

Aus der Neurologischen Klinik der  
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

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

**Evaluation einer neuen *Screening*-Methode für HIV-  
assoziierte neurokognitive Störungen**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Ana van den Bosch

2017

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

gez.

Dekan: Univ.-Prof. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Prof. Dr. Arendt

Zweitgutachter: PD Dr. Neuen-Jacob

Für meine Mutter

# I Zusammenfassung

Bei einer Infektion mit dem HI-Virus kommt es neben der Ausbildung eines Immundefekts auch zu einem Befall des zentralen Nervensystems. Unbehandelt kann dies zu einer Entwicklung einer HIV-assoziierten Demenz (HAD) führen. Die Inzidenz der HAD ist durch den großen Fortschritt in der Therapie der HIV-Erkrankung stark gesunken. Jedoch ist die Prävalenz der leichteren Formen, asymptomatisches neuropsychologisches Defizit (ANPD) und mildes neurokognitives Defizit (MNCD), stetig angestiegen. All diese Entitäten werden unter dem Begriff „*HIV-associated Neurocognitive Disorder*“ (HAND) zusammengefasst.

Dies macht es notwendig, neue und kürzere Untersuchungsmethoden im Sinne eines „*Short Neuro-AIDS Screenings*“ (SNAS) zu entwickeln, die es ermöglichen, HIV-positive Patienten mit einem Risikoprofil für die Entwicklung von „HAND“ und Patienten mit bereits bestehender kognitiver Beeinträchtigung frühzeitig zu entdecken, um ein weiteres Fortschreiten zu verhindern und die Lebensqualität der Patienten zu verbessern. Weiterhin sollte eine solche Screening-Methode schnell verfügbar und bei einem niedergelassenen Neurologen durchführbar sein. Dies ist mit der üblichen umfassenden neuropsychologischen Testung, die bisher nur in spezialisierten HIV-Zentren angeboten wird, nicht möglich.

Ziel dieser Arbeit war, eine neue Test-Methode („*MyNeuro*“) zu evaluieren und ihren Stellenwert als Teil eines Screenings zu überprüfen. Dazu wurde eine Patienten-Population gebeten, zusätzlich zu der standardisierten, bereits etablierten ausführlichen neuropsychologischen Testung, wie sie seit 1987 in der neurologischen HIV-Ambulanz Düsseldorf durchgeführt wird, eine Auswahl an Tests ebenfalls analog in digitaler Form (*iPad*) zu absolvieren. Zuvor wurden die Standardwerte für diese digitalen Tests an einer gesunden Kontrollgruppe ermittelt. Die Ergebnisse der klassischen Testdurchführung wurden anschließend mit denen der digitalen Testdurchführung verglichen.

Der Vergleich der beiden Testmethoden zeigte, dass die Ergebnisse weitestgehend konform sind, sodass „*MyNeuro*“ als geeignete Kurztestmethode angesehen werden kann. Fallen diese Tests pathologisch aus, sollte eine anschließende ausführliche neuropsychologische Untersuchung in einem spezialisierten Zentrum angeschlossen werden. Die Ergebnisse dieser Kurztestreihe müssen außerdem im Zusammenhang mit weiteren laborchemischen Parametern wie der Viruslast, der CD4<sup>+</sup>-Zellzahl und dem klinischen Zustand des Patienten interpretiert werden.

Damit erfüllt dieses Testverfahren die Anforderungen an eine „*Short Neuro-AIDS Screening*“-Methode und könnte eine frühere und bessere Identifizierung von HIV-Patienten mit „HAND“ ermöglichen.

## II Abkürzungsverzeichnis

|                        |   |
|------------------------|---|
| <b>AAN</b>             | <i>American Academy of Neurology</i>                        |
| <b>Abb.</b>            | Abbildung   |
| <b>ABC</b>             | Abacavir  |
| <b>AIDS</b>            | <i>Acquired Immune Deficiency Syndrome</i>                  |
| <b>ANPD</b>            | Asymptomatisches neuropsychologisches Defizit               |
| <b>ART</b>             | antiretrovirale Therapie                                    |
| <b>AZT</b>             | Azidothymidin   |
| <b>CAMCI</b>           | <i>Computerized Assessment of Mild Cognitive Impairment</i> |
| <b>CANTAB</b>          | <i>Cambridge Neuropsychological Automated Test Battery</i>  |
| <b>cART</b>            | <i>combined Anti-Retroviral Therapy</i>                     |
| <b>CCR5</b>            | CC-Motiv-Chemokin-Rezeptor 5                                |
| <b>CD4<sup>+</sup></b> | <i>cluster of differentiation 4<sup>+</sup></i>             |
| <b>CDC</b>             | <i>Centers for Disease Control</i>                          |
| <b>CT</b>              | contraction time  |
| <b>CXCR4</b>           | CXC-Motiv-Chemokin-Rezeptor 4                               |
| <b>DNS</b>             | Desoxyribonukleinsäure                                      |
| <b>env</b>             | <i>envelope</i>   |
| <b>FTC</b>             | Emtricitabine   |
| <b>gag</b>             | <i>group specific antigen</i>                               |
| <b>gp</b>              | Glykoprotein  |
| <b>HAART</b>           | Hochaktive antiretrovirale Therapie                         |
| <b>HAD</b>             | <i>HIV-associated Dementia</i>                              |
| <b>HAND</b>            | <i>HIV-associated Neurocognitive Disorder</i>               |
| <b>HAWIE</b>           | Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene             |
| <b>HBV</b>             | Hepatitis-B-Virus   |

|               |  |
|---------------|--|
| <b>HCV</b>    | Hepatitis-C-Virus  |
| <b>HDS</b>    | <i>Hamilton Dementia Scale</i>                               |
| <b>HET</b>    | Heterosexuelle Transmission                                  |
| <b>HIV</b>    | Humanes Immundefizienz-Virus                                 |
| <b>HLA</b>    | Humanes Leukozyten-Antigen                                   |
| <b>HTLV</b>   | Humanes T-lymphotropes Virus                                 |
| <b>HVLT-R</b> | <i>Hopkins Verbal Learning Test – Revised</i>                |
| <b>IBM</b>    | <i>International Business Machines Corporation</i>           |
| <b>IVD</b>    | Intravenöser Drogen-Konsum                                   |
| <b>LAS</b>    | Lymphadenopathie-Syndrom                                     |
| <b>LAV</b>    | Lymphadenopathie-Virus                                       |
| <b>LTR</b>    | <i>long terminal repeats</i>                                 |
| <b>MADRC</b>  | <i>Michigan Alzheimer’s Disease Research Center</i>          |
| <b>MNCD</b>   | Mildes neurokognitives Defizit                               |
| <b>MND</b>    | <i>Mild Neurocognitive Disorder</i>                          |
| <b>MNI</b>    | <i>Mild Neurocognitive Impairment</i>                        |
| <b>MRAM</b>   | <i>Most rapid alternating movement</i>                       |
| <b>MSM</b>    | Männer, die Sex mit Männern haben                            |
| <b>nef</b>    | <i>negative factor</i>                                       |
| <b>NIAID</b>  | <i>National Institute of Allergy and Infectious Diseases</i> |
| <b>NNRTI</b>  | Nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren       |
| <b>NRTI</b>   | Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren             |
| <b>p</b>      | Protein  |
| <b>PCB</b>    | <i>process control block</i>                                 |
| <b>PI</b>     | Protease-Inhibitoren   |
| <b>PML</b>    | Progressive multifokale Leukenzephalopathie                  |
| <b>PND</b>    | <i>Grooved Pegboard Test nondominant hand</i>                |

|             |  |
|-------------|--|
| <b>RNS</b>  | Ribonukleinsäure                                   |
| <b>pol</b>  | <i>polymerase</i>                                  |
| <b>PR</b>   | Prozentrang  |
| <b>rev</b>  | <i>regulator of virion</i>                         |
| <b>RT</b>   | <i>reaction time</i>                               |
| <b>SAE</b>  | Subkortikale arteriosklerotische Enzephalopathie   |
| <b>SD</b>   | <i>Standard deviation</i>                          |
| <b>SIV</b>  | <i>Simian Immunodeficiency Virus</i>               |
| <b>SNAS</b> | <i>Short Neuro-Aids Screening</i>                  |
| <b>SP</b>   | Score Punkt  |
| <b>SPSS</b> | <i>Statistical Package for the Social Sciences</i> |
| <b>TAR</b>  | <i>tat responsive elements</i>                     |
| <b>tat</b>  | <i>transactivation of transcription</i>            |
| <b>TMT</b>  | <i>Trail Making Test</i>                           |
| <b>TC</b>   | Desoxy-Thiacytidin                                 |
| <b>TDF</b>  | Tenofovir-Disoproxil-Fumarat                       |
| <b>TPF</b>  | Tremorpeakfrequenz                                 |
| <b>UKD</b>  | Universitätsklinik Düsseldorf                      |
| <b>vif</b>  | <i>virion infectivity factor</i>                   |
| <b>vpr</b>  | <i>viral protein r</i>                             |
| <b>vpu</b>  | <i>viral protein u</i>                             |
| <b>WAIS</b> | <i>Wechsler Adult Intelligence Scale</i>           |
| <b>WHO</b>  | <i>World Health Organization</i>                   |
| <b>ZNS</b>  | Zentrales Nervensystem                             |

### III Inhaltsverzeichnis

|       |  |    |
|-------|--|----|
| 1     | Einleitung.....  | 1  |
| 1.1   | Geschichtliche Grundlagen.....   | 1  |
| 1.2   | Epidemiologie.....   | 2  |
| 1.2.1 | Entwicklung der Geschlechteranteile .....  | 2  |
| 1.2.2 | Altersverteilung der HIV-Neudiagnosen.....   | 3  |
| 1.2.3 | Entwicklung der HIV-Neudiagnosen nach Transmissionsgruppen.....                          | 3  |
| 1.2.4 | Herkunftsregionen und Betrachtung nach Geschlecht sowie nach<br>Transmissionswegen ..... | 3  |
| 1.2.5 | Zusammenfassung.....   | 4  |
| 1.3   | Struktur und Aufbau des Virus .....  | 4  |
| 1.3.1 | Aufbau .....   | 4  |
| 1.3.2 | Genom und Genprodukte.....   | 5  |
| 1.4   | Einteilung und Systematik.....   | 6  |
| 1.5   | Replikationszyklus .....   | 6  |
| 1.6   | Verlauf der Infektion .....  | 8  |
| 1.7   | Therapie.....  | 12 |
| 1.7.1 | Wirkstoffklassen:.....   | 14 |
| 1.7.2 | Nebenwirkungen der Medikamente.....  | 16 |
| 1.7.3 | Therapieschemata.....  | 18 |
| 1.7.4 | Wann mit ART beginnen? .....   | 18 |
| 1.7.5 | Ziele der ART .....  | 19 |
| 1.8   | HAND ( <i>HIV-associated Neurocognitive Disorder</i> ).....                              | 20 |
| 1.8.1 | Einteilung .....   | 20 |
| 1.8.2 | Klinik .....   | 21 |
| 1.8.3 | Diagnostik .....   | 23 |
| 1.8.4 | Therapie .....   | 24 |
| 1.8.5 | Prognose.....  | 24 |
| 2     | Fragestellung .....  | 26 |
| 3     | Methodik .....   | 27 |
| 3.1   | Testmethoden .....   | 28 |
| 3.1.1 | Klassische Tests.....  | 28 |
| 3.1.2 | Digital durchgeführte Tests („MyNeuro“) .....  | 32 |

|       |   |    |
|-------|---|----|
| 3.2   | Demografie des Patientenkollektivs und der Kontrollgruppe.....                                  | 34 |
| 3.2.1 | Geschlechter- und Altersverteilung beider Gruppen.....  | 35 |
| 3.2.2 | Laborparameter der HIV-Patienten.....   | 35 |
| 3.2.3 | Medikation der HIV-Patienten.....   | 35 |
| 3.2.4 | CDC-Stadium der HIV-Patienten .....   | 37 |
| 3.3   | Statistische Methoden .....   | 37 |
| 4     | Ergebnisse.....   | 38 |
| 4.1   | Ergebnisse der <i>iPad</i> -Tests in der Kontrollgruppe.....                                    | 38 |
| 4.2   | Vergleich der Ergebnisse der <i>iPad</i> -Tests zwischen den verschiedenen<br>Kohorten .....    | 39 |
| 4.2.1 | <i>Finger Tapping Test</i> .....  | 39 |
| 4.2.2 | <i>Stroop Color Test</i> .....  | 40 |
| 4.2.3 | Prozentualer Anteil pathologischer Ergebnisse in der HIV Kohorte und<br>der Kontrollgruppe..... | 41 |
| 4.3   | Validität .....   | 42 |
| 4.4   | Vergleich der Testmethoden Papier vs. <i>iPad</i> bei den HIV-Patienten.....                    | 43 |
| 4.4.1 | MRAM/ <i>Finger Tapping Test</i> .....  | 43 |
| 4.4.2 | <i>Stroop Color Test</i> .....  | 44 |
| 4.4.3 | TMTs und <i>Digit Symbol Test</i> .....   | 45 |
| 4.4.4 | Konformität der Ergebnisse .....  | 46 |
| 4.5   | Demenzstadien.....  | 48 |
| 4.6   | Alterseffekt.....   | 48 |
| 5     | Diskussion .....  | 50 |
| 6     | Schlussfolgerung .....  | 56 |
| 7     | Literatur .....   | 57 |
| 8     | Danksagung .....  | 71 |
| 9     | Eidesstattliche Versicherung .....  | 72 |

# 1 Einleitung

## 1.1 Geschichtliche Grundlagen

Der Begriff „AIDS“ (*Acquired Immunodeficiency Syndrome*) als klinische Entität wurde 1981 von Gottlieb und Mitarbeitern geprägt. Diese erworbene Immunschwäche wurde als Ursache einer ungewöhnlichen Häufung von seltenen Erkrankungen wie Kaposi-Sarkomen und Pneumozystis-jirovecii- (vormals carinii) Pneumonien meist in Kombination mit oralem Soor in einer Kohorte homosexueller Männer beschrieben (Gottlieb et al., 1981; Masur et al., 1981). Nach einem gehäuften Auftreten bei Patienten mit Hämophilie im Jahr 1982 wurde die Möglichkeit einer Virusinfektion als Ursache in Betracht gezogen (Marx, 1982). Man vermutete zunächst das Humane T-Zell-Leukämie-Virus als Erreger, das 1980 von Gallo und seinen Mitarbeitern aus einem aggressiven Haut-T-Zell-Lymphom isoliert wurde und zu Anfang „*human T-lymphotropic virus type I*“ (HTLV I) genannt wurde (Poiesz et al., 1980). Wenig später wurde ein zweites, sehr ähnliches Virus bei Patienten mit Haarzelleukämie entdeckt, HTLV II. 1982 konnten sogar Kreuzantikörper gegen HTLV-I-Proteine bei AIDS-Patienten nachgewiesen werden. Dennoch stellte sich bald heraus, dass ein drittes, bislang unbekanntes Virus die Ursache für die erworbene Immunschwäche sein musste. 1983 wurde daraufhin erstmals der seit 1986 als das Humane Immundefizienz-Virus 1 (HIV-1) bezeichnete Erreger von den französischen Virologen Luc Montagnier und Françoise Barré-Sinoussi im Institut Pasteur in Paris entdeckt (Barré-Sinoussi et al., 1983). Zeitgleich isolierte Robert Gallo, Leiter des Tumorklabors am *National Institute of Health*, das HI-Virus und nannte es Lymphadenopathie-Virus (LAV) oder HTLV-III (Gallo et al., 1983). In den darauf folgenden Jahren erfolgte in West-Afrika die Isolierung eines Virus, das sich auf Genomebene um mehr als 50 % von dem bis dahin bekannten HIV unterschied, was zu der Einteilung HIV-1 und 2 führte (Clavel et al., 1986).

Als man der Frage nachging, wie sich die Menschen mit dem Virus infiziert haben, konnte gezeigt werden, dass die Übertragung auf den Menschen durch Affen erfolgt sein musste (Hahn et al., 2000). Im Rahmen genetischer Feinanalysen konnte eine enorme Ähnlichkeit zwischen der SIV (*Simian Immunodeficiency Virus*)- und HIV-Sequenz festgestellt werden (Santiago et al., 2003; Courgnaud et al., 2003; Gao et al., 1992). Ursprung der Infektion waren diese Affen jedoch nicht. Die genaue Übertragung

auf den Menschen ist bis heute noch unklar. Man vermutet, dass Menschen infizierte Affen verspeist haben und so infiziert worden sind oder durch Hautverletzungen bei dem Jagen und Ausweiden der Affen (Gürtler, 2004). Es wird angenommen, dass die Übertragung in Zentralafrika stattfand. In Kinshasa in der demokratischen Republik Kongo wurde die älteste, gesicherte Infektion dokumentiert (Zhu et al., 1998; Nahmias et al., 1986). Ab 1980 breitete sich die Pandemie von Afrika auf die USA und die Karibik (Haiti) und anschließend auf Europa aus (Herold, 2013).

## **1.2 Epidemiologie**

Ende 2014 lebten ca. 37 Millionen Menschen weltweit mit einer HIV-Infektion (WHO, 2015). AIDS zählt weiterhin neben infektiösen Durchfallerkrankungen, Malaria, Tuberkulose und Pneumonien zu den häufigsten infektionsbedingten Todesursachen. Vor allem in Afrika steht es immer noch an der Spitze (Herold, 2013). Dabei ist die Sub-Sahara-Region am stärksten betroffen. Hier lebten Ende 2014 ca. 26 Millionen Menschen, die mit dem HI-Virus infiziert waren. Diese Region machte 70 % aller Neuinfektionen weltweit aus (WHO, 2015).

Seit Mitte der 1990er-Jahre nimmt die Anzahl an HIV-Positiven in Deutschland stetig zu. Dies liegt vor allem an dem großen Fortschritt in der medikamentösen Therapie der Erkrankung, die eine deutliche Steigerung der Überlebenszeit der Patienten ermöglicht. Im Jahr 2014 wurden 3525 gesicherte HIV-Neudiagnosen vom Robert-Koch-Institut registriert. Somit ist die Anzahl an Neudiagnosen im Vergleich zum Vorjahr mit 3288 gemeldeten Fällen um ca. 7 % gestiegen (Robert-Koch-Institut, 2015). Es sollte jedoch berücksichtigt werden, dass Faktoren wie das Meldeverhalten der Ärzte, ein größeres Angebot und Inanspruchnahme von Testmöglichkeiten und eine zunehmend bessere Qualität der Meldedaten diese Statistiken beeinflussen.

### **1.2.1 Entwicklung der Geschlechteranteile**

Die absolute Anzahl der gesicherten HIV-Neudiagnosen von Männern ist um ca. 6 % gestiegen (2013: 2694 Neu-Infektionen, 2014: 2864), bei den Frauen um 11 % (von 592 im Jahr 2013 auf 659 im Jahr 2014). Relativ betrachtet machten die Männer 2014 81,2%, die Frauen 18,7% und die Gruppe ohne Angaben zum Geschlecht 0,1% der HIV-Neudiagnosen aus (Robert-Koch-Institut, 2015).

### **1.2.2 Altersverteilung der HIV-Neudiagnosen**

Bei den Männern lag der Altersmedian 2014 bei 37 Jahren, bei den Frauen bei 34 Jahren. Die höchste Inzidenz fand man bei den Männern in der Altersgruppe 25-29 Jahre, bei den Frauen in der Altersgruppe 24-30 Jahre (Robert-Koch-Institut, 2015).

### **1.2.3 Entwicklung der HIV-Neudiagnosen nach Transmissionsgruppen**

Man unterscheidet folgende Gruppen: Männer, die Sex mit Männern haben (MSM), heterosexuelle Transmission (HET) und Konsum intravenös verabreichter Drogen (IVD). Dabei machten MSM wie in den Jahren zuvor weiterhin mit einem relativen Anteil von 54% aller HIV-Neudiagnosen im Jahr 2014 die größte Gruppe aus. Es folgte die Gruppe HET mit einem relativen Anteil von 22%. Die Gruppe IVD war im Vergleich zum Vorjahr konstant geblieben (relativer Anteil 3 %). Die Anzahl der Mutter-Kind-Übertragungen haben sich ebenfalls kaum verändert. Der relative Anteil an den Neudiagnosen 2014 mit unbekanntem Übertragungsweg lag bei ca. 20 %.

### **1.2.4 Herkunftsregionen und Betrachtung nach Geschlecht sowie nach Transmissionswegen**

Unterteilt man nach dem Herkunftsland, stammten 64% aus Deutschland, 15% aus Subsahara-Afrika und 14% aus Europa. Asien, Latein- und Nordamerika waren mit einem Anteil von ca. 1-3 % vernachlässigbar gering. Betrachtete man zusätzlich die Geschlechterverteilung, so finden sich große Unterschiede: Von den Neudiagnosen Infizierter deutscher Herkunft waren 92% Männer und 8 % Frauen. Die Gruppe nicht-deutscher Herkunft bestand zu 38% aus Frauen, wovon der Großteil mit einem relativen Anteil von 62% aus Subsahara-Afrika stammte. Weiterhin fiel auf, dass 81% der Männer angaben, sich in Deutschland infiziert zu haben, wohingegen dieser Anteil bei den Frauen nur 40% ausmachte.

Von den 81% der Neudiagnosen, die MSM, und den 95% davon mit deutscher Herkunft hatten sich 76% auch in Deutschland infiziert.

Die Gruppe der HET bestand zu 65% aus Frauen und zu 35% aus Männern. 75% der HET stammten nicht aus Deutschland, sondern aus der Subsahara-Region, gefolgt von Osteuropa (Robert-Koch-Institut, 2015).

### **1.2.5 Zusammenfassung**

Diesen Statistiken ist zu entnehmen, dass die Gruppe der Männer, die Sex mit Männern haben, nach wie vor den größten Einfluss auf die epidemiologische Entwicklung der HIV-Infektionen hat und im Vergleich zum Jahr 2013 im Jahr 2014 zugenommen hat. Der größte Anteil der Infizierten stammte aus Deutschland und hatte die Infektion in Deutschland erworben.

Auch die Anzahl an HIV-Neudiagnosen in der Gruppe der HET ist wie oben bereits erwähnt gestiegen. In dieser Gruppe waren die meisten allerdings nicht-deutscher Herkunft, sondern aus Subsahara-Afrika. Ein Zusammenhang zu steigenden Einwanderungs- und Flüchtlingszahlen aus Ländern mit hoher HIV-Prävalenz wird angenommen (Hernando V., 2015).

