

Aus der Klinik für Neurologie  
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Hans-Peter Hartung

Der Verlauf neurologischer Komplikationen der HIV-Infektion  
bei Migranten verschiedener Provenienz

Dissertation  
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität  
Düsseldorf  
vorgelegt von

Katja Geißler

2017

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

gez.:

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker  
Erstgutachterin: Prof. Dr. med. Gabriele Arendt  
Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Stefan Reuter

Aus der Klinik für Neurologie  
der Heinrich-Heine-Universität  
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Hans-Peter Hartung

**DER VERLAUF NEUROLOGISCHER  
KOMPLIKATIONEN DER HIV-INFEKTION  
BEI MIGRANTEN VERSCHIEDENER PROVENIENZ**

Dissertation

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

vorgelegt von  
Katja Geißler  
(2017)

**Meinen Eltern**

# Zusammenfassung

HIV bewirkt eine Immunschwäche der Erkrankten und führt im Endstadium zum *Acquired Immune Deficiency Syndrom* (AIDS). Die Erkrankung verläuft in verschiedenen Phasen und wird gemäß der CDC-Klassifikation in die Stadien A1-3, B1-3 und C1-3 unterteilt. Als Therapie stehen heutzutage diverse antiretrovirale Medikamente zur Verfügung, die den Patienten als cART („*combination antiretroviral therapy*“) verabreicht werden.

Bisher sind HIV-1 und HIV-2 bekannt, für die jeweils eine unterschiedliche Verteilung auf der Welt und ein unterschiedlicher Verlauf der Erkrankung typisch sind. HIV-1 und -2 lassen sich weiter in Subtypen unterteilen, HIV-1 in die Subtypen A bis K und HIV-2 in A bis E. Es ist auffällig, dass die Subtypen unterschiedliche Inzidenzen und Prävalenzen in den verschiedenen geographischen Regionen der Welt aufweisen. Vor diesem Hintergrund wurde von der WHO und von UNAIDS eine Einteilung in 7 geographische Regionen durchgeführt.

HIV verursacht verschiedene Erkrankungen im zentralen und peripheren Nervensystem und kann des Weiteren zu opportunistischen Infektionen des Nervensystems führen. Dabei wird in dieser Arbeit ein besonderer Schwerpunkt auf die verschiedenen HIV-assoziierten neurokognitiven Defizite gelegt. Auch ist die Feinmotorik betroffen, wie durch eine entsprechende motorische Testbatterie gezeigt wurde (s. Material und Methoden).

In der vorliegenden Arbeit wurden 246 HIV-infizierte Patienten in zwei Gruppen (Migranten aus den verschiedenen UNAIDS-Regionen und Nicht-Migranten) unterteilt und hinsichtlich verschiedener Kriterien gematcht. Zur statistischen Analyse wurde der *students-t-test* verwendet.

Lediglich hinsichtlich neurokognitiver motorischer Parameter fanden sich signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen des Gesamtkollektivs und speziell der Region „Afrika südlich der Sahara“. Diese Unterschiede hängen möglicherweise mit den verschiedenen HIV-1-Subtypen zusammen, die auf der Welt zirkulieren. Bei Migranten aus Afrika südlich der Sahara dominieren die Subtypen C, A und D, in Westeuropa der Subtyp B.

So ist diese Studie ein Hinweis darauf, dass eine HIV-Subtypisierung des Virus bei Migranten aus dem subäquatorialen Afrika spätestens vor dem geplanten Therapiebeginn ggf. aus prognostischen Gründen auch früher (unterschiedlicher Neurotropismus der Virus-Varianten und daraus resultierende Notwendigkeit einer frühen antiretroviralen Behandlung) erfolgen sollte. Sicher aber beweist die Arbeit, dass hinsichtlich der Relevanz von Virus-Subtypen für neurokognitive Defizite noch Forschungsbedarf besteht.

# Abkürzungen

<b>AEP</b>	Akustisch evozierte Potentiale	<b>INI</b>	Integrase Inhibitor
<b>AIDS</b>	Acquired Immune Deficiency Syndrom asymptomatic neurocognitive impairment	<b>IRIS</b>	immune reconstitution inflammatory syndrome
<b>ANI</b>		<b>JCV</b>	John Cunningham Virus
<b>ANPD</b>	asymptomatic neuropsychological deficit	<b>LTR</b>	long terminal repeats
<b>ASS</b>	Acetylsalicylsäure antiretroviral bedingte toxische Neuropathie	<b>MCV</b>	Zytomegalievirus
<b>ATN</b>		<b>MEP</b>	Motorisch evozierte Potentiale mild neurocognitive disorder = mildes neurokognitives Defizit
<b>AZT</b>	Zidovudin	<b>MND</b>	
<b>cART</b>	combination antiretroviral therapy	<b>MRAM</b>	most rapid alternating movements
<b>CDC</b>	Centers of Disease Control	<b>MRC</b>	most rapid contractions
<b>CK</b>	Creatinkinase	<b>MSM</b>	Männer, die Sex mit Männern haben
<b>cMRT</b>	cranielle Magnetresonanztomographie	<b>N.</b>	Nervus
<b>CRF</b>	circulating recombinant form	<b>Nef</b>	the negativ factor protein
<b>CT</b>	Computertomographie	<b>NHL</b>	Non-Hodgkin-Lymphom
<b>d4T</b>	Stavudin	<b>NRTI</b>	Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren
<b>DAIG</b>	Deutsche AIDS-Gesellschaft	<b>NtRTI</b>	Nukleotidanaloge Reverse-Transkriptase-Inhibitoren
<b>ddC</b>	Zalcitabin	<b>NVP</b>	Nevirapin
<b>ddI</b>	Didanosin	<b>PCR</b>	Polymerase Chain Reaction
<b>DNS</b>	Desoxyribonukleinsäure	<b>PI</b>	Protease-Inhibitoren
<b>EBV</b>	Epstein-Barr-Virus	<b>RKI</b>	Robert Koch-Institut
<b>EEG</b>	Elektroenzephalographie	<b>RNS</b>	Ribonukleinsäure
<b>EMG</b>	Elektromyographie	<b>RT</b>	reaction time
<b>env-Gen</b>	envelope-Gen	<b>SIV</b>	Simian Immunodeficiency Virus
<b>gag-Gen</b>	group specific antigen-Gen	<b>SSEP</b>	Somatosensibel evozierte Potentiale
<b>GBS</b>	Guillain-Barré-Syndrom	<b>Tbc</b>	Tuberkulose
<b>HAART</b>	highly active antiretroviral therapy	<b>TNF</b>	Tumornekrosefaktor
<b>HAD</b>	HIV-1-associated dementia	<b>TPF</b>	tremor peak frequency
<b>HDS</b>	HIV dementia scale	<b>UNAIDS</b>	the Joint United Nations Programme on HIV/ AIDS United Nations General Assembly Special Session on HIV/ AIDS
<b>HIV</b>	Human Immunodeficiency Virus	<b>UNGASS</b>	
<b>HIV-DSP</b>	HIV-1-assozierte distal-sensible Neuropathie	<b>URF</b>	unique recombinant form
<b>HIVRN</b>	HIV Research Network	<b>Vif</b>	the viral infectivity factor
<b>HSV</b>	Herpes-simplex-Virus	<b>Vpr</b>	the viral protein R
<b>HTLV</b>	Human T-Lymphotropic Virus	<b>VZV</b>	Varizella-Zoster-Virus
<b>HVP</b>	Nevirapin	<b>WHO</b>	World Health Organization
<b>IHDS</b>	International HIV Dementia Scale	<b>ZNS</b>	Zentralnervensystem

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. EINLEITUNG</b>	
1.1. Vorbemerkungen/ Definitionen	S. 1
1.2. Die UNAIDS-Regionen	S. 7
1.3. Immunvirologische, neuropathologische und klinische Aspekte der HIV-Infektion des Nervensystems	S. 32
1.4. Klinische, immunologische und virologische Prädiktoren für den Verlauf der HIV-Infektion	S. 49
<b>2. METHODIK</b>	
2.1. Patienten / Demographische Daten	S. 51
2.2. Motorische Testbatterie	S. 53
2.3. Statistische Analysen	S. 55
<b>3. ERGEBNISSE</b>	
3.1. Patientenkollektiv – Matching-Partner	S.55
3.2. Laborparameter	S. 57
3.3. Motorikwerte	S. 58
3.4. Signifikanztests	S. 58
3.5. CT-Werte	S. 59
3.6. MRAM	S. 63
<b>4. DISKUSSION</b>	S. 63
<b>5. LITERATURVERZEICHNIS</b>	S. 77

# 1. Einleitung

## 1.1. Vorbemerkungen/ Definitionen

Im Jahr 1981 wurde der Gesundheitsbehörde CDC (*Centers of Disease Control*) in den USA eine Häufung an Krankheitsfällen bei homosexuellen jungen Männern in Kalifornien gemeldet. Die Erkrankungen umfassten u.a. *Pneumocystis jirovecii*-Pneumonien oder Kaposi Sarkome, Krankheiten, die bis zu diesem Zeitpunkt in Nordamerika äußerst selten aufgetreten waren und auf einen zellulären Immundefekt noch unbekannter Genese zurückgeführt wurden (1981).

Zunächst schienen nur homosexuelle Männer und Drogen-gebrauchenden Patienten von dieser Immunschwäche betroffen zu sein. Zunehmend traten aber auch Infektionen als Folge von heterosexuellen Kontakten und Bluttransfusionen (z.B. unter Hämophilen) auf. Aufgrund der erworbenen Schwäche der zellulären Immunität wurde dieses Krankheitsbild „*Acquired Immune Deficiency Syndrom*“ (AIDS) genannt.

Ende 1983 gelang es Luc Montagnier (Barre-Sinoussi, Chermann et al. 1983) und Robert C. Gallo (Gallo, Salahuddin et al. 1984; Gallo 2002) kurz nacheinander, ein neues Retrovirus zu isolieren und zu identifizieren.

Gallo et al. entdeckten bei diesem Virus Ähnlichkeiten zu den humanpathogenen „*Human T-Lymphotropic*“ Viren (HTLV) und nannten es dementsprechend HTLV-III.

Montagnier und Mitarbeiter fanden, dass die oberflächliche Verwandtschaft zwischen dem neuen Virus und der Gruppe der HTLV-I- und II-Viren diese Benennung nicht rechtfertigte und nannten das Virus „*Lymphadenopathy-Associated Virus*“ (Clavel, Guetard et al., 1986), weil der erste Patient, bei dem eine Virusisolation gelang, an einem Lymphadenopathie-Syndrom litt.

Im Jahr 1985, als die weitere Struktur des AIDS-Virus aufgeklärt wurde, einigte man sich auf den Namen HIV, „*Human Immunodeficiency Virus*“.

HIV ist neben den humanen T-lymphotropen Viren Typ I (Verursacher des T-Zell-Lymphoms) und II (Verursacher der Haarzell-Leukämie) das dritte bisher entdeckte humanpathogene Retrovirus und gehört zu der Reihe der Lentiviren. Es ist mit dem SIV (*simian immunodeficiency virus*) verwandt, welches bei verschiedenen Affenarten ebenfalls eine Immunschwäche auslösen kann.

Das Virus variiert in seiner Größe zwischen 70 und 160µm. Es besteht aus zwei RNS-Einzelsträngen und ist von einer Zytoproteinhülle umgeben, aus der zweiteilige Proteinkomplexe herausragen, welche den Genprodukten von env (*envelope*) entsprechen. Die Untereinheit gp120 ist für die Bindung an den CD4-Rezeptor der Zielzellen verantwortlich. Das Transmembranprotein gp41 dagegen spielt eine Rolle bei der Fusion der Virushülle mit der Wirtsmembran (Levy 1993; Moore, Thali et al. 1993).



Das pol-Gen kodiert für den Reverse-Transkriptase-Komplex, das gag-Gen für die Kernproteine. Nach Adsorption fusioniert das Virus mit der Zellmembran und dringt dadurch in die Zelle ein. Als nächstes wird die RNS des Virus mit Hilfe der Reversen Transkriptase in einen komplementären DNS-Doppelstrang umgeschrieben.

Anschließend wird das virale Genmaterial in das Genom der befallenen Zelle eingebaut. Die erneute Transkription durch eine zelluläre DNS-Polymerase führt zu viraler m- und Genom-RNS der Virusnachkommenschaft. Für die Replikation ist u.a. Tat erforderlich. Danach werden Viruspartikel gebildet und abgegeben, darunter auch zusätzliche Proteine wie Vif, „*the viral infectivity factor*“ (der virale Infektiositätsfaktor), Vpr, „*the viral protein R*“ (das virale Protein R), welches Zell- und virale Prozesse reguliert sowie Nef, „*the negative factor protein*“ (das negativ Faktor Protein), welches für das Fortschreiten der Krankheit und Erhalten einer hohen Viruslast verantwortlich ist (Hult, Chana et al., 2008).

Zwei unterschiedliche Viren konnten bislang nachgewiesen werden, HIV-1 und HIV-2. HIV-2, welches 1986 erstmals isoliert wurde, wird vor allem in Westafrika sowie in einigen Teilen des Portugiesisch sprechenden Afrikas angetroffen. HIV-2 zeigt einen höheren Verwandtschaftsgrad zu dem bei Primaten Immunschwäche-induzierenden SIV als zu HIV-1 und zeichnet sich durch eine geringere Pathogenität und stabile Prävalenzraten aus (Clavel, Guetard et al. 1986; Kanki, Travers et al. 1994; Padua, Jenkins et al. 2003). HIV-1 ist weitaus infektiöser und pathogener und ist zum Hauptteil für die weltweite Verbreitung von AIDS verantwortlich.

Bei HIV-1 lassen sich 9 Subtypen unterscheiden, die sich geographischen Regionen zuordnen lassen (s. „Gründe für die Einteilung“). Bei HIV-2 sind die Untergruppen A bis E bekannt, deren Hauptübertragungsgebiete in der Subsaharazone und der Elfenbeinküste zu finden sind.

Die Infektion mit HIV verläuft in verschiedenen Phasen: Unmittelbar nach der Aufnahme des Virus in den Organismus kommt es zur primären HIV-Erkrankung, deren Symptome einer Grippe gleichen und die von selbst wieder abklingen. Darauf folgt eine asymptomatische Latenzphase, die 8 bis 10 Jahre dauern kann und mit dem Beginn der AIDS-Erkrankung endet. AIDS resultiert letztendlich in der Zerstörung des lymphatischen Gewebes, einer Degeneration von Gehirn und Rückenmark, Gewichtsverlust und Diarrhoe (*Wasting Syndrom*) sowie einem drastischen Abfall der CD4+-Lymphozyten (Schellekens, Tersmette et al. 1992; Pantaleo, Graziosi et al. 1993). Die damit einhergehende Immundefizienz führt in erster Linie zu opportunistischen Infektionen und letztendlich zum Tod der infizierten Person (Moss und Bacchetti 1989).

An Therapeutika gibt es 5 Substanzklassen, welche seit 1987 entwickelt wurden:

- Reverse Transkriptase-Inhibitoren unterteilt in
  - Nukleosid-/Nukleotid-analoge Reverse-Transkriptase-Hemmer (NRTI bzw. NtRTI) z.B. Emtricitabin (FTC) und Lamivudin (3TC)
  - Nicht-Nukleosid-analoge Reverse-Transkriptase-Hemmer (NNRTI) z.B. Nevirapin (NVP) und Efavirenz (EFV)
- die Protease-Hemmer (PI) u.a. Ritonavir (RTV), Atazanavir (ATV)
- Entry-Inhibitoren, z.B. Maraviroc (MVC) und Enfuvirtid (ENF)
- Integraseinhibitoren z.B. Raltegravir (RAL)

(DAIG, 2014; Cysique und Brew 2009; Husstedt, Reichelt et al. 2009)

Etabliert hat sich eine Kombinationstherapie mit Medikamenten aus verschiedenen Gruppen, da bei der Mono- oder Dualtherapie das Risiko besteht, Resistenzbildungen des Virus zu provozieren. Durch Kombination von Medikamenten, die untereinander keine Kreuzresistenzen verursachen, kann die Wahrscheinlichkeit einer Resistenzbildung von  $10^{-4}$  bei Monotherapie auf  $10^{-12}$  bei Mehrfachtherapie gesenkt werden. Man spricht dann von cART (*combined antiretroviral therapy*). Weiterhin sollte die Therapie möglichst früh und nicht erst nach dem Auftreten von Symptomen begonnen werden. Den Patienten wird dabei eine hohe Compliance abverlangt, da strenge Einnahmemodalitäten für die einzelnen Tabletten gelten sowie z.T. ausgeprägte Nebenwirkungen in Kauf genommen werden müssen, besonders da zur Prophylaxe opportunistischer Infektionen oftmals zusätzliche Antibiotika eingenommen werden müssen. Durch Kombinationspräparate ist die Applikation z.T. bereits vereinfacht. Die Kosten für diese Medikamente sind hoch, so dass nur Betroffene in Ländern mit gut funktionierendem Sozialversicherungssystem davon profitieren.

Nach den Deutsch-Österreichischen Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion hat ein früher Therapiebeginn den Vorteil, dass klinische Komplikationen deutlich reduziert werden, die Nebenwirkungsraten geringer ausfallen und sich die Immunkontrolle weiterer Infektionen (z.B. Tuberkulose) verbessert. Zusätzlich besteht beim Beginn der Therapie in späteren Stadien das Risiko des Auftretens eines IRIS (Immunrekonstruktions-Inflamations-Syndroms) (DAIG, 2014).

Die Indikation zum Beginn einer antiretroviralen Therapie wird bei dem Vorliegen einer symptomatischen HIV-1-Infektion (Stadium CDC B und C), sowie anhand der CD4+-Zellzahl gestellt, wobei bei  $< 350/\mu\text{l}$  CD4+-Zellzahl sofort eine Therapie begonnen werden sollte. Wenn die Zellzahl zwischen  $350$  und  $500/\mu\text{l}$  oder  $> 500/\mu\text{l}$  liegt, werden Zusatzkriterien für die Indikation zum Therapiebeginn gefordert. Diese umfassen Alter  $> 50$  Jahre, eine zusätzliche Hepatitis-C-Infektion, eine therapiebedürftige Hepatitis-B-Infektion, eine Plasmavirämie  $> 100.000/\text{ml}$  oder der Wunsch des Patienten nach einer

Reduktion der Infektiosität, (DAIG 2014). Jedoch kann bei individuellen Erwägungen jederzeit eine Therapie erfolgen. Dieses Vorgehen wird nach Vorliegen der Start-Studien-Ergebnisse (Patienten mit Therapiebeginn bei  $> 500$  CD4+-Zellzahl/ $\mu$ l profitieren deutlich gegenüber einem Behandlungsbeginn  $< 500/\mu$ l) novelliert werden.

Als Initialtherapie wird eine „Kombination aus 2 NRTI mit einem NNRTI bzw. einem INI oder geboostertem PI“ empfohlen, da sie sich als „sehr wirksam und gut verträglich erwiesen“ hat, (DAIG 2014). Aufgrund „ihrer vergleichbaren antiretroviralen Wirksamkeit sowie ihres günstigen Nebenwirkungsprofils sollten Emtricitabin oder Lamivudin Bestandteil jeder Primärtherapie sein. Abacavir, Tenofovir-DF und Zidovudin sind in Fixkombinationen mit Lamivudin bzw. Emtricitabin erhältlich“ (DAIG, 2014). Es stehen jedoch auch alternative Therapieregime zur Verfügung die im Individualfall erwogen werden.

Vor Beginn der ersten Therapie sollte jedoch immer ein genotypischer Resistenztest erfolgen, da ansonsten die Effektivität der Therapie reduziert sein kann. „In Deutschland sind bei rund 10-12% der Patienten vor Beginn der ersten Therapie primärresistente HIV-Varianten zu erwarten“ (DAIG, 2014).

Zur Verlaufskontrolle und zum Management der Therapie sollten zu Beginn und dann in 2 bis 4-monatigen Abständen die CD4+-Zellzahlen sowie die HIV-RNA bestimmt werden. „Als Therapieerfolg gilt das nachhaltige Absinken der Plasmavirämie unter 50 HIV-RNA-Kopien pro ml“ (DAIG, 2014).

