagnose Diabetes mellitus ist in den letzten Jahren gestiegen und liegt nun bei 66 Jahren. Dies entspricht ungefähr dem Manifestationsalter bei Nicht-Infizierten (Kourtis et al., 2009).

Die Diagnose bei HIV-Patienten zu stellen ist schwieriger als bei Nicht- Infizierten, da der HbA1c-Wert oftmals falsch niedrig ist. Die NRTI-Therapie und damit verbundene Erhöhung

des mittleren Erythrozyteneinzelvolumens (*mean corpuscular volume*, MCV) gelten hier als ursächlich. Dadurch ist der gemessene Blutzucker höher als durch den gemessenen HbA1c-Wert angenommen. Ergänzend kann auch der Fructosamin-Wert zur Kontrolle genutzt werden (Kim et al., 2009). Es hat sich gezeigt, dass der HbA1c-Wert und Nüchtern-Blutzuckerspiegel bei HIV-Patienten regelmäßig überprüft werden sollten (Eckhardt et al., 2012).

Die Diabetes-Therapie der ersten Wahl ist eine Lebensstilveränderung inklusive körperlicher Betätigung und Nahrungsumstellung (Polo et al., 2006). Sollte dies nicht ausreichen, ist Metformin das Mittel der ersten Wahl. Es führt zu einer verbesserten Insulinsensitivität, senkt das Gewicht und den diastolischen Blutdruck. Bei Kontraindikationen können auch Glitazone verwendet werden (Hadigan et al., 2000). Gegebenenfalls sollte über eine Insulintherapie nachgedacht werden (Lundgren et al., 2008).

1.2.6 Nikotinabusus

Bis zu 75% der HIV-Infizierten geben an, zu rauchen (Carenzi et al., 2012). Damit ist die Prävalenz von Rauchern bei HIV-positiven Patienten deutlich höher als in der Normalbevölkerung in Deutschland (24,5%) (World Health Organization (WHO), 2015). Dies lässt sich auf die sozialen Schichten, in denen HIV am weitesten verbreitet und der Raucheranteil am höchsten ist, zurückführen (Gutierrez et al., 2013).

Rauchen korreliert mit respiratorischen Beschwerden, Erkrankungen wie zum Beispiel chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen (*chronic obstructive pulmonary disease*, COPD) und bakteriellen Pneumonien, wodurch die Lebensqualität eingeschränkt sein kann (Crothers et al., 2005).

In der HIV-negativen Bevölkerung hat Rauchen, ebenso wie bei HIV-Infizierten, einen Langzeiteffekt auf die neurokognitiven Funktionen (Durazzo et al., 2012, Bryant et al., 2013). Je länger ein Patient raucht, desto stärker sind die kognitiven Beeinträchtigungen (Durazzo et al., 2012).

In der HIV- Population leiden Raucher häufiger an Depressionen und einer HIV-HCV-Koinfektion, wobei psychische Erkrankungen zu Schwierigkeiten bei der Compliance bezüglich der Medikamenteneinnahme führen können (Bryant et al., 2013).

In Bezug auf die HIV-Infektion haben Raucher ein dreifach erhöhtes Risiko für eine Viruslast oberhalb der Nachweisgrenze (O'Cleirigh et al., 2014).

Des Weiteren führt Rauchen zu einem erhöhten Risiko für Insulinresistenz (Eliasson et al., 1994). Starke Raucher neigen vermutlich aufgrund ihres Lebensstils zu Übergewicht (Chiolero et al., 2006). Sie haben im Gegensatz zu Patienten, die wenig rauchen, eine erhöhte Mortalität (Helleberg et al., 2013). Es hat sich gezeigt, dass Raucher eine geringere Medikamentenadhärenz und einen höheren Alkoholkonsum aufweisen (O'Cleirigh et al., 2014).

Die Lebenserwartung bei einem infizierten Raucher beträgt durchschnittlich 62,6 Jahre. Ein infizierter Nichtraucher hat eine Lebenserwartung von 78,4 Jahren. Die Abnahme der Lebenserwartung aufgrund von Nikotinabusus ist zweimal so hoch wie infolge der HIV-Infektion (Helleberg et al., 2013).

Das Risiko, an einer nicht AIDS-definierenden Erkrankung (kardiovaskuläre Erkrankungen und Krebs) zu versterben, ist bei Rauchern fünfmal so hoch wie bei Nichtrauchern. Das Risiko für einen AIDS-assoziierten Tod ist bei Rauchern ebenfalls erhöht (Helleberg et al., 2013).

Insbesondere nach Einführung der antiretroviralen Therapie ist Rauchen ein wichtiger Faktor, der zu einer erhöhten Mortalität bei HIV-Infizierten führt (Crothers et al., 2005).

1.2.7 Adipositas

Körperliche Inaktivität ist einer der Hauptgründe, die zu Adipositas führen. HIV-Infizierte bewegen sich durchschnittlich weniger als Gesunde (Gutierrez et al., 2013).

Der *Body-Mass-Index* (BMI) korreliert negativ mit kognitiven Leistungen. Zudem ist der BMI ein Prädiktor für die Alzheimer- und vaskuläre Demenz (Whitmer et al., 2007). Vor allem die abdominelle Adipositas führt zu einem erhöhten Risiko für Demenz (Cereda et al., 2009).

Die antiretrovirale Therapie kann zu einem Lipodystrophie-Syndrom führen. Hierbei kommt es zu einem Fettüberschuss (Lipohypertrophie) vor allem intraabdominell und im Nacken sowie zu einem subkutanen Fettverlust (Lipoatrophie) insbesondere im Gesicht und an den Extremitäten (Lo et al., 1998, Miller et al., 1998). Die Therapie kann auch zu metabolischen

Veränderungen, wie Hyperlipidämie und Insulinresistenz (siehe weiter unten) führen (Carr et al., 1998).

Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren und Proteasehemmer unterscheiden sich in ihren Nebenwirkungen bezüglich der Fettverteilungsstörungen. Die Lipoatrophie ist überwiegend eine Nebenwirkung der NRTIs (Walker et al., 2002).

Eine mögliche Erklärung für lipatrophische Veränderungen könnte die NRTI-induzierte mitochondriale Toxizität sein. Durch die kompetitive Inhibition der RNA-abhängigen DNA-Polymeraseaktivität (Bestandteil der Gamma-Polymerase in Mitochondrien) kommt es zu einer Funktionsstörung in metabolisch aktiven Zellen durch mitochondrialen DNA-Verlust (Arnaudo et al., 1991, Lewis et al., 1994, Walker et al., 2002). Es hat sich allerdings gezeigt, dass bei der Pathogenese nicht nur die NRTIs, sondern auch das HI-Virus selbst eine Rolle spielt. Der genaue Mechanismus ist noch nicht geklärt (Garrahou et al., 2011).

Die Pathogenese des Lipodystrophie-Syndroms, vor allem der Lipohypertrophie ist nicht vollständig geklärt. PIs haben vor allem einen Einfluss auf die metabolischen Veränderungen des Lipodystrophie-Syndroms (siehe weiter unten).

Die cART führt bei vielen Patienten zu einer Gewichtszunahme (Hasse et al., 2014). Vor allem weibliche Infizierte, die initial eine CD4-Helferzellzahl unter 200/ μ l haben und Protease-Inhibitoren einnehmen, haben im ersten Jahr nach Therapiebeginn ein hohes Risiko für eine deutliche Gewichtszunahme (Lakey et al., 2013, Koethe et al., 2015a).

Neuere Studien zeigen jedoch, dass Übergewichtige und adipöse Patienten einen immunologischen Vorteil bei der HIV-Infektion haben. Sie zeigen eine höhere CD4-Helferzellzahl und eine niedrigere Viruslast. Eine mögliche Erklärung hierfür könnte der erhöhte Leptinspiegel bei Übergewichtigen sein. Der genaue Mechanismus ist aber noch nicht bekannt (Blashill et al., 2013, Johnson et al., 2014).

1.2.8 Alkoholkonsum

Die Prävalenz starken Alkoholkonsums in der HIV-positiven Bevölkerung beträgt bis zu über 30% (Lefevre et al., 1995, Samet et al., 2007). Die Prävalenz von Rauchern und Hypertonikern ist bei Menschen mit starkem Alkoholgenuß höher als bei Menschen mit geringem bis keinem Alkoholkonsum (Sundell et al., 2008, Beulens et al., 2010).

Menschen neigen unter Alkoholeinfluss eher zu ungeschütztem Geschlechtsverkehr, wodurch sich das Risiko einer HIV-Infektion erhöht (Stall et al., 1986).

Moderater Alkoholkonsum (1-2 Getränke pro Tag) hat einen protektiven Effekt auf zerebrovaskuläre Erkrankungen und verringert das Schlaganfallrisiko (Elkind et al., 2006, Beulens et al., 2010, Jimenez et al., 2012). Eine Zunahme des HDL durch moderaten Alkoholkonsum sowie eine Verringerung von Fibrinogen, Faktor VII und der Plasmaviskosität könnten hierfür ursächlich sein (Sillanaukee et al., 2000, Mukamal et al., 2001). Durch den protektiven Effekt ist das Risiko, an einer Demenz zu erkranken bei über 55-Jährigen reduziert (Ruitenberg et al., 2002). Dieser Effekt zeigt sich hauptsächlich bis zum 80. Lebensjahr (Takahashi et al., 2011).

Ein hoher Alkoholkonsum hingegen führt zu einer erhöhten Intima-Media-Dicke und wirkt sich somit proatherogen aus, was schließlich zu einem erhöhten Schlaganfallrisiko führt (Sundell et al., 2008, Rantakomi et al., 2009, Ducroquet et al., 2013). Des Weiteren zeigt sich im MRT eine Verringerung des Hirnvolumens, das sich zum Teil bei Abstinenz regeneriert (Gazdzinski et al., 2005). Eine Verringerung zeigt sich auch bei HIV-Positiven, vor allem bei an HIV-Demenz Erkrankten beziehungsweise im CDC Stadium C (Aylward et al., 1995, Stout et al., 1998).

Alkoholabhängigkeit führt zu einer zusätzlichen Veränderung der Hirnstruktur bei HIV-Infizierten, insbesondere bei bereits an AIDS Erkrankten (Pfefferbaum et al., 2006). Dies führt zur additiven Verschlechterung neuropsychologischer Funktionen HIV-Infizierter (Rothlind et al., 2005, Fama et al., 2009).

Die Therapietreue ist bei alkoholabhängigen HIV-Infizierten geringer als bei denen, die wenig bis gar keinen Alkohol trinken. Abstinenz zeigt eine Verbesserung der Therapietreue.

Alkoholabhängigkeit hat somit auch einen Einfluss auf den virologischen und immunologischen Status der HIV-Patienten. Je stärker der Alkoholgenuss, desto geringer der Therapieerfolg durch geringere Reduktion der HIV-RNA sowie geringere Zunahme der CD4-Helferzellzahl (Cook et al., 2001, Lucas et al., 2002, Conen et al., 2009).

HIV- positive Alkoholiker zeigen eine erhöhte Mortalität (Braithwaite et al., 2007).

2 Fragestellung

Aufgrund der verbesserten Möglichkeiten im Rahmen der antiretroviralen Therapie steigt die Lebenserwartung der HIV-Patienten zunehmend (Nakagawa et al., 2012). Trotzdem bleibt die Prävalenz einer HAND weiterhin hoch. Die genauen Ursachen für die hohe Prävalenz der neurokognitiven Beeinträchtigungen trotz viraler Suppression konnten bislang nicht vollständig geklärt werden (Simioni et al., 2010). Es scheint, dass dies einen multifaktoriellen Ursprung hat. Zum einen scheint das Virus selbst, zum anderen aber auch die zerebrovaskulären Risikofaktoren, die eine erhöhte Prävalenz in der HIV-Population aufzeigen, ursächlich zu sein (Becker et al., 2009, Fabbiani et al., 2013).

Durch die höhere Lebenserwartung, spielen auch altersbedingte Risikofaktoren und deren Einfluss auf die neurokognitiven Funktionen bei HIV-Infizierten eine immer größere Rolle.

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Frage, ob und inwieweit die zerebrovaskulären Risikofaktoren einen Einfluss auf die Testergebnisse zur Überprüfung einer HIV-Demenz haben. Des Weiteren soll gezeigt werden, ob die Anzahl und Art der vorhandenen Risikofaktoren eine Auswirkung auf die Neurokognition haben. Hierbei ist es von Bedeutung inwieweit die Risikofaktoren miteinander korrelieren.

Wichtig erscheinen auch die klinischen Parameter der HIV-Infizierten und ob diese durch die Risikofaktoren negativ beeinflusst werden.

3 Methodik

3.1 Patienten

Die Daten aus diesem Studienkollektiv stammen aus der HIV-Ambulanz der neurologischen Klinik der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf. Das Aktenzeichen, das von der Ethikkommission der Heinrich-Heine-Universität im Rahmen der ethischen und rechtlichen Beratung vergeben wurde, lautet 3666.

Seit 1987 wird mit den Patienten in einem Abstand von sechs bis zwölf Monaten eine Testbatterie mit neuropsychologischen und motorischen Tests durchgeführt. Hierbei werden zerebrale Funktionen wie Aufmerksamkeit, Arbeitsgedächtnis, Lernen, Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit und (Fein-)Motorik überprüft. Zusätzlich werden der Immunstatus und die Medikamenteneinnahme erfragt. Die Testdauer beträgt ca. 45 Minuten.

Die Angaben zu den Risikofaktoren arterielle Hypertonie, Adipositas, Nikotinkonsum, Alkoholkonsum, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie, erniedrigtes HDL, erhöhtes LDL und Hypertriglyceridämie stammen aus den jeweiligen Patientenakten und wurden durch externe medizinische Einrichtungen beziehungsweise durch die neurologische Ambulanz der Heinrich-Heine-Universität an die neurologische HIV-Ambulanz übermittelt. Seit Januar 2013 werden die Risikofaktoren auch eigenständig in der neurologischen HIV-Ambulanz erfasst.

Aus der gesamten Datenbank wurden zunächst geeignete Patienten für die aktuelle Fragestellung selektiert.

Als erstes Kriterium wurden nur die Patienten berücksichtigt, die in regelmäßigen Abständen die Testbatterie durchgeführt haben. Anschließend wurde der Datensatz weiter optimiert, indem nur die Patienten in den Datensatz aufgenommen wurden, von denen Informationen über die Risikofaktoren arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie und Hypertriglyceridämie vorhanden waren.

Die Diagnose arterielle Hypertonie wurde bei Werten über 140mmHg systolisch und/oder 90mmHg diastolisch gestellt. Ein Diabetes mellitus liegt vor, wenn der Nüchtern-Blutzucker über 126 mg/dl beziehungsweise der oGTT (oraler Glukosetoleranztest)-2-h-Wert über 200 mg/dl zum Diagnosezeitpunkt war. Von einer Hypercholesterinämie spricht man bei einem

durchschnittlichen Wert von über 200mg/dl. Bei einer Hypertriglyceridämie beträgt der Wert 180 mg/dl.

Insgesamt wurden 202 Patienten in die Studie eingeschlossen.

Die Risikofaktoren Alkohol- und Nikotinkonsum sowie Adipositas waren nur zum Teil in externen medizinischen Einrichtungen erfasst wurden. Der Großteil wurde in der HIV-Ambulanz ab Januar 2013 selbst bestimmt. Für 62 Patienten konnten keine Informationen über den Alkohol- und Nikotinkonsum gewonnen werden. Der Gewichtsstatus blieb bei 65 Patienten ungeklärt.

Die Grenze von Übergewicht zu Adipositas liegt bei einem BMI von 30kg/m². Frauen, die mehr als 10g Alkohol am Tag konsumieren, zeigen einen übermäßigen Alkoholkonsum. Bei den Männern war dies bei mehr als 20g Alkohol am Tag gegeben.

20 Patienten wiesen hinsichtlich der gesamten Untersuchungen keine Risikofaktoren auf und wurden somit als Kontrollgruppe herangezogen.

Somit besteht die zu untersuchende Risikofaktorgruppe aus 182 Patienten.

Die HDL- und LDL-Werte wurden bei Blutuntersuchungen oftmals nicht mitbestimmt und waren kein notwendiges Kriterium. In dieser Arbeit zeigte sich ein erniedrigtes HDL bei einem Wert unter 40 mg/dl, erhöhte LDL-Werte lagen bei einem Wert größer 160 mg/dl vor.

3.2. Die neuropsychologischen und neurophysiologischen Tests

3.2.1 Die neuropsychologischen Tests

3.2.1.1 Formallexikalische Wortflüssigkeit und semantisch-kategorielle Flüssigkeit

Diese Wortflüssigkeitsaufgaben werden mit Hilfe des Regensburger Wortflüssigkeitstests (RWT) nach Aschenbrenner, Tucha und Lange geprüft. Sie dienen der Beurteilung des divergenten Denkens. Unter divergentem Denken versteht man die Problemlösefähigkeit und spontane Produktion möglichst vieler Lösungsmöglichkeiten eines Menschen. Aufgabe zur Beurteilung der formallexikalischen Wortflüssigkeit war es, innerhalb von zwei Minuten so viele Wörter wie möglich mit dem Anfangsbuchstaben „S“ zu nennen. Hierbei durften keine Eigennamen und keine Wortreihen mit selben Wortstamm genannt werden. Die semantisch-kategorielle Flüssigkeit wurde überprüft, indem der Patient möglichst viele Vornamen, die in

Deutschland üblich und nicht voneinander ableitbar sind, nannte. Die Anzahl der Wörter wurde anschließend durch eine alters- und geschlechtsnormierte Tabelle als Prozentrang ausgedrückt, wobei ein Prozentrang unter 16% pathologisch war (Aschenbrenner et al., 2000).

3.2.1.2 Digit Symbol Test

Der *Digit Symbol Test* ist Bestandteil der Wechsler *Intelligence Scale* Testreihe. Hierbei wird die psychomotorische Geschwindigkeit überprüft. Jeder Zahl von eins bis neun wird ein Symbol zugeordnet. Unterhalb dieser Zuordnung befinden sich willkürlich angeordnete Zahlen von eins bis neun mit darunter befindlichen leeren Kästchen, in die das entsprechende Symbol eingetragen werden soll. Die ersten sieben Zahlen der ersten Zeile werden zum Üben genutzt, anschließend sollen so viele Symbole wie möglich der Reihe nach in 90 Sekunden eingetragen werden. Das Ergebnis wurde durch die Anzahl korrekt eingetragener Symbole, die in einen Prozentrang und dem HAWIE- Score (Hamburg Wechsler Intelligenztest für Erwachsene) übertragen wurden, bestimmt (Wechsler, 1958, Wechsler, 1981).

3.2.1.3 Grooved Pegboard Test

Dieser Test nach Klove wird mit Hilfe eines Steckbretts bestehend aus 25 Löchern mit dazugehörigen Pins durchgeführt. Die Aufgabe besteht darin, in jedes Loch einen passenden Pin zu stecken. Zu Beginn befinden sich alle 25 Pins in einer Sammelmulde. Der Pin kann durch richtiges Rotieren ins entsprechende Loch gebracht werden. Der erste Durchlauf wird mit der dominanten Hand, der zweite Durchlauf mit der nicht-dominanten Hand durchgeführt. Bei diesem Test werden Feinmotorik und Geschwindigkeit überprüft. Die Auswertung erfolgte nach geschlechts- und altersnormierten Kriterien (Klove, 1963, Butters et al., 1990).

3.2.1.4 Trail Marking Test A und B

Die *Trail Marking Tests* sind Bestandteil einer Vielzahl von Testbatterien. Sie dienen der Bestimmung der Verarbeitungsgeschwindigkeit, der visuell-motorischen Fähigkeiten, der geistigen Flexibilität und dem Umfang der kognitiven Sequenzierung des Probanden. In Teil A versucht der Proband Zahlen von eins bis 25 miteinander in aufsteigender Reihenfolge zu verbinden. Die dadurch entstehenden Verbindungslinien dürfen sich hierbei nicht überkreuzen. Teil B gleicht Teil A, hier muss der Proband allerdings abwechselnd Zahlen (1-13) und Buchstaben (A-L) aufsteigend verbinden. Die maximal benötigte Zeit liegt bei 300 Sekunden, danach wird der Test abgebrochen. Der altersnormierte Prozentrang spiegelt die benötigte Zeit wider (Reitan und Davison, 1974, Bowie und Harvey, 2006).

3.2.1.5 Farbe-Wort-Interferenztest (STROOP)

Dieser Test nach G. Bäumlner besteht aus drei Durchgängen mit jeweils drei Tafeln. Auf der ersten Tafel sind die Wörter grün, gelb, rot und blau schwarz gedruckt. Der Proband hat die Aufgabe die Wörter der Reihe nach vorzulesen. Die zweite Tafel besteht aus Farbstrichen (rot, grün, gelb oder blau), wobei der Proband die Farbe benennen soll. Auf der letzten Tafel werden die Auswirkungen von inkongruenten Druckfarben auf das Lesen von Farbwörtern getestet; der Patient soll nicht das Wort benennen, das auf dem Bogen steht, sondern die Farbe, in der das Wort gedruckt wurde. Ziel ist es, die Tafeln in möglichst kurzer Zeit vorzulesen beziehungsweise die Farben zu benennen. Anschließend wurden die Mittelwerte für die jeweiligen Tafeln bestimmt. Aus diesen Werten wurden altersnormiert der Benennungsfaktor (T-NOM) und der Selektivitätsfaktor (T-SEL) gebildet.

Der Farbe-Wort-Interferenztest misst die Nomination, die Selektivität (besonders bei der Interferenzneigung) und *Alertness* (Geschwindigkeit der Informationsverarbeitung) des Probanden. Durch das Farbe-Wort-Inkongruenz-Prinzip nach J.R.Stroop wird bei der dritten Tafel zusätzlich die Konzentrationsfähigkeit gemessen (Bäumlner, 1985).

3.2.2 Die neurophysiologischen Tests

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

Bei diesem Test wird der Patient gebeten, aus dem Metakarpophalangealgelenk des Zeigefingers mit der schnellstmöglichen Frequenz alternierend Extensions- und Flexionsbewegungen auszuführen. Mithilfe eines Akzelerometers werden diese Bewegungen für 34 Sekunden aufgezeichnet. Dieser Test wird jeweils mit dem linken und rechten Zeigefinger nacheinander durchgeführt.

Das Aufzeichnungsintervall wird in 16 Segmente unterteilt, die anschließend spektralanalysiert werden. Die Maximalfrequenz wird für jedes Segment bestimmt. Die höchste Frequenz wird als Maximalwert der alternierenden Zeigefingerbewegung gewertet (Arendt et al., 1990).

3.2.2.2 Messung der schnellstmöglichen, isometrischen

Zeigefingerextensionsbewegungen (MRC= Most Rapid Contraction)

Hierbei wird der Proband gebeten, seinen rechten beziehungsweise linken Zeigefinger bis zum proximalen Interphalangealgelenk in einen in seinem Durchmesser verstellbaren Kunststoffring zu bringen. Der Kunststoffring ist mit einem bidirektionalen Kraftaufnehmer verbunden, der das Signal an einen Computer weiterleitet. Die Aufnahmefrequenz beträgt 1 Kilohertz (kHz) mit einer Dauer von einer Sekunde (s). Weiterhin erhält die Versuchsperson einen Kopfhörer, über den sie insgesamt 15 Töne in unterschiedlichen Zeitabständen mit einer Dauer von jeweils 50 Millisekunden (ms) hört. Bei jedem wahrgenommenen Ton soll eine schnellstmögliche Fingerextension durchgeführt werden.

Anschließend erfolgt die Auswertung der Kontraktionskurven, wobei die Kontraktionszeit (CT), Reaktionszeit (RT), Kraftamplitude (AM) und die Geschwindigkeit des Spannungsanstiegs ($RRT = AM/RT$) bestimmt werden.

Der Normbereich für die Reaktionszeit liegt zwischen 100ms und 160ms, der für die Kontraktionszeit zwischen 80ms und 130ms (Arendt et al., 1989).

3.3 Statistische Methoden

Die Erfassung und Bearbeitung der für diese Arbeit relevanten Daten sowie die Erstellung von Grafiken erfolgte mit Microsoft Excel 2013. Die statistischen Berechnungen wurden mit dem Programm *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) 20.0 erstellt.

Bei den folgenden Tests wurde stets eine Normalverteilung der Variablen angenommen.

Die beiden unterschiedlichen Risikofaktorgruppen (≤ 2 Risikofaktoren und ≥ 3 Risikofaktoren) wurden mittels Chi-Quadrat-Test auf Gemeinsamkeiten und Unterschiede geprüft. Die Signifikanzprüfung erfolgte anhand des p-Wertes. Ein signifikanter Unterschied bestand folglich, wenn der p-Wert $< 0,05$ war.

Um zu überprüfen ob es einen Zusammenhang zwischen den einzelnen Risikofaktoren gibt, wurde die Pearson-Korrelation eingesetzt. Der Korrelationskoeffizient nach Pearson zeigt dabei die Stärke und Richtung eines linearen Zusammenhangs zwischen zwei Risikofaktoren an. Eine Tendenz zeigte sich, wenn $r > |0,1|$ war. Eine signifikante Korrelation wurde bei einem

$p < 0,05$ angenommen. Die Korrelation wurde auch angewandt um den Einfluss der einzelnen Risikofaktoren auf die neurokognitiven Funktionen zu überprüfen.

Um signifikante Unterschiede zwischen der Kontrollgruppe und der Risikofaktorgruppe hinsichtlich der Testergebnisse und serologischen Untersuchungen zu beweisen, wurde der t-Test für unabhängige Stichproben eingesetzt. Der Levene-Test wurde eingesetzt um zu überprüfen, ob eine Gleichheit der Varianzen vorliegt. Bei einem Signifikanzwert $< 0,05$ wurde eine Ungleichheit der Varianzen angenommen.

4 Ergebnisse

4.1 Demografische Daten

4.1.1 Häufigkeiten der einzelnen Risikofaktoren

Die folgende Abbildung zeigt die prozentualen Häufigkeiten der einzelnen Risikofaktoren:

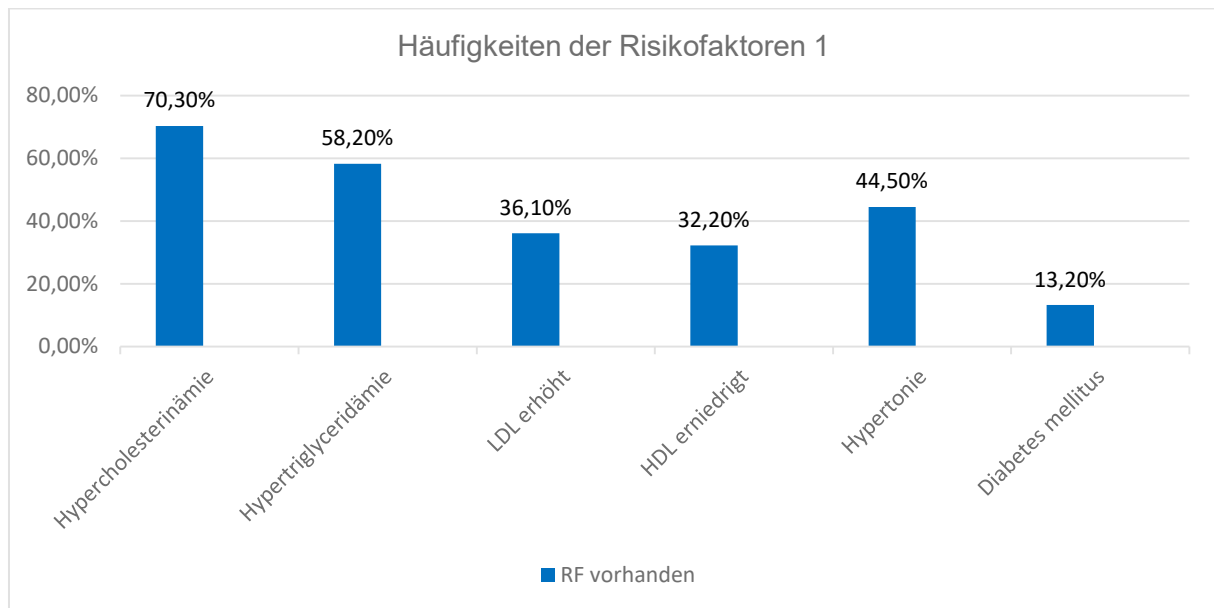


Abb. 1: Häufigkeiten der Risikofaktoren 1

Mit einem Anteil von 70,3% (128) war die Hypercholesterinämie der am häufigsten vorhandene Risikofaktor. Aus der untersuchten Kohorte litten 13,2% (24) an Diabetes mellitus. Von den 24 Patienten, wiesen zwei einen Diabetes Typ 1 und 22 einen Diabetes Typ 2 auf. Sechs der 22 Patienten waren zum Diagnosezeitpunkt höchstens 50 Jahre alt. 86,8% (158) hatten keine erhöhten Blutzuckerwerte. Die HDL- und LDL- Verteilungen stammen aus einem kleineren Kollektiv mit $n = 121$ beziehungsweise $n=119$, da wie bereits oben erwähnt, diese Werte oftmals nicht bestimmt wurden.