In der ebenfalls gestiegenen Anzahl an Neudiagnosen durch IVD vermutet man einen Zusammenhang zu dem Zuwachs von Personen aus Osteuropa und eine Abnahme der aus Deutschland Stammenden.

## **1.3 Struktur und Aufbau des Virus**

### **1.3.1 Aufbau**

Das HI-Virus ist ein Lentivirus, das langsam fortschreitende, chronische Erkrankungen auslöst. Es gehört zur Familie der Retroviren. Retroviren sind in der Lage die eigene RNS durch das Enzym Reverse Transkriptase „revers“ in DNS umzuwandeln. Es besteht aus einem Kern („Core“) und einer Hülle. Im Kern befindet sich das Virus-Genom bestehend aus zwei RNS-Einzelsträngen umhüllt von Nukleokapsidproteinen, hauptsächlich p9, sowie den drei Hauptenzymen: Reverse Transkriptase, Integrase und Virus-Protease. Ein Komplex aus Proteinbausteinen p24 und p7, das Kapsid, umschließt das Genom. Umhüllt wird das ca. 100 nm große Virus von einer Lipidmembran und den Transmembranproteinen gp120 und gp41. Das gp120 enthält die Bindungsstelle für den CD4<sup>+</sup>-Rezeptor und die Chemokinrezeptoren und ist zusammen mit dem gp41 für die Fusion des Virus mit der Wirtszelle verantwortlich. Da die Lipidhülle von der Wirtszelle stammt, enthält sie auf der Oberfläche weitere Oberflächenproteine der Wirtszelle wie z.B. HLA I und II. An der Innenseite der Membran befinden sich virale Matrixproteine, vor allem p17. Der Aufbau ist in folgender Abbildung schematisch dargestellt:

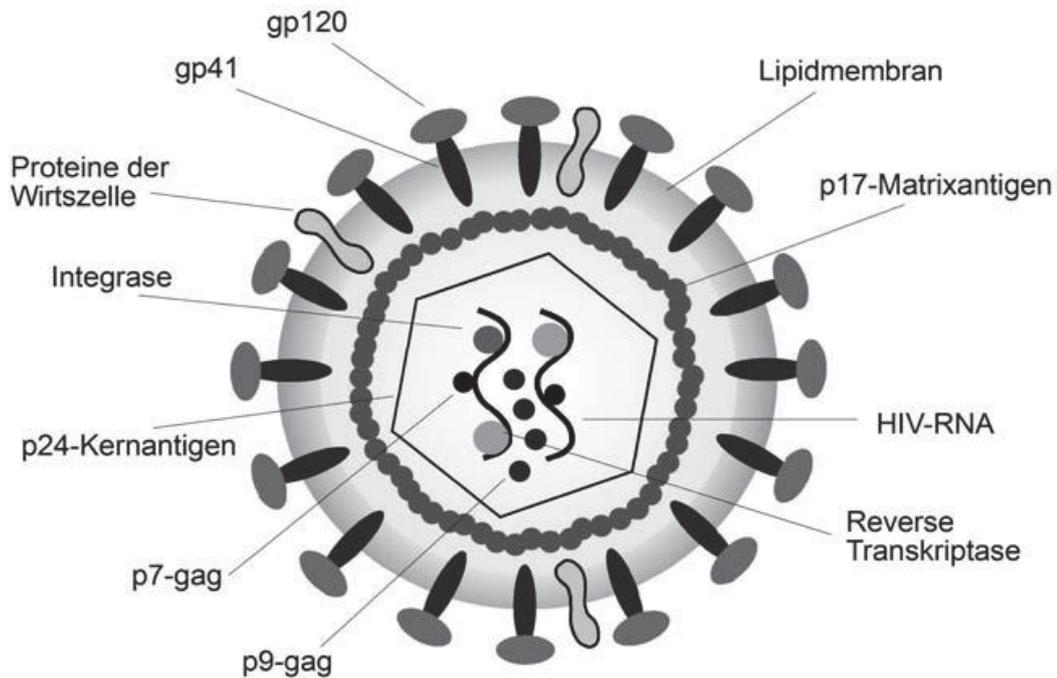


Abb. 1: **Aufbau eines HI-Virion-Partikels** (adaptiert nach Hoffmann, Rockstroh, 2013).

### 1.3.2 Genom und Genprodukte

Das Virus-Genom besteht aus neun Genen, wovon drei für Proteine kodieren und der Rest regulatorische Funktionen übernimmt:

- *gag* (*group specific antigen*): dieses Gen kodiert für die Proteine des Kapsids, p7, p24 und p17. Es ist für die Bildung nicht-infektiöser, Virus-ähnlicher Partikel von Bedeutung.
- *pol* (*polymerase*): hier liegen die Informationen für die viralen Proteasen, die Reverse Transkriptase und die Integrase.
- *env* (*envelope*): Genprodukt sind hier die Glykoproteine gp 41 und gp 120.
- *rev* (*regulator of virion*): Export der m-RNS aus dem Zellkern.
- *tat* (*transactivation of transcription*): Stimulation der LTR-vermittelten Produktion von viraler RNS.
- *vif* (*virion infectivity factor*): Bildung neuer Viren.
- *vpr* (*viral protein r*): Bildung von Virus-Proteinen.
- *vpu* (*viral protein u*): Dabei handelt es sich um ein für HIV-1 spezifisches integrales Membranprotein, das für die Herunter-Regulierung von CD4<sup>+</sup>-

Rezeptoren im endoplasmatischen Retikulum verantwortlich ist und den Export von Virionen aus der Plasmamembran steigern kann.

- nef (*negative factor*): Hemmung der Transkription und Replikation.

Das pol-Gen ist die stabilste Region des HIV-1-Genoms und aus diesem Grund häufigster Angriffsort der hochaktiven, antiretroviralen Therapie. Die Gene tat und rev sind die wichtigsten Regulatorproteine. Weiterhin enthält das virale Genom *long terminal repeats* (LTRs), die die virale RNS-Synthese regulieren und als „Promotorregion“ fungieren, und TAR (*tat responsive elements*), dessen Genprodukte, u. a. tat, an der HIV-Transkription beteiligt sind.

#### 1.4 Einteilung und Systematik

Wie oben bereits erwähnt gibt es zwei Typen des HI-Virus, HIV-1 und -2 (Robertson et al., 2000). Die erste Gruppe kann in drei Hauptgruppen unterteilt werden: Gruppe M, N und O. Gruppe M (*major*) ist weltweit am häufigsten und besteht aus den Subtypen A bis K. Gruppe N (*new*) und O (*outlier*) sind Raritäten und bisher nur in Kamerun gefunden worden (Simon et al., 1998). Das HIV-2 mit sechs Subtypen (A-F) ist seltener und kommt überwiegend in Westafrika vor (Herold, 2013). In Mitteleuropa und Nordamerika findet sich hauptsächlich der Subtyp B aus der Gruppe M des HIV-1.

Grundlage für die Unterteilung in HIV-1 und -2 ist die unterschiedliche molare Masse und Nukleotidsequenz der Gene (Robertson et al., 2000). Außerdem konnte gezeigt werden, dass die beiden HIV-Stämme von unterschiedlichen Affenarten übertragen worden sind: Während HIV-1 von Gorillas und Schimpansen stammt, ist die Übertragung von HIV-2 auf den Menschen durch Halsbandmangaben erfolgt (Gao et al., 1992; Hahn et al., 2000; Plantier et al., 2009).

#### 1.5 Replikationszyklus

Zielzellen des HI-Virus sind Zellen, die das Oberflächenantigen CD4<sup>+</sup> tragen (Klatzmann et al., 1984). Dazu gehören vor allem die folliculären T-Helfer-Zellen, aber auch Makrophagen, Monozyten, Langerhanszellen der Epidermis und teilweise die Mikrogliazellen des Gehirns. Das Virus ist auf die Protein- und Enzymausstattung der Wirtszelle für die eigene Replikation und Transkription angewiesen.

Zunächst bindet das gp120 des Virus an den CD4<sup>+</sup>-Rezeptor und einen Chemokinrezeptor der Wirtszelle und bewirkt so eine Konformationsänderung der Hüllproteine des Virus, was den Eintritt in die Wirtszelle begünstigt (Bour et al., 1995). Makrophagotrope HI-1-Viren benutzen den Chemokinrezeptor CCR5, lymphozytotrope HI-1-Viren CXCR4 (Deng et al., 1997). Bei dem folgenden „*Uncoating*“ wird das Kapsid lysiert und die Virus-RNS im Zytosol der Wirtszelle freigesetzt. Nun wird das Erbgut durch die Reverse Transkriptase in DNS umwandelt, die dann durch die Integrase in das Genom der Wirtszelle eingebaut wird. Anschließend erfolgt die Transkription der viralen Gene durch die Wirtszelle; es werden virale Proteine produziert („*Assembling*“). Im nächsten Schritt werden unreife Virionen geformt, die sich von der Plasmamembran abschnüren und durch weitere Reifungsprozesse zum reifen Virus entwickeln. Die so entstehenden Viren werden durch Knospung („*Budding*“) in das Blut freigesetzt. An diesem Prozess sind vor allem die HIV-Proteasen beteiligt. Im Rahmen der Freisetzung kann es zum Tod der Wirtszelle kommen. So können pro Tag bis zu 10 Milliarden neue Viren produziert werden (Perelson et al., 1996).

Das Virus besitzt weiterhin die Fähigkeit, bis zu mehreren Jahren in den Wirtszellen zu ruhen (Latenzzeit), bis es zu einer Aktivierung im Rahmen einer Immunreaktion beispielsweise durch eine Infektion kommt. So stellen ruhende infizierte CD4<sup>+</sup>-T-Lymphozyten, Makrophagen, Monozyten und Zellen des ZNS lebenslange Virus-Reservoirs dar (Chun et al., 1997). Kommt es zu einer Aktivierung, werden Virusproteine produziert, neue Viren entstehen und werden in das Blut freigesetzt. Dabei ist das eigentliche Ziel der Zellen die Bekämpfung des Krankheitserregers.

Die Besonderheit des HI-Virus liegt vor allem in seiner großen Wandlungsfähigkeit. Immer wieder entstehen neue Mutationen, was eine Veränderung der Struktur und damit der Angriffspunkte der medikamentösen Therapie zur Folge hat. Zudem weist die reverse Transkription eine sehr hohe Fehlerquote auf. In Gegenwart der antiretroviralen Medikamente kommt es zur Selektion sogenannter Resistenz-Mutationen (Michaud et al., 2012).

Den Replikationszyklus des HI-Virions zeigt folgende Abbildung:

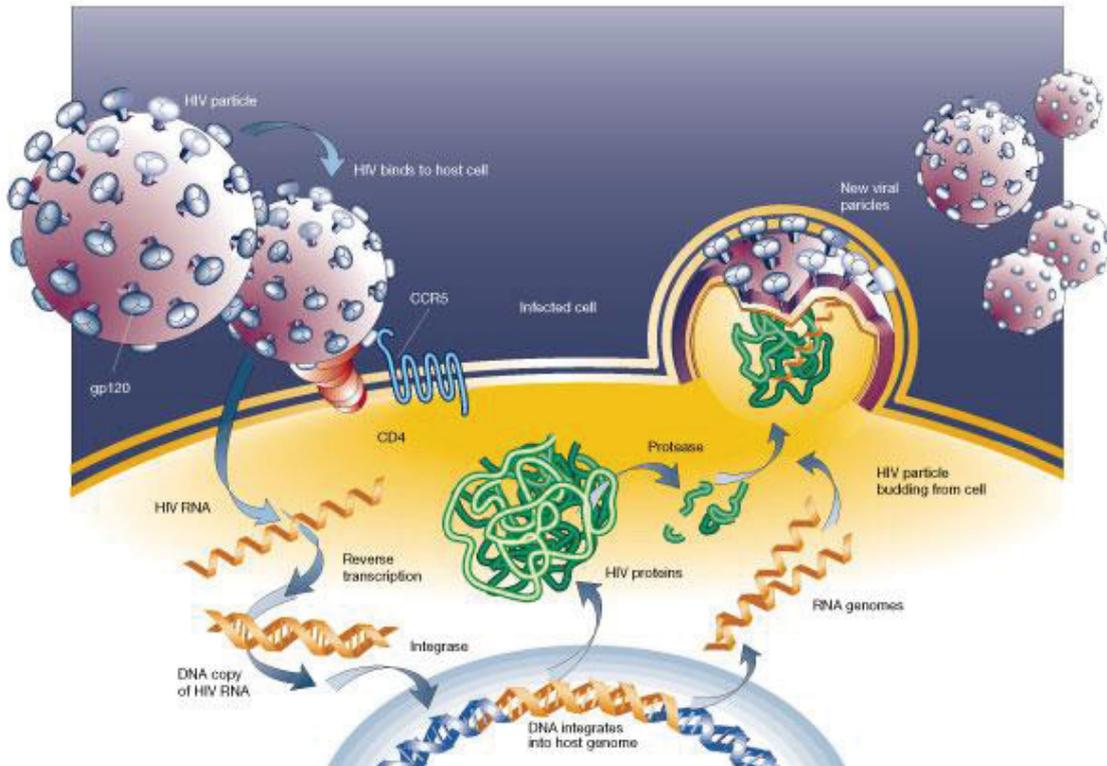


Abb. 2: **Replikationszyklus des HIV** (adaptiert nach Weiss, 2001).

## 1.6 Verlauf der Infektion

Die unbehandelte HIV-Infektion verläuft in Stadien. Da die Serokonversion nach einer Inkubationszeit von ungefähr sechs Wochen in einem Drittel der Fälle durch unspezifische Symptome wie Husten, Fieber und Arthralgien gekennzeichnet ist, wird sie oft als grippaler Infekt verkannt. Sie wird auch als akute HIV-Krankheit oder akutes retrovirales Syndrom bezeichnet. Fast die Hälfte der Patienten zeigt außerdem eine persistierende generalisierte Lymphadenopathie, auch Lymphadenopathie-Syndrom (LAS) genannt. Darauf folgt meist eine jahrelange Latenzphase, in der es den Patienten gut geht; sie bemerken keine körperlichen Einschränkungen. Diese Phase beträgt durchschnittlich 10 Jahre. In dieser Zeit wird durch die kontinuierliche Zerstörung der CD4<sup>+</sup>-Zellen das Immunsystem der Patienten kontinuierlich geschwächt bis es zu einem Ausbruch von AIDS kommt. Die Zerstörung der CD4<sup>+</sup>-Zellen erfolgt entweder direkt durch Schädigung der Membran der Wirtszelle durch Ein- und Austritt des Virus oder indirekt durch Auslösung einer Apoptose in der Wirtszelle durch Virusproteine.

Gelegentlich wird die Wirtszelle als infiziert erkannt und von der körpereigenen Abwehr abgetötet. Fällt die Zahl unter 200 CD4<sup>+</sup>-Zellen/ $\mu$ l, spricht man von einem schweren Immundefekt. Das Stadium AIDS ist erreicht, wenn der Patient eine AIDS-definierende Erkrankung zeigt. Dieses Stadium endet ohne Behandlung in der Regel tödlich. Der Krankheitsverlauf der HIV-Infektion wird in folgender Grafik anhand der CD4<sup>+</sup>-Zellzahl und der Viruslast dargestellt:

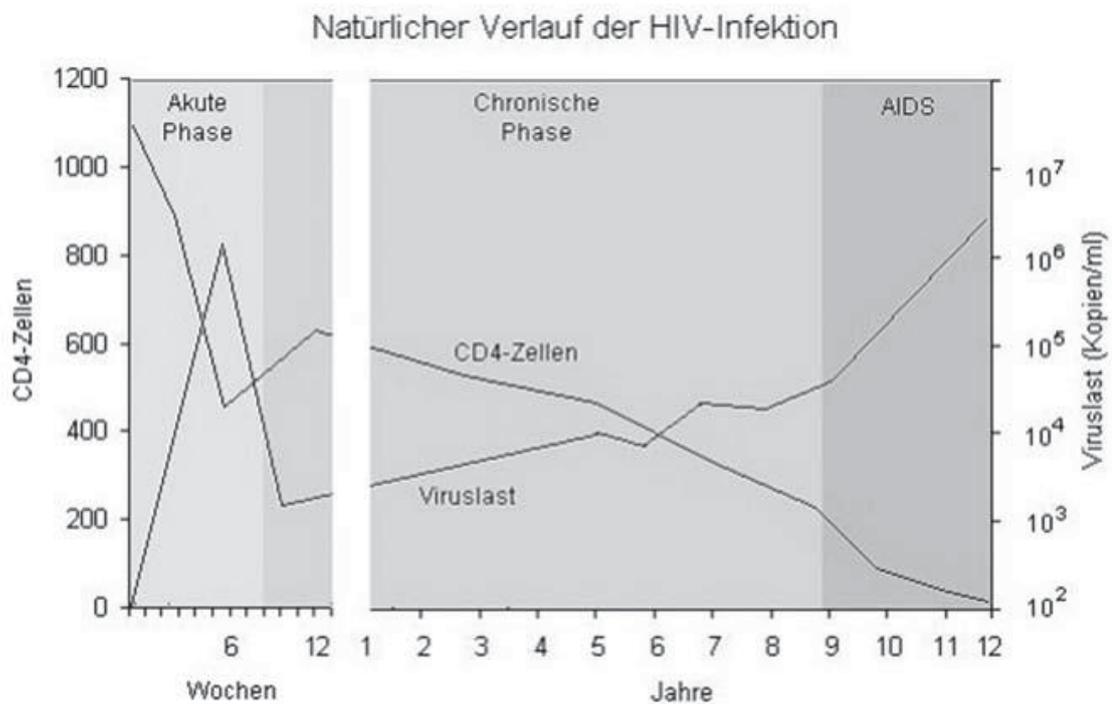


Abb. 3: **Natürlicher Verlauf der HIV-Infektion** (adaptiert nach Hoffmann, Rockstroh, 2013). Dargestellt ist die Abnahme der CD4<sup>+</sup>-Zellzahl im Verlauf der Zeit (in Wochen bis Jahre angegeben), während die Viruslast (in Kopie/ml Blut) ansteigt. Dabei werden eine akute, eine chronische Phase und das AIDS Stadium unterschieden.

Das *Center of Disease Control* legte 1993 eine Einteilung der Erkrankung nach Schweregrad fest. Voraussetzung für diese Einteilung ist ein positiver HIV-Test. Es wurden das klinische Erscheinungsbild des HIV-Patienten sowie der laborchemische Parameter CD4<sup>+</sup>-Zellzahl einbezogen. Diese Einteilung wird in der folgenden Tabelle dargestellt:

**Tabelle 1: CDC-Stadieneinteilung der HIV-Infektion** (CDC = *Center of Disease Control* USA, 1993).

| CD4 <sup>+</sup> - T-Helfer-Zellen/ $\mu$ l Blut | Klinische Kategorie                                  |   |   |
|--|--|---|---|
|  | A:<br>Asymptomatisch/<br>akute HIV-Infektion/<br>LAS | B:<br>Symptomatisch,<br>aber nicht A oder C | C:<br>AIDS-definierende<br>Erkrankungen |
| > 500  | A1   | B1  | C1                                      |
| 200-499  | A2   | B2  | C2                                      |
| < 200  | A3   | B3  | C3                                      |

Es gibt drei klinische Kategorien (A, B, C), die jeweils je nach CD4<sup>+</sup>-Zellzahl gemessen in Zellen/ $\mu$ l Blut in weitere drei Kategorien (1-3) unterteilt werden können.

Die einzelnen möglichen Symptome der HIV-Infektion sowie die AIDS-definierenden Erkrankungen zeigt folgende Tabelle:

**Tabelle 2: Klinische Kategorien der CDC-Klassifikation** (Hoffmann, Rockstroh, 2013).

|  |
|--|
| <p><b>Kategorie A</b></p> <p>Asymptomatische HIV-Infektion:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Akute, symptomatische (primäre) HIV-Infektion</li> <li>• Persistierende generalisierte Lymphadenopathie (LAS)</li> </ul>  |
| <p><b>Kategorie B</b></p> <p>Krankheitssymptome oder Erkrankungen, die nicht in die Kategorie C fallen, dennoch aber der HIV-Infektion ursächlich zuzuordnen sind oder auf eine Störung der zellulären Immunabwehr hinweisen. Hierzu zählen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bazilläre Angiomatose</li> <li>• Entzündungen des kleinen Beckens, besonders bei Komplikationen eines Tuben oder Ovarialabszesses</li> <li>• Herpes zoster bei Befall mehrerer Dermatome oder nach Rezidiven in einem Dermatome</li> <li>• Idiopathische thrombozytopenie Purpura</li> <li>• Konstitutionelle Symptome wie Fieber über 38,5 Grad oder eine &gt; 1 Monat bestehende Diarrhoe</li> </ul> |

- Listeriose
- Orale Haarleukoplakie (OHL)
- Oropharyngeale Candidose
- Vulvovaginale Candidose, die entweder chronisch (> 1 Monat) oder nur schlecht therapierbar ist
- Zervikale Dysplasien oder Carcinoma in situ
- Periphere Neuropathie

### **Kategorie C**

AIDS-definierende Erkrankungen:

- Candidose ösophageal oder von Bronchien, Trachea oder Lungen
- CMV-Infektionen (außer Leber, Milz, Lymphknoten)
- CMV-Retinitis (mit Visusverlust)
- Enzephalopathie, HIV-bedingt
- Herpes simplex-Infektionen: chronische Ulzera (> 1 Monat bestehend; oder Bronchitis, Pneumonie, Ösophagitis)
- Histoplasmose, disseminiert oder extrapulmonal
- Isosporiasis, chronisch, intestinal, > 1 Monat bestehend
- Kaposi-Sarkom
- Kokzidioidomykose, disseminiert oder extrapulmonal
- Kryptokokkose, extrapulmonal
- Kryptosporidiose, chronisch, intestinal, > 1 Monat bestehend
- Lymphom, Burkitt
- Lymphom, immunoblastisches
- Lymphom, primär zerebral
- Mycobacterium avium complex oder M. kansasii, disseminiert oder extrapulmonal
- Mycobacterium, andere oder nicht identifizierte Spezies disseminiert oder extrapulmonal
- Pneumocystis-Pneumonie
- Pneumonien, bakteriell rezidivierend (> 2 innerhalb eines Jahres)
- Progressive multifokale Leukoenzephalopathie
- Salmonellen-Septikämie, rezidivierend
- Tuberkulose
- Toxoplasmose, zerebral

- Wasting-Syndrom
- Zervixkarzinom, invasiv

Dargestellt sind die möglichen Erkrankungen, die in den jeweiligen klinischen Kategorien vorkommen können.