Nach Schätzungen des Joint United Nations Programm on HIV / AIDS (UNAIDS) und der WHO lag die Anzahl der HIV-Infizierten weltweit Ende 2013 bei 35 Millionen und die der Neuinfizierten bei 2,1 Millionen (UNAIDS, 2014). Über 90% der Personen mit HIV leben in Ländern der Dritten Welt, besonders in Afrika und Asien (s. auch „Die Regionen“).

In Deutschland waren Ende 2013 etwa 80.000 Personen HIV-positiv, davon 65.000 Männer. Der Anteil der Frauen ist mit 15.000 relativ gering. Die Anzahl der HIV-infizierten Kinder lag bei etwa 200 (RKI, 2014).

Man unterscheidet verschiedene Hauptbetroffenengruppen.

Die größte Gruppe in Deutschland ist mit ca. 53.000 Männer, die mit Männern Sex haben (MSM), gefolgt von Heterosexuellen mit etwa 18.000 Betroffenen, darunter „ca. 10.000 Personen, die sich in Deutschland infiziert haben“ (RKI, 2014).

Als nächste Gruppe sind die i.v.-Drogen-Gebrauchenden zu nennen, die mit etwa 7.800 Personen betroffen sind, gefolgt von Personen, die aus einer Region mit hoher HIV-Prävalenz stammen (Migranten). Die Übertragung bei Hämophilen bzw. durch

Bluttransfusionen sowie von Mutter-zu-Kind sind mit 450 bzw. 420 Fällen sehr selten. (RKI, 2014).

Im Jahr 2013 wurden ca. 3.500 Personen neu infiziert (davon 1.100 bei fortgeschrittenem Immundefekt), und etwa 550 starben an AIDS (RKI, 2014). Als Infektionsweg steht in Deutschland weiterhin mit ca. 2.400 der Neuinfektionen der sexuelle Kontakt unter Männern an erster Stelle. Ungefähr 550 entfallen auf heterosexuelle Kontakte und etwa 300 Infektionen erfolgten durch unsteriles Spritzbesteck bei Drogengebrauchenden (RKI, 2014).

Insgesamt kann man sagen, dass sich, nachdem es zu einem Anstieg der Inzidenz seit 2000 gekommen war, die Anzahl der Neuinfizierten seit ca. 3 Jahren mit ca. 3.000 pro Jahr stabilisiert hat. Die HIV-Inzidenz-Raten in Deutschland gehören zu den niedrigsten in Westeuropa, was auf die verstärkten Bemühungen bei Prävention und Aufklärung zurückzuführen ist. Im Jahr 2009 z.B. wurden 13,2 Mio. Euro dafür verwendet (UNGASS, 2010)

Die Prävalenzraten sind jedoch aufgrund der verringerten HIV-Sterblichkeit und der weiterhin kontinuierlichen Neuinfektionen gestiegen. Sie liegt bei etwa 0,2% in der Bevölkerung im Alter zwischen 15 und 60 Jahren (UNGASS, 2010).

In der Vergangenheit haben sich für chronische Krankheiten medizinische Klassifikationssysteme etabliert, um den zeitlichen Verlauf, die Schwere der Störung und begleitender Erkrankungen zu definieren und mögliche Komplikationen gedanklich vorweg zu nehmen.

Auch für HIV wurde 1987 ein solches System von dem Center for Disease Control (CDC) entwickelt und in Zusammenarbeit mit der WHO entstand 1993 die heute noch gültige Klassifikation.

Es wird dabei in drei klinische Kategorien (A bis C) eingeteilt sowie in drei CD4+-Zellzahlbereiche (1 bis 3) – s. Tabelle 1. Somit ist mit der CD4+-Zellzahl ein Prognosefaktor der Krankheitsentwicklung berücksichtigt. Die drei klinischen Kategorien entsprechen Erkrankungen oder Symptomkomplexen, die im Verlauf der HIV-Infektion auftreten können.

<b>CD4-Zellen pro µl</b>	<b>Klinische Kategorie A asymptomatisch</b>	<b>Klinische Kategorie B symptomatisch</b>	<b>Klinische Kategorie C AIDS</b>
<b>&gt; 500</b>	A1	B1	C1
<b>200 – 500</b>	A2	B2	C2
<b>&lt; 200</b>	A3	B3	C3

**Tabelle 1: CDC-Klassifikation von 1993**

Kategorie A entspricht entweder der asymptomatischen HIV-Infektion, der akuten symptomatischen primären Infektion oder der generalisierten Lymphadenopathie.

Kategorie B umfasst HIV-assoziierte Erkrankungen, die der Infektion ursächlich zuzuordnen sind oder auf einer Störung der zellulären Immunabwehr basieren, jedoch noch nicht AIDS definierend sind. Letztere gehören dann definitionsgemäß zum Stadium C. (s. Tabelle 1)

Die Laborkriterien 1 bis 3 orientieren sich an der Zahl der CD4-Lymphozyten, über 500 Zellen pro  $\mu\text{l}$ , unter 200 Zellen pro  $\mu\text{l}$  oder 200 – 499/ $\mu\text{l}$ .

Durch Kombination der klinischen und laborchemischen Parameter entsteht eine Matrix, in der man das Krankheitsstadium A1 bis C3 ablesen kann.

Für die individuelle Stadien-Zuordnung richtet man sich immer nach der am weitesten fortgeschrittenen Kategorie. Neuklassifizierungen sind nur von A nach C und von 1 nach 3 möglich. Rückstufungen, z.B. nach der Ausheilung einer HIV-assoziierten Erkrankung, (Tabelle 2) oder AIDS definierende Erkrankungen (Tabelle 3) werden nicht vorgenommen.

Die Klassifikation wurde nämlich zu einer Zeit entwickelt, als es keinerlei effektive Behandlungsmöglichkeiten gab, so dass nicht von einer Verbesserung des Zustands ausgegangen werden konnte. Diese unidirektionale Klassifizierung wird den heutigen Therapiemöglichkeiten nicht mehr gerecht.

#### **Kategorie B: HIV-assoziierte Krankheiten**

- febrile Temperaturen ( $> 38,5^{\circ}\text{C}$ ) oder eine chronische Diarrhoe ( $> 1$  Monat)
- HIV-assoziierte periphere Neuropathie (ca. 40%)
- oropharyngeale oder vulvovaginale Candidosen
- zervikale Dysplasie oder Carcinoma in situ
- Orale Haarleukoplakie, verursacht durch das Epstein-Barr-Virus
- Herpes zoster, Befall mehrerer Dermatome
- Thrombozytopenische Purpura
- Listeriose
- urogenitale Infektionen
- bazilläre Angiomatose

**Tabelle 2: HIV-assoziierte Erkrankungen**

#### **Kategorie C: AIDS-definierende Erkrankungen**

- Candidiasis von Organen
- Zervixcarcinom (invasiv)
- Coccidiomykose, extrapulmonal oder disseminiert
- Cryptococcose, extrapulmonal
- Cryptosporidiose, chronisch intestinal ( $> 1$  Monat)
- CMV-Infektionen
- Cytomegalovirus retinitis (mit Sehverlust)
- Encephalopathie und progressive multifokale Leukencephalopathie
- Herpes-simplex-Geschwüre, Herpes-Bronchitis, -Pneumonie oder -Ösophagitis
- Histoplasmose, extrapulmonal oder disseminiert
- Isosporiasis, chronisch intestinal ( $> 1$  Monat)
- Kaposi-Sarcom

- Lymphome, Burkitt's, immunoblastisch oder primär des Gehirns
- Tuberculose jeder Lokalisation
- Mycobacterium avium Komplex oder M. kansasii, disseminiert oder extrapulmonal
- Mycobacterium-Infektionen anderer oder unidentifizierter Spezies
- Pneumocystis jirovecii-Pneumonien
- rezidivierende bakterielle Pneumonien
- Salmonellensepsis, rezidivierend
- Toxoplasmose des Gehirns
- Wasting Syndrom: Gewichtsverlust >10%, chronische Diarrhoe, Schwäche

**Tab. 3: AIDS-definierende Erkrankungen nach der CDC Klassifikation**

## 1.2. Die UNAIDS-Regionen

### **Gründe für die Einteilung:**

Bereits im vorigen Jahrhundert wurde ersichtlich, dass das HI-Virus eine hohe Variabilität aufweist. So gab es, als die genetische Aufschlüsselung von HIV begann, keine identischen Isolate. Dabei unterschieden sich z.B. die Oberflächenproteine von HIV-Isolaten aus Afrika und den Vereinigten Staaten in bis zu 35%, (1997).

Die genetische Vielfalt von HIV ist das Resultat einer hohen Mutationsrate, genetischer Rekombination, einer schnellen Virus-Umschlagrate sowie der Immunantwort des Wirtes, (Sanchez-Merino, Herrero et al. 2003).

Bei HIV werden zuerst die Hauptstämme HIV-1 und HIV-2 unterschieden, wobei HIV-1 weiter in die Gruppen M, N und O eingeteilt wird. „M“ steht für „main“, „O“ für „outliner“ und „N“ für „non-M, non-O“ oder „new“. Die Gruppe M ist, wie der Name schon vermuten lässt, die auf der Welt verbreitetste und dominiert die globale AIDS-Pandemie. Basierend auf der phylogenetischen Analyse von Nucleotid-Sequenzen des *env*-Gens („envelope“) konnten dann innerhalb der Gruppe M 11 unterschiedliche Oberflächensubtypen differenziert werden, die Subtypen A bis K, (Robertson, Anderson et al. 2000). Nach neuerer Einteilung wird in 9 Subgruppen A-D, F-H, J und K unterteilt, die sich in 20-30% im *env* Gen und in 15-22% im *gag* Gen unterscheiden. Bei den Subtypen A und F kann man noch die Sub-Subgruppen A1-3 und F1-2 unterscheiden. Subtyp D lässt sich korrekterweise als Subtyp B2 klassifizieren, (Geretti et al., 2006 ). Dabei ist auffällig, dass die Subtypen unterschiedliche Inzidenzen und Prävalenzen in verschiedenen geographischen Regionen der Welt aufweisen. Subtyp B dominiert West-Europa, Amerika und Australien, wohingegen Subtyp E vor allem in Südostasien und Zentralafrika zu finden ist. Aber der am häufigsten anzutreffende Subtyp der Welt ist C, der ca. 50% der weltweiten HIV-Infektion ausmacht und vor allem in Südafrika, Indien

und China vorkommt. Subtyp B dagegen ist lediglich für etwa 12% der Infektionen weltweit verantwortlich (Geretti et al, 2006).

Wie oben erwähnt, bietet sich für die genetische Charakterisierung des HIV-1 Stammes die Nukleotid-Sequenzierung des *env*-Gens an, besonders in der V3-Region, da diese mit wichtigen biologischen Eigenschaften assoziiert ist.

Im Laufe der weiteren Aufschlüsselung des Genoms von HIV zeigte sich, dass auch Rekombinationen zwischen den Subtypen häufig anzutreffen sind. Eine retrospektive Studie kam zu dem Ergebnis, dass eine signifikante Fraktion, nämlich mehr als 10% der untersuchten HIV-1 Stämme, eine Rekombinations- oder Mosaikform darstellt. Dabei fanden sich Rekombinationsschnittstellen vor allem in strukturellen und regulatorischen Genen sowie den „*long terminal repeats*“ (LTR) des Virus. Traditionelle phylogenetische Untersuchungen sind oft nicht in der Lage, zwischen rekombinanten und nicht-rekombinanten Stämmen mit ähnlichen Schnittstellen zu unterscheiden, so dass einige als „neue“ Subtypen missdeutet wurden.

Tatsächlich haben Analysen des gesamten Genoms gezeigt, dass der Subtyp E aus Südostasien keinen wirklichen Subtyp repräsentiert, sondern eine Mosaikform zwischen Subtyp A und einem noch nicht identifizierten Subtyp E. Der Hauptteil des Genoms stammt von Subtyp A, Teile des gp41 und der Segmente der LTR dagegen kommen von Subtyp E. Diese Rekombinationsformen verbreiten sich bereits über die ganze Welt ohne signifikante Änderungen der Mosaik-Struktur (1997).

Zu ähnlichen Ergebnissen kam man bei der Untersuchung von HIV-1 Subtyp G, bei dem eine Vielzahl von G/A Rekombinationen, aber kein Subtyp G, gefunden wurde (Gao, Morrison et al., 1996). Diese beiden Formen werden nach neuerer Nomenklatur CRF01-AE und CRF02-AG genannt. Die CRFs („*circulating recombinant forms*“) bekommen entsprechend ihrer Entdeckung konsequente Nummern, gefolgt von den Eltern-Subtypen oder *cpx* (*complex*), wenn mehr als zwei Subtypen vorhanden sind.

CRFs werden rekombinante Viren genannt, die in wenigstens drei epidemiologisch verbundenen Individuen auftreten; rekombinante Formen, die in einem einzelnen Individuum oder in einer einzelnen, epidemiologisch verbundenen Häufung zu beobachten sind, werden als URFs („*unique recombinant forms*“) bezeichnet. Die Häufung von URFs in Regionen, wo multiple genetische HIV-1 Formen co-zirkulieren, korreliert mit der Häufigkeit von dualen Infektionen mit diversen Varianten, die entweder simultan oder - wahrscheinlicher - nacheinander stattfinden (Najera, Delgado et al. 2002). Retroviren und andere RNA-Viren zeigen eine hohe Mutationsrate, die auf dem Fehlen des Korrekturlesens der viralen Polymerase, der kurzen Replikationszeit und der hohen Populationsgröße basiert. Konsequenterweise findet sich in jedem Wirtsorganismus eine Mischung aus genetisch unterschiedlichen, aber zusammengehörigen Populationen, die

Quasispezies genannt werden. Das können Mutationen sein, die sich z.B. in dem Vorhandensein von Medikamenten-Resistenzen bei Therapie-naiven Patienten äußern. Das hohe genetische Rekombinations-Potential resultiert daraus, dass Rekombination einen entscheidenden Part in dem normalen Replikationszyklus von Retroviren spielt. Sie sorgt für die Reparatur von defekten Genen, erhöht die virale Vielfalt und beschleunigt die Verbreitung vorteilhafter Mutationen innerhalb der Quasispezies. Auf diese Weise können die Viren schnell auf den sich ändernden selektiven Druck durch immunologische oder pharmakologische Faktoren reagieren, indem die „fitteste“ Variante mit den passenden Mutationen vermehrt gebildet wird und dadurch dem Selektionsdruck entgeht (Moutouh, Corbeil et al., 1996). Bei HIV-1 kann die Rekombination innerhalb des gleichen Subtyps vorkommen (Intra-Subtyp-Rekombination), zwischen verschiedenen Subtypen (Inter-Subtyp- Rekombination) oder zwischen verschiedenen Gruppen (intergruppäre Rekombination).

Die Rekombination von Retroviren erfordert das gemeinsame Einfügen von zwei RNA-Genomen in ein Virion. Rekombination zwischen Genomen, die in zwei verschiedenen Virionen lokalisiert sind, ist nur bei der produktiven Infektion einer einzelnen Zelle durch beide Virionen möglich. In einem nachfolgenden Zyklus der Infektion kann durch alternative Sprünge der reversen Transkriptase zwischen den beiden vorhandenen Genomen das rekombinante Genom erzeugt werden (Najera, Delgado et al. 2002). Für HIV-1 konnte gezeigt werden, dass während eines Replikations-Zyklus im Schnitt zwei bis drei Sprünge vorkommen, vor allem während der Synthese der minus-Strang DNS (Jetzt, Yu et al., 2000).

Im Jahr 2001 machten es sich Wissenschaftler der WHO, des UNAIDS und des „UNAIDS Strategic Information Teams“ zur Aufgabe, die globale Verteilung und die regionale Verbreitung der verschiedenen HIV-1 Subtypen und CRFs des Jahres 2000 einzuschätzen.

Die epidemiologischen Daten dafür kamen aus den WHO-UNAIDS-Einschätzungen zur globalen Inzidenz von HIV-1 sowie einem neu entwickelten Land-spezifischen Model für regionale HIV/AIDS Subepidemien. Auf der Basis der Subtypen erfolgte eine Einteilung in 12 primäre geographische Regionen: Süd-, West-, Ost- und Zentral-Afrika, Nord-Afrika/mittlerer Osten, West-Europa, Ost-Europa/Zentralasien, Ost-Asien/Pazifik, Südostasien, Süd-Asien, Lateinamerika/Karibik sowie Nord-Amerika.

Im Verlauf wurde die Einteilung auf 8 Regionen reduziert: Afrika südlich der Sahara, Asien und der Pazifik, Karibik, Lateinamerika, Mittlerer Osten und Nordafrika, Nordamerika, West- und Zentraleuropa, Osteuropa und Zentralasien (UNAIDS, 2014). Die Einteilung basierte auf Berichten aus 15 spezialisierten Laboratorien, die mit dem „WHO-UNAIDS Network for HIV Isolation and Characterization“ zusammenarbeiten.



Diese hatten in den vorherigen zwei bis drei Jahren mit mehreren Subtypisierungsmethoden das Verhältnis der verschiedenen HIV-1 Subtypen nach Land, Jahr und Übertragungsweg bestimmt. Letztendlich entstand eine Datenbank mit 8.504 Proben, die alle bisher aufgeführten Regionen umfasste. Die Ergebnisse zeigten, dass im Jahr 2000 etwa 5,365,000 neue HIV-1 Infektionen zu verzeichnen waren, mehr als 47% wurden durch Subtyp C hervorgerufen. Die geographische Verbreitung dieses Subtyps ist mannigfaltig, mit der höchsten Inzidenz in südafrikanischen Ländern, Äthiopien und Indien, jenen Ländern, die die meisten Neuinfektionen aufweisen. Dieser epidemiologische Trend, zusammen mit der Tatsache, dass es in diesen Ländern eine große vulnerable Bevölkerung gibt, legt nahe, dass die Subtyp C Infektion die HIV-Pandemie der folgenden Jahre weiter dominieren wird. Die Übertragung erfolgt vorwiegend durch heterosexuellen Kontakt, obwohl Subtyp C auch bei intravenösen Drogengebrauchenden der Patienten in Lateinamerika und Asien beobachtet wurde (Osmanov, Pattou et al., 2002).

Die zweithäufigste genetische Variante ist Subtyp A, der zu einem großen Teil durch CRF02\_AG Stämme repräsentiert wird. Dieser Subtyp wird für etwa 27% der globalen HIV-1 Infektionen verantwortlich gemacht und findet sich vor allem in Zentralafrika aber auch in einigen nordafrikanischen Ländern. Dabei zeigt sich ein Gradient von Ost nach West mit einem Anteil von 30 bis 40% im Osten und bis zu 80% im Westen. Auch hier ist der Hauptübertragungsmechanismus heterosexueller Verkehr. Die Subtyp A-Infektion breitet sich global auch außerhalb Afrikas aus. Der Anteil der Subtyp A Stämme an der Epidemie wird durch den rapiden Anstieg von Infektionen mit diesem Subtyp bei intravenösen Drogengebrauchenden Individuen in Osteuropa (z.B. Russland, Ukraine) eventuell sogar noch steigen (Osmanov, Pattou et al., 2002).

Etwa 12,3% der globalen HIV-1-Infektionen werden durch Subtyp B hervorgerufen, vor allem in Amerika, Westeuropa und Australien. Aber auch ein Drittel der Neuinfektionen in Südostasien, Osteuropa und Zentralasien geht auf diesen Subtyp zurück, sowie bis zu 40% der Neuinfektionen in Nordafrika und dem mittleren Osten. In den meisten dieser Länder spielt die heterosexuelle Übertragung eine untergeordnete Rolle (Osmanov, Pattou et al., 2002).

Keiner der weiteren Subtypen hat einen größeren Anteil als 6 % an der globalen HIV-1 Inzidenz, einige haben jedoch regionale Bedeutung. CRF01\_AE (der frühere Subtyp E) ist nur für ca. 3,2% der globalen Inzidenz verantwortlich, aber verursacht bis zu 62% der Infektionen in Südostasien. Ähnlich Subtyp D: dieser sorgt für fast ein Drittel aller Neuinfektionen in Ostafrika, macht aber nur 5,3% der globalen Neuinfektionen aus (Osmanov, Pattou et al., 2002).