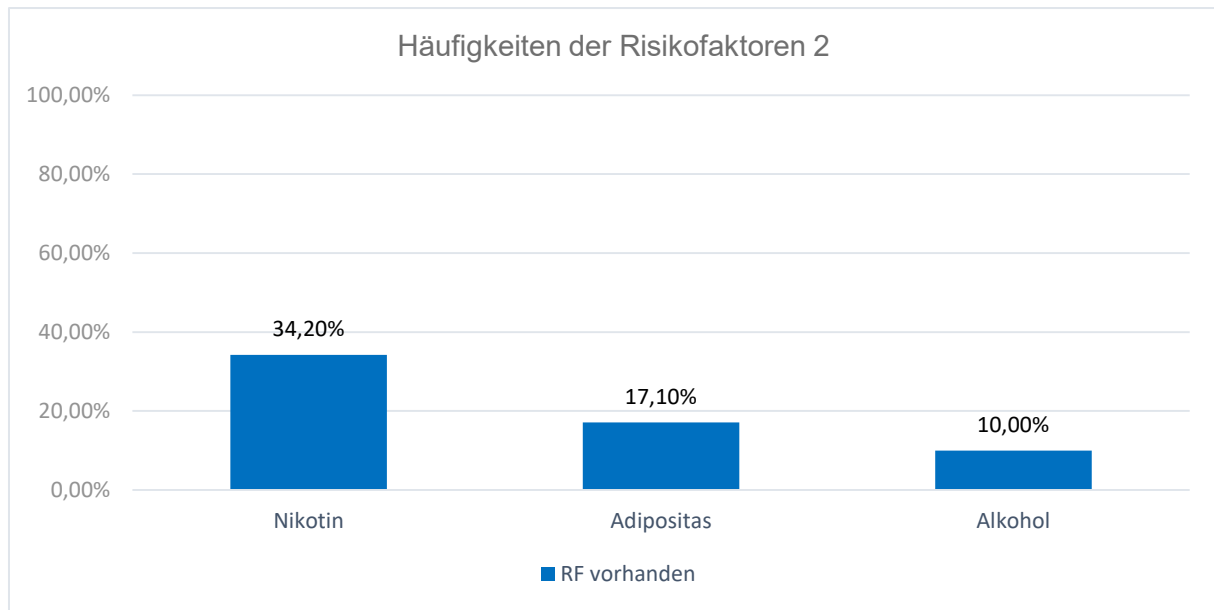


Abb. 2: Häufigkeiten der Risikofaktoren 2

Von 18 Patienten konnte die Anzahl der „*pack years*“ bestimmt werden. Sie lag im Durchschnitt bei 29,89 „*pack years*“.

4.1.2 Geschlechterverteilung

Die Geschlechterverteilung für die Risikofaktorgruppe und die Kontrollgruppe werden im folgenden Diagramm dargestellt:

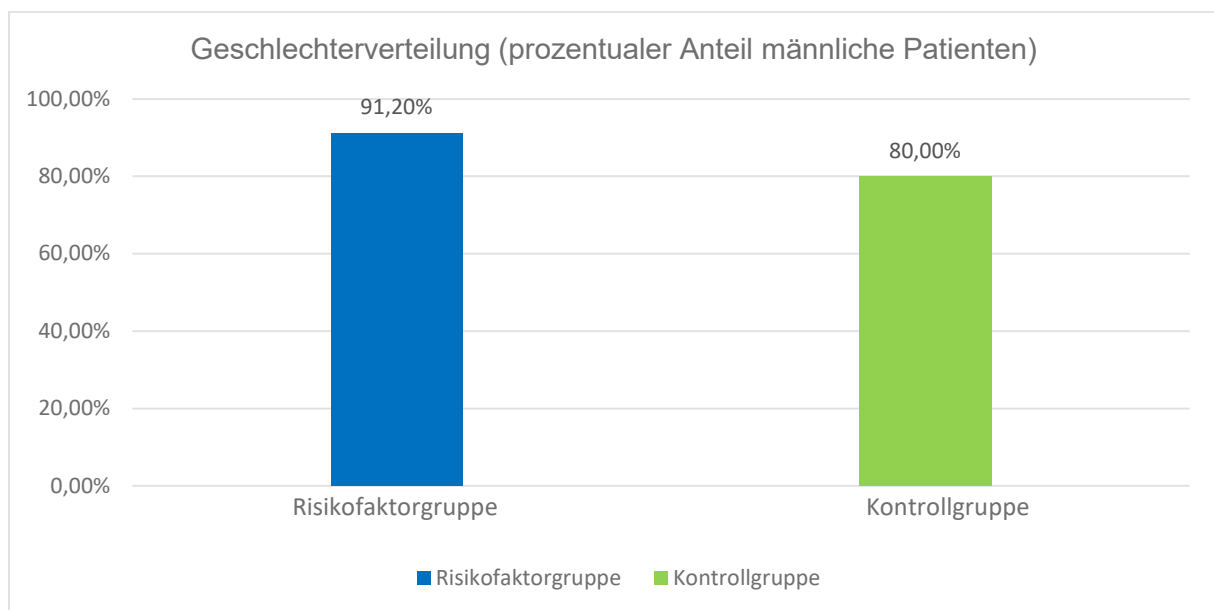


Abb. 3: Geschlechterverteilung der Risikofaktor- und Kontrollgruppe

Der Abbildung ist zu entnehmen, dass das männliche Geschlecht in der Risikofaktorgruppe den Hauptanteil mit 91,20% (166) bildete. Demnach waren 8,8% (16) der Studienpopulation weiblich. In der Kontrollgruppe waren 80,0% (16) männlich, 20,0% (4) hingegen weiblich. Zum Vergleich waren deutschlandweit im Jahre 2014 schätzungsweise 79,2% der HIV-positiven Menschen männlich und 19,1% weiblich (Robert Koch-Institut, 2014). Da die Auswertung der Tests geschlechtsnormiert erfolgte, wirkten sich die unterschiedlichen Gruppenzusammensetzungen nicht auf die Ergebnisse der statistischen Berechnungen aus.

4.1.3 Geschlechterverteilung bezogen auf die Risikofaktoren

Die folgenden Abbildungen zeigen die Geschlechterverteilung für die Risikofaktoren:

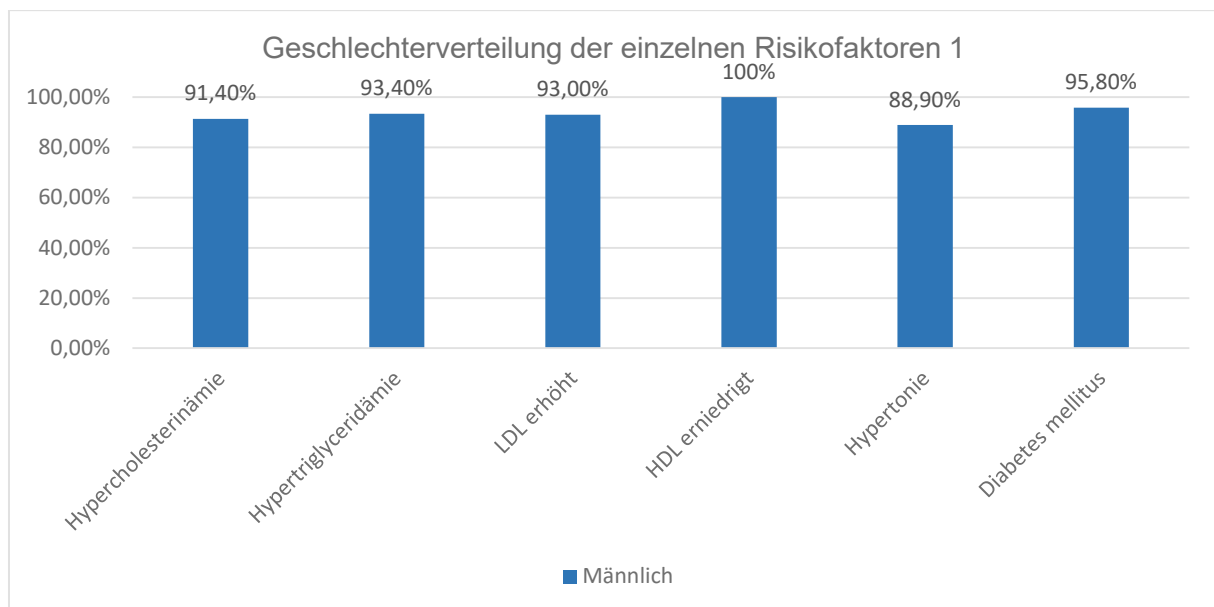


Abb. 4: Geschlechterverteilung der einzelnen Risikofaktoren 1

Hinsichtlich der Geschlechterverteilung der einzelnen Risikofaktoren konnten keine signifikanten Unterschiede mittels Chi-Quadrat Test nach Pearson gefunden werden, $p > 0,05$.

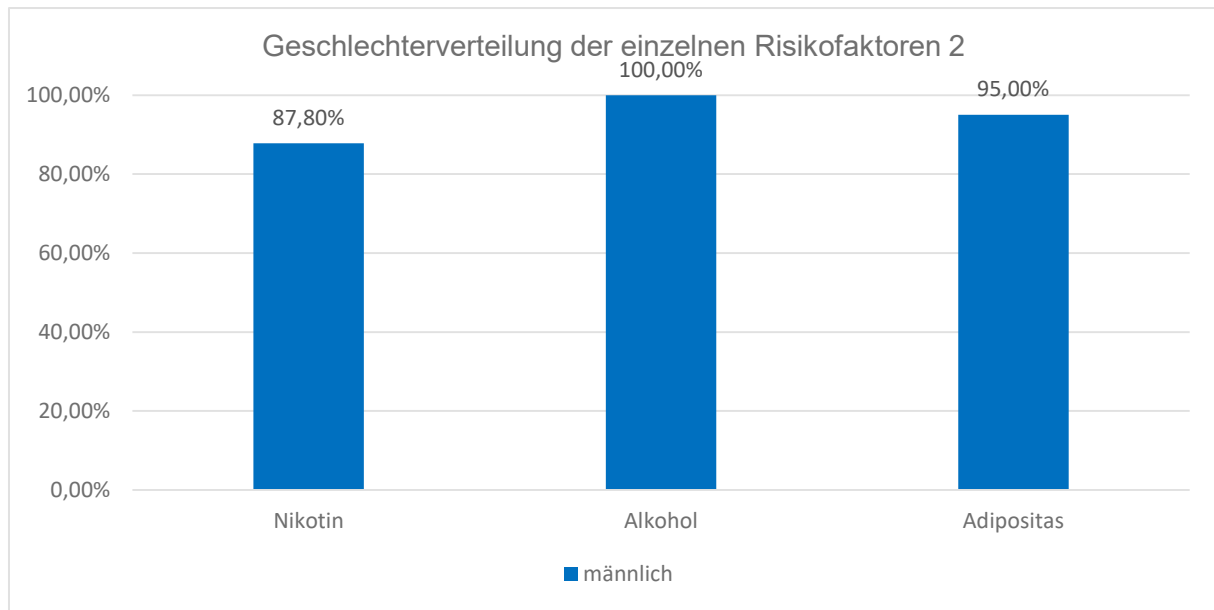


Abb. 5: Geschlechterverteilung der einzelnen Risikofaktoren 2

Auch hier konnten bezüglich der Geschlechterverteilung signifikante Unterschiede durch den Chi-Quadrat Test nach Pearson ausgeschlossen werden, $p > 0,05$.

4.1.4 Altersstruktur

Wie bereits beschrieben, ist das Lebensalter der stärkste nicht modifizierbare Risikofaktor für zerebrovaskuläre Erkrankungen und beeinflusst die neurokognitiven Funktionen der Patienten. Von den in Deutschland geschätzten 78.000 lebenden Menschen mit HIV sind 40% über 50 Jahre alt (Robert Koch-Institut, 2014).

Die Patienten mit den jeweiligen Risikofaktoren wurden in zwei Kategorien - „50 Jahre und jünger“ und „älter als 50 Jahre“ - eingeteilt. Die Altersverteilung der erhöhten beziehungsweise erniedrigten LDL- und HDL-Werte konnte hierbei nicht berücksichtigt werden, da diese Werte in unregelmäßigen Abständen beziehungsweise nur vereinzelt bestimmt wurden. Das Durchschnittsalter lag bei 55,2 Jahren zum Zeitpunkt der jeweiligen Untersuchung der Patienten.

Das folgende Diagramm stellt die Altersverteilung der Risikofaktorgruppe sowie der Kontrollgruppe zu allen vorhandenen Untersuchungszeitpunkten dar. Insgesamt gab es 2024 Untersuchungszeitpunkte in der zu untersuchenden Kohorte und 137 Untersuchungszeitpunkte in der Kontrollgruppe.

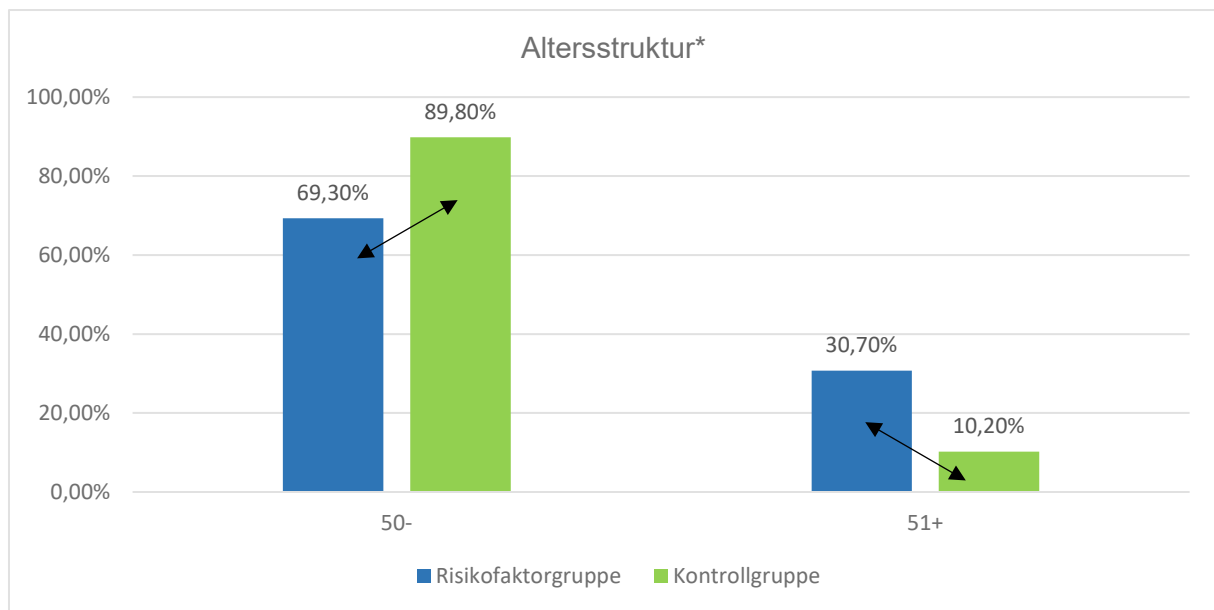


Abb. 6: Altersstruktur

Insgesamt zeigte sich ein signifikanter Unterschied der Altersverteilung zwischen den beiden Gruppen, $p < 0,05$. 89,8% (123) der Patienten in der Kontrollgruppe waren höchstens 50 Jahre alt zum jeweiligen Zeitpunkt. In der Risikofaktorgruppe waren es 69,3% (1402). Somit waren 10,2% (14) beziehungsweise 30,7% (622) mindestens 51 Jahre alt zum Untersuchungszeitpunkt.

In der folgenden Abbildung wird die Altersverteilung der Risikofaktoren dargestellt:

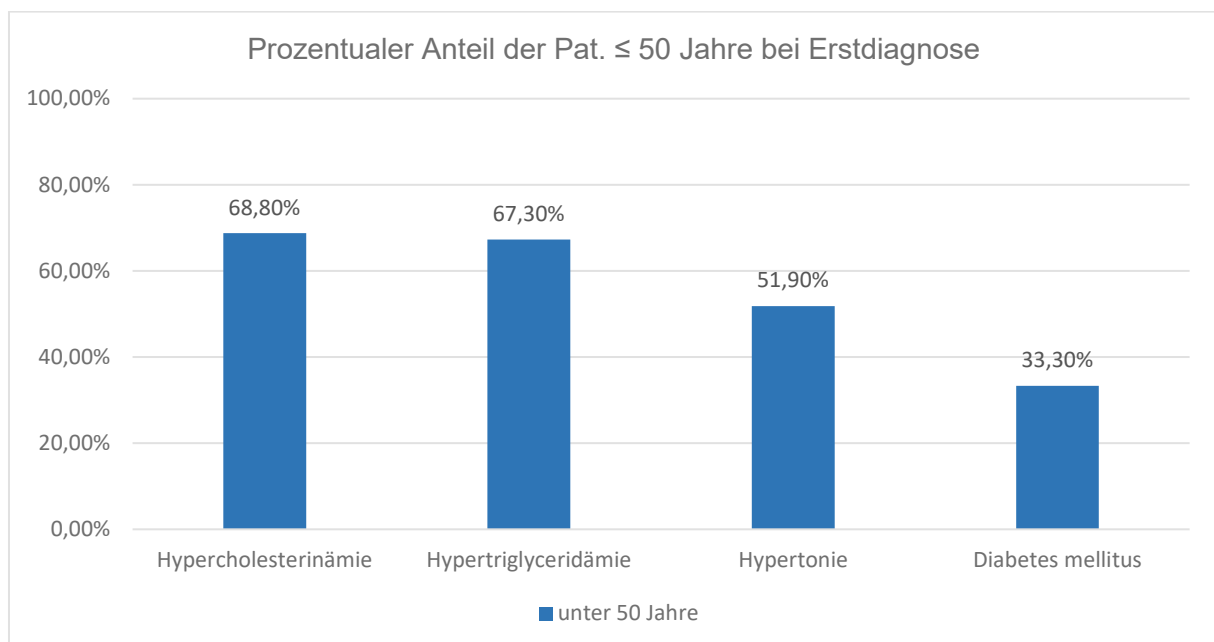


Abb. 7: Prozentualer Anteil der Patienten ≤ 50 Jahre bei Erstdiagnose

Hierbei zeigte sich, dass die Risikofaktoren Hypercholesterinämie und Hypertriglyceridämie vermehrt mit 68,99% (88) und 67,3% (68) bereits in der jüngeren Gruppe vorhanden waren, ebenso wie der Risikofaktor arterielle Hypertonie mit 51,85% (42). Diabetes hingegen trat in 66,7% (16) der Fälle erst nach dem 50. Lebensjahr auf.

Das Durchschnittsalter bei Erstdiagnose einer Hypertriglyceridämie lag bei 45,67 Jahren, bei einer Hypercholesterinämie bei 46,04 Jahren. Eine Hypertonie wurde durchschnittlich mit 51,09 Jahren diagnostiziert. Am spätesten traten erhöhte Blutzuckerwerte mit 52,29 Jahren auf.

Die Risikofaktoren Adipositas, Nikotinkonsum und übermäßiger Alkoholkonsum traten bei allen -wenn vorhanden- bereits vor dem 51. Lebensjahr auf.

4.2 Therapiestatus der vorhandenen Risikofaktoren bei den HIV-Patienten

Die folgende Abbildung stellt die relativen Häufigkeiten der therapierten Personen für den jeweiligen Risikofaktor dar:

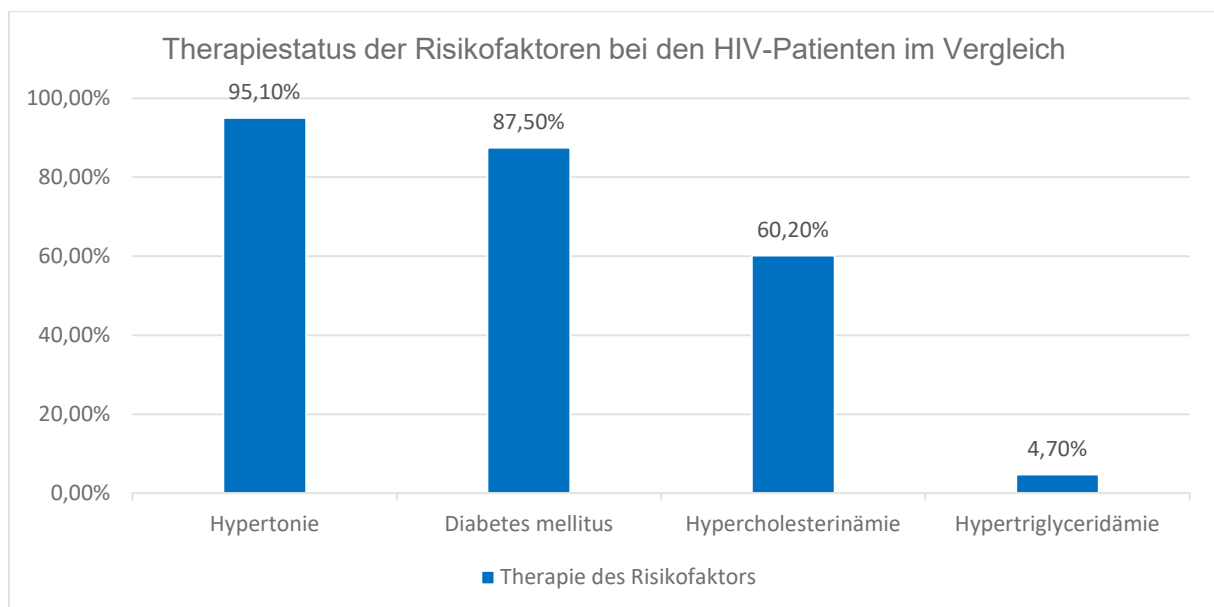


Abb. 8: Therapiestatus der Risikofaktoren im Vergleich

Die Darstellung zeigt, dass Patienten aufgrund ihres Bluthochdrucks und/oder Diabetes mit 95,1% (77) und 87,5% (21) der jeweils Betroffenen am häufigsten behandelt wurden.

4.3 Korrelationen der Risikofaktoren

Tabelle 1 stellt Korrelationen zwischen einzelnen Risikofaktoren dar.

Um zu testen, ob es einen Zusammenhang zwischen einzelnen Risikofaktoren gibt, wurde die Korrelation nach Pearson eingesetzt.

Die Überprüfung des Zusammenhangs zwischen Hypercholesterinämie und Hypertriglyceridämie zeigte eine signifikante Korrelation, $r = 0,329$, $p < 0,01$. Dies galt auch für die Hypercholesterinämie und erhöhte LDL-Werte, $r = 0,235$, $p < 0,05$.

Erhöhter Blutdruck korrelierte mit dem Auftreten von Diabetes mellitus, $r = 0,174$, $p < 0,05$, und Adipositas, $r = 0,234$, $p < 0,05$.

Je älter der Patient, desto höher waren Blutdruck, $r = 0,205$, $p < 0,01$ und Cholesterinwerte, $r = 0,159$, $p < 0,05$. Des Weiteren zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen dem Alter und dem Auftreten von Diabetes mellitus, $r = 0,170$, $p < 0,05$.

Ein negativer Zusammenhang zeigte sich zwischen Nikotinkonsum und Adipositas, $r = -0,184$, $p < 0,05$.

Eine positive Tendenz, aber keine signifikante Korrelation, zeigte sich auch zwischen einer Hypertriglyceridämie und dem Lebensalter sowie Hypertriglyceridämie und erniedrigten HDL-Werten. Dies galt auch für den Zusammenhang zwischen Nikotinkonsum und den HDL- und LDL-Werten. Der Korrelationskoeffizient nach Pearson zeigte auch einen positiven Zusammenhang zwischen Alkoholkonsum und erhöhten LDL-Werten sowie Adipositas und Diabetes mellitus.

Ein tendenziell negativer Zusammenhang bestand zwischen Diabetes mellitus und erhöhten LDL-Werten. Dies zeigte sich auch zwischen Alkoholkonsum und Lebensalter. Das Gleiche galt für den Zusammenhang zwischen Alkoholkonsum und Diabetes mellitus sowie Alkoholkonsum und Hypertriglyceridämie. Adipositas zeigte einen tendenziell negativen Zusammenhang mit dem Lebensalter und erhöhten LDL-Werten. Der Risikofaktor Nikotinkonsum zeigte auch einen negativen, nicht signifikanten Zusammenhang zum Lebensalter, zur Hypertonie, Hypercholesterinämie sowie Hypertriglyceridämie.

	Hyperchol.	DM	Hyper-TAG	Hypertonie	Nikotin	Alkohol	Adipositas	HDL	LDL	Alter
Hyperchol.			0,329**		(-) 0,142				0,235*	0,159*
DM				0,174 *		(-) 0,116	0,128		(-) 0,143	0,170*
Hyper-TAG	0,329**				(-) 0,127	(-) 0,107		0,151		0,140
Hypertonie		0,174 *			(-) 0,134		0,234*			0,205**
Nikotin	(-) 0,142		(-) 0,127	(-) 0,134			(-) 0,184*	0,117	0,147	(-) 0,148
Alkohol		(-) 0,116	(-) 0,107						0,138	(-) 0,111
Adipositas		0,128		0,234*	(-) 0,184*				(-) 0,104	(-) 0,161
HDL			0,151		0,117					
LDL	0,235*	(-) 0,143			0,147	0,138	(-) 0,104			
Alter	0,159*	0,170*	0,140	0,205**	(-) 0,148	(-) 0,111	(-) 0,161			

Tabelle 1: Korrelationen der Risikofaktoren

** Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 signifikant. * Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 signifikant.

ohne * nicht-signifikante Korrelationen mit $|r| > 0,1$, $p > 0,05$

4.4 Klinische Parameter

4.4.1 Zahl der CD4-positiven Lymphozyten

Die Einteilung der Patienten bezüglich der Anzahl der CD4-positiven Leukozyten erfolgte anhand des für die CDC-Klassifikation gültigen Schemas in drei Gruppen: $<200/\mu\text{l}$, 200-499/ μl sowie $\geq 500/\mu\text{l}$.

