

Aus der Klinik für Neurologie der Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf

Direktor: Univ.- Prof. Dr. Hans-Peter Hartung

Einfluss des Antidepressivums Mirtazapin auf motorische und
kognitive Fähigkeiten von HIV-Infizierten in der cART-Ära

Dissertation

Zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität

Düsseldorf

vorgelegt von

Linda Hegemann

2017

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

gez.: Prof. Dr. Nikolaj Klöcker, Dekan

Erstgutachterin: Prof. Dr. Gabriele Arendt

Zweitgutachterin: Prof. Dr. Birgit Janssen

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	V
Tabellenverzeichnis	VI
Abkürzungsverzeichnis	VII
1 Einleitung	1
<i>1.1 Entdeckung und geschichtlicher Verlauf des HIV</i>	1
<i>1.2 HIV - epidemiologische Daten</i>	1
<i>1.3 HIV - Infektion und antiretrovirale Therapie</i>	3
<i>1.4 Neuropathologie der HIV-1-Infektion</i>	7
1.4.1 Neurovirulenz	9
1.4.2 Die HIV-1-assoziierte Demenz	12
<i>1.5 Neuropsychiatrische Komorbiditäten der HIV-1 Infektion</i>	14
1.5.1 Depressionen - Definition und Symptomatik	15
1.5.2 Depressionen im Rahmen der HIV- Infektion	18
1.5.3 Mirtazapin - Tetrazyklisches Antidepressivum	20
<i>1.6 Fragestellung</i>	21
2 Methodik	23
<i>2.1 Studienpopulation</i>	23
<i>2.2 Untersuchungsablauf</i>	26
2.2.1 Hamilton Depression Scale	27
2.2.2 Neurokognitive Tests	29
2.2.3 Motorische/Elektrophysiologische Methoden	32
<i>2.3 Angewandte statistische Verfahren</i>	34
3 Ergebnisse	35
<i>3.1 Deskriptive Analyse der Studienpopulation</i>	35
<i>3.2 Analyse der MirtazapinGruppe</i>	37
3.2.1 Analyse der Laborparameter	37

3.2.2	Analyse der motorischen/elektrophysiologischen Tests	39
3.2.3	Analyse der neurokognitiven Tests	43
3.2.4	Vergleich zwischen Früh-/Spätstadiengruppe	44
3.2.5	Vergleich der Altersgruppen	47
3.3	<i>Analyse der depressiven Gruppe</i>	49
3.4	<i>Vergleich der Studiengruppe mit den Vergleichsgruppen</i>	50
3.4.1	Vergleich der neurokognitiven Tests	50
3.4.2	Vergleich der motorischen/elektrophysiologischen Tests	52
4	Diskussion	56
4.1	<i>Auswirkungen von Depressionen auf motorische und kognitive Fähigkeiten sowie der Einfluss von Mirtazapin</i>	56
4.2	<i>Einfluss von Mirtazapin auf systemische Parameter</i>	57
4.3	<i>Compliance in der Pharmakotherapie</i>	58
4.3.1	Compliance HIV-Infizierter bzgl. der cART	58
4.3.2	Compliance von Depressiven bzgl. der pharmakologischen antidepressiven Therapie	59
4.4	<i>Möglicher Einfluss der sedierenden/schlaffördernden Mirtazapinwirkung auf die Testergebnisse</i>	61
4.5	<i>Einfluss von Schlaf auf kognitive Fähigkeiten</i>	62
4.6	<i>Einfluss der antiretroviralen Therapie auf kognitive Fähigkeiten</i>	62
4.7	<i>Besonderheiten in verschiedenen Altersgruppen HIV-Infizierter</i>	63
4.8	<i>Methodenkritik</i>	63
4.9	<i>Konsequenzen der Ergebnisse für die Therapie und weiterführende Überlegungen</i>	64
5	Zusammenfassung	66
6	Literaturverzeichnis	68

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Der natürliche Verlauf der HIV-Infektion	5
Abbildung 2	Neuropathogenese der HIV-assoziierten Enzephalopathie	8
Abbildung 3	Aufbau eines HIV-Virionpartikels	9
Abbildung 4	Lebenszyklus von HIV innerhalb einer Zielzelle (CD4 ⁺ T-Zelle)	11
Abbildung 5	Studiengruppe: Altersverteilung	23
Abbildung 6	Studiengruppe: CDC-Stadienverteilung	24
Abbildung 7	Studiengruppe: Früh- und Spätstadien	24
Abbildung 8	Studiengruppe: Viruslastverteilung	25
Abbildung 9	Studiengruppe: CD4 ⁺ -Zellzahl/ μ l Blut	26
Abbildung 10	Physiologische Kontraktionskurve	33
Abbildung 11	Pathologische Kontraktionskurve	34
Abbildung 12	Geschlechterverteilung der Studienpopulation in %	35
Abbildung 13	Verteilung der Hauptbetroffenen der Studienpopulation (+Mirtazapin) in %	36
Abbildung 14	Entwicklung der CD4 ⁺ -Zellzahl/ μ l Blut innerhalb der Studienpopulation	38
Abbildung 15	Analyse RT in ms	40
Abbildung 16	Analyse CT in ms	41
Abbildung 17	Analyse MRAM in Hz	42
Abbildung 18	Vergleichsanalyse Digit-Symbol-Test	51
Abbildung 19	Vergleichsanalyse TMT A und B	51
Abbildung 20	Vergleichsanalyse MRAM in Hz	52
Abbildung 21	Vergleichsanalyse RT in ms	53
Abbildung 22	Vergleichsanalyse CT in ms	54

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Stadieneinteilung der HIV-Infektion nach CDC 1993	4
Tabelle 2	Symptome der HIV-assoziierten Demenz	13
Tabelle 3	Definition einer depressiven Episode nach zwei Diagnosesystemen	16
Tabelle 4	Empfohlene antidepressive Medikation bei HIV-Infizierten	20
Tabelle 5	Auszug aus der verwendeten HAMD-21	28
Tabelle 6	Normwerte des Trail-Making-Tests Teil A und B	30
Tabelle 7	Normwerte des Digit-Symbol-Tests	31
Tabelle 8	Analyse der Viruslast in Kopien/ml Blutplasma	38
Tabelle 9	Grenzwertbereiche motorische Testbatterie	39
Tabelle 10	Analyse der neurokognitiven Tests	43
Tabelle 11	Zusammenfassung der Veränderungen unter Mirtazapineinnahme	45
Tabelle 12	Vergleich der Früh- und Spätstadiengruppe	46
Tabelle 13	Vergleich der Testergebnisse in der Gruppe unter 50 Jahren	47
Tabelle 14	Differenz der Testergebnisse zwischen unter 50 und über 50 Jahren	48
Tabelle 15	Vergleich der depressiven Patienten versus nicht-depressiven Patienten	49
Tabelle 16	Zusammenfassung der Testergebnisse	55
Tabelle 17	Zusammenfassung der Veränderung der CD4 ⁺ Zellzahl	55

Abkürzungsverzeichnis

AIDS	Acquired Immunodeficiency Syndrom
AK	Antikörper
AM	Kraftamplitude
ANI	asymptomatic neurocognitive impairment
ANPD	Asymptomatisches, HIV-1-assoziiertes, neuropsychologisches Defizit
ART	Antiretrovirale-Therapie
cART	combined Anti-Retroviral Therapy
CCR5	CC-Motiv-Chemokin-Rezeptor 5
CD4	cluster of differentiation 4
CDC	Centers for Disease Control
CT	Kontraktionszeit
CXCR4	CXC-Motiv-Chemokinrezeptor 4
DNA	Deoxyribonucleic acid
HAD	HIV-associated dementia
HAMD	Hamilton Depression Scale
HIV	Human immunodeficiency virus
HPL	HIV-Neudiagnosen bei Personen aus Hochprävalenzländern
5-HT	5-Hydroxytryptamin = Serotonin
HTLV	Human T-lymphotropic virus
Hz	Hertz (Einheit)
i.v.	intravenös
LAS	Lymphadenopathie-Syndrom
MAO	Monoaminoxidase
μ l	Mikroliter
MNCD	HIV-associated, mild, neurocognitive disorder
mRNA	messenger-RNA

MRAM	most rapid alternating movement
MRC	most rapid contraction
ms	Millisekunde
NaSSA	Noradrenerges und spezifisch serotonerges Antidepressivum
NF- κ B	nuclear factor 'kappa-light-chain-enhancer' of activated B-cells
nm	Nanometer
NNRTI	Non-Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitor
NO	Stickstoffmonoxid
NRTI	Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitor
PB	Primer-Bindungsstelle
PI	Protease-Inhibitoren
PML	progressive multifokale Leukenzephalopathie
REM	rapid eye movement sleep
RKI	Robert Koch-Institut
RNA	Ribonucleic acid
RT	Reverse-Transkriptase
RT	Reaktionszeit
SIV	Simian Immunodeficiency Virus
SSRI	Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer
SWS	slow wave sleep
TMT	Trail-Making-Test
tRNA	transfer-RNA
UNAIDS	The Joint United Nations Programme on HIV/AIDS
WHO	World Health Organization
ZNS	Zentralnervensystem
ZST	Zahlen-Symbol-Test

1. Einleitung

1.1 *Entdeckung und geschichtlicher Verlauf des HIV*

Der genaue Ursprung des HIV-1 (human immunodeficiency virus Typ 1) ist bislang nicht endgültig geklärt. Das älteste, gesicherte HIV-1-M-positive Serum wurde 1959 einem Infizierten aus Kinshasa entnommen (Zhu et al., 1998). Eine Herkunftstheorie ist die sogenannte „Cross-species transmission“. Hierbei wird vermutet, dass die Virusübertragung vom Affen auf den Menschen stattgefunden hat. Es wurden bei verschiedenen Affenarten Immundefizienzviren (Simian Immunodeficiency Virus – SIV) entdeckt, welche Ähnlichkeiten mit dem HIV aufweisen. Untermuert wird diese Theorie zudem durch die in Gorillas gefundenen Viren, welche eng mit dem HIV-1-O verwandt sind (Van Heuverswyn et al., 2007).

Die Klinik der erworbenen Immunschwäche wurde 1981 durch Gottlieb et al. erstmalig beschrieben. Er beobachtete in einer Kohorte junger homosexueller Männer das gehäufte Auftreten von Kaposi-Sarkomen, oralen Candida-Infektionen oder von Pneumocystis-jirovecii Pneumonien. Gottlieb et al. nannten diesen Symptomenkomplex „Acquired immunodeficiency syndrome“ (AIDS). Das „human T-lymphotropic virus type I“ (HTLV-I), welches von Poiesz BJ et al. 1980 beschrieben wurde, vermutete man zunächst als den Erreger von AIDS. 1983 wurde jedoch mit den Entdeckungen der Arbeitsgruppen von Luc Montagnier (Barré-Sinoussi et al., 1983) und Robert Gallo (Popovic M. et al., 1984) ein bis dahin unbekanntes Retrovirus isoliert. Das zunächst HTLV-III genannte Virus, konnte als der Erreger von AIDS identifiziert werden und wurde ab der Konsensuskonferenz in Atlanta 1986 „human immunodeficiency virus“, (HIV) genannt.

1.2 *HIV – epidemiologische Daten*

Der Haupterreger der Infektion, HIV-1 Typ-M, hat laut UNAIDS (The Joint United Nations Programme on HIV/AIDS) seit der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts bis Ende 2013 ca. 78 Millionen Menschen der Weltbevölkerung infiziert. Seither verstarben weltweit geschätzt 39 Millionen Menschen an den Folgen der HIV-Infektion. Ende 2014 lebten weltweit etwa 36,9

Millionen HIV-infizierte Menschen (UNAIDS 2015 GLOBAL FACT SHEET), wobei sich 2014 2 Millionen neu infizierten. Der weltweite Großteil der HIV-Positiven lebt in Afrika südlich der Sahara (25,8 Millionen). Ein weiterer Infektionsbrennpunkt befindet sich mit 5 Millionen Infizierten im asiatisch-pazifischen Raum. Unverändert tritt jedoch die Mehrzahl der HIV-Neuinfektionen in Afrika auf (1,4 Millionen der 2 Millionen in 2014). Seit 2000 hat sich die Rate der Neuinfektionen bei Kindern um 58% verringert (2000 520.000 Neuinfektionen bei Kindern, 2014 220.000). Nach einem Spitzenwert von 2,4 Millionen AIDS-Todesfällen sowohl im Jahr 2004 als auch 2005 ist die Zahl weiterhin rückläufig. Im Jahr 2014 verstarben 1,2 Millionen Menschen an den Folgen der HIV-Infektion, darunter 790.000 Menschen in Afrika südlich der Sahara. Nach Angaben von UNAIDS hatten 2014 15,8 Millionen der ca. 36,9 Millionen Infizierten weltweit Zugang zu HIV-Medikamenten. Die WHO und UNAIDS schätzen, dass Ende 2013 weltweit ca. 19 Millionen Menschen unwissend mit einer HIV-Infektion lebten.

In Deutschland lebten 2014 ca. 80 000 HIV-Infizierte, darunter 65 000 Männer, 15 000 Frauen und etwa 200 Kinder. Es wurden dem Robert Koch-Institut (RKI, 2015) für das Jahr 2014 3.525 Neuinfektionen gemeldet. Im Vergleich zu 2013 ist dies eine Zunahme der Neuinfektionsrate von 7%, welche laut RKI sowohl auf einer realen Zunahme der Neuinfektionen als auch auf einer verbesserten Datenqualität und einer verstärkten Recherche beruht. Mit 54% (n=1904) stellen homosexuelle Männer, wie auch im Vorjahr, unverändert die größte Gruppe innerhalb der Neuinfizierten. Die Rate der Neuinfektionen über heterosexuellen Kontakt 2014 ist mit 780 Neuinfektionen im Vergleich zum Vorjahr um 30% gestiegen, was einen Anteil von 22% an der Gesamtheit der Neuinfektionen ergibt (2013 18%).

Die Infektionsrate bei i.v. Drogenkonsumierenden zeigte 2014 im direkten Vergleich zum Vorjahr ebenfalls einen leichten Anstieg, von 2013 101 erfassten Neuinfektionen zu 2014 111. Der relative Anteil an den Gesamtneuinfektionen betrug unverändert 3%. Durch eine Mutter-Kind-Übertragung infizierten sich im Jahr 2014 in Deutschland 25 Kinder, 2013 21 Kinder (RKI, 2015).

Im Jahr 2014 gab es in Deutschland 550 und seit Beginn der Epidemie ca. 28 000 gemeldete Todesfälle als Folge einer HIV-Infektion.

1.3 HIV – Infektion und antiretrovirale Therapie

Die Infektion mit HIV erfolgt wie bei anderen Retroviren über Kontakt mit virushaltigen Körpersekreten. Hauptübertragungsweg ist der sexuelle Kontakt. Drogengebrauch („Needle Sharing“), akzidentelle Verletzungen im medizinischen Bereich oder die vertikale Transmission von einer HIV-infizierten Mutter auf das Kind sind seltene Infektionsquellen geworden. Das potenzielle Risiko einer Infektion durch kontaminierte Blutprodukte, welche zu therapeutischen Zwecken verabreicht werden, ist in Deutschland nach Einführung von HIV-Antikörper-Suchtestverfahren von Blut/-produkten $\leq 1\%$. Da intakte Schleimhäute eine wirksame Barriere darstellen, liegt die Übertragungswahrscheinlichkeit bei „unsafe sex“ etwa bei 0,02 bis 1% (Haase AT., 2005). Eine drastische Zunahme der Übertragungswahrscheinlichkeit entsteht bei Schleimhautläsionen, welche bedingt durch andere Geschlechtskrankheiten oder bestimmte sexuelle Praktiken entstehen können. Ebenfalls ist die Wahrscheinlichkeit einer Infektion von der Höhe der Viruslast abhängig, welche zu Beginn einer HIV-Infektion und mit Ausbruch des Vollbildes „AIDS“ am höchsten ist. Zudem steigt die sexuelle Übertragungswahrscheinlichkeit, wenn der Mann infiziert ist, da Ejakulat eine relativ große Virusmenge und zudem infektionsförderliche Enzyme enthält (Münch et al., 2007). Die Virusmenge in Körperflüssigkeiten wie Speichel, Urin und Stuhl ist so gering, dass eine Infektion hierüber sehr unwahrscheinlich ist. Infektionen über blutsaugende Insekten sind bislang nicht beschrieben.

Ist die Infektion mit HIV erfolgt, verläuft die Erkrankung in drei Phasen, an welche sich die CDC-Klassifikation anlehnt. Wie in Tabelle 1 veranschaulicht, ergeben in der CDC-Klassifikation die 3 klinischen Kategorien A-C zusammen mit den 3 CD4⁺-Zellzahlbereichen 1-3 die Möglichkeit, die Patienten 9 verschiedenen Kategorien (A1 bis C3) zuzuordnen.

Tabelle 1 Stadieneinteilung der HIV-Infektion nach CDC 1993

Laborkategorie (CD4 ⁺ -Zellen/ μ l)	Klinische Kategorie A (asymptomatisch, akute HIV-Krankheit oder LAS)	Klinische Kategorie B (Symptomatisch, aber nicht A oder C)	Klinische Kategorie C (AIDS- Indikatorkrankheiten)
1: ≥ 500	A1	B1	C1
2: 200-499	A2	B2	C2
3: ≤ 200	A3	B3	C3

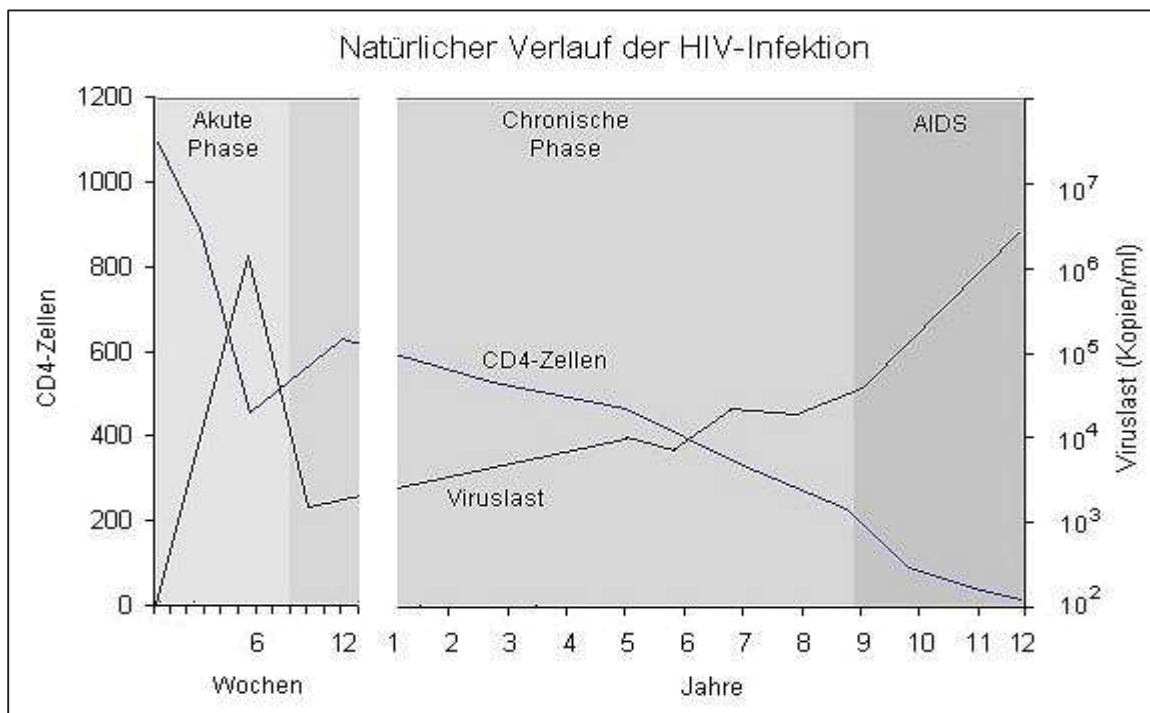
Das akute retrovirale Syndrom (akute HIV-Krankheit, Kategorie A) erleiden ca. 30% der Patienten in den ersten 6 Wochen nach der Infektion. Dieses akute Krankheitsbild ähnelt einer Mononukleoseinfektion mit Symptomen wie Fieber, Lymphknotenschwellungen und Ausbildung eines Exanthems (Herold, 2011; Kahn et al., 1998). In dieser Phase breitet sich das Virus im Körper aus und erreicht bereits nach etwa 20 Tagen ein Maximum in Körperflüssigkeiten (siehe Abbildung 1). Obwohl der HIV-AK-Suchtest in diesem Stadium meist noch negativ ausfällt, ist der Betroffene zu diesem Zeitpunkt bedingt durch eine hohe Viruslast sehr infektiös (Herold, 2011).

Eine asymptomatische Infektion (Latenz- oder chronische Phase, Abbildung 1) liegt vor, wenn der Infizierte klinisch gesund erscheint. Im lymphatischen Gewebe erfolgt zu dieser Zeit eine stetige Virusvermehrung. Die Dauer dieser Latenzphase beträgt abhängig vom Allgemeinzustand in etwa 10 Jahre (Herold, 2011). Simon et al. veröffentlichten 2003 Daten, aus denen hervorgeht, dass in der klinisch stabil erscheinenden Latenzphase bei nicht-therapierten Infizierten eine stetige Virusvermehrung stattfindet. Die virale Replikation führt zu einer fortschreitenden Zerstörung von CD4-positiven Zellen. Das Lymphadenopathie-Syndrom (LAS) gehört, wie in Tabelle 1 ersichtlich, ebenfalls zur klinischen Kategorie A. Hierbei kommt es zu einer persistierenden, generalisierten Lymphadenopathie über einen Zeitraum ≥ 3 Monaten an mindesten 2 extrainguinalen Lymphknotenstationen (Herold, 2011). Steigt im Krankheitsverlauf die Viruslast weiter an und fällt die CD4⁺-Zellzahl dementsprechend ab (Abbildung 1), befindet sich die Infektion in Progression und die Patienten können durch Entwicklung weiterer klinischer Symptome in die CDC-Kategorie B eingestuft werden.

Die Kategorie B ist durch das Auftreten von Nicht-AIDS-definierenden Erkrankungen, wie z.B. eine HIV-assoziierte, periphere Neuropathie, subfebrile Temperaturen, chronische Diarrhöen oder oropharyngeale Candidosen definiert (Herold, 2011). Typisch in dieser Phase sind cervikale, inguinale und axilläre Lymphknotenschwellungen (Doerr, 2010).

In der CDC-Kategorie C kommt es zum Ausbruch sogenannter AIDS-Indikatorkrankheiten. Hierzu zählen z.B. das Wasting-Syndrom, die HIV-assoziierte Enzephalopathie, sogenannte opportunistische Infektionen und Malignome (Herold, 2011). In diesem Stadium ist, wie in Abbildung 1 ersichtlich, die zelluläre Immunität durch Depletion der CD4⁺ T-Zellen so weit herabgesetzt, dass der Organismus vielen Erregern hilflos ausgeliefert ist.

Abbildung 1 Der natürliche Verlauf der HIV-Infektion (Hoffmann, Rockstroh, 2011)



Die Patienten werden individuell jedoch unidirektional in die verschiedenen CDC-Kategorien eingeordnet. Der Patient verbleibt demnach, auch bei einer eventuellen immunologischen Verbesserung, durch z.B. Beginn einer cART (combined Anti-Retroviral Therapy), in der für ihn am weitesten fortgeschrittenen Kategorie, da eine Rückklassifizierung nicht möglich ist.

Die Entscheidung zum Beginn der Therapie einer HIV-Krankheit wurde nach einer klinischen Einschätzung getroffen. Hierzu gehörten die Plasmaviruslast und die CD4⁺-Zellzahl. Indiziert ist ein Therapiebeginn zudem im Rahmen einer Postexpositionsprophylaxe, bei der primären

akuten HIV-Infektion oder während einer Schwangerschaft (Arendt, 2007). Im Oktober 2015 legte die WHO auf dem Boden der START-Studienergebnisse fest, dass jeder HIV-positive Patient ab Diagnosestellung behandelt werden sollte.

Therapiert wird die HIV-Infektion heutzutage mit der cART. Im Fokus stehen hierbei die viralen Enzyme. Durch die Kombination von 3 verschiedenen Substanzen agiert die cART an mehreren Angriffspunkten gleichzeitig (Tenner-Racz et al., 1998). Der Wirkstoff Zidovudin war 1987 der erste zur Behandlung einer HIV-Infektion zugelassene, nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitor (NRTI). Die Reverse-Transkriptase ist ebenfalls das Zielenzym der Nicht-Nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI), welche im Unterschied zu den NRTIs kein falsches Enzymsubstrat darstellen, sondern durch direkte Bindung die katalytisch aktive Bindungsstelle blockieren (Doerr, 2010). Eine weitere Präparatgruppe in der cART stellen die Protease-Inhibitoren (PI) dar, welche durch die Hemmung des Enzyms Protease, die Spaltung der Vorläuferproteine und somit die Entstehung von infektiösen Viruspartikeln verhindern. Zur Wirkungsverstärkung, als sogenannte „Boosterung“, wird im Rahmen der cART Ritonavir verabreicht (Doerr, 2010). Die „Boosterung“ ermöglicht durch eine Hemmung des Cytochrom-P450-3A-Oxidase-Systems eine höhere Wirkstoffkonzentration und damit eine seltenere Medikamenteneinnahme (Moyle G., 2001). Das Therapiekonzept der cART umfasst üblicherweise die Kombination von zwei NRTIs mit einem PI oder einem NNRTI (Arendt, 2007). Eine weitere Wirkstoffgruppe in der cART sind die Integrasehemmer. Da im menschlichen Körper physiologisch kein der viralen Integrase ähnliches Enzym vorkommt, geht die Einnahme von Integrasehemmer seltener mit Nebenwirkungen einher als die anderer cART-Präparate (Doerr, 2010).

Zu den umfangreichen möglichen Nebenwirkungen der cART zählen neben Laktatazidose, Pankreatitiden und der Lipodystrophie, eine Reihe neurologischer Symptome. Neurotoxische Nebenwirkungen reichen von Kopfschmerzen, Verwirrtheit und Geschmacksstörungen bis hin zu akuten psychotischen oder schweren depressiven Episoden (Hawkins et al., 2005). Die Nebenwirkungen, die Medikamenteninteraktionen sowie die Häufigkeit und die Vielzahl der einzunehmenden Medikamente führen im Rahmen der HIV-Therapie häufig zu einer verminderten Adhärenz gegenüber dem Therapieplan. Die Folge eines nicht korrekt befolgten Therapiekonzeptes ist ein mögliches Versagen der cART und damit eine Progression der Erkrankung (Arendt, 2007).

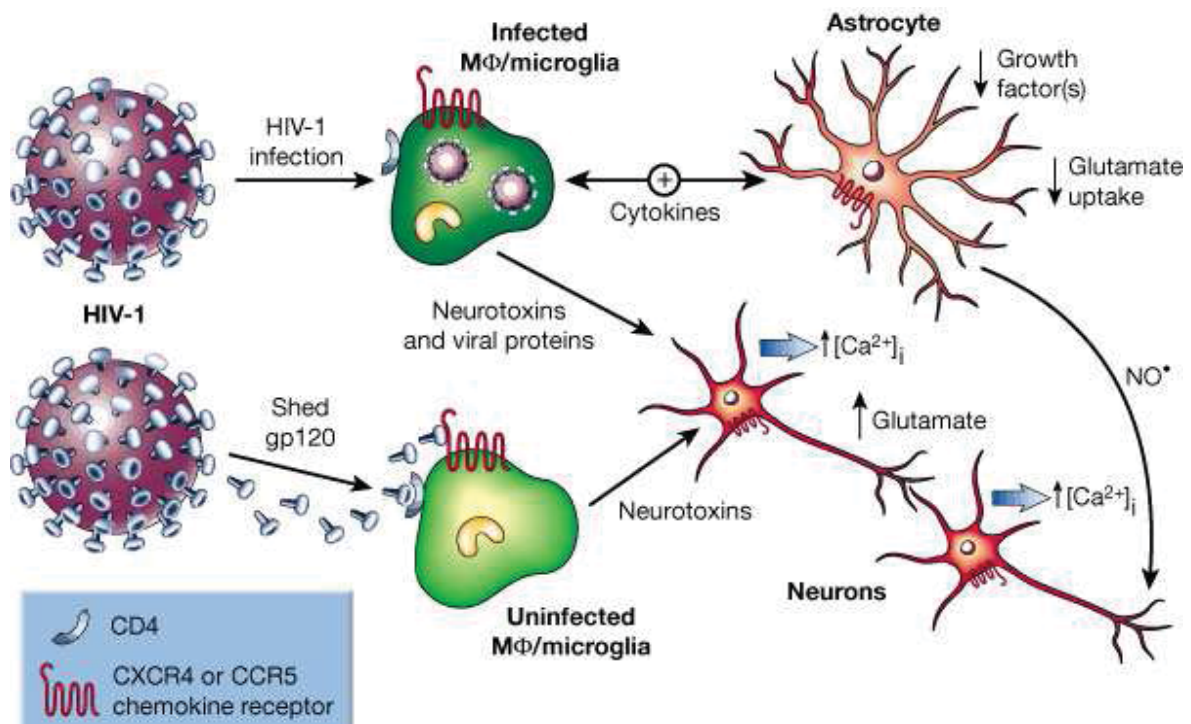
1.4 Neuropathologie der HIV-1 Infektion

HIV ist, wie alle Retroviren, neurotrop (Ho et al., 1985) und somit fähig, Erkrankungen des Nervensystems hervorzurufen. Bereits kurz nach Entdeckung und Erstbeschreibung wurde deutlich, dass das Virus außer Lymphozyten auch nervale Strukturen befällt. Bereits 1983 veröffentlichten Snider et al. hierzu eine erste Publikation. Im Januar 1985 veröffentlichten Shaw et al. Ergebnisse über ihre Untersuchungen an 15 dementen AIDS Patienten. Es gelang ihnen im Gehirn von 5 dieser Patienten HTLV-III DNA und in 4 Fällen virusspezifische RNA nachzuweisen. Dies galt als erster Beweis für den direkten Befall des Gehirns durch das damals HTLV-III genannte Virus.