Auch in dieser Studie wurde die Bedeutung der Rekombinationsformen für die globale HIV-1 Epidemie hervorgehoben. So stellte sich heraus, dass CRF02\_AG in Westafrika eine wichtige Rolle spielt, wo diese Virusvariante bis zu 31% aller Neuinfektionen verursacht. CRF02\_AG ist damit sich schnell verbreitenden Epidemien in westafrikanischen Ländern assoziiert, wo die Ausbreitung bisher auf einem geringen Level gehalten werden konnte. Epidemiologische Trends zeigen aber, dass der Pool der CRF02\_AG Infektionen in Anzahl und Proportion wachsen wird, verbunden mit einer sich vergrößernden geographischen Verbreitung (Osmanov, Pattou et al., 2002). CRF03\_AB hat erst begonnen sich auszubreiten, angetrieben durch die Epidemie bei intravenös Drogen-gebrauchenden Infizierten in Osteuropa. Diese Epidemie begann Mitte der 90er Jahre mit zwei reinen Subtypen, A und B, woraus sich schnell die Rekombinante AB entwickelte, die sich explosionsartig an verschiedenen Orten dieser Region verbreitete. Die Entwicklung legt die Möglichkeit nahe, dass diese rekombinante Form in naher Zukunft ein wesentlicher Faktor in der osteuropäischen Epidemie werden konnte, auch mit Ausbreitung auf andere Regionen.

Diese drei Haupt-CRFs machen mehr als 50% aller in der vorliegenden Studie gefundenen Rekombinationsformen aus.

Das Ziel der Studie von Osmanov et al. war, ein Model für die globale Beobachtung der HIV Subtypen zu entwickeln, welches auf epidemiologischen und molekularen Daten basiert. Das Model erlaubt eine Einschätzung der Verteilung und Inzidenzen der verschiedenen HIV-1 Subtypen und deren Rekombinationen auf globaler Basis (Osmanov, Pattou et al., 2002).

HIV-2 wird ebenfalls in verschiedene Untergruppen unterteilt, jedoch ist HIV-2 nicht so verbreitet und zeichnet sich durch mildere Verlaufsformen der Infektion aus.

### **Die Regionen:**

- Afrika südlich der Sahara
- Asien und der Pazifik
- Karibik
- Lateinamerika
- Mittlerer Osten und Nordafrika
- Nordamerika, West- & Zentraleuropa
- Osteuropa & Zentralasien

## **Afrika südlich der Sahara**

Länder in dieser Region:

Angola, Äquatorialguinea, Äthiopien, Benin, Botswana, Burkina Faso, Burundi, Demokratische Republik Kongo, Demokratische Republik Sao Tomé und Príncipe, Eritrea, Gabun, Gambia, Ghana, Guinea, Guinea-Bissau, Kamerun, Kenia, Kongo, Lesotho, Liberia, Madagaskar, Malawi, Mali, Mauretanien, Mauritius, Mosambik, Namibia, Niger, Nigeria, Republik Cabo Verde, Republik Côte d'Ivoire, Republik Südsudan, Ruanda, Sambia, Senegal, Sierra Leone, Südafrika, Swasiland, Togo, Tschad, Uganda, Union der Komoren, Vereinigte Republik von Tansania, Zentralafrikanische Republik und Zimbabwe

Afrika südlich der Sahara bleibt die von der AIDS-Epidemie am schwersten betroffene Region. Über zwei Drittel aller HIV-Patienten weltweit, nämlich 24.7 Millionen, leben hier. Die Prävalenz von HIV in der Allgemeinbevölkerung dieser Region liegt bei 4,4% (UNAIDS, 2014)

80% der HIV-Infizierten in dieser Region leben in 10 Ländern, die Hälfte der 80% sogar nur in den zwei Ländern Südafrika und Nigeria (UNAIDS, 2014).

Auffällig ist, dass mehr Frauen als Männer betroffen sind (58% vs. 42%) (UNAIDS, 2014).

Auch ist Afrika südlich der Sahara die Region mit den meisten HIV-infizierten Kindern (2.9 Millionen). 2.9 Millionen der HIV-Infektionen fallen auf junge Leute (15 – 24 Jahre) und 2.5 Millionen HIV-Patienten in dieser Region sind über 50 Jahre alt (UNAIDS, 2014).

Die Anzahl der Neuinfektionen bei Kindern hat sich seit 2009 erfreulicherweise um 43% verringert. Hier gibt es jedoch Unterschiede zwischen den Ländern: in Malawi sank die Anzahl der Neuinfektionen bei Kindern um 67%, in Nigeria lediglich um 19% (UNAIDS, 2014).

Die Anzahl der Neuinfektionen für alle Altersgruppen betrug 2013 1,5 Millionen, was eine Verringerung der Anzahl um 33% seit 2005 und von 19% seit 2010 bedeutet (UNAIDS, 2014). In allen Ländern, bis auf in Angola und Uganda, wo es sogar zu einem Anstieg kam, konnte eine Reduktion der Neuinfektionen verzeichnet werden. In Ghana z.B. konnten die Neu-Infektionen um 43% gesenkt werden, in Malawi um 41%. In den drei Ländern, Nigeria, Südafrika und Uganda, traten fast 48% der Neuinfektionen in der Region auf (UNAIDS, 2014).

In Afrika südlich der Sahara geht ein großer Anteil (40%) der Neuinfektionen bei Frauen auf junge Frauen/ Jugendliche im Alter von 15-24 zurück. In Mosambik z.B. lag die Prävalenz bei jungen Mädchen bei 7%; sie erhöhte sich bis zum Alter von 25 auf 15%. In Lesotho war sogar ein Anstieg von 4 auf 24% in der gleichen Zeitspanne zu verzeichnen (UNAIDS, 2014).

Bei Männern der gleichen Altersgruppe lag die Prävalenz deutlich niedriger. Dies hat verschiedene Gründe, wie z.B. Gewalt gegenüber Frauen, sexueller Missbrauch sowie der fehlende Zugang von Frauen sowohl zu Bildung als auch dem Gesundheitswesen (UNAIDS, 2014).

Außerdem gibt es einige Studien, die zeigten, dass junge Afrikanerinnen oft mit deutlich älteren Männern (> 5 Jahre älter) liiert sind, die eher als jüngere Männer mit HIV infiziert sind. Des Weiteren macht der niedrige soziale Status in dieser Region es den Frauen schwer, das Thema „Kondom-Benutzung“ o.ä. anzusprechen und fördert zudem sexuelle Gewalt gegenüber Frauen, die durch Gewebeschädigung die Gefahr der HIV-Übertragung noch verstärkt (UNAIDS, 2014).

Sexuelle Gewalt gegenüber jungen Frauen ist leider ein großes Thema in dieser Region. In einigen Settings gaben bis zu 45% der jungen Mädchen an, dass ihre erste sexuelle Erfahrung erzwungen war. Eine Studie in Südafrika zeigte, dass junge Frauen, die von ihrem Intimpartner Gewalt erfahren, ein 50% erhöhtes Risiko haben, sich mit HIV anzustecken, als junge Frauen, die keine Gewalt erfahren (UNAIDS, 2014). Auch gibt es Hinweise darauf, dass junge Frauen, die verheiratet sind, häufig physische Gewalt von ihrem Partner erfahren (UNAIDS, 2014).

Des Weiteren ist die Unwissenheit über HIV in der Altersgruppe der 15- bis 25jährigen hoch. 70% der Jugendlichen und jungen Erwachsenen wissen nicht, wie HIV übertragen wird und 82% glauben, dass sie sich nicht mit HIV anstecken werden (UNAIDS, 2014). Andererseits wird geschätzt, dass die Hälfte der Jugendlichen/ jungen Erwachsenen bereits einen HIV-Test gemacht hat, woraus gefolgert werden kann, dass Wissen eher verdrängt wird als nicht vorhanden ist (UNAIDS, 2014).

Die Zahl der AIDS-assoziierten Todesfälle ist in den Jahren von 2005 bis 2013 um 39% auf

1.1 Millionen gesunken, wobei die Anzahl je nach Ländern variiert. In Südafrika konnten die AIDS-assoziierten Todesfälle um 48% reduziert werden, in Ruanda sogar um 76% (UNAIDS, 2014).

Diese Erfolge sind direkt mit der verbesserten Versorgung mit antiretroviralen Medikamenten assoziiert (UNAIDS, 2014).

37% der HIV-Patienten der Region erhalten eine Therapie, in Südafrika allein 2.6 Millionen. Auch hier sind jedoch im Ländervergleich deutliche Unterschiede auffällig. In Nigeria z.B., wo 19% der HIV-assoziierten Todesfälle der Region auftreten, erhielten nur etwa 20% der Betroffenen eine Therapie. Es ist kein Zufall, dass dort die Anzahl der HIV-assoziierten Todesfälle in den Jahren nach 2005 nicht zurückging (UNAIDS, 2014).

Es bleiben jedoch große Lücken in der Versorgung; weiterhin erhielten 67% der Männer und 57% der Frauen mit HIV Ende 2013 keine antiretrovirale Therapie (UNAIDS, 2014). Grund dafür ist, dass nur wenige Personen (ca. 45%) ihren HIV-Status kennen. Von den Personen, die wissen, dass sie HIV-infiziert sind, erhielten dann 87% auch eine entsprechende Therapie und bei 76% dieser Patienten kam es zu einer Virussuppression, (UNAIDS 2014).

Ein weiterhin großes Problem in dieser Region ist die Koinfektion mit HIV und Tuberkulose. Mehr als 75% der Fälle mit beiden Infektionen leben in 10 Ländern weltweit, wobei sich 9 davon in Afrika südlich der Sahara befinden (UNAIDS, 2014). Es werden deshalb Anstrengungen unternommen, die Testung und Therapie für beide Infektionen voranzutreiben (UNAIDS, 2014).

2012 wurden 74% aller bekannten Tbc-Patienten in dieser Region auf HIV getestet. Auch die Versorgung mit antiretroviralen Therapien der Patienten mit beiden Infektionen wurde in mehreren Ländern verbessert (UNAIDS, 2014). Das ist insofern wichtig, als eine antiretrovirale Therapie das Risiko, ebenfalls an Tuberkulose zu erkranken, um 66% reduziert und die HIV-Therapie das Risiko, an Tbc zu versterben, halbiert (UNAIDS, 2014).

Besonders gebessert hat sich die Anzahl der schwangeren Frauen, die eine HIV-Therapie erhalten. In den letzten Jahren wurde die Anzahl von 32% 2008 auf 68% erhöht. In vier Ländern (Botswana, Namibia, Südafrika und Swasiland) konnte die Versorgung 2013 sogar auf > 90% erhöht werden. In anderen Ländern ging die Anzahl der Schwangeren mit HIV, die antiretrovirale Medikamente erhielten, zurück wie z.B. in Ghana, Lesotho, Uganda und Zimbabwe (UNAIDS 2014).

Auch die Anzahl der HIV-infizierten stillenden Mütter, die eine Therapie erhielten ist von 20% 2009 auf 68% 2013 gestiegen (UNAIDS, 2014)

Für eine erfolgreiche Antwort auf die AIDS-Epidemie in Afrika südlich der Sahara ist es auch erforderlich, die Männer miteinzubeziehen, da weniger Männer als Frauen in dieser Region die Präventions- und Therapie-Programme nutzen. Es wissen weniger Männer als Frauen ihren HIV-Status und es bekommen auch weniger Männer als Frauen eine HIV-Therapie (UNAIDS, 2014).

Ein Beispiel für einen Präventionsweg ist die freiwillige Zirkumzision der Männer, wodurch sich das Risiko einer Ansteckung bei Männern um 66% reduziert. Die Anzahl der Männer, die sich in den letzten zwei Jahren (bis 2013) freiwillig haben zirkumzidieren lassen, hat sich verdreifacht (UNAIDS, 2014).

Auch wenn der Hauptteil der HIV-Patienten in dieser Region sich durch heterosexuellen Kontakt infiziert hat, sind die Hauptbetroffenengruppen der Prostituierten, der

Homosexuellen und i.v.-Drogen-Gebrauchenden nicht zu vernachlässigen, die einen signifikanten Anteil der Epidemie tragen (UNAIDS, 2014).

17 der weltweit 18 Länder, wo die HIV-Prävalenz bei Prostituierten > 20% liegt, liegen in Afrika südlich der Sahara. Die mediane Prävalenz in dieser Region und dieser Hauptbetroffenen liegt bei 20%; im Vergleich: die globale mediane Prävalenz dieser Hauptbetroffenengruppe liegt bei 3,9%. Lediglich drei Länder der Region berichten von einer Prävalenz < 6% bei Prostituierten: die Demokratische Republik Kongo, Madagaskar und die Komoren (UNAIDS, 2014).

Dabei sind die weiblichen Prostituierten vermehrt betroffen, jedoch liegt die mediane HIV-Prävalenz bei den männlichen Prostituierten in dieser Region ebenfalls bei 13% (UNAIDS, 2014).

Der geschätzte Kondom-Gebrauch ist jedoch (nach Selbstaussagen) bei kommerziellem Geschlechtsverkehr mit 86% recht hoch. Auch ist der Erhalt kostenfreier Kondome mit 78% relativ hoch, wobei auch hier die Verteilungsraten zwischen den Ländern stark variieren (zwischen 15 und 81%) (UNAIDS, 2014).

In 35 Ländern der Region „Afrika südlich der Sahara“ ließen sich nur 60% der Prostituierten im Jahr 2012 auf HIV testen (UNAIDS, 2014).

Die HIV-Prävalenz bei homosexuellen Männern in dieser Region ist mit 7 – 20% ebenfalls hoch, auch wenn es schwierig ist, genaue Daten zu erfassen, da Homosexualität in den Ländern hoch stigmatisiert und oft auch strafbar ist. In mehr als 30 Ländern in Afrika südlich der Sahara ist homosexuelle Aktivität per Gesetz verboten und wird mit Strafen von mehreren Jahren Gefängnis bis zu einer Todesstrafe belegt (UNAIDS, 2014). Erst wenn sich diese Verhältnisse ändern, kann auch ein größerer Zugang der Betroffenen zu den HIV-Programmen errichtet werden.

Das Gleiche gilt für die Risikogruppe der i.v.-Drogen-Gebrauchenden (UNAIDS, 2014; UNAIDS, 2009). Diese Gruppe ist noch schlechter untersucht, wobei geschätzt wird, dass die Prävalenz der HIV-Infektion unter Drogen-Gebrauchenden 2008 zwischen 12.4% in Südafrika und bis zu 43% in Kenia liegt (Mathers, Degenhardt et al., 2008).

Bedingt durch die bereits lange endemische Infektion findet man in Afrika alle Gruppen und Subtypen von HIV; HIV-2 tritt vor allem in Westafrika und den Portugiesisch-sprechenden Ländern Afrikas auf (Gnaore, De Cock et al., 1989; Sibanda, Stanczuk et al., 2003).

Bei HIV-1 sind die Gruppen A, C und D vorherrschend, wobei Studien aus Uganda, Kenia und Tansania für Subtyp D eine schnellere Progression zu AIDS und eine erhöhte Sterblichkeit im Vergleich zu Subtyp A zeigen (Sacktor, Nakasujja et al., 2009).

Gruppe O taucht in West- und Zentralafrika auf; Gruppe N wurde in einer Probe in Kamerun entdeckt. Entlang eines breiten Ost-West-Gürtels existieren gehäuft die Subtypen A und D; Subtyp D dominiert einen Nord-Süd-Streifen an Afrikas Ostküste. Die übrigen Subtypen (B, E, F, G, H und K) findet man vereinzelt (Bruce, Clegg et al., 1994; Janssens, Heyndrickx et al., 1994; Louwagie, Janssens et al., 1995; Sullivan, Do et al., 2000; Sibanda, Stanczuk et al., 2003).

### **Asien und der Pazifik**

Länder in dieser Region:

Australien, China, Hong Kong, Korea, Japan, Mongolei und Korea  
Afghanistan, Bangladesch, Bhutan, Brunei Daressalam, Demokratische Republik Indien, Demokratische Volksrepublik Kambodscha, Fidschi, Indonesien, Iran, Laos, Malaysia, Malediven, Myanmar, Nepal, Neuseeland, Nordkorea, Pakistan, Papua-Neuguinea, Philippinen, Singapur, Sri Lanka, Südkorea, Thailand, Vietnam

Nach Afrika südlich der Sahara sind Asien und der Pazifik die Regionen mit der größten Anzahl an HIV-Patienten, schätzungsweise 4.8 Millionen. Davon sind in sechs Ländern mehr als 90% der Menschen mit HIV beheimatet: China, Indien, Indonesien, Myanmar, Thailand und Vietnam (UNAIDS, 2014).

Auch wurden in einigen Gegenden Papua Neuguineas hohe HIV-Prävalenzraten verzeichnet.

In Indien ist die drittgrößte Anzahl an HIV-Infizierten eines Landes beheimatet, etwa 2.1 Millionen, was etwa 40% der HIV-Patienten dieser Region ausmacht (UNAIDS, 2014).

In den meisten Ländern sind besonders die Hauptbetroffenengruppen Prostituierte und ihre Klienten, homosexuelle Männer, Transsexuelle und i.v.-Drogen-Gebrauchende betroffen. Ein großer Anteil davon ist unter 25 Jahre alt (UNAIDS, 2014).

In Ländern, wo diese Hauptbetroffenengruppen in den Fokus der Maßnahmen gegen HIV gerieten, konnte die HIV-Prävalenz sowohl dieser Gruppen als auch in der Allgemeinbevölkerung niedrig gehalten werden; damit verringerte sich die nationale Belastung (UNAIDS, 2014).

Z.B. hat Indien seit Beginn der Maßnahmen 1992 gegen HIV und AIDS o.g. Hauptbetroffenengruppen priorisiert, wodurch es sowohl zu einer signifikanten Verringerung der Neuinfektionen als auch der AIDS-assoziierten Todesfälle über die Zeit kam (UNAIDS, 2014).

Zwischen 2005 und 2013 ist die Anzahl der AIDS-assoziierten Todesfälle in der Region um 27% gefallen. Auch wenn immer noch ca. die Hälfte dieser Todesfälle in Indien auftreten, konnte dort die Anzahl in diesem Zeitraum sogar um 38% reduziert werden. Parallel wurde die Versorgung der HIV-Patienten mit antiretroviralen Medikamenten

verbessert; Ende 2013 bekamen 700.000 HIV-Patienten eine antiretrovirale Therapie, die zweit höchste Anzahl eines einzelnen Landes (UNAIDS, 2014).

In Kambodscha wurde mit einer Reduktion um 72% der größte Rückgang an AIDS-assoziierten Todesfällen verzeichnet, gefolgt von 56% in Thailand und 29% in Myanmar (UNAIDS, 2014).

Jedoch ist die Versorgung mit HIV-Medikamenten in Asien weiterhin nicht ausreichend. In Indonesien, wo die drittgrößte Population an HIV-Patienten dieser Region beheimatet ist, bleibt die Versorgung der HIV-Patienten mit antiretroviraler Medikation gering und es kam zu einem Anstieg der AIDS-assoziierten Todesfälle um das 3,5fache zwischen 2005 und 2013 (UNAIDS, 2014).

Insgesamt erhält in der Region Asien und der Pazifik nur ein Drittel der HIV-Patienten eine entsprechende Therapie, nur in den Ländern, Kambodscha, Laos, Papua Neuguinea und Thailand liegt der Anteil bei > 50% (UNAIDS, 2014).

Ein weiterhin bestehendes Problem ist die HIV-Tuberkulose-Co-Infektion. Lediglich 28% - 33% der Tbc-Patienten in Asien und dem Pazifik wurden routinemäßig auf HIV getestet. Von den ebenfalls HIV-positiv getesteten Tuberkulose-Patienten in Ostasien wurde bei 67% eine antiretrovirale Therapie begonnen oder fortgeführt. In Ozeanien lag dieser Prozentsatz bei lediglich 38% (UNAIDS, 2014).