Das folgende Diagramm zeigt die Verteilung der Risikofaktorgruppe und dem entsprechenden Kontrollkollektiv:

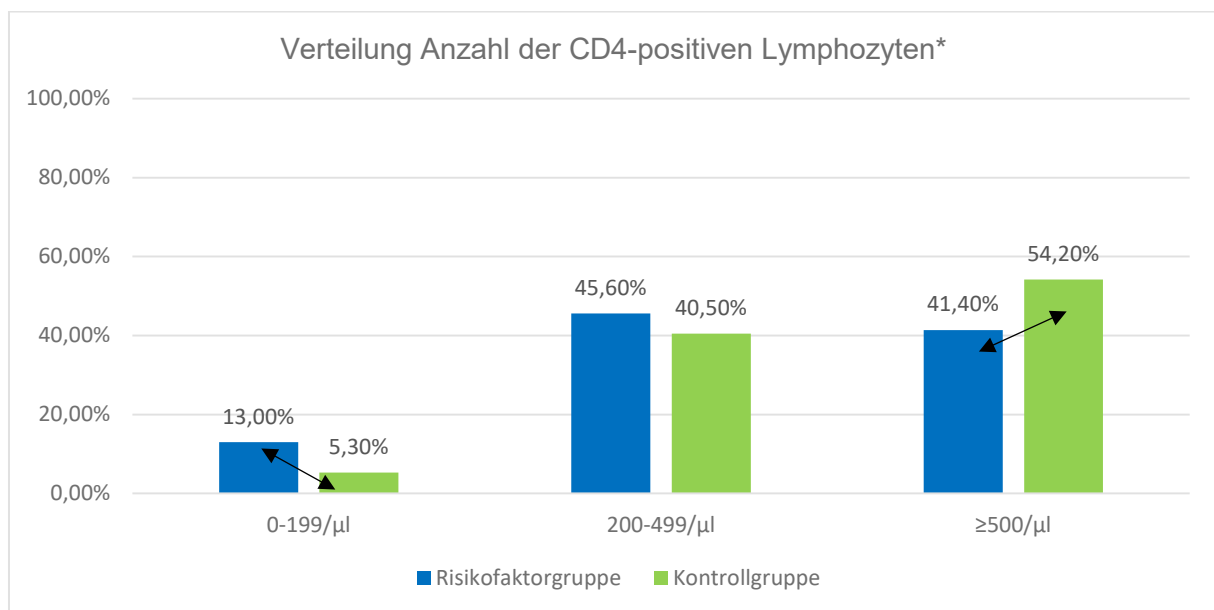


Abb. 9: Verteilung Anzahl der CD4-positiven Leukozyten

Der Chi-Quadrat-Test nach Pearson zeigte signifikante Unterschiede, $p < 0,05$.

4.4.2 Viruslast

Die Einteilung der Patienten erfolgte in 5 Gruppen:

- Viruslast unter der Nachweisgrenze (entspricht <40 Viruskopien/ml Blut)
- Nachweisgrenze bis 1.000 Kopien/ml Blut
- >1.000 – 5.000 Kopien/ml Blut
- >5.000 Kopien/ml Blut – 10.000 Kopien/ml Blut
- >10.000 Kopien/ml Blut

Die folgende Abbildung stellt die Verteilung der zu vergleichenden Gruppen anhand der Viruslast dar.

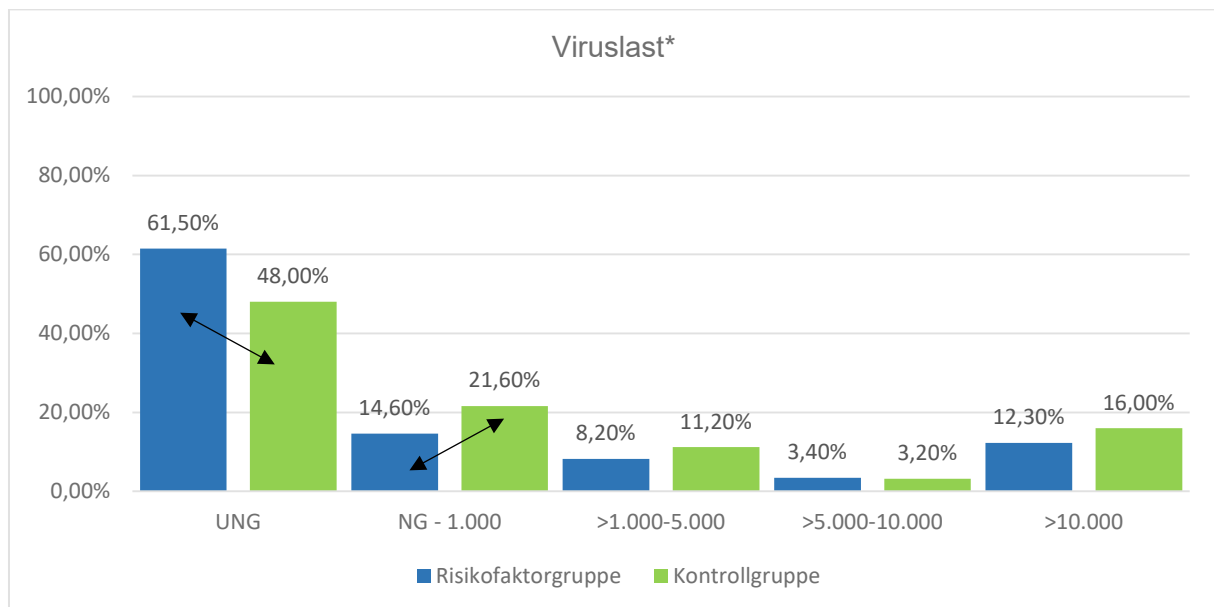


Abb. 10: Verteilung der Viruslast

Die Patienten der Risikofaktorgruppe zeigten bei 61,5% (1080) der Laborwerte eine Viruslast unter der Nachweisgrenze. Bei 12,3% (215) zeigte sich eine Viruslast über 10.000 Kopien/ml Blut.

In der Kontrollgruppe zeigte die größte Gruppe mit 48,0% (60) eine Viruslast unter der Nachweisgrenze. Über 10.000 Kopien /ml Blut zeigten 16,0% (20).

Die statistische Auswertung mittels Chi Quadrat Tests zeigte einen signifikanten Unterschied für die Viruslastverteilung zwischen der Risikofaktor- und Kontrollgruppe, $p < 0,05$.

4.4.3 Das CDC-Stadium

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

	Risikofaktorgruppe	Kontrollgruppe
A1	6,77%	4,41%
A2	<u>17,35%</u>	<u>42,65%</u>
A3	6,03%	0,00%
B1	<u>0,99%</u>	<u>10,29%</u>
B2	9,89%	4,41%
B3	<u>18,54%</u>	<u>3,68%</u>
C1	0,10%	0,00%
C2	3,21%	11,03%
C3	<u>36,97%</u>	<u>23,53%</u>

Tabelle 2: CDC-Stadien

Der Chi-Quadrat-Test zeigte signifikante Unterschiede hinsichtlich der Verteilung der CDC-Stadien zwischen den beiden Gruppen, $p < 0,05$.

4.4.4 Prävalenz einer Demenz

Die folgende Abbildung zeigt die Prävalenz der Demenz in den jeweiligen Gruppen:

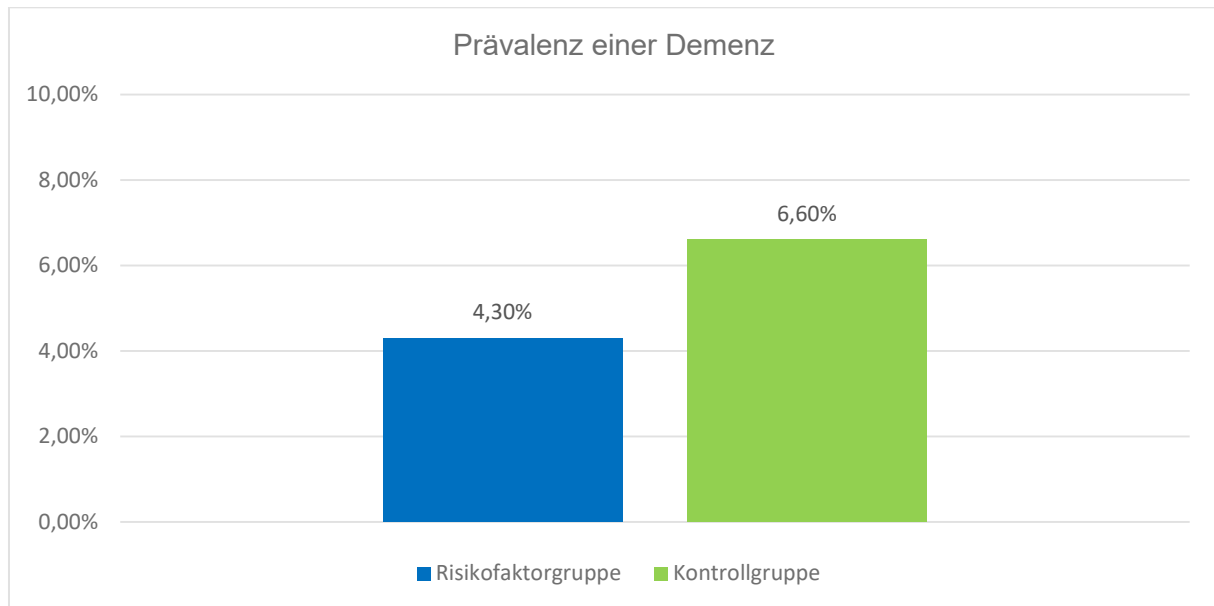


Abb. 11: Prävalenz der Demenz

Der Chi-Quadrat-Test nach Pearson zeigte keine signifikanten Unterschiede, $p > 0,05$.

4.5 Ergebnisse der Risikofaktorgruppe

4.5.1 Verteilung der Risikofaktoren

Mit den Risikofaktoren Hypercholesterinämie, Hypertriglyceridämie, Diabetes mellitus, Hypertonie, Nikotinkonsum, Alkoholkonsum, Adipositas sowie einem Lebensalter über 50 Jahren gibt es eine maximale Risikokonstellation von 8 Risikofaktoren. Diese erfüllte keiner der Patienten. Anhand der Art der vorhandenen Risikofaktoren wurden die Patienten in 3 Gruppen unterteilt:

- Metabolische Risikofaktoren (Hypercholesterinämie, Hypertriglyceridämie, Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie)
- Lebensstil-assoziierte Risikofaktoren (Alkoholkonsum, Nikotinkonsum, Adipositas)
- Gemischte Risikofaktoren

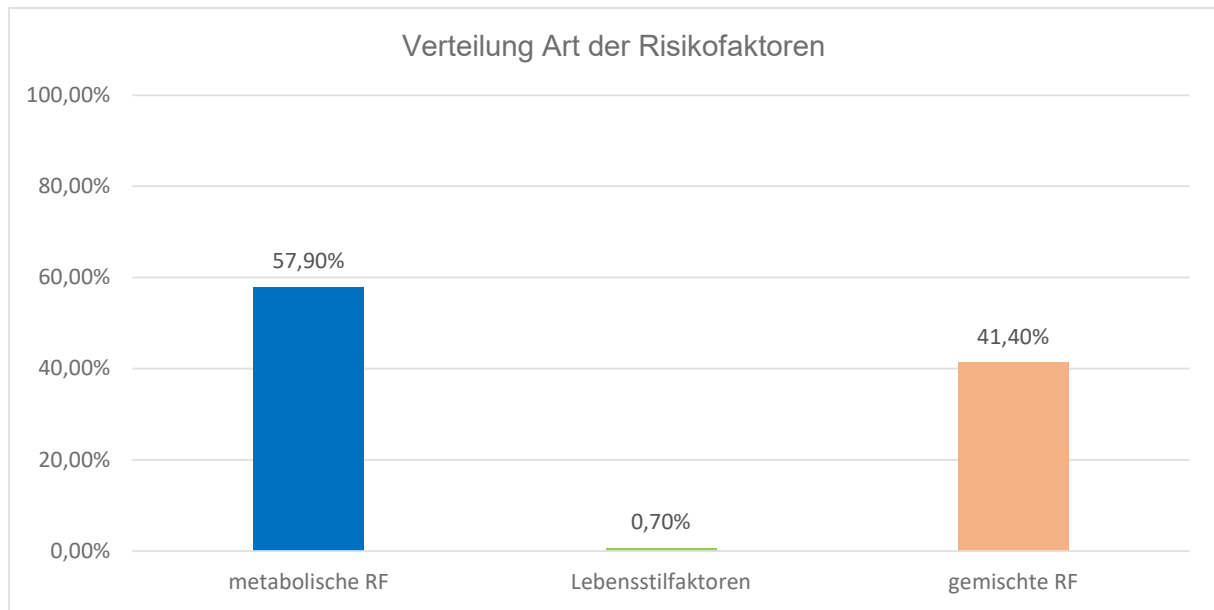


Abb. 12: Verteilung Art der Risikofaktoren

Aufgrund der niedrigen Patientenanzahl mit ausschließlich vorhandenen Lebensstil-assoziierten Risikofaktoren, beziehen sich die folgenden Analysen auf die Unterschiede zwischen Patienten mit metabolischen Risikofaktoren und Patienten mit gemischten Risikofaktoren.

4.5.2 Ergebnisse der klinischen Untersuchungen in Abhängigkeit von der Art der Risikofaktoren

Die folgenden Grafiken zeigen, bei wieviel Prozent der Untersuchungen Ergebnisse außerhalb des Normbereichs erreicht wurden. Die Risikofaktorgruppe wurde anhand der Art der vorhandenen Risikofaktoren in zwei Gruppen (metabolische Risikofaktoren, metabolische und Lebensstil-assoziierte Risikofaktoren) unterteilt.

4.5.2.1 Die neuropsychologischen Tests

4.5.2.1.1 Digit Symbol Test

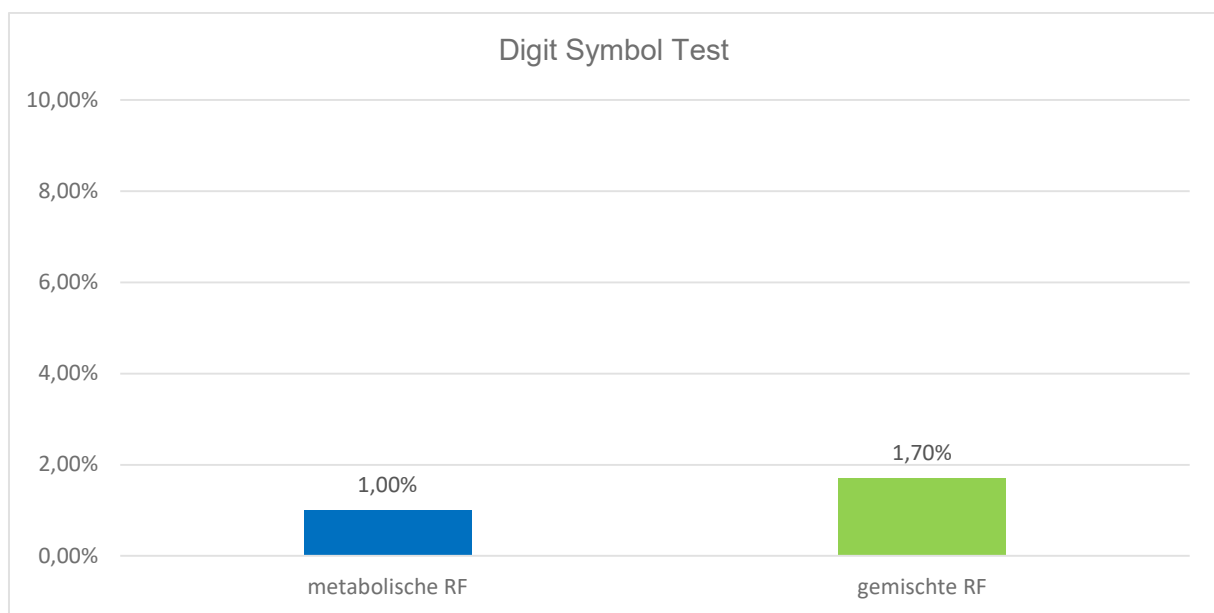


Abb. 13: Digit Symbol Test

Hier konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden, $p > 0,05$.

4.5.2.1.2 Grooved Pegboard Test

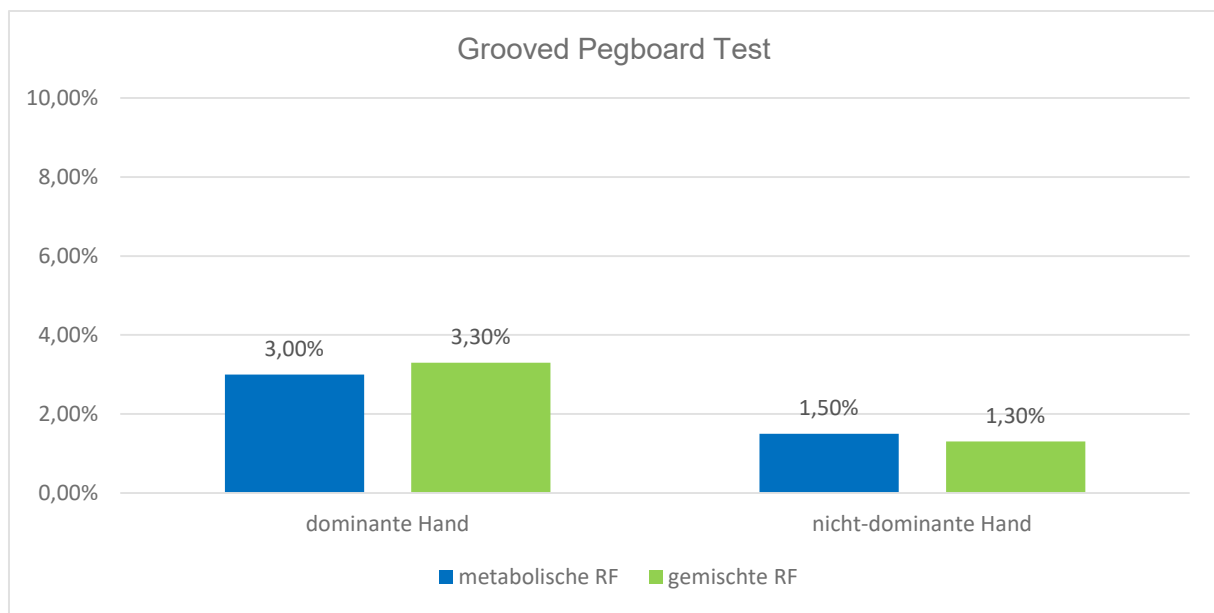


Abb. 14: Grooved Pegboard Test

Hierbei ergaben sich keine signifikanten Unterschiede der einzelnen Gruppen, $p > 0,05$.

4.5.2.1.3 Trail Marking Test

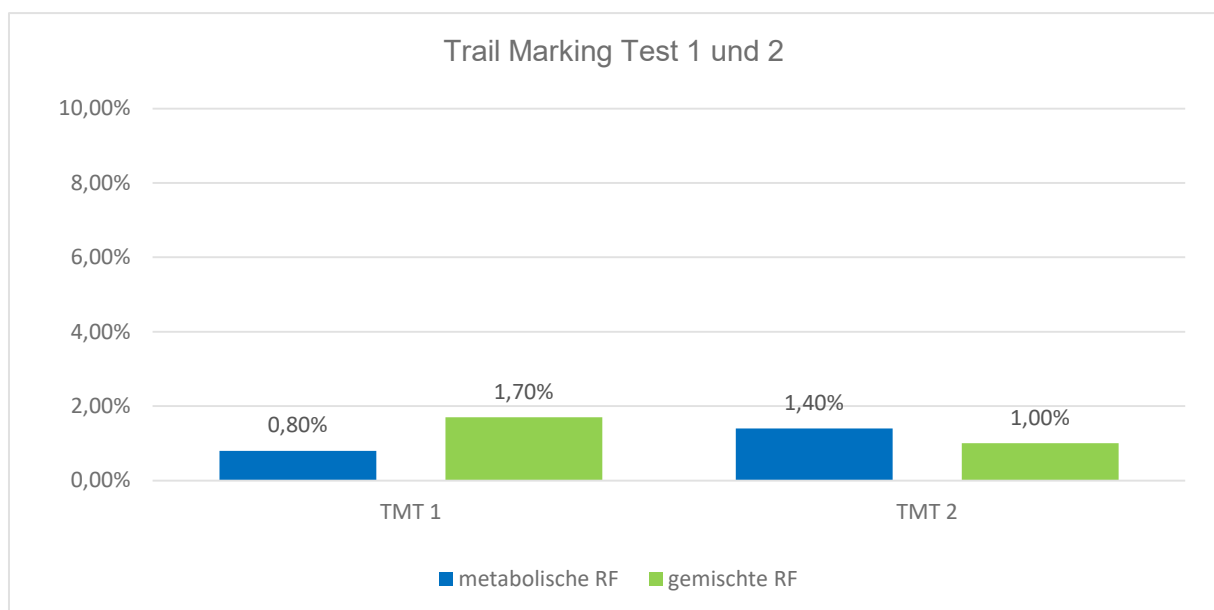


Abb. 15: Trail Marking Test 1 und 2

Der Chi-Quadrat-Test zeigte keine signifikanten Unterschiede, $p > 0,05$.

4.5.2.1.4 Regensburger Wortflüssigkeitstest

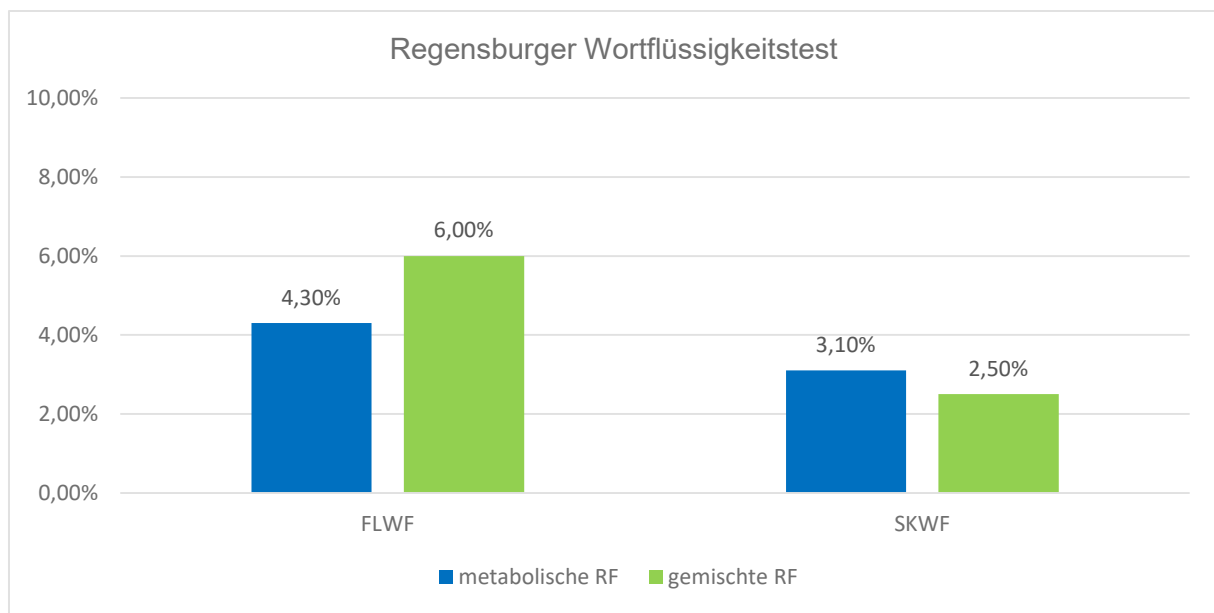


Abb. 16: Regensburger Wortflüssigkeitstest

Sowohl für die formallexikalische Wortflüssigkeit (FLWF) als auch die semantisch-kategorielle Wortflüssigkeit (SKWF) konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden, $p > 0,05$.

4.5.2.1.5 STROOP Colour Test

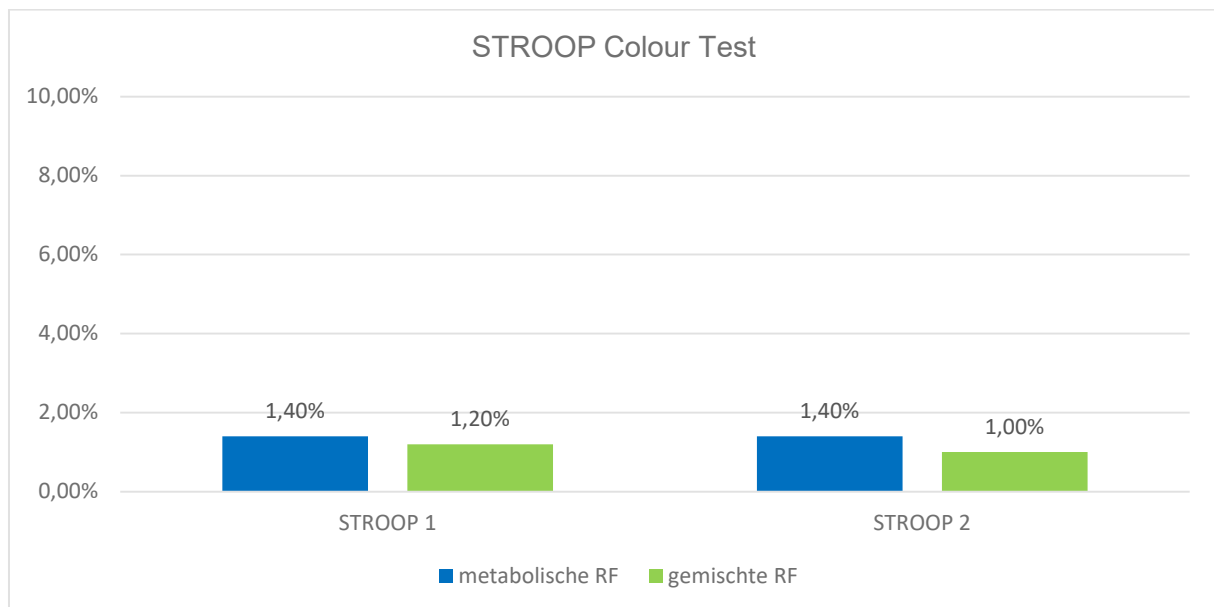


Abb. 17: STROOP Colour Test

Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede, $p > 0,05$.

4.5.2.2 Die neurophysiologischen Tests

4.5.2.2.1 Ergebnisse der MRAM- Messung

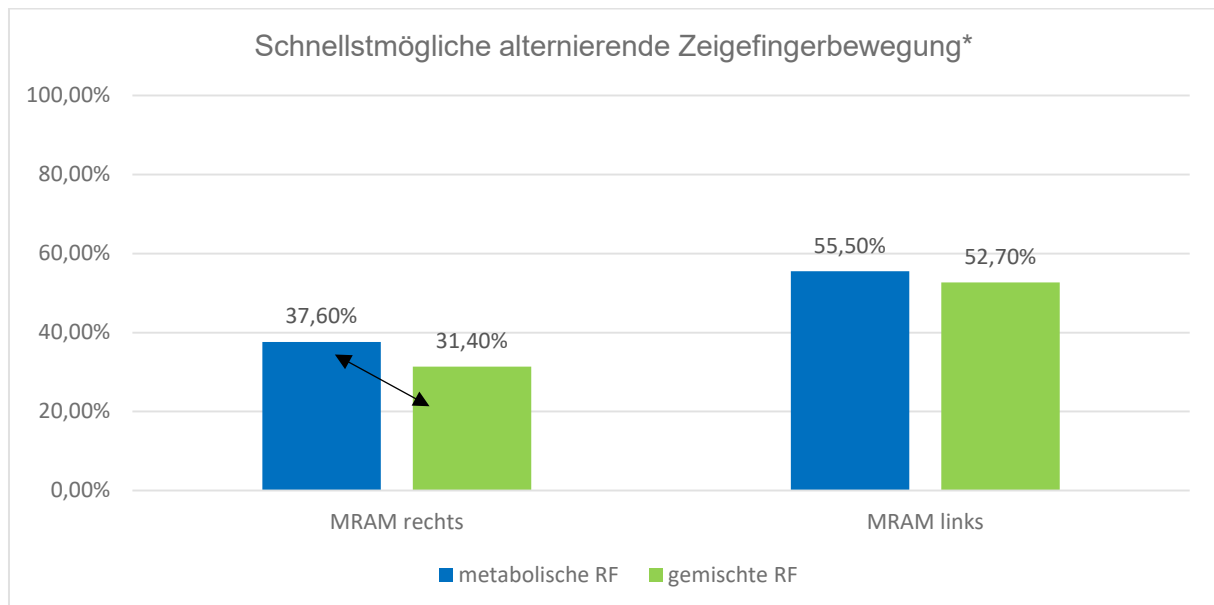


Abb. 18: Schnellstmögliche, alternierende Zeigefingerbewegung (MRAM)

Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied bezüglich der schnellstmöglichen, alternierenden Zeigefingerbewegung der rechten Hand, $p < 0,05$.

Für die schnellstmögliche, alternierende Zeigefingerbewegung der linken Hand ergab sich kein signifikanter Unterschied, $p > 0,05$.