Über viele Jahre hinweg war es allerdings nicht möglich eindeutig festzustellen, welche Zellen des Nervensystems durch das Virus befallen werden. So wurde der Befall von Makrophagen und Gliazellen (Peudenier et al., 1991) ebenso wie der direkte Befall von Neuronen (Pumarola-Sune et al., 1987) beschrieben, wobei Letzterer widerlegt wurde.

Kaul et al. veröffentlichten 2001 in-vitro-Daten, aus denen die komplexen Mechanismen hervorgehen, über die die Viren in das Nervensystem eindringen. Wie in Abbildung 2 ersichtlich, ist die Aktivierung von infizierten Mikrogliazellen ein entscheidender Prozess. Sie bedingt wiederum eine Aktivierung und Rekrutierung anderer Gliazellen sowie systemischer Entzündungszellen. In der Folge wird eine inflammatorische Kaskade ausgelöst, bei der Zyto- und Chemokine toxisch auf neuronale Strukturen wirken. Ebenfalls entscheidend zur Neuropathogenese tragen Astrozyten bei. Über von ihnen produzierte Zytokine und NO (Stickstoffmonoxid) wirken sie sowohl auf Mikrogliazellen als auch direkt auf Neurone und tragen so zur weiteren neuronalen Degeneration bei (Arendt, 2007). Letztendlich führen apoptotische Mechanismen und die Exzitotoxizität zum neuronalen Zelluntergang. Exzitotoxizität bedeutet, dass durch die massive Ausschüttung von Neurotransmittern, insbesondere Glutamat, eine Überstimulation der Rezeptoren erfolgt. Ein dadurch ausgelöster, starker Kalziumeinstrom in die Nervenzellen bewirkt anschließend die Apoptose der Zelle (Arendt, 2007).

Abbildung 2 Neuropathogenese der HIV-assoziierten Enzephalopathie, beschrieben nach Kaul et al., 2001



Trotz der noch heute gültigen Erkenntnisse von Kaul et al. gibt es weiterhin Unklarheiten. Allgemein akzeptiert ist, dass perivaskulär gelegene Makrophagen und Mikrogliazellen als primäre Wirtszellen bei der HIV-Infektion des Gehirns fungieren und dass neuronale Zellen durch indirekte, neurotoxische Prozesse untergehen. Dennoch ist die genaue Rolle einzelner Mediatoren nicht geklärt und es scheint, als würde die Neuropathogenese des HIV nicht ausschließlich durch inflammatorische, sondern zudem durch degenerative Prozesse charakterisiert sein.

Hinsichtlich der Frage, wie das Virus überhaupt in das Gehirn gelangt, bestehen vier verschiedene Theorien (Arendt, 2007). Eine Theorie besagt, dass bereits infizierte Monozyten, Makrophagen und $CD4^+$ -Lymphozyten als „Trojanisches Pferd“ das Virus über die Blut-Hirn-Schranke in das Gehirn schleusen. Das Transzytose-Modell beschreibt die ZNS-Infektion durch eine Makropinozytose von Virionen durch Endothelzellen oder Astrozytenfortsätze. Die Theorie zur direkten Infektion von Zellen der Blut-Hirn-Schranke besagt, dass Endothelzellen sowie Astrozyten direkt durch freie Viruspartikel infiziert werden und so die Infektion parenchymatöser Zellen ermöglichen. Die vierte Theorie geht von einer

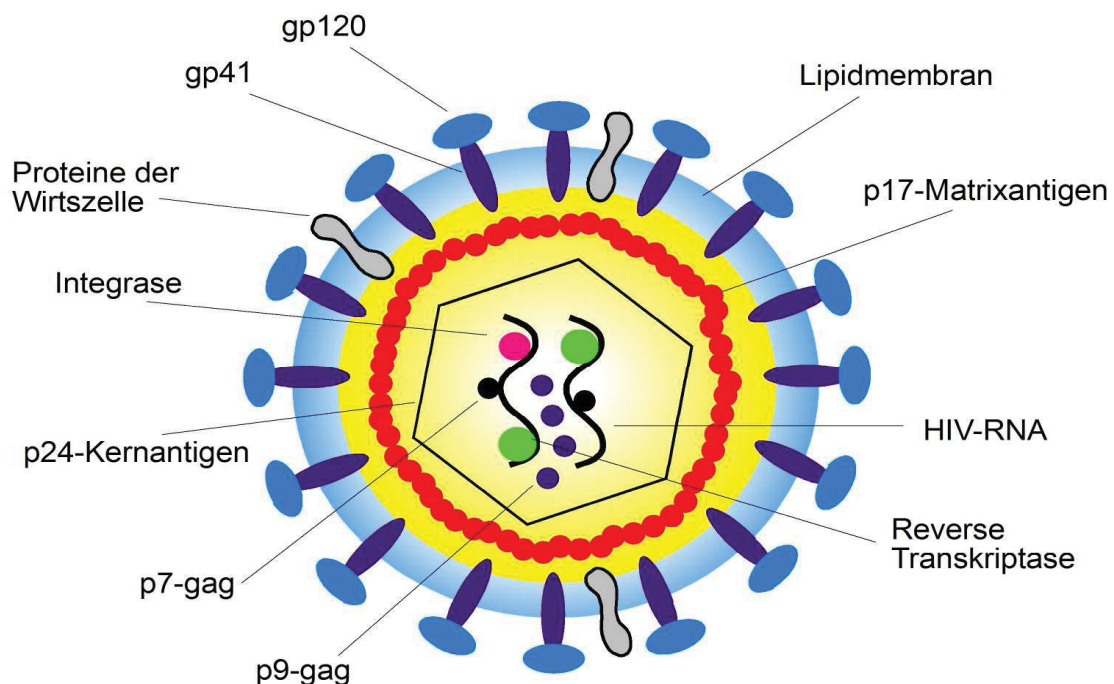
durch verschiedene inflammatorische Prozesse freigesetzte Zyto- und Chemokine bedingte Schädigung der Blut-Hirn-Schranke aus.

Die HIV-1-assoziierte Demenz schien nach Einführung der cART 1996 in Inzidenz und Prävalenz rückläufig. Dore et al. veröffentlichten jedoch bereits 2003 Daten, aus denen ein relativer Anstieg neuropsychiatrischer Auffälligkeiten hervorging. 2004 erschienene Daten (Brew, 2004) beschrieben dann eine Zunahme leichter, mentaler Beeinträchtigungen bei HIV-Patienten.

1.4.1 Neurovirulenz

Das HIV gehört zur Familie der Retroviridae, genauer zur Untergruppe der Lentiviren und weist einen Durchmesser von 100-150 nm auf. Das von einer Hüllmembran umgebene, konische Capsid enthält zwei identische Moleküle einzelsträngiger RNA. Die Hüllmembran, welche das Capsid umgibt, enthält die Glykoproteine gp120 und gp41. Zudem ist die Hüllmembran, wie in Abbildung 3 erkennbar, innenseitig durch eine Schicht Matrixproteine (p17) ausgekleidet. Verbunden sind Capsid (p24-Kernantigen) und die Hüllmembran über das Linkprotein p6 (Modrow et al., 2003).

Abbildung 3 Aufbau eines HIV-Virionpartikels (Hoffmann, Rockstroh, 2011)



Zwei RNA-Stränge bilden das Virusgenom und sind weder durch Basenpaarung noch kovalent miteinander verbunden. Kompleziert ist die Virus-RNA mit Nucleocapsidproteinen. Das HIV-Genom ist 9200 Basen lang und weist mit einer 5'-Cap-Struktur und einer 3'-Polyadenylierung Charakteristika einer eukaryoten mRNA auf. Die codierenden Regionen werden an beiden Enden von regulatorisch wichtigen Kontrollsequenzen flankiert. In der integrierten Provirus-DNA sind dies die sogenannten LTRs (long terminal repeats). In ihrer Hauptfunktion dienen LTRs als Promotor-Region und sind somit entscheidend für den Replikationszyklus des Virus (Modrow et al., 2003). Die sogenannte Gag-Region kodiert für die gruppenspezifischen Antigene (Gag-Proteine). Hierzu zählen Matrix-, Capsid-, Nucleocapsid- und das Link-Protein p6. Gebildet als gemeinsames Vorläuferprotein werden sie von einer Protease gespalten, um anschließend ihre spezifischen Funktionen zu erfüllen. So fördert das Matrixprotein p17 beispielsweise den Transport des in doppelsträngige DNA überschriebenen Virusgenoms in den Zellkern. Zudem ermöglicht es die HIV-Infektion ruhender Zellen, was HIV von anderen Retroviren unterscheidet, die den Replikationszyklus nur in sich teilenden Zellen einleiten können (Modrow et al., 2003). Dem pol-Genbereich entstammen die Sequenzen zur Synthese der Protease, der Reversen-Transkriptase und der Integrase. Das für den Vermehrungszyklus des HIV entscheidende Enzym, die Reverse-Transkriptase (RT), kann als RNA- und als DNA-abhängige DNA-Polymerase wirken. Zudem erfolgt durch die RT der Abbau des RNA-Teils im DNA/RNA-Hybriddoppelstrang (Modrow et al., 2003).

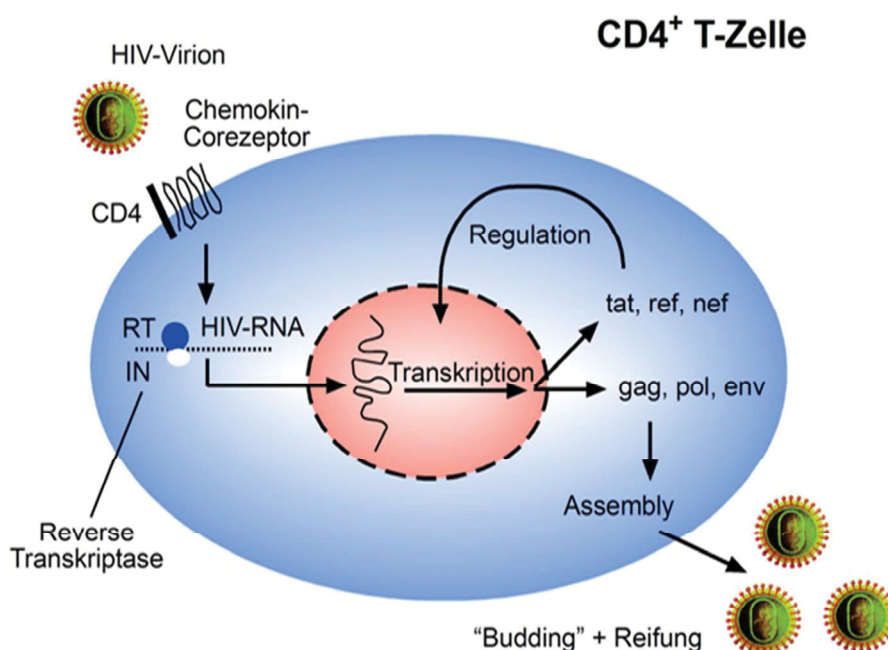
Während der Replikation vermittelt der externe Teil des Membranproteinkomplexes (gp 120) die Adsorption des HIV an die Zielzelle. Zellulärer Reaktionspartner für das Virus ist das CD4⁺-Protein, welches sich auf T-Helferzellen, Makrophagen, Monozyten und geringfügig auch auf Fibroblasten befindet. Des Weiteren stellen Chemokinrezeptoren der Zielzelle einen Reaktionspartner dar. CD4⁺ bindet sich, nach Induktion der zellulären Immunantwort, im Komplex mit den T-Zell-Rezeptoren an MHC-II-Proteine. Die dem HIV nützlichen Chemokinrezeptoren gehören zur Familie der Rhodopsinrezeptoren und sind mit einer siebenfachen Transmembranregion in der Cytoplasmamembran verankert. CXCR-4 dient den lymphotropen HIV-Varianten als Co-Rezeptor für den Eintritt in T-Lymphozyten. Hierbei binden virale Glykoproteine an den Rezeptor, wodurch die Verschmelzung der Membranen und der Eintritt des Virus in die Zelle erleichtert sind. Der Chemokinrezeptor CCR-5 sorgt für die Bindung der makrophagotropen Virusvarianten an Makrophagen und Monozyten (Modrow et al., 2003). Gp120 bindet an den CD4⁺- und den Chemokinrezeptor und induziert

so eine Umlagerung in der Proteinstruktur des Glykoproteinkomplexes. Durch diese Konformationsänderung wird die Membranfusionsaktivität des gp41 aktiviert, welches daraufhin die Verschmelzung zwischen Cytoplasmamembran und Virushülle vermittelt (Modrow et al., 2003).

Der CCR-5 Rezeptor ist zwar als Co-Rezeptor entscheidend für den Makrophagen-Tropismus (M-Tropismus) des HIV, trägt aber nicht zur Infektion der Mikrogliazellen bei. Diese werden über den Co-Rezeptor CXCR-4 infiziert. Der M-Tropismus ist die entscheidende Größe für das HIV bei der Aufrechterhaltung der cerebralen Infektion (Arendt, 2007).

Im Anschluss an die Membranverschmelzung kann das Viruscapsid ungehindert ins Cytoplasma der Wirtszelle gelangen (Abbildung 4). Die Struktur des aufgenommenen Partikels bleibt erhalten, und es entsteht der reverse Transkriptionskomplex. An dem zuerst gebildeten DNA/RNA-Hybridstrang baut die RT den RNA-Anteil ab. Der nun vorliegende DNA-Einzelstrang wird weiter zu einem vollständigen, doppelsträngigen DNA-Molekül synthetisiert. Es besteht eine relativ hohe Mutationsrate, da die RT die Lesegenauigkeit nicht überprüfen kann und somit falsch gepaarte Basen eingebaut werden können (Modrow et al., 2003).

Abbildung 4 Lebenszyklus von HIV innerhalb einer Zielzelle (CD4⁺ T-Zelle) (Hoffmann, Rockstroh, 2011)



Der Präintegrationskomplex, bestehend aus doppelsträngiger DNA und Proteinkomponenten, wird durch die Kernporen in den Zellkern transportiert (Abbildung 4). Dort schneidet die Intergrase die zelluläre und die virale DNA und fügt anschließend beides zusammen. Durch das Enzym Ligase wird letztendlich beides zu Doppelsträngen aufgefüllt. Die weitere Transkription, durch die zelluläre RNA-Polymerase-II der Wirtszelle, wird durch NF- κ B gefördert. Die zu Anfang übertragenen Virusproteine Tat, Rev, und Nef werden wieder in den Zellkern rücktransportiert und bewirken dort eine Steigerung der Transkriptionsrate um das Hundertfache (Modrow et al., 2003).

Nach der Translation der Virusproteine erfolgt die Knospung („Budding“) und Freisetzung von zunächst unreifen Viruspartikeln. Die Reifung und damit potentielle Infektiösität erlangen die Partikel durch weitere Spaltung der Proteinkomplexe, was durch die virale Protease geschieht (Modrow et al., 2003).

1.4.2 Die HIV-1-assoziierte Demenz

Die HIV-1-assoziierte Demenz (HAD) zählt zu den subkortikalen Demenzen und ist, wie oben beschrieben, pathogenetisch nicht vollständig geklärt. Deshalb wird sie anhand spezifischer klinischer Symptome diagnostiziert. Histopathologisch sind perivaskuläre, mononukleäre Infiltrate, proliferierende residente Mikroglia und multinukleäre Riesenzellen beschrieben. Zudem bestehen eine Astrozytose sowie eine Entmarkung (Eggers et al., 2002; Budka H., 1991). Der klinische Verlauf ist subakut bis chronisch. Der Patient leidet, wie in Tabelle 2 dargestellt, unter Gedächtnis- und Konzentrationsstörungen sowie unter psychomotorischer Verlangsamung. Affektive Symptome wie Depressionen, Reizbarkeit und Affektlabilität treten zudem auf (Eggers et al., 2002).

Tabelle 2 Symptome der HIV-assoziierten Demenz nach Eggers et al., 2002

Symptome der HIV-assoziierten Demenz

Motorische Symptome	Störung der Feinmotorik, bes. spürbar in bestimmten Berufen (Feinmechaniker, Musiker, Datentypisten), Ungeschicklichkeit z.B. beim Knöpfen von Kleidungsstücken
Kognitive Symptome	Gedächtnis- und Konzentrationsstörungen, Verlangsamung von Auffassung und Reagibilität
Emotionale Symptome	Verlust von Initiative und Antrieb, sozialer Rückzug mit Verlust sozialer Kompetenz (Umgang mit Geld, Kontakt mit Behörden), Depressivität, verminderte emotionale Schwingungsfähigkeit
Vegetative Symptome	Störung von Miktion und Libido, erektile Impotenz

Erstbeschrieben wurde der Symptomenkomplex durch Navia et al., 1986a. Zudem wurde das Virus in den Gehirnen der HAD-Patienten identifiziert. Mit der Entwicklung verschiedener Skalen, wie der Memorial Sloan Kettering Skala (Price et al., 1986) oder der Einteilung der amerikanischen Academy of Neurology (Janssen et al., 1989), wurde versucht, das klinische Bild der HAD in einer einheitlichen Stadieneinteilung zu erfassen. Da die HAD im Zeitalter der cART nicht im erwarteten Ausmaß abgenommen hat, wurde in einer Konsens-Konferenz 2005 hinsichtlich der HIV-assoziierten, zerebralen Veränderungen, die Einführung einer neuen Nomenklatur beschlossen. Diese Nomenklatur (Antori et al., 2007) sieht folgende Einteilung vor:

1. ANPD: Asymptomatisches, HIV-1-assoziiertes, neuropsychologisches Defizit (engl.: ANI = asymptomatic neurocognitive impairment)
2. MNCD: HIV-1-assoziiertes, mildes neurokognitives Defizit (engl.: MND = HIV-associated, mild, neurocognitive disorder)
3. HAD: HIV-assoziierte Demenz (engl.: HIV-associated dementia)

Das ANPD definiert sich, bei subjektiver Beschwerdefreiheit des betroffenen Patienten, anhand unzureichender Leistungen in psychometrischen Testverfahren, wobei Einschränkungen länger als einen Monat bestehen müssen (Arendt, 2007). Im Unterschied zum ANPD-Stadium, in dem sich der Patient selbst nicht beeinträchtigt fühlt, wird eine zerebrale Beeinträchtigung im MNCD-Stadium von der betroffenen Person selbst bemerkt. Im

Stadium der HAD sind Betroffene bereits stark eingeschränkt und weisen pathologische Testergebnisse außerhalb der zweifachen Standardabweichung auf (Arendt, 2007). Der prognostische Effekt einer regelmäßigen Erfassung neurokognitiver Fähigkeiten von HIV-Patienten ist hinsichtlich der Entwicklung einer HAD in verschiedenen Studien (Arendt et al., 1994; Evers et al., 2005) gezeigt worden. Somit wird empfohlen, dass sich HIV-Patienten regelmäßig einem „Neuro-Screening“ unterziehen. Letztendlich lässt sich nur durch die regelmäßige Durchführung psychometrischer Tests (Cysique et al., 2006; Arendt et al., 1990) der Krankheitsverlauf erfassen (Arendt, 2007).

Ohne adäquate antiretrovirale Therapie erkranken rund 15-20 % der Infizierten an einer HAD (Hoffmann, Rockstroh, HIV 2011). Seit Einführung der cART ist eine Abnahme der Erkrankungsrate zu verzeichnen, die jedoch hinter den Erwartungen zurückbleibt und zudem weit weniger ausgeprägt ist als bei anderen AIDS-definierenden Erkrankungen (Dore et al., 2003). Therapiert wird die HAD im Rahmen der cART mit möglichst liquorgängigen Substanzen (Enzensberger, 1999; Letendre et al., 2008). Das Versagen der cART ist häufig mitverantwortlich für die Entwicklung neurokognitiver Symptome. Ist das Virus durch die Therapie systemisch gehemmt, kann es sich trotzdem weiterhin im ZNS vermehren. Die Virusreplikation erfolgt, Studien von Ellis et al., 2000 zufolge, in ZNS-Makrophagen sowie in der ortsständigen Mikroglia. Ziel muss somit die Suppression der Virusvermehrung im ZNS sein, auch um die Entstehung von Resistenzmutationen, welche sich im ZNS entwickeln können, zu verhindern (Canestri et al., 2010). Die Blut-Hirn-Schranke stellt bei der antiretroviralen Therapie ein entscheidendes Hindernis dar. Es können ausschließlich nicht-proteingebundene Medikamente diese Schranke passieren. Da NRTIs unter den cART Medikamenten am wenigsten stark proteingebunden vorliegen, können sie besser in den Liquor gelangen als andere Substanzen, weshalb sie oft fester Bestandteil der empfohlenen cART-Kombination sind (Arendt, 2007).

1.5 Neuropsychiatrische Komorbiditäten der HIV-1 Infektion

Psychiatrische Erkrankungen im Rahmen einer HIV-Infektion stellen ein häufiges und komplexes Problem dar. Grundsätzlich ist das Risiko sich mit HIV zu infizieren bei verschiedenen psychiatrischen Erkrankungen indirekt erhöht. So besteht im Rahmen von Suchterkrankungen beispielsweise das erhöhte Risiko, sich mit kontaminierten Kanülen zu

infizieren. Zudem kann es zur Entwicklung primär HIV bedingter psychiatrischer Komorbiditäten kommen, welche parallel zur antiretroviralen Therapie behandlungsbedürftig sind. Erschwerend kommt hinzu, dass Patienten gerade im Zuge von Persönlichkeitsstörungen, Psychosen oder affektiven Erkrankungen oftmals wenig Krankheitseinsicht zeigen. Die resultierende mangelnde Compliance erschwert nicht nur die Behandlung der psychiatrischen Erkrankung, sondern kann zudem eine nicht konsequent eingenommene antiretrovirale Therapie nach sich ziehen. Opportunistische Infektionen, die infolge einer HIV-Infektion auftreten, jedoch auch durch eine unzureichend eingenommene cART getriggert werden, können zudem psychiatrische Probleme hervorrufen. Psychosoziale Stressfaktoren, denen HIV-Infizierte häufig ausgesetzt sind, fördern die Entwicklung von Stimmungs- und Verhaltensauffälligkeiten. Zu den vermehrt auftretenden Krankheitsbildern zählen Angststörungen, psychotische Episoden und affektive Erkrankungen. Gerade depressive Episoden stellen Patienten und behandelnde Ärzte häufig vor therapeutische Herausforderungen.

1.5.1 Depressionen – Definition und Symptomatik

Im alltäglichen Sprachgebrauch fällt der Begriff „Depression“ häufig synonym für Traurigkeit oder Niedergeschlagenheit, wie sie fast jeder Mensch im Laufe seines Lebens erlebt. Zur Definition einer behandlungsbedürftigen Depression hingegen bedarf es bestimmter Symptome über einen definierten Zeitraum, wie sie in Tabelle 3 zusammengefasst sind. Aus der Liste der definierten Symptome wird ersichtlich, dass es sich bei einer Depression nicht allein um eine zeitweilig ausgeprägte Traurigkeit handelt. Im Rahmen einer Depression treten Symptome wie Appetitmangel mit Gewichtsverlust, Schlafstörungen oder auch Konzentrationsschwächen und psychomotorische Unruhe auf. Dies verdeutlicht, dass es sich bei einer Depression um eine Störung handelt, welche den gesamten Organismus betrifft (Wittchen und Hoyer, 2006).

Tabelle 3 Definition einer depressiven Episode nach zwei Diagnosesystemen (Fröstel, Hautzinger, Roth, 2006)

	ICD-10	DSM IV
Stimmung	Fast täglich mindestens: <ul style="list-style-type: none"> - Depressive Stimmungen - Interessenverlust oder Verlust der Freude - Verminderter Antrieb oder gesteigerte Ermüdbarkeit 	Fast täglich mindestens: <ul style="list-style-type: none"> - Depressive Stimmung - Interessenverlust oder Verlust der Freude
Dauer	Mindestens 2 Wochen	Mindestens 2 Wochen
Erforderliche Symptome	Mindestens 1 weiteres Symptom	Mindestens 4 weitere Symptome
Liste möglicher Symptome	Verlust des Selbstvertrauens oder des Selbstwertgefühls Unbegründete Selbstvorwürfe oder unangemessene Schuldgefühle Wiederkehrende Gedanken an den Tod, Suizidgedanken bis hin zu suizidalem Verhalten Verminderte Denk-, Konzentrations- oder Entscheidungsfähigkeit Psychomotorische Unruhe oder Verlangsamung (subjektiv oder objektiv) Schlafstörungen Appetitverlust oder gesteigerter Appetit (mit entsprechenden Gewichtsveränderungen)	Gefühl von Wertlosigkeit oder unangemessene Schuldgefühle Wiederkehrende Gedanken an den Tod, Suizidgedanken bis hin zu suizidalem Verhalten Verminderte Denk-, Konzentrations- oder Entscheidungsfähigkeit Psychomotorische Unruhe oder Verlangsamung (nicht nur subjektiv) Schlafstörungen Gewichtsverlust oder –zunahme oder verminderter bzw. gesteigerter Appetit Müdigkeit oder Energieverlust
Art der psychosozialen Beeinträchtigung	Veränderung in der Lebensführung mit klinisch bedeutsamen Beeinträchtigungen	Veränderung in der Lebensführung mit klinisch bedeutsamen Beeinträchtigungen
Ausschlusskriterien	Falls psychotische Symptome, dann jedoch keine für Schizophrenie typische wie z.B. Ich-Störungen oder akustische Halluzinationen Nicht substanzinduzierte oder nicht durch einen allgemeinen medizinischen Krankheitsfaktor bzw. nicht organisch bedingt	Keine reine Trauerreaktion (d.h. länger als 2 Monate nach Todesfall persistierend) Nicht substanzinduzierte oder nicht durch einen allgemeinen medizinischen Krankheitsfaktor bzw. nicht organisch bedingt

Wittich et al. veröffentlichten 2011 eine Studie aus der hervorgeht, dass jedes Jahr 38,2% der EU-Bevölkerung an einer psychischen Störung erkranken. Die häufigsten Störungen sind Angststörungen (14,0%), Schlaflosigkeit (7,0%), Depression (6,9%), somatoforme Störungen (6,3%) sowie Alkohol- und Drogenabhängigkeit (> 4%). Die Interventionsansätze bestehen aus zwei Grundpfeilern: der Psychotherapie und der pharmakologischen Therapie. Im Rahmen der medikamentösen antidepressiven Therapie werden zentrale Neurotransmittersysteme beeinflusst (Serotonin, Noradrenalin, Dopamin). Nach neurobiologischem Erklärungsansatz liegen diese zentral wirkenden Neurotransmitter in einer gestörten Balance vor, was zum Ausbruch einer Depression führt. Diskutiert werden zudem neurochemische Dysfunktionen als Vulnerabilitätsfaktoren, Auslöser und physiologisches Korrelat depressiver Episoden. Trotz aller noch bestehenden Unsicherheiten bezüglich des genauen Einflusses der einzelnen Neurotransmitter auf die Entstehung einer Depression, wird die neurobiologische These durch die Tatsache untermauert, dass alle gängigen Antidepressiva Neurotransmitter beeinflussen. So ist beispielsweise die beschriebene klinische Wirksamkeit von Serotoninwiederaufnahmehemmern als ein Argument für eine serotonerge Dysfunktion zu werten (Fröstel et al., 2006). Die Suizidraten haben in der Zeit der psychopharmakologischen Therapie der Depression allerdings nicht abgenommen. Die Suizidraten bei zylothymen Depressionen liegen zwischen 7 und 10% (Huber, 2005).