Seit 2008 wird versucht diese Einteilung zu vereinfachen. Es werden nur noch die AIDS-definierenden Erkrankungen sowie die CD4<sup>+</sup>-Zellzahl mit einbezogen. Daraus ergeben sich nur noch drei Kategorien:

**Tabelle 3: Stadien-Einteilung der HIV-Erkrankung** (Schneider et al., 2008).

| Stadium | CD4 <sup>+</sup> -Zellzahl/μl Blut               |
|---------|--|
| 1       | > 500 und keine AIDS-definierende Erkrankung     |
| 2       | 200-499 und keine AIDS-definierende Erkrankung   |
| 3       | < 200 und min. eine AIDS definierende Erkrankung |

In dieser Tabelle ist die Einteilung der HIV-Erkrankung in drei Stadien je nach CD4<sup>+</sup>-Zellzahl in Zellen/μl Blut und dem Vorhandensein von AIDS-definierenden Erkrankungen dargestellt.

Dennoch ist die ursprüngliche Einteilung in die CDC-Stadien im klinischen Alltag immer noch weit verbreitet.

## 1.7 Therapie

Die heutige Therapie besteht aus fünf Wirkstoffklassen und über 30 Einzel- und Kombinationspräparaten. Zu den Wirkstoffklassen zählen:

- NRTI (Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren)
- NNRTI (Nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren)
- PI (Protease-Inhibitoren)
- Fusions- und *Entry*-Inhibitoren
- Integrase-Inhibitoren

Die Angriffspunkte dieser Wirkstoffklassen sind in folgender Abbildung dargestellt:

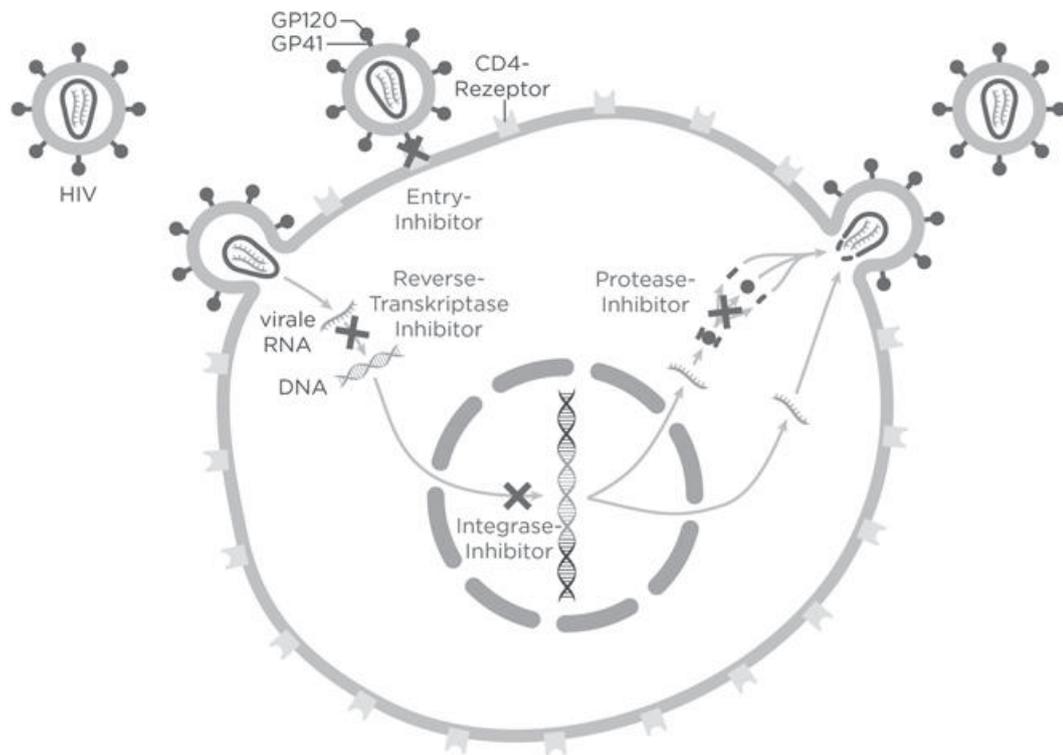


Abb. 4: **Angriffspunkte der antiretroviralen Medikamente im Replikationszyklus des HI-Virus** (modifiziert nach Christian Hoffmann, Jürgen K. Rockstroh, 2015).

Die Anfänge der Therapie der HIV-Infektion Ende der 1980er Jahre waren mit großen Schwierigkeiten behaftet. Die ersten Therapieversuche bestanden aus einer Monotherapie mit einem NRTI. AZT (Azidothymidin, Zidovudin) wurde bereits 1987 zugelassen. Leider schienen diese Medikamente und die zwischen 1991-1994 hinzugekommenen Nukleosidanaloga Zalcitabin, Didanosin und Stavudin als Einzelsubstanz die Situation der Patienten nur vorübergehend stabilisieren zu können ("Concorde," 1994; Volberding et al., 1990). Zudem waren die Nebenwirkungen beträchtlich.

Erst als sich 1996 in der Delta-Studie ("Delta," 1996) und der ACTG 175-Studie (Hammer et al., 1996) herausstellte, dass bessere Ergebnisse erzielt werden können, wenn man Medikamente mit unterschiedlichen Angriffspunkten kombiniert, kam wieder Hoffnung auf. 1996 wurden drei Medikamente einer neuen Wirkstoffklasse, die

Proteaseinhibitoren, zugelassen: Ritonavir, Saquinavir und Indinavir zugelassen. Es konnte gezeigt werden, dass die Häufigkeit von AIDS und Tod durch die Zugabe von Ritonavir-Saft zu den übrigen Medikamenten von 38% auf 22% gesenkt werden konnte (Cameron et al., 1998). So wurde 1996 der Begriff der „HAART“ (hochaktive antiretrovirale Therapie) etabliert.

Sie besteht aus mindestens drei antiretroviralen Medikamenten, die mindestens zwei verschiedenen Wirkstoffklassen entstammen sollen. Heute lautet die offizielle Bezeichnung für die Therapie „cART“ (*combined Anti-Retroviral Therapy*). Ziel der cART ist es, die Viruslast unter die Nachweisgrenze (unter 50 Kopien/ml Blut) zu senken, die Zerstörung der CD4<sup>+</sup>- Zellen aufzuhalten, das Immunsystem zu stärken und das AIDS-Stadium hinauszuzögern. Eine Heilung im Sinne einer vollständigen Elimination der HI-Viren, ist allerdings noch nicht möglich. Dennoch ist die cART heute das wichtigste Instrument, Symptome der Patienten zu lindern (Schmitt et al., 1988; Hersh et al., 2001; Sacktor et al., 2001; von Giesen et al., 2002; Robertson et al., 2004), die Latenz bis zu dem AIDS-Stadium und somit das Leben der HIV-Patienten zu verlängern (Brodt et al., 1997). Ihr ist es zu verdanken, dass HIV-Infizierte eine fast normale Lebenserwartung haben und dass HIV-positive Mütter gesunde Kinder gebären können (Hoffmann, Rockstroh, 2013).

Im folgenden Abschnitt werden die Wirkstoffklassen kurz vorgestellt.

### **1.7.1 Wirkstoffklassen:**

#### **Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI)**

Die NRTI werden auch als „Rückgrat“ der ART bezeichnet. Sie setzen bei der Virusreplikation an. Sie stellen ein alternatives Substrat für die Reverse Transkriptase dar, sodass es bei ihrem Einbau in die neu synthetisierte DNS zum Strangabbruch und somit zum Abbruch der Virusreplikation kommt. Heutzutage angewandte Medikamente dieser Wirkstoffklasse sind: Zidovudin, Lamivudin, Didanosin, Abacavir, Tenofovir und Emtricitabin.

### **Nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI)**

Die NNRTI binden an die Reverse Transkriptase nahe der Substratbindungsstelle für Nukleoside und behindern so ebenfalls die Virusreplikation. Zugelassene NNRTI sind Nevirapin, Efavirenz, Delavirdin, Etravirin und Rilpivirin.

Als Einzelsubstanz sind die NNRTI eher weniger effektiv, aber als Kombinationspräparat mit zwei NRTI erzielen sie ähnlich gute Ergebnisse bei Therapienaiven wie die Kombination von zwei NRTI mit einem PI (MacArthur et al., 2006; Torre et al., 2001). Sie werden den PI manchmal vorgezogen, da sie besser verträglich sind und es Kombinationspräparate in Form einer einzigen Tablette gibt, z.B. Atripla®. Ein Nachteil ist, dass sie sehr anfällig für Resistenzentwicklungen sind. Zudem bestehen häufig Kreuzresistenzen unter den NNRTI, sodass sie als Gruppe ihre Wirkung verlieren.

### **HIV-Protease-Inhibitoren (PI)**

Die HIV-Protease ist für die Bildung neuer, infektiöser Viruspartikel notwendig. Die Proteaseinhibitoren binden im aktiven Zentrum der Protease und machen sie damit unwirksam. Bekannte Medikamente dieser Klasse sind Tipranavir, Saquinavir, Lopinavir/Ritonavir, Darunavir, Atazanavir und Fosamprenavir. Ihre Wirksamkeit konnte in mehreren Studien gezeigt werden (Hammer et al., 1996; Cameron et al., 1998). Doch auch in dieser Wirkstoffklasse sind Kreuzresistenzen neben vielen Nebenwirkungen ein Problem. Alle PI müssen mit Ritonavir *geboostert* werden. Das bedeutet, dass durch Zugabe von Ritonavir durch Hemmung der abbauenden Enzyme höhere Serumkonzentrationen und eine verlängerte Halbwertszeit der PI – und somit eine verbesserte Wirksamkeit - erreicht werden kann. Die mehrmals tägliche Einnahme konnte somit auf ein- bis zweimal täglich reduziert werden. Jedoch birgt die *Boosterung* auch Risiken. Durch erhöhte Serumkonzentrationen erhöht sich auch das Risiko für Nebenwirkungen.

## **Entry-Inhibitoren**

Seit 2007 gibt es den *Entry*-Inhibitor Maraviroc, einem CCR-5-Antagonisten, der den Eintritt des Virus in die Zielzellen über eine Blockade des Chemokinrezeptors CCR-5 verhindert.

## **Fusionsinhibitoren**

Der Fusionsinhibitor T 20 (Enfuvirtid), der Anfang 2003 zugelassen wurde, bindet an das gp41, das für die Fusion des Virus mit der Zellmembran der Wirtszelle notwendig ist und auf diesem Weg den Eintritt des Virus in die Zelle blockiert. Nachteilig sind hier die Darreichungsform – das Medikament kann nicht oral appliziert werden, sondern muss täglich subkutan gespritzt oder mit einer Infusionspumpe verabreicht werden – und die rasche Resistenzentwicklung des Virus.

## **Integraseinhibitoren**

Die Integraseinhibitoren hemmen die Integrase der HI-Viren, die die Virus-DNS in das Genom der Wirtszelle einbaut. Mittlerweile gibt es drei Integraseinhibitoren: Raltegravir, Dolutegravir und Elvitegravir in einer Fixkombination mit Cobicistat, die für eine *first-line* Therapie zugelassen sind. Sie scheinen gut verträglich und effektiv. Da der erste Integraseinhibitor (Raltegravir) jedoch erst 2007 auf den Markt gekommen ist, bleiben Langzeitschäden/-nebenwirkungen abzuwarten.

### **1.7.2 Nebenwirkungen der Medikamente**

Am häufigsten berichten die Patienten über Kopfschmerzen sowie gastrointestinale Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen und Durchfall, insbesondere zu Beginn der Therapie. Zu den zentralnervösen Nebenwirkungen zählen allgemeine Müdigkeit, Schwindel, Schlafstörungen, Alpträume, Stimmungsschwankungen, Depressionen, Wesensveränderungen bis hin zu Suizidgedanken. Letztere werden hauptsächlich bei den NNRTI, vor allem bei Efavirenz beobachtet. Weitere wichtige Nebenwirkungen sind das Lipodystrophie-Syndrom, ein Symptomkomplex aus Fettverteilungs- und metabolischen Störungen (Carr et al., 2003), die Neuro-, Hepato- und Nephrotoxizität,

allergische Reaktionen und Interaktionen mit vielen anderen Medikamenten wie Antibiotika und Cholesterin-Senkern. Diese doch erhebliche Nebenwirkungs-Bandbreite führt häufig dazu, dass die Therapie abgebrochen oder inkonsequent eingenommen wird. Die Auswahl der Medikamente muss demnach individuell gut angepasst werden. Zudem müssen regelmäßige klinische und Laborwert-Kontrollen durchgeführt werden (Hoffmann, Rockstroh, 2014).

Ein weiteres Problem, wie oben bereits angedeutet, ist die Resistenzentwicklung des Virus gegenüber einigen Medikamenten. Eine wiederholt erhöhte Viruslast (über der Nachweisgrenze von  $<50$  Kopien/ml) ist mit einem erhöhten Risiko für eine Resistenzentwicklung der Viren gegenüber den Medikamenten assoziiert (Delaugerre et al., 2009). Das häufige Vorkommen resistenter Viren ist wie oben bereits erwähnt durch die hohe Mutationsrate bedingt. Pro Tag werden in unbehandelten Patienten ca. 10 Milliarden neue Viruspartikel produziert (Perelson et al., 1996). Durch die hohe Mutationsrate während der Produktion und den Selektionsvorteil dieser Spezies unter cART kommt es zu Resistenzentwicklungen (Drake, 1993). Die Kombination mehrerer Substanzen soll dem entgegenwirken. Dennoch müssen oft Therapieschemata umgestellt werden, da einzelne Medikamente ihre Wirkung verlieren. Um einer Resistenzentwicklung vorzubeugen, ist es außerdem von großer Wichtigkeit, eine einmal begonnene cART nicht abzubrechen und bei einem Wirkungsverlust bestehender Medikamente sofort umzustellen. Zudem gibt es mittlerweile verschiedene Methoden der Resistenzbestimmung (Sen et al., 2006).

### 1.7.3 Therapieschemata

Sinnvolle Primärtherapiekonzepte sind in folgender Tabelle dargestellt:

**Tabelle 4: Kombinationsmöglichkeiten der cART bei Therapiebeginn**

| 2 NRTIs   | + | Drittes Medikament (NNRTI/ INI/ PI + Booster)         |
|-----------|---|---|
| TDF + FTC |   | <b>PI:</b> Atazanavir, Darunavir, Lopinavir + Booster |
| ABC + 3TC |   | <b>NNRTI:</b> Efavirenz, Nevirapin, Rilpivirin        |
| TDF + 3TC |   | <b>INI:</b> Dolutegravir, Elvitegravir, Raltegravir   |

Dargestellt sind die verschiedenen Kombinationsmöglichkeiten der Medikamente. Es werden meist zwei NRTIs mit einem dritten Medikament, entweder einem NNRTI oder einem INI oder einem PI + einem Booster, kombiniert.

Es gibt, wie oben zu sehen, viele denkbare Kombinationsmöglichkeiten einer Primärtherapie. Einen Goldstandard gibt es nicht. Für die Auswahl der cART sollten Faktoren wie Begleiterkrankungen, Begleitmedikationen sowie die Wünsche des Patienten berücksichtigt werden.

### 1.7.4 Wann mit ART beginnen?

Über den optimalen Zeitpunkt für den Therapiebeginn ist man sich bis heute nicht einig. Während das Motto zu Anfang der HAART-Ära „*hit hard and early*“ hieß (Ho, 1995), ist man mit der Entdeckung zahlreicher Nebenwirkungen eine Zeit lang zurückhaltender gewesen. Doch nun gibt es aufgrund einiger aktueller Studien wie der START-Studie, deren Ergebnisse noch nicht publiziert sind, wieder Entwicklungen dahingehend, dass so früh wie möglich mit der cART begonnen werden sollte (Wright et al., 2015; *National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID)*, 2015).

Es gibt drei Parameter, die zur Festlegung des Zeitpunkts des Therapiebeginns herangezogen werden: die CD4<sup>+</sup>-Zellzahl, die Viruslast und das klinische Bild des Patienten. Dringend empfohlen wird die cART nach wie vor für die Patienten, die bereits AIDS-definierende Erkrankungen aufweisen (CDC C) oder geschwächt sind (CDC B). Bei den asymptomatischen Patienten im Stadium CDC A werden verschiedenen Standpunkte vertreten. Lange Zeit galt eine CD4<sup>+</sup>-Zellzahl unter 200 Zellen/ $\mu$ l als

Grenzwert. 1998 lag sie noch bei 270/ $\mu$ l (May M. et al., 2007). Heute liegt der Grenzwert bei 350 Zellen/ $\mu$ l, worüber sich das *US Department of Health and Human Services*, die Deutsch-Österreichische Leitlinien und die *European AIDS Clinical Society* einig sind (*US Department of Health and Human Services*, Mai 2014; Deutsch-Österreichische Leitlinien zur Therapie der HIV-Infektion, Juni 2014; *European AIDS Clinical Society* (EACS), Oktober 2013). Die USA und die WHO empfehlen eine cART bereits ab  $> 500$  Zellen/ $\mu$ l. Dafür sprechen die Ergebnisse der NA-ACCORD-Studie (Kitahata et al., 2009).

Bei Patienten im CDC A Stadium mit einer  $CD4^+$ -Zellzahl  $> 350$  Zellen/ $\mu$ l gilt nach der Deutsch-Österreichischen Leitlinien von 2014 (s. o.), dass eine cART bei Vorliegen einer der folgenden Zusatzkriterien zu erwägen bzw. zu empfehlen ist:

- HCV-Koinfektion
- Alter  $> 50$  Jahre
- Schwangerschaft
- Therapiebedürftige HBV-Koinfektion
- Hohes kardiovaskuläres Risiko (Framingham-Risiko  $> 20\%/10$  J.)
- Rasches Absinken der  $CD4^+$ -Zellzahl
- Plasmavirämie  $> 100.000$  Kopien/ml
- Reduktion der Infektiosität

Es bleibt abzuwarten, ob sich die Deutsch-Österreichischen Leitlinien mit Veröffentlichung der Ergebnisse der START-Studie, die noch bis 2016 fortgeführt wird, in Richtung cART ab  $CD4^+$ -Zellzahlen  $> 500/\mu$ l bzw. gar unabhängig von der  $CD4^+$ -Zellzahl verändern werden (Wright et al., 2015).

#### **1.7.5 Ziele der ART**

Eine Heilung der HIV-Infektion ist bislang nicht möglich. Das bedeutet, dass die Therapie lebenslang fortgeführt werden muss. Dass HIV-Infizierte eine annähernd normale Lebenserwartung haben, konnte mehrfach gezeigt werden. (Nakagawa et al., 2012; Obel et al., 2011). Allerdings gilt dies längst nicht für alle Patienten. Eine deutliche Prognoseverschlechterung ist beispielsweise bei Patienten mit HCV-Koinfektion, zusätzlichem aktiven Drogenkonsum sowie niedriger  $CD4^+$ -Zellzahl bei

Therapiebeginn zu verzeichnen (Ingiliz and Rockstroh, 2015). Das Ziel der Therapie sollte eine möglichst hohe Lebensqualität bei möglichst guter Gesundheit der Patienten sein (Christian Hoffmann, Jürgen K. Rockstroh, 2014). Gemessen wird der Erfolg der cART anhand klinischer Parameter, wie beispielsweise dem Auftreten opportunistischer Infektionen, und anhand laborchemischer Parameter wie der Viruslast, die möglichst unter der Nachweisgrenze ( $< 50$  Kopien/ml Blut) und der  $CD4^+$ -Zellzahl, die möglichst hoch sein sollte.

## **1.8 HAND (*HIV-associated Neurocognitive Disorder*)**

Nach Entdeckung des HI-Virus stellte sich bald heraus, dass es neben der Ausbildung der Immunschwäche auch zu Funktionsstörungen des zentralen Nervensystems (ZNS) kommen kann. So brachten Navia et al. (Navia et al., 1986) und Price et al. (Price and Brew, 1988) erstmals die von ihnen beobachteten kognitiven und motorischen Defizite sowie Verhaltensauffälligkeiten in einer Kohorte HIV-positiver Patienten in direkten Zusammenhang mit der Infektion. Im gleichen Jahr gelang es Navia et al. (Navia et al., 1986), das HI-Virus aus Gehirnen HIV-Positiver zu isolieren und es somit als Ursache der Demenz zu identifizieren. Ohne Therapie repliziert sich das Virus in Makrophagen und Mikrogliazellen des Gehirns und verursacht Funktionsstörungen von Neuronen. Die Neuropathogenese ist bis heute allerdings noch nicht vollständig geklärt. Neueste Untersuchungen zeigten, dass es zu einer Immunaktivierung und Degeneration von Neuronen trotz fehlender aktiver Virusreplikation im ZNS kommt (Desplats et al., 2013; Gelman et al., 2013).

### **1.8.1 Einteilung**

Seit 2007 fasst man alle neurokognitiven Funktionseinschränkungen, die durch eine Infektion des ZNS mit dem HI-Virus entstehen, unter dem Begriff „HAND“ (*HIV-associated Neurocognitive Disorder*) zusammen. Damit wurden die alten Begriffe wie AIDS-Demenz-Komplex, HIV-assoziierte Enzephalopathie und HIV-Demenz-Komplex abgelöst. Man unterscheidet drei Stadien bzw. Schweregrade (Antinori et al., 2007):

- ANPD (Asymptomatisches neuropsychologisches Defizit)
- MNCD (Mildes neurokognitives Defizit)

- HAD (HIV-assozierte Demenz)

„HAND“ entwickelt sich über Monate bis Jahre. Die Symptome sind vielfältig und müssen gegenüber anderen möglichen Ursachen wie beispielsweise einem schweren Schädelhirntrauma oder den Folgen eines Alkohol- und Drogengebrauch abgegrenzt werden. Im ANPD-Stadium fühlt der Patient sich nicht eingeschränkt, ist aber testpsychologisch auffällig. Der Patient mit MNCD hingegen leidet unter Einbußen in den Bereichen Aufmerksamkeit, Konzentration, Gedächtnis, verbale Fähigkeiten, Informationsverarbeitung, Abstraktion und visomotorische Fähigkeiten. Hinzu kommen oft verminderte intellektuelle Präsenz, Ineffizienz im Beruf und in der Organisation des Privatlebens sowie soziale Interaktionsdefizite. Im Stadium der HAD fallen fast alle Tests pathologisch aus, und es besteht eine schwere Beeinträchtigung im Alltagsleben.