4.5.2.2.2 Ergebnisse der schnellstmöglichen isometrischen Zeigefingerextension (Reaktions- und Kontraktionszeit)

Die Abbildungen zeigen folgende prozentuale Abweichungen:

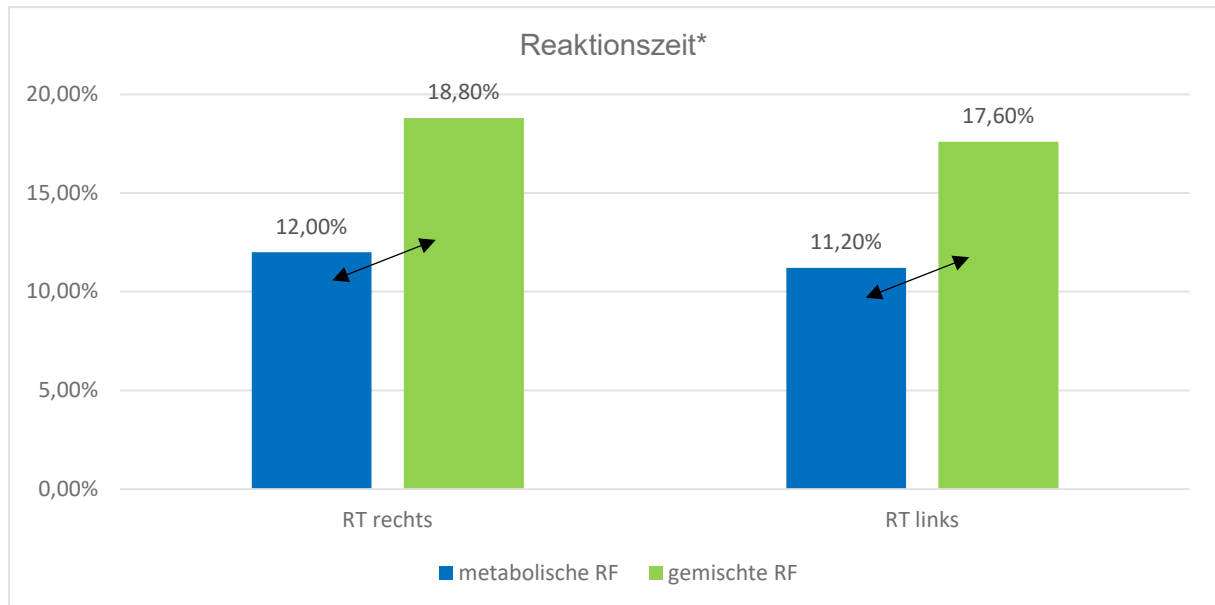


Abb. 19: Reaktionszeit

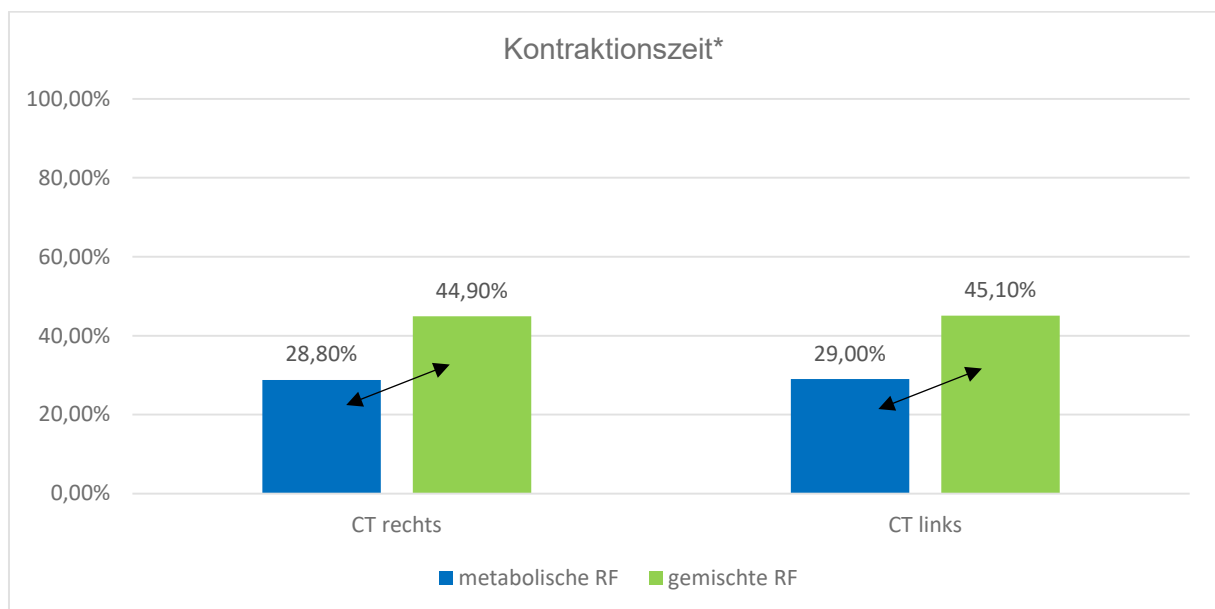


Abb. 20: Kontraktionszeit

Sowohl für die Kontraktions- als auch Reaktionszeit konnten für jeweils die rechte und linke Hand signifikante Unterschiede gezeigt werden, $p < 0,05$.

4.5.3 Serologische Untersuchung in Abhängigkeit von der Art der Risikofaktoren

Die folgende Abbildung zeigt den Mittelwert der CD4-positiven Lymphozyten in Abhängigkeit von der Art der Risikofaktoren:

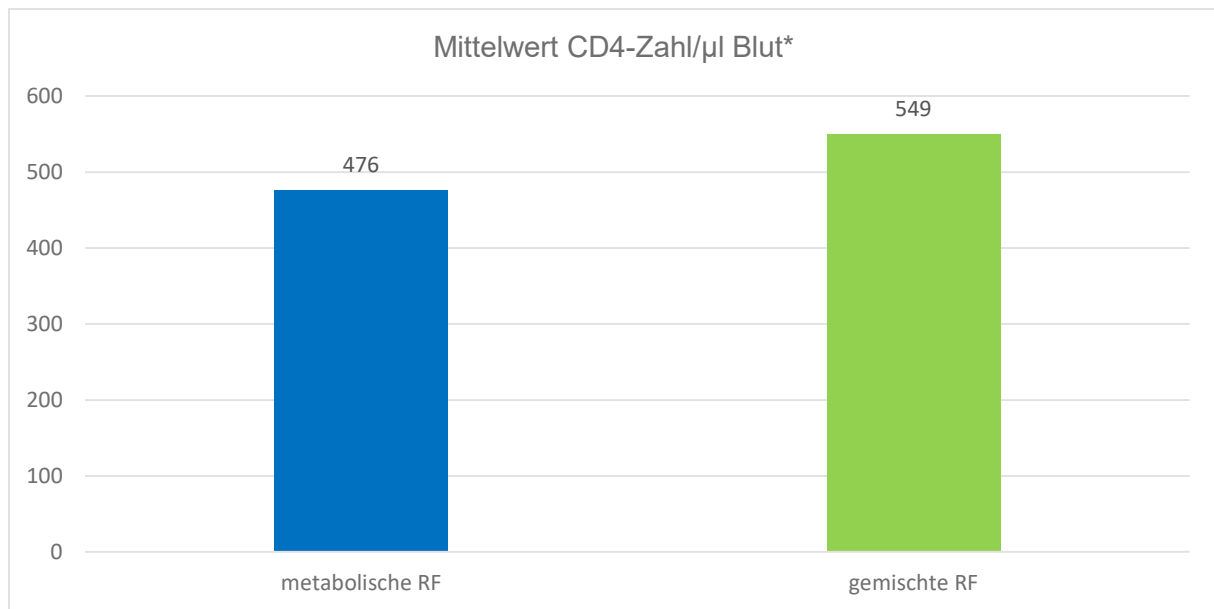


Abb. 21: Mittelwert CD4+-Zellzahl/µl Blut in Abhängigkeit von Art der Risikofaktoren

Der Mittelwert der CD4-positiven Lymphozyten wies einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen auf, $p < 0,05$.

In Abhängigkeit von der Art der Risikofaktoren zeigten sich für die Mittelwerte der Viruslast folgende Werte:

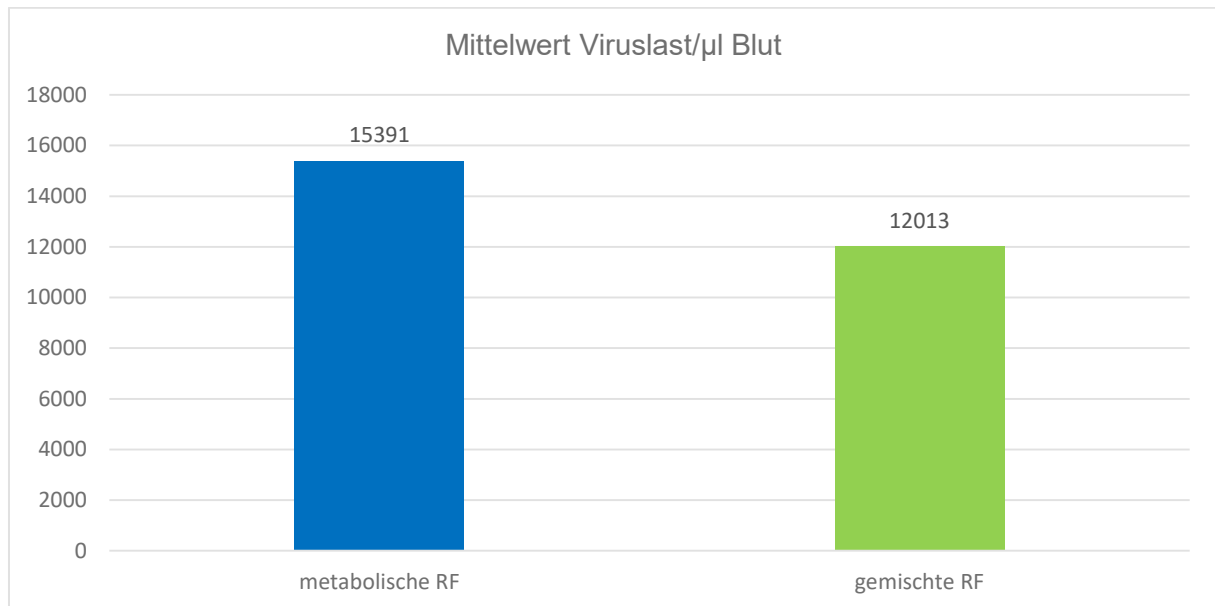


Abb. 22: Mittelwert Viruslast/µl Blut in Abhängigkeit von Art der Risikofaktoren

Hierbei zeigten sich keine signifikanten Unterschiede, $p > 0,05$.

4.5.4 Ergebnisse der klinischen Untersuchungen in Abhängigkeit von der Gruppenzugehörigkeit

Die Risikofaktorgruppe wurde nochmals in zwei Gruppen eingeteilt:

- Patienten mit weniger als drei Risikofaktoren
- Patienten mit mindestens drei Risikofaktoren

4.5.4.1 Die neuropsychologischen Tests

4.5.4.1.1 Exekutivfunktionen

Der *Digit Symbol Test*, *Trail Marking Test* 1 und 2 sowie der *STROOP Colour Test* dienen der Überprüfung von Exekutivfunktionen.

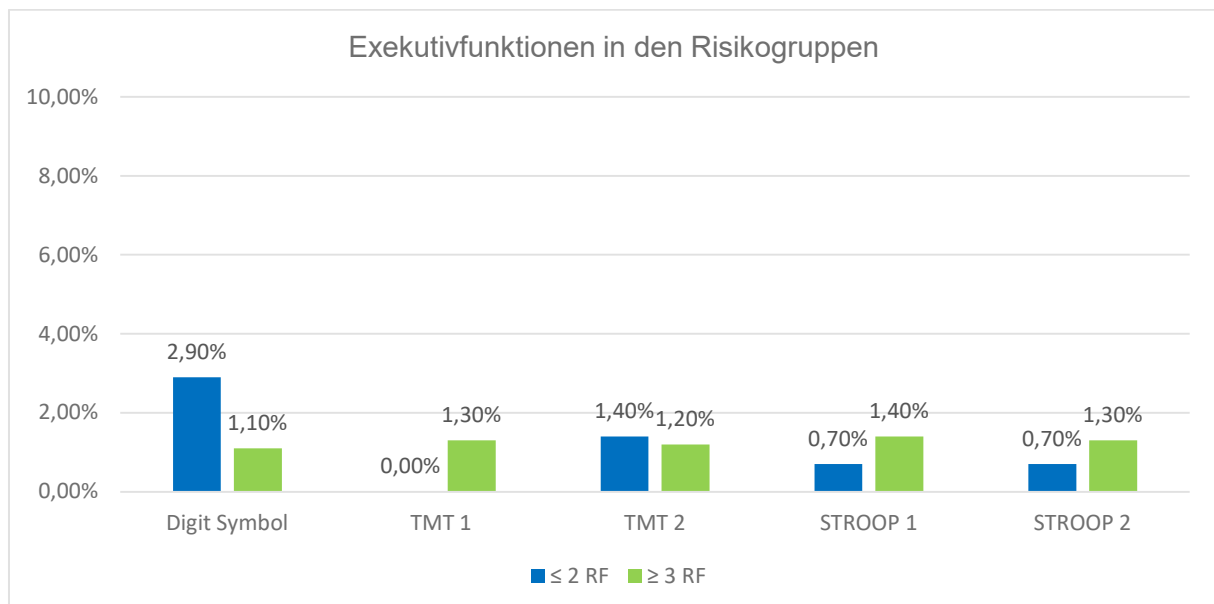


Abb. 23: Exekutivfunktionen in den Risikogruppen

Hinsichtlich der Exekutivfunktionen konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden, $p > 0,05$.

4.5.4.1.2 Verbale Funktion

Die verbale Funktion wurde anhand des Regensburger Wortflüssigkeitstests überprüft.

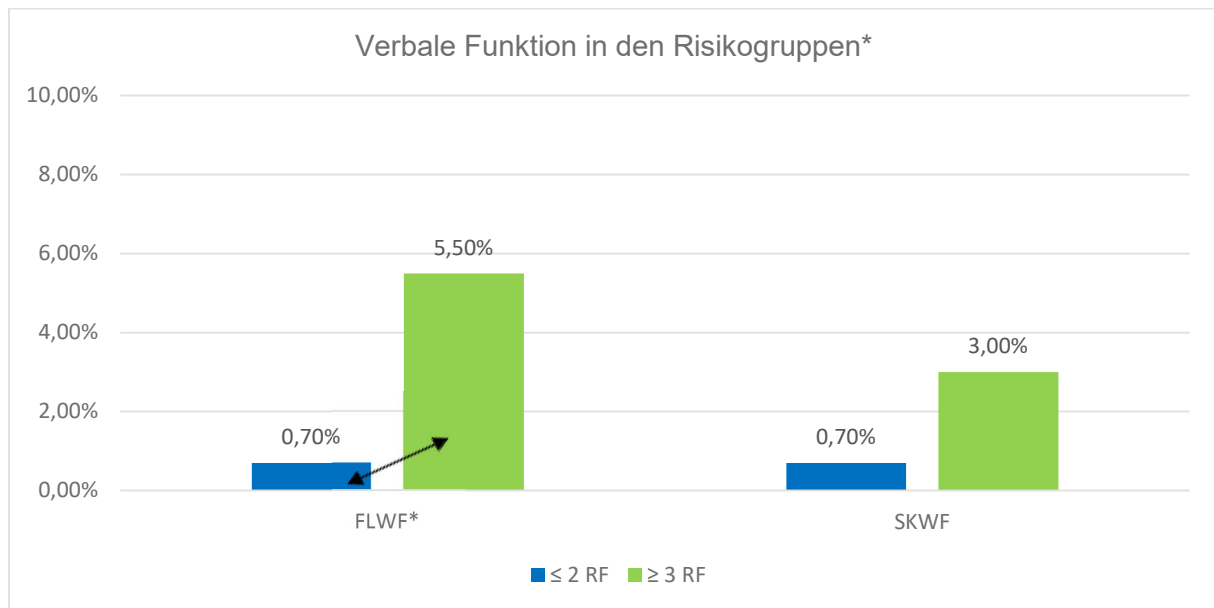


Abb. 24: Verbale Funktion in den Risikogruppen

Der Vergleich der zwei Gruppen hinsichtlich der formal-lexikalischen Wortflüssigkeit zeigte signifikante Unterschiede, $p < 0,05$. Die Ergebnisse der semantisch-kategoriellen Wortflüssigkeit zeigten keine signifikanten Unterschiede, $p > 0,05$.

4.5.4.1.3 Feinmotorik und visuell-motorische Koordination

Dies wurde anhand des *Grooved Pegboard Tests* überprüft.

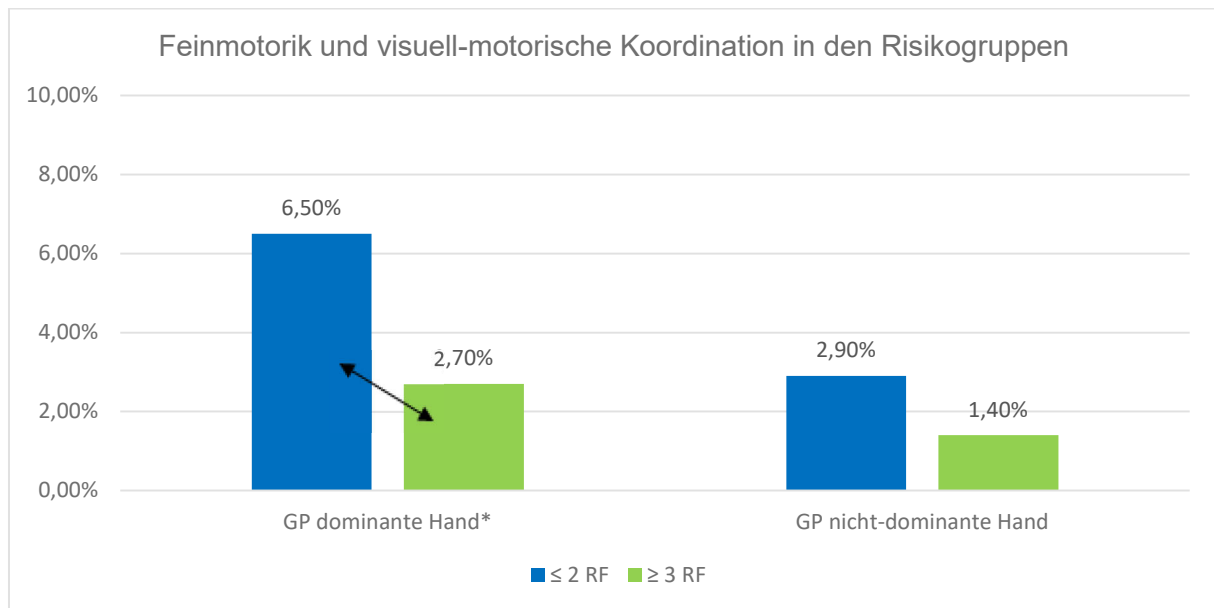


Abb. 25: Feinmotorik und visuell-motorische Koordination in den Risikogruppen

Mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests für die dominante Hand konnte ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt werden, $p < 0,05$. Für die nicht-dominante Hand zeigte sich keine Signifikanz, $p > 0,05$.

4.5.4.2 Die neurophysiologischen Tests

4.5.4.2.1 Motorik

Mithilfe der Messung der schnellstmöglichen, willkürlichen, alternierenden Zeigefingerbewegungen (MRAM) sowie der Messung der schnellstmöglichen, isometrischen Zeigefingerextensionsbewegungen konnte die Funktion der Motorik des einzelnen Patienten getestet werden.

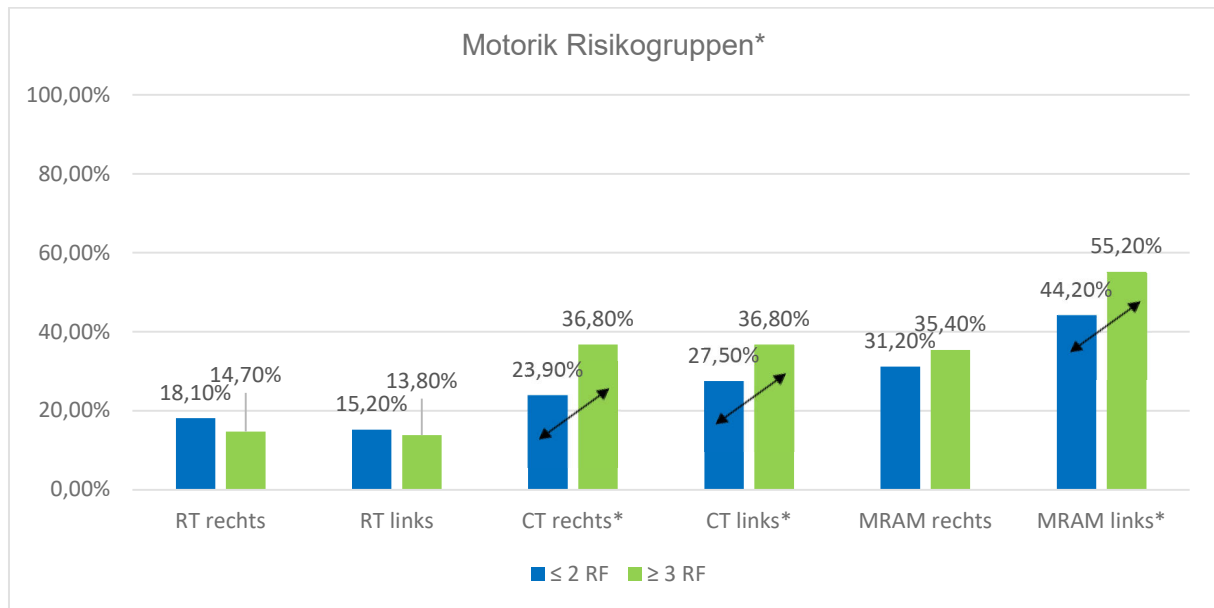


Abb. 26: Motorik in den Risikogruppen

Für die schnellstmögliche, alternierende Zeigefingerbewegung der linken Hand zeigte sich ein signifikanter Unterschied, $p < 0,05$.

Signifikante Unterschiede zeigten sich auch bei der Kontraktionszeit der rechten sowie der linken Hand, $p < 0,05$.

Für die anderen Testeinheiten wurden keine signifikanten Unterschiede gefunden, $p > 0,05$.

4.5.4.3 Serologische Untersuchungen in Abhängigkeit von der Gruppenzugehörigkeit

Die folgenden Abbildungen zeigen die Mittelwerte der CD4-positiven Lymphozyten sowie der Viruslast für die zwei Untergruppen der Risikofaktorgruppe:

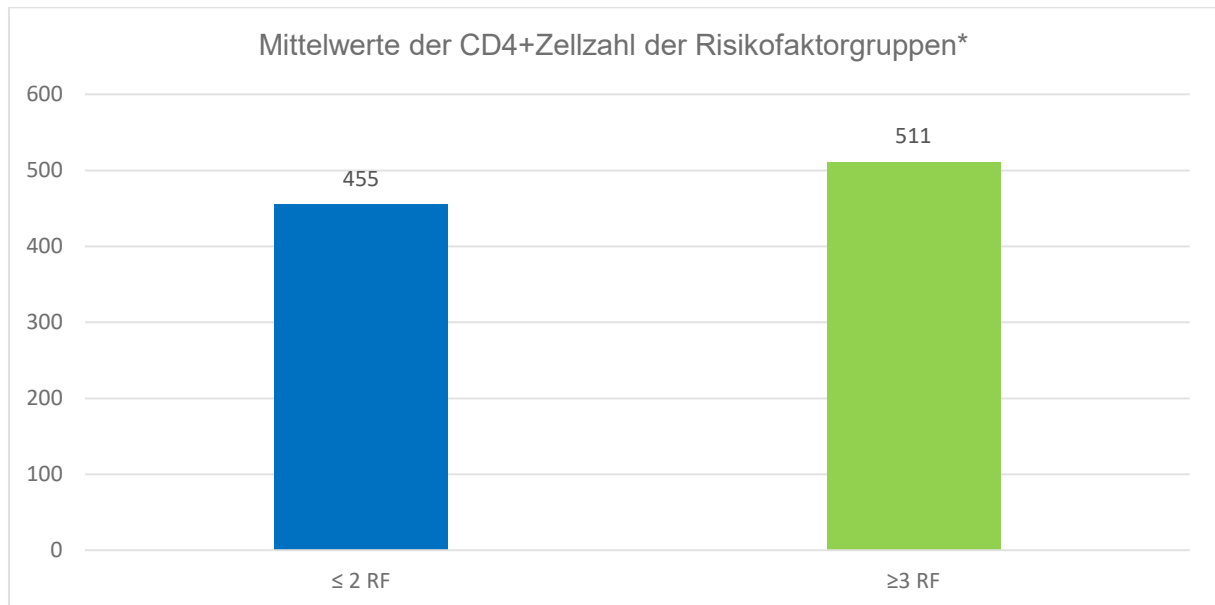


Abb. 27: Mittelwerte der CD4+-Zellzahl der Risikogruppen

Hierbei konnten signifikante Unterschiede festgestellt werden, $p < 0,05$.

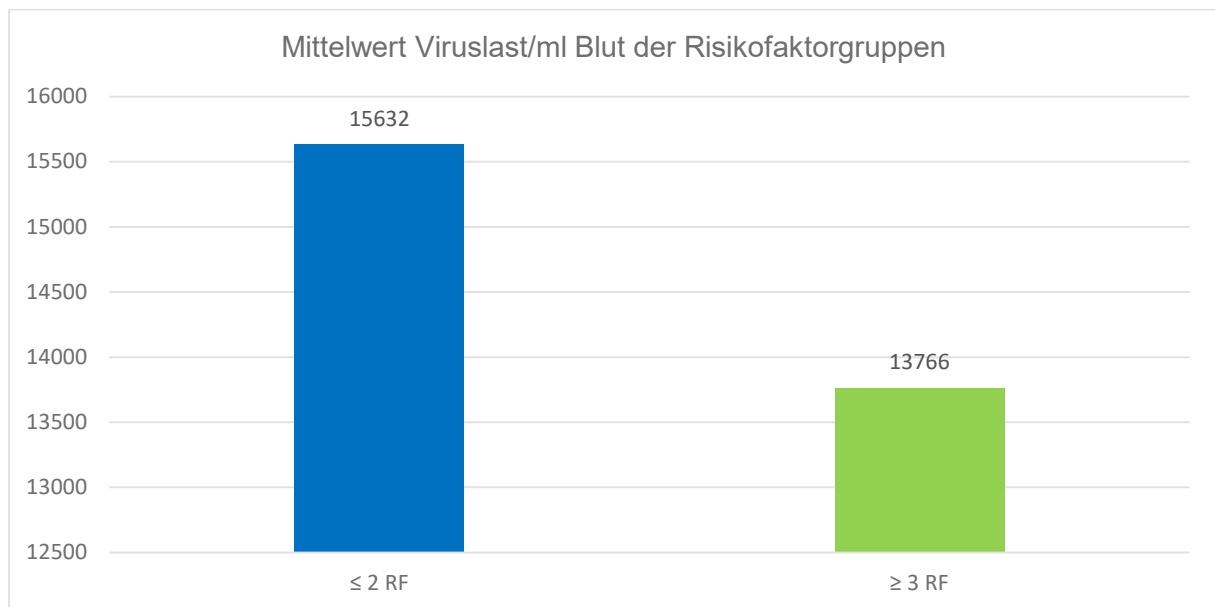


Abb. 28: Mittelwert Viruslast der Risikogruppen

Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Mittelwerte der Viruslast in den Risikofaktorgruppen, $p > 0,05$.

4.6 Ergebnisse der Risikofaktorgruppe und Kontrollgruppe im Vergleich

4.6.1 Die neuropsychologischen und neurophysiologischen Tests

4.6.1.1 Die neuropsychologischen Tests

Die folgende Tabelle zeigt die Werte des t-Tests für den *Grooved Pegboard Test* der dominanten und nicht-dominanten Hand:

	GPDH		GPNDH	
	R-Gruppe	K-Gruppe	R-Gruppe	K-Gruppe
Durchschnittliche Anzahl an pathologischen Werten	3,56%	0,73%	1,73%	0,0%
Std.abweichung	0,18522	0,08544	0,13036	0,0
Levene Test	p <0,05		p<0,05	

Tabelle 3: t-Test Grooved Pegboard Test

Somit zeigte die Risikofaktorgruppe einen signifikanten größeren Anteil an Werten außerhalb des Normbereichs bei Testung der dominanten Hand im Vergleich zur Kontrollgruppe, $t=3,372$, $p <0,05$. Dies galt auch für die nicht-dominante Seite, $t= 5,966$, $p <0,05$.