Die Anzahl der Neuinfektionen ging in Süd- und Südostasien im Zeitraum von 2005 bis 2013 um 8% und in der Region Pazifik um 16% zurück. Jedoch gibt es deutliche Unterschiede zwischen den Ländern (UNAIDS, 2014). Die Zahl der Neuinfektionen in Myanmar wurde um 58% reduziert, in Thailand um 46% und um 31% in Papua Neuguinea. In Indien konnte die Anzahl um 19% reduziert werden, jedoch macht diese immer noch 38% der Neuinfektionen der gesamten Region aus (UNAIDS, 2014).

In Indonesien kam es zu einem besorgniserregenden Anstieg der Neuinfektionen um 48%, so dass der zweithöchste Anteil (23%) der neuinfizierten HIV-Patienten der Region in Indonesien beheimatet ist.

Die hohe Prävalenz bei jungen weiblichen Prostituierten ist einer der wesentlichen Faktoren zur Verbreitung von HIV in den Regionen „Asien“ und „Pazifik“. Es wird angenommen, dass es etwa 4.6 Millionen Prostituierte in dieser Region gibt. In jedem der Länder sind diese Frauen besonders von HIV-Infektionen betroffen (UNAIDS, 2014). Es gibt dabei regionale Unterschiede. In Indien liegt die landesweite HIV-Prävalenz bei Prostituierten bei 2.8%, in Mumbai jedoch bei 22%. In Indonesien zeigt sich ein ähnliches Bild mit einer nationalen Prävalenz in dieser Hauptbetroffenengruppe von 9%, in Jayawijaya jedoch von 25%. Während in den meisten Ländern die HIV-Prävalenz bei Prostituierten stabil ist, ist die steigende Prävalenz z.B. in Indonesien ein Grund zur Besorgnis (UNAIDS, 2014).



Glücklicherweise haben viele Länder Projekte ins Leben gerufen, um Prostituierte mit HIV-Präventionsmaßnahmen zu erreichen, so dass fast die Hälfte der Prostituierten dieser Region Zugang zu solchen - inklusive HIV-Testung und Kondome - hat. Als ein Ergebnis dieser Bemühungen ist dort die HIV-Prävalenz gleich geblieben oder hat sich signifikant reduziert (UNAIDS, 2014).

Wo es Präventionsprogramme gibt, ist der Gebrauch von Kondomen beim käuflichen Geschlechtsverkehr mit einem regionalen medianen Wert von 80% deutlich gestiegen (UNAIDS, 2014).

Es fehlen jedoch Programme, die auf die Kunden der Prostituierten zielen. Die Anzahl an Klienten pro Woche variiert immerhin zwischen 4 Klienten auf den Malediven und 48 Klienten in Bangladesch (UNAIDS, 2014).

Prostitution ist in vielen Ländern illegal, und Prostituierte sehen sich einem hohen Maß Stigmatisierung und Diskriminierung ausgesetzt (UNAIDS, 2014).

Ein weiterer wesentlicher Übertragungsweg in der Region ist die HIV-Transmission bei homosexuellen Männern oder Männern, die mit Männern Sex haben. Es wird angenommen, dass 0.1 - 4.3% der erwachsenen männlichen Bevölkerung in diese Gruppe fallen. Der regionale Median bei den über 15jährigen wird auf 1.4% geschätzt (UNAIDS, 2014). Ein Großteil dieser Männer hat außerdem eine heterosexuelle Beziehung oder ist mit einer Frau verheiratet (UNAIDS, 2014) Z.B. waren zwischen 2003 und 2007 in Südasien 21-42% der homosexuellen Männer verheiratet und 20 – 98% hatten auch Geschlechtsverkehr mit Frauen (UNAIDS, 2014).

Die nationale HIV-Prävalenz bei homosexuellen Männern lag in China, Indien, Indonesien, Japan, Nepal und Thailand zwischen 4 und 9% bzw. 10% oder höher in Australien, Malaysia, der Mongolei und Myanmar. Auch hier gibt es regional noch deutlich höhere Prävalenzen wie z.B. 24.4% in Bangkok (UNAIDS, 2014).

In vielen Teilen der Region breitet sich HIV in der Hauptbetroffenengruppe der homosexuellen Männer rapide aus. Dies ist begünstigt durch eine geringe Risikowahrnehmung, multiple Partner oder zusätzlichen Drogenkonsum und einem konsekutiv geringen Kondomgebrauch (UNAIDS, 2014).

Steigende HIV-Prävalenzen in dieser Gruppe zeigen sich in Städten u.a. in China, Indonesien, den Philippinen und Vietnam. In Städten jedoch, in denen es spezifische Präventionsprogramme gibt, bleibt die Prävalenz stabil oder sinkt gar (UNAIDS, 2014).

Die HIV-Test-Rate bei den homosexuellen Männern in der Region ist mit 50% relativ gering. Auch hat nur die Hälfte der Gruppe ein ausreichendes Wissen über HIV (UNAIDS, 2014).

Es gibt ca. 3.8 Millionen i.v.-Drogen-gebrauchende Menschen in Asien und der Pazifikregion. Davon leben geschätzte 2.5 Millionen in China. Die HIV-Prävalenz in

dieser Hauptbetroffenengruppe ist um ein Vielfaches höher als in der Allgemeinbevölkerung (UNAIDS, 2014).

Dabei sind auch beide Geschlechter betroffen. Bei i.v.-Drogen-gebrauchenden Frauen ist die HIV-Prävalenz gleich und zum Teil sogar höher als bei Männern. In Thailand lag die Prävalenz bei dieser Gruppe bei 29.7% im Vergleich zu 24.5% bei den männlichen i.v.-Drogen-gebrauchenden Personen. In Indien ist die HIV-Prävalenz bei den Frauen dieser Hauptbetroffenengruppe sogar doppelt so hoch (UNAIDS, 2014). An vielen Orten treffen Prostitution und i.v.-Drogen gemeinsam auf, viele Personen, die i.v.-Drogen gebrauchen, sind auch Prostituierte oder vice versa. In Bangkok nehmen Prostituierte oft Drogen mit ihren Klienten (UNAIDS, 2014).

Auch hier gibt es regional deutliche Schwankungen der HIV-Prävalenz. In Jakarta und Surabaya lag die Prävalenz bei den i.v.-Drogen-gebrauchenden Frauen bei 56.4% bzw. 48.8% im Vergleich zur nationalen HIV-Prävalenz bei Frauen von 36.4%. Auch in Vietnam gibt es Provinzen und Städte, in denen die HIV-Prävalenz bei i.v.-Drogen-Gebrauchenden doppelt so hoch ist wie im nationalen Mittel (UNAIDS, 2014). In solchen Bevölkerungsgruppen kann es zu einer sprunghaften Ausbreitung von HIV kommen, wie z.B. in der Stadt Cebu, wo die HIV-Prävalenz im Zeitraum von 2009 bis 2013 von nicht nennenswert auf 52.4% anstieg (UNAIDS, 2014).

Auf der anderen Seite zeigen auch hier Präventionsprogramme ihre Wirkung, wie z.B. in Kathmandu, wo die HIV-Prävalenz von 68% 2002 auf 6.3% 2011 aufgrund von Nadel- und Spritzen-Programmen sowie Opiat-Substitutionstherapien fiel (UNAIDS, 2014).

Solche Programme sind immer noch nicht ausreichend verfügbar. Die mediane Verfügbarkeit von Spritzen und Nadeln pro Jahr für einen i.v.-Drogen-Gebrauchenden in der Region liegt bei 116, der Bedarf jedoch bei 200. Nur Bangladesch erreicht dieses Ziel (UNAIDS, 2014).

In China wurde des Weiteren die Opiatsubstitution ausgeweitet; mehr als 200.000 Personen hatten Ende 2012 Zugang zu Methadon (UNAIDS, 2014).

Der Zugang zu HIV-Präventions- und Therapieprogrammen könnte in dieser Region noch deutlich verbessert werden, wenn Drogenkonsum entkriminalisiert würde. Aktuell steht in 11 Ländern dieser Region eine Haftstrafe auf Drogenkonsum und in 15 sogar die Todesstrafe, (UNAIDS, 2014).

In Asien infizieren sich Frauen meist in Langzeitbeziehungen mit HIV bei Partnern, die zu Prostituierten gehen, Geschlechtsverkehr mit Männern haben oder i.v.-Drogen konsumieren (UNAIDS, 2014). In Thailand wird ein Drittel der Frauen durch ihre Ehemänner oder Intimpartner infiziert. In Malaysia sind 3/5 der HIV-Patientinnen verheiratet.

Viele dieser Frauen sind die Partnerinnen von Migranten. In Indien z.B. sind 75% der Frauen mit HIV einem Migranten verheiratet (UNAIDS, 2014).

Migration ist in dieser Region weit verbreitet, da Männer und Frauen ökonomische Verbesserungen suchen. In vielen Ländern haben Migranten jedoch keinen Zugang zum Gesundheitssystem oder können sich aufgrund ihres Migrantenstatus und geringen Einkommens keine Behandlung leisten. Diese Situation führt zu Risikoverhalten und betrifft somit auch die Sexualpartner und Kinder (UNAIDS, 2014).

Transgender Personen sind in Asien und der Pazifikregion in HIV-Programmen meist unbeachtet. Es bestehen Stigmatisierung und Diskriminierung sowie Gewalt und Missbrauch gegenüber Transgender-Personen, was eine HIV-Verbreitung begünstigt (UNAIDS, 2014). Auch sind viele der Transgender-Personen Prostituierte.

Der Anteil der Personen, die bei ihren Klienten oder Intimpartnern regelmäßig ein Kondom benutzen, liegt vielerorts bei 50% oder weniger. Das Wissen über HIV oder die HIV-Testungs-Rate liegt in einem ähnlichen Bereich (UNAIDS, 2014).

In Indien gibt es Bestrebungen, diese Bevölkerungsgruppe mit HIV-Programmen zu erreichen, was bei über 80% der Transgender-Personen gelingt, 90% haben Zugang zu Präventionsprogrammen (UNAIDS, 2014). Auch wurden Transgender-Personen in Indien als drittes Geschlecht anerkannt, um so spezielle Gesundheits- und Wohlfahrtsprogramme formulieren zu können. In Pakistan wurde auf dem Personalausweis eine dritte Spalte für Transgender-Vermerke aufgenommen (UNAIDS, 2014).

In Asien und der Pazifikregion wurden etwa 2.2 Milliarden US\$ in AIDS-Programme investiert, davon etwa die Hälfte für die Behandlung und ein Viertel für Präventionsmaßnahmen (UNAIDS, 2014).

Bei der Subtypenverteilung gilt, dass die durch heterosexuellen Geschlechtsverkehr übertragenden Infektionen hauptsächlich durch Subtyp E verursacht werden, die Infektionen durch Drogenkonsum vor allem durch Subtyp B (Weniger, Takebe et al., 1994). In China und Indien tritt außerdem noch Subtyp C auf (Luo, Tian et al., 1995).

## **Karibik**

Länder in dieser Region:  
Barbados, Commonwealth der Bahamas, Dominikanische Republik, Haiti, Jamaika, Kuba, Trinidad und Tobago

Ende 2013 lebten schätzungsweise 250.000 Erwachsene und Kinder in dieser Region mit HIV. Dabei lebten 96% dieser Personen in den folgenden Ländern: Kuba, der Dominikanischen Republik, Jamaika sowie Trinidad und Tobago, (UNAIDS 2014). Auf Haiti allein leben 55% der HIV-Patienten der Karibik.

Obwohl diese Region nur für 0,7% der weltweiten Infektionen verantwortlich ist, liegt die Prävalenz für HIV in der Bevölkerung bei 1.1%, auf den Bahamas sogar bei 3.2% (UNAIDS, 2014).

Besonders bei homosexuellen Männern in dieser Region ist die HIV-Prävalenz sehr hoch, jeder Dritte dieser Hauptbetroffenengruppe ist HIV positiv (UNAIDS, 2014).

Des Weiteren sind junge Frauen (15 – 19 Jahre) drei-mal häufiger mit HIV infiziert als die Männer dieses Alters. Die HIV-Prävalenz bei den jungen Frauen liegt bei 0,5% (UNAIDS, 2014).

2013 kam es zu 11.000 AIDS-assoziierten Todesfällen in der Karibik, ebenfalls zu 98% davon in oben genannten Ländern, die auch für die Hauptprävalenz der Region verantwortlich sind. In Haiti kam es zu 59% dieser Todesfälle (UNAIDS, 2014).

Dennoch hat sich die Anzahl an AIDS-assoziierten Todesfällen seit 2005 halbiert, vor allem dank Bemühungen in den Ländern Dominikanische Republik, Haiti und Jamaika. Auf den Bahamas und Barbados, in Kuba sowie Trinidad und Tobago kam es nicht zu einer Senkung der AIDS-assoziierten Todesraten (UNAIDS, 2014).

Zwischen 2005 und 2013 kam es zu einer Verbesserung der Versorgung der HIV-Patienten mit antiretroviralen Medikamenten von 5 auf 41%. Barbados und Kuba haben mit 64% bzw. 62% die höchsten Versorgungsraten. Auf Haiti und in der Dominikanischen Republik liegt der Prozentsatz der HIV-Patienten, die eine antiretrovirale Therapie erhalten, bei 39 bzw. 47%, was einer 11- 12fachen Vermehrung seit 2005 entspricht (UNAIDS, 2014).

Der Prozentsatz an Patienten mit einer Koinfektion mit Tuberkulose und HIV, die eine antiretrovirale Therapie erhalten, konnte von 2012 bis 2013 von 47 auf 65% erhöht werden (UNAIDS, 2014).

2013 kam es zu geschätzten 12.000 Neuinfektionen in der Karibik, was 0.55% der weltweiten Neuinfektionen entspricht. Diesbezüglich gibt es erhebliche Unterschiede im Ländervergleich (UNAIDS, 2014).

Auf Haiti konnte eine Reduktion der Anzahl um 44% auf jetzt 6.700 seit 2005 erreicht werden (2005 waren es 12.000). Auch in der Dominikanischen Republik konnte eine Verringerung um 61% erreicht werden, auf Jamaika um 42%. Auf Kuba auf der anderen Seite kam es zu einem Anstieg der Neuinfektionen auf 1.5000 (UNAIDS, 2014).

Eine große Betroffenengruppe in der Region sind homosexuelle Männer, von denen auf Jamaika jeder Dritte mit HIV infiziert ist (UNAIDS, 2014). Weitere Länder mit einer hohen Prävalenzrate in dieser Hauptbetroffenengruppe sind die Bahamas, Haiti und Belize (UNAIDS, 2014)

Auch wenn erreicht wurde, dass es zu einer Verminderung an Neuinfektionen kam und zu einem besseren Zugang zu HIV-Therapie, bleibt HIV/ AIDS weiterhin eine häufige

Todesursache in der Karibik. Hauptfaktoren dafür sind Stigmatisierung und Diskriminierung von Homosexuellen und Prostituierten, den vulnerabelsten Hauptbetroffenengruppen der Region (UNAIDS, 2014). In den meisten Ländern haben diese speziellen Bevölkerungsgruppen aufgrund von Gesetzen weiterhin keinen ausreichenden Zugang zum Gesundheitssystem (UNAIDS, 2014). Personen aus höheren sozioökonomischen Schichten haben jeweils einen besseren Zugang zum Gesundheitssystem und sozialer Unterstützung (UNAIDS, 2014).

Es gibt sehr viele junge Leute in der Karibik. Von den 40 Millionen Menschen sind schätzungsweise 40% jünger als 25 Jahre und von diesen haben 56% der Mädchen und 79% der Jungen vor dem 15. Lebensjahr Geschlechtsverkehr. Dabei verwenden lediglich 62% ein Kondom (UNAIDS, 2014). Heranwachsende in der Karibik haben konsistent hohe Fertilitätsraten, die 33% über dem weltweiten Durchschnitt liegen, vor allen in unteren sozioökonomischen Schichten (UNAIDS, 2014).

Ein Drittel der jungen Einwohner (15 – 24 Jahre) ist nicht ausreichend darüber informiert, wie man eine Ansteckung mit HIV vermeidet (UNAIDS, 2014).

Die HIV-Prävalenz bleibt in weiten Teilen der Karibik bei weiblichen Prostituierten mit etwa 8.4% hoch.

Erfreulicherweise wurde der Anteil an schwangeren HIV-Patientinnen, die 2013 eine antiretrovirale Therapie erhielten auf > 95% erhöht, gegenüber 72% im Jahr 2011.

Dadurch kam es zu einer Reduktion der vertikalen Übertragung und auch verringerten Anzahl an Neuinfektionen bei Kindern (UNAIDS, 2014).

Viele Länder der Karibik sind aufgrund der geringen Länderbudgets sehr auf externe Geldquellen für ihre HIV-Programme angewiesen. Dennoch ist es vonnöten, dass auch Regierungsverantwortliche der Länder für die HIV-Prävention, Therapie und Behandlungs-Programme einsetzen, und z.B. durch Effizienzoptimierung die Kosten dafür senken. Diesbezüglich werden bereits Schritte unternommen, wie z.B. auf Generika-Medikamente umzustellen (UNAIDS, 2014)

Durch die Bemühungen, die Kosten der antiretroviralen Therapie zu reduzieren, hat sich deren Verfügbarkeit unter der Bevölkerung deutlich verbessert. Während 2004 nur etwa jeder zehnte HIV-Patient entsprechende Medikamente erhielt, waren es im Dezember 2008 etwa 51%. Die Versorgung von HIV-infizierten Kindern lag mit 54% sogar noch höher und deutlich über dem globalen Durchschnitt von 38% (UNAIDS, 2009).

## **Mittlerer Osten und Nordafrika**

Länder in dieser Region:

Ägypten, Algerien, Bahrain, Djibouti, Islamische Republik Irak, Israel, Jemen, Jordanien, Katar, Kuwait, Libanon, Libyen, Marokko, Oman, Saudi-Arabien, Somalia, Sudan, Syrische Arabische Republik, Tunesien, Vereinigte Emirate

Der mittlere Osten und Nordafrika sind die Region mit der geringsten Anzahl an HIV-Patienten, nämlich geschätzte 230.000 Ende 2013. Davon entfallen 88% dieser Personen auf fünf Länder: Algerien, Iran, Marokko, Somalia und den Sudan (UNAIDS, 2014).

Im Iran leben ca. 70.000 HIV-Infizierte, was 30% der Region ausmacht, im Sudan 49.000 respektive 21% (UNAIDS, 2014).

Die HIV-Epidemie ist vor allem auf die Hauptbetroffenengruppen i.v.-Drogengebrauchenden Patienten, Migranten, Prostituierte und homosexuelle Männer konzentriert (UNAIDS, 2014).

2013 kam es zu 15.000 AIDS-assoziierten Todesfällen, was einen Anstieg um 66% seit 2005 bedeutet. Nur in einem Land, Djibouti, fiel die Anzahl in der gleichen Zeit um ein Drittel, (UNAIDS 2014). Vor allem im Iran und in Marokko stieg die Anzahl der HIV-assoziierten Todesfälle, aber auch der Sudan und Tunesien erlebten einen beunruhigend hohen Anstieg (UNAIDS, 2014).

Zum Teil sind die zahlreichen Todesfälle auf den sehr schlechten Zugang zu antiretroviraler Therapie zurückzuführen. Nur in zwei Ländern, Djibouti und Marokko, erhielten 20 – 40% der HIV-Patienten eine entsprechende Therapie. In 7 Ländern war die Quote bei < 20% (UNAIDS, 2014).

2013 kam es zu 25.000 Neuinfektionen, was 1.2% der weltweiten Neuinfektionen mit HIV bedeutet. Über 50% der Neuinfektionen dieser Region traten in zwei Ländern auf: im Iran (32%) und dem Sudan (21%) (UNAIDS, 2014).

Im Iran konnte seit 2005 die Rate immerhin um 4% reduziert werden, wobei in dem Land immer noch die meisten Neuinfektionen der Region auftreten. Im Sudan, Somalia, Marokko, Algerien und Ägypten kam es jedoch zu einem Anstieg der Anzahl an Neuinfektionen (UNAIDS, 2014).