Weiterhin müssen in Bezug auf depressive Störungen Neuroplastizität und Neurogenese beachtet werden. Insbesondere dem Hippocampus, welcher eng mit der hypothalamisch-hypophysär-adrenalen-Achse und der serotonergen Neurotransmission verbunden ist, kommt hierbei besonderes Interesse zu (Fröstel et al., 2006). So wurde bei depressiven Patienten eine Verminderung der grauen Substanz des Hippocampus beschrieben, welche besonders deutlich beobachtet wurde, wenn die Patienten keine antidepressiv wirkende Medikation einnahmen (Sheline et al., 1996, 1999). In einer Untersuchung zum verbalen Lernen von Shah et al 1998, wurde der Zusammenhang zwischen hippocampaler Volumenreduktion und kognitiven Störungen ein weiteres Mal beschrieben. Der Neurotransmitter Serotonin konnte als mitogener Faktor in der granulären Zellschicht des Gyrus dentatus des Hippocampus identifiziert werden. Es wird vermutete, dass dieser Effekt über den 5-HT_{1A}-Rezeptor vermittelt wird, da sich die mitogene Wirkung hierüber blockieren lässt (Fröstel et al., 2006). Bei depressiven Störungen auftretende kognitive Auffälligkeiten könnten so Ausdruck der auch bei Stress auftretenden Veränderungen im Hippocampus sein.

1.5.2 Depressionen im Rahmen der HIV-Infektion

Depressionen gehören zu den häufigsten neuropsychiatrischen Krankheitsbildern im Rahmen einer HIV-Infektion (Arendt et al., 2000). Die Lebenszeitprävalenz für nicht HIV-Infizierte an einer Depression zu erkranken liegt in Deutschland bei etwa 19%, wobei 25% der Frauen und 12% der Männer erkranken (Robert Koch-Institut, 2010). Verschiedene Studien zur Entwicklung einer Depression im Rahmen der HIV-Infektion zeigten, dass die Lebenszeitprävalenz mit Werten bis zu 40% deutlich über der der Normalbevölkerung liegt (Kessler et al., 1991; Rabkin et al., 1997; Evans et al., 2002). In einer von 1994 bis 2004 in den USA durchgeführten Studie (Bansil P et al., 2009), konnte zudem ein deutlicher Anstieg der Hospitalisierung von HIV-positiven Frauen mit psychiatrischen Diagnosen gezeigt werden. In den von Gielen et al. 2005 publizierten Daten gaben 50% der Untersuchten, insbesondere drogenkonsumierende, HIV infizierte Frauen depressive Phasen an. Ebenfalls aus dem Formenkreis der affektiven Erkrankungen treten bei HIV-Infizierten gehäuft Dysthymien und affektive Psychosen auf (Judd et al., 2005).

Zurückführen lässt sich diese hohe Rate an depressiven Erkrankungen unter anderem auf die seit Einführung der cART gestiegene Lebenserwartung. Hierdurch ist einerseits die statistische Wahrscheinlichkeit im Laufe einer HIV-Infektion an einer psychischen Störung zu erkranken gestiegen, andererseits ist die Gruppe älterer HIV-Infizierter gewachsen. So konnte festgestellt werden (Justice et al., 2004, Rabkin et al., 2004 b, Cherner et al., 2004), dass gerade bei älteren HIV-Patienten eine hohe Depressions-Prävalenz vorliegt.

Reaktive Depressionen entwickeln sich häufig in Zusammenhang mit der Diagnosestellung einer HIV-Infektion. Erkrankungsbedingte Stressfaktoren, wie Unsicherheiten bezüglich des Krankheitsverlaufes, soziale Stigmatisierung und Isolation, sind zudem prädisponierend. Leichte bis mäßige depressive Episoden können ebenfalls als Nebenwirkung der cART auftreten. Die antiretrovirale Substanz Efavirenz (Sustiva®) provoziert beispielsweise depressive Phasen (Arendt et al., 2010). In Studien von Lyketsos et al. 1996 und 1997 konnte festgestellt werden, dass mit fortschreitender HIV-Infektion Frequenz und Schwere der depressiven Erkrankungen zunehmen. Zudem fiel auf, dass besonders schwere Depressionen mit wahnhaften Inhalten häufig unmittelbar vor dem Ausbruch von AIDS auftreten. Weiser et al. zeigten 2004 jedoch, dass bei primär depressiv erkrankten Personen zu selten ein HIV-Test durchgeführt wird.

Die organische Depression zählt zu den Hauptsymptomen einer HAD, wobei diese neben motorischen Veränderungen, also unabhängig von diesen, besteht (von Giesen et al., 2001). Die betroffenen Patienten haben Symptome wie Gedächtniseinbußen, verminderte Urteilsfähigkeit sowie Aufmerksamkeits- oder Konzentrationsdefizite. Die im Rahmen der HAD auftretenden, sekundären, müssen von primären Depressionen getrennt betrachtet werden. Durch eine HAD hervorgerufene Depressionen können in Zusammenhang mit kognitiven und motorischen Defiziten auftreten, welche durch das sogenannte „Neuro-Screening“ erfasst werden können (Arendt 2003 und 2006).

Mittel der Wahl bei depressiven Episoden im Rahmen der HIV-Infektion ist die Pharmakotherapie, welche jedoch kombiniert mit einer cART stattfinden sollte. Da HIV im Gehirn einen relativen Serotoninmangel provoziert (Arendt et al., 2010), eignen sich in besonderem Maße selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren. In Studien zeigte sich im Vergleich kein antidepressives-Präparat wesentlich überlegen (Zisook et al., 1998). Deshalb wird die Wahl des Antidepressivums auf die Kombinationsmöglichkeiten mit der cART und eventuell auftretende Nebenwirkungen abgestimmt. In Tabelle 4 sind Wirkstoffe und ihre Dosierungsbereiche aufgeführt, die nicht oder nur mit vereinzelt cART-Präparaten interagieren (Arendt, 2007). Die medikamentöse Therapie sollte so niedrig wie möglich dosiert begonnen und nur falls notwendig schrittweise erhöht werden (start low, go slow). Zudem sollte ein Behandlungsversuch über einen Zeitraum von sechs Wochen fortgeführt werden, um eine genaue Aussage bezüglich der Effektivität treffen zu können (Arendt, 2007).

Tabelle 4 Empfohlene antidepressive Medikation bei HIV-Infizierten (Arendt, 2007)

Medikament	Startdosis (mg/Tag)	Therapeutische Dosierung (mg/Tag)	Vorteile	Interaktionen mit HAART
Mirtazapin	7,5-15	15-45	Schlafanstößend	Keine
Citalopram	20	40	Erhöht den Aktivitätsgrad	Keine
Amitriptylin	10-25	100-300	Schlafanstößend, verhindert Diarrhöen	Lopina-/Ritonavir und Ritonavir alleine erhöhen den Amitriptylinspiegel
Clomipramin	25	100-200	Aktivität erhöhend, senkt Diarrhöefrequenz	Lopina-/Ritonavir und Ritonavir alleine erhöhen den Clomipraminspiegel
Doxepin	10-25	150-250	Schlafanstößend, senkt Diarrhöefrequenz	Lopina-/Ritonavir und Ritonavir alleine erhöhen den Doxepinspiegel

1.5.3 Mirtazapin - Tetrazyklisches Antidepressivum

Mirtazapin ist ein noradrenerg und spezifisch serotonerg wirkendes, tetrazyklisches Antidepressivum (NaSSA). Als Pyridyl-Analogon von Mianserin blockiert Mirtazapin stärker die präsynaptischen α_2 - und 5-HT₃-Rezeptoren als Mianserin. Außerdem fehlt Mirtazapin die Serotonin-Reuptake-Hemmung und es ist ein wesentlich schwächerer Antagonist am H₁-Rezeptor als Mianserin. Die Bioverfügbarkeit von Mirtazapin beträgt 50% und die Plasmahalbwertszeit ist mit 20-40 Stunden angegeben (Mutschler, 2008). Durch die Antagonisierung der adrenergen α_2 -Autorezeptoren und α_2 -Heterorezeptoren aktiviert es die Transmitterbereitstellung und Freisetzung. Hierdurch erhöht sich die synaptische Verfügbarkeit von Noradrenalin und Serotonin. Durch die spezifische Wirkung an α_2 -adrenergen-Rezeptoren, nicht jedoch an den α_1 -Rezeptoren, besitzt Mirtazapin eine bessere Herz-Kreislauf Verträglichkeit als trizyklische Antidepressiva (Schmidt, 2007).

Aufgrund der stärkeren Affinität zu den 5-HT₂ und 5-HT₃-Rezeptoren gilt Mirtazapin als spezifisch serotonerg (de Boer T., 1995 und 1996). Durch die Blockade dieser Rezeptoren

kommt es zu einer relativ starken Wirkung von Serotonin auf den 5-HT_{1A}-Rezeptor. Die erhöhte Verfügbarkeit von Serotonin am 5-HT_{1A}-Rezeptor ist für den antidepressiven Effekt bedeutsam. Durch die Blockierung der 5-HT₂ und 5-HT₃-Rezeptoren treten zudem typische serotonerge Nebenwirkungen, wie z.B. Schlafstörungen, Agitation oder gastrointestinale Beschwerden nur in geringem Maße auf (Schmidt, 2007). Die Affinität zu Acetylcholinrezeptoren ist bei Mirtazapin so gering, dass anticholinerge Nebenwirkungen nicht zu erwarten sind (Huber, 2005).

In einer Studie konnte gezeigt werden, dass die Behandlung von depressiven Erkrankungen mit NaSSAs höhere Ansprech- und Remissionsraten erreichten als die Behandlung mit rein selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI) (Papakostas GI. et al., 2007). Zudem beschrieb eine Studie von Holm et al. aus dem Jahr 2000, dass Mirtazapin einen höheren Anteil erfolgreich behandelter Patienten bei gleichzeitig geringeren Gesamtkosten aufwies als das Studienvergleichspräparat Amitriptylin, welches ein relativ unselektiver Serotoninwiederaufnahmehemmer ist.

Mirtazapin wird weitgehend in der Leber durch die Cytochrome (CYP)-P450-Isoenzyme CYP1A2, CYP2D6 und CYP3A4 metabolisiert. Beschriebene Nebenwirkungen sind Mundtrockenheit, Sedierung, erhöhter Appetit sowie eine Zunahme des Körpergewichts. Gerade in der Behandlung von HIV-Patienten kann eine durch Mirtazapin induzierte Appetit- und Gewichtszunahme erwünscht sein. Im Gegensatz zu selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRIs) provoziert Mirtazapin jedoch keine sexuellen Störungen (Anttila et al., 2001). Kontraindikationen sind bekannte Leukopenien sowie die Kombination mit MAO-Hemmern. Leber- und Nierenfunktionsstörungen sowie eine erhöhte Anfallsbereitschaft stellen relative Kontraindikationen dar (Schmidt, 2007).

1.6 Fragestellung

Seit Einführung der cART im Jahr 1996 ist die HIV-Infektion zu einer chronischen Erkrankung geworden, wenngleich AIDS unverändert zu den fünf häufigsten infektiösen Todesursachen weltweit zählt. Als chronische Erkrankung stellt die Infektion Patienten, Experten und behandelnde Ärzte vor immer neue Herausforderungen, welche es zu erforschen und zu verstehen gilt. Auf dem Gebiet der Neurologie zeigte sich, dass bedingt durch den

Neurotropismus des Virus Erkrankungen und Symptome hervorgerufen werden, welche einer adäquaten Differentialtherapie bedürfen.

In der neurologischen Klinik der Heinrich-Heine Universität Düsseldorf besteht seit 1987 eine neurologische Spezialambulanz für HIV-Patienten. Angegliedert an diese Ambulanz wird im Rahmen einer langjährig angelegten Kohortenstudie die HIV-1-assoziierte Demenz erforscht. Hierbei werden mit Hilfe von standardisierten, neurokognitiven und motorischen Testbatterien die Entwicklung und Progression HIV-bedingter neurologischer Defizite diagnostiziert und im Verlauf verfolgt.

Immer wieder wird die Frage aufgeworfen, ob depressive HIV-Patienten in den Tests schlechtere Ergebnisse erzielen als nicht-depressive Patienten. Die vorliegende Arbeit soll zeigen, ob mit Mirtazapin behandelte, depressive HIV-Patienten bessere neurokognitive und motorische Testergebnisse zeigen als nicht antidepressiv behandelte HIV-Patienten und somit eine antidepressive Therapie die Testwerte verbessert. Zu diesem Zweck wurden in dieser Arbeit nicht-depressive HIV-Patienten sowie depressive HIV-positive Patienten ohne entsprechende Therapie als Vergleichsgruppen herangezogen.

Ziel war es, dem Hinweis auf eine Verbesserung der kognitiven und motorischen Fähigkeiten unter einer Mirtazapinmedikation nachzugehen. Hierzu wurden die routinemäßig angelegten Reihenuntersuchungen, die Einnahme von Mirtazapin und die Vergleichsgruppen analysiert.

2. Methodik

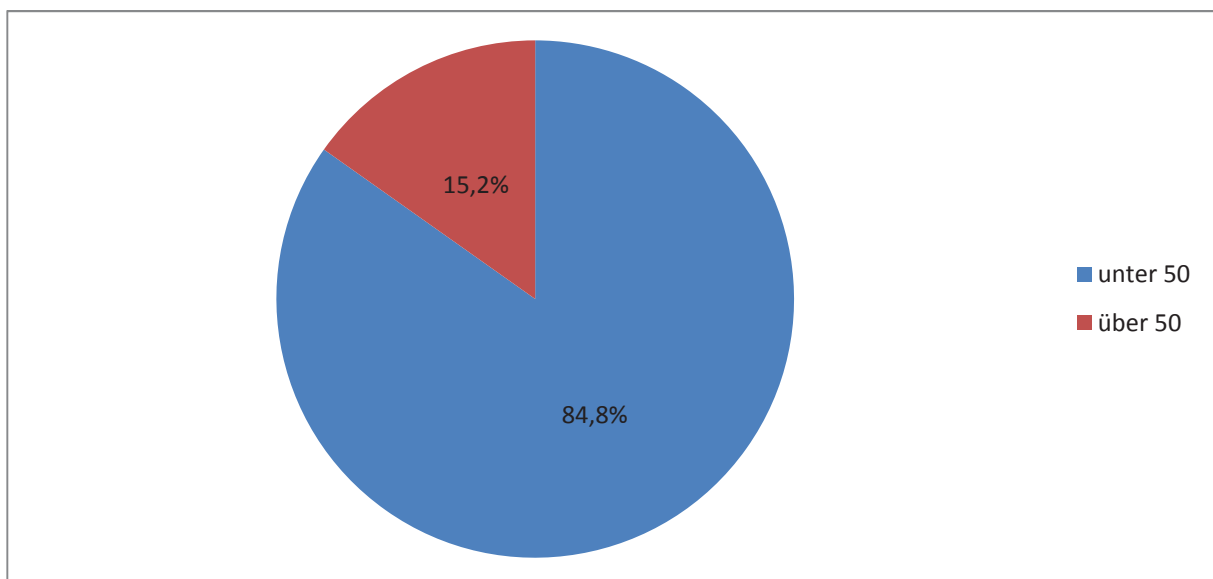
Das zur dieser Studie vorliegende Ethikvotum durch die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Heinrich Heine Universität Düsseldorf trägt die Studiennummer 3666.

2.1 Studienpopulation

Aus der seit 1987 stetig wachsenden Kohorte von HIV-Infizierten der neurologischen HIV-Ambulanz des Universitätsklinikums Düsseldorf wurden retrospektiv 4126 Patientenakten auf die Einnahme von Mirtazapin hin untersucht. Daraus ergab sich zunächst eine Gruppe aus 144 Patienten/-innen. Da in dieser Studie der Einnahmezeitraum von Mirtazapin eine Mindestdauer von 3 Monaten nicht unterschreiten sollte und die Patienten/-innen vor, während und nach der Mirtazapineinnahme regelmäßig an den neurokognitiven und motorischen Untersuchungen teilnehmen mussten, ergab sich letztlich eine Studienpopulation von 46 Patienten/- innen.

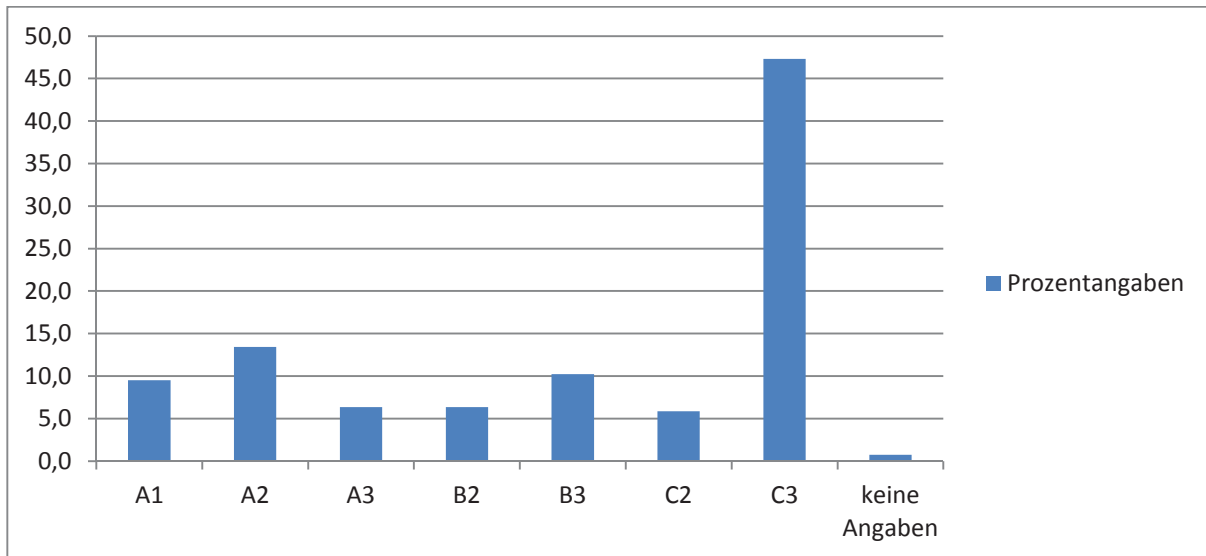
Wie in Abbildung 5 veranschaulicht, wurde die Studienpopulation zu Analyseziwecken in zwei Alterskategorien aufgeteilt.

Abbildung 5 Studiengruppe: Altersverteilung



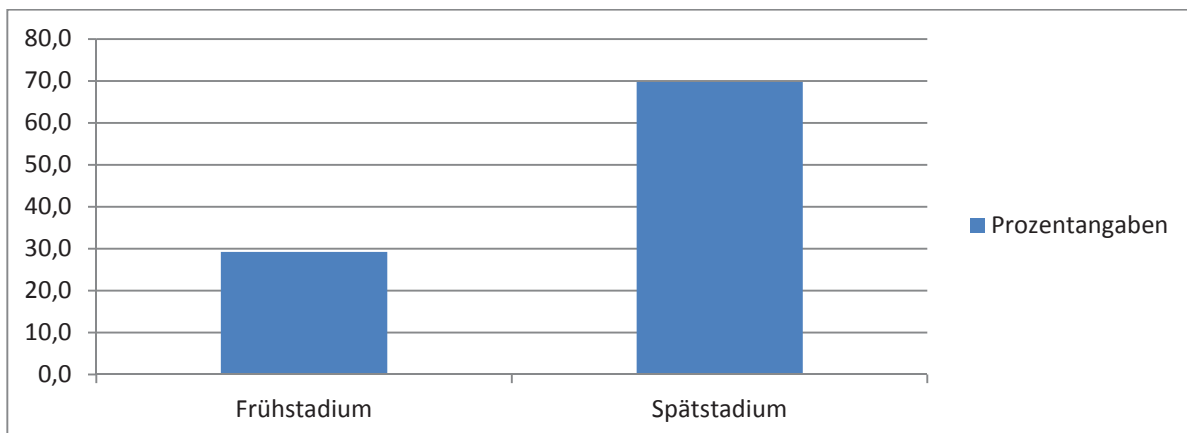
Zum Zeitpunkt der Mirtazapineinnahme befanden sie die Patienten in unterschiedlichen Stadien der HIV-Infektion. Abbildung 6 veranschaulicht die prozentuale Verteilung der Studienpopulation in den verschiedenen CDC-Stadien.

Abbildung 6 Studiengruppe: CDC-Stadienverteilung



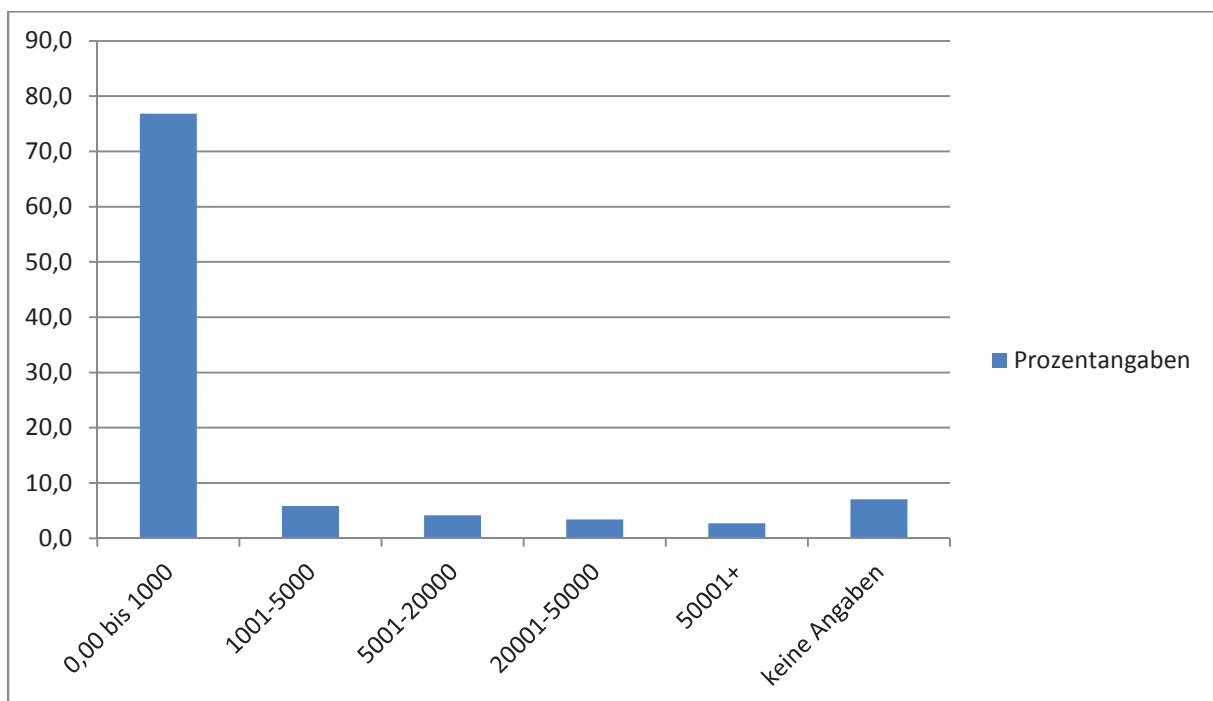
Weiter unterteilt wurde die Studiengruppe in eine Früh- und eine Spätstadiengruppe. Diese Einteilung erfolgt gemäß der Klassifikation des Centers for Disease Control. Demnach zählen Patienten/- innen der CDC-Kategorie A1+2 und B1+2 zu den sogenannten Frühstadien, während Patienten/- innen der CDC-Kategorien A3, B3 sowie C1-3 in die Spätstadiengruppe einzuordnen sind. Gemäß des Centers for Disease Control entspricht die Spätstadiengruppe der AIDS-Falldefinition.

Abbildung 7 Studiengruppe: Früh- und Spätstadien



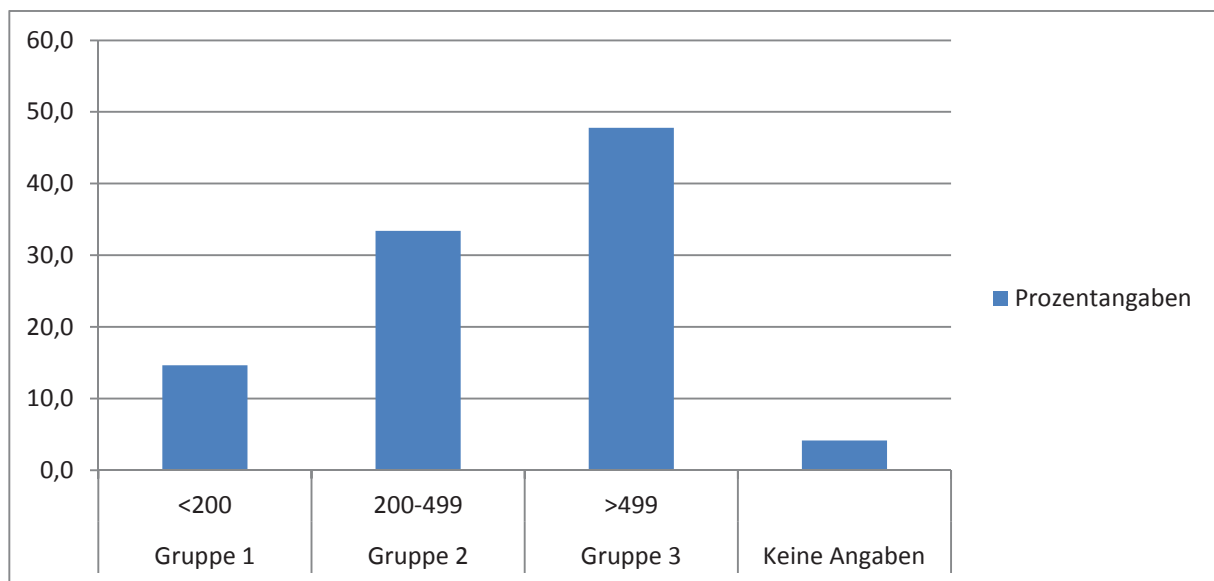
Die prozentuale Verteilung der Viruslast zum Zeitpunkt der Mirtazapineinnahme ist in Abbildung 8 dargestellt. Die Viruslast wird gemessen in Virus-RNA-Kopien pro ml Blutplasma. Im Rahmen der cART wird das Ziel verfolgt die Viruslast unter die Nachweisgrenze gängiger Tests zu senken. Wie der Abbildung zu entnehmen ist, wies die Mehrzahl der Mirtazapinpatienten (76,8%) eine Viruslast unterhalb der Nachweisgrenze bis hin zu 1000 Kopien/ml auf. Die aktuelle Nachweisgrenze mit gängigen Testverfahren liegt bei unter 20 Kopien pro ml Blutplasma.

Abbildung 8 Studiengruppe: Viruslastverteilung



Gekoppelt an die Analysen der CDC-Stadien und der Viruslast wurde die Studiengruppe auf die Anzahl der CD4⁺-Zellen hin untersucht. Hierbei fand in Anlehnung an die gängige CDC-Klassifikation eine Gliederung in drei Gruppen statt (Abbildung 9). Entsprechend dem Ergebnis der Viruslastverteilung zeigte sich auch in der Analyse der CD4⁺-Zellzahl ein überwiegend guter immunologischer Zustand der Studienpopulation. Hierbei zeigten 47,8% der Mirtazapinpatienten eine CD4⁺-Zellzahl von über 499/ μ l Blut. Der Normwert bei nicht HIV-infizierten Personen liegt zwischen 500 und 1.200/ μ l Blut. Für HIV-Infizierte galt ab einem Wert von unter 350/ μ l Blut eine Therapieempfehlung sowie ab einem Wert unter 200/ μ l Blut ein erhöhtes Risiko an sog. opportunistischen Infektion zu erkranken. Seit Oktober 2015 gilt nach den Ergebnissen der sogenannten „START“-Studie die Regel jedem HIV-Träger ab Diagnosestellung eine antiretrovirale Therapie zu empfehlen.

Abbildung 9 Studiengruppe: CD4⁺-Zellzahl/ μ l Blut



Weiterhin zeigten zum Analysezeitpunkt 3,7% der Mirtazapinpatienten bereits eine HIV-1-assoziierte Demenz. Ein Migrationshintergrund bestand bei 12,2%. Zum Zeitpunkt der Mirtazapineinnahme bestand bei den Patienten der Studiengruppe die Diagnose der HIV-Infektion im Mittel seit ungefähr 10 Jahren (Mittelwert: 124,86 Monaten; \pm 75,6 Monate).