Für alle weiteren neuropsychologischen Tests konnten keine signifikanten Unterschiede gezeigt werden, $p >0,05$.

4.6.1.2 Die neurophysiologischen Tests

Die folgende Tabelle stellt die wichtigsten Werte der signifikanten t-Tests dar:

	RT rechts		CT rechts		CT links	
	R-Gruppe	K-Gruppe	R-Gruppe	K-Gruppe	R-Gruppe	K-Gruppe
Durchschnittliche Anzahl an pathologischen Werten	18,67%	11,68%	39,39%	50,36%	39,85%	54,74%
Std.abweichung	0,38974	0,32235	0,48866	0,50182	0,48971	0,49957
Levene Test	p<0,05		p<0,05		p>0,05	

Tabelle 4: t-Test motorische Tests

Mithilfe des zweiseitigen t-Tests für unabhängige Stichproben konnten signifikante Unterschiede für alle motorischen Tests außer der Reaktionszeit der linken Hand festgestellt werden.

Die Kontraktionszeit der Kontrollgruppe ist sowohl für die linke als auch die rechte Hand signifikant höher, $t=-3,44$ und $t=-2,489$, $p < 0,05$. Die Reaktionszeit der rechten Hand ist dagegen in der Risikofaktorgruppe signifikant höher, $t=1,309$, $p < 0,05$.

4.6.2 Serologische Untersuchung im Vergleich

Die folgende Tabelle zeigt die Werte des t-Tests für die Mittelwerte der CD4-positiven Leukozyten:

	CD4+-Zellen	
	R-Gruppe	K-Gruppe
Mittelwert/ μ l Blut	486,85	526,73
Std.abweichung	297,343	219,368
Levene Test	p<0,05	

Tabelle 5: t-Test CD4-positive Leukozyten

Der Mittelwert der CD4-positiven Leukozyten ist in der Risikofaktorgruppe signifikant geringer im Vergleich zur Kontrollgruppe, $t=-1,962$, $p < 0,05$.

Für die Viruslast konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden, $p > 0,05$.

4.7 Einfluss der vaskulären Risikofaktoren auf neurokognitive Fähigkeiten

Die folgenden Abbildungen zeigen den Einfluss der sieben modifizierbaren Risikofaktoren auf die neurokognitiven Fähigkeiten der HIV-positiven Patienten aufgeteilt in zwei Altersgruppen (unter 50 Jahre und ab 50 Jahre):

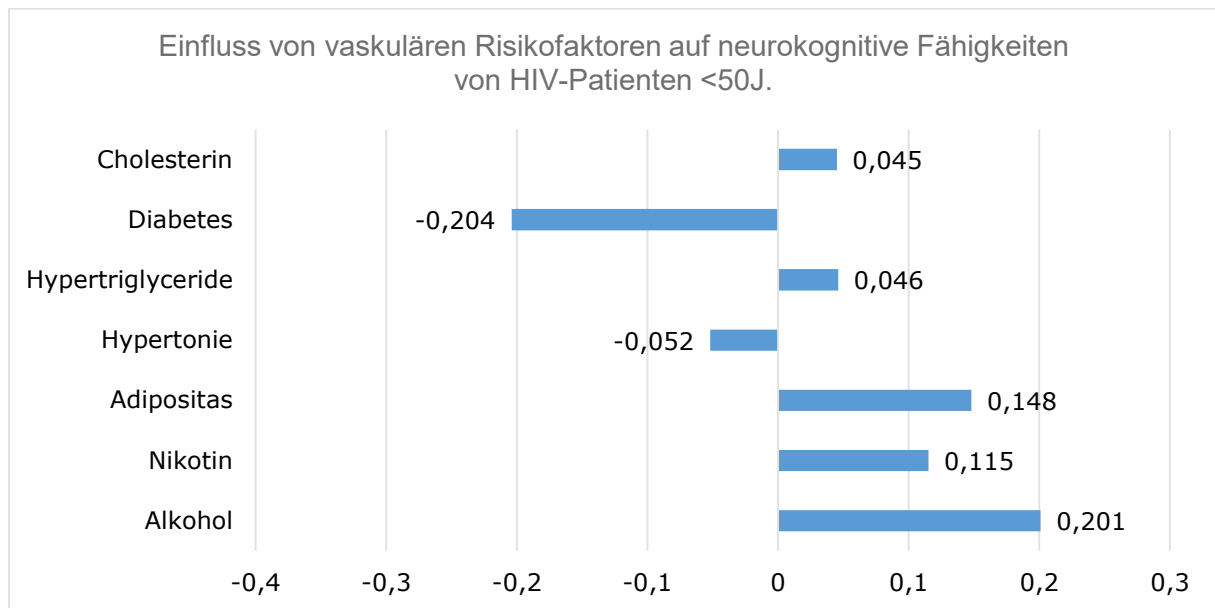


Abb. 29: Einfluss vaskuläre Risikofaktoren bei Patienten <50 Jahre

Die Regressionsanalyse zeigte, dass bei jungen Patienten die Lebensstil-assoziierten Risikofaktoren Adipositas, Nikotin und Alkohol den stärksten negativen Einfluss auf die Neurokognition haben ($r=0,148$, $r=0,115$, $r=0,201$).

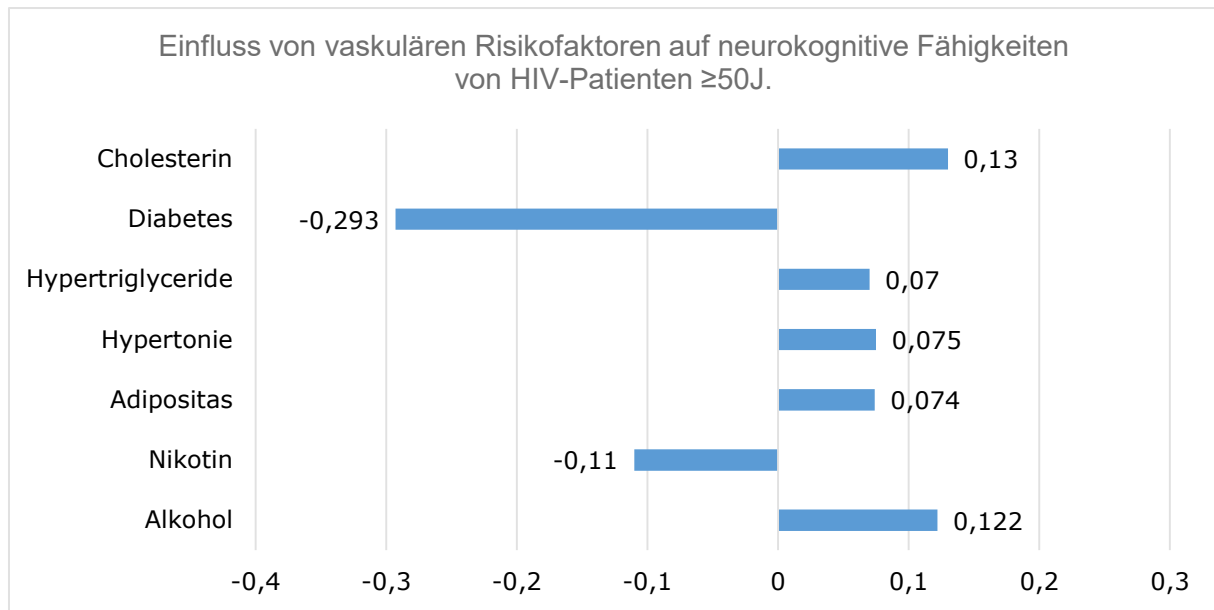


Abb. 30: Einfluss vaskuläre Risikofaktoren bei Patienten ≥ 50 Jahre

Bei älteren Patienten haben vaskuläre Risikofaktoren, dabei besonders Hypercholesterinämie einen negativen Einfluss ($r=0,13$).

Aufgrund der geringen Fallzahl konnte keine Signifikanzprüfung durchgeführt werden.

4.8 Zusammenfassung der Ergebnisse

Da die Lebenserwartung der HIV-Infizierten stetig zunimmt, spielen Komorbiditäten wie zerebrovaskuläre Erkrankungen bei der Bewertung neurokognitiver Funktionen HIV-Infizierter eine immer wichtigere Rolle (Ovbiagele und Nath, 2011, Nakagawa et al., 2012, Fabbiani et al., 2013). Die Arbeit von Simioni et al. zeigt, dass die Prävalenz neurokognitiver Beeinträchtigungen aus nicht vollständig geklärter Ursache, trotz guter Therapiemöglichkeiten, hoch ist (Simioni et al., 2010).

Wie bereits weiter oben erwähnt haben Alter, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie, Hypertriglyceridämie, Alkoholkonsum, Nikotinkonsum sowie Adipositas einen entscheidenden Einfluss auf die neurokognitiven Funktionen, nicht nur bei HIV-Infizierten, sondern in der gesamten Bevölkerung.

Die vorliegende Arbeit zeigt Ergebnisse, die den Einfluss dieser Risikofaktoren auf die neurokognitiven Funktionen HIV-Infizierter widerspiegeln. Hierbei wurden HIV-positive Patienten mit mindestens einem Risikofaktor mit HIV-positiven Patienten ohne jeglichen Risikofaktor in Hinblick auf Ergebnisse neurokognitiver Tests verglichen. Zusätzlich wurde innerhalb der Risikofaktorgruppe untersucht, ob die Anzahl der vorhandenen Risikofaktoren einen entscheidenden Einfluss hat. Des Weiteren wurde die Risikofaktorgruppe nochmals anhand der Art der Risikofaktoren in drei Untergruppen aufgeteilt. Korrelationen zwischen den einzelnen Risikofaktoren sowie der Einfluss der einzelnen Risikofaktoren auf die pathologischen Testergebnisse wurden hierbei auch überprüft. Weiterhin wurden die beiden Gruppen (Risikofaktorgruppe und Kontrollgruppe) hinsichtlich der HIV-Surrogatmarker verglichen.

Hinsichtlich neurokognitiver Defizite fand sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen einem breiten vaskulären Risikoprofil und der Wortflüssigkeit sowie feinmotorischen Leistungen, wohingegen Exekutivfunktionen und Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit unberührt blieben.

5 Diskussion

5.1 Häufigkeit der Risikofaktoren

Zusammenfassend zeigte sich, dass Hypercholesterinämie der häufigste vaskuläre Risikofaktor in dieser Population war, gefolgt von Hypertriglyceridämie und arterieller Hypertonie. Der Unterschied zur Gesamtbevölkerung ist durch die Nebenwirkungen der antiretroviralen Therapie, wie bereits weiter oben erwähnt, bedingt.

Bei der Häufigkeit der Risikofaktoren zeigte sich im Hinblick auf den Risikofaktor Diabetes mellitus, dass 22 der 24 Betroffenen einen Diabetes mellitus Typ 2 aufwiesen. Weitere Studien konnten darstellen, dass auch Faktoren wie das HI-Virus selbst und die Therapie eine Rolle bei der Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 2 spielen (Ledergerber et al., 2007, Galli et al., 2012). Somit muss bedacht werden, dass nicht nur die Risikofaktoren alleine einen Einfluss auf die kognitiven Funktionen HIV-Infizierter haben, sondern die Infektion selbst mit ihrer Therapie wiederum auch einen Einfluss auf die Risikofaktoren und damit auf die Neurokognition hat. Folglich sollte auch ein wechselseitiger Einfluss zwischen Virusinfektion mit gegebenenfalls Therapie auf der einen und das Vorhandensein von Risikofaktoren auf der anderen Seite bedacht werden.

5.2 Demografischer Vergleich

Bei dem demographischen Vergleich der Risikofaktor- mit der Kontrollgruppe zeigte sich ein signifikanter Unterschied in der Altersverteilung. So waren die Patienten in der Kontrollgruppe durchschnittlich jünger.

Dies lässt sich darauf zurückführen, dass einige der genannten Risikofaktoren im Durchschnitt erst im höheren Alter auftreten. Dazu gehören arterielle Hypertonie, Hypercholesterinämie, Hypertriglyceridämie und Diabetes mellitus, wie man in dieser Arbeit durch die gezeigten positiven Korrelationen, aber auch in anderen Studien, zeigen konnte. (Sabin et al., 2009, Pinto Neto et al., 2013, Hejazi et al., 2014, Wu et al., 2014, Sander et al., 2015, Zhang et al., 2015)

5.3 Therapie der Risikofaktoren

Die Therapie der einzelnen Risikofaktoren zeigte deutliche Unterschiede. So wurden arterielle Hypertonie und Diabetes mellitus bei weit über 80% der Betroffenen behandelt, eine Hypercholesterinämie hingegen nur in etwas über 60% der Fälle. Am seltensten wurde die Hypertriglyceridämie mit weniger als 5% behandelt. Allerdings wurde in dieser Arbeit die Therapie mit Statinen nicht als primäre Therapie für die Hypertriglyceridämie gewertet. Trotzdem haben Statine einen senkenden Einfluss auf Triglyceride, die somit bei der Behandlung einer Hypercholesterinämie mittherapiert werden (Stein et al., 1998). Eine weitere Erklärung scheinen die Leitlinien für die Therapie einer Hypercholesterinämie zu sein. Haben die Patienten keine weiteren Risikofaktoren, wird oftmals eine Lebensstiländerung als Primärtherapie versucht (Stone et al., 2014). Hinzu kommt, dass es unterschiedliche Richtlinien gibt, die uneinheitlich die Indikation zur Statintherapie stellen (Begovac et al., 2015). Die Studie von Foley et al. zeigte, dass eine Therapie der Risikofaktoren zu verbesserten neurokognitiven Testergebnissen in der HIV-Population führt (Foley et al., 2010).

5.4 Korrelationen der Risikofaktoren

Die Auswertung der klinischen Untersuchungsdaten ergab, dass es signifikante Korrelationen zwischen einzelnen Risikofaktoren gibt.

Die signifikanten positiven Korrelationen zwischen Adipositas und Hypertonie, Diabetes mellitus und Hypertonie sowie Hypercholesterinämie und Hypertriglyceridämie machen deutlich, dass einige Risikofaktoren in Wechselwirkung miteinander stehen. In anderen Studien konnte dies auch gezeigt werden, was verdeutlicht, dass die Risikofaktoren nicht unabhängig voneinander zu werten sind (Galli et al., 2012, Hejazi et al., 2014, Sander et al., 2015). Bei der positiven Korrelation zwischen Hypertriglyceridämie und Hypercholesterinämie scheint auch die antiretrovirale Therapie einen entscheidenden Einfluss zu haben (Duro et al., 2013).

Des Weiteren zeigte sich eine signifikant negative Korrelation zwischen Nikotinkonsum und Adipositas. Dies bestätigt auch die Arbeit von Sneve und Jorde (Sneve und Jorde, 2008). Hierbei zeigte sich allerdings, dass sehr starke Raucher wiederum einen höheren BMI

aufweisen. Eine Erklärung dafür könnte der mit dem Rauchen verbundene Lebensstil sein (Chiolero et al., 2006, Sneve und Jorde, 2008).

Die gezeigte positive Korrelation zwischen Adipositas und Diabetes mellitus wurde auch in einer anderen Arbeit beschrieben (Ledergerber et al., 2007). Die negative Korrelation zwischen Alkoholkonsum und Diabetes mellitus konnte ebenfalls in verschiedenen Studien nachgewiesen werden. Allerdings zeigten diese Studien, dass nur geringere Mengen an Alkohol (<20g/d bzw. <160g/Woche) protektiv hinsichtlich der Entwicklung eines Diabetes mellitus wirken, wohingegen höherer Alkoholkonsum zu einem erhöhten Risiko für Diabetes mellitus führt (Carlsson et al., 2003, Heianza et al., 2013). In dieser Arbeit wurde Alkoholkonsum als regelmäßiger Konsum von mehr als 20g Alkohol am Tag definiert.

Des Weiteren konnte eine negative Korrelation zwischen Alkoholkonsum und Alter gezeigt werden. Die Arbeit von Johnson et al. bestätigt, dass der Alkoholkonsum vor allem in jüngeren Jahren steigt, über Jahre konstant bleibt und im höheren Alter wieder reduziert wird (Johnson et al., 1998). Die negative Korrelation zwischen Alter und Nikotinkonsum stimmt mit dem generellen Rauchverhalten bei Deutschen überein. Die Prävalenz von Rauchern ist in der Gruppe der unter 30-jährigen am höchsten und nimmt dann kontinuierlich ab (Lampert, 2011).

Lebensalter und Adipositas zeigten auch eine negative Korrelation. Die Studie von Mungreiphy et al. zeigte, dass eine Zunahme des Gewichts vor allem bis zum 49. Lebensjahr stattfindet, im höheren Alter hingegen eine Gewichtsreduktion (Mungreiphy et al., 2011). Die Arbeit von Wallace et al. untersuchte den Gesundheitszustand von Menschen über 65 Jahre und fand dabei heraus, dass diese häufiger ungewollt Gewicht verlieren (Wallace et al., 1995). Dies scheint multifaktoriell bedingt zu sein. So könnten geringere Nahrungsaufnahme, eine langsamere Verdauung, aber auch Depressionen im höheren Alter eine Rolle spielen (Blazer und Williams, 1980, Wurtman et al., 1988, Clarkston et al., 1997).

In dieser Arbeit zeigte sich eine fraglich negative Tendenz zwischen Hypertriglyceridämie und Alkoholkonsum. Andere Studien hingegen berichteten, dass Ethanol einen Einfluss auf die Entstehung einer Hypertriglyceridämie hat (Lifton und Scheig, 1978, Bessembinders et al., 2011). Für das abweichende Ergebnis könnte eine zu ungenaue Befragung zum Thema Alkoholkonsum verantwortlich sein.

Weiterhin fraglich ist die in dieser Arbeit gezeigte, tendenziell negative Korrelation zwischen Nikotinkonsum und Hypertonie. So zeigte die Studie von Okubo et al., dass Raucher unabhängig von der Anzahl der Zigaretten einen niedrigeren Blutdruck haben als Nichtraucher (Okubo et al., 2002). Die Studie von Minami et al. hingegen zeigte einen erhöhten systolischen Blutdruck bei Rauchern und Ex-Rauchern (Minami et al., 2009).

Die gezeigten negativen Korrelationen zwischen Nikotinkonsum und Hypercholesterinämie sowie Nikotinkonsum und Hypertriglyceridämie konnten in anderen Studien nicht bestätigt werden. Diese zeigten gegenteilige Ergebnisse (Mackowiak et al., 2012, Rao Ch und Subash, 2013). Am ehesten lassen sich diese negativen Korrelationen durch einen Stichproben- oder Zufallseffekt erklären.

Insgesamt zeigte sich, dass viele der getesteten Risikofaktoren miteinander korrelieren und sich gegenseitig beeinflussen. Für die Interpretation der folgenden Ergebnisse sollte folglich berücksichtigt werden, dass die Risikofaktoren nicht getrennt voneinander interpretiert werden können und als Gesamtheit betrachtet werden müssen.

5.5 Vergleich der serologischen Ergebnisse, CDC-Stadien und der Prävalenz einer Demenz

Des Weiteren wurde der Einfluss zerebrovaskulärer Risikofaktoren auf die klinischen Parameter der HIV-Infizierten untersucht. Hierbei zeigte sich ein signifikanter Unterschied bei den CD4-positiven T-Lymphozyten zwischen Risikofaktor- und Kontrollgruppe. Auch beim Vergleich anhand der Art der Risikofaktoren wurde ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen hinsichtlich der Verteilung der CD4-positiven T-Lymphozyten berechnet.

Andere Studien verzeichneten sowohl negative als auch positive Einflüsse einzelner Risikofaktoren auf die CD4-positiven Lymphozyten. So zeigt die Studie von Malbergier et al., dass ein erhöhter Alkoholkonsum einen negativen Einfluss auf das Immunsystem HIV-Infizierter hat (Malbergier et al., 2015). Hier spielt auch die geringere Therapietreue bei Alkoholabhängigen eine Rolle (Kader et al., 2015). In anderen Studien wurde ein Zusammenhang zwischen Hypertonie und erniedrigter Anzahl CD4-positiver T-Lymphozyten beschrieben (Arruda Junior et al., 2010, Manner et al., 2013, De Socio et al., 2014). Es konnte

auch ein negativer Zusammenhang zwischen Lebensalter und der Regeneration beziehungsweise dem Anstieg von CD4-Helferzellen gezeigt werden (Lederman et al., 2000, Viard et al., 2001). Die Studie von Park et al. beschrieb einen positiven Zusammenhang zwischen Nikotinkonsum und Anzahl der CD4-positiven T-Lymphozyten bei HIV-negativen Patienten. Dieser Effekt konnte allerdings bei HIV-positiven Patienten nicht belegt werden, sodass Rauchen scheinbar keinen Einfluss hat (Park et al., 1992). Ein Zusammenhang zwischen Hypercholesterinämie und der Anzahl von T-Lymphozyten konnte nicht belegt werden (Devanath et al., 2014). Der Einfluss einer Hypertriglyceridämie wird allerdings kontrovers diskutiert. So konnte die Studie von Colette et al. keinen Zusammenhang zeigen (Colette et al., 2005). Die Studie von Kumar et al. hingegen beschrieb einen negativen Zusammenhang zwischen Hypertriglyceridämie und CD4-positiven T-Lymphozyten (Kumar und Sathian, 2011). Wie bereits oben beschrieben, hat Übergewicht einen positiven Einfluss auf den immunologischen Status (Blashill et al., 2013, Koethe et al., 2015b). Des Weiteren wird diskutiert, ob ein erhöhter Blutzucker zu einem höheren Anstieg von CD4-positiven Lymphozyten nach Beginn der antiretroviralen Therapie führt (Moyo et al., 2014).

Folglich ist das Zusammenspiel der jeweiligen Risikofaktoren von entscheidender Bedeutung hinsichtlich der CD4-positiven T-Lymphozyten.

Hinsichtlich der Viruslast zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen Risikofaktor- und Kontrollgruppe, die kritisch gesehen werden sollten. Bei der Überprüfung, ob die Anzahl der Risikofaktoren einen Einfluss auf die Viruslast hat, wurden keine signifikanten Ergebnisse gefunden.

Verantwortlich hierfür können zahlreiche Faktoren sein, wie die folgenden genannten Studien verdeutlichen.

Der Einfluss auf die Viruslast wird stark von der Art der Medikamente und der Adhärenz des Patienten geprägt (Robbins et al., 2003, Gulick et al., 2004, Genberg et al., 2012). So spielt auch Alkoholkonsum eine Rolle, was am ehesten mit einer Non-Adhärenz verbunden ist (Baum et al., 2010). Nikotinkonsum scheint als Risikofaktor per se zu einer erhöhten Viruslast zu führen (O'Cleirigh et al., 2014, Ande et al., 2015). Des Weiteren sprechen die Patienten aufgrund vorhandener Resistenzen unterschiedlich auf die jeweilige Therapie an (Kantor et al., 2015).

Aufgrund zu vieler Einflussfaktoren ist ein Vergleich hinsichtlich der Viruslast in dieser Studie nicht möglich.

Signifikante Unterschiede wurden bei dem Vergleich der Risikofaktor- und Kontrollgruppe hinsichtlich der CDC-Stadien verzeichnet. Die Patienten der Risikofaktorgruppe waren den höheren CDC-Stadien, vor allem den Stadien CDC B3 und C3 zugeordnet. Die Mehrheit der Kontrollgruppe war der Gruppe CDC A2 zugehörig. Wie bereits oben erwähnt, haben Patienten der Risikofaktorgruppe eine durchschnittlich geringere Anzahl an CD4-positiven T-Lymphozyten, was mit der Einstufung in ein höheres CDC-Stadium verbunden ist. Die Studie von Lodi et al. machte deutlich, dass eine niedrige CD4-Zellzahl von prognostischer Bedeutung hinsichtlich AIDS-definierender Erkrankungen ist und somit zu einer höheren CDC-Einstufung führt (Lodi et al., 2013).

Hinsichtlich der Prävalenz einer Demenz waren keine Unterschiede zwischen den Gruppen vorhanden. Wie bereits erwähnt, bleibt vor allem die Prävalenz milder kognitiver Störungen in der HIV-Population trotz adäquater Therapie hoch (Simioni et al., 2010).

Einige Studien hingegen zeigten bereits den Einfluss von zerebrovaskulären Risikofaktoren auf die neurokognitiven Funktionen. So lässt sich annehmen, dass Alkohol den größten Einfluss auf die Entstehung einer Demenz hat (Becker et al., 2004, Zhou et al., 2014). Zu den anderen modifizierbaren Risikofaktoren gibt es verschiedene Aussagen.

Es lässt sich vermuten, dass Hypertonie einen geringeren Einfluss auf die Neurokognition hat als die restlichen Risikofaktoren (Launer et al., 2000, Johnson et al., 1998, Bermejo-Pareja et al., 2010).

Zum Einfluss von Diabetes mellitus gibt es kontroverse Veröffentlichungen. Die Studien von Ott et al. und Katon et al. beschrieben einen geringeren Einfluss im Vergleich zu den anderen Risikofaktoren (Ott et al., 1999, Katon et al., 2015). Die Studie von Fabbiani et al. hingegen beschrieb, dass vor allem Patienten mit einem Diabetes mellitus schlechtere Ergebnisse in neuropsychologischen Tests erreichen (Fabbiani et al., 2013).

Die Studien zum Thema Nikotinkonsum beschrieben einen negativen neurokognitiven Einfluss (Ott et al., 1998, Zhou et al., 2014).

Die Studien von Whitmer et al. sowie Tolppanen et al. beschrieben den negativen Einfluss eines hohen BMI auf neurokognitive Funktionen (Whitmer et al., 2007, Tolppanen et al., 2014). Die Studie von Wright et al. hingegen beschrieb, dass ein erhöhter *Body-Mass-Index* einen neurokognitiven Vorteil mit sich bringt (Wright et al., 2015).

Ob eine Hypercholesterinämie und Hypertriglyceridämie überhaupt zu einer möglichen neurokognitiven Verschlechterung führt, ist fraglich.

Die Arbeit von Solomon et al. beschrieb bereits bei leicht erhöhten Cholesterinwerten ein erhöhtes Risiko an einer Demenz zu erkranken (Solomon et al., 2009). Die Arbeit von Elias et al. hingegen beschrieb sogar eine kognitive Verbesserung bei leichter Hypercholesterinämie (Elias et al., 2005). Keine relevanten Unterschiede hinsichtlich des Einflusses einer Hypercholesterinämie auf die Neurokognition zeigten sich in den Arbeiten von Reitz et al. und Ancelin et al. (Reitz et al., 2008, Ancelin et al., 2013).

Der Einfluss einer Hypertriglyceridämie ist bislang nicht eindeutig geklärt. Ein negativer Einfluss ist fraglich (Reitz et al., 2008, Ancelin et al., 2013). Weiterhin zeigte die Studie von Fabbiani et al., dass Patienten mit mindestens zwei Risikofaktoren generell eine schlechtere neurokognitive Funktion aufweisen. Der Risikofaktor Alkohol wurde dabei nicht untersucht (Fabbiani et al., 2013).

In dieser Studie wurde allerdings nur das Vorhandensein einer Demenz überprüft, sodass keine Aussage über die Prävalenz milderer Formen einer kognitiven Störung getroffen werden kann.

5.6 Testergebnisse in der Risikofaktorgruppe

Um zu überprüfen, ob die Anzahl der Risikofaktoren einen Einfluss auf die neurokognitiven Funktionen hat, wurde die Risikofaktorgruppe zusätzlich in zwei Untergruppen aufgeteilt, eine Gruppe mit weniger als drei und eine mit mindestens drei Risikofaktoren. Des Weiteren wurde die Risikofaktorgruppe anhand der Art der vorhandenen Risikofaktoren unterteilt.