Nur in zwei Ländern der Region wurde die Anzahl an Neuinfektionen bei Neugeborenen und Kindern im Zeitraum von 2005 – 2013 gesenkt: in Djibouti um 70% und Somalia um 22% (UNAIDS, 2014).

In den letzten 4 Jahren hat der Oman große Anstrengungen unternommen, die vertikale Transmission von Müttern auf Neugeborene zu verringern mit einem nahezu vollständigen Zugang zu entsprechenden HIV-Programmen bei schwangeren Frauen. In Algerien, dem Iran, Marokko und Tunesien gibt es Schritte in dieselbe Richtung (UNAIDS, 2014).

Die Urheber Ausbreitung von HIV im Mittleren Osten und Nordafrika sind die i.v.-Drogen-gebrauchenden Patienten. Die HIV-Prävalenz ist in dieser Hauptbetroffenengruppen deutlich höher als in der Allgemeinbevölkerung: in Libyen z.B. bis zu 87%, im Iran 15%, in Marokko 11% (UNAIDS, 2014). Bisher gibt es noch kaum Präventionsprogramme für diese Gruppen, so dass davon auszugehen ist, dass sich die Infektion dort weiter ausbreiten wird. Auch sind die Partner der i.v.-Drogen-gebrauchenden HIV-Patienten in Gefahr, sich anzustecken, wenn auch für diese keine Strategien bestehen, wie z.B. HIV-Tests und Kondome (UNAIDS, 2014).

Die Länder des Golf, Bahrain, Kuwait, Oman, Katar, Saudi-Arabien und die Vereinigten arabischen Emirate sind ein wichtiges Ziel für Migranten aus Asien und Pazifikregion. In allen diesen Zielstaaten gibt es basierend auf dem HIV-Status Restriktionen die Einreise, den Aufenthalt und den Wohnsitz betreffend, so dass eine große Anzahl an Migranten von Zwangstestungen, Restriktionen und Ausweisung betroffen ist (UNAIDS, 2014). Bei den Migrantengruppen lag die HIV-Prävalenz höher als in der Allgemeinbevölkerung mit z.B. 3% bei den franko- und anglophonen Migranten in Marokko, die einen schlechteren Zugang zum Gesundheitswesen haben als die Allgemeinbevölkerung (UNAIDS, 2014).

Sex unter Männern ist im Mittleren Osten und Nordafrika hoch stigmatisiert, in den meisten Ländern ist dies sogar gesetzlich verboten mit Strafen bis hin zur Todesstrafe, z.B. in Iran, Saudi-Arabien und dem Jemen, weshalb es nur eine sehr geringe Datenlage gibt. Man geht jedoch davon aus, dass die HIV-Prävalenz bei den homosexuellen Männern bei 13% in Algerien, 10% in Tunesien, 6% im Jemen und 5% in Marokko liegt (UNAIDS, 2014).

In solchen Ländern gibt es dementsprechend auch keine Aufklärung und Präventionsprogramme für diese Hauptbetroffenengruppen (UNAIDS, 2014).

Die Prävalenz bei Prostituierten in Marokko lag einer Studie zufolge bei 2%, was deutlich höher ist als die 0.1% in der Allgemeinbevölkerung. Im Iran und in Algerien wurden Prävalenzen in dieser Hauptbetroffenengruppe von ca. 4.5% berichtet (UNAIDS, 2014).

## **Lateinamerika**

Länder in dieser Region:

Argentinien, Belize, Boliviarische Republik Venezuela, Brasilien, Chile, Costa Rica, El Salvador, Ecuador, Guatemala, Guyana, Honduras, Kolumbien, Mexiko, Nicaragua, Panama, Paraguay, Peru, Plurinationaler Staat Bolivien, Surinam und Uruguay

Es lebten Ende 2013 geschätzte 1.6 Millionen Menschen mit HIV in Lateinamerika, wovon 75% dieser Personen in 4 Ländern beheimatet sind: Brasilien, Kolumbien, Mexiko und Venezuela, wobei der größte Anteil auf Brasilien mit 47% entfällt (UNAIDS, 2014).

60% davon sind Männer. Die Epidemie ist vor allem auf Städte, entlang von Handelsrouten und in Hafenstädten konzentriert. Auch hier sind die Hauptbetroffenengruppen Transgender, homosexuelle Männer, weibliche Prostituierte und deren Klienten sowie i.v.-Drogen-gebrauchende Menschen (UNAIDS, 2014). Mindestens ein Drittel der Neuinfektionen tritt bei jungen Menschen, den 15 – 24 jährigen, auf. Die Anzahl der Neuinfektionen bei Kindern hat sich im Zeitraum von 2009 bis 2013 um 28% auf 1.800 reduziert (UNAIDS, 2014). Die Versorgung schwangerer HIV-Patientinnen variiert stark zwischen den Ländern, von > 70% in Ecuador, Mexiko, Nicaragua, Panama und Peru bis < 30% in Guatemala und Venezuela. Aktuell gibt es etwa 350.000 Kinder in der Region, die mit HIV leben (UNAIDS, 2014).

Die Anzahl der AIDS-assoziierten Todesfälle ist in vielen Ländern aufgrund der verbesserten Versorgung mit antiretroviralen Medikamenten signifikant gesunken. Die Versorgung ist in dieser Region mit 45% der HIV-Patienten hoch (UNAIDS, 2014), auch wenn deutliche Unterschiede zwischen den Ländern existieren. In Bolivien, Argentinien, Chile, Costa Rica und Mexiko liegt die Versorgung von HIV-Patienten mit antiretroviralen Substanzen bei < 20% (UNAIDS, 2014).

In Brasilien und Panama wurden die Behandlungs-Leitlinien dahingehend geändert, dass jeder HIV-Patient unabhängig von der CD4+-Zellzahl eine Behandlung erhalten soll. In Bolivien, Kolumbien, Mexiko, Nicaragua und Peru wird Ähnliches geplant (UNAIDS, 2014).

Ein Problem in der kontinuierlichen Versorgung der HIV-Patienten mit antiretroviralen Medikamenten ist die wiederkehrende fehlende Verfügbarkeit, (UNAIDS 2014).

Von der geschätzten Anzahl an HIV-Patienten in Lateinamerika wurden 70% getestet, 45% begannen eine antiretrovirale Therapie und geschätzte 66% davon erreichten eine vollständige Virussuppression (somit lediglich ca. 28% aller HIV-Patienten in dieser Region) (UNAIDS, 2014).

In mindestens der Hälfte der Länder wurde bei 38% der HIV-Patienten die Diagnose jedoch spät gestellt (CD4+-Zellzahl < 200 Zellen/ $\mu$ l), was zu einem schlechteren therapeutischen Ergebnis nach Beginn einer Medikation führt (UNAIDS, 2014).

Zwischen 2005 und 2013 kam es mit 3% zu einem leichten Rückgang der Anzahl an Neuinfektionen. Auch hier gibt es wieder deutliche nationale Unterschiede: in Mexiko sank die Anzahl an HIV-Neuinfektionen in diesem Zeitraum um 39%, in Brasilien, dem Land mit den meisten HIV-Patienten, kam es dagegen zu einem Anstieg um 11% (UNAIDS, 2014).

Homosexuelle Männer sind die Hauptbetroffenengruppe mit der höchsten Prävalenz in der Region mit 7% in Nicaragua und bis zu 20% in Chile und Panama (UNAIDS, 2014).



Etwa die Hälfte der homosexuellen HIV-Patienten hat Zugang zu HIV-Programmen. Während der Kondomgebrauch mit fast 70% recht hoch ist, ist die HIV-Testung und – Behandlung in einigen Ländern sehr niedrig, z.B. 6% in Peru und 9% in Panama (UNAIDS, 2014).

Auch in Lateinamerika sind Homo- und Transgenderphobie verbreitet, was nicht selten zu homophobischen kriminellen Akten bis hin zu Ermordungen führt (UNAIDS, 2014). Transgenderfrauen sind die mit am meisten von HIV betroffene Gruppe in Lateinamerika. Die HIV-Prävalenz in dieser Hauptbetroffenengruppe ist bis zu 49-mal höher als in der Allgemeinbevölkerung. Auch sind bis zu 32% der Transgenderfrauen als Prostituierte tätig.

Die meisten Länder der Region haben keine Antidiskriminierungsgesetze oder Rechte, Geschlechtsidentität oder sexuelle Orientierung betreffend (UNAIDS, 2014).

Die HIV-Prävalenz bei Prostituierten wird in der Region mit 6.1% angegeben. Bei den männlichen Prostituierten ist diese mit bis zu 27% noch viel höher (UNAIDS, 2014)

Der Anteil der Prostituierten, die sich auf HIV testen lassen liegt bei ca. 70%, der Kondomgebrauch ist mit 78 – 96% sehr hoch (UNAIDS, 2014).

HIV kann Haushalte in die Armut führen, zum Teil aufgrund der verminderten Arbeitsfähigkeit, aber auch durch vermehrte Kosten durch Ausgaben für Medikamente. In einigen Ländern Lateinamerikas wurden deshalb Projekte gestartet, um den negativen Auswirkungen zu begegnen. So erhalten in Ecuador HIV-positive Kinder < 14 Jahre eine monatliche Geldzahlung. In Uruguay erhalten Transgender-Personen eine „social card“, wodurch sie 30 US\$ im Monat erhalten (UNAIDS, 2014).

Lateinamerika hat große Fortschritte gemacht, sowohl bei Investitionen in HIV-Programme z als auch Geldquellen für diese zu erschließen. 2013 wurden 94% der Ausgaben für solche Programme in der Region durch nationale Investitionen finanzierte (UNAIDS, 2014). Die Finanzierung der Projekte der o.g. Risikogruppen wird jedoch weiterhin zu zwei Dritteln durch internationale Finanzquellen erreicht (UNAIDS, 2014).

Die langfristige Verfügbarkeit der HIV-Medikation in der Region ist eine große Sorge; hierfür wäre eine verbesserte Beschaffungs- und/ oder Herstellungseffizienz inklusive einer Preisreduktion vonnöten. Es wird angenommen, dass eine Kostenreduktion von bis zu 75% der antiretroviralen Medikation erreicht werden könnte (UNAIDS, 2014).

Die Preise der antiretroviralen Medikamente variieren signifikant zwischen den Ländern, z.T. sind die teuersten bis zu 77 x höher als die niedrigsten. Die meisten Länder können aufgrund von Patentgesetzen keine Generika kaufen. Hier besteht also noch eine Handlungsmöglichkeit (UNAIDS, 2014).

## **Nordamerika, West- & Zentraleuropa**

Albanien, Belgien, Bulgarien, Dänemark, Deutschland, Estland, Finnland, Frankreich, Griechenland, Großbritannien, Irland, Island, Israel, Italien, Kanada, Kroatien, Lettland, Litauen, Luxemburg, Malta, Mazedonien, Niederlande, Norwegen, Österreich, Polen, Portugal, Rumänien, Serbien, Schweden, Schweiz, Slowakische Republik, Slowenien, Spanien, Tschechische Republik, Türkei, Ungarn, Vereinigte Staaten von Amerika, Zypern

Ende 2013 lebten in West- und Zentraleuropa sowie in Nordamerika 2.3 Millionen Personen mit HIV. In den USA leben 56% der HIV-Patienten dieser Region. In Europa fällt fast ein Viertel der regionalen Anzahl auf 4 Länder: 8% in Frankreich, 6% in Spanien, 5% in England und Nordirland sowie 5% in Italien (UNAIDS, 2014).

Die HIV-Epidemie in dieser Region ist vor allem auf drei Hauptbetroffenengruppen konzentriert: homosexuelle Männer, Afro-Amerikaner sowie Migranten, die aus einem Hochendemie-Gebiet kommen, vor allem aus Afrika südlich der Sahara (UNAIDS, 2014).

In West- und Zentraleuropa sind als Hauptbetroffenengruppen auch noch i.v.-Drogengebrauchenden und deren Sexual-Partner, Transgender-Personen, Gefangene und Prostituierte zu erwähnen, wobei die Hauptübertragungswege zwischen den Ländern variieren (UNAIDS, 2014).

2011 entfielen 40.1% der HIV-Neudiagnosen in Westeuropa und 27.3% in Zentraleuropa auf die Hauptbetroffenengruppe der homosexuellen Männer. In Zentraleuropa war der Prozentsatz der i.v.-Drogengebrauchenden Personen an der Anzahl der HIV-Neudiagnosen mit 8.2% ca. doppelt so hoch wie in Westeuropa mit 4.2% (UNAIDS, 2014).

2013 kam es schätzungsweise zu 27.000 AIDS-assoziierten Todesfällen in der Region West-, und Zentraleuropa sowie Nordamerika. Frankreich trug mit 5%, Spanien mit 3% dazu bei (UNAIDS, 2014).

Die Hälfte der Todesfälle in Zusammenhang mit einer HIV-Diagnose trat 2010 bei Afroamerikanern auf. Die Anzahl der AIDS-assoziierten Todesfälle in der weißen Bevölkerung blieb dagegen im gleichen Zeitraum stabil (UNAIDS, 2014).

Eine der größten Herausforderungen in West- und Zentraleuropa ist, dass sich Personen aus Hauptbetroffenengruppen nicht auf HIV testen lassen. In Frankreich z.B. lebten 2010 schätzungsweise 29.000 Personen mit einer nicht-diagnostizierten HIV-Infektion (UNAIDS, 2014)

Die Hälfte der HIV-Fälle mit Informationen über die CD4+-Zellzahl wurde bei einer bereits fortgeschrittenen Infektion diagnostiziert, in England waren dies 2012 etwa 47% (UNAIDS, 2014). Eine späte HIV-Diagnose schränkt den Therapieerfolg und die Lebenserwartung deutlich ein. Dabei ist die Letalität bis zu 11mal höher als bei

frühzeitiger Diagnosestellung (UNAIDS, 2014). Auch bedeutet dies, dass die entsprechende Person sich der Seropositivität nicht bewusst ist und damit ein steigendes Risiko hat, das HI-Virus zu verbreiten (UNAIDS, 2014).

Bis Ende 2013 kam es zu schätzungsweise 88.000 Neuinfektionen in der Region, wobei etwa 8% in Frankreich und England für auftraten und jeweils 5% in Kanada, Deutschland, Italien und Spanien (UNAIDS, 2014).

In den USA trat der Hauptteil der Neuinfektionen bei homosexuellen Männern auf, afroamerikanische Frauen machten den zweitgrößten Anteil aus (UNAIDS, 2014).

In West- und Zentral Europa stieg die Anzahl von HIV-Neudiagnosen bei homosexuellen Männern im Zeitraum von 2004 bis 2011 um 33%. Anstiege von > 100% in diesem Zeitraum wurden auf Zypern, in Tschechien, Ungarn, Irland, Lettland, der Slowakei und Slowenien verzeichnet, Anstiege der HIV-Neudiagnosen von > 50% in Österreich und Belgien, (UNAIDS 2014).

England hat seit 2007 einen stetigen Anstieg mit 3.010 Neudiagnosen 2011 erlebt. Eine hohe HIV-Prävalenz gab es vor allem bei männlichen Prostituierten (UNAIDS, 2014).

In den USA traten 2013 63% der HIV-Neuinfektionen bei männlichen Homosexuellen, die 4% der männlichen Gesamtbevölkerung ausmachen, auf. Die Hauptbetroffenengruppe in den USA sind junge, homosexuelle Afroamerikaner zwischen 13 und 24 Jahren, welche die höchste Rate an Neuinfektionen (4.800) verzeichneten (UNAIDS, 2014).

Die Verfügbarkeit der antiretroviralen Medikamente hat sich verbessert und die Kosten sind bezahlbar geworden, dennoch bleibt es eine Herausforderung, einen umfassenden Zugang zu HIV-Programmen zu schaffen (UNAIDS, 2014).

Das Land mit der höchsten HIV-Infektionsrate in der Region sind mit 56% die USA. Und obwohl nur 13.2% der Bevölkerung Afroamerikaner sind, macht diese

Bevölkerungsgruppe 46% der HIV-Infizierten dieses Landes aus. Von den 1.1 Millionen HIV-Infizierten sind mehr als 506.000 Afroamerikaner (UNAIDS, 2014). Auch der Krankheitsverlauf in dieser Gruppe ist disproportional negativ. 2010 wurde mit 11.6 Todesfällen pro 100.000 die höchste Rate an AIDS-assoziierten Todesfällen in dieser Bevölkerungsgruppe verzeichnet mit im Vergleich 2.8/ 100.000 bei Latinos und 1.1/ 100.000 in der weißen Bevölkerung (UNAIDS, 2014).

Bei den Afroamerikanern ist die Anzahl der Neuinfektionen bei heterosexuellen Frauen doppelt so hoch wie bei heterosexuellen Männern. Afroamerikanerinnen machten mit 60% den größten Anteil der HIV-infizierten Frauen aus (UNAIDS, 2014).

In Europa traten 2010 35% der Neuinfektionen bei Migranten aus Afrika südlich der Sahara auf. Die Personen haben HIV entweder im Heimatland oder während der Reise ins jetzige Land erworben. Sexuelle Belästigung, Missbrauch oder Vergewaltigung u.a. auf

der Reise ins Zielland werden häufig von weiblichen Migranten berichtet (UNAIDS, 2014).

Die hohe HIV-Rate bei Migranten in Europa hebt die Negativauswirkungen einer restriktiven Gesundheitspolitik hervor, die den Zugang zur HIV-Behandlung für Migranten beschränkt. In 16 europäischen Ländern erhalten nicht erfasste Migranten keine HIV-Therapie. Andere Länder stellen nur eine Notfall-Gesundheitsversorgung bereit, die endet, wenn der Patient stabil ist (UNAIDS, 2014).

Lediglich Portugal und England stellen antiretrovirale Medikamente ungeachtet des Migrationsstatus bereit (UNAIDS, 2014).

Migranten, die in ihrem Heimatland eine HIV-Therapie erhalten haben, erleben nun Therapieunterbrechungen oder sehen sich Schwierigkeiten ausgesetzt, die gleichen Medikamenten-Regime zu erhalten (UNAIDS, 2014).

In Westeuropa und Nordamerika dominiert Subtyp B, dennoch wurden diverse andere Subtypen in den Ländern nachgewiesen. HIV-1 Subtyp I kennt man aus Zypern (Kostrikis, Bagdades et al., 1995), Subtyp J fand man in Schweden bei Immigranten aus Zaire (Leitner, Alaeus et al., 1995), und in Frankreich ist die HIV-1 Gruppe O bekannt (Loussert-Ajaka, Chaix et al., 1995).

In geringem Umfang tauchen auch die Subtypen A, D, E und Gruppe O in Nordamerika auf, (Brodine, Mascola et al., 1995; Pau, Hu et al., 1996; Sullivan, Do et al., 2000; Robbins, Lemey et al., 2003).

## **Osteuropa & Zentralasien**

Länder in dieser Region:

Albanien, Armenien, Aserbeidschan, Belarus, Bosnien-Herzegowina, Georgien, Kasachstan, Kirgisien, Montenegro, Republik Mazedonien, Republik Moldau, Russland, Slowenien, Tadschikistan, Turkmenistan, Ukraine, Usbekistan

Ende 2013 lebten geschätzte 1.1 Millionen Menschen in Osteuropa und Zentralasien mit HIV, was 3% der globalen Prävalenz bedeutet. In dieser Region breitet sich die Epidemie noch weiter aus, insbesondere in Russland, der Ukraine und Usbekistan (UNAIDS, 2014)

In der Region bilden i.v.-Drogen-gebrauchende Menschen und deren Sexualpartner die größte Hauptbetroffenengruppe. Auch gibt es Hinweise, dass Prostituierte und homosexuelle Männer disproportional von der Epidemie betroffen sind (UNAIDS, 2014).

In Russland und der Ukraine leben > 85% der HIV-Infizierten der Region (Russland 69%, Ukraine 19%) (UNAIDS, 2014).

Die Ukraine ist eins der wenigen Länder der Region, die ausgedehnte, von der Regierung unterstützte, Präventionsstrategien für i.v.-Drogen-gebrauchende Menschen haben, was

positive Auswirkungen auf die Epidemie des Landes hat. Diese Maßnahmen beinhalten Spritzen- und Nadel-Programme sowie eine Opioid-Substitutionstherapie (UNAIDS, 2014).