Anhand der Analyse der Studienpopulation konnten aus der vorhandenen Datenbank geeignete Vergleichsprobanden ausgesucht werden. Hierzu wurden basierend auf den Analysen von Geschlecht, Viruslast, Alter und CDC-Stadium eine Vergleichsgruppe depressiver HIV-positiver Patienten ohne antidepressive Medikation sowie eine Kontrollgruppe nicht depressiver HIV-Patienten ausgewählt.

2.2 Untersuchungsablauf

Die im Rahmen ihrer HIV-Infektion neurologisch betreuten Patienten des Universitätsklinikums Düsseldorf werden regelmäßig auf ihre kognitive und motorische Leistungsfähigkeit hin getestet. Diese Untersuchungen finden unter Screening-Gesichtspunkten sowie zu Verlaufskontrollen bei bereits bestehenden, HIV-1-assoziierten zerebralen Veränderungen statt. Den Patienten wird hierzu die regelmäßige Durchführung an der Testbatterie im Abstand von 6 bis 12 Monaten empfohlen. Die Untersuchung gliedert sich in verschiedene neurokognitive und motorische Tests. Hefter et al. entwickelten 1987 eine

motorische Testbatterie zur Detektion von Störungen der Feinmotorik bei Basalganglienerkrankungen. Bereits im selben Jahr führten Arendt et al. diese Testbatterie in die Diagnostik der zerebralen Veränderungen von HIV-Infizierten ein. Durch die Motorikparameter gelang es, bereits subklinische zerebrale Störungen zu erfassen (Arendt et al., 1989). Für die vorliegende Studie wurden die Hamilton Depression Scale, der Trailmaking Test Teil A und B sowie der Zahlen-Symbol-Test verwendet. Aus der motorischen Testbatterie wurden die schnellstmögliche alternierende Zeigefingerbewegung (most rapid alternating movement - MRAM) und die schnellstmögliche isometrische Zeigefingerextension (most rapid contraction - MRC) ausgewertet.

2.2.1 Hamilton Depression Scale

Das Vorhandensein einer Depression, welche zu den häufigsten neuropsychiatrischen Krankheitsbildern im Rahmen einer HIV-Infektion (Arendt et al., 2000) gehört, wurde mit Hilfe der „Hamilton Depression Scale“ (HAMD) detektiert. Hierbei handelt es sich um das international am weitesten verbreitete Fremdbeurteilungsverfahren zur Einschätzung einer Depression. Des Weiteren gilt der Test als Standardinstrument zur Prüfung der Wirksamkeit von verabreichten Antidepressiva. Entwickelt 1960 von Max Hamilton, bestand der Test ursprünglich aus einer Liste von 21 Symptomen (Items), wobei der Skalenwert der Items zur Beurteilung des Schweregrads einer Depression zusammenzufassen ist (Hamilton M., 1960). Neben der ursprünglichen Testversion mit 21 Items haben sich die Version mit 17 Items sowie verschiedene weitere Verkürzungen oder Erweiterungen etabliert. In einer Studien von Williams, JB 1988, konnte ein Retest-Reliabilitätskoeffizient über 4 Tage von $r_{tt} = 0,81$ bestimmt werden sowie ein Korrelationskoeffizient zu anderen Fremdbeurteilungsskalen zwischen $r = 0,83$ und $r = 0,87$ (Maier et al., 1988).

In der vorliegenden Studie wurde der HAMD-21 Testbogen verwendet, wobei zur Differenzierung einer Depression eine Gruppe von vier Kern-Items herangezogen wurde. Hierzu zählen Item 1: Depressive Stimmung, 2: Schuldgefühle, 3: Suizidgedanken sowie Item 7: Arbeit und sonstige Tätigkeiten. Bei der Auswertung dieser Items ergibt sich eine 5-stufige Skala, wobei der Wert „0“ das Fehlen des Symptoms definiert. Für das Item „Depressive Stimmung“ sieht die weitere Abstufung vor, ob der Betroffene eine depressive Stimmungslage nur auf Befragen hin oder spontan äußert sowie ob bereits aus dem Verhalten

eine solche Stimmungslage erkennbar ist bzw. fast ausschließlich verbal und non-verbal kommuniziert wird. Ähnliche Abstufungen ergeben sich bei den übrigen drei Items, wobei auch hier stufenweise die Schwere der Symptomausbildung differenziert wird (Tabelle 5). Aus dem Gesamtbild der 4 Items ergibt sich schließlich eine Einschätzung der depressiven Stimmungslage.

Tabelle 5 Auszug aus der verwendeten HAMD-21

<p>1. Depressive Stimmung (Gefühl der Traurigkeit, Hoffnungslosigkeit, Hilflosigkeit, Wertlosigkeit)</p> <p>0 = Keine 1 = Nur auf Befragen geäußert 2 = Vom Patienten spontan geäußert 3 = Aus dem Verhalten zu erkennen (z.B. Gesichtsausdruck, Körperhaltung, Stimme, Neigung zum Weinen) 4 = Patient drückt fast ausschließlich diese Gefühlszustände in seiner verbalen und nicht verbalen Kommunikation aus</p>	<p>2. Schuldgefühle</p> <p>0 = Keine 1 = Selbstvorwürfe, glaubt Mitmenschen enttäuscht zu haben 2 = Schuldgefühle oder Grübeln über frühere Fehler und „Sünden“ 3 = Jetzige Krankheit wird als Strafe gewertet, Versündigungswahn 4 = Anklagende oder bedrohende akustische oder optische Halluzinationen</p>
<p>3. Suizid</p> <p>0 = Keiner 1 = Lebensüberdruß 2 = Todeswunsch, denkt an den eigenen Tod 3 = Suizidgedanken oder entsprechendes Verhalten 4 = Suizidversuche</p>	<p>7. Arbeit und sonstige Tätigkeiten</p> <p>0 = Keine Beeinträchtigung 1 = Hält sich für leistungsunfähig, erschöpft oder schlapp bei seinen Tätigkeiten (Arbeit oder Hobbies) oder fühlt sich entsprechend 2 = Verlust des Interesses an seinen Tätigkeiten (Arbeit oder Hobbies), muss sich dazu zwingen. Sagt das selbst oder lässt es durch Lustlosigkeit, Entscheidungslosigkeit und sprunghafte Entschlussänderungen erkennen. 3 = Wendet weniger Zeit für seine Tätigkeiten auf oder leistet weniger. Bei stationärer Behandlung Ziffer 3 ankreuzen, wenn der Patient weniger als 3 Stunden an Tätigkeiten teilnimmt. Ausgenommen Hausarbeiten auf der Station. 4 = Hat wegen der jetzigen Krankheit mit der Arbeit aufgehört. Bei stationärer Behandlung ist Ziffer 4 anzukreuzen, falls der Patient an keinen Tätigkeiten teilnimmt, mit Ausnahme der Hausarbeit auf der Station, oder wenn der Patient die Hausarbeit nur unter Mithilfe leisten kann.</p>

Um sowohl eine nicht-depressive als auch eine depressive Vergleichsgruppe ohne Mirtazapinmedikation aus der Gesamtpopulation der HIV-Ambulanz auszuwerten, wurde die Punktzahl aus den oben beschriebenen Kern-Items ausgewertet. Ausgehend von diesem Ergebnis wurden die Probanden anhand der Kriterien Geschlecht, Viruslast, Alter und CDC-Stadium passend zu der Mirtazapinstudiengruppe ausgewählt. Das Ergebnis der 46 depressiven Patienten ohne Medikation lag im Mittel bei 2,24 Punkten mit einer Standardabweichung von 0,7. Die nicht depressive Gruppe hatte in der Hamilton Auswertung einen Wert von 0,0.

2.2.2 Neurokognitive Tests

Die verwendeten neurokognitiven Testverfahren in dieser Studie sind der „Trail-Making-Test“ Teil A und B (TMT-A, B) sowie der „Zahlen-Symbol-Test“ (ZST). Beide Testverfahren sind geeignet erkrankungsbedingte kognitive Defizite, welche bei über 50% der HIV-Positiven im Erkrankungsverlauf auftreten, zu objektivieren (Arendt, 2007).

Der „Trail-Making-Test“, vorgestellt 1958 von Reitan RM, ist ein Papier-Bleistift-Test, welcher vom Probanden eine visuelle Aufmerksamkeitszuwendung verlangt. Die kognitive Verarbeitungsgeschwindigkeit kann im Testteil A bewertet werden. Hierbei wird dem Probanden ein standardisierter Testbogen vorgelegt auf dem in randomisierter Anordnung Kreise mit den Zahlen 1-25 abgedruckt sind (von Cramon, 1995). Aufgabe ist es die Zahlen schnellstmöglich in der korrekten, numerisch aufsteigenden Reihenfolge so untereinander zu verbinden, dass es zu keiner Überschneidung der gezogenen Linien kommt. Die jeweils benötigte Zeit des Probanden wird mit einer Stoppuhr gemessen und sowohl der Rohwert in Sekunden als auch der entsprechende Prozentrang im Auswertungsbogen notiert. Da die Ergebnisse nicht nur abhängig von der Intelligenz, insbesondere der visomotorischen Geschwindigkeit, sondern ebenfalls vom Alter des Probanden sind, wurde der Prozentrang der entsprechenden Altersgruppe der Patienten entnommen. Anhand der zugänglichen Studien, in denen möglichst gesunde Probanden getestet wurden, konnten Normdaten bestimmt werden mit welchen sich die Ergebnisse der Testpersonen vergleichen lassen. Tabelle 6 zeigt die Normdaten, welche in der neurologischen HIV-Ambulanz und somit auch zur Auswertung dieser Studie herangezogen wurden. Ein Ergebnis im Prozentrang 10 wurde als pathologisches Testergebnis gewertet.

Tabelle 6 Normwerte des Trail-Making-Tests Teil A und B

TMT	%	Alter ≥20 Rohwert in sek.	Alter ≥40 Rohwert in sek.	Alter ≥50 Rohwert in sek.	Alter ≥60 Rohwert in sek.	Alter ≥70 Rohwert in sek.
A	90	21	27	25	29	38
	75	26	28	29	35	54
	50	32	34	38	48	80
	25	42	45	49	67	105
	10	50	59	67	104	168
B	90	45	49	55	64	79
	75	55	57	75	89	132
	50	69	78	98	119	196
	25	94	100	135	172	292
	10	129	151	177	282	450

Im Testteil B des TMT wird die geteilte Aufmerksamkeitsfähigkeit getestet. Treten im Rahmen einer HIV-Infektion virusassoziierte Störungen wie das ANPD, das MNCD oder die HAD (siehe Kapitel 1.4.2.) auf, stellt die diversifizierte Beanspruchung der Aufmerksamkeit die Patienten vor Schwierigkeiten. Gefordert wird im TMT-B eine visuelle Teilung der Aufmerksamkeit. Auf dem Aufgabenblatt befinden sich wie schon im TMT-A Kreise, welche die Zahlen 1-13 enthalten sowie zusätzliche Kreise, welche die Buchstaben A-L enthalten. Im Test wird vom Probanden verlangt Zahlen und Buchstaben in alternierender Reihenfolge (1-A-2-B-3-C usw.) untereinander zu verbinden. Wie im Teil A wird auch hierbei die benötigte Zeit per Stoppuhr gemessen und notiert. Die Teilung der Aufmerksamkeit ergibt sich aus der wechselnden Verknüpfung von Zahlenreihe und Alphabet, was eine parallele Informationsverarbeitung erfordert (von Cramon, 1995).

Aus dem „Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene“ stammt der „Zahlen-Symbol-Test“ (ZST), auch „Digit-Symbol-Test“ genannt. Bei diesem Test werden ebenfalls die geteilte Aufmerksamkeitsfähigkeit sowie die Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit getestet. Ziel des Tests ist es anhand eines vorgegebenen Systems Zahlenreihen in Symbole zu übersetzen. Zu Beginn wird dem Probanden die zu erfüllende Aufgabe anhand von 7 Übungsbeispielen erklärt. Beginnt der Patient mit dem eigentlichen Test, wird mit einer

Stoppuhr eine Zeit von 90 Sekunden festgelegt. Die Anzahl der vom Patienten richtig eingesetzten Symbole wird ausgewertet. Einer dem Test zugehörigen Normwerttabelle (Tabelle 7) kann das Testergebnis abhängig von der jeweiligen Altersgruppe entnommen werden. Analysiert werden die Ergebnisse anhand des jeweiligen Prozentrangs. Für den Zahlen-Symbol-Test gilt ein Prozentrang ≤ 16 als pathologisches Testergebnis.

Tabelle 7 Normwerte des Digit-Symbol-Tests

Jahre								Hawie	PR	
18-19	20-24	25-34	35-44	45-54	55-64	65-69	70-74			
0-7	0-9	0-4	0-4	0-4	0-3	0-3	0	1	<1	Pathologisch
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	

2.2.3 Motorische/Elektrophysiologische Methoden

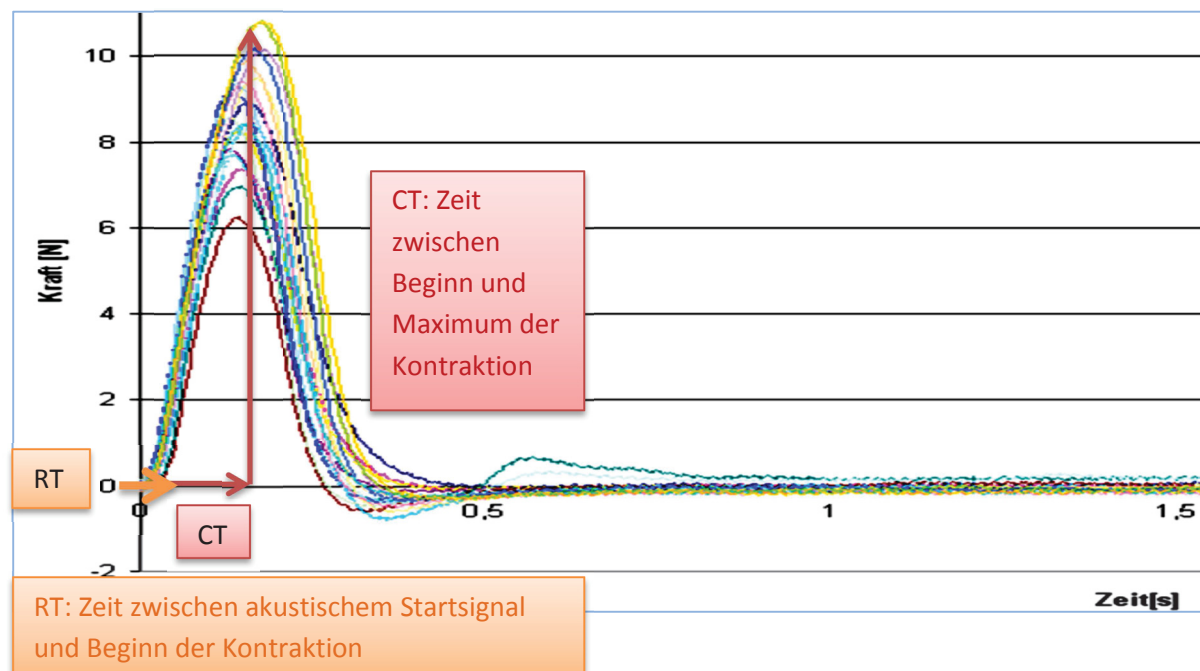
Die motorische Leistungsfähigkeit wird elektrophysiologisch anhand der schnellstmöglichen alternierenden Zeigefingerbewegung (most rapid alternating movement - MRAM) und der schnellstmöglichen isometrischen Zeigefingerextensionen (most rapid contraction - MRC) ermittelt.

Zur Bestimmung der schnellstmöglichen, alternierenden Zeigefingerbewegungen wurde der Patient aufgefordert den Unterarm der zu untersuchenden Hand in leicht pronierter Haltung und bei gebeugtem Ellenbogengelenk auf die Tischplatte zu legen. Dabei sollte das Handgelenk der zu untersuchenden Hand mit der jeweils kontralateralen Hand fixiert werden. Der zu untersuchende Zeigefinger sollte in der Neutral-Null-Stellung verbleiben, während die anderen Finger der Hand zur Faust geschlossen werden. An dem ausgestreckten Zeigefinger wurde durch den Untersucher im Bereich der distalen Phalanx ein Akzelerometer befestigt. Über einen Zeitraum von ca. 34 Sekunden sollte der Patient den Zeigefinger im Metacarpophalangealgelenk abwechselnd möglichst schnell flektieren und extendieren, was dem Patienten durch den Untersucher demonstriert wurde. Die Frequenz der Bewegungen wurde über das Akzelerometer aufgezeichnet und computerunterstützt ausgewertet. Hierbei wurden die Bewegungen in 16 Segmente unterteilt und einzeln spektralanalysiert. Hieraus konnte letztlich die maximale Peak-Frequenz bestimmt und ausgewertet werden. Die MRAM-Frequenz bei Normalpersonen liegt zwischen 6-8Hz, jedoch wurde bei allen Probanden die Maximalfrequenz nur zu Beginn der Untersuchung und nur über einen relativ kurzen Zeitraum erreicht, da es rasch zu einer physiologischen, muskulären Ermüdung kommt. Die Untersuchung erfolgte sowohl an der dominanten als auch an der nicht-dominanten Hand der Patienten.

Die schnellstmöglichen isometrischen Zeigefingerextensionen (most rapid contraction - MRC) eignen sich ebenfalls für die Diagnostik von zerebralen Veränderungen im Rahmen der HIV-Infektion. Hierbei legt der Patient mit Hilfe des Untersuchers seinen Zeigefinger bis zum proximalen Interphalangealgelenk in einen Kunststoffring, welcher in seinem Durchmesser dem Finger des Probanden angepasst werden kann. Dieser ist gekoppelt an einen bidirektionalen, isometrischen Kraftaufnehmer. Über einen Kopfhörer, welchen der Proband aufsetzt, werden ihm 50ms dauernde akustische Signale angeboten. Diese dienen als Startsignal zur schnellstmöglichen Extension des Zeigerfingers. Im Rahmen der

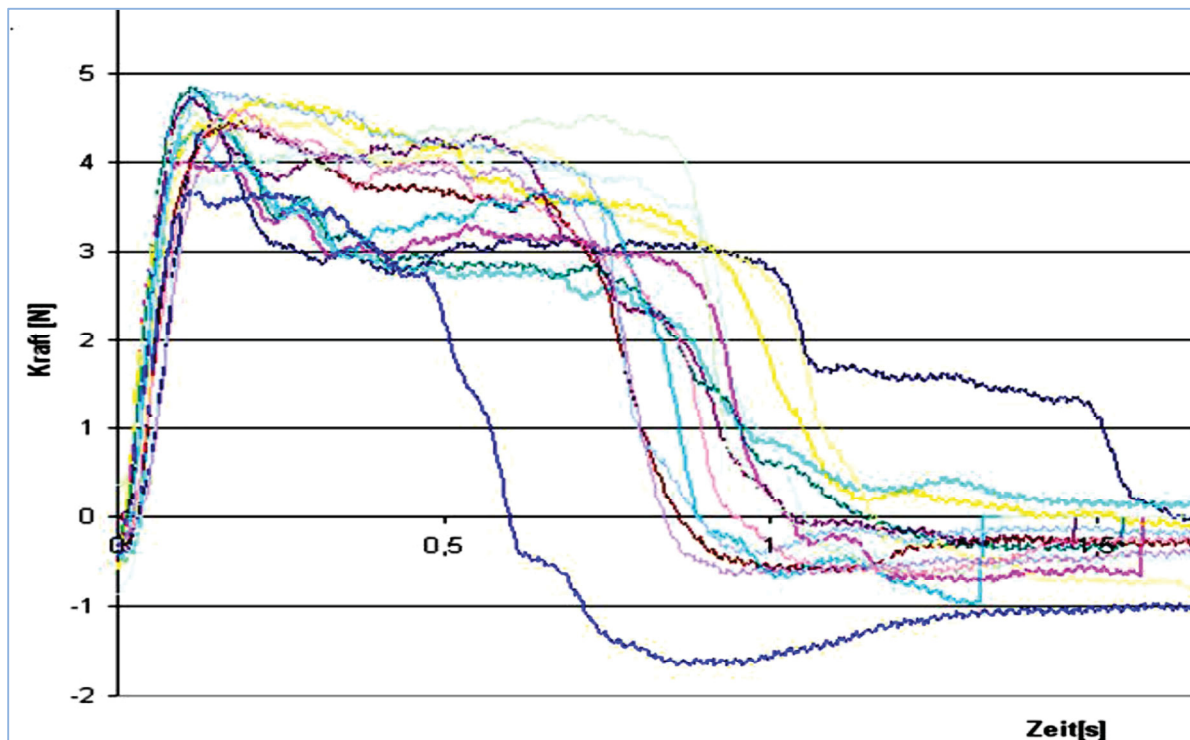
Versuchsanleitung wird dem Patienten zudem erklärt, dass die Kraftamplitude zu Gunsten der schnellstmöglichen Extension variiert werden sollte. Das über den Kraftaufnehmer aufgenommene Signal wird über eine Sekunde lang mit 1kHz registriert. Pro Hand werden dem Probanden insgesamt 15 Signale angeboten, auf welche er jeweils mit einer MRC reagieren sollte. Als Messparameter entstehen hierbei die Reaktionszeit (RT) sowie die Kontraktionszeit (CT). Die Zeitspanne zwischen akustischem Startsignal und Beginn der Kontraktion des Zeigefingers wird als Reaktionszeit (RT) bezeichnet (Normwerte Tabelle 9 Seite 39). Die gemessene Zeit zwischen Beginn und Maximum der ausgeführten Extension ist die Kontraktionszeit (CT). Die Kontraktionszeit konnte von Arendt et al. 1992 als sensitivster Parameter in der Diagnostik von subklinischen, zerebralen Veränderungen bei HIV-Infizierten bestimmt werden und eignet sich zudem als Therapie-Verlaufparameter (Arendt et al., 1992; Arendt, 2007). Abbildung 10 zeigt die Normalregistrierung einer Kontraktionskurve.

Abbildung 10 Physiologische Kontraktionskurve (Ebel H., 2010)



Als Normwerte gelten für die Kontraktionszeit 120-140 ms und für die Reaktionszeit 100-160 ms. Die RT- und CT-Ergebnisse der Kontraktionskurven werden jeweils zu einem Mittelwert für RT und CT zusammengerechnet. Dieses geschieht sowohl für die dominante als auch für die nicht-dominante Hand. Abbildung 11 veranschaulicht die Verläufe pathologischer Kontraktionskurven bedingt durch zerebrale Veränderungen im Bereich der Basalganglienschleife mit deutlicher Störung der feinmotorischen Fähigkeiten.

Abbildung 11 Pathologische Kontraktionskurve (Ebel H., 2010)



2.3 *Angewandte statistische Verfahren*

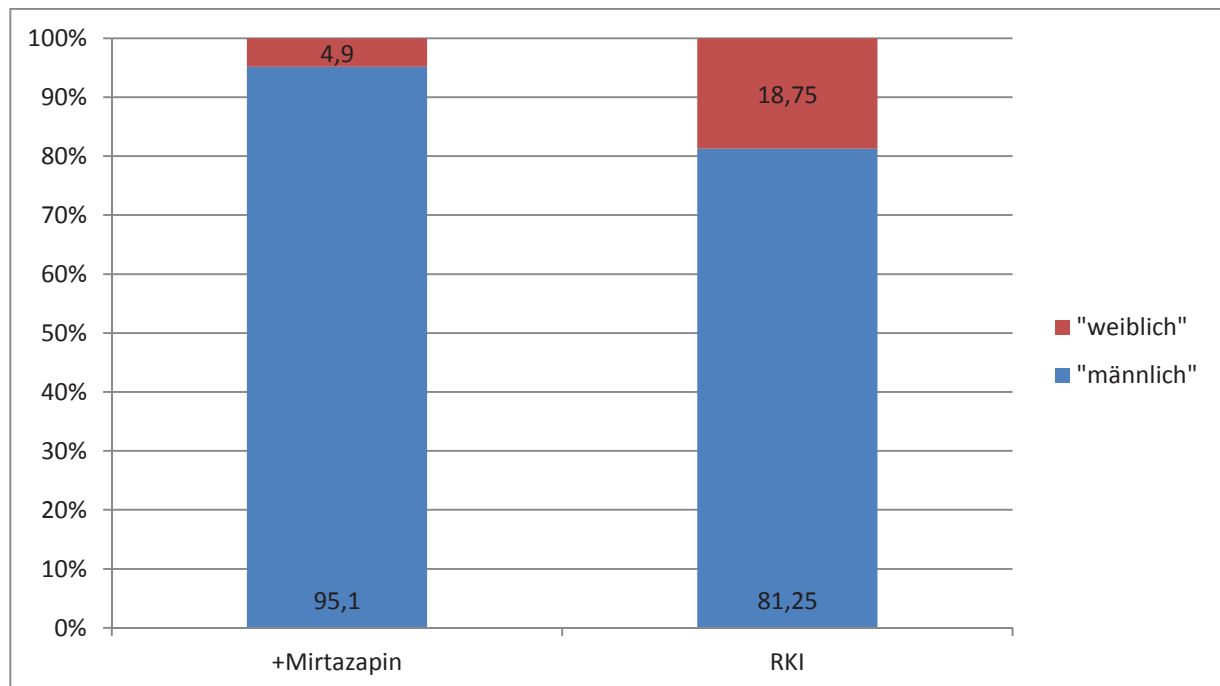
Zur statistischen Analyse der Datensätze wurde das Statistikprogramm IBM SPSS Statistics® für Microsoft Windows® (Version IBM SPSS Statistics 21, 2012) genutzt. Im Rahmen der deskriptiven Analyse wurde die Studiengruppe hinsichtlich Geschlechterverteilung und Zugehörigkeit zu Hauptbetroffenengruppen mit epidemiologischen Daten des Robert Koch Institutes verglichen. Zudem dienen die deskriptiven Daten der demographischen Beschreibung der Mirtazapinpatienten. Die Studiengruppe wurde mittels einer Varianzanalyse auf die jeweiligen Mittelwertunterschiede geprüft. Die Daten der deskriptiven Analysen wurden hierbei für prozentuale Unterschiede herangezogen. Zur Beurteilung der Signifikanz der ausgewerteten Ergebnisse wurde ein p-Wert $\leq 0,05$ als signifikant gewertet.

3. Ergebnisse

3.1 Deskriptive Analyse der Studienpopulation

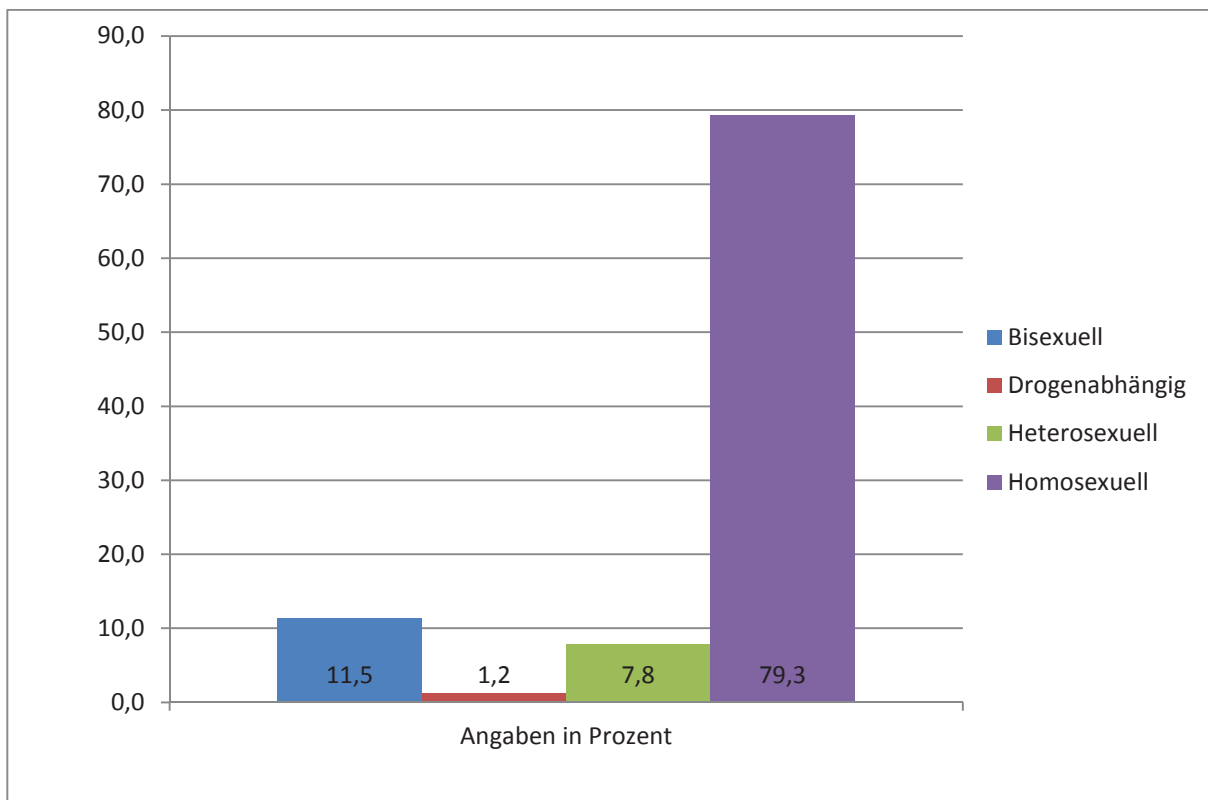
Die Geschlechterverteilung der Studienpopulation (+Mirtazapin) ist in Abbildung 12 im Vergleich zur Geschlechterverteilung HIV-Infizierter in Deutschland dargestellt. Nach Schätzung des Robert Koch Institutes (RKI, epidemiologisches Bulletin 27/2015) lebten Ende 2014 ca. 80.000 Menschen mit einer HIV Infektion in Deutschland. Wie in Abb. 12 erkennbar, deckte sich tendenziell das Verhältnis der Geschlechterverteilung der in Deutschland lebenden HIV-Infizierten mit der Verteilung innerhalb der Studienpopulation. So ist in der Abbildung deutlich erkennbar, dass in beiden Populationen der überwiegende Teil der Patienten männlichen Geschlechts war. Die Studienpopulation (Abb. 12) zeigte mit 95,1% männlichen Probanden jedoch insgesamt 13,85% mehr männliche Patienten als die Gesamtpopulation innerhalb von Deutschland. Die Verteilung innerhalb der Studienpopulation entspricht der Gesamtheit der Patientenpopulation der neurologischen HIV-Ambulanz des Universitätsklinikums Düsseldorf, mit einem Anteil von insgesamt 87% an männlichen Patienten.