Hierbei wurde kein signifikanter Unterschied beim *Digit Symbol Test* festgestellt. Auch bei den Ergebnissen der anderen zur Kategorie „Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit“ beziehungsweise „psychomotorische Geschwindigkeit“ und „Exekutivfunktion“ zugehörigen Tests (TMT und STROOP) wurden keine signifikanten Unterschiede gefunden.

Die Studie von Becker et al. untersuchte unter anderem den Einfluss von Hypercholesterinämie, Hypertonie, Diabetes und BMI auf die neurokognitiven Funktionen. In der Kategorie psychomotorische Geschwindigkeit konnte kein Einfluss gezeigt werden. Allerdings zeigte sich ein signifikanter Einfluss bei einer erhöhten Karotis-Intima-Dicke, die durch die Risikofaktoren, wie bereits weiter oben beschrieben, beeinflusst wird (Becker et al.,

2009). Auch die Arbeit von Nakamoto et al. zeigte keinen Einfluss der Risikofaktoren (Nakamoto et al., 2011). Eine neuere Studie hingegen beschrieb, dass vor allem Rauchen und Diabetes einen negativen Einfluss auf die psychomotorische Geschwindigkeit haben (Fabbiani et al., 2013). Eine weitere Studie zeigte einen negativen Zusammenhang zwischen zerebrovaskulärem Risiko und psychomotorischer Geschwindigkeit. Diese Studie bezog sich allerdings auf eine kleine Kohorte und untersuchte nur die Risikofaktoren Hypertonie und Diabetes mellitus (Foley et al., 2010).

Bei der Einteilung der Risikofaktorgruppe in die zwei Untergruppen hinsichtlich der Anzahl der Risikofaktoren konnten relevante Unterschiede beim *Grooved Pegboard Test* zwischen Patienten mit weniger als drei Risikofaktoren und Patienten mit mindestens drei Risikofaktoren festgestellt werden. Die Studie von Foley et al. beschrieb, dass zerebrovaskuläre Risikofaktoren keinen Einfluss auf die neuropsychologischen Testergebnisse haben (Foley et al., 2010). Eine andere Studie hingegen zeigte, dass Diabetes mellitus und eine erhöhte Karotis-Intima-Dicke einen negativen Einfluss unter anderem auf die dominante Hand haben (Fabbiani et al., 2013). Eine Begründung für die in dieser Studie erzielten Ergebnisse könnte unter anderem der vorliegende Stichprobeneffekt sein.

In dieser Studie zeigten sich signifikante Unterschiede hinsichtlich der formallexikalischen Wortflüssigkeit. Somit scheint die Anzahl der Risikofaktoren einen Einfluss auf die verbale Funktion zu haben, auch wenn keine signifikanten Unterschiede bei der semantisch-kategoriellen Wortflüssigkeit zu verzeichnen waren. Die Studie von Foley et al. bestätigte einen negativen Einfluss von Alter und anderen zerebrovaskulären Risikofaktoren auf die Sprache (Foley et al., 2010).

Beim Vergleich der Art vorhandener Risikofaktoren und den Ergebnissen der motorischen Tests wurden signifikante Unterschiede verzeichnet. Die Patienten mit gemischten, das heißt Lebensstil-assozierte und metabolische Risikofaktoren, zeigten durchschnittlich schlechtere Testergebnisse als die Patienten mit metabolischen Risikofaktoren. So lässt sich vermuten, dass die Lebensstilfaktoren einen entscheidenden Einfluss auf die Motorik haben. Es konnte bereits gezeigt werden, dass Diabetes, Rauchen und das HI-Virus selbst einen negativen Einfluss auf die Motorik der Patienten haben (Nakamoto et al., 2011).

Sowohl zur Kontraktions- als auch zur Reaktionszeit gibt es bisher keine Veröffentlichungen, die den Einfluss vaskulärer Risikofaktoren untersuchen. Durch die vorliegende Studie lässt sich vermuten, dass es einen deutlichen Einfluss auf die motorische Funktion gibt.

5.7 Vergleich von Risikofaktor- und Kontrollgruppe

Zuletzt wurden die Testergebnisse zwischen der Kontroll- und Risikofaktorgruppe verglichen. Bei den neuropsychologischen Tests zeigte sich nur ein signifikanter Unterschied beim *Grooved Pegboard Test*. Wie bereits oben erwähnt, gibt es widersprüchliche Veröffentlichungen hinsichtlich der Testergebnisse in der HIV-Population (Foley et al., 2010, Fabbiani et al., 2013). Ein Einfluss auf die visuell-motorische Koordination ist somit nicht auszuschließen. Es könnte jedoch auch durch einen Stichprobeneffekt aufgrund der kleinen Kontrollkohorte bedingt sein.

Ein deutlicherer Effekt zeigte sich bei den neurophysiologischen Tests. Die Reaktionszeit der rechten Hand war in der Risikofaktorgruppe deutlich langsamer.

Hinsichtlich der immunologischen Parameter hatte die Kontrollgruppe eine signifikant höhere CD4-positive T-Lymphozytenzahl im Vergleich zur Risikofaktorgruppe. Dies sollte trotzdem kritisch beurteilt werden, da die Risikofaktoren einzeln betrachtet, wie bereits oben erwähnt, sowohl negative als auch positive Einflüsse auf die Lymphozyten haben, sodass Patienten ohne Risikofaktoren nicht zwangsläufig eine höhere Zellzahl haben.

Zusammenfassend zeigte sich, dass das vaskuläre Risikoprofil einen direkten, negativen Einfluss auf neurokognitive Leistungen HIV-positiver Patienten nimmt. In dieser Studie sind die Funktionsdomänen Motorik und verbale Flüssigkeit betroffen.

Vorherige Studien beschrieben ebenfalls Auswirkungen der Risikofaktoren auf einzelne Funktionsdomänen.

So scheint Diabetes mellitus zu einer räumlich-visuellen Dysfunktion und einer Abnahme der abstrakten Denkfähigkeit zu führen (Desmond et al., 1993). Ebenfalls gibt es einen Einfluss auf das Arbeitsgedächtnis, sowie auf Exekutivfunktionen und Aufmerksamkeit (Yogi-Morren et al., 2014).

Die Hypertonie scheint einen negativen Einfluss auf die Funktionsdomänen Aufmerksamkeit, verbale Funktion sowie visuelles Gedächtnis zu haben (Elias et al., 1995, Sims et al., 2008). Weiterhin wurde auch ein Einfluss auf die Exekutivfunktion sowie visuell-motorische Fähigkeiten beschrieben (Wolf et al., 2007).

Adipositas scheint auch zu einer Verschlechterung der Exekutivfunktion sowie der visuell-motorischen Fähigkeiten zu führen (Wolf et al., 2007).

Die verbale Funktion scheint bei einer Hypertriglyceridämie beeinträchtigt zu sein (Sims et al., 2008).

Eine Hypercholesterinämie scheint hingegen Einfluss auf die Gedächtnisfunktion zu nehmen (Desmond et al., 1993).

Anhaltendes Rauchen führt zu einer Verschlechterung der exekutiven Funktion und der visuell-räumlichen Fähigkeiten (Durazzo et al., 2006).

Alkoholkonsum hat je nach Menge und Dauer einen Einfluss auf die Informationsverarbeitung, Aufmerksamkeit, Problemlösung, Arbeitsgedächtnis, kognitive Flexibilität und psychomotorische Geschwindigkeit (Dry et al., 2012).

Mit Zunahme des Alters nimmt das generelle Risiko einer Demenz zu. Es scheinen alle Funktionsdomänen des Gehirns betroffen (Elias et al., 1995).

Mehrere Studien konnten darstellen, dass die Anzahl der Risikofaktoren einen entscheidenden Einfluss auf die Entstehung einer Demenz hat (Elias et al., 2004, Whitmer et al., 2005, Fabbiani et al., 2013). Die Studie von Wright et al. beschrieb auch einen Effekt der Virusinfektion an sich (Wright et al., 2015).

5.8 Limitationen dieser Studie

Ein Problem der Risikofaktorkonstellation ist, dass die Risikofaktoren vermutlich einen unterschiedlichen Einfluss auf die Neurokognition der Patienten haben. Eine Rangordnung der Faktoren war hierbei nicht möglich, sodass alle gleichwertig betrachtet wurden.

Des Weiteren muss angenommen werden, dass die Dauer eines vorhandenen Risikofaktors eine Rolle spielt, was in der vorliegenden Studie nicht berücksichtigt wurde (Durazzo et al., 2006, Yogi-Morren et al., 2014).

Ein weiterer Nachteil dieser Arbeit besteht hinsichtlich des retrospektiven Charakters, da so teilweise nicht mehr vollständig verfolgt werden konnte, seit wann die entsprechenden Risikofaktoren vorhanden waren beziehungsweise therapiert wurden.

Des Weiteren waren Risikofaktoren zum Teil nur für eine begrenzte Zeit vorhanden. Diese wurden nicht mit in die Auswertung genommen, könnten aber auch einen entsprechenden Einfluss auf die Kognition gehabt haben.

5.9 Ausblick

Es bedarf einer prospektiven Studie an größeren Patientenzahlen zur Klärung der Funktion zerebrovaskulärer Risikofaktoren als Co-Faktor der HIV-assoziierten Demenz.

Weitere Studien könnten die Risikofaktorgruppe in der HIV-Population mit einer entsprechenden Risikofaktorgruppe in HIV-negativen Populationen vergleichen.

Des Weiteren sollte ein „Matching“ hinsichtlich des Alters in den zu vergleichenden Gruppen vorgenommen werden, da das Lebensalter, wie oben genannt, der stärkste, nicht modifizierbare Risikofaktor ist (Pinto et al., 2004).

Um eine Aussage darüber treffen zu können, ob es letztendlich doch zu einer höheren Prävalenz der Demenz in der Risikofaktorgruppe kommt, sollte eine prospektive Studie mit höherem Durchschnittsalter angelegt werden.

Es bleibt festzuhalten, dass vaskuläre Risikofaktoren Einfluss auf einige kognitive Leistungen HIV-Infizierter nehmen. Einen direkten Einfluss auf die Demenzentwicklung haben sie in dem Beobachtungszeitraum dieser Studie nicht. Der zu erwartende Einfluss ist ein indirekter, nämlich, wenn über Jahrzehnte unter der Einwirkung der genannten Risikofaktoren arteriosklerotische Gefäßveränderungen in den Organen, unter anderem im Gehirn entstehen und zu einer vaskulären Demenz führen. Eine solche Entwicklung hängt natürlich auch von der Behandlung der Risikofaktoren ab. Wichtig wäre, wie bereits gesagt, eine prospektive Studie mit einer HIV-negativen Vergleichskohorte.

6 Literaturverzeichnis

- Adle-Biassette, H., Levy, Y., Colombel, M., Poron, F., Natchev, S., Keohane, C. & Gray, F. 1995. Neuronal apoptosis in HIV infection in adults. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 21, 218-27.
- Alosco, M. L., Brickman, A. M., Spitznagel, M. B., Griffith, E. Y., Narkhede, A., Raz, N., Cohen, R., Sweet, L. H., Hughes, J., Rosneck, J. & Gunstad, J. 2013. Independent and interactive effects of blood pressure and cardiac function on brain volume and white matter hyperintensities in heart failure. *J Am Soc Hypertens*, 7, 336-43.
- Ancelin, M. L., Ripoche, E., Dupuy, A. M., Barberger-Gateau, P., Auriacombe, S., Rouaud, O., Berr, C., Carriere, I. & Ritchie, K. 2013. Sex differences in the associations between lipid levels and incident dementia. *J Alzheimers Dis*, 34, 519-28.
- Ande, A., McArthur, C., Ayuk, L., Awasom, C., Achu, P. N., Njinda, A., Sinha, N., Rao, P. S., Agudelo, M., Nookala, A. R., Simon, S., Kumar, A. & Kumar, S. 2015. Effect of Mild-to-Moderate Smoking on Viral Load, Cytokines, Oxidative Stress, and Cytochrome P450 Enzymes in HIV-Infected Individuals. *PLoS One*, 10, e0122402.
- Antinori, A., Arendt, G., Becker, J. T., Brew, B. J., Byrd, D. A., Cherner, M., Clifford, D. B., Cinque, P., Epstein, L. G., Goodkin, K., Gisslen, M., Grant, I., Heaton, R. K., Joseph, J., Marder, K., Marra, C. M., McArthur, J. C., Nunn, M., Price, R. W., Pulliam, L., Robertson, K. R., Sacktor, N., Valcour, V. & Wojna, V. E. 2007. Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders. *Neurology*, 69, 1789-99.
- Araujo, S., Banon, S., Machuca, I., Moreno, A., Perez-Elias, M. J. & Casado, J. L. 2014. Prevalence of insulin resistance and risk of diabetes mellitus in HIV-infected patients receiving current antiretroviral drugs. *Eur J Endocrinol*, 171, 545-54.
- Archibald, S. L., McCutchan, J. A., Sanders, C., Wolfson, T., Jernigan, T. L., Ellis, R. J., Ances, B. M., Collier, A. C., McArthur, J. C., Morgello, S., Simpson, D. M., Marra, C., Gelman, B. B., Clifford, D. B., Grant, I., Fennema-Notestine, C. & for the, C. G. 2014. Brain morphometric correlates of metabolic variables in HIV: the CHARTER study. *J Neurovirol*.
- Arendt, G., Hefter, H., Elsing, C., Neuen-Jakob, E., Strohmeyer, G. & Freund, H. J. 1989. [New electrophysiological findings on the incidence of brain involvement in clinically and neurologically asymptomatic HIV infections]. *EEG EMG Z Elektroenzephalogr Elektromyogr Verwandte Geb*, 20, 280-7.
- Arendt, G., Hefter, H., Elsing, C., Strohmeyer, G. & Freund, H. J. 1990. Motor dysfunction in HIV-infected patients without clinically detectable central-nervous deficit. *J Neurol*, 237, 362-8.
- Arnaudo, E., Dalakas, M., Shanske, S., Moraes, C. T., DiMauro, S. & Schon, E. A. 1991. Depletion of muscle mitochondrial DNA in AIDS patients with zidovudine-induced myopathy. *Lancet*, 337, 508-10.
- Arruda Junior, E. R., Lacerda, H. R., Moura, L. C., Albuquerque Mde, F., Miranda Filho Dde, B., Diniz, G. T., Albuquerque, V. M., Amaral, J. C., Ximenes, R. A. & Monteiro, V. S. 2010. Risk factors related to hypertension among patients in a cohort living with HIV/AIDS. *Braz J Infect Dis*, 14, 281-7.
- Aschenbrenner, S., Tucha, O. & Lange, K. W. 2000. *RWT Regensburger Wortflüssigkeits-Test*, Göttingen, Hogrefe.
- Aylward, E. H., Brettschneider, P. D., McArthur, J. C., Harris, G. J., Schlaepfer, T. E., Henderer, J. D., Barta, P. E., Tien, A. Y. & Pearlson, G. D. 1995. Magnetic resonance imaging measurement of gray matter volume reductions in HIV dementia. *Am J Psychiatry*, 152, 987-94.

- Baker, J. V., Henry, W. K., Patel, P., Bush, T. J., Conley, L. J., Mack, W. J., Overton, E. T., Budoff, M., Hammer, J., Carpenter, C. C., Hodis, H. N., Brooks, J. T. & Study to Understand the Natural History of, H. I. V. A. i. t. E. o. E. T. I. 2011. Progression of carotid intima-media thickness in a contemporary human immunodeficiency virus cohort. *Clin Infect Dis*, 53, 826-35.
- Barre-Sinoussi, F., Chermann, J. C., Rey, F., Nugeyre, M. T., Chamaret, S., Gruest, J., Dauguet, C., Axler-Blin, C., Vezinet-Brun, F., Rouzioux, C., Rozenbaum, W. & Montagnier, L. 1983. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science*, 220, 868-71.
- Baum, M. K., Rafie, C., Lai, S., Sales, S., Page, J. B. & Campa, A. 2010. Alcohol use accelerates HIV disease progression. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 26, 511-8.
- Bäumler, G. 1985. *Farbe-Wort-Interferenztest (FWIT) nach J.R. Stroop*, Göttingen, Hogrefe.
- Becker, J. T., Kingsley, L., Mullen, J., Cohen, B., Martin, E., Miller, E. N., Ragin, A., Sacktor, N., Selnes, O. A., Visscher, B. R. & Multicenter, A. C. S. 2009. Vascular risk factors, HIV serostatus, and cognitive dysfunction in gay and bisexual men. *Neurology*, 73, 1292-9.
- Becker, J. T., Lopez, O. L., Dew, M. A. & Aizenstein, H. J. 2004. Prevalence of cognitive disorders differs as a function of age in HIV virus infection. *AIDS*, 18 Suppl 1, S11-8.
- Begovac, J., Dragovic, G., Viskovic, K., Kusic, J., Perovic Mihanovic, M., Lukas, D. & Jevtovic, D. 2015. Comparison of four international cardiovascular disease prediction models and the prevalence of eligibility for lipid lowering therapy in HIV infected patients on antiretroviral therapy. *Croat Med J*, 56, 14-23.
- Behrens, G., Dejam, A., Schmidt, H., Balks, H. J., Brabant, G., Korner, T., Stoll, M. & Schmidt, R. E. 1999. Impaired glucose tolerance, beta cell function and lipid metabolism in HIV patients under treatment with protease inhibitors. *AIDS*, 13, F63-70.
- Bermejo-Pareja, F., Benito-Leon, J., Louis, E. D., Trincado, R., Carro, E., Villarejo, A. & de la Camara, A. G. 2010. Risk of incident dementia in drug-untreated arterial hypertension: a population-based study. *J Alzheimers Dis*, 22, 949-58.
- Berrebi, A., Puel, J., Federlin, M., Gayet, C., Kobuch, W. E., Monrozies, X. & Watrigant, M. P. 1987. [Transmission of HIV (Human Immunodeficiency Virus) from mother to child. Apropos of 16 cases]. *Rev Fr Gynecol Obstet*, 82, 25-8.
- Bessembinders, K., Wielders, J. & van de Wiel, A. 2011. Severe hypertriglyceridemia influenced by alcohol (SHIBA). *Alcohol Alcohol*, 46, 113-6.
- Beulens, J. W., Algra, A., Soedamah-Muthu, S. S., Visseren, F. L., Grobbee, D. E., van der Graaf, Y. & Group, S. S. 2010. Alcohol consumption and risk of recurrent cardiovascular events and mortality in patients with clinically manifest vascular disease and diabetes mellitus: the Second Manifestations of ARterial (SMART) disease study. *Atherosclerosis*, 212, 281-6.
- Blanco, F., San Roman, J., Vispo, E., Lopez, M., Salto, A., Abad, V. & Soriano, V. 2010. Management of metabolic complications and cardiovascular risk in HIV-infected patients. *AIDS Rev*, 12, 231-41.
- Blashill, A. J., Mayer, K. H., Crane, H. M., Grasso, C. & Safren, S. A. 2013. Body Mass Index, Immune Status, and Virological Control in HIV-Infected Men Who Have Sex with Men. *J Int Assoc Provid AIDS Care*, 12, 319-24.
- Blazer, D. & Williams, C. D. 1980. Epidemiology of dysphoria and depression in an elderly population. *Am J Psychiatry*, 137, 439-44.
- Boccaro, F., Auclair, M., Cohen, A., Lefevre, C., Prot, M., Bastard, J. P., Capeau, J. & Caron-Debarle, M. 2010. HIV protease inhibitors activate the adipocyte renin angiotensin system. *Antivir Ther*, 15, 363-75.

- Bowie, C. R. & Harvey, P. D. 2006. Administration and interpretation of the Trail Making Test. *Nat Protoc*, 1, 2277-81.
- Braithwaite, R. S., Conigliaro, J., Roberts, M. S., Shechter, S., Schaefer, A., McGinnis, K., Rodriguez, M. C., Rabeneck, L., Bryant, K. & Justice, A. C. 2007. Estimating the impact of alcohol consumption on survival for HIV+ individuals. *AIDS Care*, 19, 459-66.
- Brew, B. J., Pemberton, L., Blennow, K., Wallin, A. & Hagberg, L. 2005. CSF amyloid beta42 and tau levels correlate with AIDS dementia complex. *Neurology*, 65, 1490-2.
- Brown, T. T., Tassiopoulos, K., Bosch, R. J., Shikuma, C. & McComsey, G. A. 2010. Association between systemic inflammation and incident diabetes in HIV-infected patients after initiation of antiretroviral therapy. *Diabetes Care*, 33, 2244-9.
- Bryant, V. E., Kahler, C. W., Devlin, K. N., Monti, P. M. & Cohen, R. A. 2013. The effects of cigarette smoking on learning and memory performance among people living with HIV/AIDS. *AIDS Care*, 25, 1308-16.
- Butt, A. A., Dascomb, K. K., DeSalvo, K. B., Bazzano, L., Kissinger, P. J. & Szerlip, H. M. 2001. Human immunodeficiency virus infection in elderly patients. *South Med J*, 94, 397-400.
- Butt, A. A., Fultz, S. L., Kwoh, C. K., Kelley, D., Skanderson, M. & Justice, A. C. 2004. Risk of diabetes in HIV infected veterans pre- and post-HAART and the role of HCV coinfection. *Hepatology*, 40, 115-9.
- Butters, N., Grant, I., Haxby, J., Judd, L. L., Martin, A., McClelland, J., Pequegnat, W., Schacter, D. & Stover, E. 1990. Assessment of AIDS-related cognitive changes: recommendations of the NIMH Workshop on Neuropsychological Assessment Approaches. *J Clin Exp Neuropsychol*, 12, 963-78.
- Capeau, J., Bouteloup, V., Katlama, C., Bastard, J. P., Guiyedi, V., Salmon-Ceron, D., Protopopescu, C., Leport, C., Raffi, F., Chene, G. & Group, A. C. A.-C. C. S. 2012. Ten-year diabetes incidence in 1046 HIV-infected patients started on a combination antiretroviral treatment. *AIDS*, 26, 303-14.
- Carenzi, L., Meraviglia, P., Menzaghi, B., Valsecchi, L., Capetti, A. & Rizzardini, G. 2012. Incidence and risk factors of major cardiovascular events in a multicentre HIV cohort. *Journal of the International AIDS Society* 2012, 15.
- Carlsson, S., Hammar, N., Grill, V. & Kaprio, J. 2003. Alcohol consumption and the incidence of type 2 diabetes: a 20-year follow-up of the Finnish twin cohort study. *Diabetes Care*, 26, 2785-90.
- Carr, A., Samaras, K., Burton, S., Law, M., Freund, J., Chisholm, D. J. & Cooper, D. A. 1998. A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors. *AIDS*, 12, F51-8.
- Carr, A., Samaras, K., Thorisdottir, A., Kaufmann, G. R., Chisholm, D. J. & Cooper, D. A. 1999. Diagnosis, prediction, and natural course of HIV-1 protease-inhibitor-associated lipodystrophy, hyperlipidaemia, and diabetes mellitus: a cohort study. *Lancet*, 353, 2093-9.
- Cereda, E., Sacchi, M. C. & Malavazos, A. E. 2009. Central obesity and increased risk of dementia more than three decades later. *Neurology*, 72, 1030-1; author reply 1031.
- Chiolero, A., Wietlisbach, V., Ruffieux, C., Paccaud, F. & Cornuz, J. 2006. Clustering of risk behaviors with cigarette consumption: A population-based survey. *Prev Med*, 42, 348-53.
- Chun, T. W., Carruth, L., Finzi, D., Shen, X., DiGiuseppe, J. A., Taylor, H., Hermankova, M., Chadwick, K., Margolick, J., Quinn, T. C., Kuo, Y. H., Brookmeyer, R., Zeiger, M. A., Barditch-Crovo, P. & Siliciano, R. F. 1997. Quantification of latent tissue reservoirs and total body viral load in HIV-1 infection. *Nature*, 387, 183-8.

- Clark, S. J., Saag, M. S., Decker, W. D., Campbell-Hill, S., Roberson, J. L., Veldkamp, P. J., Kappes, J. C., Hahn, B. H. & Shaw, G. M. 1991. High titers of cytopathic virus in plasma of patients with symptomatic primary HIV-1 infection. *N Engl J Med*, 324, 954-60.
- Clarkston, W. K., Pantano, M. M., Morley, J. E., Horowitz, M., Littlefield, J. M. & Burton, F. R. 1997. Evidence for the anorexia of aging: gastrointestinal transit and hunger in healthy elderly vs. young adults. *Am J Physiol*, 272, R243-8.
- Clayton, L. K., Hussey, R. E., Steinbrich, R., Ramachandran, H., Husain, Y. & Reinherz, E. L. 1988. Substitution of murine for human CD4 residues identifies amino acids critical for HIV-gp120 binding. *Nature*, 335, 363-6.
- Coffin, J., Haase, A., Levy, J. A., Montagnier, L., Oroszlan, S., Teich, N., Temin, H., Toyoshima, K., Varmus, H., Vogt, P. & et al. 1986. What to call the AIDS virus? *Nature*, 321, 10.
- Colette, J. S., Sabin, C. A., Lampe, F. C., Shah, S., Tyrer, M., Youle, M. S., Cropley, I., Johnson, M. A. & Phillips, A. N. 2005. The relationship between CD4 cell count nadirs and the toxicity profiles of antiretroviral regimens. *Antivir Ther*, 10, 459-67.
- Conen, A., Fehr, J., Glass, T. R., Furrer, H., Weber, R., Vernazza, P., Hirschel, B., Cavassini, M., Bernasconi, E., Bucher, H. C., Battegay, M. & Swiss, H. I. V. C. S. 2009. Self-reported alcohol consumption and its association with adherence and outcome of antiretroviral therapy in the Swiss HIV Cohort Study. *Antivir Ther*, 14, 349-57.
- Cook, R. L., Sereika, S. M., Hunt, S. C., Woodward, W. C., Erlen, J. A. & Conigliaro, J. 2001. Problem drinking and medication adherence among persons with HIV infection. *J Gen Intern Med*, 16, 83-8.
- Crane, H. M., Grunfeld, C., Willig, J. H., Mugavero, M. J., Van Rompaey, S., Moore, R., Rodriguez, B., Feldman, B. J., Lederman, M. M., Saag, M. S. & Kitahata, M. M. 2011. Impact of NRTIs on lipid levels among a large HIV-infected cohort initiating antiretroviral therapy in clinical care. *AIDS*, 25, 185-95.
- Crothers, K., Griffith, T. A., McGinnis, K. A., Rodriguez-Barradas, M. C., Leaf, D. A., Weissman, S., Gibert, C. L., Butt, A. A. & Justice, A. C. 2005. The impact of cigarette smoking on mortality, quality of life, and comorbid illness among HIV-positive veterans. *J Gen Intern Med*, 20, 1142-5.
- Cysique, L. A., Vaida, F., Letendre, S., Gibson, S., Cherner, M., Woods, S. P., McCutchan, J. A., Heaton, R. K. & Ellis, R. J. 2009. Dynamics of cognitive change in impaired HIV-positive patients initiating antiretroviral therapy. *Neurology*, 73, 342-8.
- De Socio, G. V., Ricci, E., Maggi, P., Parruti, G., Pucci, G., Di Biagio, A., Calza, L., Orofino, G., Carenzi, L., Cecchini, E., Madeddu, G., Quirino, T., Schillaci, G. & Group, C. S. 2014. Prevalence, awareness, treatment, and control rate of hypertension in HIV-infected patients: the HIV-HY study. *Am J Hypertens*, 27, 222-8.
- Delta 1996. Delta: a randomised double-blind controlled trial comparing combinations of zidovudine plus didanosine or zalcitabine with zidovudine alone in HIV-infected individuals. Delta Coordinating Committee. *Lancet*, 348, 283-91.
- Desmond, D. W., Tatemichi, T. K., Paik, M. & Stern, Y. 1993. Risk factors for cerebrovascular disease as correlates of cognitive function in a stroke-free cohort. *Arch Neurol*, 50, 162-6.
- Deutsche Aids-Gesellschaft (DAIG) 2008. Leitlinien zur Postexpositionellen Prophylaxe der HIV-Infektion.
- Deutsche AIDS-Gesellschaft, Ö. A. G. 2012. Deutsch-Osterreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion. 5.
- Devanath, A., Ray, S., Kumar, R. & Prarthana, B. S. 2014. A Study to Evaluate Lipid Profile in Treatment Naive HIV Positive Patients. *Indian J Clin Biochem*, 29, 45-50.