Als positive Folge hat sich die Anzahl der Neuinfektionen bei i.v.-Drogen-Gebrauchenden seit 2010 von 42% auf 33% 2013 reduziert (UNAIDS, 2014).

Zwischen 2005 und 2013 kam es in Osteuropa und Zentralasien zu einem Anstieg der AIDS-assoziierten Todesfälle um 5%, auf 53.000. Dabei war die Anzahl der AIDS-Fälle in Osteuropa mit 10.9/ 100.000 über 13 mal höher als in Westeuropa (UNAIDS, 2014)

Die AIDS-assoziierten Todesfälle in Russland sind von 20.511 in 2012 auf 22.378 in 2013 weiter gestiegen. Das zeigt, dass der Zugang zu HIV-Medikamenten noch zu inadäquat ist, auch wenn Ende 2013 156.000 Personen eine antiretrovirale HIV-Therapie erhielten (UNAIDS, 2014).

In der Ukraine konnte die Versorgung mit HIV-Medikamenten deutlich verbessert werden, von 1.657 im Jahr 2007 auf über 55.000 im Januar 2014. Dort kam es auch zu einem Rückgang der AIDS-assoziierten Todesfälle (UNAIDS, 2014).

Insgesamt bleibt die Versorgung der HIV-Patienten mit einer entsprechenden Therapie in der Region gering (UNAIDS, 2014).

Weniger als 50% der homosexuellen Männer mit HIV erhalten in Russland und der Ukraine eine antiretrovirale Therapie. Auch nichtregistrierte Migranten haben größte Schwierigkeiten, eine solche Therapie zu bekommen. Sie ist z.T. an die Staatsangehörigkeit gebunden, wie in Georgien und der Ukraine (UNAIDS, 2014). Oder sie ist an eine Krankenversicherung gebunden; und die meisten ungemeldeten Migranten haben keine Krankenversicherung.

Die Anzahl an Neuinfektion in Osteuropa und Zentralasien begann zum Ende der letzten Dekade zu steigen, nachdem sie zuvor seit 2000 recht stabil geblieben war. Aktuell sind 3% der Bevölkerung der Region HIV infiziert. Der Großteil der Patienten (80%) lebt dabei in Russland (UNAIDS, 2014).

37% der Neuinfektionen fanden sich in der Gruppe der 30 – 39jährigen. Und HIV betrifft mit 2/3 der Neuinfektionen vor allem Männer (UNAIDS, 2014).

1% der Neuinfektionen ging auf eine Mutter-zu-Kind-Übertragung zurück. Diese Rate ist aufgrund der weiten Verbreitung an entsprechenden Präventionsprogrammen erfreulich niedrig (UNAIDS, 2014).

Die heterosexuelle Übertragung und der i.v.-Drogengebrauch sind die Hauptübertragungswege. Häufig wird die HIV-Diagnose erst im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung gestellt; fast die Hälfte der Patienten hatte bei Diagnosestellung eine CD4+-Zellzahl von < 350. So wird eine Großteil der Patienten zu spät behandelt (UNAIDS, 2014).

In Osteuropa und Zentralasien gibt es etwa 2.9 Millionen i.v.-Drogen-gebrauchende Menschen, davon leben 1.9 Millionen in Russland (fast 2.9% der Bevölkerung). Die HIV-Prävalenz der i.v.-Drogen-gebrauchenden Personen in Russland beträgt dabei 18 – 31%. Hier gibt es offensichtlich noch Verbesserungsbedarf bei den Hauptbetroffenengruppen mit Präventionsstrategien (UNAIDS, 2014).

Einer Studie nach erhielten lediglich 5% der HIV-positiven i.v.-Drogen-gebrauchenden Personen eine antiretrovirale Therapie (Dutta et al., 2014; UNAIDS, 2014).

In der Ukraine beträgt die HIV-Prävalenz bei i.v.-Drogenabhängigen unter 25 Jahren 6.4% und bei denen > 25 21.7% (UNAIDS, 2014).

Zwischen 2011 und 2013 wurde die Versorgung mit Spritzen und Nadeln verbessert, mit durchschnittlich 106 Nadeln pro Person liegt sie immer noch bei lediglich der Hälfte des Bedarfs (UNAIDS, 2014).

Anfang Januar 2014 wurde in 9 Ländern der Region ein Opiatsubstitutionsprogramm an 263 Einrichtungen mit 16.559 Klienten angeboten, wodurch < 1% der i.v.-Drogen-gebrauchenden Patienten erreicht wurden. In Russland und Turkmenistan ist die Opioid-Substitution illegal, in Usbekistan wurde ein Substitutionsprogramm 2009 wieder gestoppt (UNAIDS, 2014).

Die HIV-Prävalenz bei Prostituierten in Osteuropa und Zentralasien ist mit 10.9% hoch, wobei die Daten für die Schätzung vor allem aus der Ukraine kommen. Die HIV-Prävalenz lag in der Hauptstadt von Moldawien ebenfalls bei 11.6% (UNAIDS, 2014). Es gibt nur sehr wenige Daten bzgl. männlichen Prostituierten, aber die HIV-Prävalenz bei diesen scheint noch höher zu liegen (UNAIDS, 2014).

Prostituierte in dieser Region werden mit den HIV-Präventionsprogrammen nicht erreicht. Es gibt Überschneidungen der Hauptbetroffenengruppe der Prostituierten mit der der i.v.-Drogen-gebrauchenden Personen, was das Infektionsrisiko deutlich erhöht (UNAIDS, 2014). Es gibt einen klaren Zusammenhang zwischen der HIV-Prävalenz und i.v.-Drogenabusus bei Prostituierten in Europa. In Zentralasien war die HIV-Prävalenz bei weiblichen Prostituierten, die auch i.v.-Drogen konsumierten, 20 mal höher als bei denen, die keine konsumierten (UNAIDS, 2014).

Es gibt Schätzungen, dass 2% der männlichen Bevölkerung der Region homosexuell ist oder sexuellen Kontakt mit Männern hat. Dabei wird die HIV-Prävalenz in dieser Hauptbetroffenengruppe auf 6% in der Ukraine, 7% in Georgien und 9.2% in Moskau geschätzt (UNAIDS, 2014). Jedoch ist die Anzahl wahrscheinlich signifikant höher, da kaum Daten über homosexuelle Männer in Osteuropa und Zentralasien erhoben werden. In Usbekistan und Turkmenistan bestehen z.B. noch Gesetze, die gleichgeschlechtliche Beziehungen verbieten und auch, wo es diese Gesetze offiziell nicht mehr gibt, z.B. in Russland, entstehen Hindernisse und Abschreckungsmaßnahmen gegen solche

Beziehungen (UNAIDS, 2014). Die öffentliche Haltung gegenüber homosexuellen Männern ist deutlich negativ und feindlich geprägt. Solche Diskriminierungen schaffen ein Umfeld von erhöhtem Infektions-Risikoverhalten und verhindern die Erhebung reliabler Daten (UNAIDS, 2014).

Seit 2008 hat die Regierung der Ukraine die Ausgaben für antiretrovirale Medikation deutlich erhöht, wodurch 43790 Personen mit HIV versorgt werden konnten, ein Anstieg um 12.751 seit 2010 (UNAIDS, 2014).

Der Hauptteil der Finanzierung der HIV-Programme in Osteuropa und Zentralasien kommt von externen Geldquellen, insbesondere dem „Global Fund to Fight AIDS, Tuberculosis and Malaria“.

Nationale Finanzierungen kommen meist aus den Gesundheitskassen, was den Zugang von Hauptbetroffenengruppen zu den HIV-Programmen deutlich erschwert, da z.B. 30 – 50% der i.v.-Drogen-gebrauchenden Menschen in Estland nicht krankenversichert sind (UNAIDS, 2014).

In Osteuropa findet sich das gesamte Spektrum der bisher bekannten HIV-Subtypen, inklusive der seltenen Subtypen F, G, H und I (Osmanov, Pattou et al., 2002).

## **1.2 Immunvirologische, neuropathologische und klinische Aspekte der HIV-Infektion des Nervensystems**

### **Infektion des Nervensystems mit HIV:**

HIV dringt früh im Verlauf der Infektion in das zentrale Nervensystem ein, bevor es zu Symptomen kommt. Es kann zu neuronaler Degeneration und entzündlichen Veränderungen führen.

Man kann die Schädigungen in primäre und sekundäre unterteilen: bei der primären kommt es durch das Virus selbst zu Schädigungen, die sekundären sind Veränderungen durch die Immunschwäche im Sinne opportunistischer Infektionen (z.B. zerebrale Lymphome, bakterielle, virale oder Pilzinfektionen) (Hult, Chana et al., 2008).

HIV zielt sowohl auf das lymphatische als auch auf das Nervensystem, da diese beiden Systeme den CD4+-Rezeptor exprimieren. Wenn gp120 – Bestandteil der Virushülle – daran bindet, kommt es zur Fusion der viralen mit der Zell-Membran und zum Eintritt des Virus in die Zelle. Daraufhin fertigt die Reverse Transkriptase eine DNS-Kopie der RNS-

Stränge. Wenn die DNS dann in das Genom des Wirtes integriert wird, kommt es letztendlich zur Produktion und Freisetzung infektiöser Viruspartikel.

Die wahrscheinlichste Theorie, wie HIV die Bluthirnschranke überwinden kann, ist die des „Trojanisches Pferdes“ (Persidsky et al., 2001), welche besagt, dass Virus-infizierte Zellen (CD4+-Lymphozyten und Makrophagen) zu einem frühen Zeitpunkt der HIV-Infektion die Bluthirnschranke überwinden.

Normalerweise können Makrophagen und Monozyten die Bluthirnschranke überwinden und in das Hirngewebe eindringen, ohne dass deren Intaktheit gefährdet ist.

Unter pathologischen Bedingungen wie der HIV-Infektion kommt es jedoch zu Schädigungen funktionaler und struktureller Natur. Diese werden durch die Entzündung sowie die entzündungsbedingte Anreicherung inflammatorischer Zytokine hervorgerufen, z.B. dem Tumor-Nekrose-Faktor, alpha-Interleukin 1-beta und Interleukin 6.

Auch die Freisetzung von Stickstoff trägt zur Bluthirnschrankenschädigung bei (Hult, Chana et al., 2008).

Chemokine fördern die Makrophageninfiltration. Zellen, die Chemokine produzieren, die die Makrophagen-Migration durch die Blut-Hirn-Schranke steuern, können Astrozyten und Mikrogliazellen sein. Es resultiert eine Schädigung sowohl der „tight junctions“ der Endothelzellen als auch spezieller Transportmechanismen, die für den Schutz des Gehirns zuständig sind (Persidsky et al., 2001).

Durch Immunhistochemie, in situ Hybridisierung und die PCR konnte HIV-1 im ZNS in Mikrogliazellen, Makrophagen und mehrkernigen Riesenzellen identifiziert werden, besonders in den Basalganglien (Bell, Brettle et al., 1998; Eggers, 2002). Obwohl die Virusproduktion vor allem in Makrophagen und Mikrogliazellen stattfindet, können auch andere neurale Zellen HIV in einem ruhenden Zustand beherbergen. In Astrozyten konnten HIV-Bestandteile sowohl zu Beginn als auch in den späteren Stadien der Infektion nachgewiesen werden. Es scheint, dass Astrozyten ein Reservoir für HIV darstellen, das eine produktive Infektion in HIV-empfindlichen Blutzellen verursachen kann (Brack-Werner et al., 1999).

Auch infizierte perivaskuläre Makrophagen und Mikroglia-Zellen können ein Reservoir darstellen, da diese relativ lange (für 3 Monate) im ZNS bleiben und in die Peripherie zurückkehren können (Clements, 2002).

Neurone werden nicht produktiv infiziert, trotzdem gehen sie in großer Zahl zugrunde. Dies beruht auf sekundären Effekten der Mikrogliainfektion (Harrison, Newman et al., 1998).

So korreliert die HIV-Demenz histopathologisch mit der Anzahl der mononukleären Phagozyten im ZNS. Aktivierte Makrophagen und Mikrogliazellen produzieren eine große Anzahl an Neurotoxinen wie z.B. die Arachidonsäure und ihre Metaboliten, PAF



(Plättchen aktivierender Faktor), pro-entzündliche Cytokine (TNF- $\alpha$ ), Quinolinsäure und Nitrooxide (Persidsky et al., 2001).

Auch HIV-Gen-Proteine können freigesetzt werden und zu Schäden an Neuronen führen. Dazu gehört z.B. das Hüllprotein gp120, das für Neurone toxisch ist, das tat-Gen, welches die HIV Replikation fördert sowie eventuell das nef-Protein, was in seinem Aufbau einige Gemeinsamkeiten mit dem Gift des Skorpions aufweist (Harrison, Newman et al., 1998). Nath et al. (Nath, Geiger et al., 1998) bezeichnen ebenfalls die Hüllproteine gp120 und gp41 als neurotoxisch und führen an, dass die schädigende Wirkung all dieser Proteine nicht deren ständige Anwesenheit zur Bedingung hat. Sie müssen nur eine Kaskade in Gang bringen, die zum Zelltod via Apoptose führt.

So konnte tat in in-Vivo-Studien nur bis 6 Stunden nach Injektion nachgewiesen werden, wohingegen noch 7 Tage später progressive neuropathologische Veränderungen sichtbar waren (Jones, Olafson et al., 1998)

Auf diese Weise könnte eine zeitweise hohe Konzentration der viralen Proteine ausreichen, die Schädigungskaskade zu unterhalten.

Der Beginn neurologischer Defizite setzt dagegen erst später ein und korreliert mit der Immundefizienz und der Progredienz zu AIDS, was darauf hindeutet, dass die virusspezifische Immunantwort des Körpers (z.B. zytotoxische CD8+ T-Zellen) eine protektive Rolle spielt (Sopper, Sauer et al., 1998). Eine defekte Chemokin-Antwort könnte zu einem Zusammenbrechen dieses Schutzmechanismus führen. Während der latenten Phase der Infektion bewirken virusspezifische CD8+ Zellen und deren Zusammenspiel mit CD4+- Lymphozyten eine Eliminierung von HIV-1 infizierten Makrophagen. Wenn die Zahl der CD4+-Lymphozyten dann bei starker Immunsuppression im peripheren Blut sinkt, führt das zu einer inadäquaten CD8+-Zellantwort und einem massiven Einstrom aktivierter Makrophagen sowie deren Chemokinen in das Gehirn. Indirekte Mechanismen spielen dann, wie oben erwähnt, eine große Rolle bei der Schädigung von Neuronen und deren Absterben, was klinisch in die HIV-1 assoziierte Demenz mündet.

### **Akute aseptische Meningitis:**

Bei der HIV-Serokonversion kommt es in bis zu 70% zu einem Mononukleose-ähnlichem Krankheitsbild. 10% dieser Fälle können mit neurologischen Krankheitsbildern einhergehen, wie z.B. der aseptischen Meningitis, der akuten disseminierten Enzephalomyelitis oder in seltenen Fällen mit dem Guillain Barré Syndrom (Manji and Miller, 2004). Die akute aseptische Meningitis, die unmittelbar vor, während oder nach der Serokonversion auftreten kann, zeichnet sich durch chronische, meist bifrontal betonte Kopfschmerzen, subfebrile bis febrile Temperaturen, leichte Nackensteifigkeit,

unspezifische Hautausschläge und zuweilen durch ein schweres Krankheitsgefühl aus. Des Weiteren können Schweißausbrüche, Muskel- und Gelenkschmerzen, Übelkeit mit Erbrechen sowie eine Splenomegalie hinzutreten.

Gelegentlich wird diese Symptomkombination von Hirnnervenentzündungen begleitet, vor allem der Nerven V (N. trigeminus), VI (N. abducens), VII (N. facialis) und VIII (N. vestibulocochlearis).

Die Diagnose einer HIV-1 Infektion lässt sich in diesem Fall durch den Nachweis des viralen Antigens sichern. Außerdem finden sich im Liquor in den meisten Fällen ein normaler Glukosespiegel, eine geringe lympho-monozytäre Pleozytose ( $< 200/3$  Zellen /  $\text{mm}^3$ ) und ein mäßig erhöhter Proteingehalt ( $< 100$  mg/dl). Im Serum dagegen lassen sich häufig eine Thrombo- und Lymphozytopenie feststellen.

Die Erkrankung heilt unter spontaner Rückbildung der Symptome innerhalb von Tagen bis Wochen folgenlos ab, so dass eine spezifische Therapie nicht notwendig wird. Nur in besonders schweren Fällen ist eine kurzfristige Antiphlogistika- oder Steroidgabe notwendig.

### **HIV-1 assoziierte neurokognitive Störungen:**

2005 hat eine Arbeitsgruppe neue Definitionskriterien der HIV-assozierten Gehirnveränderungen entwickelt, die den Einfluss der hochaktiven antiretroviralen Therapie berücksichtigen. Dabei wurde ein Terminus hinzugenommen, der die Gruppe der Patienten mit subklinischer Beeinträchtigung berücksichtigt, nämlich das asymptomatische neuropsychologischen Defizit. Diese neue Nomenklatur wurde 2007 publiziert (Antinori et al., 2007).

Seit Beginn der HAART hat sich die Klinik der HIV-assozierten Demenz und ihrer Vorstufen gewandelt.

Statt motorischer Beeinträchtigungen stehen eine „Beeinträchtigung von Aufmerksamkeit, Informationsverarbeitung, sprachlichen Fähigkeiten, Abstraktionsvermögen, Gedächtnis, Merkfähigkeit und Wahrnehmungsgeschwindigkeit“ im Vordergrund (Arendt et al., 2008).

Die aktuelle Neuro-AIDS-Nomenklatur lautet wie folgt:

- *HIV-associated asymptomatic neurocognitive impairment* (ANI) = HIV-assoziertes, asymptomatisches, neuropsychologisches Defizit (ANPD)
  - *HIV-1-associated mild neurocognitive disorder* (MND) = HIV-assoziertes, mildes, neurokognitives Defizit (MND)
  - *HIV-1-associated dementia* (HAD) = HIV-assozierte Demenz (HAD)
- (Antinori et al., 2007)

In dieser Definition ist also ein klinisch asymptomatisches Stadium hinzugenommen, welches nur in neuropsychologischen Tests nachweisbar ist und im Alltag nicht auffällt. Es werden Defizite in mindestens zwei von mindestens 5 neuropsychologischen Tests unterschiedlicher Leistungskategorien gefordert, damit die Diagnose ANPD gestellt werden kann (Antinori et al., 2007).

Für die Diagnose des HIV-assoziierten, milden kognitiven Defizits (MND) werden zusätzlich Beeinträchtigungen des alltäglichen Lebens, von sozialen Fähigkeiten oder eine verminderte Leistungsfähigkeit im Beruf gefordert.

Der Unterschied zur HAD liegt vor allem in der geringeren Beeinträchtigung des alltäglichen Lebens. Während bei der milden Form nur die anspruchsvollsten Tätigkeiten negativ beeinflusst sind, wirken sich die kognitiven Defizite bei der HAD stark auf das soziale und Berufsleben der Betroffenen aus (Antinori et al., 2007).

Die HAD tritt vor allem in den fortgeschrittenen Stadien der Infektion auf, ist klinisch in 10% der AIDS-Patienten zu finden und stellt somit eine der wichtigsten primären neurologischen Manifestationen von AIDS dar (Bell, Brettle et al., 1998). Bei Autopsien wurde sie morphologisch sogar, je nach Studie, bei 13 bis 62% nachgewiesen (Nielsen, Petito et al., 1984; Kleihues, Lang et al., 1985; Kato, Hirano et al., 1987).

Auch für MND und HAD wird zur Diagnosestellung gefordert, dass keine anderen Gründe für eine Demenz und keine anderen Erkrankungen, wie z.B. ein Delir, vorliegen.

Für die Diagnostik bieten sich neuropsychologische, elektrophysiologische, radiologische und liquortechnische Tests an, um die klinische Verdachtsdiagnose zu bestätigen.