Abbildung 12 Geschlechterverteilung der Studienpopulation in %



Bei der Analyse der Hauptbetroffenengruppen innerhalb der Studienpopulation zeigte sich im Vergleich zur Gesamtheit der Patientenpopulation der neurologischen HIV-Ambulanz ebenfalls eine grundsätzliche Übereinstimmung. So bildete die Gruppe der Homosexuellen innerhalb der Gesamtkohorte der neurologischen HIV-Ambulanz mit 69,4% die stärkste Gruppe. Laut dem Robert Koch-Institut gab es in Deutschland Ende 2014 drei Hauptbetroffenengruppen, homosexuelle Männer, Personen welche sich über heterosexuellen Kontakt infiziert haben und i.v. Drogenabhängige. Nach Schätzungen des RKI wird in Deutschland die größte Gruppe der Hauptbetroffenen ebenfalls von homosexuellen Männern gebildet (64,51%). Des Weiteren schätzt das RKI, dass sich 12,59% der in Deutschland lebenden HIV-Infizierten über heterosexuellen Kontakt und 9,47% über i.v. Drogenkonsum infiziert haben. Wie in Abbildung 13 erkennbar bilden homosexuelle Männer mit 79,3% die größte Gruppe innerhalb der Mirtazapinstudienpopulation, womit sich im Vergleich zu den Daten des RKI 15% mehr homosexuelle Probanden innerhalb der Studiengruppe befinden als im Vergleich zur Kohorte der HIV-Infizierten innerhalb von Deutschland.

Abbildung 13 Verteilung der Hauptbetroffenen der Studienpopulation (+Mirtazapin) in %



3.2 Analyse der Mirtazapingruppe

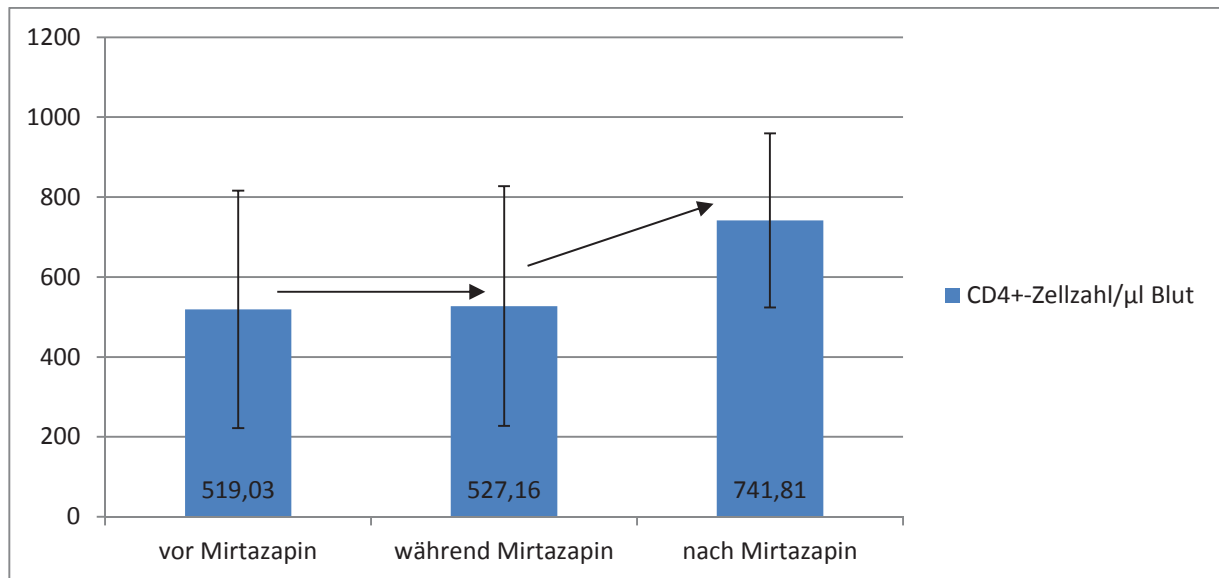
Zur Analyse der Daten der Mirtazapinpatienten wurden die Ergebnisse der verschiedenen neuropsychologischen Tests und Laborparameter zu drei verschiedenen Zeitpunkten ausgewertet. Als Ausgangswerte der Analyse dienten Testergebnisse zum Zeitpunkt vor der Mirtazapineinnahme. Im Verlauf wurden die Ergebnisse während der Einnahme von Mirtazapin sowie Ergebnisse zu einem Zeitpunkt nach der Mirtazapineinnahme analysiert. Es wurde auf eine Mindesteinnahmedauer des Mirtazapins von drei Monaten geachtet. Die Analyse der Testergebnisse nach Absetzen des Mirtazapins erfolgte ebenfalls mindestens drei Monate nach Absetzen. Die Auswertung der Daten erfolgte retrospektiv.

Die Mehrzahl der Patienten befand sich bereits über einen längeren Zeitraum vor der Mirtazapinmedikation in Behandlung der neurologischen HIV-Ambulanz des Universitätsklinikums Düsseldorf. Dadurch ergab sich während der Analyse eine unterschiedliche Anzahl von Testergebnissen. Während des teilweise nur einige Monate andauernden Einnahmezeitraumes von Mirtazapin absolvierten die Patienten im Durchschnitt zweimal die motorische und kognitive Testbatterie. Alle Patienten der Mirtazapinstudiengruppe befanden sich zu allen Zeitpunkten der verschiedenen Analysen unter einer kombinierten antiretroviralen Therapie (cART).

3.2.1 Analyse der Laborparameter

Die Analyse der Laborparameter zeigte, wie in Abbildung 14 verdeutlicht, einen leichten Anstieg der CD4⁺-Zellzahl während der Einnahme von Mirtazapin. Nach Absetzen der Mirtazapinmedikation zeigte sich gegenüber den Ausgangswerten (vor der Mirtazapineinnahme) ein deutlicher Anstieg der CD4⁺-Zellzahl um 222,77/µl Blut. Der p-Wert dieser Analyse betrug 0,004 und zeigte somit einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Mirtazapineinnahme und der Entwicklung der CD4⁺-Zellzahlen. Die Anzahl der ausgewerteten Tests betrug zum Zeitpunkt vor der Mirtazapineinnahme n=297, während der Mirtazapineinnahme n=75 und zum Zeitpunkt nach Absetzen der Mirtazapinmedikation n=21.

Abbildung 14 Entwicklung der CD4⁺-Zellzahl/μl Blut innerhalb der Studienpopulation



Die Auswertung der Viruslast als Kopien/ml Blutplasma ergab, wie in Tabelle 8 veranschaulicht, eine Erhöhung der Viruslast um im Mittel 9.949 Kopien/ml Blutplasma während der Einnahme von Mirtazapin. Diese Erhöhung zeigte nach Absetzen der Mirtazapinmedikation einen leichten Rückgang. Die Standardabweichungen sind bei dieser Auswertung mit 77.241,37 Kopien/ml Blutplasma während der Mirtazapineinnahme durch einige wenige Patienten mit einer besonders hohen Viruslast erklärbar.

Tabelle 8 Analyse der Viruslast in Kopien/ml Blutplasma

	Mittelwert Kopien/ml Blut	Standardabweichung
vor Mirtazapin n=284	5.397,76	29.109,11
während Mirtazapin n=76	15.346,64	77.241,37
nach Mirtazapin n=21	12.861,57	35.059,27

Mit einem p-Wert von 0,179 zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Erhöhung der Viruslast im Blut und der Einnahme von Mirtazapin.

3.2.2 Analyse der motorischen/elektrophysiologischen Tests

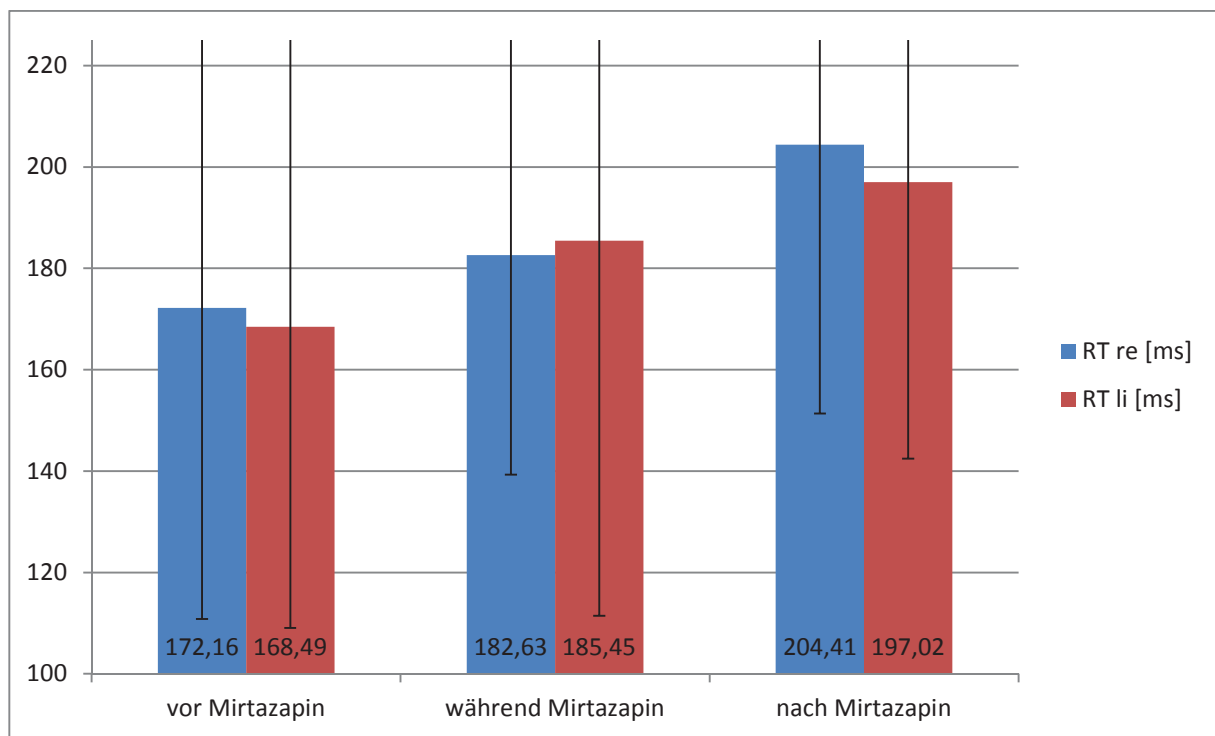
Angelehnt an die durch von Giesen et al., 1994 definierten Normwerte für die motorische Testbatterie, welche anhand einer HIV-negativen Population (n=98) ermittelt wurden, konnte für die Ergebnisse der motorischen Tests ein Normbereich definiert werden.

Tabelle 9 Grenzwertbereiche motorische Testbatterie

	rechts	links
MRAM	$\geq 4,3$ Hz	$\geq 3,8$ Hz
RT	$\leq 196,9$ ms	$\leq 199,2$ ms
CT	$\leq 155,4$ ms	$\leq 163,8$ ms

Die Auswertung der Reaktionszeit (RT) rechts in Millisekunden (ms) ergab für die Mirtazapineinnahme vor Beginn der Mirtazapineinnahme einen Mittelwert von 172,162 ms. Wie in Abbildung 15 erkennbar, verschlechterte sich die RT unter der Mirtazapineinnahme. Die Reaktionszeit der rechten Hand verlängerte sich im Mittelwert um 32,25 ms vom Zeitpunkt vor der Mirtazapineinnahme bis zum Zeitpunkt nach Absetzen der Mirtazapinmedikation. Die Anzahl der ausgewerteten Testergebnisse variierte zwischen den einzelnen Analysezeitpunkten. Zur Auswertung der Ergebnisse vor der Mirtazapineinnahme konnten für die rechte Hand 302 Reaktionszeitmessungen analysiert werden. Während der Einnahme von Mirtazapin konnten 77 Testergebnisse von RT rechts ausgewertet werden und zum Zeitpunkt nach der Mirtazapineinnahme noch 21. Die Ergebnisse zeigten mit einem p-Wert von 0,026 einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Veränderung der Testergebnisse und der Einnahme von Mirtazapin. Bei der Auswertung der Reaktionszeit der linken Hand zeigten sich, wie in Abbildung 15 erkennbar, ebenfalls zu Beginn keine pathologischen Testergebnisse. Analog zur rechten Hand verschlechterte sich die Reaktionszeit über den Zeitraum der Mirtazapineinnahme.

Abbildung 15 Analyse RT in ms

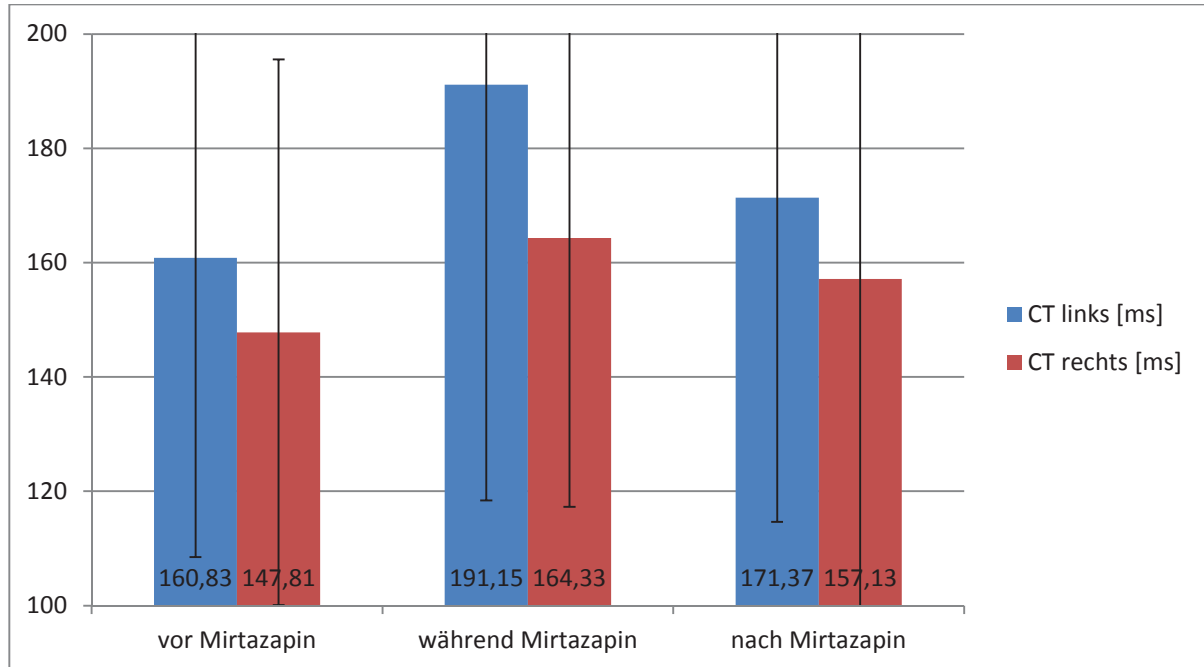


Zum Analysezeitpunkt nach Absetzen der Mirtazapinmedikation war die RT links im Mittelwert 28,53 ms verlängert gegenüber dem Zeitpunkt vor der Mirtazapineinnahme. Der pathologische Grenzwert von $\leq 199,2$ ms für die Reaktionszeit der linken Hand wurde zu keinem der Analysezeitpunkte überschritten. Die Anzahl der auszuwertenden Ergebnisse entsprach mit 302, 77 und 21 einzelnen Tests den Werten der Reaktionszeit der rechten Hand. Hierbei zeigte sich ebenfalls mit einem p-Wert von 0,021 ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Veränderung der Testergebnisse und der Einnahme von Mirtazapin.

Die Auswertung der Kontraktionszeit (CT) in Millisekunden (ms) ergab für die rechte Hand, wie in Abbildung 16 erkennbar, eine Erhöhung der CT im Mittel um 16,52 ms vom Zeitpunkt vor der Einnahme zum Zeitpunkt während der Einnahme. Während die Patienten vor der Mirtazapineinnahme deutlich innerhalb des physiologischen Grenzwertes von $\leq 155,4$ ms lagen, entsprach der Mittelwert von 164,33 ms zum Zeitpunkt während der Mirtazapineinnahme einem pathologischen Testergebnis. Der Analysezeitpunkt nach Absetzen der Mirtazapinmedikation zeigte wiederum eine Verbesserung der CT um 7,2 ms. Die Anzahl (n) der auszuwertenden Testergebnisse schwankte während der drei Analysezeitpunkte analog zu den Werten der Reaktionszeit. So konnten zum ersten Zeitpunkt vor der Mirtazapineinnahme 301 Ergebnisse, zum Zeitpunkt während der Mirtazapineinnahme 77 und anschließend nach der Mirtazapineinnahme lediglich noch 21

Ergebnisse ausgewertet werden. Der p-Wert mit 0,026 zeigte einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Veränderung der Testergebnisse und der Mirtazapinmedikation.

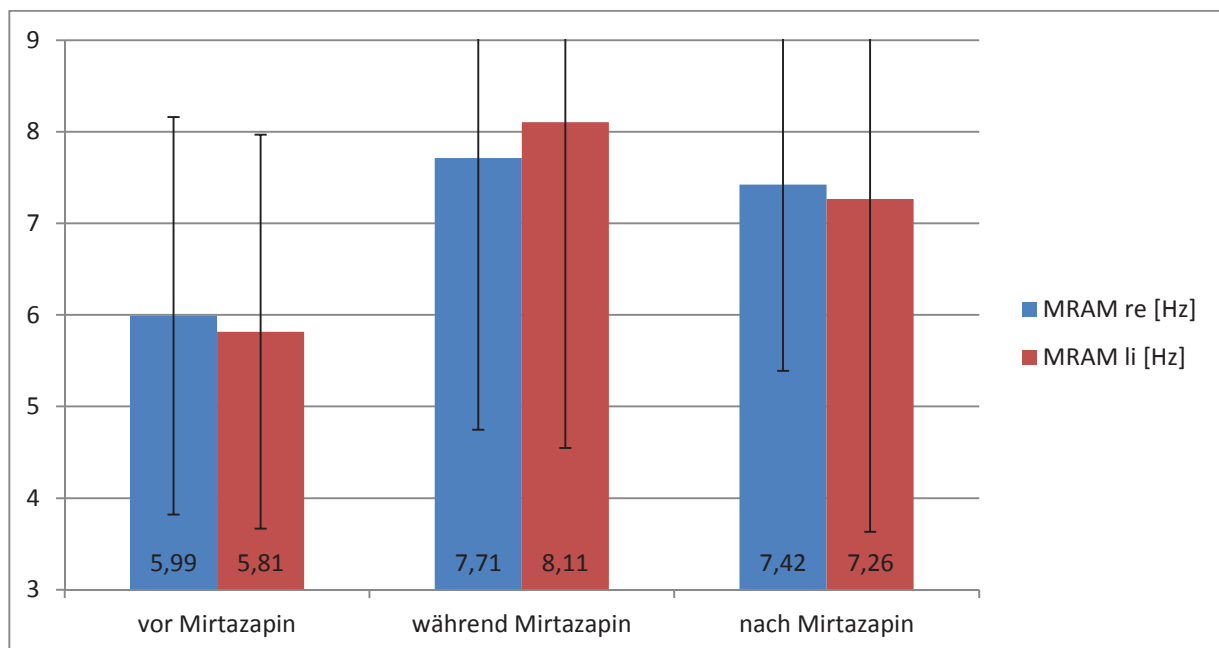
Abbildung 16 Analyse CT in ms



Wie in Abbildung 16 erkennbar, erbrachte die Analyse der Kontraktionszeit (CT) der linken Hand tendenziell eine zur rechten Hand parallel verlaufende Entwicklung der Testergebnisse. So zeigte sich hier ebenfalls eine Verschlechterung der Testergebnisse im Mittel um 30,32 ms vom Zeitpunkt vor der Mirtazapineinnahme zum Zeitpunkt während der Mirtazapinmedikation. Der daraus resultierende Mittelwert von 191,15 ms lag oberhalb des physiologischen Grenzwertes von $\leq 163,8$ ms und entsprach somit im Mittel einem pathologischen Testergebnis. Nach Absetzen der Mirtazapinmedikation verbesserten sich die CT Ergebnisse analog zur rechten Hand um 19,78 ms, was jedoch weiterhin einem pathologischen Testergebnis entsprach. Analog zu den Ergebnissen der rechten Hand schwankte die Anzahl (n) der auszuwertenden Ergebnisse zwischen den einzelnen Analysezeitpunkten. So konnten auch hier vor der Mirtazapineinnahme n=301, zum Zeitpunkt während der Mirtazapineinnahme n=77 und nach Absetzen der Medikation n=21 Ergebnisse ausgewertet werden. Ein signifikanter Zusammenhang zwischen Mirtazapin und dem einzelnen Testergebnissen kann mit einem p-Wert von 0,00 bei der CT links ebenfalls beschrieben werden.

Abbildung 17 zeigt die Auswertung der schnellstmöglichen alternierenden Zeigefingerbewegungen (most rapid alternating movement - MRAM). Der physiologische Grenzwertbereich, welcher definiert ist mit $\geq 3,8$ Hz für die linke und $\geq 4,3$ Hz für die rechte Hand, wurde zu keinem der Analysezeitpunkte unterschritten. Sowohl für die Ergebnisse der rechten als auch der linken Hand zeigte sich bei der Analyse eine Verbesserung der Testergebnisse während die Patienten Mirtazapin einnahmen. Die MRAM rechts verbesserte sich im Mittel um 1,72 Hz und links im Mittel um 2,28 Hz. Zum Analysezeitpunkt nach Absetzen der Mirtazapinmedikation verschlechterte sich die MRAM wieder leicht um 0,29 Hz rechts und 0,83 Hz links. Die Verbesserung der Testergebnisse zeigte sowohl für die rechte als auch für die linke Hand einen p-Wert von 0,00 und kann somit als signifikant beschrieben werden. Die Anzahl der einzelnen Testergebnisse lag analog zu der Auswertung der Reaktionszeit und der Kontraktionszeit bei n=301 vor der Mirtazapineinnahme, n=77 während Mirtazapineinnahme und n=21 nach Absetzen der Medikation.

Abbildung 17 Analyse MRAM in Hz



3.2.3 Analyse der neurokognitiven Tests

Zur Analyse der neurokognitiven Fähigkeiten wurden wie in Kapitel 2.2.2 beschrieben, der „Trail-Making-Test“ Teil A und B (TMT-A, B) sowie der „Zahlen-Symbol-Test“ (ZST) verwendet. Die Auswertung erfolgte gemäß den standardisierten Normwerttabellen (Tabelle 6 Seite 30, Tabelle 7 Seite 31), welchen der jeweilige Prozentrang entnommen werden konnte. Die Auswertung der Ergebnisse des TMT A und B ergab für den Zeitpunkt vor und während der Mirtazapineinnahme sowie nach Absetzen der Medikation durchweg Ergebnisse oberhalb des pathologischen Prozentranges von ≤ 10 . Der Tabelle 10 sind die Mittelwerte der Testergebnisse zu entnehmen. Sowohl im Testteil A also auch im Testteil B erreichten die Patienten zum Zeitpunkt der Mirtazapineinnahme im Mittel den besten Prozentrang. Dieser verschlechterte sich nach Absetzen des Medikaments wiederum auf Werte knapp unterhalb des Ausgangswertes. Wie Tabelle 10 ebenfalls zu entnehmen ist, konnte diese Auswertung sich lediglich auf eine geringe Patientenzahl stützen, welche zudem in den verschiedenen Tests variiert. Auf Grund dessen lassen die Ergebnisse lediglich eine Wirkung des Mirtazapins vermuten. Mit einem p-Wert von 0,71 für den TMT A und 0,971 für TMT B ließ sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Einnahme von Mirtazapin und den Veränderungen der Testergebnisse beschreiben.

Tabelle 10 Analyse der neurokognitiven Tests

	vor Mirtazapin	während Mirtazapin	nach Mirtazapin
TMT A			
Mittelwert	39,42	43,47	36,5
Standardabweichung	21,47	24,95	23,69
Anzahl	59	17	10
TMT B			
Mittelwert	66,16	68,4	66
Standardabweichung	28,49	29,89	55,89
Anzahl	58	15	9
Zahlen-Symbol-Test			
Mittelwert	56,73	53,13	50,67
Standardabweichung	27,77	25,49	21,07
Anzahl	70	15	3

Die Auswertung der Ergebnisse des Zahlen-Symbol-Tests ließ tendenziell eine Verschlechterung der Ergebnisse mit Fortschreiten der HIV-Infektionsdauer erkennen (Tabelle 10). Ein Einfluss des Mirtazapins war hierbei nicht erkennbar, wobei bei dieser Auswertung ebenfalls nur eine kleine Probandengruppe ausgewertet werden konnte. Der p-Wert von 0,848 zeigt keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Mirtazapineinnahme und den Testergebnissen.

3.2.4 Vergleich zwischen Früh-/Spätstadiengruppen

Wie bereits in Kapitel 2.1 Abbildung 7 veranschaulicht, wurde die MirtazapinGruppe gemäß des jeweiligen CDC-Stadiums in eine Früh- und eine Spätstadiengruppe unterteilt. Bei der Analyse der Patienten der Frühstadiengruppe (A1+2, B1+2) ergab sich für die gemessenen motorischen Parameter ein, mit Ausnahme der Ergebnisse für MRAM rechts, besserer Ausgangswert zu Beginn der Analyse (vor der Einnahme von Mirtazapin). Für RT rechts vor der Mirtazapineinnahme schnitten die Patienten der Frühstadiengruppe im Mittel 19,53 ms besser ab als die Probanden der Spätstadiengruppe. Ebenso deutliche Unterschiede zeigten sich bei den Werten für RT links, CT und MRAM links. Pathologische Ergebnisse zeigten sich bei der Spätstadiengruppe bereits vor der Mirtazapineinnahme mit einem Mittelwert von 166,87 ms für die CT der linken Hand. Bei der Auswertung der MRAM-Ergebnisse konnte für beide Gruppen eine Verbesserung der Ergebnisse unter der Mirtazapinmedikation aufgezeigt werden. Da sich mit Ausnahme der Ergebnisse für MRAM rechts der Frühstadiengruppe alle übrigen MRAM-Werte nach Absetzen der Mirtazapinmedikation wieder verschlechterten, war tendenziell ein positiver Einfluss des Mirtazapins auf die MRAM-Ergebnisse erkennbar. Wie den Daten in Tabelle 12 zu entnehmen, verschlechterten sich die RT und CT Ergebnisse für beide Gruppen während der Mirtazapineinnahme. Die Analyse der Differenzen ergab, dass in der Spätstadiengruppe die Verschlechterung der Ergebnisse für RT rechts, links und CT rechts weniger stark ausgeprägt waren als in der Frühstadiengruppe. Nach Absetzen des Mirtazapins zeigte sich bei der Analyse der CT-Ergebnisse, dass sich mit Ausnahme der CT rechts in der Spätstadiengruppe alle übrigen Testergebnisse wieder verbesserten. Dies lässt vermuten, dass analog zu den Ergebnissen der Gesamtstudiengruppe Mirtazapin tendenziell einen negativen Einfluss auf die CT-Ergebnisse der Probanden hat. Für die RT zeigte sich ebenfalls eine weitere Verschlechterung der Ergebnisse nach Absetzen der Mirtazapinmedikation. Hierbei fiel, wie den Daten in Tabelle

12 zu entnehmen ist, die Verschlechterung innerhalb der Frühstadiengruppe deutlicher aus als innerhalb der Spätstadiengruppe.