- Devlin, K. N., Gongvatana, A., Clark, U. S., Chasman, J. D., Westbrook, M. L., Tashima, K. T., Navia, B. & Cohen, R. A. 2012. Neurocognitive effects of HIV, hepatitis C, and substance use history. *J Int Neuropsychol Soc*, 18, 68-78.
- Doranz, B. J., Berson, J. F., Rucker, J. & Doms, R. W. 1997. Chemokine receptors as fusion cofactors for human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1). *Immunol Res*, 16, 15-28.
- Dornadula, G., Zhang, H., VanUitert, B., Stern, J., Livornese, L., Jr., Ingberman, M. J., Witek, J., Kedanis, R. J., Natkin, J., DeSimone, J. & Pomerantz, R. J. 1999. Residual HIV-1 RNA in blood plasma of patients taking suppressive highly active antiretroviral therapy. *JAMA*, 282, 1627-32.
- Dry, M. J., Burns, N. R., Nettelbeck, T., Farquharson, A. L. & White, J. M. 2012. Dose-related effects of alcohol on cognitive functioning. *PLoS One*, 7, e50977.
- Ducroquet, A., Leys, D., Al Saabi, A., Richard, F., Cordonnier, C., Girot, M., Deplanque, D., Casolla, B., Allorge, D. & Bordet, R. 2013. Influence of chronic ethanol consumption on the neurological severity in patients with acute cerebral ischemia. *Stroke*, 44, 2324-6.
- Dufouil, C., Richert, L., Thiebaut, R., Bruyand, M., Amieva, H., Dauchy, F. A., Dartigues, J. F., Neau, D., Morlat, P., Dehail, P., Dabis, F., Bonnet, F., Chene, G. & Group, A. C. A. S. 2015. Diabetes and cognitive decline in a French cohort of patients infected with HIV-1. *Neurology*, 85, 1065-73.
- Durazzo, T. C., Meyerhoff, D. J. & Nixon, S. J. 2012. A comprehensive assessment of neurocognition in middle-aged chronic cigarette smokers. *Drug Alcohol Depend*, 122, 105-11.
- Durazzo, T. C., Rothlind, J. C., Gazdzinski, S., Banys, P. & Meyerhoff, D. J. 2006. A comparison of neurocognitive function in nonsmoking and chronically smoking short-term abstinent alcoholics. *Alcohol*, 39, 1-11.
- Duro, M., Sarmiento-Castro, R., Almeida, C., Medeiros, R. & Rebelo, I. 2013. Lipid profile changes by high activity anti-retroviral therapy. *Clin Biochem*, 46, 740-4.
- Eckhardt, B. J., Holzman, R. S., Kwan, C. K., Baghdadi, J. & Aberg, J. A. 2012. Glycated Hemoglobin A(1c) as screening for diabetes mellitus in HIV-infected individuals. *AIDS Patient Care STDS*, 26, 197-201.
- Elias, M. F., Elias, P. K., Sullivan, L. M., Wolf, P. A. & D'Agostino, R. B. 2003. Lower cognitive function in the presence of obesity and hypertension: the Framingham heart study. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 27, 260-8.
- Elias, M. F., Sullivan, L. M., D'Agostino, R. B., Elias, P. K., Beiser, A., Au, R., Seshadri, S., DeCarli, C. & Wolf, P. A. 2004. Framingham stroke risk profile and lowered cognitive performance. *Stroke*, 35, 404-9.
- Elias, P. K., D'Agostino, R. B., Elias, M. F. & Wolf, P. A. 1995. Blood pressure, hypertension, and age as risk factors for poor cognitive performance. *Exp Aging Res*, 21, 393-417.
- Elias, P. K., Elias, M. F., D'Agostino, R. B., Sullivan, L. M. & Wolf, P. A. 2005. Serum cholesterol and cognitive performance in the Framingham Heart Study. *Psychosom Med*, 67, 24-30.
- Eliasson, B., Attvall, S., Taskinen, M. R. & Smith, U. 1994. The insulin resistance syndrome in smokers is related to smoking habits. *Arterioscler Thromb*, 14, 1946-50.
- Elkind, M. S., Sciacca, R., Boden-Albala, B., Rundek, T., Paik, M. C. & Sacco, R. L. 2006. Moderate alcohol consumption reduces risk of ischemic stroke: the Northern Manhattan Study. *Stroke*, 37, 13-9.
- Emery, S., Neuhaus, J. A., Phillips, A. N., Babiker, A., Cohen, C. J., Gatell, J. M., Girard, P. M., Grund, B., Law, M., Losso, M. H., Palfreeman, A. & Wood, R. 2008. Major

- clinical outcomes in antiretroviral therapy (ART)-naïve participants and in those not receiving ART at baseline in the SMART study. *J Infect Dis*, 197, 1133-44.
- Epstein, L. G. 1998. HIV neuropathogenesis and therapeutic strategies. *Acta Paediatr Jpn*, 40, 107-11.
- Eugenin, E. A., Morgello, S., Klotman, M. E., Mosoian, A., Lento, P. A., Berman, J. W. & Schechter, A. D. 2008. Human immunodeficiency virus (HIV) infects human arterial smooth muscle cells in vivo and in vitro: implications for the pathogenesis of HIV-mediated vascular disease. *Am J Pathol*, 172, 1100-11.
- Fabbiani, M., Ciccarelli, N., Tana, M., Farina, S., Baldonero, E., Di Cristo, V., Colafigli, M., Tamburrini, E., Cauda, R., Silveri, M. C., Grima, P. & Di Giambenedetto, S. 2013. Cardiovascular risk factors and carotid intima-media thickness are associated with lower cognitive performance in HIV-infected patients. *HIV Med*, 14, 136-44.
- Fama, R., Rosenbloom, M. J., Nichols, B. N., Pfefferbaum, A. & Sullivan, E. V. 2009. Working and episodic memory in HIV infection, alcoholism, and their comorbidity: baseline and 1-year follow-up examinations. *Alcohol Clin Exp Res*, 33, 1815-24.
- Foley, J., Ettenhofer, M., Wright, M. J., Siddiqi, I., Choi, M., Thames, A. D., Mason, K., Castellon, S. & Hinkin, C. H. 2010. Neurocognitive functioning in HIV-1 infection: effects of cerebrovascular risk factors and age. *Clin Neuropsychol*, 24, 265-85.
- Galli, L., Salpietro, S., Pellicciotta, G., Galliani, A., Piatti, P., Hasson, H., Guffanti, M., Gianotti, N., Bigoloni, A., Lazzarin, A. & Castagna, A. 2012. Risk of type 2 diabetes among HIV-infected and healthy subjects in Italy. *Eur J Epidemiol*, 27, 657-65.
- Garrabou, G., Lopez, S., Moren, C., Martinez, E., Fontdevila, J., Cardellach, F., Gatell, J. M. & Miro, O. 2011. Mitochondrial damage in adipose tissue of untreated HIV-infected patients. *AIDS*, 25, 165-70.
- Gazdzinski, S., Durazzo, T. C. & Meyerhoff, D. J. 2005. Temporal dynamics and determinants of whole brain tissue volume changes during recovery from alcohol dependence. *Drug Alcohol Depend*, 78, 263-73.
- Genberg, B. L., Wilson, I. B., Bangsberg, D. R., Arnsten, J., Goggin, K., Remien, R. H., Simoni, J., Gross, R., Reynolds, N., Rosen, M., Liu, H. & Investigators, M. 2012. Patterns of antiretroviral therapy adherence and impact on HIV RNA among patients in North America. *AIDS*, 26, 1415-23.
- Gilden, D., Cohrs, R. J., Mahalingam, R. & Nagel, M. A. 2009. Varicella zoster virus vasculopathies: diverse clinical manifestations, laboratory features, pathogenesis, and treatment. *Lancet Neurol*, 8, 731-40.
- Gispén, W. H. & Biessels, G. J. 2000. Cognition and synaptic plasticity in diabetes mellitus. *Trends Neurosci*, 23, 542-9.
- Glass, T. R., Ungsedhapand, C., Wolbers, M., Weber, R., Vernazza, P. L., Rickenbach, M., Furrer, H., Bernasconi, E., Cavassini, M., Hirschel, B., Battegay, M., Bucher, H. C. & Swiss, H. I. V. C. S. 2006. Prevalence of risk factors for cardiovascular disease in HIV-infected patients over time: the Swiss HIV Cohort Study. *HIV Med*, 7, 404-10.
- Gottlieb, M. S. 2006. Pneumocystis pneumonia--Los Angeles. 1981. *Am J Public Health*, 96, 980-1; discussion 982-3.
- Gottlieb, M. S., Schroff, R., Schanker, H. M., Weisman, J. D., Fan, P. T., Wolf, R. A. & Saxon, A. 1981. Pneumocystis carinii pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men: evidence of a new acquired cellular immunodeficiency. *N Engl J Med*, 305, 1425-31.
- Grabar, S., Le Moing, V., Goujard, C., Leport, C., Kazatchkine, M. D., Costagliola, D. & Weiss, L. 2000. Clinical outcome of patients with HIV-1 infection according to immunologic and virologic response after 6 months of highly active antiretroviral therapy. *Ann Intern Med*, 133, 401-10.

- Green, D. A., Masliah, E., Vinters, H. V., Beizai, P., Moore, D. J. & Achim, C. L. 2005. Brain deposition of beta-amyloid is a common pathologic feature in HIV positive patients. *AIDS*, 19, 407-11.
- Gregg, E. W., Yaffe, K., Cauley, J. A., Rolka, D. B., Blackwell, T. L., Narayan, K. M. & Cummings, S. R. 2000. Is diabetes associated with cognitive impairment and cognitive decline among older women? Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Arch Intern Med*, 160, 174-80.
- Grunfeld, C., Delaney, J. A., Wanke, C., Currier, J. S., Scherzer, R., Biggs, M. L., Tien, P. C., Shlipak, M. G., Sidney, S., Polak, J. F., O'Leary, D., Bacchetti, P. & Kronmal, R. A. 2009. Preclinical atherosclerosis due to HIV infection: carotid intima-medial thickness measurements from the FRAM study. *AIDS*, 23, 1841-9.
- Gulick, R. M., Ribaud, H. J., Shikuma, C. M., Lustgarten, S., Squires, K. E., Meyer, W. A., 3rd, Acosta, E. P., Schackman, B. R., Pilcher, C. D., Murphy, R. L., Maher, W. E., Witt, M. D., Reichman, R. C., Snyder, S., Klingman, K. L., Kuritzkes, D. R. & Team, A. C. T. G. S. A. 2004. Triple-nucleoside regimens versus efavirenz-containing regimens for the initial treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med*, 350, 1850-61.
- Gutierrez, J., Elkind, M. S. & Marshall, R. S. 2013. Cardiovascular profile and events of US adults 20-49 years with HIV: Results from the NHANES 1999-2008. *AIDS Care*.
- Hadigan, C., Corcoran, C., Basgoz, N., Davis, B., Sax, P. & Grinspoon, S. 2000. Metformin in the treatment of HIV lipodystrophy syndrome: A randomized controlled trial. *JAMA*, 284, 472-7.
- Hammer, S. M., Katzenstein, D. A., Hughes, M. D., Gundacker, H., Schooley, R. T., Haubrich, R. H., Henry, W. K., Lederman, M. M., Phair, J. P., Niu, M., Hirsch, M. S. & Merigan, T. C. 1996. A trial comparing nucleoside monotherapy with combination therapy in HIV-infected adults with CD4 cell counts from 200 to 500 per cubic millimeter. AIDS Clinical Trials Group Study 175 Study Team. *N Engl J Med*, 335, 1081-90.
- Hardy, D. H., C., Satz, P., Stenquist, P., van Gorp, W. & Moore, L. 1999. Age Differences and Neurocognitive Performance in HIV-infected Adults. *New Zealand Journal of Psychology*, 28.
- Hasse, B., Iff, M., Ledergerber, B., Calmy, A., Schmid, P., Hauser, C., Cavassini, M., Bernasconi, E., Marzolini, C., Tarr, P. E., Swiss, H. I. V. C. S., Aubert, V., Barth, J., Battegay, M., Bernasconi, E., Boni, J., Bucher, H. C., Burton-Jeangros, C., Calmy, A., Cavassini, M., Egger, M., Elzi, L., Fehr, J., Fellay, J., Furrer, H., Fux, C. A., Gorgievski, M., Gunthard, H., Haerry, D., Hasse, B., Hirsch, H. H., Hosli, I., Kahlert, C., Kaiser, L., Keiser, O., Klimkait, T., Kouyos, R., Kovari, H., Ledergerber, B., Martinetti, G., Martinez de Tejada, B., Metzner, K., Muller, N., Nadal, D., Pantaleo, G., Rauch, A., Regenass, S., Rickenbach, M., Rudin, C., Schoni-Affolter, F., Schmid, P., Schultze, D., Schupbach, J., Speck, R., Staehelin, C., Tarr, P., Telenti, A., Trkola, A., Vernazza, P., Weber, R. & Yerly, S. 2014. Obesity Trends and Body Mass Index Changes After Starting Antiretroviral Treatment: The Swiss HIV Cohort Study. *Open Forum Infect Dis*, 1, ofu040.
- Heianza, Y., Arase, Y., Saito, K., Tsuji, H., Fujihara, K., Hsieh, S. D., Kodama, S., Shimano, H., Yamada, N., Hara, S. & Sone, H. 2013. Role of alcohol drinking pattern in type 2 diabetes in Japanese men: the Toranomon Hospital Health Management Center Study 11 (TOPICS 11). *Am J Clin Nutr*, 97, 561-8.
- Hejazi, N., Huang, M. S., Lin, K. G. & Choong, L. C. 2014. Hypertension among HIV-infected adults receiving highly active antiretroviral therapy (HAART) in Malaysia. *Glob J Health Sci*, 6, 58-71.

- Helleberg, M., Afzal, S., Kronborg, G., Larsen, C. S., Pedersen, G., Pedersen, C., Gerstoft, J., Nordestgaard, B. G. & Obel, N. 2013. Mortality attributable to smoking among HIV-1-infected individuals: a nationwide, population-based cohort study. *Clin Infect Dis*, 56, 727-34.
- Henderson, D. K., Fahey, B. J., Willy, M., Schmitt, J. M., Carey, K., Koziol, D. E., Lane, H. C., Fedio, J. & Saah, A. J. 1990. Risk for occupational transmission of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) associated with clinical exposures. A prospective evaluation. *Ann Intern Med*, 113, 740-6.
- Hesselgesser, J., Halks-Miller, M., DelVecchio, V., Peiper, S. C., Hoxie, J., Kolson, D. L., Taub, D. & Horuk, R. 1997. CD4-independent association between HIV-1 gp120 and CXCR4: functional chemokine receptors are expressed in human neurons. *Curr Biol*, 7, 112-21.
- Hesselgesser, J., Taub, D., Baskar, P., Greenberg, M., Hoxie, J., Kolson, D. L. & Horuk, R. 1998. Neuronal apoptosis induced by HIV-1 gp120 and the chemokine SDF-1 alpha is mediated by the chemokine receptor CXCR4. *Curr Biol*, 8, 595-8.
- Hinkin, C. H., Hardy, D. J., Mason, K. I., Castellon, S. A., Durvasula, R. S., Lam, M. N. & Stefaniak, M. 2004. Medication adherence in HIV-infected adults: effect of patient age, cognitive status, and substance abuse. *AIDS*, 18 Suppl 1, S19-25.
- Hoffmann, C. & Rockstroh, J. 2012. *HIV 2012*, Hamburg, Medizin Fokus Verlag.
- Hsue, P. Y., Deeks, S. G. & Hunt, P. W. 2012. Immunologic basis of cardiovascular disease in HIV-infected adults. *J Infect Dis*, 205 Suppl 3, S375-82.
- Jimenez, M., Chiuve, S. E., Glynn, R. J., Stampfer, M. J., Camargo, C. A., Jr., Willett, W. C., Manson, J. E. & Rexrode, K. M. 2012. Alcohol consumption and risk of stroke in women. *Stroke*, 43, 939-45.
- Johnson, F. W., Gruenewald, P. J., Treno, A. J. & Taff, G. A. 1998. Drinking over the life course within gender and ethnic groups: a hyperparametric analysis. *J Stud Alcohol*, 59, 568-80.
- Johnson, K. D., Cai, B., Duffus, W., White, K., Smieja, M., Divya, A. & Merchant, A. T. 2014. Longitudinal association between BMI at diagnosis and HIV disease progression. *AIDS Behav*, 18, 2249-57.
- Kader, R., Govender, R., Seedat, S., Koch, J. R. & Parry, C. 2015. Understanding the Impact of Hazardous and Harmful Use of Alcohol and/or Other Drugs on ARV Adherence and Disease Progression. *PLoS One*, 10, e0125088.
- Kantor, R., Smeaton, L., Vardhanabhuti, S., Hudelson, S. E., Wallis, C. L., Tripathy, S., Morgado, M. G., Saravanan, S., Balakrishnan, P., Reitsma, M., Hart, S., Mellors, J. W., Halvas, E., Grinsztejn, B., Hosseinipour, M. C., Kumwenda, J., La Rosa, A., Lalloo, U. G., Lama, J. R., Rassoool, M., Santos, B. R., Supparatpinyo, K., Hakim, J., Flanigan, T., Kumarasamy, N., Campbell, T. B., Eshleman, S. H. & for the, A. C. T. G. A. S. T. 2015. Pretreatment HIV Drug Resistance and HIV-1 Subtype C Are Independently Associated With Virologic Failure: Results From the Multinational PEARLS (ACTG A5175) Clinical Trial. *Clin Infect Dis*.
- Kaplan, R. C., Sinclair, E., Landay, A. L., Lurain, N., Sharrett, A. R., Gange, S. J., Xue, X., Parrinello, C. M., Hunt, P., Deeks, S. G. & Hodis, H. N. 2011. T cell activation predicts carotid artery stiffness among HIV-infected women. *Atherosclerosis*, 217, 207-13.
- Katon, W., Pedersen, H. S., Ribe, A. R., Fenger-Gron, M., Davydow, D., Waldorff, F. B. & Vestergaard, M. 2015. Effect of Depression and Diabetes Mellitus on the Risk for Dementia: A National Population-Based Cohort Study. *JAMA Psychiatry*.
- Kim, P. S., Woods, C., Georgoff, P., Crum, D., Rosenberg, A., Smith, M. & Hadigan, C. 2009. A1C underestimates glycemia in HIV infection. *Diabetes Care*, 32, 1591-3.

- Klove, H. 1963. Clinical Neuropsychology. *Med Clin North Am*, 47, 1647-58.
- Knopman, D., Boland, L. L., Mosley, T., Howard, G., Liao, D., Szklo, M., McGovern, P., Folsom, A. R. & Atherosclerosis Risk in Communities Study, I. 2001. Cardiovascular risk factors and cognitive decline in middle-aged adults. *Neurology*, 56, 42-8.
- Koethe, J. R., Jenkins, C. A., Lau, B., Shepherd, B. E., Justice, A. C., Tate, J. P., Buchacz, K., Napravnik, S., Mayor, A. M., Horberg, M. A., Blashill, A. J., Willig, A., Wester, C. W., Silverberg, M. J., Gill, J., Thorne, J. E., Klein, M., Eron, J. J., Kitahata, M. M., Sterling, T. R., Moore, R. D., North American, A. C. C. o. R. & Design 2015a. Rising Obesity Prevalence and Weight Gain Among Adults Starting Antiretroviral Therapy in the United States and Canada. *AIDS Res Hum Retroviruses*.
- Koethe, J. R., Jenkins, C. A., Lau, B., Shepherd, B. E., Silverberg, M. J., Brown, T. T., Blashill, A. J., Anema, A., Willig, A., Stinnette, S., Napravnik, S., Gill, J., Crane, H. M., Sterling, T. R., North American, A. C. C. o. R. & Design 2015b. Body mass index and early CD4 T-cell recovery among adults initiating antiretroviral therapy in North America, 1998-2010. *HIV Med*.
- Kohl, N. E., Emini, E. A., Schleif, W. A., Davis, L. J., Heimbach, J. C., Dixon, R. A., Scolnick, E. M. & Sigal, I. S. 1988. Active human immunodeficiency virus protease is required for viral infectivity. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 85, 4686-90.
- Kourtis, A. P., Bansil, P., Kahn, H. S., Posner, S. F. & Jamieson, D. J. 2009. Diabetes trends in hospitalized HIV-infected persons in the United States, 1994-2004. *Curr HIV Res*, 7, 481-6.
- Kumar, A. & Sathian, B. 2011. Assessment of lipid profile in patients with human immunodeficiency virus (HIV/AIDS) without antiretroviral therapy. *Asian Pacific Journal of Tropical Disease*, 1, 24-27.
- Kuper, M., Rabe, K., Esser, S., Gizewski, E. R., Husstedt, I. W., Maschke, M. & Obermann, M. 2011. Structural gray and white matter changes in patients with HIV. *J Neurol*, 258, 1066-75.
- Lakey, W., Yang, L. Y., Yancy, W., Chow, S. C. & Hicks, C. 2013. Short communication: from wasting to obesity: initial antiretroviral therapy and weight gain in HIV-infected persons. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 29, 435-40.
- Lampert, T. 2011. Rauchen – Aktuelle Entwicklungen bei Erwachsenen. *GBE kompakt* 2(4). Robert Koch-Institut Berlin.
- Launer, L. J., Ross, G. W., Petrovitch, H., Masaki, K., Foley, D., White, L. R. & Havlik, R. J. 2000. Midlife blood pressure and dementia: the Honolulu-Asia aging study. *Neurobiol Aging*, 21, 49-55.
- Ledergerber, B., Furrer, H., Rickenbach, M., Lehmann, R., Elzi, L., Hirschel, B., Cavassini, M., Bernasconi, E., Schmid, P., Egger, M., Weber, R. & Swiss, H. I. V. C. S. 2007. Factors associated with the incidence of type 2 diabetes mellitus in HIV-infected participants in the Swiss HIV Cohort Study. *Clin Infect Dis*, 45, 111-9.
- Lederman, M. M., McKinnis, R., Kelleher, D., Cutrell, A., Mellors, J., Neisler, M., Cooney, E., Haas, D. W., Haubrich, R., Stanford, J., Horton, J., Landay, A. & Spreen, W. 2000. Cellular restoration in HIV infected persons treated with abacavir and a protease inhibitor: age inversely predicts naive CD4 cell count increase. *AIDS*, 14, 2635-42.
- Lefevre, F., O'Leary, B., Moran, M., Mossar, M., Yarnold, P. R., Martin, G. J. & Glassroth, J. 1995. Alcohol consumption among HIV-infected patients. *J Gen Intern Med*, 10, 458-60.
- Lewis, W., Simpson, J. F. & Meyer, R. R. 1994. Cardiac mitochondrial DNA polymerase-gamma is inhibited competitively and noncompetitively by phosphorylated zidovudine. *Circ Res*, 74, 344-8.

- Lifton, L. & Scheig, R. 1978. Ethanol-induced hypertriglyceridemia. Prevalence and contributing factors. *Am J Clin Nutr*, 31, 614-8.
- Lo, J. C., Mulligan, K., Tai, V. W., Algren, H. & Schambelan, M. 1998. "Buffalo hump" in men with HIV-1 infection. *Lancet*, 351, 867-70.
- Lodi, S., Fisher, M., Phillips, A., De Luca, A., Ghosn, J., Malyuta, R., Zangerle, R., Moreno, S., Vanhems, P., Boufassa, F., Guiguet, M., Porter, K. & EuroCoord, C. C. i. 2013. Symptomatic illness and low CD4 cell count at HIV seroconversion as markers of severe primary HIV infection. *PLoS One*, 8, e78642.
- Lucas, G. M., Gebo, K. A., Chaisson, R. E. & Moore, R. D. 2002. Longitudinal assessment of the effects of drug and alcohol abuse on HIV-1 treatment outcomes in an urban clinic. *AIDS*, 16, 767-74.
- Lundgren, J. D., Battegay, M., Behrens, G., De Wit, S., Guaraldi, G., Katlama, C., Martinez, E., Nair, D., Powderly, W. G., Reiss, P., Sutinen, J., Vigano, A. & Committee, E. E. 2008. European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines on the prevention and management of metabolic diseases in HIV. *HIV Med*, 9, 72-81.
- Mackowiak, K., Nowicki, M., Wysocka, E., Brozek, A. & Torlinski, L. 2012. [The impact of tobacco smoking on the selected risk factors for cardiovascular disease in students of Poznan University of Medical Sciences]. *Przegl Lek*, 69, 819-23.
- Magalhaes, M. G., Greenberg, B., Hansen, H. & Glick, M. 2007. Comorbidities in older patients with HIV: a retrospective study. *J Am Dent Assoc*, 138, 1468-75.
- Malbergier, A., Amaral, R. A. & Cardoso, L. D. 2015. Alcohol dependence and CD4 cell count: is there a relationship? *AIDS Care*, 27, 54-8.
- Manner, I. W., Baekken, M., Oektedalen, O., Sandvik, L. & Os, I. 2010. Effect of HIV duration on ambulatory blood pressure in HIV-infected individuals with high office blood pressure. *Blood Press*, 19, 188-95.
- Manner, I. W., Troseid, M., Oektedalen, O., Baekken, M. & Os, I. 2013. Low nadir CD4 cell count predicts sustained hypertension in HIV-infected individuals. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 15, 101-6.
- Marcus, J. L., Leyden, W. A., Chao, C. R., Chow, F. C., Horberg, M. A., Hurley, L. B., Klein, D. B., Quesenberry, C. P., Jr., Towner, W. J. & Silverberg, M. J. 2014. HIV infection and incidence of ischemic stroke. *AIDS*.
- Marcus, U. & Starker, A. 2006. HIV und AIDS. *Heft 31*. Berlin: Robert Koch-Institut.
- Maschke, M., Kastrup, O., Esser, S., Ross, B., Hengge, U. & Hufnagel, A. 2000. Incidence and prevalence of neurological disorders associated with HIV since the introduction of highly active antiretroviral therapy (HAART). *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 69, 376-80.
- Mattapallil, J. J., Douek, D. C., Hill, B., Nishimura, Y., Martin, M. & Roederer, M. 2005. Massive infection and loss of memory CD4+ T cells in multiple tissues during acute SIV infection. *Nature*, 434, 1093-7.
- McArthur, J. C., Hoover, D. R., Bacellar, H., Miller, E. N., Cohen, B. A., Becker, J. T., Graham, N. M., McArthur, J. H., Selnes, O. A., Jacobson, L. P. & et al. 1993. Dementia in AIDS patients: incidence and risk factors. Multicenter AIDS Cohort Study. *Neurology*, 43, 2245-52.
- Mellors, J. W., Munoz, A., Giorgi, J. V., Margolick, J. B., Tassoni, C. J., Gupta, P., Kingsley, L. A., Todd, J. A., Saah, A. J., Detels, R., Phair, J. P. & Rinaldo, C. R., Jr. 1997. Plasma viral load and CD4+ lymphocytes as prognostic markers of HIV-1 infection. *Ann Intern Med*, 126, 946-54.
- Mellors, J. W., Rinaldo, C. R., Jr., Gupta, P., White, R. M., Todd, J. A. & Kingsley, L. A. 1996. Prognosis in HIV-1 infection predicted by the quantity of virus in plasma. *Science*, 272, 1167-70.