Bei den neuropsychologischen Tests werden vor allem Konzentration, Geschwindigkeit bei der Informationsverarbeitung, motorische Funktionen, Abstraktion und Argumentation, räumliches Vorstellungsvermögen, Gedächtnis und Lernen sowie die Sprache untersucht. Etablierte Tests dafür sind z.B. der *Trail Making Test*, der *Memory – Recall-Test* und die *HIV dementia scale*.

Wesentliche elektrophysiologische Untersuchungen sind die Testung von Feinmotorik (s. Kapitel „Material und Methoden“) sowie das EEG und evozierte Potenziale. Dabei wird das EEG vor allem zur Epilepsie-Diagnose genutzt, die ein Symptom der HAD sein kann, wohingegen evozierte Potentiale (MEP, SSEP, VEP, AEP, Ereignis-korrelierte Potentiale) sich vor allem in wissenschaftlichen Studien bewähren (Eggers, 2002), da sie bereits subklinische Veränderungen erfassen können.

Die bildgebende Methode der Wahl, um HIV-1 assoziierte Veränderungen im ZNS nachzuweisen, ist die Kernspintomographie (MRT). In frühen Stadien zeigt sie meist noch keine Veränderungen, aber bei Patienten mit HAD sind eine zerebrale Atrophie, unspezifische Veränderungen der weißen Hirnsubstanz sowie gliöse Veränderungen in

den subkortikalen Hirnstrukturen sichtbar (1991). Die Untersuchung mit der Positronenemissionstomographie ist bisher wegen der Kosten und geringer Verfügbarkeit wissenschaftlichen Arbeiten vorbehalten, zeigt aber typische Veränderungen bei der HAD (von Giesen et al., 2000)

Die Liquordiagnostik dient dem Ausschluss von Differentialdiagnosen, z.B. der Neurosyphilis, der Cytomegalie-Virus-Infektion und der Progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (Manji and Miller, 2004).

Ein weiterer wichtiger Parameter ist die Viruslast im Liquor, die einigen Studien zufolge mit der Schwere klinisch-neurologischer Veränderungen korreliert; andere Untersuchungen konnten dies nicht bestätigen.

Neuropathologisch zeigten sich bei der HAD folgende Befunde: makropathologisch sieht man eine kortikale und subkortikale Atrophie mit Aufweitungen der Sulci sowie eine Leukenzephalopathie mit Myelinabblassung. Mikroskopisch sind multiple, disseminierte Gliaherde, Makrophagen und mehrkernige Riesenzellen (HIV-1 fusionierte Einzelzellen) sowie eine qualitative und quantitative Größenzunahme der Astrozyten typisch (Harrison, Newman et al., 1998).

Bei Fehlen der mehrkernigen Riesenzellen bieten sich ein spezielles Färbungsverfahren oder die PCR (Polymerasekettenreaktion) an, um das HIV-Antigen nachzuweisen und somit das Krankheitsbild zu erfassen. Oftmals korrelieren die neuropathologischen Befunde jedoch nicht mit dem vorher bekannten klinischen Ausmaß der Demenz, die dann stärker ausgeprägt war, als die Veränderungen vermuten ließen.

Durch Immunhistochemie, in situ Hybridisierung und die PCR konnte HIV-1 im ZNS in Mikrogliazellen, Makrophagen und Riesenzellen identifiziert werden, besonders in den Basalganglien (Bell, Brettle et al., 1998; Eggers, 2002). Obwohl die Virusproduktion vor allem in ortsständigen Makrophagen und Mikrogliazellen stattfindet, können auch andere neuronale Zellen HIV in einem ruhenden Zustand beherbergen. In Astrozyten konnten HIV-Bestandteile sowohl zu Beginn als auch in den späteren Stadien der Infektion nachgewiesen werden. Es scheint, dass Astrozyten ein Reservoir für HIV darstellen, das eine produktive Infektion in HIV-empfindlichen Blutzellen verursachen kann (Brack-Werner et al. 1999).

Auch infizierte, perivaskuläre Makrophagen und Mikroglia-Zellen können ein Reservoir darstellen, da diese relativ lange (für 3 Monate) im ZNS bleiben und in die Peripherie zurückkehren können (Clements, 2002).

Neurone werden nicht produktiv infiziert, trotzdem gehen sie in großer Zahl zugrunde. Dies beruht auf sekundären Effekten (Harrison, Newman et al., 1998).

Wie das HI-Virus in das Gehirn gelangt, ist noch nicht vollständig geklärt, sicher ist aber, dass das Virus schon kurzzeitig nach der primären Infektion im ZNS nachweisbar ist.

Theoretisch gibt es mehrere mögliche Mechanismen:

Zum einen wäre die direkte Infektion u.a. der Endothelzellen eine Möglichkeit für HIV, in das Gehirn eindringen, da diese Zellen die Blut-Hirn-Schranke bilden. So konnte in vitro eine

direkte Infektion von Hirn-Endothelzellen durch Bindung von gp120 an einen CD4-unabhängigen Rezeptor nachgewiesen werden (Moses, Bloom et al., 1993; Poland, Rice et al., 1995).

Auch durch Makropinozytose kann HIV-1 in vitro in Endothelzellen gelangen, was allerdings nicht zu einer produktiven Infektion führte (Liu, Lossinsky et al., 2002).

Ein weiterer Weg wird durch HI-Virionen ermöglicht, die das murine Gehirn-Endothelium durch einen gp120 vermittelten adsorptiven Endozytose-Mechanismus passieren können (Banks, Freed et al. 2001).

Ebenso konnte die Rolle von Cytokinen bei der viralen Passage zum Teil geklärt werden. TNF-alpha z.B. führt über eine parazelluläre Route zu einer vermehrten Virus-Penetration durch die Blut-Hirn-Schranke (Banks, Freed et al., 2001).

Aber der akzeptierteste Ansatz ist, dass Virus-infizierte Zellen, CD4+-Lymphozyten und Makrophagen zu einem frühen Zeitpunkt der HIV-Infektion die Bluthirnschranke mit Hilfe von Metalloproteasen penetrieren („Trojan horse“-Theorie) (Persidsky, 2001).

In Zellkulturen wurde ersichtlich, dass die Expression von MP-2 und -9 mit der Aktivierung von Makrophagen korreliert sowie mit der Astrogliose bei der HIV-1 assoziierten Demenz. Auch hier spielen Chemokine eine entscheidende Rolle, indem sie die Makrophageninfiltration fördern. Herkunftszellen dieser Chemokine, die die Makrophagen-Migration durch die Blut-Hirn-Schranke steuern, können Astrozyten und die Mikroglia sein. Es resultiert eine Schädigung sowohl der „tight junctions“ als auch spezieller Transportmechanismen, die für den Schutz des Gehirns zuständig sind (Persidsky, 2001).

Der Beginn neurologischer Defizite setzt dagegen erst später ein und korreliert mit dem Immunabbau und der Progredienz zu AIDS, was darauf hindeutet, dass die virusspezifische Immunantwort (z.B. cytotoxische CD8+ T-Zellen) eine protektive Rolle spielt (Sopper, Sauer et al. 1998). Eine defekte Chemokin-Antwort könnte zu einem Zusammenbrechen dieses Schutzmechanismus führen. Während der Latenzphase der Infektion bewirken virusspezifische CD8+ Zellen und deren Zusammenspiel mit CD4+-Lymphozyten eine Eliminierung von HIV-1 infizierten Makrophagen. Wenn die Zahl der CD4+-Lymphozyten dann bei starker Immunsuppression im peripheren Blut sinkt, führt das zu einer inadäquaten CD8+-Zellantwort und einer massiven Aktivierung von Makrophagen sowie deren Chemokinen.

Therapeutisch setzt man auf antiretrovirale Medikamente, die die Blut-Hirn-Schranke passieren können: Abacavir, Didanosin, Lamivudin, Lopinavir/ Ritonavir, Nevirapin, Zidovudin, Darunavir und die Integrasehemmer.

Seit Einführung der hochaktiven antiretroviralen Kombinationsherapie (cART) 1996 ist die Inzidenz der HAD zurückgegangen, jedoch in einem geringeren Ausmaß als die anderer AIDS-definierender Erkrankungen (Dore, Correll et al., 1999; Eggers, 2002)

### **HIV-1 assoziierte Myelopathie:**

Myelopathien, die während einer HIV-1 Infektion auftreten, werden entweder primär durch HIV oder sekundär durch opportunistische Erreger, Tumoren oder andere spinale Prozesse hervorgerufen und sind eine AIDS-definierende Erkrankung.

Neuropathologisch handelt es sich in den meisten Fällen um eine vakuoläre Myelopathie, in manchen Fällen auch um eine HIV-Myelitis oder eine Kombination beider.

Dieses Krankheitsbild manifestiert sich in der Regel während der fortgeschrittenen Stadien der Infektion, wenn die CD4+-Zellzahlen bereits unter 200 Zellen pro  $\mu$ l liegen und damit der Immundefekt deutlich ausgeprägt ist. Oft treten sie in Kombination mit anderen AIDS-definierenden Krankheiten auf (Simpson, Berger, 1996).

Bei 20 bis 55 % der an AIDS verstorbenen Patienten findet sich bei der Obduktion eine vakuoläre Myelopathie, während klinische Symptome bei weniger als 10% auftreten (Petito, Navia et al., 1985; Artigas, Grosse et al., 1990).

Neuropathologisch ist diese Form der Myelopathie durch Vakuolisierung des thorakalen und zervikalen Rückenmarks sowie dem Auftreten von Lipid-speichernden Makrophagen charakterisiert. Des Weiteren sind die Bildung von periaxonalen und interlamellären Freiräumen sowie Riesenzellen, die sich um Vakuolen herum befinden können, typisch (Budka, Maier et al., 1988). Die Histopathologie ähnelt der einer Vitamin B12-Mangel-Myelopathie. Eine Liquoruntersuchung sowie ein MRT des Rückenmarks zeigen zwar keine speziellen Befunde, helfen aber beim Ausschluss von z.B. opportunistischen Infektionen (Eggers, 2002). Die definitive Diagnose wird jedoch klinisch gestellt. In leichteren Fällen äußert sich die HIV-1 assoziierte Myelopathie durch gesteigerte Muskeleigenreflexe mit verbreiterten Reflexzonen und beidseits positiven Pyramidenbahnzeichen. Es können sich aber auch schwere spastische Paraparesen mit Inkontinenz (besonders bei lumbalem Schwerpunkt) und eine afferente Ataxie entwickeln (Malessa, Agelink et al., 1996).

1991 fasste die „*Working Group of the American Academy of Neurology AIDS Task Force*“ die Symptome zu verbindlichen Diagnosekriterien zusammen:

Es handelt sich um eine wahrscheinliche HIV-1 assoziierte Myelopathie, wenn

1. bei der körperlichen Untersuchung eine Schwäche der proximalen unteren Extremitäten gefunden wird, die stärker ausgeprägt ist als an der oberen.

2. die myelopathischen Beschwerden den permanenten Gebrauch einer Gehhilfe nötig machen.

und

3. eine andere Ätiologie mittels Anamnese, körperlicher Untersuchung, Lumbalpunktion und MRT ausgeschlossen werden kann

Eine mögliche HIV-1 Assoziation liegt vor, wenn

1. eine andere (mögliche) Ätiologie vorliegt oder

2. keine komplette klinische Untersuchung durchgeführt wurde (1991).

Der klinische Verlauf ist nach schleichendem Beginn chronisch fortschreitend. Da eine Wirkung der antiretroviralen Therapie nicht bewiesen ist, kann nur symptomatisch behandelt werden, z.B. bei Spastik mit Baclofen oder Tizanidin.

Differentialdiagnosen zu der HIV-1 assoziierten Myelopathie sind sekundäre Myelopathien metabolischer, struktureller oder entzündlicher Ätiologie. Sie zeigen eine raschere Progredienz von Tagen bis Wochen, führen häufig zu einem sensiblen Querschnitt, eventuell assoziiert mit Fieber, Rückenschmerzen und radikulären Ausfällen sowie zu autonomen Funktionsstörungen. Ein Vitamin B12- oder Folsäuremangel gehört zu den häufigsten metabolischen Ursachen, degenerative Wirbelsäulenerkrankungen oder Bandscheibenvorfälle bilden den Hauptteil der strukturellen Differentialdiagnosen. Zu dieser Gruppe zählen auch das Spinalis-anterior-Syndrom, epidurale oder interlamelläre Blutungen sowie Raumforderungen (z.B. ein spinales Lymphom) mit Myelonkompression.

Bei einer entzündlichen Ätiologie muss man an eine große Vielfalt von Erregern denken, hauptsächlich jedoch an HIV-1-assoziierte (Neurosyphilis, Toxoplasma gondii oder Mykobakterium tuberculosis, Viren wie CMV, Herpes simplex Typ II oder das Varizella-Zoster-Virus).

### **HIV-1-assoziierte periphere Polyneuropathie:**

Die periphere Neuropathie ist eine der häufigsten HIV-1 assoziierten neurologischen Schädigungen (Hahn, Arendt et al., 2004).

Es lassen sich verschiedene Formen unterscheiden, die klinisch und elektrophysiologisch zu differenzieren sind und in verschiedenen Stadien der Immunsuppression auftreten:

- Akute inflammatorische, demyelinisierende Polyradikuloneuritis (Inzidenz 1%)
  - – Serokonversion
- Chronisch-inflammatorisch demyelinisierende Polyradikuloneuritis (Inzidenz 0,5-1%) – bei beginnendem Immundefekt
- HIV-1-assoziierte, vorwiegend sensible Polyneuropathie:

- distal-sensible Neuropathie DSP; Inzidenz 36-44% – mittlere bis spätere Stadien
- medikamentös-toxisch induzierte Polyneuropathie (ATN; je nach Substanz) – jedes Stadium
- Mononeuritis multiplex (Mononeuropathie) (Inzidenz 1%) - Spätstadien
- Vaskulitische Neuropathie
- Autonome Neuropathie
- Polyradikuloneuritis durch opportunistische Erreger (< 1%) – Spätstadien
- Polyneuropathie bei diffus infiltrativem Lymphozytosesyndrom (selten) – alle Erkrankungsstadien

(Arendt, 2008)

Die akute, inflammatorische, demyelinisierende Polyradikuloneuritis (Guillain Barré Syndrom, GBS) tritt bei 0,3 – 2 % der HIV-Patienten auf, vor allem während der Serokonversion. Sie äußert sich durch eine schnell progrediente Schwäche von mindestens zwei Extremitäten, generalisierte Areflexie und gegebenenfalls Hirnnervenbeteiligung (z.B. bilaterale Fazialisparese) (Wulff, Simpson, 1999). Im Gegensatz zum nicht HIV-assoziierten Guillain-Barré-Syndrom kann sich hier neben der Eiweißerhöhung auch eine Pleozytose im Liquor finden.

Therapiert wird mit Plasmapherese oder hoch-dosierten Immunglobulinen.

Differentialdiagnostisch sollte man an eine Polyradikuloneuritis durch CMV, VZV, HSV und EBV denken.

Die chronische Form dieser Erkrankung, die chronische, inflammatorische, demyelinisierende Polyradikuloneuropathie zeigt einen ähnlichen Befund, aber einen langsameren Beginn und eine schleichende Progredienz. Behandelt wird ebenfalls mit Immunglobulinen bzw. mit Plasmaaustausch. Auch ist eine Kortisontherapie mit Prednisolon über 10 bis 14 Wochen und anschließender Erhaltungstherapie möglich, wenn der Immunstatus gut ist (Hahn, Husstedt et al., 2010).

Die HIV-1 assoziierte sensorische Polyneuropathie stellt die mit Abstand häufigste Form der peripheren Nervenaffektionen im Rahmen der HIV-1 Infektion dar, wobei die Häufigkeit mit der fortschreitenden Immunsuppression zunimmt (Tagliatti, Grinnell et al., 1999). Es werden eine distal symmetrische Polyneuropathie (HIV-DSP) und die antiretroviral toxische Neuropathie (ATN) unterschieden. Erstere tritt vor allem im fortgeschrittenen Stadium auf, letztere ist Medikamenten-assoziiert (Hahn, Husstedt et al., 2010).

Die Patienten klagen dabei über distale Taubheit, Par- und Dysästhesien (schmerzende, brennende Füße), die meist an den Zehen beginnen und sich dann über die Füße, Knöchel bis zu den Schienbeinen ausbreiten können. Bei der neurologischen Untersuchung



finden sich abgeschwächte oder fehlende Achillessehnen-Reflexe sowie ein herabgesetztes Vibrations-, Schmerz- und Temperaturempfinden und autonome Defizite. In fortgeschrittenen Stadien kann es auch zu einer Beteiligung der oberen Extremitäten oder zu Muskelschwäche mit Atrophien kommen (Wulff, Simpson, 1999). Jedoch lassen signifikante Paresen an der Verdachtsdiagnose zweifeln

Bei der HIV-DSP geht man von einer „*Dying-back-Axonopathie*“ aus, wobei perivaskuläre Makrophagen im Spinalganglion eine wesentliche Rolle in der Pathogenese zu spielen scheinen. Sie exprimieren pro-inflammatorische Zytokine. Außerdem wird an einen direkt neurotoxischen Effekt von HIV und seinen Proteinen gedacht.

Die Toxizität der antiretroviralen Medikamente jedoch wird durch eine mitochondriale Dysfunktion hervorgerufen (Hahn, Husstedt et al., 2010). Insbesondere wird diese Art der Polyneuropathie durch die sogenannten, heute kaum noch verwendeten „*D-drugs*“ (d4T – Stavudin, ddI – Dideoxyinosin und ddC – Dideoxycytidin) hervorgerufen. Meist entwickelt sie sich wenige Wochen nach Beginn der Therapie und ist meist nach Absetzen des Medikamentes reversibel (Arendt, 2008). Dabei steigt die Wahrscheinlichkeit einer Schädigung durch toxische Substanzen noch, wenn bereits anamnestisch eine Polyneuropathie anderer Ätiologie bekannt ist.

Die Therapie der HIV-DSP besteht in der Optimierung der HAART-Medikation, eine kausale Therapie existiert nicht. Dahingegen sollte bei Verdacht auf eine ATN eine Umstellung der antiretroviralen Therapie überlegt und soweit möglich neurotoxische Präparate abgesetzt werden. Die Remission kann 4 Wochen bis 6 Monate betragen und ist bei häufig begleitender HIV-DSP nur inkomplett. Sie kann sich sogar erst verschlimmern (Berger, Arezzo et al., 1993). In jedem Fall muss aber abgewogen werden, ob es nicht sinnvoll ist, die neuro-toxische Therapie weiterzuführen, wenn dabei die Viruskontrolle optimal ist, besonders wenn die Therapieoptionen aufgrund von Resistenzen bereits eingeschränkt sind.

Es gibt viele Faktoren, die in Studien mit dem klinischen und elektrophysiologischen Auftreten von Schädigungen des peripheren Nervensystems korrelieren. Dazu gehören fortgeschrittenes Alter, der Ernährungszustand (v.a. Vitamin B12-Mangel), ein niedriger Hämoglobin-Spiegel, das HI-Virus selber, neurotoxische Zytokine, das HIV-Glykoprotein gp120, eine niedrige CD4+-Zellzahl sowie wie oben erwähnten neurotoxischen Medikamente (Apostolski, McAlarney et al., 1993; Yoshioka, Shapshak et al., 1994; Tagliati, Grinnell et al., 1999).

Elektrophysiologisch handelt es sich meist um eine axonale Schädigung, die in Form einer Amplitudenreduktion der Nervenaktionspotentiale und durch pathologische Spontanaktivität im Elektromyogramm sichtbar ist. Es sind vor allem nicht-myelinisierte Nervenfasern betroffen (Dalakas, Pezeshkpour, 1988).

Im Vordergrund der Behandlung steht oft die symptomatische Schmerztherapie, wobei die gleichen Medikamente wie bei anderen schmerzhaften Polyneuropathien zur Anwendung kommen. Nur mit Carbamazepin sollte man aufgrund der Interaktionen z.B. mit den PI der ersten Generation (z.B. Saquinavir) vorsichtig sein. Es kann dabei zu einem Anstieg der Viruslast kommen. Wirksam bei der ATN sind z.B. Gabapentin, Pregabalin, Amitriptylin, Lamotrigin und Cannabis (Hahn, Husstedt et al., 2010). Auch bieten sich physikalische Maßnahmen (z.B. Wechselbäder) und Analgetika (z.B. ASS), an. Ansonsten versucht man, potentiell neurotoxische Substanzen zu ersetzen, einen Vitamin-Mangel zu beheben, sowie bei gesicherter viraler Genese die antiretrovirale Therapie zu intensivieren.