### 1.8.2 Klinik

HIV-Patienten mit „HAND“ können Defizite in der Kognition, der Motorik, sowie auf emotionaler Ebene aufweisen. Auch vegetative Störungen wie Miktionsstörungen oder verminderte Libido treten häufig auf. Die folgende Tabelle gibt eine Übersicht über mögliche Symptome von „HAND“:

**Tabelle 5: „HAND“ Symptome** (Hoffmann, Rockstroh, 2013)

|           |   |
|-----------|---|
| Kognition | Konzentrations- und Gedächtnisstörungen, Verlangsamung aller gedanklichen Leistungen (Auffassung, Verarbeitung)   |
| Emotional | Verlust von Antrieb und Initiative, sozialer Rückzug mit Verlust sozialer Kompetenz (Umgang mit Geld, Kontakt mit Behörden), Depressivität, verminderte emotionale Schwingungsfähigkeit |
| Motorik   | Verlangsamung und Störung der Feinmotorik (z.B. Knöpfe schließen), Gangstörung  |
| Vegetativ | Miktionsstörung (Dranginkontinenz), verminderte Libido, erektile Impotenz   |

Dargestellt sind typische Symptome von „HAND“ in den verschiedenen Funktionsbereichen des Körpers.

Bei der Untersuchung auf „HAND“ wird nach neurologischen, neuropsychologischen und psychopathologischen Auffälligkeiten gesucht. Typische Befunde sind in folgender Tabelle dargestellt:

**Tabelle 6: Befunde bei der „HAND“** (Hoffmann, Rockstroh, 2013)

|                             |  |
|-----------------------------|--|
| Psychopathologischer Befund | In frühen Stadien verminderte emotionale Schwingungsfähigkeit, Persönlichkeitsverflachung, Aspontanität, Ablenkbarkeit<br>Im fortgeschrittenen Stadium zusätzlich Zeitgitterstörung, schließlich Desorientiertheit zu Zeit, Ort und Situation. Im Endstadium Mutismus  |
| Neuropsychologischer Befund | Abnahme von Merkfähigkeit (Erinnern genannter Gegenstände, Ziffernsparne) logischer Befund und mentaler Flexibilität (rückwärts buchstabieren), gestörte Exekutivfunktionen (Pfadfindertest) Psychomotorische Verlangsamung (z.B. Monate rückwärts aufsagen)   |
| Neurologischer Befund       | Frühes Stadium (ANPD) oft unauffällig. Im mittleren und späten Stadium (MND, HAD): Gangunsicherheit, Verlangsamung schneller alternierender Bewegungen, Hypomimie, gel. kleinschrittiger Gang und Tremor.<br>Später Steigerung der Muskeleigenreflexe mit positivem Babinski, Verlangsamung der Blicksakkaden, positiver Palmomental-, Greif- und Glabellareflex, Sphinkterstörung. Gelegentlich begleitende Polyneuropathie.<br>Im Endstadium spastische Tetraplegie und Inkontinenz. |

Die Tabelle zeigt, welche Befunde auf neurologischer, psychopathologischer und neuropsychologischer Ebene bei „HAND“ beobachtet werden können.

Typische Symptome zu Beginn sind Konzentrationsstörungen, allgemeine Müdigkeit, Antriebsschwäche und depressive Stimmung sowie Beeinträchtigung der Feinmotorik. Manche Symptome werden zuerst von Angehörigen bemerkt, weswegen eine Fremdanamnese oft sinnvoll ist.

### **1.8.3 Diagnostik**

Die Diagnose „HAND“ wird klinisch, technisch und neuropsychologisch gestellt. Andere Erkrankungen müssen als Ursache ausgeschlossen werden. Zu den Differentialdiagnosen von „HAND“ zählen vor allem andere Formen der Demenz wie der M. Alzheimer, die frontotemporale Demenz und die Demenz vaskulärer Genese. Weitere Differentialdiagnosen beinhalten die depressive Pseudodemenz, infektiöse Ursachen wie z.B. die Neurolyues sowie Medikamenten- oder Drogeneffekte. Desweiteren sind ursächlich die subkortikale arteriosklerotische Enzephalopathie (SAE), die Lewy-Körperchen-Demenz, M. Parkinson und der Normaldruckhydrozephalus abzugrenzen.

Wegweisende Untersuchung ist die MRT. Im Stadium der HAD finden sich häufig diffuse und relativ symmetrische Hyperintensitäten der weißen Substanz (Leukenzephalopathie) und eine globale Hirnatrophie, wobei diese Befunde weder als sensitiv noch spezifisch für eine HAD zu bewerten sind. Auch eine Liquoruntersuchung ergibt keine spezifischen Ergebnisse. Die Höhe der Viruslast sowohl im Blut als auch im Liquor korreliert nicht immer mit klinischen Symptomen von „HAND“ (siehe Abschnitt „Therapie“).

Heute wird die Diagnose anhand von mindestens fünf aus einer Reihe von neuropsychologischen Tests zu Sprache, Aufmerksamkeit/ Arbeitsgedächtnis, Abstraktion/ Exekutivfunktionen, Lernen/ Informationsverarbeitung und motorischen Fertigkeiten gestellt. Dafür müssen die Einschränkungen länger als einen Monat bestehen und der Patient sollte in klinisch gutem Zustand sein, d. h. keine opportunistischen Infektionen, zerebrovaskulären Veränderungen, metabolische Störungen oder Folgen eines Drogenkonsums aufweisen (Arendt, 2007).

#### **1.8.4 Therapie**

Durch die cART ist es möglich, die Virusreplikation im ZNS, das ein eigenes Replikationskompartiment darstellt, auf ein Minimum zu reduzieren (Eggers et al., 1999). Dadurch können neurokognitive Funktionen verbessert und eine längere Lebenserwartung erreicht werden (Price et al., 1999).

Welche antiretroviralen Substanzen bzw. welche Kombinationen die beste Wirkung erzielen, ist jedoch noch nicht bekannt und Gegenstand aktueller Forschung. Man vermutet einen Zusammenhang zwischen der Liquorgängigkeit der antiretroviralen Substanzen, der Liquor-Viruslast und den kognitiven Funktionen der Patienten. So zeigten Cysique et al. 2009, dass Medikamente mit einer höheren Liquorgängigkeit besser in der Lage sind, die Liquor-Viruslast zu senken und die kognitiven Fähigkeiten zu verbessern (Cysique et al., 2009). Allerdings gibt es auch Studien, die die Auswirkung auf die Viruslast dieser Medikamente zwar ebenfalls darstellen konnten, nicht aber eine Verbesserung der kognitiven Funktionen (Marra et al., 2009). Dennoch gilt die Empfehlung mindestens ein liquorgängiges Medikament in das Therapieschema einzuschließen, da mehrfach gezeigt werden konnte, dass Patienten trotz niedriger Plasma- eine hohe Liquor-Viruslast und neurologische Defizite aufweisen können, die sich bei Umstellung auf eine gut liquorgängige antiretrovirale Kombination bessern (Canestri et al., 2010; Peluso et al., 2012).

#### **1.8.5 Prognose**

Insgesamt konnte die Inzidenz von „HAND“ durch die Einführung der cART deutlich gesenkt werden (Brew and Dore, 2000), wohingegen die Prävalenz in den letzten Jahren wieder gestiegen ist (Dore et al., 2003). Dies ist wahrscheinlich auf die verbesserte Lebenserwartung der Patienten durch die cART zurückzuführen. Auch die klinische Präsentation von „HAND“ hat sich durch die Einführung der aktuellen medikamentösen Therapie verändert. Es sind vor allem die leichten Formen (ANPD + MNCD) die nun häufiger vorkommen, während die schweren Formen wie die HIV-assoziierte Demenz nur noch selten beobachtet werden (Brew, 2004; Simioni et al., 2010).

Es ist sehr wichtig, die Patienten in regelmäßigen Abständen einem neurokognitiven Screening zu unterziehen, um Veränderungen frühzeitig erkennen und behandeln bzw.

das Risikoprofil eines Patienten für die Entwicklung von „HAND“ einschätzen zu können (Arendt, 2007).

Die *Mind Exchange Working Group*, eine Gruppe aus 66 Spezialisten aus 30 verschiedenen Ländern, entwickelte 2013 eine Leitlinie zur Bewertung, Diagnostik und Therapie der HIV-assoziierten neurokognitiven Störung. Jeder Patient, der mit HIV infiziert ist, sollte einem neurokognitiven *Screening* unterzogen werden. Weiterhin sollte das *Screening* frühzeitig (innerhalb von sechs Monaten nach Diagnosestellung) durchgeführt werden und im Idealfall vor Initiation einer cART. Kontrolluntersuchungen sollten in halb- bis einjährigem Abstand bei Patienten mit hohem Risiko für die Entwicklung von „HAND“ oder in ein- bis zweijährigem Abstand bei Patienten mit niedrigem Risiko stattfinden.

Doch welche Methode sich am besten für ein solches Screening eignet, wird aktuell erforscht. Bisher konnte sich keine *Screening*-Methode als alleiniges Instrument für die Detektion von „HAND“ durchsetzen (Mind Exchange Working Group, 2013).

## 2 Fragestellung

Trotz des großen Fortschritts in der Therapie der HIV-Erkrankung tritt eine Beteiligung des ZNS, das HIV-assoziierte neurokognitive Defizit (HAND), immer noch sehr häufig auf. Daraus ergeben sich eine Reihe von Problemen: Die betroffenen Patienten sind in vielen Bereichen des Lebens stark eingeschränkt. Sie weisen im Vergleich zu Patienten ohne kognitive Beeinträchtigung Schwierigkeiten bei der Bewältigung komplexer alltäglicher Aufgaben und Pflichten (Berger and Brew, 2005; Farinpour et al., 2003; Garvey et al., 2009), eine verminderte Lebensqualität (Tozzi et al., 2007), geringere Adhärenz zur Medikation (Albert et al., 1999) und Probleme bei der Aufrechterhaltung eines Arbeitsverhältnisses auf. Zudem ist die Überlebenszeit verkürzt (Tozzi et al., 2007).

Es ist daher von großem Interesse und Gegenstand aktueller Forschung eine *Screening*-Methode zu entwickeln, die es ermöglicht, HIV-positive Patienten mit einem Risikoprofil für die Entwicklung von „HAND“ und Patienten mit bereits bestehender kognitiver Beeinträchtigung frühzeitig zu entdecken, um ein weiteres Fortschreiten zu verhindern und die Lebensqualität der Patienten verbessern zu können.

Dabei sollte diese *Screening*-Methode praktikabel, verständlich, leicht durchführbar und schnell verfügbar sein. Die Idee besteht darin, ein Testverfahren zu etablieren, das nicht nur in spezialisierten HIV-Zentren durchführbar ist, sondern beispielsweise auch bei einem niedergelassenen Neurologen.

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit einer solchen neuen *Screening*-Methode, die von Juli bis September 2011 in der HIV-Ambulanz der Neurologischen Klinik des UKD getestet worden ist. Es handelt sich um die digitalisierte Form von fünf neurologischen Tests, die mit dem klassischen Testverfahren verglichen wird.

### 3 Methodik

Seit 1987 besteht die Arbeitsgruppe „Neuro-AIDS“ an der Neurologischen Klinik des Universitätsklinikums Düsseldorf, die sich in enger Zusammenarbeit mit niedergelassenen Spezialisten, Hausärzten und anderen Kliniken mit der Frühdiagnostik und Prädiktorforschung der HIV-assoziierten neurokognitiven Störungen und anderen HIV-1- assoziierten Erkrankungen des zentralen und peripheren Nervensystems beschäftigt. Jährlich werden dort durchschnittlich 1200 Patienten nationaler sowie internationaler Herkunft versorgt.

Im Rahmen der ambulanten Versorgung kommt eine Testbatterie zum Einsatz, die der Früherkennung neurologischer Systemmanifestationen der HIV-Infektion dient und gleichzeitig auch als Überprüfung der Wirksamkeit aktueller Therapie fungiert.

Zunächst findet ein Gespräch über aktuelle Beschwerden statt. Daraufhin werden die Personalien, die aktuelle Medikation, die aktuelle Viruslast, die CD4<sup>+</sup>-Zellzahl und opportunistische Erkrankungen erfasst. Eine mögliche Depression wird anhand der *Hamilton Depression Scale* überprüft.

Es folgen eine Reihe neuropsychologischer Tests aus den kognitiven Hauptbereichen „allgemeine intellektuelle Fähigkeiten, Aufmerksamkeit/Konzentration, Sprache, Gedächtnis/Lernen, exekutive Funktionen/Arbeitsgedächtnis, psychomotorische Geschwindigkeit und Stimmungslage“. Dazu gehören konkret:

- die *HIV Dementia Scale* nach Chr. Power
- Formallexikalischer und semantisch-kategorieller Wortflüssigkeitstest
- *Digit Symbol Test*
- *Grooved Peg Board Test*
- *Trail Making Test A + B* und
- *Stroop Color Test*

Die folgenden motorischen Tests dieser Testserie wurden ursprünglich zur Diagnostik von Basalganglienerkrankungen wie Chorea Huntington, M. Parkinson und M. Wilson entwickelt, doch stellte man fest, dass „HAND“ im Krankheitsverlauf früh Ähnlichkeiten mit diesen Erkrankungen aufweist. Es werden folgende Messungen durchgeführt:

- Tremorpeakfrequenz (TPF)
- *most rapid alternating movement* (MRAM)
- *most rapid voluntary isometric index finger extension*
  - *reaction time* (RT)
  - *contraction time* (CT)

Bei der Erstvorstellung werden zudem einmalig der HAWIE (Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene (HAWIE-R)) und der *Raven Standard Progressive Matrices Test* durchgeführt.

Von Juli bis September 2011 wurden im Rahmen der Neuro-AIDS-Sprechstunde 110 HIV-positive Patienten rekrutiert. Für diesen Zeitraum wurde uns ein *iPad* von der Firma *Abbott Laboratories* inklusive der *Software „MyNeuro“* zur Verfügung gestellt. Zu diesen Tests gehörten der *Digit Symbol Test* (Informationsverarbeitung), die *Trail Making Tests A + B* (Informationsverarbeitung, Exekutivfunktionen), der *Stroop Color Test* (Exekutivfunktionen) und der *Finger Tapping Test* (feinmotorische Geschwindigkeit).

### **3.1 Testmethoden**

#### **3.1.1 Klassische Tests**

##### **3.1.1.1 Digit Symbol Test**

Bei diesem Test ist den Zahlen eins bis neun jeweils ein Symbol zugeordnet. Der Patient sollte nun unter eine vorgegebene Zahlenreihe jeweils das entsprechende Symbol schreiben. Es geht darum, in 90 Sekunden so viele Kästchen wie möglich auszufüllen. Pro richtig zugeordnetem Symbol erhielt der Patient einen Punkt. Die maximal mögliche Punktzahl beträgt 93 Punkte. Der Patient durfte zu Anfang an sieben Kästchen üben.

Die Auswertung erfolgt nach folgender Tabelle:

**Tabelle 7: Auswertungstabelle des *Digit Symbol Tests***

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

Dargestellt ist die erreichte Punktzahl nach Alterskategorien sortiert und die Bewertung des Ergebnisses anhand des Prozentranges (PR). Ein Ergebnis gleich oder unterhalb des 16. Prozentranges gilt als pathologisch. HAWIE ist eine Auswertungstabelle des Hamburg-Wechsler-Intelligenztests für Erwachsene, in dem der *Digit Symbol Test* ebenfalls vorkommt.

### **3.1.1.2 Messung der schnellstmöglichen alternierenden Zeigefingerbewegung (MRAM = most rapid alternating movement)**

Zusammen mit den anderen feinmotorischen Untersuchungen ist die Messung der MRAM in der Lage, „HAND“ zu detektieren (Arendt et al., 1990). Die Ergebnisse der feinmotorischen Messungen eignen sich als Verlaufs- und Therapiekontrollparameter in der Routineuntersuchung der HIV-Patienten.

Der Patient wurde gebeten, zunächst seine linke, dann seine rechte Faust mit der Handkante auf den Tisch zu positionieren und seinen Zeigefinger zu strecken. Es wurde ein Leichtgewicht-Akzelerometer (PCB 308 B) auf den Fingernagel geklebt. Nach Anleitung und Demonstration durch den Versuchsleiter sollte der Patient nun den Zeigefinger so schnell wie möglich 30 Sekunden lang im Metacarpophalangealgelenk extendieren und flektieren. Dabei wurde die erreichte Maximalfrequenz gemessen, die üblicherweise in den ersten Sekunden erreicht wird. Für die Auswertung wurde das Aufzeichnungsintervall in 16 sich nicht überlappende Segmente unterteilt, die einzeln spektralanalysiert wurden. Der größte der sich daraus ergebenden 16 Peaks wurde als Maximalfrequenz der alternierenden Zeigefingerbewegung gewertet. Die Frequenzanalyse erfolgte maschinell mithilfe der Fourier-Transformation (*Spike 2 Software, Science Products GmbH, Frankfurt a.M.*). Der Normbereich für diesen Test liegt im Bereich von 6-8 Hz.

### **3.1.1.3 Trail Making Test**

Der *Trail Making Test* ist ein neuropsychologischer Test, der die visuelle Aufmerksamkeit sowie die kognitive Flexibilität prüft. Er kann eine Aussage über die visuelle Suchgeschwindigkeit, „Scan“-Fähigkeit, Geschwindigkeit der mentalen Verarbeitung (vor allem TMT 1) und exekutive Funktionen treffen (TMT 2). Unter „exekutiven Funktionen“ versteht man kognitive Prozesse, die andere kognitive Prozesse kontrollieren, organisieren und regulieren wie Planen, Gedächtnis, Aufmerksamkeit und Problemlösen. Kognitive Beeinträchtigungen durch z. B. eine Demenz können damit sensitiv aufgedeckt werden.

### **Trail Making Test 1**

Der Patient erhielt ein DIN A4 großes Blatt Papier, auf dem die Zahlen 1-25 zufällig verteilt sind. Er wurde aufgefordert, die Zahlen in der richtigen Reihenfolge schnellstmöglich mit einem Stift zu verbinden, nachdem der Versuchsleiter es ihm auf einem Übungsblatt (Zahlen 1-8) einmal demonstriert hatte. Dabei sollten sich die Linien nicht überkreuzen. Die Zeit wurde gestoppt und nach folgender Tabelle bewertet:

**Tabelle 8: Auswertungstabelle des Trail Making Tests 1**

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

Dargestellt sind die Testergebnisse in Sekunden in den verschiedenen Alterskategorien (angegeben in Jahren) und die Bewertung des Ergebnisses in Prozenträngen (in%).

Auch hier erfolgte die Auswertung altersnormiert und wird in Prozenträngen angegeben. Ein Prozentrang von 10 gilt als pathologisch.

### **Trail Making Test 2**

Hierbei mussten die Zahlen abwechselnd nach dem Prinzip 1-A-2-B-3-C usw. bis 25 mit Buchstaben verbunden werden. Erneut wurde der Versuch zuvor einmal vom Versuchsleiter demonstriert. Im Folgenden ist die Auswertungstabelle des *Trail Making Test 2* dargestellt:

**Tabelle 9: Auswertungstabelle des *Trail Making Tests 2***

| % ↓       | 20+ | 40+ | 50+ | 60+ | 70+ | ← Jahre |
|-----------|-----|-----|-----|-----|-----|---------|
| <b>90</b> | 45  | 49  | 55  | 64  | 79  | Sek.    |
| <b>75</b> | 55  | 57  | 75  | 89  | 132 | Sek.    |
| <b>50</b> | 69  | 78  | 98  | 119 | 196 | Sek.    |
| <b>25</b> | 94  | 100 | 135 | 172 | 292 | Sek.    |
| <b>10</b> | 129 | 151 | 177 | 282 | 450 | Sek.    |

Dargestellt sind die Testergebnisse in Sekunden in den verschiedenen Alterskategorien (angegeben in Jahren) und die Bewertung des Ergebnisses in Prozenträngen (in%).

#### **3.1.1.4 Stroop Color Test**

Dieser Test ist Bestandteil vieler standardisierter neuropsychologischer Testserien zur Beurteilung neurokognitiver Störungen. Er evaluiert kognitive Verarbeitungsgeschwindigkeit, Flexibilität und Kreativität.

Dieser Test besteht aus drei Durchgängen mit jeweils drei Tafeln. Im ersten Durchgang erhielt der Patient eine DIN A4 große Tafel, auf der in drei Spalten Begriffe, die Farben benennen, dargestellt sind. Er wurde dazu aufgefordert, diese spaltenweise in möglichst kurzer Zeit vorzulesen. Auf der nächsten Tafel sind farbige Kästchen abgebildet. Hier sollte der Patient die Farben ebenfalls spaltenweise in maximal möglicher Geschwindigkeit benennen. Auf ihr sind Farbbegriffe zu sehen, die allerdings in einer anderen Farbe gedruckt sind. Beispiel: **rot**. Dabei ist die Farbe, in der das Wort gedruckt ist, zu nennen. Die Zeiten werden durch den Versuchsleiter registriert. Es werden drei Durchgänge durchgeführt und daraus ein Mittelwert zur Auswertung gebildet.

#### **3.1.2 Digital durchgeführte Tests („MyNeuro“)**

Die oben beschriebenen Tests sind danach zusätzlich auf einem *iPad 1* durchgeführt worden. Die Auswertung des *Finger Tapping Tests* und des *Stroop Color Tests* erfolgte anhand der Richtwerte, die sich aus der Auswertung der Testergebnisse einer gesunden Vergleichskohorte ergeben hatten (s.u.).

### 3.1.2.1 Digit-Symbol Test

Der Test wurde analog zur Papierform durchgeführt. Der Patient erhielt dazu einen speziellen Stift, mit dem man auf dem *iPad* zeichnen kann. Der Test brach automatisch nach 90 Sekunden ab. Die Anzahl an richtigen und falschen Zuordnungen wurde automatisch bestimmt.



Abb. 5: Digit Symbol Test.