Tabelle 11 Zusammenfassung der Veränderungen unter Mirtazapineinnahme

	MRAM	RT	CT
Frühstadiengruppe	Verbesserung	anhaltende Verschlechterung	vorübergehende Verschlechterung
Spätstadiengruppe	Verbesserung	anhaltende Verschlechterung	anhaltende Verschlechterung

Tabelle 12 Vergleich der Früh- und Spätstadiengruppe

			MRAM rechts [Hz]	MRAM links [Hz]	RT rechts [ms]	RT links [ms]	CT rechts [ms]	CT links [ms]
Frühstadien	vor	Mittelwert	5,84	5,99	158,06	157,03	134,38	144,94
	Mirtazapin	Standartabweichung	± 1,65	± 2,53	± 39,98	± 42,19	± 39,7	± 45,21
		Anzahl	84	83	84	83	83	83
	während	Mittelwert	7,4	8,72	170,22	174,83	152,71	168,15
	Mirtazapin	Standartabweichung	± 2,9	± 3,15	± 46,23	± 54,04	± 48,8	± 70,75
		Anzahl	22	22	22	22	22	22
	nach	Mittelwert	7,49	6,34	211,6	202,04	135,53	152,79
	Mirtazapin	Standartabweichung	± 1,96	± 2,7	± 62,55	± 55,16	± 19,33	± 40,16
		Anzahl	11	11	11	11	11	11
Spätstadien	vor	Mittelwert	6,04	5,74	177,59	172,83	152,92	166,87
	Mirtazapin	Standartabweichung	± 2,33	± 1,98	± 67,11	± 64,31	± 49,55	± 53,7
		Anzahl	217	218	218	219	218	218
	während	Mittelwert	7,83	7,85	187,59	189,69	168,98	200,34
	Mirtazapin	Standartabweichung	± 3	± 3,69	± 41,5	± 80,62	± 45,97	± 72,11
		Anzahl	55	55	55	55	55	55
	nach	Mittelwert	7,34	8,28	196,5	191,5	180,9	191,8
	Mirtazapin	Standartabweichung	± 2,2	± 4,36	± 42,21	± 56,32	± 87,11	± 66,82
		Anzahl	10	10	10	10	10	10

3.2.5 Vergleich der Altersgruppen

Während der Analyse der einzelnen Testergebnisse stellte sich die Frage, ob der Einfluss von Mirtazapin auf die Testergebnisse abhängig vom Alter der Probanden sein könnte. Zur genaueren Analyse des Einflusses von Mirtazapin in bestimmten Altersgruppen wurde die Studienpopulation in eine Gruppe unter 50 und über 50 Jahre aufgeteilt. Bei der Analyse der Gruppe unter 50, welche wie bereits in Abschnitt 2.1 ersichtlich wurde, die höhere Anzahl an Testpersonen umfasste, deckten sich die Ergebnisse grundsätzlich mit den Ergebnissen der Gesamtpopulation. Der Vergleich der Ergebnisse des MRAM Tests (most rapid alternating movements) zeigte ebenfalls eine Verbesserung der Testergebnisse unter der Einnahme von Mirtazapin, welche sich nach Absetzen der Medikation wieder leicht zurückbildete. Jedoch waren die Werte weiterhin besser als der Ausgangswert. Wie aus Tabelle 13 ersichtlich, deckten sich die Ergebnisse für RT [ms] und CT [ms] ebenfalls mit den Ergebnissen der Mirtazapingesamtpopulation. Die separate Analyse der Patienten über 50 zeigte grundsätzlich die gleichen Trends bei der Entwicklung der Ergebnisse über den Gesamtzeitraum der Analyse.

Tabelle 13 Vergleich der Testergebnisse in der Gruppe unter 50 Jahren

	vor Mirtazapin	während Mirtazapin	nach Mirtazapin
MRAM rechts [Hz]			
Mittelwert	6,02	7,68	7,46
Standartabweichung	± 2,12	± 2,82	± 1,92
Anzahl	252	67	18
MRAM links [Hz]			
Mittelwert	5,86	7,93	7,12
Standartabweichung	± 2,13	± 3,48	± 3,26
Anzahl	251	67	18
RT rechts [ms]			
Mittelwert	172,09	182,44	205,92
Standartabweichung	± 64,08	± 45,33	± 55,27
Anzahl	252	67	18

	vor Mirtazapin	während Mirtazapin	nach Mirtazapin
RT links [ms]			
Mittelwert	167,96	184,01	193,52
Standartabweichung	± 62,83	± 77,43	± 55,79
Anzahl	252	67	18
CT rechts [ms]			
Mittelwert	146,33	162,76	149,99
Standartabweichung	± 48,31	± 49,44	± 62,48
Anzahl	251	67	18
CT links [ms]			
Mittelwert	159,36	190,62	166,87
Standartabweichung	± 54,53	± 76,06	± 54,43
Anzahl	251	67	18

In Tabelle 14 sind die Differenzen der Mittelwerte der Ergebnisse vom Zeitpunkt vor der Mirtazapineinnahme zum Zeitpunkt während der Mirtazapineinnahme dargestellt. Hierbei zeigte sich, dass die Verbesserung (+) der Ergebnisse für den MRAM-Test deutlicher bei der Gruppe der über 50 jährigen Patienten ausfiel, jedoch die Verschlechterung (-) der Ergebnisse für die RT und CT ebenfalls deutlicher in der Gruppe der über 50 Jährigen war.

Tabelle 14 Differenz der Testergebnisse zwischen unter 50 und über 50 Jahren

	Probanden unter 50 Jahre	Probanden über 50 Jahre
	Differenz der Mittelwerte	Differenz der Mittelwerte
MRAM [Hz]		
rechts	+ 1,66	+ 2,06
links	+ 2,07	+ 3,69
RT [ms]		
rechts	- 10,38	- 11,41
links	- 16,05	- 23,93
CT [ms]		
rechts	- 16,43	- 19,65
links	- 31,26	- 26,49

(+ = Verbesserung der Testergebnisse; - = Verschlechterung der Testergebnisse)

3.3 Analyse der depressiven Gruppe

Zum Vergleich der Testergebnisse der Mirtazapingruppe wurde aus der vorhandenen Datenbank, wie in Abschnitt 2.1 beschrieben, eine Gruppe depressiv erkrankter HIV-Infizierter ohne antidepressive Medikation ausgewählt. Um zu veranschaulichen, wie eine depressive Erkrankung Einfluss auf die motorischen Testergebnisse von HIV-Infizierten nimmt, stellt Tabelle 15 die Testergebnisse der depressiven Gruppe den Ergebnissen einer nicht-depressiv erkrankten Gruppe HIV-Positiver gegenüber. Wie Tabelle 15 zu entnehmen ist, schnitten die depressiv co-morbiden Patienten in den motorischen Tests tendenziell schlechter ab als die nicht-depressive Vergleichsgruppe. Der Unterschied der Testergebnisse bewirkte bei der Kontraktionszeit rechts sowie der Reaktionszeit links und rechts eine Verschiebung in den pathologischen Ergebnisbereich. So erzielte die depressive Gruppe in vier von sechs untersuchten motorischen Tests pathologische Ergebnisse, während die nicht-depressive Vergleichsgruppe lediglich in einem der sechs Tests einen pathologischen Mittelwert aufzeigte (CT links). Am deutlichsten zeigte sich die Verschlechterung der Testergebnisse bei depressiver Co-Morbidität bei der Reaktionszeit mit einer mittleren Differenz von 24,19 ms rechts und 28,36 ms links.

Tabelle 15 Vergleich der depressiven Patienten versus nicht-depressiven Patienten

	Depressiv	nicht depressiv	mittlere Differenz
MRAM rechts [Hz]			
Mittelwert	6,36	6,54	0,18
Standardabweichung	± 2,07	± 2,16	
Anzahl	n=44	n=45	
MRAM links [Hz]			
Mittelwert	6,29	6,4	0,11
Standardabweichung	± 2,3	± 2,57	
Anzahl	n=45	n=46	
RT rechts [ms]			
Mittelwert	198,75	174,56	24,19
Standardabweichung	± 101,23	± 73,68	
Anzahl	n=44	n=45	

	Depressiv	nicht depressiv	mittlere Differenz
RT links [ms]			
Mittelwert	201,31	172,95	28,36
Standardabweichung	± 97,26	± 89,98	
Anzahl	n=45	n=46	
CT rechts [ms]			
Mittelwert	156,58	152,56	4,02
Standardabweichung	± 51,21	± 60,32	
Anzahl	n=44	n=45	
CT links [ms]			
Mittelwert	174,22	167,59	6,63
Standardabweichung	± 65,7	± 71,52	
Anzahl	n=45	n=46	

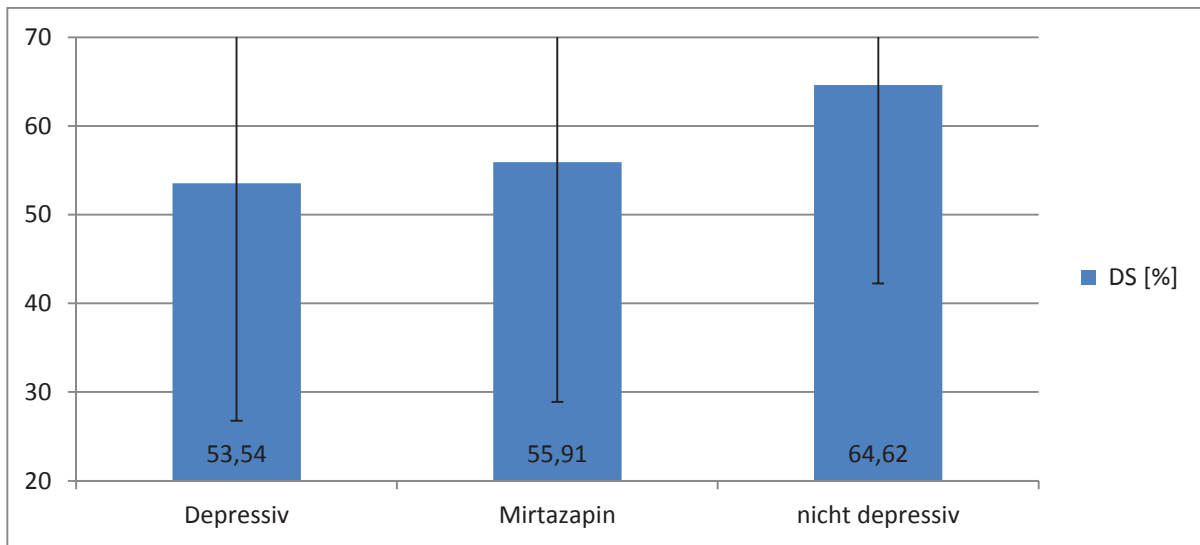
3.4 Vergleich der Studiengruppe mit den Vergleichsgruppen

Die aus der Datenbank der neurologischen HIV-Ambulanz des Uniklinikums Düsseldorf ausgewählten Vergleichsgruppen (siehe Abschnitt 2.1) wurden im Vergleich zu der Mirtazapingruppe analysiert.

3.4.1 Vergleich der neurokognitiven Tests

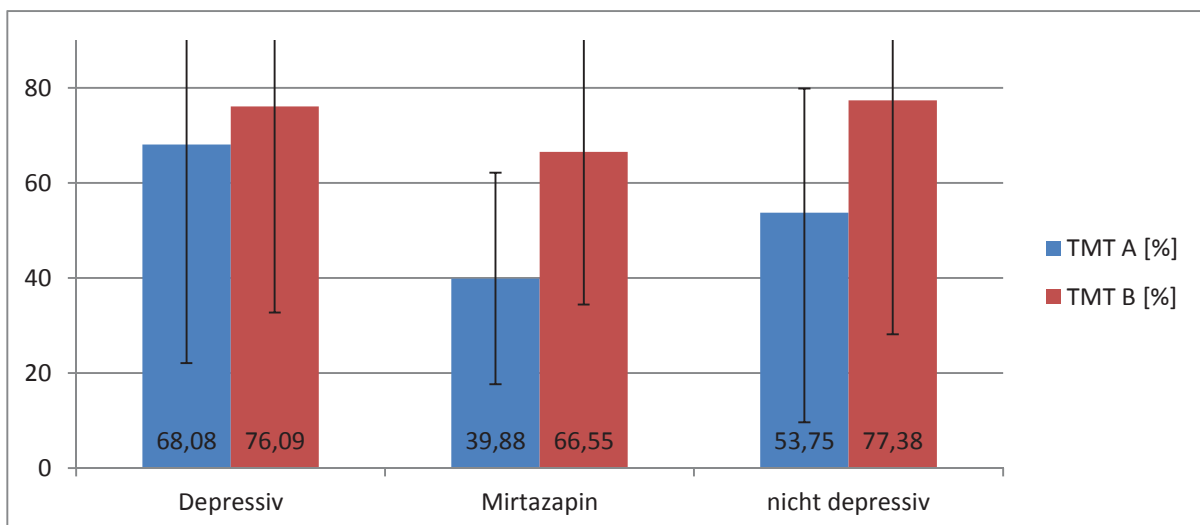
Bei der Analyse der neurokognitiven Testergebnisse der Studiengruppe (n=88) im Vergleich zu der Gruppe der Nicht-Depressiven (n=13) sowie der Depressiven ohne Mirtazapinmedikation (n=13) zeigten sich für den Digit-Symbol-Test, wie in Abbildung 18 veranschaulicht, durchweg Werte oberhalb des pathologischen Grenzwertes von Prozentrang 10. Mit einem mittleren Prozentrang von 64,62 erzielte die Gruppe der Nicht-Depressiven im Schnitt bessere Ergebnisse als die depressiven Gruppen. Die Mirtazapinmedikation scheint in dieser Analyse keinen wesentlichen Einfluss auf die Testergebnisse zu nehmen. So lässt sich lediglich eine Verbesserung im Prozentrang um 2,37 Punkte erkennen. Mit einem p-Wert von 0,412 zeigte sich zudem bei dieser Analyse kein signifikanter Zusammenhang der Ergebnisse.

Abbildung 18 Vergleichsanalyse Digit-Symbol-Test



Der Vergleich der einzelnen Gruppen für den TMT Teil A und B (Abb. 19) zeigte, dass in beiden Testteilen die Mirtazapin-Gruppe (TMT A n=86, TMT B n=82) die schlechtesten Testergebnisse erzielte. Für den TMT A erzielte die Gruppe der Depressiven ohne Mirtazapinmedikation (TMT A n=12, TMT B n=11) im Mittel den höchsten Prozentsatz. Im TMT B zeigte die Gruppe der Nicht-Depressiven (TMT A und B n=8) im Mittel geringfügig bessere Testergebnisse als die Gruppe der Depressiven. Mit p-Werten von 0,164 für den Testteil A und 0,832 für B zeigte sich in dieser Analyse kein signifikanter Zusammenhang zwischen den einzelnen Testergebnissen.

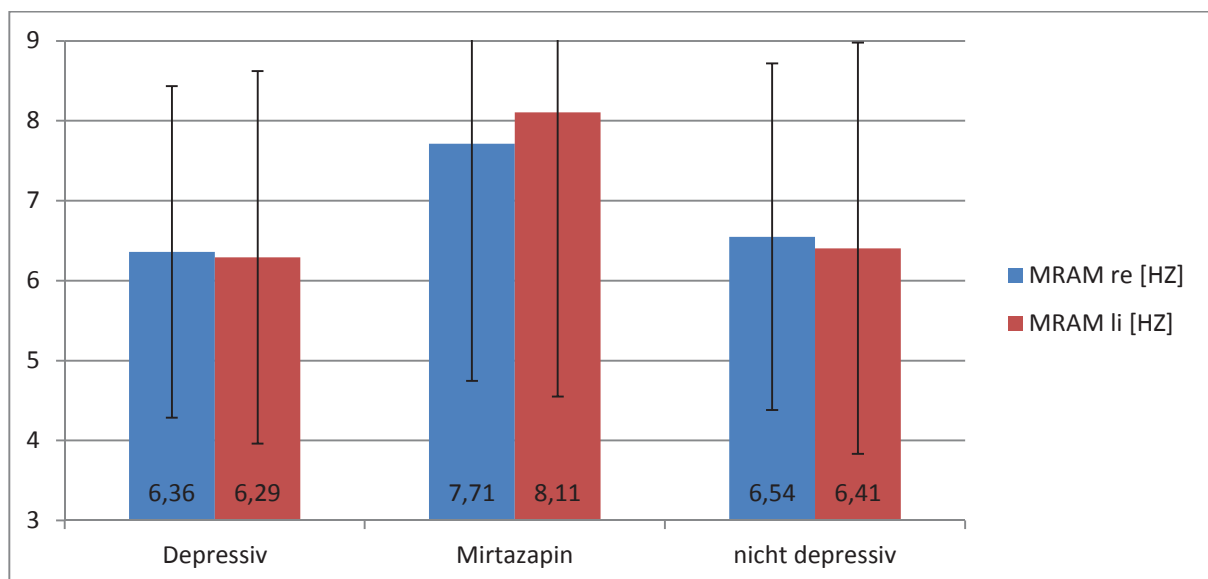
Abbildung 19 Vergleichsanalyse TMT A und B



3.4.2 Vergleich der motorischen/elektrophysiologischen Tests

Analog zur Auswertung der MRAM innerhalb der Mirtazapinegruppe, wobei sich eine Verbesserung der Ergebnisse während der Mirtazapineinnahme gezeigt hatte, erzielte die Mirtazapinegruppe (Abbildung 20) im Vergleich zu den Kontrollgruppen bessere Testergebnisse. Bei der Analyse der MRAM rechts ergaben sich für die Mirtazapinegruppe im Mittelwert 1,35 Hz bessere Ergebnisse als für die Gruppe der Depressiven und 1,16 Hz bessere Ergebnisse als für die nicht-depressive Gruppe. Die MRAM Ergebnisse der linken Hand ergaben in der Vergleichsanalyse der erzielten Mittelwerte ein analoges Bild zu den Werten der rechten Hand (Abbildung 20). Auch hier lagen die Ergebnisse der Mirtazapinegruppe mit im Mittel 1,81 Hz und 1,69 Hz besseren Werten deutlich über den Ergebnissen der Vergleichsgruppen. Für beide Hände erzielten die Patienten mit einer depressiven Begleiterkrankung jedoch ohne antidepressive Medikation die schlechtesten Testergebnisse, ohne dabei Werte im pathologischen Bereich zu erreichen. Die Analyse der Signifikanz zeigte hierbei mit einem p-Wert von 0,012 für die rechte Hand und einem Wert von 0,003 für die linke Hand signifikante Zusammenhänge der Analyseparameter.

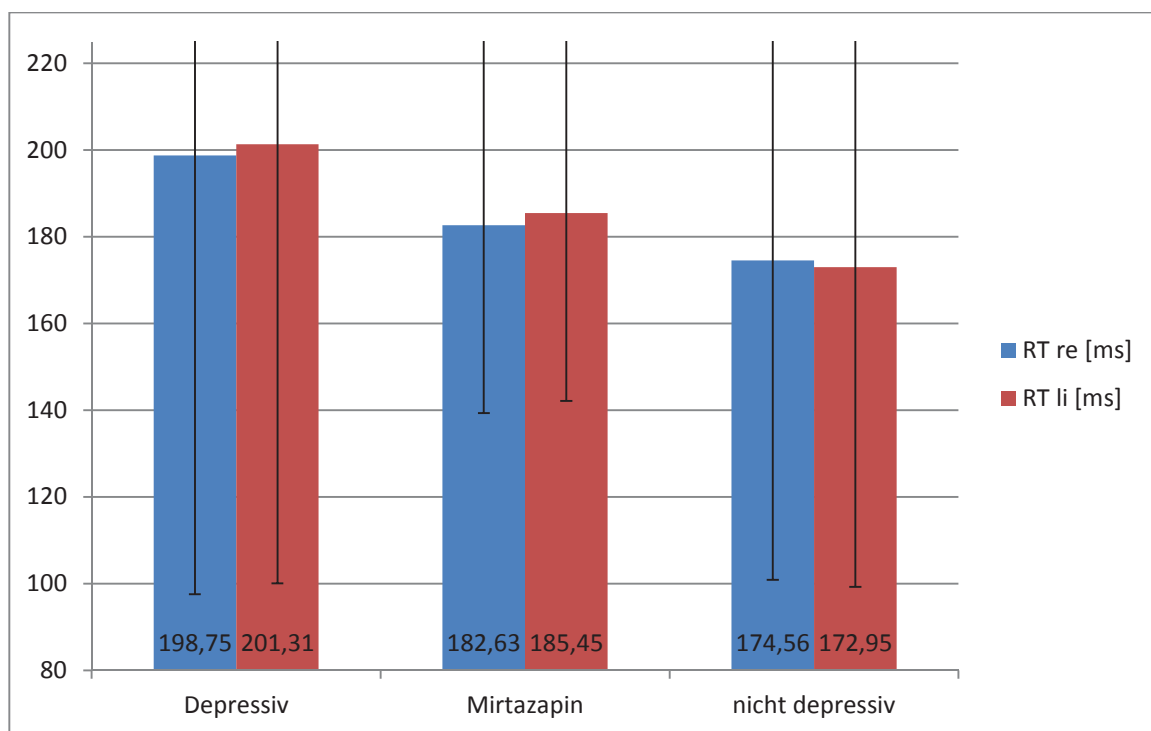
Abbildung 20 Vergleichsanalyse MRAM in Hz



Bei der Analyse der erreichten Reaktionszeiten zeigte sich im Unterschied zur MRAM Auswertung lediglich ein besseres Abschneiden der Mirtazapinegruppe im Vergleich zur depressiven Gruppe ohne Medikation. So erzielte die Gruppe der nicht-depressiven Probanden mit einem Mittelwert von 174,56 ms die besten Ergebnisse für die rechte Hand.

Wie in Abbildung 21 erkennbar, erreichte die Gruppe der depressiven Patienten für die rechte Hand mit einem Mittelwert von 198,75 ms ein Ergebnis oberhalb des Grenzwertbereiches von $\leq 196,9$ ms, welches somit einem pathologischen Testergebnis entsprach. Bei der Analyse der Reaktionszeit der linken Hand zeigten sich ähnliche Ergebnisse, wie in Abbildung 21 erkennbar. So erzielten die nicht-depressiven Patienten im Mittel ebenfalls die besten Reaktionszeiten und die Mirtazapin-Gruppe konnte auch für die linke Hand deutlich bessere Ergebnisse erreichen als die Gruppe der depressiven Patienten ohne Medikation. Analog zur rechten Hand lagen die Ergebnisse der depressiven Gruppe auch hier mit 201,31 ms über dem physiologischen Grenzwert von $\leq 199,2$ ms. Sowohl für RT rechts mit einem p-Wert von 0,143, als auch für RT links mit 0,191 konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen Mirtazapin und den Testergebnissen festgestellt werden.

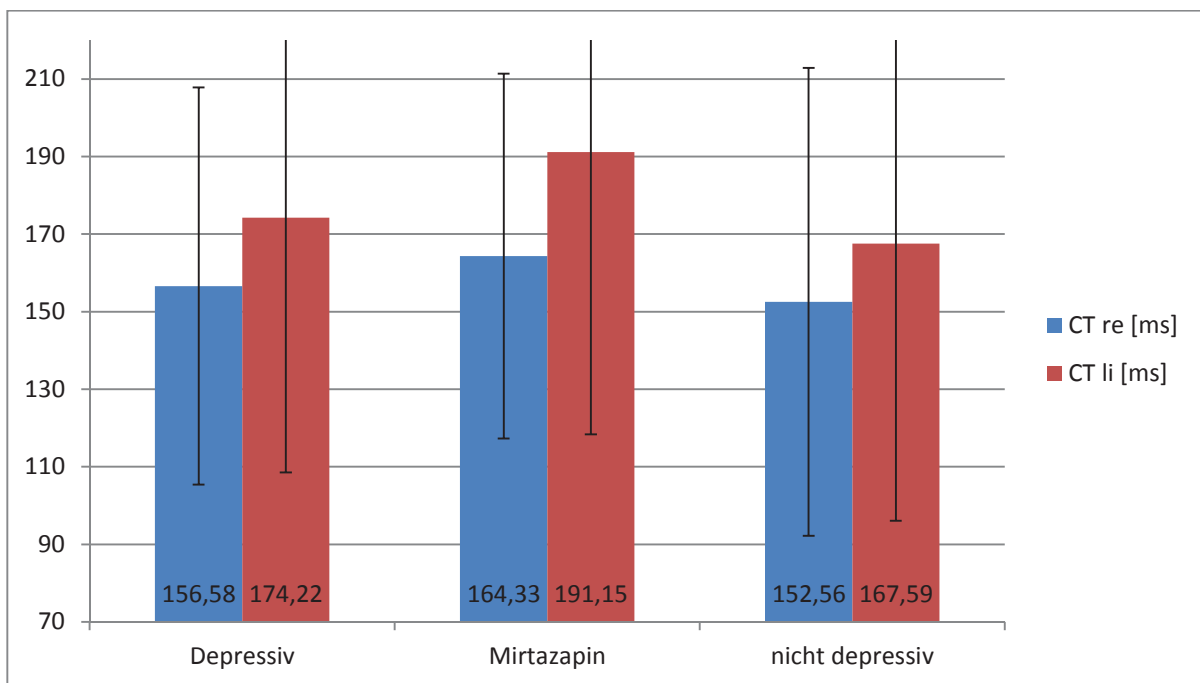
Abbildung 21 Vergleichsanalyse RT in ms



Die Vergleichsanalyse der Kontraktionszeit CT in ms ergab wiederum in der Auswertung andere Aufschlüsse als der Vergleich der Gruppe für RT und MRAM. Während die Mittelwerte der CT für die linke Hand bei allen drei Patientengruppen einem pathologischen Testergebnis entsprachen, erreichten bei der Analyse der rechten Hand die nicht-depressiv erkrankte Gruppe im Mittel ein physiologisches Testergebnis. Wie in Abbildung 22 dargestellt, erzielte die Mirtazapin-Gruppe für die rechte sowie für die linke Hand die schlechtesten Ergebnisse innerhalb der Vergleichsgruppen. So ergab sich bei der Analyse der

Mittelwerte der rechten Hand ein um 11,77 ms schlechteres Ergebnis der Mirtazapinegruppe im Vergleich zur nicht depressiven Gruppe und ein im Mittel 7,74 ms schlechteres Ergebnis als die depressive Gruppe ohne antidepressive Begleitmedikation. Für die linke Hand zeigten sich ebenfalls im Mittel 23,56 ms schlechtere Ergebnisse der Mirtazapinegruppe im Vergleich zur nicht depressiven Gruppe und um 16,92 ms schlechtere Ergebnisse gegenüber der depressiven Gruppe ohne Begleitmedikation. Analog zur Auswertung der RT bestand auch hierbei kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Mirtazapineinnahme und den Testergebnissen (p-Wert CT rechts 0,652, CT links 0,279).

Abbildung 22 Vergleichsanalyse CT in ms



Zusammenfassend waren motorische Parameter durch depressive Stimmung negativ beeinflussbar (Tabelle 16).

Tabelle 16 Zusammenfassung der Testergebnisse

	depressiv ohne antidepressive Medikation	depressiv mit Mirtazapineinnahme	nicht depressiv
MRAM	-	+	○
RT	-	○	+
CT	○	-	+

- schlechtestes Ergebnis; ○ mittleres Ergebnis; + bestes Ergebnis

Tabelle 17 Zusammenfassung der Veränderung der CD4⁺ Zellzahl

	Vor Mirtazapineinnahme	Während Mirtazapineinnahme	Nach Mirtazapineinnahme
CD4⁺ Zellzahl	-	○	+

- schlechtestes Ergebnis; ○ mittleres Ergebnis; + bestes Ergebnis

4. Diskussion

Ausgehend von der Fragestellung dieser Arbeit, ob depressive HIV-positive Patienten in den durchgeführten Tests schlechtere Ergebnisse erzielen als nicht-depressiv Erkrankte und ob insbesondere das Antidepressivum Mirtazapin einen positiven Einfluss auf die Testergebnisse nimmt, erfolgt in diesem Kapitel der Arbeit eine detaillierte Interpretation einzelner Studienergebnisse sowie eine umfangreiche Beleuchtung themenrelevanter Literatur.