- Meucci, O., Fatatis, A., Simen, A. A., Bushell, T. J., Gray, P. W. & Miller, R. J. 1998. Chemokines regulate hippocampal neuronal signaling and gp120 neurotoxicity. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 95, 14500-5.
- Miller, K. D., Jones, E., Yanovski, J. A., Shankar, R., Feuerstein, I. & Falloon, J. 1998. Visceral abdominal-fat accumulation associated with use of indinavir. *Lancet*, 351, 871-5.
- Minami, J., Ishimitsu, T., Ohnri, M. & Matsuoka, H. 2009. Association of smoking with aortic wave reflection and central systolic pressure and metabolic syndrome in normotensive Japanese men. *Am J Hypertens*, 22, 617-23.
- Morgan, E. E., Woods, S. P., Scott, J. C., Childers, M., Beck, J. M., Ellis, R. J., Grant, I., Heaton, R. K. & Group, H. I. V. N. R. C. 2008. Predictive validity of demographically adjusted normative standards for the HIV Dementia Scale. *J Clin Exp Neuropsychol*, 30, 83-90.
- Morse, C. G. & Kovacs, J. A. 2006. Metabolic and skeletal complications of HIV infection: the price of success. *JAMA*, 296, 844-54.
- Moyo, D., Tanthuma, G., Cary, M. S., Mushisha, O., Kwadiba, G., Chikuse, F., Steenhoff, A. P. & Reid, M. J. 2014. Cohort study of diabetes in HIV-infected adult patients: evaluating the effect of diabetes mellitus on immune reconstitution. *Diabetes Res Clin Pract*, 103, e34-6.
- Mukamal, K. J., Jadhav, P. P., D'Agostino, R. B., Massaro, J. M., Mittleman, M. A., Lipinska, I., Sutherland, P. A., Matheney, T., Levy, D., Wilson, P. W., Ellison, R. C., Silbershatz, H., Muller, J. E. & Tofler, G. H. 2001. Alcohol consumption and hemostatic factors: analysis of the Framingham Offspring cohort. *Circulation*, 104, 1367-73.
- Mungreiphy, N. K., Kapoor, S. & Sinha, R. 2011. Association between BMI, Blood Pressure, and Age: Study among Tangkhul Naga Tribal Males of Northeast India. *Journal of Anthropology*, 2011, 6.
- Munoz, A., Wang, M. C., Bass, S., Taylor, J. M., Kingsley, L. A., Chmiel, J. S. & Polk, B. F. 1989. Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS)-free time after human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) seroconversion in homosexual men. Multicenter AIDS Cohort Study Group. *Am J Epidemiol*, 130, 530-9.
- Murata, H., Hruz, P. W. & Mueckler, M. 2002. Indinavir inhibits the glucose transporter isoform Glut4 at physiologic concentrations. *AIDS*, 16, 859-63.
- Nakagawa, F., Lodwick, R. K., Smith, C. J., Smith, R., Cambiano, V., Lundgren, J. D., Delpech, V. & Phillips, A. N. 2012. Projected life expectancy of people with HIV according to timing of diagnosis. *AIDS*, 26, 335-43.
- Nakamoto, B. K., Valcour, V. G., Kallianpur, K., Liang, C. Y., McMurtry, A., Chow, D., Kappenburg, E. & Shikuma, C. M. 2011. Impact of cerebrovascular disease on cognitive function in HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 57, e66-8.
- National Center for Infectious Diseases Division of HIV/AIDS 1993. 1993 Revised Classification System for HIV Infection and Expanded Surveillance Case Definition for AIDS Among Adolescents and Adults
- Nguemaim, N. F., Mbuagbaw, J., Nkoa, T., Alemnji, G., Teto, G., Fanhi, T. C., Asonganyi, T. & Same-Ekobo, A. 2010. Serum lipid profile in highly active antiretroviral therapy-naïve HIV-infected patients in Cameroon: a case-control study. *HIV Med*, 11, 353-9.
- Nsagha, D. S., Weledji, E. P., Assob, N. J., Njunda, L. A., Tanue, E. A., Kibu, O. D., Ayima, C. W. & Ngowe, M. N. 2015. Highly active antiretroviral therapy and dyslipidemia in people living with HIV/AIDS in Fako Division, South West Region of Cameroon. *BMC Cardiovasc Disord*, 15, 95.

- O'Cleirigh, C., Valentine, S. E., Pinkston, M., Herman, D., Bedoya, C. A., Gordon, J. R. & Safren, S. A. 2014. The Unique Challenges Facing HIV-Positive Patients Who Smoke Cigarettes: HIV Viremia, Art Adherence, Engagement in HIV care, and Concurrent Substance Use. *AIDS Behav.*
- Okubo, Y., Miyamoto, T., Suwazono, Y., Kobayashi, E. & Nogawa, K. 2002. An association between smoking habits and blood pressure in normotensive Japanese men. *J Hum Hypertens*, 16, 91-6.
- Ott, A., Slooter, A. J., Hofman, A., van Harskamp, F., Witteman, J. C., Van Broeckhoven, C., van Duijn, C. M. & Breteler, M. M. 1998. Smoking and risk of dementia and Alzheimer's disease in a population-based cohort study: the Rotterdam Study. *Lancet*, 351, 1840-3.
- Ott, A., Stolk, R. P., Hofman, A., van Harskamp, F., Grobbee, D. E. & Breteler, M. M. 1996. Association of diabetes mellitus and dementia: the Rotterdam Study. *Diabetologia*, 39, 1392-7.
- Ott, A., Stolk, R. P., van Harskamp, F., Pols, H. A., Hofman, A. & Breteler, M. M. 1999. Diabetes mellitus and the risk of dementia: The Rotterdam Study. *Neurology*, 53, 1937-42.
- Ovbiagele, B. & Nath, A. 2011. Increasing incidence of ischemic stroke in patients with HIV infection. *Neurology*, 76, 444-50.
- Park, L. P., Margolick, J. B., Giorgi, J. V., Ferbas, J., Bauer, K., Kaslow, R. & Munoz, A. 1992. Influence of HIV-1 infection and cigarette smoking on leukocyte profiles in homosexual men. The Multicenter AIDS Cohort Study. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 5, 1124-30.
- Peudenier, S., Hery, C., Ng, K. H. & Tardieu, M. 1991. HIV receptors within the brain: a study of CD4 and MHC-II on human neurons, astrocytes and microglial cells. *Res Virol*, 142, 145-9.
- Pfefferbaum, A., Rosenbloom, M. J., Rohlfing, T., Adalsteinsson, E., Kemper, C. A., Deresinski, S. & Sullivan, E. V. 2006. Contribution of alcoholism to brain dysmorphology in HIV infection: effects on the ventricles and corpus callosum. *Neuroimage*, 33, 239-51.
- Pinto, A., Tuttolomondo, A., Di Raimondo, D., Fernandez, P. & Licata, G. 2004. Cerebrovascular risk factors and clinical classification of strokes. *Semin Vasc Med*, 4, 287-303.
- Pinto Neto, L. F., das Neves, M. B., Ribeiro-Rodrigues, R., Page, K. & Miranda, A. E. 2013. Dyslipidemia and fasting glucose impairment among HIV patients three years after the first antiretroviral regimen in a Brazilian AIDS outpatient clinic. *Braz J Infect Dis*, 17, 438-43.
- Polo, R., Jose Galindo, M., Martinez, E., Alvarez, J., Arevalo, J. M., Asensi, V., Canoves, D., Cancer, E., Collazos, J., Estrada, V., Gomez-Candela, C., Johnston, S., Locutura, J., Lopez-Aldeguer, J., Lozano, F., Miralles, C., Munoz-Sanz, A., Ortega, E., Pascua, J., Pedrol, E., Pulido, F., San Martin, M., Sanz, J., Viciano, P., Chamorro, L. & Study Group for Metabolic Alterations/Secretariat for the National, A. P. 2006. [Recommendations of the Study Group for Metabolic Alterations/Secretariat for the National AIDS Plan (GEAM/SPNS) on the management of metabolic and morphologic alterations in patients with HIV infection]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*, 24, 96-117.
- Rantakomi, S. H., Laukkanen, J. A., Kurl, S. & Kauhanen, J. 2009. Binge drinking and the progression of atherosclerosis in middle-aged men: an 11-year follow-up. *Atherosclerosis*, 205, 266-71.

- Rao Ch, S. & Subash, Y. E. 2013. The effect of chronic tobacco smoking and chewing on the lipid profile. *J Clin Diagn Res*, 7, 31-4.
- Reitan, R. M. & Davison, L. A. 1974. *Clinical Neuropsychology: Current status and applications*, New York, John Wiley & Sons Inc.
- Reitz, C., Tang, M. X., Manly, J., Schupf, N., Mayeux, R. & Luchsinger, J. A. 2008. Plasma lipid levels in the elderly are not associated with the risk of mild cognitive impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 25, 232-7.
- Robbins, G. K., De Gruttola, V., Shafer, R. W., Smeaton, L. M., Snyder, S. W., Pettinelli, C., Dube, M. P., Fischl, M. A., Pollard, R. B., Delapenha, R., Gedeon, L., van der Horst, C., Murphy, R. L., Becker, M. I., D'Aquila, R. T., Vella, S., Merigan, T. C., Hirsch, M. S. & Team, A. C. T. G. 2003. Comparison of sequential three-drug regimens as initial therapy for HIV-1 infection. *N Engl J Med*, 349, 2293-303.
- Robert Koch-Institut 2012. Epidemiologisches Bulletin - Aktuelle Daten und Informationen zu Infektionskrankheiten und Public Health, Zum Welt-AIDS-Tag. 47, 466-67.
- Robert Koch-Institut 2013. Epidemiologisches Bulletin - Aktuelle Daten und Informationen zu Infektionskrankheiten und Public Health, Weltgesundheitstag 2013 steht unter dem Motto „Hypertonie“. 13, 105-06.
- Robert Koch-Institut 2014. Epidemiologisches Bulletin - Aktuelle Daten und Informationen zu Infektionskrankheiten und Public Health. 44, 440.
- Robert Koch-Institut 2015. Epidemiologisches Bulletin - Aktuelle Daten und Informationen zu Infektionskrankheiten und Public Health, HIV-Diagnosen und AIDS-Erkrankungen in Deutschland. 27, 260.
- Rose, H., Woolley, I., Hoy, J., Dart, A., Bryant, B., Mijch, A. & Sviridov, D. 2006. HIV infection and high-density lipoprotein: the effect of the disease vs the effect of treatment. *Metabolism*, 55, 90-5.
- Rothlind, J. C., Greenfield, T. M., Bruce, A. V., Meyerhoff, D. J., Flenniken, D. L., Lindgren, J. A. & Weiner, M. W. 2005. Heavy alcohol consumption in individuals with HIV infection: effects on neuropsychological performance. *J Int Neuropsychol Soc*, 11, 70-83.
- Ruitenbergh, A., van Swieten, J. C., Witteman, J. C., Mehta, K. M., van Duijn, C. M., Hofman, A. & Breteler, M. M. 2002. Alcohol consumption and risk of dementia: the Rotterdam Study. *Lancet*, 359, 281-6.
- Sabin, C. A., Smith, C. J., Delpech, V., Anderson, J., Bansi, L., Gilson, R., Schwenk, A., Leen, C., Gazzard, B., Porter, K., Mackie, N., Fisher, M., Orkin, C., Johnson, M., Easterbrook, P., Hill, T., Phillips, A. N. & Study, U. K. C. H. C. 2009. The associations between age and the development of laboratory abnormalities and treatment discontinuation for reasons other than virological failure in the first year of highly active antiretroviral therapy. *HIV Med*, 10, 35-43.
- Salehian, B., Bilas, J., Bazargan, M. & Abbasian, M. 2005. Prevalence and incidence of diabetes in HIV-infected minority patients on protease inhibitors. *J Natl Med Assoc*, 97, 1088-92.
- Samet, J. H., Cheng, D. M., Libman, H., Nunes, D. P., Alperen, J. K. & Saitz, R. 2007. Alcohol consumption and HIV disease progression. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 46, 194-9.
- Sander, L. D., Newell, K., Ssebowa, P., Serwadda, D., Quinn, T. C., Gray, R. H., Wawer, M. J., Mondo, G. & Reynolds, S. 2015. Hypertension, cardiovascular risk factors and antihypertensive medication utilisation among HIV-infected individuals in Rakai, Uganda. *Trop Med Int Health*, 20, 391-6.

- Sarafianos, S. G., Marchand, B., Das, K., Himmel, D. M., Parniak, M. A., Hughes, S. H. & Arnold, E. 2009. Structure and function of HIV-1 reverse transcriptase: molecular mechanisms of polymerization and inhibition. *J Mol Biol*, 385, 693-713.
- Schacker, T., Collier, A. C., Hughes, J., Shea, T. & Corey, L. 1996. Clinical and epidemiologic features of primary HIV infection. *Ann Intern Med*, 125, 257-64.
- Schacker, T. W., Hughes, J. P., Shea, T., Coombs, R. W. & Corey, L. 1998. Biological and virologic characteristics of primary HIV infection. *Ann Intern Med*, 128, 613-20.
- Schmidt, M., Korn, K., Nubling, C. M., Chudy, M., Kress, J., Horst, H. A., Geusendam, G., Hennig, H., Sireis, W., Rabenau, H. F., Doerr, H. W., Berger, A., Hourfar, M. K., Gubbe, K., Karl, A., Fickenscher, H., Tischer, B. K., Babel, R., Seifried, E. & Gurtler, L. 2009. First transmission of human immunodeficiency virus Type 1 by a cellular blood product after mandatory nucleic acid screening in Germany. *Transfusion*, 49, 1836-44.
- Schwarcz, L., Chen, M. J., Vittinghoff, E., Hsu, L. & Schwarcz, S. 2013. Declining incidence of AIDS-defining opportunistic illnesses: results from 16 years of population-based AIDS surveillance. *AIDS*, 27, 597-605.
- Seaberg, E. C., Munoz, A., Lu, M., Detels, R., Margolick, J. B., Riddler, S. A., Williams, C. M., Phair, J. P. & Multicenter, A. C. S. 2005. Association between highly active antiretroviral therapy and hypertension in a large cohort of men followed from 1984 to 2003. *AIDS*, 19, 953-60.
- Sekhar, R. V., Jahoor, F., White, A. C., Pownall, H. J., Visnegarwala, F., Rodriguez-Barradas, M. C., Sharma, M., Reeds, P. J. & Balasubramanyam, A. 2002. Metabolic basis of HIV-lipodystrophy syndrome. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 283, E332-7.
- Sevigny, J. J., Albert, S. M., McDermott, M. P., Schifitto, G., McArthur, J. C., Sacktor, N., Conant, K., Selnes, O. A., Stern, Y., McClellon, D. R., Palumbo, D., Kiebertz, K., Riggs, G., Cohen, B., Marder, K. & Epstein, L. G. 2007. An evaluation of neurocognitive status and markers of immune activation as predictors of time to death in advanced HIV infection. *Arch Neurol*, 64, 97-102.
- Sharp, P. M., Bailes, E., Robertson, D. L., Gao, F. & Hahn, B. H. 1999. Origins and evolution of AIDS viruses. *Biol Bull*, 196, 338-42.
- Sico, J. J., Chang, C. C., So-Armah, K., Justice, A. C., Hylek, E., Skanderson, M., McGinnis, K., Kuller, L. H., Kraemer, K. L., Rimland, D., Bidwell Goetz, M., Butt, A. A., Rodriguez-Barradas, M. C., Gibert, C., Leaf, D., Brown, S. T., Samet, J., Kazis, L., Bryant, K., Freiberg, M. S. & Veterans Aging Cohort, S. 2015. HIV status and the risk of ischemic stroke among men. *Neurology*, 84, 1933-40.
- Sillanauke, P., Koivula, T., Jokela, H., Pitkajarvi, T. & Seppa, K. 2000. Alcohol consumption and its relation to lipid-based cardiovascular risk factors among middle-aged women: the role of HDL(3) cholesterol. *Atherosclerosis*, 152, 503-10.
- Simioni, S., Cavassini, M., Annoni, J. M., Rimbault Abraham, A., Bourquin, I., Schiffer, V., Calmy, A., Chave, J. P., Giacobini, E., Hirschel, B. & Du Pasquier, R. A. 2010. Cognitive dysfunction in HIV patients despite long-standing suppression of viremia. *AIDS*, 24, 1243-50.
- Sims, R., Madhere, S., Callender, C. & Campbell, A., Jr. 2008. Patterns of relationships between cardiovascular disease risk factors and neurocognitive function in African Americans. *Ethn Dis*, 18, 471-6.
- Skoog, I., Lernfelt, B., Landahl, S., Palmertz, B., Andreasson, L. A., Nilsson, L., Persson, G., Oden, A. & Svanborg, A. 1996. 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia. *Lancet*, 347, 1141-5.

- Sneve, M. & Jorde, R. 2008. Cross-sectional study on the relationship between body mass index and smoking, and longitudinal changes in body mass index in relation to change in smoking status: the Tromso Study. *Scand J Public Health*, 36, 397-407.
- Solomon, A., Kivipelto, M., Wolozin, B., Zhou, J. & Whitmer, R. A. 2009. Midlife serum cholesterol and increased risk of Alzheimer's and vascular dementia three decades later. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 28, 75-80.
- Stall, R., McKusick, L., Wiley, J., Coates, T. J. & Ostrow, D. G. 1986. Alcohol and drug use during sexual activity and compliance with safe sex guidelines for AIDS: the AIDS Behavioral Research Project. *Health Educ Q*, 13, 359-71.
- Stein, E. A., Lane, M. & Laskarzewski, P. 1998. Comparison of statins in hypertriglyceridemia. *Am J Cardiol*, 81, 66B-69B.
- Stone, N. J., Robinson, J. G., Lichtenstein, A. H., Bairey Merz, C. N., Blum, C. B., Eckel, R. H., Goldberg, A. C., Gordon, D., Levy, D., Lloyd-Jones, D. M., McBride, P., Schwartz, J. S., Shero, S. T., Smith, S. C., Jr., Watson, K., Wilson, P. W. & American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice, G. 2014. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*, 63, 2889-934.
- Stout, J. C., Ellis, R. J., Jernigan, T. L., Archibald, S. L., Abramson, I., Wolfson, T., McCutchan, J. A., Wallace, M. R., Atkinson, J. H. & Grant, I. 1998. Progressive cerebral volume loss in human immunodeficiency virus infection: a longitudinal volumetric magnetic resonance imaging study. HIV Neurobehavioral Research Center Group. *Arch Neurol*, 55, 161-8.
- Sundell, L., Salomaa, V., Vartiainen, E., Poikolainen, K. & Laatikainen, T. 2008. Increased stroke risk is related to a binge-drinking habit. *Stroke*, 39, 3179-84.
- Takahashi, P. Y., Caldwell, C. R. & Targonski, P. V. 2011. Effect of alcohol and tobacco use on vascular dementia: a matched case control study. *Vasc Health Risk Manag*, 7, 685-91.
- Tatasciore, A., Renda, G., Zimarino, M., Soccio, M., Bilo, G., Parati, G., Schillaci, G. & De Caterina, R. 2007. Awake systolic blood pressure variability correlates with target-organ damage in hypertensive subjects. *Hypertension*, 50, 325-32.
- Tatemichi, T. K., Desmond, D. W., Stern, Y., Paik, M., Sano, M. & Bagiella, E. 1994. Cognitive impairment after stroke: frequency, patterns, and relationship to functional abilities. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 57, 202-7.
- Thomas, M. D., Chopra, J. S. & Walia, B. N. 1977. Tuberculous meningitis (T.B.M.)(a clinical study of 232 cases). *J Assoc Physicians India*, 25, 633-9.
- Timmermans, M. & Carr, J. 2004. Neurosyphilis in the modern era. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 75, 1727-30.
- Tolppanen, A. M., Ngandu, T., Kareholt, I., Laatikainen, T., Rusanen, M., Soininen, H. & Kivipelto, M. 2014. Midlife and late-life body mass index and late-life dementia: results from a prospective population-based cohort. *J Alzheimers Dis*, 38, 201-9.
- Torriani, M., Thomas, B. J., Barlow, R. B., Librizzi, J., Dolan, S. & Grinspoon, S. 2006. Increased intramyocellular lipid accumulation in HIV-infected women with fat redistribution. *J Appl Physiol (1985)*, 100, 609-14.
- Townsend, C. L., Cortina-Borja, M., Peckham, C. S., de Ruiter, A., Lyall, H. & Tookey, P. A. 2008. Low rates of mother-to-child transmission of HIV following effective pregnancy interventions in the United Kingdom and Ireland, 2000-2006. *AIDS*, 22, 973-81.
- Tozzi, V., Balestra, P., Lorenzini, P., Bellagamba, R., Galgani, S., Corpolongo, A., Vlassi, C., Larussa, D., Zaccarelli, M., Noto, P., Visco-Comandini, U., Giulianelli, M., Ippolito,

- G., Antinori, A. & Narciso, P. 2005. Prevalence and risk factors for human immunodeficiency virus-associated neurocognitive impairment, 1996 to 2002: results from an urban observational cohort. *J Neurovirol*, 11, 265-73.
- Tripathi, A., Liese, A. D., Jerrell, J. M., Zhang, J., Rizvi, A. A., Albrecht, H. & Duffus, W. A. 2014. Incidence of diabetes mellitus in a population-based cohort of HIV-infected and non-HIV-infected persons: the impact of clinical and therapeutic factors over time. *Diabet Med*.
- Tsiodras, S., Mantzoros, C., Hammer, S. & Samore, M. 2000. Effects of protease inhibitors on hyperglycemia, hyperlipidemia, and lipodystrophy: a 5-year cohort study. *Arch Intern Med*, 160, 2050-6.
- UNAIDS 2013. *UNAIDS Report on the global AIDS epidemic 2012*, Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS).
- UNAIDS 2014. *UNAIDS Report on the global AIDS epidemic 2013*, Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS).
- Valcour, V. G., Sacktor, N. C., Paul, R. H., Watters, M. R., Selnes, O. A., Shiramizu, B. T., Williams, A. E. & Shikuma, C. M. 2006. Insulin resistance is associated with cognition among HIV-1-infected patients: the Hawaii Aging With HIV cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 43, 405-10.
- Valcour, V. G., Shikuma, C. M., Shiramizu, B. T., Williams, A. E., Watters, M. R., Poff, P. W., Grove, J. S., Selnes, O. A. & Sacktor, N. C. 2005. Diabetes, insulin resistance, and dementia among HIV-1-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 38, 31-6.
- Viard, J. P., Mocroft, A., Chiesi, A., Kirk, O., Røge, B., Panos, G., Vetter, N., Bruun, J. N., Johnson, M., Lundgren, J. D. & Euro, S. S. G. 2001. Influence of age on CD4 cell recovery in human immunodeficiency virus-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy: evidence from the EuroSIDA study. *J Infect Dis*, 183, 1290-4.
- Vincent, K. A., Ellison, V., Chow, S. A. & Brown, P. O. 1993. Characterization of human immunodeficiency virus type 1 integrase expressed in *Escherichia coli* and analysis of variants with amino-terminal mutations. *J Virol*, 67, 425-37.
- Vinikoor, M. J., Napravnik, S., Floris-Moore, M., Wilson, S., Huang, D. Y. & Eron, J. J. 2013. Incidence and clinical features of cerebrovascular disease among HIV-infected adults in the Southeastern United States. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 29, 1068-74.
- Walker, U. A., Bickel, M., Lutke Volksbeck, S. I., Ketelsen, U. P., Schofer, H., Setzer, B., Venhoff, N., Rickerts, V. & Staszewski, S. 2002. Evidence of nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitor--associated genetic and structural defects of mitochondria in adipose tissue of HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 29, 117-21.
- Wallace, J. I., Schwartz, R. S., LaCroix, A. Z., Uhlmann, R. F. & Pearlman, R. A. 1995. Involuntary weight loss in older outpatients: incidence and clinical significance. *J Am Geriatr Soc*, 43, 329-37.
- Weber, R., Ruppik, M., Rickenbach, M., Spoerri, A., Furrer, H., Battegay, M., Cavassini, M., Calmy, A., Bernasconi, E., Schmid, P., Flepp, M., Kowalska, J., Ledergerber, B. & Swiss, H. I. V. C. S. 2013. Decreasing mortality and changing patterns of causes of death in the Swiss HIV Cohort Study. *HIV Med*, 14, 195-207.
- Wechsler, D. 1958. *The Measurement and Appraisal of Adult Intelligence.*, Baltimore, Williams and Wilkens.
- Wechsler, D. 1981. *Manual for the Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised.*, New York, Psychological Cooperation.
- Whitmer, R. A., Gunderson, E. P., Quesenberry, C. P., Jr., Zhou, J. & Yaffe, K. 2007. Body mass index in midlife and risk of Alzheimer disease and vascular dementia. *Curr Alzheimer Res*, 4, 103-9.

- Whitmer, R. A., Sidney, S., Selby, J., Johnston, S. C. & Yaffe, K. 2005. Midlife cardiovascular risk factors and risk of dementia in late life. *Neurology*, 64, 277-81.
- Williams, A. B. 1997. New horizons: antiretroviral therapy in 1997. *J Assoc Nurses AIDS Care*, 8, 26-38.
- Wolf, P. A., Beiser, A., Elias, M. F., Au, R., Vasan, R. S. & Seshadri, S. 2007. Relation of obesity to cognitive function: importance of central obesity and synergistic influence of concomitant hypertension. The Framingham Heart Study. *Curr Alzheimer Res*, 4, 111-6.
- World Health Organization (WHO) 2014. *HIV/AIDS surveillance in Europe 2013*.
- World Health Organization (WHO) 2015. *WHO Report on the global tobacco epidemic*.
- Wright, E. J., Grund, B., Cysique, L. A., Robertson, K. R., Brew, B. J., Collins, G., Shlay, J. C., Winston, A., Read, T. R., Price, R. W. & International Network for Strategic Initiatives in Global, H. I. V. T. S. S. G. 2015. Factors associated with neurocognitive test performance at baseline: a substudy of the INSIGHT Strategic Timing of AntiRetroviral Treatment (START) trial. *HIV Med*, 16 Suppl 1, 97-108.
- Wright, E. J., Grund, B., Robertson, K., Brew, B. J., Roediger, M., Bain, M. P., Drummond, F., Vjecha, M. J., Hoy, J., Miller, C., Penalva de Oliveira, A. C., Pumpradit, W., Shlay, J. C., El-Sadr, W., Price, R. W. & Group, I. S. S. 2010. Cardiovascular risk factors associated with lower baseline cognitive performance in HIV-positive persons. *Neurology*, 75, 864-73.
- Wu, P. Y., Chen, M. Y., Hsieh, S. M., Sun, H. Y., Tsai, M. S., Lee, K. Y., Liu, W. C., Yang, S. P., Luo, Y. Z., Zhang, J. Y., Sheng, W. H. & Hung, C. C. 2014. Comorbidities among the HIV-infected patients aged 40 years or older in Taiwan. *PLoS One*, 9, e104945.
- Wurtman, J. J., Lieberman, H., Tsay, R., Nader, T. & Chew, B. 1988. Calorie and nutrient intakes of elderly and young subjects measured under identical conditions. *J Gerontol*, 43, B174-80.
- Yarchoan, R. & Broder, S. 1987. Development of antiretroviral therapy for the acquired immunodeficiency syndrome and related disorders. A progress report. *N Engl J Med*, 316, 557-64.
- Yogi-Morren, D., Galioto, R., Strandjord, S. E., Kennedy, L., Manroa, P., Kirwan, J. P., Kashyap, S. & Gunstad, J. 2014. Duration of type 2 diabetes and very low density lipoprotein levels are associated with cognitive dysfunction in metabolic syndrome. *Cardiovasc Psychiatry Neurol*, 2014, 656341.
- Zhang, C., Chow, F. C., Han, Y., Xie, J., Qiu, Z., Guo, F., Li, Y., Wang, H. & Li, T. 2015. Multicenter cohort study of diabetes mellitus and impaired fasting glucose in HIV-infected patients in China. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 68, 298-303.
- Zheng, J., Thylin, M. R., Ghorpade, A., Xiong, H., Persidsky, Y., Cotter, R., Niemann, D., Che, M., Zeng, Y. C., Gelbard, H. A., Shepard, R. B., Swartz, J. M. & Gendelman, H. E. 1999. Intracellular CXCR4 signaling, neuronal apoptosis and neuropathogenic mechanisms of HIV-1-associated dementia. *J Neuroimmunol*, 98, 185-200.
- Zhou, S., Zhou, R., Zhong, T., Li, R., Tan, J. & Zhou, H. 2014. Association of smoking and alcohol drinking with dementia risk among elderly men in China. *Curr Alzheimer Res*, 11, 899-907.
- Zhu, T., Korber, B. T., Nahmias, A. J., Hooper, E., Sharp, P. M. & Ho, D. D. 1998. An African HIV-1 sequence from 1959 and implications for the origin of the epidemic. *Nature*, 391, 594-7.

Eidesstattliche Versicherung

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

02.04.2016, Sabrina Ravens