### 3.1.2.2 Trail Making Tests:

Hier musste der Patient mit dem speziellen Stift die Zahlen- bzw. Buchstabenreihenfolge auf dem *iPad* verbinden. Dabei unterschied sich die Anordnung leicht von der des klassischen Tests. Machte der Patient einen Fehler, wurde der Strich nicht durch das *iPad* ausgeführt. Die Zeiterfassung erfolgte automatisch.

Die Auswertung dieses Tests ebenso wie die des *Digit Symbol Tests* richtete sich nach der gleichen Tabelle wie bei den entsprechenden klassischen Testverfahren.



Abb. 6: Trail Making Tests.

### 3.1.2.3 MRAM bzw. Finger Tapping Test:

Der Patient musste in 30 Sekunden so oft er konnte mit seinem Zeigefinger, zuerst mit dem rechten, dann dem linken auf ein markiertes Feld auf dem Bildschirm drücken. Die

Zeitmessung startete automatisch bei dem ersten Klick auf das markierte Feld und endete nach 30 Sekunden.



**Abb. 7: Finger Tapping Test.**

#### **3.1.2.4 Stroop Color Test:**

In der Mitte des Bildschirms erschien der Begriff, der eine Farbe benannte, die in einer anderen Farbe gedruckt war. Im unteren Bereich des Bildschirms wurden sechs Felder angezeigt, in denen jeweils eine Farbe stand. Der Patient wurde aufgefordert, die Farbe, in der das Wort in der Mitte gedruckt war, aus den unten stehenden Feldern herauszusuchen und anzuklicken. Wurde die richtige Farbe ausgewählt, erschien ein neues Wort. Dieser Test bestand aus 80 Tafeln. Die Zeit und die Anzahl an Fehlern wurden automatisch bestimmt.



**Abb. 8: Stroop Color Test.**

### **3.2 Demografie des Patientenkollektivs und der Kontrollgruppe**

Ziel der Untersuchung war eine Rekrutierung von 100 Patienten. Die Kontrollgruppe bestand aus 100 gesunden, die HIV-Kohorte aus 107 HIV-positiven Probanden. Dabei führten 87 Probanden die Testbatterie vollständig durch. Eine schriftliche Einverständniserklärung wurde von jedem Patienten vor der Testung eingeholt. Das Ethikvotum mit dem Aktenzeichen 3742 (11/2011) und 36347 (9/2011) liegt vor.

### 3.2.1 Geschlechter- und Altersverteilung beider Gruppen

Für den *Stroop Color Test* bestand die HIV-Kohorte aus 100 Testpersonen. Davon waren 88% männlich, 12 % weiblich bei einem durchschnittlichen Alter von ca. 50 Jahren. Für die Kontrollgruppe wurden 100 Mitarbeiter des Universitätsklinikums Düsseldorf rekrutiert. Davon waren 52% männlich und 48% weiblich. Das Durchschnittsalter lag in dieser Kohorte bei ca. 37 Jahren.

Für den *Finger Tapping Test* bestand die HIV-Kohorte aus 107, die Kontrollgruppe aus 90 Testpersonen. Davon waren in beiden Kohorten 88% männlich, 12% weiblich. Das durchschnittliche Alter in der HIV-Kohorte betrug ca. 51 Jahre, in der Kontrollgruppe ca. 49 Jahre.

Die HIV-Kohorte, die den TMT1, TMT2 und den Digit Symbol Test durchführten (n = 87) bestand zu 86% aus Männer und zu 14% aus Frauen mit einem durchschnittlichen Alter von ca. 48 Jahren.

### 3.2.2 Laborparameter der HIV-Patienten

Die durchschnittliche CD4<sup>+</sup>-Zell-Zahl der HIV-Patienten lag bei 371,52 +/- 280,44 Zellen pro µl Blut (n = 93). Der Mittelwert der HI-Viruslast lag bei 31.677,34 +/- 97.757,19 pro ml Blut (n = 71).

### 3.2.3 Medikation der HIV-Patienten

Die Patienten wurden leitliniengerecht mit Medikamenten/(-kombinationen) der cART therapiert. Dabei kamen folgende Kombinationen zum Einsatz:

**Tabelle 10: Medikation der HIV-Patienten**

| HIV-Medikation            | Absolute Anzahl an Patienten |
|---------------------------|------------------------------|
| Truvada, Kaletra          | 4                            |
| Reyataz, Norvir, Prezista | 1                            |
| Epivir, Ziagen, Viramune  | 1                            |
| Atripla                   | 11                           |
| Truvada, Isentress        | 7                            |
| Truvada, Sustiva          | 1                            |
| Truvada, Norvir, Prezista | 7                            |

|   |        |
|---|--------|
| Kivexa, Norvir, Prezista, Celsentri                   | 1      |
| Truvada, Viramune                                     | 15     |
| Truvada, Reyataz                                      | 1      |
| Truvada, Isentress, Kaletra                           | 1      |
| Truvada, Invirase 500, Norvir                         | 1      |
| Combivir, Norvir, Prezista                            | 1      |
| Epivir, Viread, Sustiva                               | 1      |
| Truvada, Invirase500, Kaletra                         | 1      |
| Isentress, Norvir, Prezista, Viramune                 | 1      |
| Combivir, Viread, Viramune                            | 1      |
| Isentress, Prezista, Norvir                           | 3      |
| Isentress, Kaletra                                    | 1      |
| Isentress   | 1      |
| Truvada   | 1      |
| Combivir, Kaletra                                     | 2      |
| Viread, Reyataz, Norvir, Sustiva                      | 1      |
| Isentress, Invirase 500, Norvir                       | 1      |
| Truvada, Reyataz, Norvir                              | 2      |
| Viread, Isentress, Telzir, Norvir                     | 1      |
| Truvada. Isentress, Norvir, Prezista                  | 1      |
| Combivir, Sustiva                                     | 1      |
| Truvada, Aptivus, Norvir                              | 1      |
| Viread, Invirase 500, Kaletra, Sustiva                | 1      |
| Kivexa, Viread  | 1      |
| Kaletra   | 1      |
| Epivir, Videx, Invirase 500, Kaletra, Celstentri      | 1      |
| Kivexa, Sustiva                                       | 1      |
| Truvada, Isentress, Norvir, Celsentri                 | 1      |
| Kivexa, Telzir, Norvir                                | 1      |
| Isentress, Invirase 500, Kaletra,<br>Viramune         | 1<br>1 |
| Epivir, Viread, Zerit, Isentress, Norvir,<br>Prezista |        |
| Invirase 500, Kaletra                                 | 1      |
| Epivir, Viread, Intellence                            | 1      |
| Kivexa, Norvir, Prezista                              | 1      |
| Keine Medikation                                      | 2      |

Die Tabelle zeigt die absolute Anzahl an HIV-Patienten, die die aufgeführte Medikamentenkombination zum Zeitpunkt der Datenerhebung eingenommen hat.

### 3.2.4 CDC-Stadium der HIV-Patienten

In der folgenden Tabelle wird dargestellt, wieviel Prozent der HIV-Patienten sich in welchem CDC-Stadium zum Untersuchungszeitpunkt befanden:

**Tabelle 11: CDC-Stadien der HIV-Patienten**

| CDC-Stadium | Prozentualer Anteil der Patienten (in %) |
|-------------|--|
| A1          | 15                                       |
| A2          | 14                                       |
| A3          | 10                                       |
| B           | 1  |
| B1          | 1  |
| B2          | 10                                       |
| B3          | 7  |
| C1          | 0  |
| C2          | 6  |
| C3          | 36                                       |

Dargestellt ist der prozentuale Anteil der HIV-Patienten (in %), die sich zum Zeitpunkt der Datenerhebung in dem jeweiligen CDC-Stadium befanden.

### 3.3 Statistische Methoden

Die Erfassung und Bearbeitung der für die Arbeit relevanten Datensätze sowie die Erstellung von Grafiken und tabellarischen Darstellungen erfolgte mit Microsoft Excel 2013.

Für die statistische Auswertung der Varianzanalysen, T-Tests und Mann-Whitney-U-Tests wurde *IBM SPSS Statistics* Version 20 und *GraphPad Prism* Version 6 verwendet.

Die Signifikanzprüfung erfolgte mittels der Bestimmung des p-Werts. Von einer statistischen Signifikanz wurde bei einem p-Wert  $< 0,05$  (\*  $p < 0,05$ ) bzw. einer hohen Signifikanz bei einem p-Wert  $< 0,01$  (\*\*  $p < 0,01$ ) ausgegangen.

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte in enger Zusammenarbeit mit Herrn Eser Orhan, wissenschaftlicher Mitarbeiter der Neurologischen Klinik des UKD.

## 4 Ergebnisse

Im Folgenden werden nun die Ergebnisse der verschiedenen Tests dargestellt. Dabei wurde zum einen ein Vergleich der *iPad*-Ergebnisse der beiden Gruppen, der Kohorte der HIV-Positiven und der gesunden Kontrollgruppe, und zum anderen eine Gegenüberstellung der Patienten-Ergebnisse der digitalen Tests und der Papierform durchgeführt.

### 4.1 Ergebnisse der *iPad*-Tests in der Kontrollgruppe

In der folgenden Tabelle sind die Ergebnisse für die *iPad*-Tests in der gesunden Kontrollgruppe dargestellt:

**Tabelle 12: Ergebnisse *iPad*-Tests Kontrollgruppe**

|  | Mittelwert | Standardabweichung | Untergrenze (-2SD) | Obergrenze (+2SD) |
|--|------------|--------------------|--------------------|-------------------|
| <i>Finger Tapping Test</i><br>rechts<br>(in Klicks/ 30 Sekunden) | 55,77      | 7,07               | 41,63              | 69,91             |
| <i>Finger Tapping Test</i><br>links<br>(in Klicks/ 30 Sekunden)  | 50,83      | 8,58               | 33,67              | 67,99             |
| <i>Stroop Color Test</i><br>(in Sekunden)                        | 95,85      | 24,58              | 46,69              | 145,01            |

Dargestellt ist der Mittelwert, die Standardabweichung, die Ober- und Untergrenze der Testergebnisse der Kontrollgruppe in Klicks/ 30 Sekunden bzw. in Sekunden für den *Finger Tapping Test* und den *Stroop Color Test*.

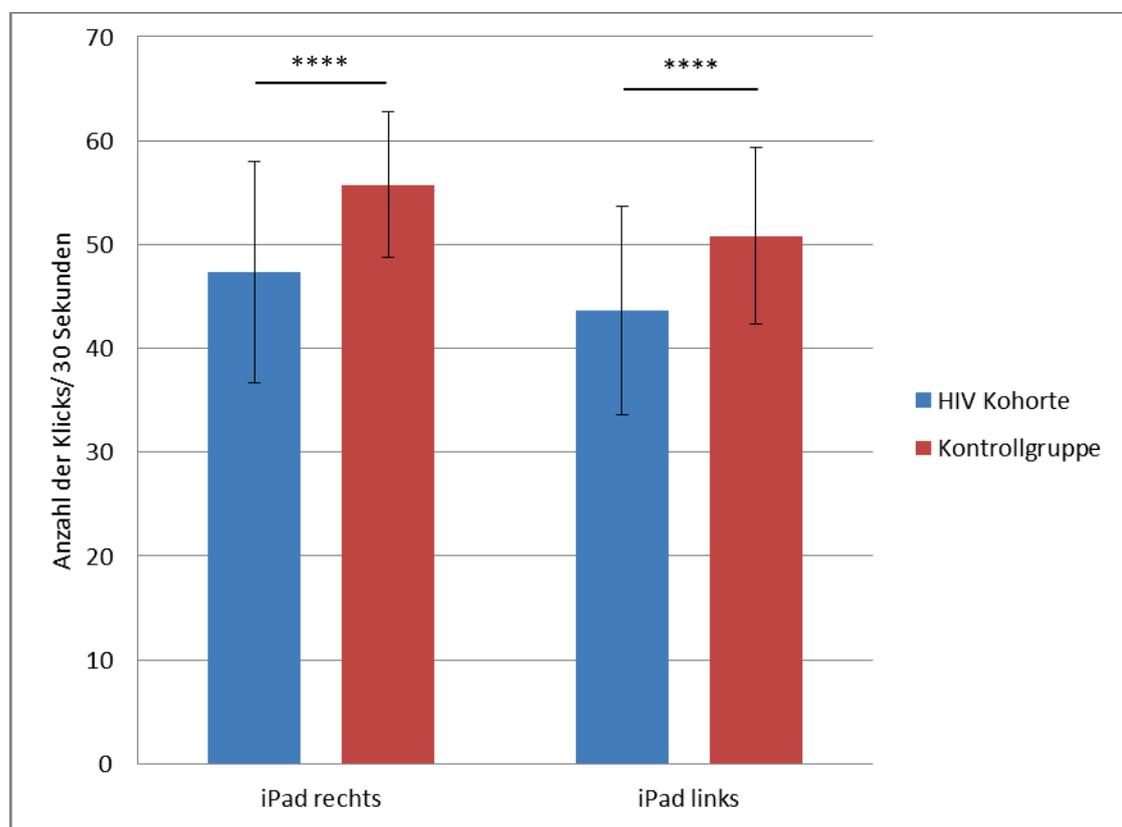
Als pathologisch gilt ein Testergebnis des *Finger Tapping Tests*, wenn es die Untergrenze der Testergebnisse der Kontrollgruppe unterschreitet. Bei dem *Stroop Color Test* ist ein Testergebnis oberhalb der Obergrenze der Testergebnisse der Kontrollgruppe pathologisch.

Die Ergebnisse des TMT 1 + 2 und des *Digit Symbol Tests* richten sich nach den Prozenträngen wie bei den klassischen Tests.

## 4.2 Vergleich der Ergebnisse der *iPad*-Tests zwischen den verschiedenen Kohorten

### 4.2.1 *Finger Tapping Test*

In der folgenden Grafik werden die Ergebnisse der HIV-positiven Kohorte bei dem *Finger Tapping Test* auf dem *iPad* mit den Ergebnissen der Kontrollgruppe verglichen.



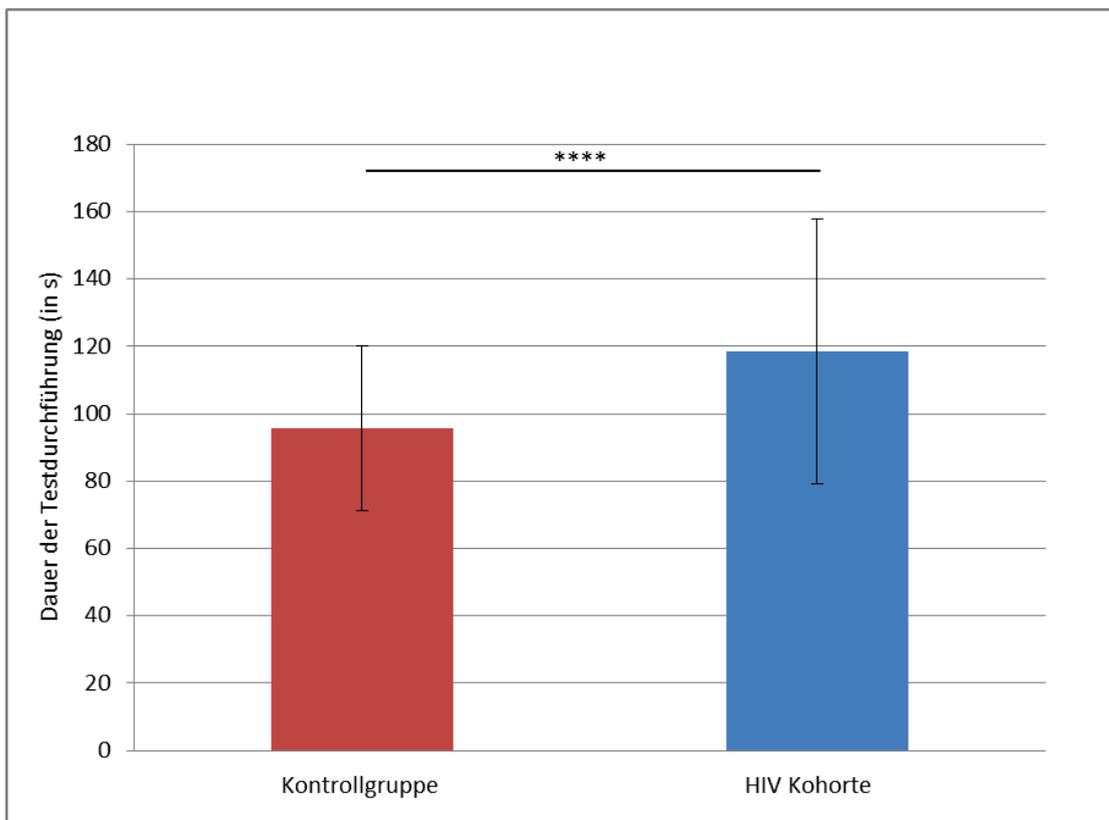
**Abb. 9: *Finger Tapping Test*.** Dargestellt sind die Testergebnisse des *Finger Tapping Tests* auf dem *iPad* gemessen an der Anzahl an Klicks/ 30 Sekunden in der HIV-Kohorte und der Kontrollgruppe.

Dieser Abbildung ist zu entnehmen, dass die Kohorte der HIV-Infizierten sowohl mit der rechten als auch der linken Hand deutlich weniger Klicks in 30 Sekunden tätigt als die Kontrollgruppe. Der Mittelwert in der Kontrollgruppe beträgt 55,77 +/- 7,03 Klicks in 30 Sekunden für die rechte und 50,83 +/- 8,54 für die linke Hand. In der HIV-

Kohorte beträgt der Mittelwert 47,33 +/-10,70 Klicks in 30 Sekunden für die rechte und 43,62 +/- 10,03 für die linke Hand. Es besteht ein signifikanter Unterschied für beide Hände zwischen den beiden Kohorten ( $p < 0,0001$ \*\*\*\*).

#### 4.2.2 Stroop Color Test

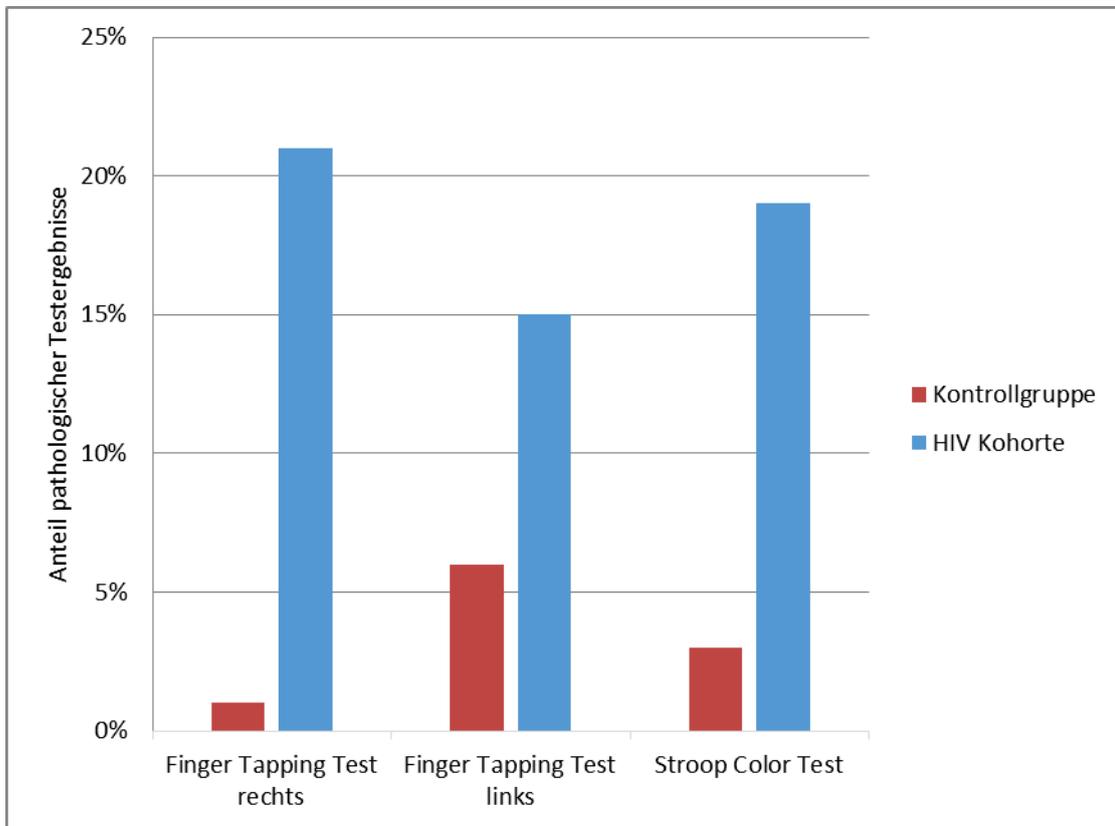
In der folgenden Abbildung sind die Ergebnisse des *Stroop Color Tests* auf dem *iPad* in der HIV-positiven Kohorte und der Kontrollgruppe gegenübergestellt.



**Abb. 10: Digital durchgeführter Stroop Color Test.** Dargestellt sind die Testergebnisse des digitalen *Stroop Color Tests* gemessen an der Testdauer in Sekunden in der HIV-Kohorte und der Kontrollgruppe.

Der Mittelwert in der Kontrollgruppe beträgt 95,85 +/- 24,46 Sekunden. Es zeigt sich ein signifikanter Unterschied zur HIV Kohorte ( $p < 0,0001$  \*\*\*\*) mit einem Mittelwert von 118,38 +/- 39,28 Sekunden.

#### 4.2.3 Prozentualer Anteil pathologischer Ergebnisse in der HIV Kohorte und der Kontrollgruppe



**Abb. 11: Prozentualer Anteil pathologischer iPad-Testergebnisse für den Stroop Color Test und den Finger Tapping Test in der HIV-Kohorte und der Kontrollgruppe.**

Dieser Grafik ist zu entnehmen, dass die HIV-positive Kohorte sowohl bei dem Stroop Color Test als auch bei dem Finger Tapping Test prozentual mehr pathologische Ergebnisse zeigte. Bei dem Finger Tapping Test lieferten mit der linken Hand 15%, mit der rechten Hand 20,6% und bei dem Stroop Color Test 19% der HIV-Kohorte pathologische Testergebnisse. In der Kontrollgruppe waren bei dem Finger Tapping Test rechts 1,1%, links 6,7% und bei dem Stroop Color Test 3% der Testergebnisse pathologisch.