4.1 Auswirkungen von Depressionen auf motorische und kognitive Fähigkeiten sowie der Einfluss von Mirtazapin

Aus dem Vergleich der Ergebnisse der einzelnen Studiengruppen lässt sich ableiten, dass das Vorliegen einer Depression deutlichen Einfluss auf die motorischen Testergebnisse nimmt. Für die ausgewerteten neurokognitiven Tests konnte dies nicht eindeutig nachgewiesen werden. Die zu Studienbeginn formulierte Hypothese lässt sich demnach lediglich eindeutig für die motorischen Fähigkeiten bestätigen. Die Depression als eine der häufigsten Formen von psychischen Erkrankungen ist von großer gesundheitlicher Bedeutung. Die abnorme und anhaltend schlechte Stimmung, welche von anderen Symptomen wie Schlafstörungen, Appetitlosigkeit, Suizidgedanken sowie Schuld und Pessimismus begleitet wird, geht ebenfalls mit einer deutlichen Reduktion der Konzentrations- und Aufmerksamkeitsfähigkeit einher. Beim Vorliegen einer manifesten Depression wird vermutet, dass Fähigkeiten wie visuelle Aufmerksamkeitszuwendung und kognitive Verarbeitungsgeschwindigkeit oder die geteilte Aufmerksamkeitsfähigkeit, wie sie im Trail-Making-Test (TMT) A und B gemessen werden, deutlich reduziert sind. Hier zeigten die Ergebnisse dieser Studie zwar eine diesbezügliche Tendenz, jedoch ohne Signifikanz. Die Mirtazapin-Gruppe erzielte im Vergleich der TMT Ergebnisse die schlechtesten Ergebnisse. Dies lässt die Vermutung aufkommen, dass die sedierenden Eigenschaften, welche man Mirtazapin zuspricht, hierfür ursächlich waren.

Bei der Analyse der motorischen Testergebnisse zeigten sich die vermuteten Auswirkungen einer manifesten Depression deutlicher. Insbesondere ließ sich bei der Analyse der Reaktionszeit eine deutliche Differenz zwischen den nicht-depressiv Erkrankten und der Depressionsgruppe erkennen (Tabelle 15, Seite 49). Bei der Betrachtung der Wirkung von

Mirtazapin auf die Ergebnisse der Reaktionszeit ließ sich eine fortschreitende Verschlechterung der Testergebnisse beschreiben.

Die motorische Verlangsamung Depressiver ließ sich ebenso bei der Kontraktionszeit und den MRAM zeigen. Bei der Vergleichsanalyse der MRAM zeigte sich nicht nur eine signifikante Verschlechterung der Testergebnisse bei Vorliegen einer Depression, sondern ebenso eine signifikante Verbesserung der Testergebnisse während der Einnahme von Mirtazapin, da bei den MRAM Konzentration und Motivation eine Rolle spielen.

Bei der Auswertung der Kontraktionszeit, welche nach Arendt et al., 1992 der sensitivste Parameter in der Diagnostik von subklinischen, zerebralen Veränderungen bei HIV-Infizierten ist und sich zudem als Therapie-Surrogatmarker (Arendt et al., 1992; Arendt, 2007) eignet, zeigten sich andere Tendenzen als bei dem Vergleich der RT und MRAM. Analog zu den vorherigen Analysen zeigten sich auch hier deutlich schlechtere Testergebnisse der Depressiven im Vergleich zu nicht-depressiv erkrankten Patienten, jedoch zudem ein deutlich negativer Einfluss von Mirtazapin. Bei der Analyse der CT-Werte sowohl innerhalb der Mirtazapin-Gruppe als auch bei der Auswertung der Vergleichsgruppen zeigten sich während der Mirtazapineinnahme signifikant die schlechtesten Testergebnisse, welche sich nach Absetzen der Medikation tendenziell wieder verbesserten.

4.2 Einfluss von Mirtazapin auf systemische Parameter

Wie in Kapitel 3.2.1 dieser Arbeit dargestellt, lässt sich ein positiver Einfluss des Antidepressivums Mirtazapin auf die CD4⁺-Zellzahl erkennen. Dieser Trend entspricht den Beobachtungen in verschiedenen Studien, die einen negativen Einfluss von Depressionen auf das Immunsystem und eine positive Entwicklung nach Behandlung der psychischen Erkrankung beschreiben (Epperla et al., 2014; Yoshida et al., 2014; Vulliamoz et al., 2006). In Bezug auf die vorliegende Studie lässt sich erkennen, dass ein Anstieg der CD4⁺-Zellzahl während und über die Mirtazapineinnahmedauer hinaus bestand. Gegenüber den Ausgangswerten vor Mirtazapineinnahme war dieser Anstieg signifikant.

4.3 Compliance in der Pharmakotherapie

Ein bedeutsamer Punkt in der Analyse von Medikamentenwirkungen ist die Therapietreue der Patienten. In dieser Studie wird von der Einhaltung der cART sowie der Einhaltung der rezeptierten Mirtazapinmedikation ausgegangen. Da Non-Compliance Therapeuten und Patienten insbesondere in der Pharmakotherapie gleichermaßen vor Herausforderungen stellt und allgegenwärtiges Problem ist, geht der folgende Abschnitt auf diese Problematik ein.

Die Einhaltung einer ärztlich verordneten Therapie ist ein Prozess bei dem es gilt, verschiedene Faktoren zu berücksichtigen. Hierzu zählen vor allem Faktoren wie die Komplexität des Behandlungskonzeptes, patientenbezogene Faktoren sowie die Beziehung zwischen Arzt und Patient. Verschiedenste Ursachen können der Nicht-Einhaltung einer ärztlich verordneten medikamentösen Therapie zugrunde liegen. Medikamentöse Nebenwirkungen, Toxizität sowie persönliche Überzeugungen der Patienten spielen eine entscheidende Rolle. Durchaus hält sich im Gesundheitswesen auch die Meinung, dass Compliance bzgl. einer ärztlich verordneten Therapie von Faktoren wie dem sozioökonomischen Status bzw. Bildungsstatus abhängig ist.

4.3.1 Compliance HIV-Infizierter bzgl. der cART

Gemäß den deutsch-österreichischen Leitlinien zur antiretroviralen Therapie muss eine einmal begonnene antiretrovirale Therapie lebenslang ohne Unterbrechungen eingenommen werden. Menschen mit einer HIV-Infektion brauchen eine ausreichend gute Compliance, um ihre lebenslang notwendige antiretrovirale Therapie auf Dauer erfolgreich durchführen zu können. Nur so lassen sich Infektionsfolgen wie eine HIV-1-assoziierte Demenz und damit ein Rückgang der kognitiven und motorischen Fähigkeiten eindämmen. Ein Ziel pharmazeutischer Forschung ist es die cART in Kombinationspräparaten so zu simplifizieren, dass eine geringere Anzahl an Einzeldosen sowie eine geringere Anzahl an Präparaten notwendig ist. Die Häufigkeit und Anzahl an notwendigen Präparaten sowie Nebenwirkungen und Verträglichkeit haben einen großen Einfluss auf die Akzeptanz und damit auf die Therapieadhärenz der Patienten. Als behandelnder Arzt ist es wichtig offen mit den Patienten über ihre Bereitschaft zur Behandlung, die potenziellen Hindernisse sowie über mögliche Lösungen bei bestehenden Problemen mit der Einhaltung der verordneten Therapie zu

sprechen. Unterstützung innerhalb der sozialen Beziehungen der Patienten spielen ebenfalls eine entscheidende Rolle und kann sich positiv auf die Therapietreue auswirken. Psychische Störungen und Erkrankungen sowie der Missbrauch psychoaktiver Substanzen in bestimmten HIV-infizierten Subpopulationen haben häufig negative Auswirkungen auf die Compliance. Eine angemessene ärztliche Wahrnehmung psychischer Erkrankungen, einschließlich Missbrauch von Alkohol und anderen Drogen, könnte bei rechtzeitigem Einschreiten und adäquaten Maßnahmen zu einer verbesserten Therapietreue führen. Verhaltensweisen, Eigenschaften oder Risikofaktoren welche als prädiktiv für eine schlechte Therapieadhärenz gelten, sollten nicht dazu führen, dass Patienten von einer antiretroviralen Therapie ausgeschlossen werden. Non-Compliance und damit eine verweigerter Einnahme der Medikation ist nur eine von mehreren möglichen Gründen für das Scheitern einer Therapie. Nebendiagnosen, welche eine zusätzliche Medikation erforderlich machen sowie Veränderungen im Metabolismus bei der Absorption oder in der Pharmakokinetik können sich ebenfalls negativ auf eine cART auswirken. Paterson et al. zeigten 2000 in ihrer Studie, dass zum Erreichen einer maximalen Wirksamkeit der antiretroviralen Therapie eine Compliance von nahezu 100% notwendig ist. Verglichen mit der nötigen Therapietreue in der Behandlung anderer chronischer Erkrankungen wie z.B. Diabetes oder arterielle Hypertonie, in welcher von einer notwendigen Mindestadhärenz von ca. 80% ausgegangen wird, verdeutlicht sich die besondere Rolle der exakten Einhaltung der cART. So konnte in der selben Studie gezeigt werden, dass eine Therapieadhärenz von 70%-79,9% mit einer 71,4% Wahrscheinlichkeit eines virologischen/therapeutischen Versagens einhergeht. Erst ab einer Adhärenz >95% reduziert sich die Wahrscheinlichkeit des Therapieversagens auf im Durchschnitt 21,7%. Diese Zahlen verdeutlichen, wie dringend notwendig die exakte Einhaltung des Therapieplans im Rahmen der antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion und ihrer Folgeerkrankungen ist.

4.3.2 Compliance von Depressiven bzgl. der pharmakologischen antidepressiven Therapie

Depression geht mit einer Minderung des Antriebs und der Motivationslage einher. Dies führt mitunter dazu, dass der Patient seinen sozialen Rollen nicht mehr voll gerecht werden kann, hierunter auch nicht mehr der Rolle des Kranken. Probleme im Bereich von Motivation und Compliance sind Gesichtspunkte, die ein behandelnder Arzt bei depressiven Patienten

bedenken muss. In Studien konnte gezeigt werden, dass depressiv erkrankte Patienten eine dreimal höhere Wahrscheinlichkeit für Non-Compliance gegenüber einer medizinischen Behandlung aufweisen als nicht-depressiv erkrankte Patienten (DiMatteo MR et al., 2000).

Gründe für Non-Compliance sind zahlreich. Während zu Beginn der Therapie vor allem das Auftreten von Nebenwirkungen und mangelnde Wirksamkeit Ursache eigenständigen Absetzens sind, beenden im weiteren Verlauf viele Patienten die Therapie, weil sie sich besser fühlen oder weil sie Angst vor einer Abhängigkeit gegenüber der antidepressiv wirkenden Medikation haben. Gemäß den Empfehlungen in der S3 Leitlinie „Unipolare Depression“ 2015 sollte der depressiv erkrankte Patient zu Beginn in einem ausführlichen Aufklärungsgespräch verständliche Informationen erhalten, die mögliche therapeutische Ansätze sowie realistische Hoffnungen in Bezug auf Krankheitsverlauf und Therapie vermitteln. Der Patient sollte verstehen, dass sich die Depressionstherapie in drei Phasen gliedert und somit nicht mit Abklingen der Akutsymptome beendet ist. Zunächst erfolgt die Akuttherapie, welcher sich eine Erhaltungstherapie und eine Rezidivprophylaxe anschließen sollten. Sind dem Patienten diese Zusammenhänge bewusst, so kann der behandelnde Arzt mit einer höheren Therapieadhärenz rechnen. Empfehlungen zu den Zeiträumen der einzelnen Therapieabschnitte beinhalten sechs bis zwölf Wochen für die Akuttherapie, wobei sich nach Erreichen einer vollständigen Symptomremission die Erhaltungstherapie über vier bis neun Monate anschließt. Eine Rezidivprophylaxe wird empfohlen, wenn entsprechende Risikofaktoren bestehen. Hierzu zählen in erster Linie Restsymptome sowie vorangegangene depressive Episoden. Eine solche Rezidivprophylaxe wird gemäß der Leitlinie über einen Zeitraum von ca. zwei Jahren empfohlen, in welchem der Patient mit der Dosierung, die sich in der Akuttherapie als effektiv erwiesen hat, behandelt wird.

Bei der Betrachtung des zur effizienten Behandlung einer Depression erforderlichen langen Zeitraums sowie der mit einer affektiven Störung einhergehenden Symptome verdeutlicht sich die Problematik der Therapieadhärenz. Viele Studien haben versucht die Prävalenz der Adhärenz mit unterschiedlichen Methoden aufzuzeigen. Peveler et al. konnten in einer 1999 veröffentlichten Studie zeigen, dass sich durch eine zusätzliche medizinische Beratung während der medikamentösen Therapie die Absetzungsrate innerhalb der ersten zwölf Wochen der Therapie von 63% auf 39% senken ließ. In anderen Studien (Katon et al., 1992; Lin et al., 2000) wurden niedrige Adhärenzraten bzgl. der antidepressiven Medikation ebenfalls verdeutlicht. So wurde hier beschrieben, dass lediglich 20% der Patienten, welche

mit einem trizyklischen Antidepressivum behandelt wurden, vier oder mehr Rezepte innerhalb von sechs Monaten einlösten oder dass nur 32-42% in den ersten sechs bis acht Wochen nach Therapiebeginn die verordnete Therapie befolgten.

Insbesondere in der Therapie von depressiven, HIV-positiven Patienten stellt eine erniedrigte Therapieadhärenz behandelnde Ärzte vor große Herausforderungen und birgt zudem die Gefahr, dass die Adhärenz bzgl. der notwendigen cART vermindert ist.

4.4 Möglicher Einfluss der sedierenden/schlaffördernden Mirtazapinwirkung auf die Testergebnisse

Gestörter Schlaf ist ein zentrales Symptom der Depression und zählt zu den diagnostischen Kriterien für depressive Episoden. Im Rahmen einer depressiven Erkrankung äußern sich Schlafstörungen vor allem in Form von Schlaflosigkeit. Hierbei treten Durchschlafstörungen, Früherwachen sowie Einschlafstörungen auf. Es konnte belegt werden, dass Mirtazapin eine Verringerung des nächtlichen Erwachens bewirkt sowie die Dauer des Erwachens verkürzt und somit die Kontinuität des Schlafes verbessert. Zudem konnte gezeigt werden, dass Mirtazapin die Slow-Wave-Sleep-Zeit (SWS) erhöht, jedoch keinen signifikanten Effekt auf die rapid-eye-movement (REM) Schlafphase hat (Aslan et al., 2002). Diese Studiendaten verdeutlichen, dass Mirtazapin gerade in der Behandlung von Depressiven mit angstbehafteten Erregungszuständen und Schlafstörungen eine entscheidende Rolle spielt.

Der schlaffördernden Wirkung von Mirtazapin liegt sein pharmakologisches Profil zugrunde. Seine antidepressive Wirkung welche, wie in Kapitel 1.5.3 bereits beschrieben, über einen Antagonismus der α_2 -Auto- und Heterorezeptoren sowie der Serotonin (5-HT) Subtyp 2 und 3-Rezeptoren erfolgt, führt zu einer erhöhten Freisetzung von Noradrenalin. Die Antagonisierung der 5-HT₂ und 5-HT₃-Rezeptoren bewirkt zudem eine erhöhte Verfügbarkeit von Serotonin am 5-HT_{1A}-Rezeptor. Der 5-HT₂-Rezeptor-Antagonismus von Mirtazapin erscheint, neben der antidepressiven Wirkung, zudem ebenfalls schlaffördernde Eigenschaften zu vermitteln (Dolder et al., 2012). In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass Serotonin über die 5-HT_{2A} und 5-HT_{2C}-Rezeptoren eine entscheidende Rolle im Schlaf-Wach-Rhythmus spielt, indem es zu einer Reduzierung sowohl der REM- als auch der Tiefschlafphase SWS führt (Monti J., 2011; Sharpley A. et al., 1994). Hieraus ergeben sich

die schlaffördernden Eigenschaften von Antagonisten der 5-HT₂-Rezeptoren. Ebenfalls erscheint die hohe Affinität von Mirtazapin zum Histamin-Rezeptor H1 eine Funktion in seiner schlafanstoßenden und sedierenden Wirkung zu besitzen, wobei dieser Effekt im Gegensatz zur serotonergen Wirkung lediglich kurzfristige Effekte zu haben scheint (Dolder et al., 2012; Nutt D., 2002)

In der Metaanalyse von Dolder et al. 2012 wurden dreiundzwanzig Studien zu diesem Thema ausgewählt und der schlafanstoßende Effekt von Mirtazapin bei depressiv erkrankten Patienten erneut analysiert. Eine zentrale Frage hierbei war, ob die schlafanstoßende Wirkung des Medikaments lediglich ein Effekt der antidepressiven Wirkung ist. Basierend auf den Auswertungen der Arbeitsgruppe ließ sich jedoch feststellen, dass sich die Auswirkungen von Mirtazapin auf den Schlaf nicht nur durch die antidepressive Wirkung erklären lassen.

4.5 Einfluss von Schlaf auf kognitive Fähigkeiten

Eine Reduktion der kognitiven Leistungsfähigkeit unter Schlafentzug wurde in vielen Studien belegt. Van Dongen et al. beschrieben 2003, dass bereits eine Reduktion der üblichen Schlafdauer um zweieinhalb Stunden pro Nacht Defizite in kognitiven Tests bewirken kann. In einer weiteren Studie, in welcher der nächtliche Schlaf über die Dauer einer Woche auf vier bis fünf Stunden reduziert wurde, zeigte sich ebenfalls eine deutliche Reduzierung der psychomotorischen Vigilanz (Dinges et al., 1997). Die im Rahmen einer Depression auftretenden Schlafstörungen sowie die im Abschnitt zuvor beschriebene schlafanstoßende Wirkung von Mirtazapin sollte bei der Interpretation der ausgewerteten Ergebnisse berücksichtigt werden und bietet die Grundlage für weiterführende Überlegungen.

4.6 Einfluss der antiretroviralen Therapie auf kognitive Fähigkeiten

Trotz diverser Studien, in welchen sowohl die Wirksamkeit in Bezug auf die Viruslast als auch auf neurokognitive Fähigkeiten untersucht und zum Großteil nachgewiesen wurde, existiert aktuell kein gültiger Beweis für einen Zusammenhang zwischen einer liquorgängigen cART und günstigen Auswirkungen auf neurokognitive Fähigkeiten. Dennoch ist davon auszugehen, dass der rechtzeitige Beginn einer cART präventiv im Hinblick auf eine HAD ist,

auch wenn die Bedeutung der Liquorgängigkeit der Substanzen noch nicht abschließend erforscht ist.

4.7 Besonderheiten in verschiedenen Altersgruppen HIV-Infizierter

Wie in Kapitel 2.1 beschrieben, ergab sich anhand der Einschlusskriterien bei dieser Studie eine Altersverteilung, in welcher 84,8% in die Altersgruppe unter 50 Jahre fielen. Nach Angaben des Robert Koch Institutes (Epidemiologisches Bulletin Nr. 44, November 2014) sind in Deutschland Ende 2013 fast 60% der HIV-Infizierten unter 50, wobei sich die Anzahl der über 40-Jährigen in Deutschland lebenden HIV-Positiven seit Beginn der 1990er Jahre fast verfünffacht hat. Dies verdeutlicht, dass HIV zu einer chronischen, nicht mehr zwangsläufig lebensverkürzenden Erkrankung geworden ist. Bei der Auswertung der Testergebnisse zeigte die separate Analyse der beiden Altersgruppen tendenziell die gleichen Veränderungen unter der Einnahme von Mirtazapin. Im direkten Vergleich der Altersgruppen erzielte erwartungsgemäß die Gruppe der über 50 Jährigen schlechtere Testergebnisse als die Gruppe der jüngeren Probanden.

4.8 Methodenkritik

Sowohl während der Durchführung als auch in der nachträglichen Analyse und Interpretation zeigten sich methodische sowie praktische Herausforderungen, welche in diesem Abschnitt noch einmal reflektiert werden.

In Bezug auf die Therapieadhärenz, auf welche in den vorangegangenen Abschnitten eingegangen wurde, ist anzumerken, dass im Rahmen dieser Studie keine Messung der Adhärenz in Bezug auf die gemäß den Empfehlungen und Verschreibungen eingenommenen Medikamente erfolgte. Da ebenfalls das regelmäßige Erscheinen der Patienten zu den motorischen und kognitiven Untersuchungen der neurologischen HIV-Ambulanz des Universitätsklinikums Düsseldorf einer gewissen Therapietreue bedarf, ist dies ein möglicher Hinweis auf die Adhärenz bzgl. der eingenommenen Medikation. Die Patienten wurden initial im Hinblick auf eine rezeptierte Mirtazapinmedikation bestehend über einen Mindestzeitraum von drei Monaten aus dem Patientenkollektiv der neurologischen HIV-Ambulanz ausgewählt.

Hieraus ergab sich nach Erfüllung der Ein- und Ausschlusskriterien eine Studienpopulation von lediglich 46 Patienten. Für eine statistische Auswertung ist dies eine relativ kleine Gruppe und macht Zufallseffekte wahrscheinlicher. Bei der Unterscheidung der zwei verschiedenen Altersgruppen ergab sich für die Gruppe der über 50 Jährigen ein Anteil von 15,2%, was in der Auswertung der Ergebnisse lediglich Tendenzen erkennen lässt und zu Unschärfen bei der Interpretation führt. Die Fallzahlen der durchgeführten Tests nach der Mirtazapineinnahme betrachtend, lassen sich große numerische Unterschiede in Bezug auf die ausgewerteten Tests vor und während der Einnahme erkennen. Grundsätzlich wäre ein enger definiertes Studiendesign, mit einer festgeschriebenen Testung alle 6 Monate zu empfehlen. Alle untersuchten Patienten waren gemäß der Studie HIV-positiv. Um genauer zu unterscheiden welchen Effekt Mirtazapin auf die motorischen und kognitiven Fähigkeiten ausübt und inwieweit die HIV-Infektion respektive das Vorliegen einer HAD und ihrer Vorstufen für die motorischen und kognitiven Testergebnisse verantwortlich ist, sollte eine HIV-negative Vergleichsgruppe ebenfalls betrachtet werden. Dies bleibt für weiterführende Studien ein wichtiger Ansatzpunkt, um die im Rahmen dieser Studie für die Behandlung von HIV-Infizierten gewonnenen Erkenntnisse weiter zu vertiefen. Unabhängige Faktoren, welche sowohl die Depression als auch die HIV-Infektion an sich beeinflussen können, wurden bei dieser Studie nicht berücksichtigt.

4.9 Konsequenzen der Ergebnisse für die Therapie und weiterführende Überlegungen

Basierend auf den vorangegangenen Ausführungen sollte in der Therapie HIV-Infizierter neben der notwendigen Stabilisierung des Immunstatus durch eine Reduktion der Virusreplikation sowie der damit einhergehenden Stabilisierung der CD4⁺-Zellzahl das Augenmerk auch auf psychiatrische Komorbiditäten gerichtet sein. Jeder Patient sollte im Rahmen seiner Behandlung hinsichtlich psychiatrischer Auffälligkeiten untersucht und getestet werden, damit frühzeitig eine adäquate Therapie eingeleitet und weiterführende Komplikationen verringert werden können. Im Rahmen dieser Studie konnte gezeigt werden, dass gemäß den Erwartungen eine depressive Komorbidität negative Auswirkungen insbesondere auf motorische Fähigkeiten hat.

In einer aktuellen Veröffentlichung von Pence et al., 2015 wird diese notwendige Konsequenz ebenfalls beschrieben. Pence et al. fanden, dass bei etwa 20 bis 30% der depressiv komorbiden HIV-Infizierten mit einer verringerten Therapieadhärenz bzgl. der cART und damit einhergehend mit einer gesteigerten Rate an virologischem Versagen und erhöhter Sterblichkeit zu rechnen ist. Die adäquate und evidenzbasierte Behandlung einer Depression mittels antidepressiv wirkender Medikamente und/oder einer Psychotherapie weisen jedoch im Patientenkollektiv HIV-Infizierter Behandlungslücken auf. Schätzungen, von denen Pence et al. berichten, gehen davon aus, dass lediglich einer von fünf HIV-Patienten eine notwendige medikamentöse Behandlung zur Therapie seiner Depression erhält.

Grundlegend ist festzuhalten, dass eine klinisch manifeste Depression eine durch erfahrene Ärzte zu therapierende Erkrankung ist, welche sich basierend auf oder parallel zu einer bestehenden Grunderkrankung wie der HIV-Infektion entwickeln kann und weitreichende Folgen für Therapie und Verlauf der Grunderkrankung haben kann. Dass Schlaf, welcher im Rahmen einer Depression häufig Pathologien aufweist, für die physische sowie psychische Gesundheit eines Menschen ein wichtiges Kriterium darstellt, ist hinreichend bekannt. Schwierigkeiten oder Auffälligkeiten in Bezug auf die Gemütslage, den Antrieb sowie die Schlafgewohnheiten sollten offen von behandelten Ärzten angesprochen und der Patient dahingehend gezielt befragt werden. Nur so kann sichergestellt werden, dass rechtzeitig mit einer notwendigen Therapie begonnen wird.

Weiterführende Überlegungen zu dieser Arbeit könnten sein, ob sich die Verbesserung der Testergebnisse anhand der durch Mirtazapin bedingten erhöhten Verfügbarkeit von Serotonin am 5 HT1A Rezeptor erklären lässt. Durch Lokalisation und Funktion dieses Rezeptors wird zunehmend eine Beeinflussung kognitiver und emotionaler Vorgänge vermutet, was bereits in Studien zu kognitiven Störungen und Depressionen untersucht wurde.

5. Zusammenfassung

Ende 2014 lebten weltweit ca. 36,9 Millionen HIV-infizierte Menschen (UNAIDS 2015 GLOBAL FACT SHEET). HIV ist heutzutage unverändert sowohl in der Prävention von Neuinfektionen als auch in der Behandlung von Infizierten eine globale Herausforderung. Da HIV wie alle Retroviren neurotrop ist (Ho et al., 1985), zeigte sich zeitnah nach seiner Entdeckung bereits, dass ein direkter Befall des Gehirns möglich ist. Die HIV-1-assoziierte Demenz (HAD), welche zu den subkortikalen Demenzen zählt, wird anhand spezifischer klinischer Symptome diagnostiziert. Depressionen gehören zu den häufigsten neuropsychiatrischen Krankheitsbildern im Rahmen einer HIV-Infektion (Arendt et al., 2000). Mittel der Wahl bei depressiven Episoden von HIV-Patienten ist die Pharmakotherapie, welche in Kombination mit der cART stattfinden sollte. Eine mögliche medikamentöse Behandlungsoption stellt hierbei Mirtazapin dar. Dies ist ein tetrazyklisches Antidepressivum, welches noradrenerg sowie spezifisch serotonerg wirkt und eine bekannte sedierende sowie schlafanstoßende Wirkung besitzt.

In der neurologischen Klinik des Universitätsklinikums Düsseldorf besteht seit 1987 eine neurologische Spezialambulanz für HIV-Patienten. An die Ambulanz angegliedert wird in einer langjährig angelegten Kohortenstudie die HIV-1-assoziierte Demenz erforscht. Bei den Auswertungen der standardisierten, neurokognitiven und motorischen Tests stellte sich zunächst die Frage, ob depressive Patienten in den Tests schlechtere Ergebnisse erzielen und ob die Einnahme von Mirtazapin dies positiv beeinflusst. Hierzu wurde retrospektiv eine Studienpopulation von 46 Patienten ausgewählt, welche mit einer Gruppe HIV-positiver, depressiver Patienten ohne antidepressive Medikation sowie einer Gruppe nicht-depressiver HIV-Patienten verglichen wurde. Die analysierten Tests waren zur Erfassung der Depression die Hamilton Depression Scale und zur Untersuchung der neurokognitiven Fähigkeiten der „Trail-Making Test“ (TMT) Teil A und B sowie der „Digit-Symbol-Test“. Die motorische Leistungsfähigkeit wurde anhand der schnellstmöglichen alternierenden Zeigefingerbewegung (MRAM) sowie der Reaktionszeit (RT) und der Kontraktionszeit (CT), welche aus der schnellstmöglichen isometrischen Zeigefingerextension ermittelt werden, analysiert.

Aus dem Vergleich der Ergebnisse lässt sich ableiten, dass das Vorliegen einer unbehandelten Depression überwiegend negativen Einfluss auf die motorischen Testergebnisse nimmt. Bei

der Analyse der MRAM zeigte sich zum einen eine signifikante Verschlechterung der Ergebnisse bei Vorliegen einer Depression sowie zum anderen eine signifikante Verbesserung durch die Einnahme von Mirtazapin. Die Auswertung der Parameter RT und CT zeigte eine Verschlechterung der Ergebnisse bei Vorliegen einer Depression im Vergleich zu nicht-depressiv erkrankten HIV-positiven Patienten. Während der Einnahme von Mirtazapin zeigte sich eine Verschlechterung der Testergebnisse, welche bei der RT auch nach Absetzen des Mirtazapins bestehen blieb, bei der CT jedoch nur vorübergehend während der Einnahmedauer bestand. Ergebnisse, die darauf hindeuten, dass die Schwere der Depression und die resultierende Behandlungsnotwendigkeit sowie die Besserung von Antrieb und Motivation Einflussgrößen bei diesen Ergebnissen sind.

6 Literaturverzeichnis

Antinori A, Arendt G, Becker JT, Brew BJ, Byrd DA, Cherner M, Clifford DB, Cinque P, Epstein LG, Goodkin K, Gisslen M, Grant I, Heaton RK, Joseph J, Marder K, Marra CM, McArthur JC, Nunn M, Price RW, Pulliam L, Robertson KR, Sacktor N, Valcour V, Wojna VE.

Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders.

Neurology. 2007 Oct 30;69(18):1789-99. Epub 2007 Oct 3.

Anttila SA, Leinonen EV.

A review of the pharmacological and clinical profile of mirtazapine.

CNS Drug Rev. 2001 Fall;7(3):249-64.

Arendt G, Nolting T.

Psychiatrische Störungen bei HIV-positiven Patienten

Arzneimitteltherapie. 2010;28:269-76.

Arendt G.

Neurologische und neuropsychiatrische Aspekte der HIV-Infektion

1. Auflage 2007, W. Kohlhammer GmbH Stuttgart, ISBN: 978-3-17-018379-7

Arendt G.

Affective disorders in patients with HIV infection: impact of antiretroviral therapy.

CNS Drugs. 2006;20(6):507-18.

Arendt G, Haslinger BA.

Psychiatric diseases and HIV infection. These patients are dually stigmatized.

MMW Fortschr Med. 2003 Apr 28;145 Spec No 1:70-2.

Arendt G, von Giesen HJ, Hefter H, Theisen A.

Therapeutic effects of nucleoside analogues on psychomotor slowing in HIV infection.

AIDS. 2001 Mar 9;15(4):493-500.

Arendt G., von Giesen H.-J.

Klinik, Pathogenese und Therapie von Neuro-AIDS: Neuropsychiatrische Aspekte von AIDS.

1. Auflage 2000, Uni-Med Verlag Bremen, ISBN: 3-89599-517-7

Arendt G, Hefter H, Hilperath F, von Giesen HJ, Strohmeyer G, Freund HJ.

Motor analysis predicts progression in HIV-associated brain disease.

J Neurol Sci. 1994 May;123(1-2):180-5.

Arendt G, Hefter H, Buescher L, Hilperath F, Elsing C, Freund HJ.

Improvement of motor performance of HIV-positive patients under AZT therapy.
Neurology. 1992 Apr;42(4):891-6.

Arendt G, Hefter H, Elsing C, Strohmeyer G, Freund HJ.

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

J Neurol. 1990 Oct;237(6):362-8.

Arendt G, Hefter H, Elsing C, Neuen-Jakob E, Strohmeyer G, Freund HJ.

New electrophysiological findings on the incidence of brain involvement in clinically and neurologically asymptomatic HIV infections.

EEG EMG Z Elektroenzephalogr Elektromyogr Verwandte Gebiete. 1989 Dec;20(4):280-287.

Aslan S, Isik E, Cosar B.

The effects of mirtazapine on sleep: a placebo controlled, double-blind study in young healthy volunteers.

Sleep. 2002 Sep 15;25(6):677-9.

Bansil P, Jamieson DJ, Posner SF, Kourtis AP.

Trends in hospitalizations with psychiatric diagnoses among HIV-infected women in the USA, 1994-2004.

AIDS Care. 2009 Nov;21(11):1432-8.

Barré-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, Nugeyre MT, Chamaret S, Gruest J, Dauguet C, Axler-Blin C, Vézinet-Brun F, Rouzioux C, Rozenbaum W, Montagnier L.

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

Science. 1983 May 20;220(4599):868-71.

de Boer T.

The pharmacologic profile of mirtazapine.

J Clin Psychiatry. 1996;57 Suppl 4:19-25.

de Boer T.

The effects of mirtazapine on central noradrenergic and serotonergic neurotransmission.

Int Clin Psychopharmacol. 1995 Dec;10 Suppl 4:19-23.

Brew BJ.

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. 2004 Jan 1;18 Suppl 1:S75-8.

Budka H.

Neuropathology of human immunodeficiency virus infection.
Brain Pathol. 1991 Apr;1(3):163-75.

Canestri A, Lescure FX, Jaureguiberry S, Moulignier A, Amiel C, Marcelin AG, Peytavin G, Tubiana R, Pialoux G, Katlama C.

Discordance between cerebral spinal fluid and plasma HIV replication in patients with neurological symptoms who are receiving suppressive antiretroviral therapy.
Clin Infect Dis. 2010 Mar 1;50(5):773-8.

Cherner M, Ellis RJ, Lazzaretto D, Young C, Mindt MR, Atkinson JH, Grant I, Heaton RK; HIV Neurobehavioral Research Center Group.

Effects of HIV-1 infection and aging on neurobehavioral functioning: preliminary findings.
AIDS. 2004 Jan 1;18 Suppl 1:S27-34.

Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)

Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie
3. überarbeitete Auflage 2005, Georg Thieme Verlag Stuttgart, ISBN: 3-13-132413-9

DiMatteo MR, Lepper HS, Croghan TW.

Depression is a risk factor for noncompliance with medical treatment: meta-analysis of the effects of anxiety and depression on patient adherence.
Arch Intern Med. 2000 Jul 24;160(14):2101-7.

Dinges DF, Pack F, Williams K, Gillen KA, Powell JW, Ott GE, Aptowicz C, Pack AI.

Cumulative sleepiness, mood disturbance, and psychomotor vigilance performance decrements during a week of sleep restricted to 4-5 hours per night.
Sleep. 1997 Apr;20(4):267-77.

Doerr H. W., Gerlich W.H.

Medizinische Virologie – Grundlagen, Diagnostik, Prävention und Therapie viraler Erkrankungen
2. Auflage 2010, Georg Thieme Verlag Stuttgart, ISBN: 978-3-13-113962-7

Dolder CR, Nelson MH, Iler CA.

The effects of mirtazapine on sleep in patients with major depressive disorder.

Ann Clin Psychiatry. 2012 Aug;24(3):215-24.

Dore GJ, McDonald A, Li Y, Kaldor JM, Brew BJ; National HIV Surveillance Committee.

Marked improvement in survival following AIDS dementia complex in the era of highly active antiretroviral therapy.

AIDS. 2003 Jul 4;17(10):1539-45.

Ebel H.

Darstellung des Verlaufs von Neuro-AIDS anhand der HIV-Liquorviruslast und motorischer Defizite

Dissertation 2010, Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Eggers C, German Neuro-AIDS Working Group.

HIV-1 associated encephalopathy and myelopathy.

J Neurol. 2002 Aug;249(8):1132-6.

Ellis RJ, Gamst AC, Capparelli E, Spector SA, Hsia K, Wolfson T, Abramson I, Grant I, McCutchan JA.

Cerebrospinal fluid HIV RNA originates from both local CNS and systemic sources.

Neurology. 2000 Feb 22;54(4):927-36.

Enzensberger W, von Giesen HJ.

Antiretroviral therapy (ART) from a neurological point of view. German Neuro-AIDS study group (DNAA).

Eur J Med Res. 1999 Nov 22;4(11):456-62.

Epperla N, Medina-Flores R, Mazza JJ, Yale SH.

Mirtazapine and mefloquine therapy for non-AIDS-related progressive multifocal leukoencephalopathy.

WMJ. 2014 Dec;113(6):242-5.

Evans DL, Ten Have TR, Douglas SD, Gettes DR, Morrison M, Chiappini MS, Brinker-Spence P, Job C, Mercer DE, Wang YL, Cruess D, Dube B, Dalen EA, Brown T, Bauer R, Petitto JM.

Association of depression with viral load, CD8 T lymphocytes, and natural killer cells in women with HIV infection.

Am J Psychiatry. 2002 Oct;159(10):1752-9.

Evers S, Fiori W, Brockmeyer N, Arendt G, Husstedt IW.

Recommendations for the coding of neural manifestations of HIV-infections.

Nervenarzt. 2005 Dec;76(12):1542, 1544, 1546.

Fröstel, Hautzinger, Roth

Neurobiologie psychiatrischer Störungen: Affektive Störungen

1. Auflage 2006, Springer Medizin Verlag Heidelberg, ISBN: 3-540-25694-6

Gielen AC, McDonnell KA, O'Campo PJ, Burke JG.

Suicide risk and mental health indicators: Do they differ by abuse and HIV status?

Womens Health Issues. 2005 Mar-Apr;15(2):89-95.

Gottlieb MS, Schroff R, Schanker HM, Weisman JD, Fan PT, Wolf RA, Saxon A.

Pneumocystis carinii pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men: evidence of a new acquired cellular immunodeficiency.

N Engl J Med. 1981 Dec 10;305(24):1425-31.

Haase AT.

Perils at mucosal front lines for HIV and SIV and their hosts.

Nat Rev Immunol. 2005 Oct;5(10):783-92.

Hamilton M.

A rating scale for depression.

J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1960 Feb;23:56-62.

Hawkins T, Geist C, Young B, Giblin A, Mercier RC, Thornton K, Haubrich R.

Comparison of neuropsychiatric side effects in an observational cohort of efavirenz- and protease inhibitor-treated patients.

HIV Clin Trials. 2005 Jul-Aug;6(4):187-96.

Hefter H, Hömberg V, Lange HW, Freund HJ.

Impairment of rapid movement in Huntington's disease.

Brain. 1987 Jun;110 (Pt 3):585-612.

Herold G.

Innere Medizin

2011, Herausgeber Gerd Herold, Köln

Hoffmann, Rockstroh

HIV 2011

19. Auflage 2011, Medizin Fokus Verlag Hamburg, ISBN-13: 978-3-941727-06-9

Ho DD, Rota TR, Schooley RT, Kaplan JC, Allan JD, Groopman JE, Resnick L, Felsenstein D, Andrews CA, Hirsch MS.

Isolation of HTLV-III from cerebrospinal fluid and neural tissues of patients with neurologic syndromes related to the acquired immunodeficiency syndrome.

N Engl J Med. 1985 Dec 12;313(24):1493-7.

Holm KJ, Jarvis B, Foster RH.

Mirtazapine. A pharmacoeconomic review of its use in depression.

Pharmacoeconomics. 2000 May;17(5):515-34.

Huber

Psychiatrie Lehrbuch für Studium und Weiterbildung

7. Auflage 2005, Schattauer GmbH Stuttgart, ISBN: 3-7945-2214-1

Janssen RS, Cornblath DR, Epstein LG, McArthur J, Price RW.

Human immunodeficiency virus (HIV) infection and the nervous system: report from the American Academy of Neurology AIDS Task Force.

Neurology. 1989 Jan;39(1):119-22.

Judd F, Komiti A, Chua P, Mijch A, Hoy J, Grech P, Street A, Lloyd J, Williams B.

Nature of depression in patients with HIV/AIDS.

Aust N Z J Psychiatry. 2005 Sep;39(9):826-32.

Justice AC, McGinnis KA, Atkinson JH, et al.

Psychiatric and neurocognitive disorders among HIV-positive and negative veterans in care: Veterans Aging Cohort Five-Site Study.

AIDS. 2004;18(Suppl.1):49-59.

Kahn JO, Walker BD.

Acute human immunodeficiency virus type 1 infection.

N Engl J Med. 1998 Jul 2;339(1):33-9.

Katon W, von Korff M, Lin E, Bush T, Ormel J.

Adequacy and duration of antidepressant treatment in primary care.

Med Care. 1992 Jan;30(1):67-76.

Kaul M, Garden GA, Lipton SA.

Pathways to neuronal injury and apoptosis in HIV-associated dementia.

Nature. 2001 Apr 19;410(6831):988-94.

Kessler RC, Foster C, Joseph J, Ostrow D, Wortman C, Phair J, Chmiel J.

Stressful life events and symptom onset in HIV infection.

Am J Psychiatry. 1991 Jun;148(6):733-8.

Letendre, McCutchan JA, Ellis RJ.

Highlights of the 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections.

Neurologic complications of HIV disease and their treatment.

Top HIV Med. 2008 Apr-May;16(1):15-22.

Letendre, Marquie-Beck J, Capparelli E, Best B, Clifford D, Collier AC, Gelman BB, McArthur JC, McCutchan JA, Morgello S, Simpson D, Grant I, Ellis RJ; CHARTER Group.

Validation of the CNS Penetration-Effectiveness rank for quantifying antiretroviral penetration into the central nervous system.

Arch Neurol. 2008 Jan;65(1):65-70. doi: 10.1001/archneurol.2007.31.

Lin EH, Katon WJ, Simon GE, Von Korff M, Bush TM, Walker EA, Unützer J, Ludman EJ.

Low-intensity treatment of depression in primary care: is it problematic?

Gen Hosp Psychiatry. 2000 Mar-Apr;22(2):78-83.

Lyketsos CG, Hoover DR, Guccione M, Dew MA, Wesch JE, Bing EG, Treisman GJ.

Changes in depressive symptoms as AIDS develops. The Multicenter AIDS Cohort Study.

Am J Psychiatry. 1996 Nov;153(11):1430-7.

Lyketsos CG, Fishman M, Hutton H, Cox T, Hobbs S, Spoler C, Hunt W, Driscoll J, Treisman G.

The effectiveness of psychiatric treatment for HIV-infected patients.

Psychosomatics. 1997 Sep-Oct;38(5):423-32.

Maier W, Philipp M, Heuser I, Schlegel S, Buller R, Wetzel H.

Improving depression severity assessment--I. Reliability, internal validity and sensitivity to change of three observer depression scales.

J Psychiatr Res. 1988;22(1):3-12.

Modrow S., Falke D., Truyen U.

Molekulare Virologie

2. Auflage 2003, Spektrum Akademischer Verlag GmbH Heidelberg, ISBN: 3-274-1086-X

Monti JM.

Serotonin control of sleep-wake behavior.

Sleep Med Rev. 2011 Aug;15(4):269-81. doi: 10.1016/j.smrv.2010.11.003. Epub 2011 Apr 2.

Moyle G.

Use of HIV protease inhibitors as pharmacoenhancers.

AIDS Read. 2001 Feb;11(2):87-98; quiz 107-8.

Mutschler E., Geisslinger G., Kroemer H., Ruth P.

Arzneimittelwirkungen: Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie

9. Auflage 2008, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, ISBN: 978-3-8047-1952-1

Münch J, Rücker E, Ständker L, Adermann K, Goffinet C, Schindler M, Wildum S,

Chinnadurai R, Rajan D, Specht A, Giménez-Gallego G, Sánchez PC, Fowler DM,

Koulov A, Kelly JW, Mothes W, Grivel JC, Margolis L, Keppler OT, Forssmann WG, Kirchhoff F.

Semen-derived amyloid fibrils drastically enhance HIV infection.

Cell. 2007 Dec 14;131(6):1059-71.

Navia BA, Jordan BD, Price RW.

The AIDS dementia complex: I. Clinical features.

Ann Neurol. 1986a Jun;19(6):517-24.

Navia BA, Cho ES, Petite CK, Price RW.

The AIDS dementia complex: II. Neuropathology.

Ann Neurol. 1986b Jun;19(6):525-35.

Nutt DJ.

Tolerability and safety aspects of mirtazapine.

Hum Psychopharmacol. 2002 Jun;17 Suppl 1:S37-41.

Papakostas GI, Thase ME, Fava M, Nelson JC, Shelton RC.

Are antidepressant drugs that combine serotonergic and noradrenergic mechanisms of action more effective than the selective serotonin reuptake inhibitors in treating major depressive disorder? A meta-analysis of studies of newer agents.

Biol Psychiatry. 2007 Dec 1;62(11):1217-27. Epub 2007 Jun 22.

Paterson DL, Swindells S, Mohr J, Brester M, Vergis EN, Squier C et al.

Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection.

Ann Intern Med, 2000 ; 133 : 21-30.

- Pence BW**, Gaynes BN, Adams JL, Thielman NM, Heine AD, Mugavero MJ, McGuinness T, Raper JL, Willig JH, Shirey KG, Ogle M, Turner EL, Quinlivan EB.
The effect of antidepressant treatment on HIV and depression outcomes: the SLAM DUNC randomized trial.
AIDS. 2015 Jul 4. [Epub ahead of print]
- Peudenier S**, Hery C, Montagnier L, Tardieu M.
Human microglial cells: characterization in cerebral tissue and in primary culture, and study of their susceptibility to HIV-1 infection.
Ann Neurol. 1991 Feb;29(2):152-61.
- Peveler R**, George C, Kinmonth AL, Campbell M, Thompson C.
Effect of antidepressant drug counselling and information leaflets on adherence to drug treatment in primary care: randomised controlled trial.
BMJ. 1999 Sep 4;319(7210):612-5.
- Poiesz BJ**, Ruscetti FW, Gazdar AF, Bunn PA, Minna JD, Gallo RC.
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. 1980 Dec;77(12):7415-9.
- Popovic M**, Sarngadharan MG, Read E, Gallo RC.
Detection, isolation, and continuous production of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and pre-AIDS.
Science. 1984 May 4;224(4648):497-500.
- Power C**, Selnes OA, Grim JA, McArthur JC.
HIV Dementia Scale: a rapid screening test.
J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol. 1995 Mar 1;8(3):273-8.
- Price RW**, Brew B.
Management of the neurologic complications of HIV infection and AIDS.
Infect Dis Clin North Am. 1988 Jun;2(2):359-72.
- Pumarola-Sune T**, Navia BA, Cordon-Cardo C, Cho ES, Price RW.
HIV antigen in the brains of patients with the AIDS dementia complex.
Ann Neurol. 1987 May;21(5):490-6.
- Rabkin JG**, Johnson J, Lin SH, Lipsitz JD, Remien RH, Williams JB, Gorman JM.
Psychopathology in male and female HIV-positive and negative injecting drug users: longitudinal course over 3 years.
AIDS. 1997 Mar 15;11(4):507-15.

Rabkin JG, McElhiney MC, Ferrando SJ.

Mood and substance use disorders in older adults with HIV/AIDS: methodological issues and preliminary evidence.

AIDS. 2004 b Jan 1;18 Suppl 1:S43-8.

Robert Koch-Institut (RKI)

Pressemitteilung des Robert Koch-Instituts 2010: Tabuisiert, verbreitet, behandelbar - neues Themenheft der Gesundheitsberichterstattung zum Thema Depressionen erschienen

Robert Koch-Institut (RKI)

Epidemiologisches Bulletin 6. Juli 2015 / Nr. 27

HIV-Diagnosen und AIDS-Erkrankungen in Deutschland

Bericht zur Entwicklung im Jahr 2014 aus dem Robert Koch-Institut ISSN 1430-0265

Brandenburgische Universitätsdruckerei und Verlagsgesellschaft Potsdam mbH

Robert Koch-Institut (RKI)

Epidemiologisches Bulletin Nr. 47: Zum Welt-AIDS-Tag 2012, Stand: 26.11.2012

Brandenburgische Universitätsdruckerei und Verlagsgesellschaft Potsdam mbH

Sacktor NC, Wong M, Nakasujja N, Skolasky RL, Selnes OA, Musisi S, Robertson K, McArthur JC, Ronald A, Katabira E.

The International HIV Dementia Scale: a new rapid screening test for HIV dementia.

AIDS. 2005 Sep 2;19(13):1367-74.

Schmidt H., Estler C.-J., Allendörfer J.

Pharmakologie und Toxikologie

6. Auflage 2007, Schattauer GmbH Stuttgart, ISBN: 3-7945-2295-8

Shah PJ, Ebmeier KP, Glabus MF, Goodwin GM.

Cortical grey matter reductions associated with treatment-resistant chronic unipolar depression. Controlled magnetic resonance imaging study.

Br J Psychiatry. 1998 Jun;172:527-32.

Sharpley AL, Elliott JM, Attenburrow MJ, Cowen PJ.

Slow wave sleep in humans: role of 5-HT_{2A} and 5-HT_{2C} receptors.

Neuropharmacology. 1994 Mar-Apr;33(3-4):467-71.

Shaw GM, Harper ME, Hahn BH, Epstein LG, Gajdusek DC, Price RW, Navia BA, Petito CK, O'Hara CJ, Groopman JE, et al.
HTLV-III infection in brains of children and adults with AIDS encephalopathy.
Science. 1985 Jan 11;227(4683):177-82.

Sheline YI, Sanghavi M, Mintun MA, Gado MH.
Depression duration but not age predicts hippocampal volume loss in medically healthy women with recurrent major depression.
J Neurosci. 1999 Jun 15;19(12):5034-43.

Sheline YI, Wang PW, Gado MH, Csernansky JG, Vannier MW.
Hippocampal atrophy in recurrent major depression.
Proc Natl Acad Sci U S A. 1996 Apr 30;93(9):3908-13.

Simon V, Ho DD.
HIV-1 dynamics in vivo: implications for therapy.
Nat Rev Microbiol. 2003 Dec;1(3):181-90.

Snider WD, Simpson DM, Nielsen S, Gold JW, Metroka CE, Posner JB.
Neurological complications of acquired immune deficiency syndrome: analysis of 50 patients.
Ann Neurol. 1983 Oct;14(4):403-18.

Tenner-Racz K, Stellbrink HJ, van Lunzen J, Schneider C, Jacobs JP, Raschdorff B, Grosschupff G, Steinman RM, Racz P.
The unenlarged lymph nodes of HIV-1-infected, asymptomatic patients with high CD4 T cell counts are sites for virus replication and CD4 T cell proliferation. The impact of highly active antiretroviral therapy.
J Exp Med. 1998 Mar 16;187(6):949-59.

UNAIDS and WHO 2013

Global report: UNAIDS report on the global AIDS epidemic 2013.
WHO Library Cataloguing-in-Publication Data “UNAIDS / JC2502/1/E”
ISBN 978-92-9253-032-7

UNAIDS 2015 GLOBAL FACT SHEET

Van Dongen HP, Maislin G, Mullington JM, Dinges DF.

The cumulative cost of additional wakefulness: dose-response effects on neurobehavioral functions and sleep physiology from chronic sleep restriction and total sleep deprivation.

Sleep. 2003 Mar 15;26(2):117-26.

Van Heuverswyn F, Peeters M.

The origins of HIV and implications for the global epidemic.

Curr Infect Dis Rep. 2007 Jul;9(4):338-46.

von Cramon D.Y., Mai N., Ziegler W.

Neuropsychologische Diagnostik

1. Auflage 1995, Chapman & Hall GmbH Weinheim, ISBN: 3-8261-0061-1

von Giesen HJ, Bäcker R, Hefter H, Arendt G.

Depression does not influence basal ganglia-mediated psychomotor speed in HIV-1 infection.

J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 2001 Winter;13(1):88-94.

von Giesen HJ, Hefter H, Jablonowski H, Arendt G.

HAART is neuroprophylactic in HIV-1 infection.

J Acquir Immune Defic Syndr. 2000 Apr 15;23(5):380-5.

von Giesen HJ, Hefter H, Roick H, Mauss S, Arendt G.

HIV-specific changes in the motor performance of HIV-positive intravenous drug abusers.

J Neurol. 1994 Dec;242(1):20-5.

Vulliamoz S, Lurati-Ruiz F, Borruat FX, Delavelle J, Koralnik IJ, Kuntzer T, Bogousslavsky J, Picard F, Landis T, Du Pasquier RA.

Favourable outcome of progressive multifocal leucoencephalopathy in two patients with dermatomyositis.

J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2006 Sep;77(9):1079-82.

Weiser SD, Wolfe WR, Bangsberg DR.

The HIV epidemic among individuals with mental illness in the United States.

Curr HIV/AIDS Rep. 2004 Dec;1(4):186-92.

Williams JB.

A structured interview guide for the Hamilton Depression Rating Scale.

Arch Gen Psychiatry. 1988 Aug;45(8):742-7.

Wittchen HU, Jacobi F, Rehm J, Gustavsson A, Svensson M, Jönsson B, Olesen J, Allgulander C, Alonso J, Faravelli C, Fratiglioni L, Jennum P, Lieb R, Maercker A, van Os J, Preisig M, Salvador-Carulla L, Simon R, Steinhausen HC.

The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010.

Eur Neuropsychopharmacol. 2011 Sep;21(9):655-79.

Wittchen und Hoyer

Klinische Psychologie und Psychotherapie: Depressive Störungen: Major Depression und Dysthymie (732-762)

1. Auflage 2006, Springer Medizin Verlag Heidelberg, ISBN: 10 3-540-28468-0

Yoshida H1, Ohshima K, Toda J, Kusakabe S, Masaie H, Yagi T, Ishikawa J

Significant improvement following combination treatment with mefloquine and mirtazapine in a patient with progressive multifocal leukoencephalopathy after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation.

Int J Hematol. 2014 Jan;99(1):95-9. doi: 10.1007/s12185-013-1471-0. Epub 2013 Nov 22.

Zhu T, Korber BT, Nahmias AJ, Hooper E, Sharp PM, Ho DD.

An African HIV-1 sequence from 1959 and implications for the origin of the epidemic.

Nature. 1998 Feb 5;391(6667):594-7.

Zisook S, Peterkin J, Goggin KJ, Sledge P, Atkinson JH, Grant I.

Treatment of major depression in HIV-seropositive men. HIV Neurobehavioral Research Center Group.

J Clin Psychiatry. 1998 May;59(5):217-24.

Danksagung

Ich bedanke mich von Herzen bei meinem Ehemann sowie meinen Eltern für die immer fortwährende Unterstützung in allen Lebenslagen. „Ohne Euch wäre ich nicht ich.“

Des Weiteren gilt mein Dank Frau Prof. Gabriele Arendt sowie Herrn Eser Orhan für die Überlassung dieses Themas und die Unterstützung im Laufe der Arbeit.

„Danke“

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.

Einfluss des Antidepressivums Mirtazapin auf motorische und kognitive Fähigkeiten von HIV-Infizierten in der cART-Ära

In der neurologischen Spezialambulanz für HIV-Patienten des Universitätsklinikums Düsseldorf wird in einer langjährig angelegten Kohortenstudie die HIV-1-assoziierte Demenz erforscht. Depressionen gehören zu den häufigsten neuropsychiatrischen Krankheitsbildern im Rahmen einer HIV-Infektion (Arendt et al., 2000). Mittel der Wahl bei depressiven Episoden von HIV-Patienten ist die Pharmakotherapie, welche in Kombination mit der cART stattfinden sollte. Eine medikamentöse Behandlungsoption stellt hierbei Mirtazapin dar.

Bei den Auswertungen der standardisierten, neurokognitiven und motorischen Tests stellte sich zunächst die Frage, ob depressive Patienten in den Tests schlechtere Ergebnisse erzielen und ob die Einnahme von Mirtazapin dies positiv beeinflusst. Retrospektiv wurde eine Studienpopulation von 46 Patienten ausgewählt, welche mit einer Gruppe HIV-positiver, depressiver Patienten ohne antidepressive Medikation sowie einer Gruppe nicht-depressiver HIV-Patienten verglichen wurde. Die analysierten Tests waren die Hamilton Depression Scale, der „Trail-Making Test“ Teil A und B sowie der „Digit-Symbol-Test“. Die motorische Leistungsfähigkeit wurde anhand der schnellstmöglichen alternierenden Zeigefingerbewegung (MRAM) sowie der Reaktionszeit (RT) und der Kontraktionszeit (CT) analysiert.

Aus dem Vergleich der Ergebnisse lässt sich ableiten, dass das Vorliegen einer unbehandelten Depression überwiegend negativen Einfluss auf die motorischen Testergebnisse nimmt. Bei der Analyse der MRAM zeigt sich zum einen eine signifikante Verschlechterung der Ergebnisse bei Vorliegen einer Depression sowie zum anderen eine signifikante Verbesserung durch die Einnahme von Mirtazapin. Die Auswertung der Parameter RT und CT zeigt eine Verschlechterung der Ergebnisse bei Vorliegen einer Depression sowie während der Einnahme von Mirtazapin, welche bei der RT auch nach Absetzen des Mirtazapins bestehen blieb, bei der CT jedoch nur vorübergehend während der Einnahmedauer bestand. Ergebnisse, die darauf hindeuten, dass die Schwere der Depression und die resultierende Behandlungsnotwendigkeit sowie die Besserung von Antrieb und Motivation Einflussgrößen bei diesen Ergebnissen sind.