### 4.3 Validität

Es erfolgte eine Überprüfung der Validität anhand der Sensitivität und Spezifität der *iPad*-Tests. Die Werte sind in folgender Tabelle dargestellt:

**Tabelle 13: Sensitivität und Spezifität der *iPad*-Tests**

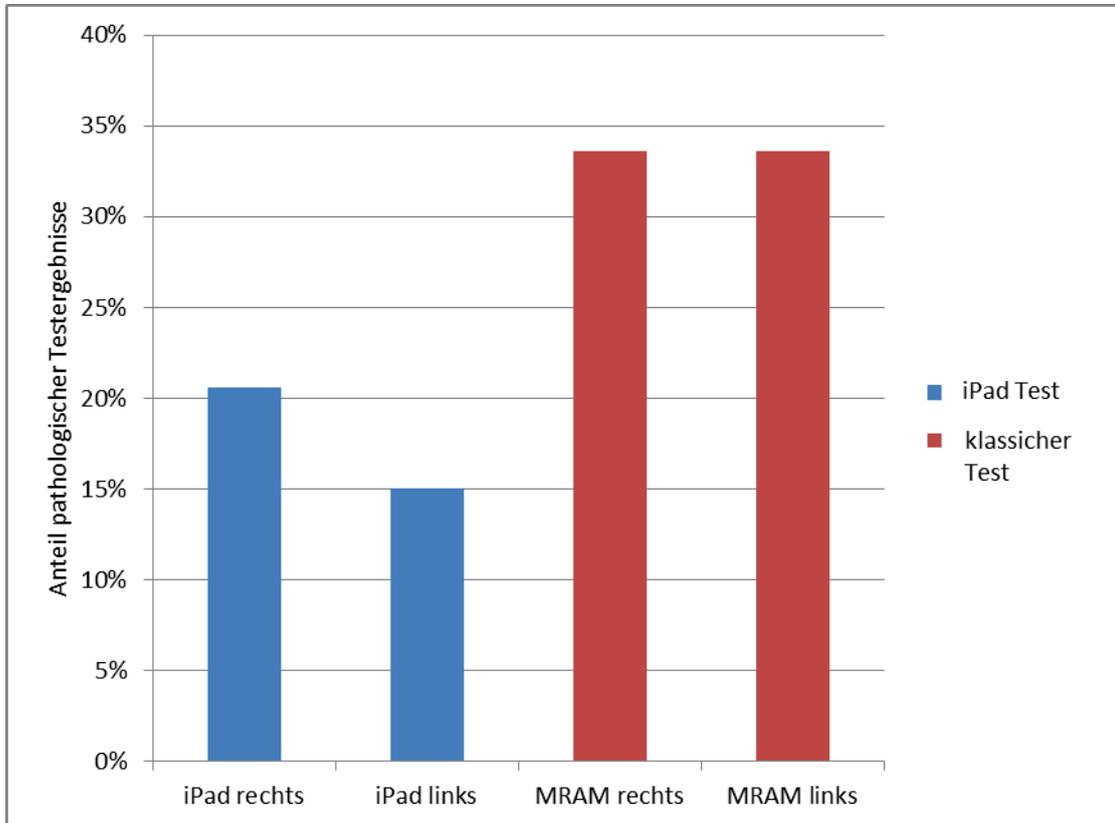
| Test ↓                            | Sensitivität | Spezifität |
|-----------------------------------|--------------|------------|
| TMT1                              | 50%          | 93,98%     |
| TMT2                              | 50%          | 97,65%     |
| <i>Digit Symbol Test</i>          | 100%         | 92,21%     |
| <i>Stroop Color Test</i>          | 90,77%       | 80%        |
| <i>Finger Tapping Test</i> rechts | 77,8%        | 87,5%      |
| <i>Finger Tapping Test</i> links  | 74,29%       | 93,3%      |

Dargestellt ist die Sensitivität und die Spezifität für alle digitalen Tests, angegeben in %.

Dieser Darstellung ist zu entnehmen, dass sowohl der *Digit Symbol Test* (100%), der *Finger Tapping Test* (rechts 77,8%, links 74,29%), als auch der *Stroop Color Test* (90,77%) eine hohe Sensitivität aufweisen. Dies bedeutet, dass bei einem hohen Prozentsatz erkrankter Patienten die jeweilige Krankheit durch die Anwendung des Tests tatsächlich erkannt wird. TMT 1 und 2 müssen mit 50 % als nicht sehr sensitiv angesehen werden. Betrachtet man nun die Spezifität der Tests finden sich gute Ergebnisse: Die Wahrscheinlichkeit, dass tatsächlich Gesunde, die nicht an der betreffenden Erkrankung leiden, in den übrigen Test auch als gesund erkannt werden, liegt bei allen Tests bis auf den *Stroop Color Test* mit 80% und dem *Finger Tapping Test* rechts mit 87,5% bei  $\geq 90$  %.

## 4.4 Vergleich der Testmethoden Papier vs. *iPad* bei den HIV-Patienten

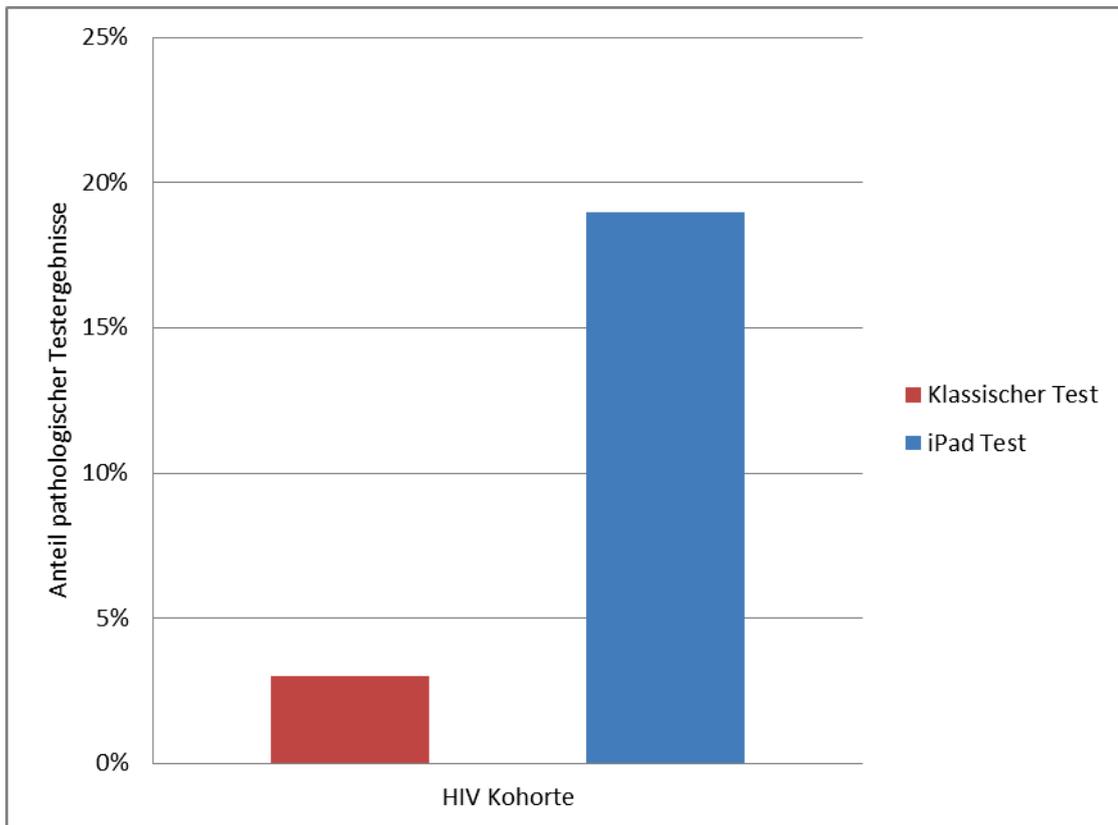
### 4.4.1 MRAM/ *Finger Tapping Test*



**Abb. 12: Prozentualer Anteil pathologischer Testergebnisse für den *Finger Tapping iPad Test* vs. MRAM in der HIV-Kohorte.**

Hier stellt sich die digitale Testmethode als weniger sensitiv zur Detektion von Einschränkungen der Feinmotorik im Vergleich zur Messung mit einem Akzelerometer heraus: Während auf dem *iPad* bei nur 20,6 % mit der rechten Hand und bei 15 % mit der linken Hand pathologische Ergebnisse registriert wurden, zeigten sich bei der Messung mit dem Akzelerometer Pathologien bei 33,6% sowohl mit der rechten als auch mit der linken Hand.

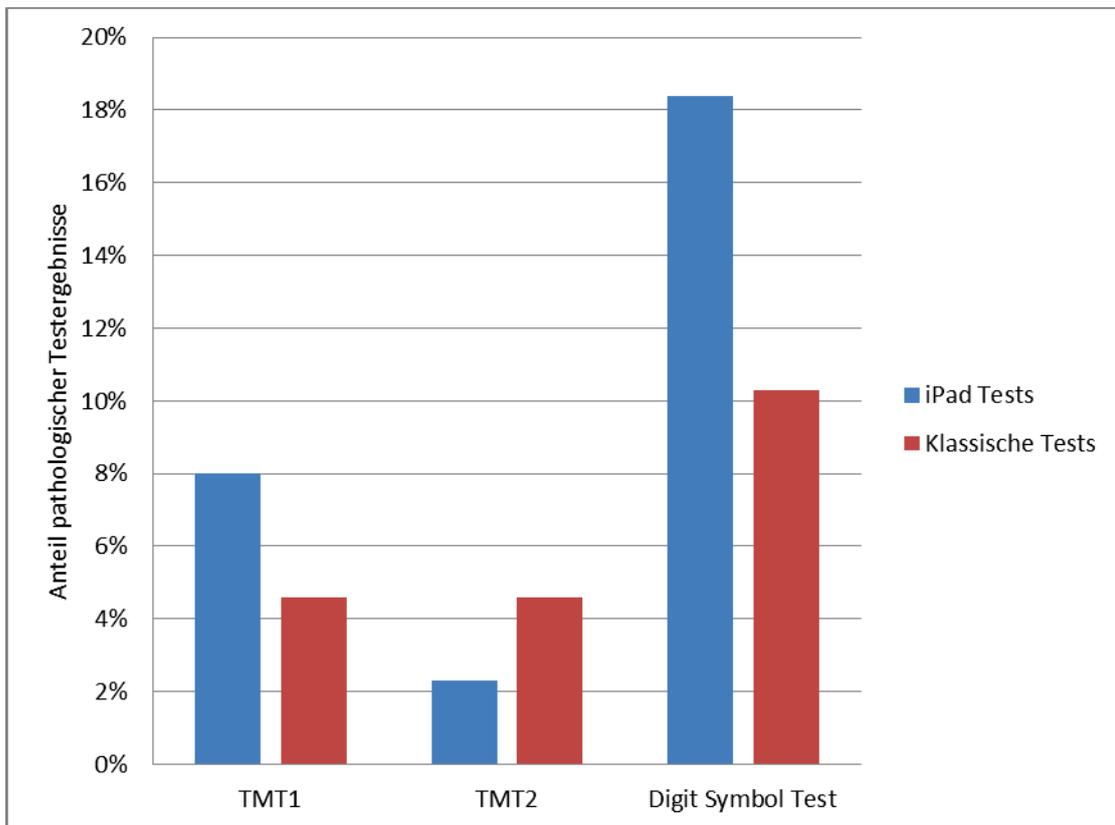
#### 4.4.2 Stroop Color Test



**Abb. 13: Prozentualer Anteil pathologischer Testergebnisse des *Stroop Color iPad Tests* vs. Papiertest in der HIV-Kohorte.**

Aus dieser Darstellung lässt sich schließen, dass das *iPad* in der HIV-Kohorte mehr pathologische Ergebnisse detektiert als das klassische Testverfahren (19% *iPad* vs. 3% Papierform). Das ergibt einen Unterschied von 16%.

#### 4.4.3 TMTs und *Digit Symbol Test*



**Abb. 14: Prozentualer Anteil pathologischer Testergebnisse *iPad* vs. Papier in der HIV-Kohorte.**

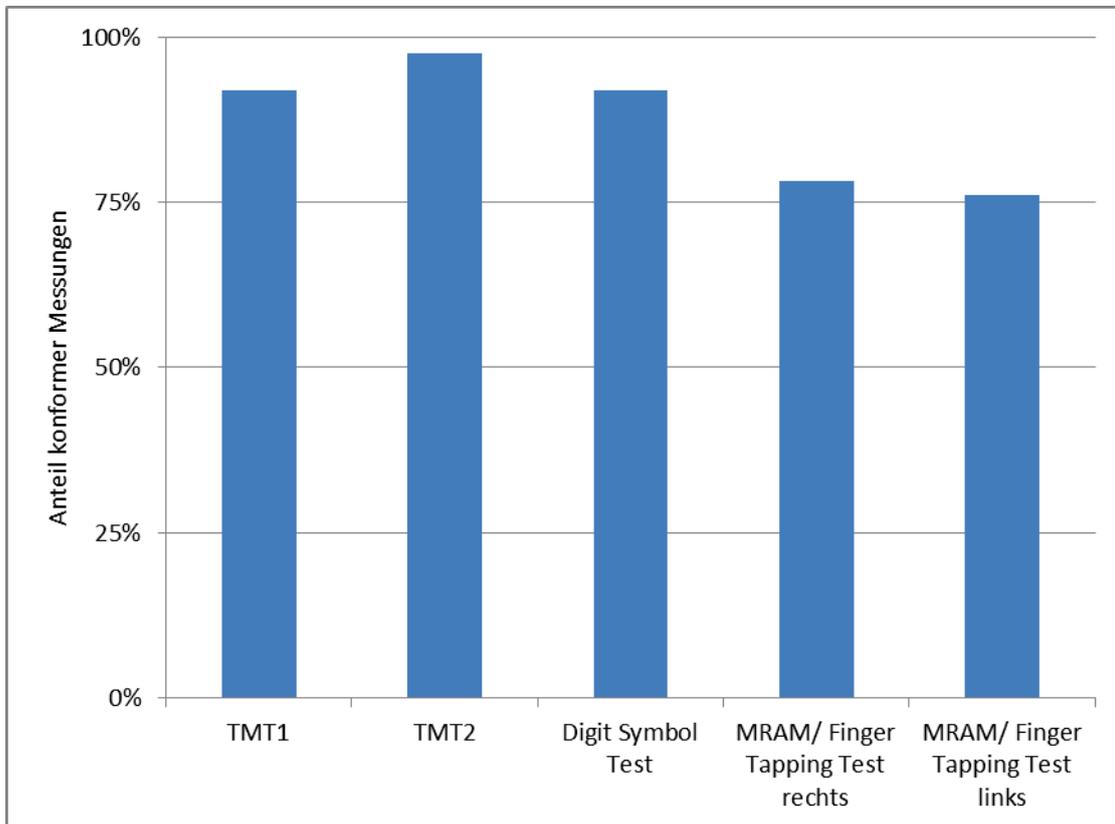
Bei dem *Trail Making Test* 1 liegt der prozentuale Anteil an pathologischen Ergebnissen auf dem *iPad* bei 8 % und auf dem Papier bei 4,6 %.

Bei dem *Trail Making Test* 2 liegt er bei den klassischen Tests höher (4,6 %) als bei dem digitalen Test (2,3 %).

Betrachtet man die Ergebnisse des *Digit Symbol Tests*, findet man einen Diskrepanz zwischen dem *iPad*-Test und dem klassischen Test: Auf dem *iPad* ergaben sich 18,4 % pathologische Ergebnisse, während bei den schriftlichen Tests nur 10,3 % auffällig waren.

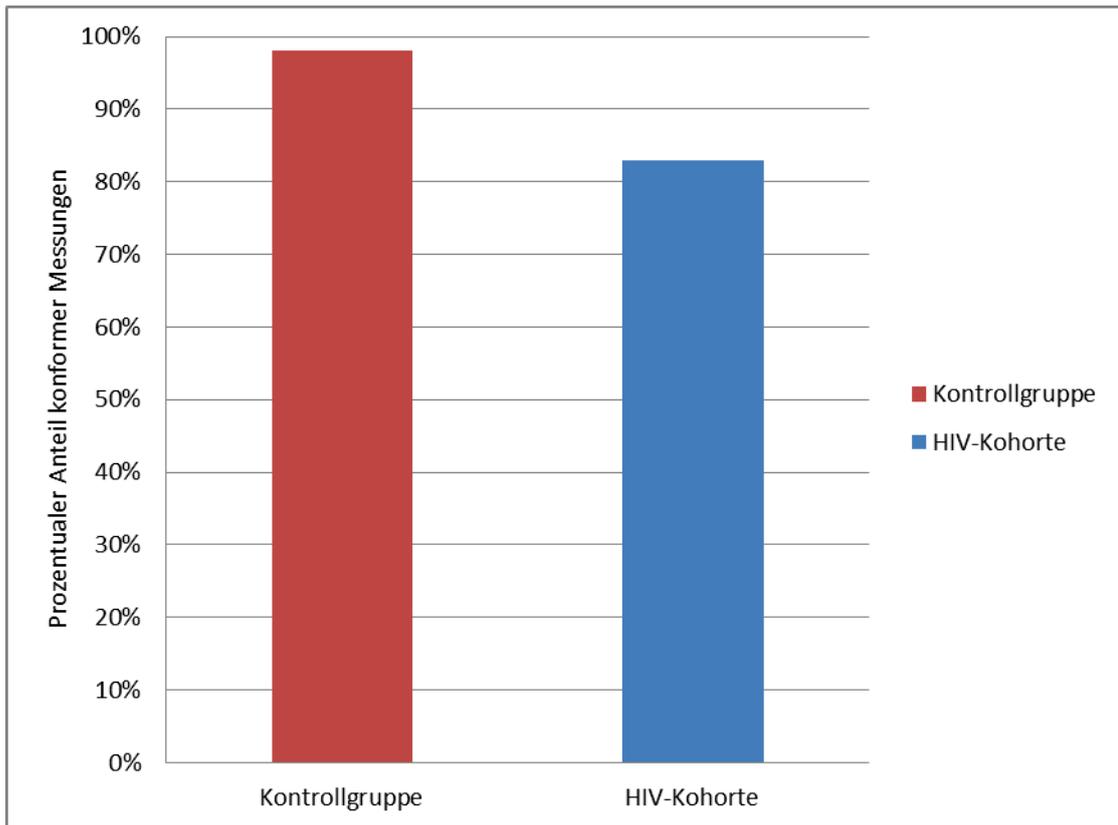
#### 4.4.4 Konformität der Ergebnisse

Zur weiteren Überprüfung wurden alle *iPad*-Tests auf Konformität mit den Ergebnissen der klassischen Testverfahren untersucht. Dabei wurde nach pathologisch und nicht pathologisch unterschieden. Sind die Testergebnisse beider Verfahren entweder beide pathologisch oder beide nicht pathologisch gelten die Ergebnisse als konform.



**Abb. 15: Prozentualer Anteil konformer Messungen auf dem *iPad* und bei den klassischen Testverfahren für MRAM/ *Finger Tapping Test*, TMT1 + 2, *Digit Symbol Test*.**

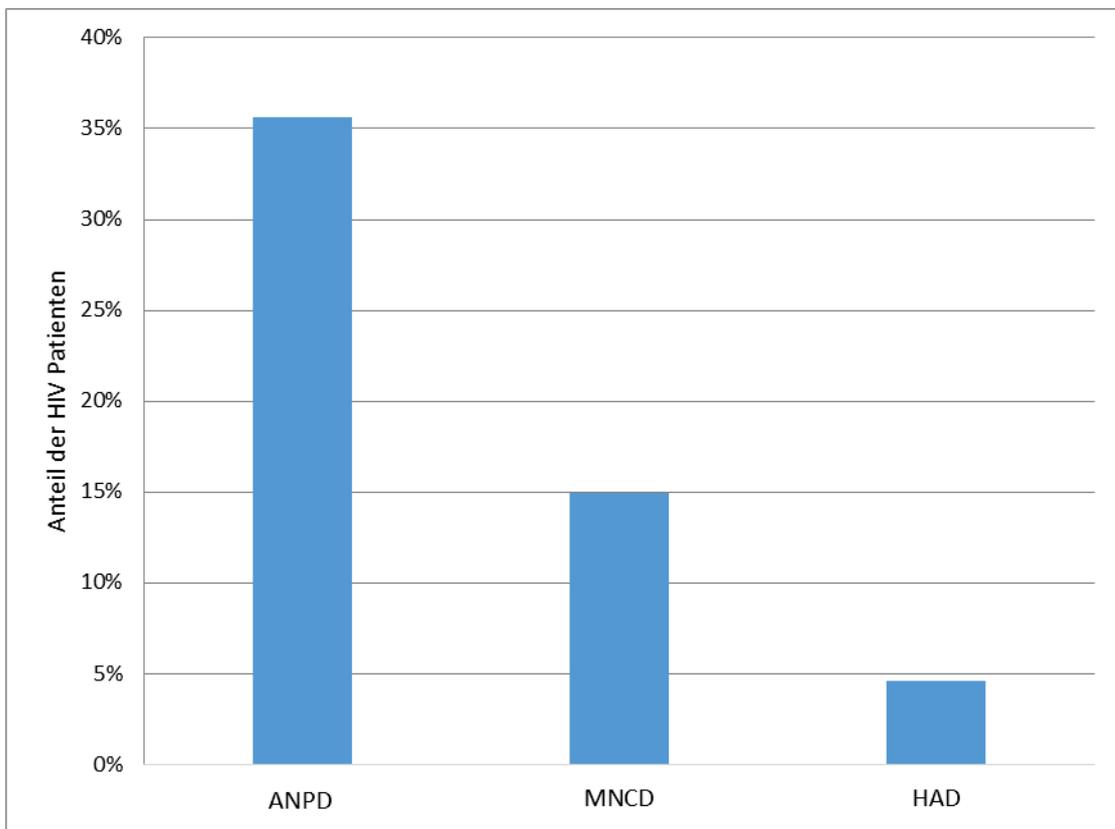
Die Ergebnisse beider Testformen des TMT1 sind zu 92%, die des TMT2 zu 97,6%, die des *Digit Symbol Tests* zu 91,9%, die des *Finger Tapping Tests* links zu 78,2% und die des *Finger Tapping Tests* rechts zu 76,1% konform.



**Abb. 16: Prozentualer Anteil konformer Messungen des *Stroop Color Tests* auf dem *iPad* und in Papierform für beide Kohorten.**

Es konnte gezeigt werden, dass die Testergebnisse in der gesunden Kohorte zu 98 % und in der HIV-Kohorte zu ca. 83% konform sind.

## 4.5 Demenzstadien



**Abbildung 17: Inzidenzen der Demenzstadien.**

In dieser Abbildung sind die Inzidenzen der einzelnen „HAND“-Stadien in der HIV-positiven Kohorte dargestellt. Die Erhebung des Stadiums erfolgte nicht anhand der *iPad*-Tests, sondern mithilfe der ausführlichen Testreihe. Es ist zu sehen, dass sich der Großteil der HIV-Patienten, die an beiden Testreihen teilgenommen haben, im ersten Stadium von „HAND“ (ANPD) befanden (35,63%). 14,94% der Patienten befanden sich im MNCD-Stadium. Den kleinsten Anteil machten die Patienten im HAD-Stadium aus (4,6%). Es ist zu beachten, dass es sich hier um eine geringe Fallzahl handelt. Um eine genauere Aussage treffen zu können, sollten eine größere Patientenzahl untersucht werden.

## 4.6 Alterseffekt

Weiterhin ist untersucht worden, ob das Alter Einfluss auf die Ergebnisse der digitalen Testmethode hat. Die Hypothese, dass jungen Leuten die digitale Testdurchführung leichter fällt als älteren, ist überprüft worden. Dazu sind beide Kohorten, die HIV-

Patienten sowie die Kontrollgruppe, in zwei Gruppen unterteilt worden:  $\geq 50$  und  $< 50$  Jahre. Das Ergebnis dieser Untersuchung ist in folgender Tabelle dargestellt:

**Tabelle 14: Einfluss des Alters auf die Ergebnisse der digitalen Tests**

| Test                                    | p-Wert | Signifikanz |
|---|--------|-------------|
| <i>Stroop Color Test</i>                |        |             |
| - Kontrollgruppe                        | 0,4171 | Nein        |
| - HIV-Kohorte                           | 0,0374 | Ja*         |
| TMT1 HIV-Kohorte                        | 0,3314 | nein        |
| TMT2 HIV-Kohorte                        | 0,3123 | nein        |
| <i>Digit Symbol Test</i><br>HIV-Kohorte | 0,2384 | nein        |
| <i>Finger Tapping Test rechts</i>       |        |             |
| - Kontrollgruppe                        | 0,3682 | nein        |
| - HIV-Kohorte                           | 0,0496 | Ja*         |
| <i>Finger Tapping Test links</i>        |        |             |
| - Kontrollgruppe                        | 0,3072 | nein        |
| - HIV-Kohorte                           | 0,0740 | nein        |

Dargestellt ist der Einfluss des Alters auf die Testergebnisse aller digitalen Tests anhand des p-Wertes. Ein p-Wert  $< 0,05^*$  gilt als signifikant.

Bei den meisten Tests gibt es keinen signifikanten Unterschied zwischen den  $\geq 50$ - und den  $< 50$ -Jährigen sowohl in der HIV-Kohorte als auch in der Kontrollgruppe. Lediglich bei dem *Finger Tapping Test rechts* und bei dem *Stroop Color Test* zeigte sich ein signifikanter Unterschied in der HIV-Kohorte ( $p < 0,05^*$ ).

## 5 Diskussion

Trotz des großen Fortschritts in der Therapie der HIV-Erkrankung und der dadurch verbesserten Lebenserwartung stellt die Beteiligung des zentralen Nervensystems nach wie vor ein großes Problem dar. Insgesamt beträgt die Prävalenz der HIV-assoziierten neurokognitiven Störungen ca. 50-60% (Heaton et al., 2010). Während die Inzidenz der schweren Form von „HAND“, der HAD, durch die Einführung der cART stark gesenkt werden konnte, ist die Prävalenz der leichteren Formen, MNCD und ANPD, hingegen stetig gestiegen (McArthur, 2004; Heaton et al., 2010; Heaton et al., 2011). Eine Beeinträchtigung der neurokognitiven Funktionen auch in ihren leichten Formen ist mit verkürzter Lebenserwartung (Tozzi et al., 2007), Schwierigkeiten bei der Bewältigung komplexer Alltags-Aufgaben (Berger and Brew, 2005; Farinpour et al., 2003; Garvey et al., 2009) und geringerer Lebensqualität (Tozzi et al., 2007) assoziiert. Weiterhin kommt es häufiger zu Schwierigkeiten bei der Aufrechterhaltung eines Arbeitsverhältnisses (Tozzi et al., 2007), schlechterer Adhärenz und herabgesetzter Fahrtüchtigkeit (Marcotte et al., 2004). Daher ist es sinnvoll, eine *Screening*-Methode zu entwickeln, die eine frühzeitige Diagnose von „HAND“ ermöglicht, um diese sofort behandeln zu können (Mind Exchange Working Group, 2013; Cysique et al., 2006) und somit ein Fortschreiten der Erkrankung einzudämmen.

Die klassische Testserie, wie sie auch in der HIV-Ambulanz der Uniklinik Düsseldorf seit 1987 durchgeführt wird, beinhaltet viele etablierte neuropsychologische Tests zur Untersuchung kognitiver Defizite bei HIV-Infizierten. Doch dauert diese Testserie ca. 45 Minuten und kann nur von erfahrenen Untersuchern in den dafür spezialisierten Zentren durchgeführt werden. Damit ist der zeitliche Rahmen für eine Routine-Untersuchung überschritten.

In der vorliegenden Arbeit wurde eine Kurztestbatterie auf einem *iPad* („*MyNeuro*“) geprüft. Es wurde eine Auswahl aus der bereits etablierten neuropsychologischen Testreihe getroffen: die Patienten haben diese Tests sowohl in digitaler Form als auch in klassischer Papierform durchgeführt. Neben der Evaluation der Kurztestreihe bezüglich der Detektion kognitiver Störungen wurden die Testergebnisse auf ihre Konformität mit den Ergebnissen der ausführlichen, klassischen Testserie hin überprüft. Desweiteren wurde ein Vergleich der digitalen und der klassischen Testdurchführung in Papierform durchgeführt.

Bei dem Vergleich der verschiedenen Testmethoden zeigten sich folgende Ergebnisse: Die digitale Methode birgt vor allem den Vorteil der Zeitersparnis. Die Durchführung der digitalen Tests dauert ca. 10 Minuten, die ausführliche Testdurchführung min. 45 Minuten. Auch die automatische Auswertung der digitalen Tests durch das *iPad* spart Zeit. Zudem ist durch die potentielle ubiquitäre Verfügbarkeit ein verbesserter Zugang zum Patientenkollektiv möglich und erspart den Patienten lange Anreisewege zu spezialisierten Zentren.

Diese Art der Testdurchführung ist zudem auf gute Resonanz gestoßen. In der heutigen Zeit, die durch technischen Fortschritt und Digitalisierung geprägt ist, ist diese Art der Testdurchführung als modern, praktisch und innovativ empfunden worden.

Als nachteilig gilt bei dieser Methode das intermittierende Auftreten von technischen Problemen im Umgang mit dem *iPad* und der Bedienelemente. Dies kam gerade bei älteren Patienten zum Tragen, ohne dass dies aber einen signifikanten Einfluss auf die Testergebnisse hatte.

Ein weiterer Nachteil der *iPad*-Testmethode bestand in dem Kostenfaktor. Nicht nur die Anschaffung der *iPads* ist kostenintensiv, auch die Wartung solcher Geräte und eventuelle Reparaturen sind sehr kostspielig. Die Anschaffungskosten für die klassischen Tests sind deutlich geringer.

Neben dem Vergleich der verschiedenen Methoden der Testdurchführung ist allerdings vorrangig das Ergebnis dieser Tests von Bedeutung.

Bei dem Vergleich der Ergebnisse der klassischen und der digitalen Tests zeigte sich, dass die Messung der MRAM und der *Finger Tapping Test* zu 76,1%, der TMT1 zu 92%, der TMT2 zu 97,6%, der *Stroop Color Test* zu 83% und der *Digit Symbol Test* zu 91,9% konforme Ergebnisse lieferte. Der prozentuale Anteil an pathologischen Testergebnissen war für alle Tests mit einem maximalen Unterschied von 18,6% (*Finger Tapping Test*/ MRAM links), gefolgt von 16% bei dem *Stroop Color Test* und 13% bei dem *Finger Tapping Test* rechts für der digitale und die Papierform vergleichbar (< 10% Unterschied). Dies spricht für eine Gleichwertigkeit der digitalen gegenüber der klassischen Testergebnisse. Der Unterschied zwischen dem *Finger-Tapping-Test* und der Akzelerometerform ist durch die größere Komplexität des Akzelerometermodells zu erklären.

Desweiteren konnte für den *Stroop Color Test* und den *Finger Tapping Test* ein hoch signifikanter Unterschied zwischen der HIV-Kohorte und der Kontrollgruppe nachgewiesen werden ( $p < 0,0001^{****}$ ). Daraus lässt sich schließen, dass sich die digitale Testdurchführung durchaus zur Überprüfung der neurologischen Funktionen bei HIV-Positiven eignet.

Vergleicht man nun „*MyNeuro*“ mit anderen digitalen Untersuchungsmethoden, stößt man auf folgende Ergebnisse:

In den USA ist im Jahre 2011 an der *University of Michigan im Alzheimer's Disease Research Center (MADRC)* bereits eine digitale Testreihe (*CogState*) an 60 Demenz-Patienten durchgeführt worden. Das Patientenkollektiv bestand aus Patienten mit *mild neurocognitive impairment (MNI)*, aber auch mit einer klassischen Alzheimer- und einer Lewy-Body-Demenz (Hammers et al., 2012). Es ist untersucht worden, ob sich diese digitale, kürzere Testreihe bestehend aus acht Tests zu Gedächtnisleistung, Lernen und Reaktionszeit als Untersuchungsmethode für eine Demenz eignet. Wie in vielen anderen Studien auch, erwies sich diese Methode als für die Detektion einer Demenz (Validität: 81,1%, positiv prädiktiver Wert: 81%), nicht aber zur Unterscheidung der Demenzformen oder -stadien geeignet (Spezifität: nur 69,9%) (Hammers et al., 2011; Hammers et al., 2012). Auch Cysique et al. konnte 2006 schon mit *CogState*, einer ähnlichen Testzusammensetzung wie der in dieser Arbeit geprüften eine hohe Sensitivität von 81,1%, einen positiv prädiktiven Wert von 69,9% und eine Spezifität von 81% nachweisen (Cysique et al., 2006).

Cysique et al. postulierten 2010 einen Screening-Algorithmus, der aus standardisierten neuropsychologischen Testverfahren und der Erhebung einiger klinischer Parameter besteht: dazu gehören die Angabe des Alters, der aktuellen  $CD4^+$ -Zellzahl, der Dauer der aktuellen medikamentösen HIV-Therapie und der HIV-assoziierten Erkrankungen. Mit einer Sensitivität von 78% und einer Spezifität von 70% wurde dieser Algorithmus für die Identifikation HIV-infizierter Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung und einem Risiko für HAND, die eine weiterführende, ausführliche neurologische Untersuchung benötigen, empfohlen. Vergleicht man dieses Modell mit dem vorliegenden finden sich sehr viele Gemeinsamkeiten. Dennoch müssen weitere größere, internationale Studien angeschlossen werden, um die Generalisierbarkeit dieses Algorithmus zu überprüfen (Cysique et al., 2010).

Ein weiteres Beispiel für eine digitale Testmethode ist die CANTAB (*Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery*), die 2002 mit 129 HIV-positiven Patienten zusätzlich zu weiteren Tests zur Beurteilung der Entwicklung der neuropsychologischen Leistung und von Depressionen durchgeführt worden ist (Gibbie et al., 2006). Die 22 Tests der CANTAB untersuchen verschiedene kognitive Bereiche wie Gedächtnis, exekutive Funktionen, Aufmerksamkeit, Reaktionszeit, Entscheidungsfähigkeit und hat sich auch bei M. Parkinson und M. Alzheimer als neuropsychologisches Testmodell durchgesetzt (Sahakian et al., 1988; Owen et al., 1992). Allerdings eignet sich diese Testreihe nicht als Kurzuntersuchung; dafür ist sie zu umfangreich und zeitintensiv.

Eine gute Sensitivität gegenüber der leichten Form von „HAND“, eine Schwachstelle vieler anderer Testmethoden, konnte das *Computer Assessment of Mild Cognitive Impairment* (CAMCI) verzeichnen. Dabei handelt es sich um ein Computer-basiertes Testverfahren für kognitive Fähigkeiten, das 2011 in den USA entwickelt worden ist (Becker et al., 2011). In einer Kohorte von 59 freiwilligen HIV-Positiven konnte eine MNCD mit einer Sensitivität von 72%, Spezifität von 97% und einem positiv prädiktivem Wert von 93% nachgewiesen werden. Zudem zeigte sich eine Stabilität der Werte über 24 Wochen. Bei diesem Test ist ebenfalls eine Auswahl an neuropsychologischen Tests getroffen worden, die die Bereiche Exekutivfunktionen, Arbeitsgedächtnis, Aufmerksamkeit sowie visuelles und verbales Gedächtnis betreffen. Allerdings ist dieses Verfahren wesentlich umfangreicher (14 Tests) als die vorherige Batterie. Außerdem spart es sicherlich keine Zeit im Vergleich zu klassischen Testserien.

CalCAP (*California Computerized Assessment Package*) ist ein Computerprogramm, das für eine standardisierte Messung von Reaktionszeit und Informationsverarbeitung entwickelt wurde. Es wurde ebenfalls in einigen aktuellen Studien benutzt (Sacktor NC, 2005; Smith CA, 2003).

Bei der Betrachtung, welche Tests als Bestandteil einer Kurztestung die höchste Sensitivität, Spezifität und Validität aufweisen, zeigt sich ein differenziertes Bild:

Beispielsweise belegen viele Studien, dass sich die HIV-Demenz-Skala bzw. die internationale HIV-Demenz-Skala (IHDS) als Kurztestung eignet. Allerdings ist ihre Aussagekraft bezogen auf die leichten Formen von „HAND“ stark eingeschränkt (Zipursky et al., 2013; Skinner et al., 2009). Dennoch werden diese Skalen derzeit als

sensitivste Detektionstests für neurologische Beeinträchtigungen angesehen (Kamminga et al., 2013). In einer Studie von Chalernchai et al. wurde zusätzlich zur IHDS der Trail Making Test A durchgeführt, wodurch sich sowohl Sensitivität als auch Spezifität für „HAND“ deutlich erhöhen ließen (Chalermchai et al., 2013). Andere Forscher beschrieben die Kombination von Hopkins Verbal Learning Test-Revised (HVLT-R) und dem *Grooved Pegboard Test* der nicht dominanten Hand (PND) oder von HVLT-R und dem WAIS-III *Digit Symbol Test* (DS) als sensitivste Methode zur Detektion von „HAND“ im Vergleich zur HDS (Carey et al., 2004). Moore et al. konnten mit dem *Stroop Color Test* + HVLT-R eine Sensitivität von 73% und eine Spezifität von 83% für „HAND“ verzeichnen. Fügt man den *Paced Auditory Serial Addition Test* hinzu, steigt die Sensitivität auf 86% und die Spezifität auf 75%. Zieht man den *Action Fluency Test* hinzu, liegt die Sensitivität sogar bei 86%, die Spezifität bei 87% (Moore et al., 2012). Dass ein Test zur Überprüfung der exekutiven Funktionen in einer Kurztestung enthalten sein sollte, in unserem Fall TMT B, stellten Joska et al. fest (Joska et al., 2011). Diese Ergebnisse lassen sich auf die vorliegenden Ergebnisse aufgrund der Verwendung derselben Tests (TMTA, TMT B, *Digit Symbol*, *Stroop Color*) übertragen.

In der vorliegenden Untersuchung konnten wir in allen Tests bis auf den TMT eine hohe Sensitivität nachweisen (*Digit Symbol Test* 100%, *Stroop Color Test* ca. 91%, *Finger Tapping Test* ca. 74 (links) bzw. ca. 78% (rechts)). Auch die Spezifität der Ergebnisse lagen bei allen Tests bis auf den *Stroop Color Test* mit 80% und den *Finger Tapping Test* rechts mit ca. 88% sogar über 90% (*Finger Tapping Test* links ca. 98%, TMT1 94%, TMT2 98%, *Digit Symbol Test* 92%). Aus diesen Ergebnissen lässt sich schließen, dass diese Kurztestreihe pathologische Ergebnisse vergleichbar gut detektiert wie die klassischen Testverfahren. Eine Einteilung in die verschiedenen Formen von „HAND“ ist anhand dieser Testreihe nicht möglich. Allerdings befanden sich 35,63% der HIV-Patienten, die beide Testreihen, durchgeführt haben, im ANPD-Stadium. Das legt nahe, dass in unserer Testreihe auch Patienten im ANPD-Stadium als beeinträchtigt erkannt worden sind – eine Schwäche vieler anderer Screening-Methoden wie oben bereits beschrieben.

Festzuhalten ist, dass „*MyNeuro*“ als Kurztestung angewendet werden soll, der eine ausführliche neuropsychologische Untersuchung angeschlossen wird. Die neurokognitiven Tests müssen außerdem im Zusammenhang mit der klinischen

Präsentation der Patienten betrachtet werden. Denn wie bei jeder Untersuchung besteht sonst die Gefahr, die Prävalenz von „HAND“ zu unterschätzen, da gerade die Sensitivität für die leichten Formen eingeschränkt ist (Mind Exchange Working Group, 2013).

## 6 Schlussfolgerung

Zusammenfassend kann „*MyNeuro*“ als verlässliche Kurz-Diagnostik zur Erkennung kognitiver Beeinträchtigungen bei HIV-Patienten angesehen werden und stellt eine praktische, innovative und moderne Alternative zu den klassischen Tests dar. Vor allem die schnelle Verfügbarkeit und die enorme Zeitersparnis bringen einen großen Vorteil mit sich.

Somit kann man davon ausgehen, dass „*MyNeuro*“ großes Potential für eine Anwendung im klinischen Alltag hat.

## 7 Literatur

- Albert, S.M., Weber, C.M., Todak, G., Polanco, C., Clouse, R., McElhiney, M., Rabkin, J., Stern, Y., Marder, K., 1999. An Observed Performance Test of Medication Management Ability in HIV: Relation to Neuropsychological Status and Medication Adherence Outcomes. *AIDS Behav.* 3, 121–128.  
doi:10.1023/A:1025483806464
- 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, 1789–1799. doi:10.1212/01.WNL.0000287431.88658.8b
- Barré-Sinoussi, F., Chermann, J.C., Rey, F., Nugeyre, M.T., Chamaret, S., Gruest, J., Dauguet, C., Axler-Blin, C., Vézinet-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, 868–871.
- Becker, J.T., Dew, M.A., Aizenstein, H.J., Lopez, O.L., Morrow, L., Saxton, J., 2011. Concurrent validity of a computer-based cognitive screening tool for use in adults with HIV disease. *AIDS Patient Care STDs* 25, 351–357.  
doi:10.1089/apc.2011.0051
- Berger, J.R., Brew, B., 2005. An international screening tool for HIV dementia. *AIDS Lond. Engl.* 19, 2165–2166.
- Bour, S., Geleziunas, R., Wainberg, M.A., 1995. The human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) CD4 receptor and its central role in promotion of HIV-1 infection. *Microbiol. Rev.* 59, 63–93.

- Brew, B.J., 2004. Evidence for a change in AIDS dementia complex in the era of highly active antiretroviral therapy and the possibility of new forms of AIDS dementia complex. *AIDS Lond. Engl.* 18 Suppl 1, S75-78.
- Brew, B.J., Dore, G., 2000. Decreasing incidence of CNS AIDS defining events associated with antiretroviral therapy. *Neurology* 55, 1424.
- Brodthorn, H.R., Kamps, B.S., Gute, P., Knupp, B., Staszewski, S., Helm, E.B., 1997. Changing incidence of AIDS-defining illnesses in the era of antiretroviral combination therapy. *AIDS Lond. Engl.* 11, 1731–1738.
- Cameron, D.W., Heath-Chiozzi, M., Danner, S., Cohen, C., Kravcik, S., Maurath, C., Sun, E., Henry, D., Rode, R., Potthoff, A., Leonard, J., 1998. Randomised placebo-controlled trial of ritonavir in advanced HIV-1 disease. The Advanced HIV Disease Ritonavir Study Group. *Lancet* 351, 543–549.
- Canestri, A., Lescure, F.-X., Jaureguiberry, S., Moulignier, A., Amiel, C., Marcelin, A.G., Peytavin, G., Tubiana, R., Pialoux, G., Katlama, C., 2010. Discordance between cerebral spinal fluid and plasma HIV replication in patients with neurological symptoms who are receiving suppressive antiretroviral therapy. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* 50, 773–778.  
doi:10.1086/650538
- Carr, A., Law, M., Group, on behalf of the H.L.C.D.S., 2003. An Objective Lipodystrophy Severity Grading Scale Derived From the Lipodystrophy Case Definition Score. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 33, 571–576.
- Christian Hoffmann, Jürgen K. Rockstroh, 2014. *HIV Buch 2014/2015*.
- Chun, T.W., Stuyver, L., Mizell, S.B., Ehler, L.A., Mican, J.A., Baseler, M., Lloyd, A.L., Nowak, M.A., Fauci, A.S., 1997. Presence of an inducible HIV-1 latent

reservoir during highly active antiretroviral therapy. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 94, 13193–13197.

Clavel, F., Guyader, M., Guétard, D., Sallé, M., Montagnier, L., Alizon, M., 1986. Molecular cloning and polymorphism of the human immune deficiency virus type 2. *Nature* 324, 691–695. doi:10.1038/324691a0

Concorde: MRC/ANRS randomised double-blind controlled trial of immediate and deferred zidovudine in symptom-free HIV infection. Concorde Coordinating Committee, 1994. . *Lancet* 343, 871–881.

Cournaud, V., Formenty, P., Akoua-Koffi, C., Noe, R., Boesch, C., Delaporte, E., Peeters, M., 2003. Partial molecular characterization of two simian immunodeficiency viruses (SIV) from African colobids: SIVwrc from Western red colobus (*Piliocolobus badius*) and SIVolc from olive colobus (*Procolobus verus*). *J. Virol.* 77, 744–748.

Cysique, L.A., Murray, J.M., Dunbar, M., Jeyakumar, V., Brew, B.J., 2010. A screening algorithm for HIV-associated neurocognitive disorders. *HIV Med.* 11, 642–649. doi:10.1111/j.1468-1293.2010.00834.x

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, 342–348. doi:10.1212/WNL.0b013e3181ab2b3b

Cysique, L.A.J., Maruff, P., Darby, D., Brew, B.J., 2006. The assessment of cognitive function in advanced HIV-1 infection and AIDS dementia complex using a new computerised cognitive test battery. *Arch. Clin. Neuropsychol. Off. J. Natl. Acad. Neuropsychol.* 21, 185–194. doi:10.1016/j.acn.2005.07.011

- Delaugerre, C., Flandre, P., Chaix, M.L., Ghosn, J., Raffi, F., Dellamonica, P., Jaeger, H., Shürmann, D., Cohen-Codar, I., Ngo Van, P., Norton, M., Taburet, A.-M., Delfraissy, J.-F., Rouzioux, C., 2009. Protease Inhibitor Resistance Analysis in the MONARK Trial Comparing First-Line Lopinavir-Ritonavir Monotherapy to Lopinavir-Ritonavir plus Zidovudine and Lamivudine Triple Therapy. *Antimicrob. Agents Chemother.* 53, 2934–2939. doi:10.1128/AAC.01643-08
- 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, 1996. . *Lancet* 348, 283–291.
- Deng, H.K., Unutmaz, D., KewalRamani, V.N., Littman, D.R., 1997. Expression cloning of new receptors used by simian and human immunodeficiency viruses. *Nature* 388, 296–300. doi:10.1038/40894
- Desplats, P., Dumaop, W., Smith, D., Adame, A., Everall, I., Letendre, S., Ellis, R., Cherner, M., Grant, I., Masliah, E., 2013. Molecular and pathologic insights from latent HIV-1 infection in the human brain. *Neurology* 80, 1415–1423. doi:10.1212/WNL.0b013e31828c2e9e
- Dore, G.J., McDonald, A., Li, Y., Kaldor, J.M., Brew, B.J., National HIV Surveillance Committee, 2003. Marked improvement in survival following AIDS dementia complex in the era of highly active antiretroviral therapy. *AIDS Lond. Engl.* 17, 1539–1545. doi:10.1097/01.aids.0000076282.54156.c3
- Drake, J.W., 1993. Rates of spontaneous mutation among RNA viruses. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 90, 4171–4175.
- Eggers, C.C., van Lunzen, J., Buhk, T., Stellbrink, H.J., 1999. HIV infection of the central nervous system is characterized by rapid turnover of viral RNA in cerebrospinal fluid. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr. Hum. Retrovirology Off. Publ. Int. Retrovirology Assoc.* 20, 259–264.

- Farinpour, R., Miller, E.N., Satz, P., Selnes, O.A., Cohen, B.A., Becker, J.T., Skolasky, R.L., Jr, Visscher, B.R., 2003. Psychosocial risk factors of HIV morbidity and mortality: findings from the Multicenter AIDS Cohort Study (MACS). *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* 25, 654–670. doi:10.1076/jcen.25.5.654.14577
- Gabriele Arendt, 2007. Neurologische und neuropsychiatrische Aspekte der HIV-Infektion.
- Gallo, R.C., Sarin, P.S., Gelmann, E.P., Robert-Guroff, M., Richardson, E., Kalyanaraman, V.S., Mann, D., Sidhu, G.D., Stahl, R.E., Zolla-Pazner, S., Leibowitch, J., Popovic, M., 1983. Isolation of human T-cell leukemia virus in acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science* 220, 865–867.
- Gao, F., Yue, L., White, A.T., Pappas, P.G., Barchue, J., Hanson, A.P., Greene, B.M., Sharp, P.M., Shaw, G.M., Hahn, B.H., 1992. Human infection by genetically diverse SIVSM-related HIV-2 in west Africa. *Nature* 358, 495–499. doi:10.1038/358495a0
- Garvey, L.J., Yerrakalva, D., Winston, A., 2009. Correlations between computerized battery testing and a memory questionnaire for identification of neurocognitive impairment in HIV type 1-infected subjects on stable antiretroviral therapy. *AIDS Res. Hum. Retroviruses* 25, 765–769. doi:10.1089/aid.2008.0292
- Gelman, B.B., Lisinicchia, J.G., Morgello, S., Masliah, E., Commins, D., Achim, C.L., Fox, H.S., Kolson, D.L., Grant, I., Singer, E., Yiannoutsos, C.T., Sherman, S., Gensler, G., Moore, D.J., Chen, T., Soukup, V.M., 2013. Neurovirological correlation with HIV-associated neurocognitive disorders and encephalitis in a HAART-era cohort. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 1999 62, 487–495. doi:10.1097/QAI.0b013e31827f1bdb
- Gibbie, T., Mijch, A., Ellen, S., Hoy, J., Hutchison, C., Wright, E., Chua, P., Judd, F., 2006. Depression and neurocognitive performance in individuals with

HIV/AIDS: 2-year follow-up. *HIV Med.* 7, 112–121. doi:10.1111/j.1468-1293.2006.00350.x

Gottlieb, G.J., Ragaz, A., Vogel, J.V., Friedman-Kien, A., Rywlin, A.M., Weiner, E.A., Ackerman, A.B., 1981. A preliminary communication on extensively disseminated Kaposi's sarcoma in young homosexual men. *Am. J. Dermatopathol.* 3, 111–114.

Gürtler, P.D.L., 2004. SIV als Quelle von HIV. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* 47, 680–684. doi:10.1007/s00103-004-0862-z

Hahn, B.H., Shaw, G.M., De Cock, K.M., Sharp, P.M., 2000. AIDS as a zoonosis: scientific and public health implications. *Science* 287, 607–614.

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, 1081–1090. doi:10.1056/NEJM199610103351501

Hammers, D., Spurgeon, E., Ryan, K., Persad, C., Barbas, N., Heidebrink, J., Darby, D., Giordani, B., 2012. Validity of a brief computerized cognitive screening test in dementia. *J. Geriatr. Psychiatry Neurol.* 25, 89–99. doi:10.1177/0891988712447894

Hammers, D., Spurgeon, E., Ryan, K., Persad, C., Heidebrink, J., Barbas, N., Albin, R., Frey, K., Darby, D., Giordani, B., 2011. Reliability of repeated cognitive assessment of dementia using a brief computerized battery. *Am. J. Alzheimers Dis. Other Demen.* 26, 326–333. doi:10.1177/1533317511411907

Heaton, R.K., Clifford, D.B., Franklin, D.R., Jr, Woods, S.P., Ake, C., Vaida, F., Ellis, R.J., Letendre, S.L., Marcotte, T.D., Atkinson, J.H., Rivera-Mindt, M., Vigil, O.R., Taylor, M.J., Collier, A.C., Marra, C.M., Gelman, B.B., McArthur, J.C., Morgello, S., Simpson, D.M., McCutchan, J.A., Abramson, I., Gamst, A., Fennema-Notestine, C., Jernigan, T.L., Wong, J., Grant, I., CHARTER Group, 2010. HIV-associated neurocognitive disorders persist in the era of potent antiretroviral therapy: CHARTER Study. *Neurology* 75, 2087–2096.  
doi:10.1212/WNL.0b013e318200d727

Heaton, R.K., Franklin, D.R., Ellis, R.J., McCutchan, J.A., Letendre, S.L., Leblanc, S., Corkran, S.H., Duarte, N.A., Clifford, D.B., Woods, S.P., Collier, A.C., Marra, C.M., Morgello, S., Mindt, M.R., Taylor, M.J., Marcotte, T.D., Atkinson, J.H., Wolfson, T., Gelman, B.B., McArthur, J.C., Simpson, D.M., Abramson, I., Gamst, A., Fennema-Notestine, C., Jernigan, T.L., Wong, J., Grant, I., CHARTER Group, HNRC Group, 2011. HIV-associated neurocognitive disorders before and during the era of combination antiretroviral therapy: differences in rates, nature, and predictors. *J. Neurovirol.* 17, 3–16.  
doi:10.1007/s13365-010-0006-1

Hernando V., 2015. HIV infection in migrant populations in the European Union and European Economic Area in 2007-2012; an epidemic on the move.

Herold, G., 2013. *Innere Medizin*.

Hersh, B.P., Rajendran, P.R., Battinelli, D., 2001. Parkinsonism as the presenting manifestation of HIV infection: improvement on HAART. *Neurology* 56, 278–279.

Ho, D.D., 1995. Time to hit HIV, early and hard. *N. Engl. J. Med.* 333, 450–451.  
doi:10.1056/NEJM199508173330710

Hoffmann, Rockstroh, 2013. HIV 2013/ 2014.

- Ingiliz, P. a, Rockstroh, J.K. b, 2015. Natural history of liver disease and effect of hepatitis C virus on HIV disease progression. [Miscellaneous Article]. *Curr. Opin. HIV AIDS* 10, 303–308. doi:10.1097/COH.000000000000187
- Kitahata, M.M., Gange, S.J., Abraham, A.G., Merriman, B., Saag, M.S., Justice, A.C., Hogg, R.S., Deeks, S.G., Eron, J.J., Brooks, J.T., Rourke, S.B., Gill, M.J., Bosch, R.J., Martin, J.N., Klein, M.B., Jacobson, L.P., Rodriguez, B., Sterling, T.R., Kirk, G.D., Napravnik, S., Rachlis, A.R., Calzavara, L.M., Horberg, M.A., Silverberg, M.J., Gebo, K.A., Goedert, J.J., Benson, C.A., Collier, A.C., Van Rumpae, S.E., Crane, H.M., McKaig, R.G., Lau, B., Freeman, A.M., Moore, R.D., 2009. Effect of Early versus Deferred Antiretroviral Therapy for HIV on Survival. *N. Engl. J. Med.* 360, 1815–1826. doi:10.1056/NEJMoa0807252
- Klatzmann, D., Champagne, E., Chamaret, S., Gruest, J., Guetard, D., Hercend, T., Gluckman, J.C., Montagnier, L., 1984. T-lymphocyte T4 molecule behaves as the receptor for human retrovirus LAV. *Nature* 312, 767–768.
- MacArthur, R.D., Novak, R.M., Peng, G., Chen, L., Xiang, Y., Hullsiek, K.H., Kozal, M.J., van den Berg-Wolf, M., Henely, C., Schmetter, B., Dehlinger, M., 2006. A comparison of three highly active antiretroviral treatment strategies consisting of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors, protease inhibitors, or both in the presence of nucleoside reverse transcriptase inhibitors as initial therapy (CPCRA 058 FIRST Study): a long-term randomised trial. *The Lancet* 368, 2125–2135. doi:10.1016/S0140-6736(06)69861-9
- Marcotte, T.D., Wolfson, T., Rosenthal, T.J., Heaton, R.K., Gonzalez, R., Ellis, R.J., Grant, I., HIV Neurobehavioral Research Center Group, 2004. A multimodal assessment of driving performance in HIV infection. *Neurology* 63, 1417–1422.
- Marra, C.M., Zhao, Y., Clifford, D.B., Letendre, S., Evans, S., Henry, K., Ellis, R.J., Rodriguez, B., Coombs, R.W., Schifitto, G., McArthur, J.C., Robertson, K., AIDS Clinical Trials Group 736 Study Team, 2009. Impact of combination antiretroviral therapy on cerebrospinal fluid HIV RNA and neurocognitive

performance. *AIDS Lond. Engl.* 23, 1359–1366.  
doi:10.1097/QAD.0b013e32832c4152

Marx, J.L., 1982. New disease baffles medical community. *Science* 217, 618–621.

Masur, H., Michelis, M.A., Greene, J.B., Onorato, I., Stouwe, R.A., Holzman, R.S., Wormser, G., Brettman, L., Lange, M., Murray, H.W., Cunningham-Rundles, S., 1981. An outbreak of community-acquired *Pneumocystis carinii* pneumonia: initial manifestation of cellular immune dysfunction. *N. Engl. J. Med.* 305, 1431–1438. doi:10.1056/NEJM198112103052402

May M. et al., 2007. Prognosis of HIV-1-infected patients up to 5 years after initiation of HAART: collaborative analysis of prospective studies. *AIDS Lond. Engl.* 21, 1185–1197. doi:10.1097/QAD.0b013e328133f285

McArthur, J.C., 2004. HIV dementia: an evolving disease. *J. Neuroimmunol.* 157, 3–10. doi:10.1016/j.jneuroim.2004.08.042

Michaud, V., Bar-Magen, T., Turgeon, J., Flockhart, D., Desta, Z., Wainberg, M.A., 2012. The dual role of pharmacogenetics in HIV treatment: mutations and polymorphisms regulating antiretroviral drug resistance and disposition. *Pharmacol. Rev.* 64, 803–833. doi:10.1124/pr.111.005553

Mind Exchange Working Group, 2013. Assessment, diagnosis, and treatment of HIV-associated neurocognitive disorder: a consensus report of the mind exchange program. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* 56, 1004–1017. doi:10.1093/cid/cis975

Nahmias, A.J., Weiss, J., Yao, X., Lee, F., Kodosi, R., Schanfield, M., Matthews, T., Bolognesi, D., Durack, D., Motulsky, A., 1986. Evidence for human infection with an HTLV III/LAV-like virus in Central Africa, 1959. *Lancet* 1, 1279–1280.

- Nakagawa, F. a, Lodwick, R.K. a, Smith, C.J. a, Smith, R. b, Cambiano, V. a, Lundgren, J.D. c, Delpech, V. b, Phillips, A.N. a, 2012. Projected life expectancy of people with HIV according to timing of diagnosis. [Miscellaneous Article]. *AIDS* 26, 335–343. doi:10.1097/QAD.0b013e32834dcec9
- Navia, B.A., Cho, E.S., Petito, C.K., Price, R.W., 1986. The AIDS dementia complex: II. Neuropathology. *Ann. Neurol.* 19, 525–535. doi:10.1002/ana.410190603
- Owen, A.M., James, M., Leigh, P.N., Summers, B.A., Marsden, C.D., Quinn, N.P., Lange, K.W., Robbins, T.W., 1992. Fronto-striatal cognitive deficits at different stages of Parkinson's disease. *Brain J. Neurol.* 115 ( Pt 6), 1727–1751.
- Peluso, M.J., Ferretti, F., Peterson, J., Lee, E., Fuchs, D., Boschini, A., Gisslén, M., Angoff, N., Price, R.W., Cinque, P., Spudich, S., 2012. Cerebrospinal fluid HIV escape associated with progressive neurologic dysfunction in patients on antiretroviral therapy with well controlled plasma viral load. *AIDS Lond. Engl.* 26, 1765–1774. doi:10.1097/QAD.0b013e328355e6b2
- Perelson, A.S., Neumann, A.U., Markowitz, M., Leonard, J.M., Ho, D.D., 1996. HIV-1 dynamics in vivo: virion clearance rate, infected cell life-span, and viral generation time. *Science* 271, 1582–1586.
- Plantier, J.-C., Leoz, M., Dickerson, J.E., De Oliveira, F., Cordonnier, F., Lemée, V., Damond, F., Robertson, D.L., Simon, F., 2009. A new human immunodeficiency virus derived from gorillas. *Nat. Med.* 15, 871–872. doi:10.1038/nm.2016
- Poiesz, B.J., Ruscetti, F.W., Gazdar, A.F., Bunn, P.A., Minna, J.D., Gallo, R.C., 1980. Detection and isolation of type C retrovirus particles from fresh and cultured lymphocytes of a patient with cutaneous T-cell lymphoma. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 77, 7415–7419.

- Price, R.W., Brew, B., 1988. Management of the neurologic complications of HIV infection and AIDS. *Infect. Dis. Clin. North Am.* 2, 359–372.
- Price, R.W., Yiannoutsos, C.T., Clifford, D.B., Zaborski, L., Tselis, A., Sidtis, J.J., Cohen, B., Hall, C.D., Erice, A., Henry, K., 1999. Neurological outcomes in late HIV infection: adverse impact of neurological impairment on survival and protective effect of antiviral therapy. AIDS Clinical Trial Group and Neurological AIDS Research Consortium study team. *AIDS Lond. Engl.* 13, 1677–1685.
- Robertson, D.L., Anderson, J.P., Bradac, J.A., Carr, J.K., Foley, B., Funkhouser, R.K., Gao, F., Hahn, B.H., Kalish, M.L., Kuiken, C., Learn, G.H., Leitner, T., McCutchan, F., Osmanov, S., Peeters, M., Pieniazek, D., Salminen, M., Sharp, P.M., Wolinsky, S., Korber, B., 2000. HIV-1 nomenclature proposal. *Science* 288, 55–56.
- Robertson, K.R., Robertson, W.T., Ford, S., Watson, D., Fiscus, S., Harp, A.G., Hall, C.D., 2004. Highly active antiretroviral therapy improves neurocognitive functioning. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 1999 36, 562–566.
- Sacktor, N., Tarwater, P.M., Skolasky, R.L., McArthur, J.C., Selnes, O.A., Becker, J., Cohen, B., Miller, E.N., Multicenter for AIDS Cohort Study (MACS), 2001. CSF antiretroviral drug penetrance and the treatment of HIV-associated psychomotor slowing. *Neurology* 57, 542–544.
- Sacktor NC, 2005. The International HIV Dementia Scale: a new rapid screening test for HIV dementia.
- Sahakian, B.J., Morris, R.G., Evenden, J.L., Heald, A., Levy, R., Philpot, M., Robbins, T.W., 1988. A comparative study of visuospatial memory and learning in Alzheimer-type dementia and Parkinson's disease. *Brain J. Neurol.* 111 ( Pt 3), 695–718.

- Santiago, M.L., Lukasik, M., Kamenya, S., Li, Y., Bibollet-Ruche, F., Bailes, E., Muller, M.N., Emery, M., Goldenberg, D.A., Lwanga, J.S., Ayouba, A., Nerrienet, E., McClure, H.M., Heeney, J.L., Watts, D.P., Pusey, A.E., Collins, D.A., Wrangham, R.W., Goodall, J., Brookfield, J.F.Y., Sharp, P.M., Shaw, G.M., Hahn, B.H., 2003. Foci of endemic simian immunodeficiency virus infection in wild-living eastern chimpanzees (*Pan troglodytes schweinfurthii*). *J. Virol.* 77, 7545–7562.
- Schmitt, F.A., Bigley, J.W., McKinnis, R., Logue, P.E., Evans, R.W., Drucker, J.L., 1988. Neuropsychological outcome of zidovudine (AZT) treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex. *N. Engl. J. Med.* 319, 1573–1578. doi:10.1056/NEJM198812153192404
- Sen, S., Tripathy, S.P., Paranjape, R.S., 2006. Antiretroviral drug resistance testing. *J. Postgrad. Med.* 52, 187.
- 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 Lond. Engl.* 24, 1243–1250. doi:10.1097/QAD.0b013e3283354a7b
- Simon, F., Maucière, P., Roques, P., Loussert-Ajaka, I., Müller-Trutwin, M.C., Saragosti, S., Georges-Courbot, M.C., Barré-Sinoussi, F., Brun-Vézinet, F., 1998. Identification of a new human immunodeficiency virus type 1 distinct from group M and group O. *Nat. Med.* 4, 1032–1037. doi:10.1038/2017
- Smith CA, 2003. Screening Subtle HIV-Related Cognitive Dysfunction: The Clinical Utility of the HIV Dementia Scale.

- Torre, D., Tambini, R., Speranza, F., 2001. Nevirapine or Efavirenz Combined with Two Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors Compared to HAART: A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *HIV Clin. Trials* 2, 113–121. doi:10.1310/4KVA-U5H3-UBXT-84G7
- Tozzi, V., Balestra, P., Bellagamba, R., Corpolongo, A., Salvatori, M.F., Visco-Comandini, U., Vlassi, C., Giulianelli, M., Galgani, S., Antinori, A., Narciso, P., 2007. Persistence of neuropsychologic deficits despite long-term highly active antiretroviral therapy in patients with HIV-related neurocognitive impairment: prevalence and risk factors. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 1999 45, 174–182. doi:10.1097/QAI.0b013e318042e1ee
- Volberding, P.A., Lagakos, S.W., Koch, M.A., Pettinelli, C., Myers, M.W., Booth, D.K., Balfour, H.H., Jr, Reichman, R.C., Bartlett, J.A., Hirsch, M.S., 1990. Zidovudine in asymptomatic human immunodeficiency virus infection. A controlled trial in persons with fewer than 500 CD4-positive cells per cubic millimeter. The AIDS Clinical Trials Group of the National Institute of Allergy and Infectious Diseases. *N. Engl. J. Med.* 322, 941–949. doi:10.1056/NEJM199004053221401
- von Giesen, H.J., Köller, H., Theisen, A., Arendt, G., 2002. Therapeutic effects of nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors on the central nervous system in HIV-1-infected patients. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 1999 29, 363–367.
- Weiss, R.A., 2001. Gulliver's travels in HIVland. *Nature* 410, 963–967. doi:10.1038/35073632
- WHO, 2013. fact sheet on HIV/ AIDS.
- Wright, E.J., Grund, B., Cysique, L.A., Robertson, K.R., Brew, B.J., Collins, G., Shlay, J.C., Winston, A., Read, T.R.H., Price, R.W., International Network for Strategic Initiatives in Global HIV Trials (INSIGHT) START Study Group,

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. doi:10.1111/hiv.12238

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, 594–597. doi:10.1038/35400

## 8 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei all denjenigen bedanken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

An erster Stelle gilt mein Dank Frau Prof. Dr.med. Gabriele Arendt für die Überlassung des Themas, die Möglichkeit die Arbeit in ihrem Labor durchzuführen und die freundliche Hilfsbereitschaft, die sie mir entgegenbrachte.

Ebenso danke ich Frau PD Dr. med. Eva Neuen-Jacob für die Bereitwilligkeit sich als Zweitprüferin zur Verfügung zu stellen.

Besonderer Dank gilt Herrn Eser Orhan für seine große Unterstützung bei der statistischen Auswertung.

Zuletzt danke ich meiner Schwester und vor allem meinem Freund, auf die ich mich bei Fragen und Problemen immer verlassen konnte.

## **9 Eidesstattliche Versicherung**

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

29.05.2016, Ana van den Bosch