Die Mononeuritis multiplex tritt vor allem in den frühen Stadien der HIV-Infektion bei noch relativ immunkompetenten Patienten auf und ist insgesamt selten. Vor allem Hirnnerven (dort vor allem der N. facialis) oder periphere Nerven wie der N. peroneus sind betroffen. Das Krankheitsbild wird wahrscheinlich durch Immun-Pathomechanismen hervorgerufen und ist häufig selbstlimitierend (Wulff, Simpson, 1999). Es werden zum Teil rasch progrediente, gelegentlich auch langsame Verläufe über Monate beobachtet. In der Neurographie finden sich Zeichen axonaler Läsionen, und in der Nervenbiopsie sieht man perivaskuläre, entzündliche Infiltrate aus CD8+-Zellen. Therapeutisch gibt man primär Immunglobuline oder Prednisolon per os für 2 Wochen mit anschließender Reduktion (Hahn, Husstedt et al., 2010).

Eine autonome Neuropathie ist häufig im Rahmen einer der o.g. Neuropathien zu finden. Die Polyneuropathie bei diffuser infiltrativer Lymphozytose bezeichnet eine sehr seltene systemische Erkrankung bei HIV-Patienten in mittleren bis fortgeschrittenen Stadien. Dabei sind eine CD8+-Infiltration in viszerale Organe sowie teilweise in die peripheren Nerven typisch. Der Verlauf ist akut bis subakut mit meist symmetrischer, z.T. schmerzhafter, sensomotorischer Polyneuropathie. Eine Therapierichtlinie gibt es bei dem seltenen Krankheitsbild nicht (Hahn, Husstedt et al., 2010).

Bei den opportunistischen Erregern, die eine Polyneuropathie hervorrufen können, ist besonders CMV (das Cytomegalievirus) hervorzuheben, es macht bis zu 80% der durch opportunistische Infektionen hervorgerufenen Neuropathien aus. Es kann selektiv die Motoneurone der ventralen Spinalwurzeln und der motorischen Hirnnerven zerstören und so zu einer Polyradikulopathie oder einer Leitungsblockneuropathie führen. Es kann aber auch Ursache für eine schmerzhafte periphere, multifokale Neuropathie sein. Im Liquor sind eine Pleozytose, Eiweißerhöhung und Immunglobulinsynthese nachweisbar. Zusätzlich sollte zügig eine PCR zum Erregernachweis erfolgen, nach der sich dann auch die Therapie richtet. Eine CMV-Infektion wird mit Ganciclovir und bei Resistenzen mit Foscarnet behandelt. Andere opportunistische Erreger sind z.B. Mycobacterium

tuberculosis, Cryptococcus neoformans, VZV, EBV, HSV oder Treponemen. Alle diese Erreger können zu einer Polyradikuloneuritis führen (Hahn, Husstedt et al., 2010).

### **HIV-1 assoziierte Myopathie:**

Auch eine bei HIV-Infektion auftretende Myopathie kann primär durch das Virus selber oder sekundär durch Medikamente, opportunistische Erreger oder Neoplasien hervorgerufen werden. Man unterscheidet:

- Polymyositis
- medikamenteninduzierte Myopathie
- Muskelabszesse im Rahmen opportunistischer Infektionen
- durch Neoplasien hervorgerufene Muskelerkrankungen
- Einschlusskörperchenmyositis, Nemanin-induzierte Myopathie

Die Erkrankung kann in allen Stadien der HIV-Infektion auftreten und sogar die Erstmanifestation darstellen.

Klinisch schildern die Patienten häufig belastungsabhängige Myalgien, gefolgt von einer meist proximal beginnender Muskelschwäche, die sich z.B. beim Treppensteigen oder Heben des Armes äußert. Begleitend findet sich eine signifikante Erhöhung der CK (Creatinkinase).

Biopsisch darstellbar sind eine Degeneration von Muskelfasern, zytoplasmatische Einschlüsse und Störungen des Mitochondrienaufbaus (Dalakas, Pezeshkpour 1988). Auch wurden *ragged red fiber* Myopathien beschrieben.

Nach Eggers et. al., 2002 handelt es sich um eine wahrscheinliche HIV-1 assoziierte Myopathie, wenn

1. bei der körperlichen Untersuchung eine Schwäche der proximalen unteren und/oder proximalen oberen Extremität gefunden wird und wenn
2. eine andere Ätiologie ausgeschlossen werden kann (einschließlich Zidovudin als toxischem Faktor), eventuell durch EMG oder eine Muskelbiopsie.

Eine mögliche HIV-1 Assoziation liegt vor, wenn

1. eine andere Ätiologie vorliegt oder
2. keine komplette klinische Untersuchung durchgeführt wurde.

Die wichtigste Differentialdiagnose zu der durch HIV-1 ausgelösten Myopathie ist die medikamentös induzierte. So gilt ein Zusammenhang zwischen der Einnahme von Zidovudin und Myalgien mit leicht bis mäßig erhöhter CK als sicher. Auch bei der Einnahme von Proteaseinhibitoren wurden muskuläre Beschwerden beschrieben. Deshalb wird man bei einem Patienten unter AZT-Therapie, bei dem ein myopathisches Syndrom auftritt, zunächst die Medikation absetzen und erst, wenn daraufhin keine klinische Besserung eintritt, eine Muskelbiopsie durchführen. Dahingegen hat die Erhöhung der Makro-CK unter Tenofovir (Viread) keine klinische Relevanz.

Sind andere, d.h. Erreger-bedingte, Myositiden ausgeschlossen, kann im Falle nachgewiesener entzündlicher Muskelveränderungen ein Therapieversuch mit Kortikosteroiden unternommen werden.

Als Erreger, die die Muskeln befallen oder auch zu Muskelabszessen führen können, sind Staphylococcus aureus, Bartonella haenselae, Salmonellen, Pneumocystis jirovecii und Cryptococcus neoformans sowie der Parasit Toxoplasma gondii zu nennen (Arendt, 2008).

### **Inflammatorisches Immunrekonstitutionssyndrom (IRIS):**

IRIS kann auftreten, wenn bei einer fortgeschrittenen HIV-Infektion mit stark kompromittiertem Immunsystem HAART begonnen wird. Zu IRIS kommt es meist nach nur wenigen Wochen. Es ist als eine Überreaktion des Immunsystems zu werten, die starke Entzündungsreaktionen provoziert. Auch werden „endogen abgekapselte Erreger“ freigesetzt, was zu opportunistischen Infektionen des Nervensystems führen kann (Arendt, 2008). Studien berichten von einer Inzidenz von 17-32% bei Patienten, bei denen mit HAART begonnen wird (Murdoch et al., 2008).

Es wird unterteilt in ein infektiöses, ein sarkoidoseähnliches und eine autoimmunologische IRIS. Ersteres führt zu opportunistischen Infektionen, das sarkoidoseähnliche zu Granulombildung in unterschiedlichen Organen und das autoimmunologische zu Erkrankungen wie Kollagenosen (z.B. Lupus erythematoses), einem GBS, Multiple-Sklerose-ähnlichen Erkrankungen oder Tumoren. Die Behandlung ist dementsprechend unterschiedlich. Beim sarkoidoseähnlichen IRIS wird eine Therapie mit Corticosteroiden initiiert, bei dem infektiösen muss dagegen eine solche Therapie sorgfältig abgewogen werden. Bei den Erkrankungen bei autoimmunologischem IRIS erfolgt die Therapie wie bei nicht HIV-infizierten Patienten mit solchen Krankheitsbildern (Arendt, 2008).

Ein Prädiktor für das Auftreten von IRIS ist die CD4-Zellzahl bei Beginn der Therapie. Eine hohe Zellzahl ist ein Protektionsfaktor gegen das Auftreten von IRIS (Murdoch et al, 2008).

### **Opportunistische Infektionen:**

Opportunistische Infektionen bezeichnen Infektionen mit Erregern, die überwiegend auf dem Boden einer Immunschwäche eine Erkrankung hervorrufen.

Zu den häufigsten Erregern auf neurologischem Fachgebiet im Rahmen der HIV-Infektion zählen Toxoplasma gondii, Cryptococcus neoformans, das Cytomegalievirus (CMV), das JC-Virus und Candida albicans (Roulet, 1999).

Die Inzidenz opportunistischer Infektionen und Tumore steht in starkem Bezug zu dem Grad der Immunschwäche und korreliert meist auch mit der Viruslast. Seit Einführung

der hochaktiven antiretroviralen Therapie 1996 sind diese Erkrankungen deshalb seltener geworden, treten aber weiterhin insbesondere bei unbehandelten Patienten als Manifestation von AIDS auf.

Die Durchseuchung mit Toxoplasma gondii in der Bevölkerung ist hoch und wird mit 20 (England) bis 90% (Frankreich) angegeben. Toxoplasma gondii wird durch rohes oder schlecht gekochtes Fleisch übertragen; Zwischenwirt ist die Katze, die den Erreger mit ihren Fäkalien ausscheidet (Mittlerweile kann man seine Katzen gegen Toxoplasmen impfen lassen) (Arendt, 2008).

Die Toxoplasmose stellt die Reaktivierung einer latenten Infektion dar und führt zu einer Herdenzephalitis, die mit Kopfschmerzen (45 – 65%), Fieber (10 – 75%), Verwirrtheit (40 – 50%) und epileptischen Anfällen (33%) einhergeht (Roulet, 1999). Die Symptome beginnen meist subakut, innerhalb von Tagen bis wenigen Wochen (Luft, Hafner et al., 1993). Zur Diagnostik bieten sich ein CT oder MRT (Methode der Wahl) an, das als typische Zeichen mono- oder plurifokale Herde, meist in den Stammganglien oder thalamisch, zeigt. Die Herde sind durch eine ringförmige Kontrastmittelanreicherung mit zentraler Nekrose und perifokalem Ödem charakterisiert. Die Liquordiagnostik ist meist nicht sehr hilfreich, selten findet sich eine unspezifische Pleozytose und Eiweißerhöhung, wie sie auch bei asymptomatischen HIV-Patienten auftreten kann. In einigen Fällen zeigt sich eine signifikante lympho-monocytaire Zellzahlerhöhung. Eine T. gondii-PCR hat eine geringe Sensitivität von 12-64% und eignet sich somit nicht zur Routinediagnostik (Arendt, 2008).

Eine wahrscheinliche Diagnose kann bei Ansprechen auf Pyrimethamin-Sulfadiazin gestellt werden. Alternativ kann man Cotrimoxazol über 4 Wochen verabreichen. Da Pyrimethamin ein Folsäureantagonist ist, muß zusätzlich Folsäure appliziert werden. Die Akuttherapie sollte bis zur CT-Negativität fortgesetzt werden. Die Remission unter Therapie liegt bei 70 – 90% (Roulet, 1999). Allerdings können die typischen Toxoplasmoseherde noch bis mehrere Jahre später im CMRT nachweisbar sein. Auch bleibt bei ca. einem Drittel der Patienten eine symptomatische Epilepsie als Residuum (Arendt, 2008).

Alternative Akuttherapien sind Clindamycin, Azitromycin und Atovaquone. Die Akuttherapie sollte meist für 6-9 Wochen mit anschließender Erhaltungsdosis durchgeführt werden.

Eine durch Cryptococcus neoformans hervorgerufene, diffuse Meningoenzephalitis tritt bei 5% der AIDS-Patienten auf, zu einer abszedierenden Herdenzephalitis kommt es in ca. 1%. Die Symptome umfassen Fieber in über 65% der Fälle, Kopfschmerzen, Übelkeit und kognitive Beeinträchtigungen (Chuck, Sande, 1989), aber auch Stauungspapillen und Nackensteifigkeit sind typisch. Die Diagnose wird mittels Liquor-Kulturen und dem

Cryptococcus-Antigen-Test gesichert. Als Therapie werden Amphotericin B und Flucytosin verwendet, mit dem Ziel, eine Antigen-Negativität zumindest im Liquor zu erreichen.

CMV ist der häufigste opportunistischer Erreger in fortgeschrittenen Stadien der HIV-Infektion. CMV ist verantwortlich für ein breites Spektrum neurologischer Komplikationen: multifokale Neuropathie, Polyradikulitis und Enzephalitis. Die CMV-Enzephalitis war eine der häufigsten Todesursachen bei AIDS-Patienten zu Beginn der Epidemie (Roulet, 1999).

Symptomatisch zeigen sich nach einem subakuten Beginn Gedächtnis- und Aufmerksamkeitsstörungen, Apathie und Kopfschmerzen, die sich zu schwerer Amnesie, psychomotorischer Retardierung und einem Mittelhirnsyndrom steigern können. In ca. 30% sind auch fokale Zeichen zu finden. Der Liquorbefund kann normal sein oder eine granulocytäre Pleozytose aufweisen. Die Diagnose wird mittels PCR durch Nachweis von CMV-Antigen im Liquor gestellt.

Für die Therapie eignen sich Ganciclovir, Foscarnet und Cidofovir, dennoch bleibt die Prognose schlecht. Eine klinisch symptomatische CMV-Enzephalitis hat eine Mortalität von 90% (Arendt, 2008).

Die progressive multifokale Leukencephalopathie wird durch das JC-Virus aus der Gruppe der Papovaviren hervorgerufen. JCV kann sowohl Oligodendrozyten als auch Astrozyten infizieren und verursacht somit eine Demyelinisierung, die bei ca. 4% der HIV-Patienten zu finden ist. Die Patienten präsentieren sich mit Persönlichkeitsveränderungen, einer Beeinträchtigung kognitiver Funktionen und der Sprache sowie motorischen und sensiblen Defiziten (Monno, Zimatore et al., 1999). Auch können progressive Hemiparesen, Hemianopsien und eine Ataxie auftreten. Im MRT finden sich multiple, teilweise konfluierende, asymmetrische Demyelinisierungsherde, die streng auf die weiße Substanz beschränkt sind (Roulet, 1999). Liquortechnisch ist der JC-Virus Nachweis mittels PCR zu erbringen.

Leider existiert keine kausale Therapie, nur eine intensiverte antiretrovirale Therapie kann bei Krankheitsbeginn ohne vorherige HAART das Überleben ermöglichen (Clifford, Yiannoutsos et al., 1999). Für die Prognose relevant ist, ob die PML unter der laufenden HAART oder als Erstmanifestation auftritt. Bei einer Erstmanifestation kann der Beginn der antiretroviralen Therapie häufig zu einem Sistieren des Krankheitsbildes führen (Arendt, 2008).

Weitere Erreger, die vermehrt im Rahmen von HIV/AIDS anzutreffen sind und neurologische Komplikationen hervorrufen können, sind Mycobacterium tuberculosis oder avium, Treponema pallidum (Neuro-Lues), Candida, Herpes simplex sowie Varizella zoster.

Auch ZNS-Lymphome treten bei fortgeschrittener HIV-Infektion vermehrt auf und sind stark EBV-assoziiert (Epstein-Barr Virus) (Anthony, Crawford et al., 2003).

Die Tuberkulose stellt weltweit die häufigste Infektionskrankheit mit Todesfolge dar.

Dabei ist HIV ein Hauptrisikofaktor für das Auftreten einer Infektion mit Mykobacterium tuberculosis. Der Befall des Nervensystems mit Tbc (in 5-20% der Infektionen) führt zu einer hohen Mortalität und dem großen Risiko bleibender Behinderungen.

Die Erkrankungen reichen von einer Meningoenzephalitis bis zu seltenen zerebralen Tuberkulomen oder Abszessen. Als häufigste Komplikationen finden sich ein Hydrocephalus occlusus, ZNS-Vaskulitiden und Sinusvenenthrombosen (Anneken et al., 2007).

Diagnostisch führt man eine kraniale Bildgebung durch, welche ein meningeale Kontrastmittelanreicherung mit basaler Betonung zeigt. Bei einem Tuberkulom sieht man dagegen eine ringförmige oder noduläre Kontrastmittelanreicherung.

In der Liquordiagnostik findet sich typischerweise eine lympho-monozytäre Pleozytose, < 1000/ $\mu$ l, und eine deutliche Eiweißerhöhung > 1000mg/l; die Glucosekonzentration ist dabei häufig stark erniedrigt und die Lactatkonzentration deutlich erhöht. Wichtig bei der Liquoruntersuchung ist dabei ein Erregernachweis durch die Kombination aus PCR und Mikroskopie. In der Mikroskopie sieht man mit der Ziehl-Neelsen-Färbung säurefeste Stäbchen.

Die Tuberkulose-Therapie sollte bereits bei dem Verdacht auf eine Infektion erfolgen und besteht aus einer klassischen Vierkombination mit Ethambutol, Isoniazid, Pyrazinamid und Rifampicin. In schweren Verläufen sollte zusätzlich Kortison gegeben werden.

Im Fall einer Tbc des ZNS liegt die Mortalität bei bis zu 79%. Eine konsequente HAART kann dabei die Mortalität um 50% reduzieren (Anneken et al., 2007).

Die häufigste mit HIV-assoziierte Tumorart ist das Non-Hodkin-Lymphom (NHL), vor Beginn der HAART war dies das Kaposi-Sarkom.

Das NHL tritt vor allem bei älteren Patienten, einer fortgeschrittenen Immunschädigung (niedrige CD4+-Zellzahl) sowie hohen Viruslasten im Blut auf. Auch ist eine Krankheitsgeschichte mit Kaposi-Sarkomen ein wesentlicher Risikofaktor (Anneken et al., 2007).

## 1.4. Klinische, immunologische und virologische Prädiktoren für den Verlauf der HIV-Infektion

Bei der Beobachtung großer Patientenkollektive ließen sich klinische und Laborparameter ermitteln, die mit einer schlechten Prognose korrelieren.

Natürlich treffen diese Prognosefaktoren nicht auf jedes Individuum zu, entsprechen aber häufig Erfahrungen, die bei der langjährigen Versorgung von HIV-Patienten gemacht werden.

Klinisch sind konstitutionelle Symptome wie Fieber, Nachtschweiß und Gewichtsabnahme sowie rezidivierender Mundsoor mit einer schlechten Prognose verbunden. Das Persistieren dieser Symptome oder das Auftreten einer Haarleukoplakie der Zunge weisen auf eine schnelle Krankheitsprogression hin (Wallace, Moss et al., 1996).

Auch der Überlebenszeitraum vom Tag der Diagnose einer AIDS-definierenden Erkrankung bis zum Tod des Patienten ist abhängig von der initialen Erkrankung. Prognostisch ungünstig haben sich hierbei u.a. neurologische Erkrankungen wie z.B. die zerebrale Toxoplasmose, HIV-Demenz, Lymphome oder die PML erwiesen (Baldeweg, Catalan et al., 1998).

Besonders die progressive multifokale Leukenzephalopathie war früher mit einer stark verkürzten Überlebenszeit assoziiert. So lebten die Patienten in einer Studie nach Ausbrechen der Erkrankung im Schnitt nur noch 3.9 Monate (von Giesen, Neuen-Jacob et al., 1997)

Dies hat sich in der HAART-Ära geändert. Natürlich beeinflusst auch die antiretrovirale Therapie die Prognose, wobei der Zeitpunkt des Beginns, die Dauer der Therapie und die Auswahl der Medikamente von Bedeutung sind.

Seit 1997 hat sich die HAART („*highly active antiretroviral therapy*“) etabliert, welche die Überlebenszeit der Patienten signifikant verlängert und die Anzahl der AIDS-Erkrankungen verringert hat (Sabin, 2002), sogar bei Infizierten in sehr fortgeschrittenen Stadien mit zuvor schlechter Prognose (Murphy, Collier et al., 2001). Aktuell gibt es die in der Tabelle 4 aufgeführten Substanzen, die im Rahmen der HAART eingesetzt werden.

<b>Retrovirale Medikation (nur aktuell eingesetzte Substanzen)</b>	
•	<b><u>Entryinhibitoren</u></b>
-	Enfuvirtid (Fuzeon®)
-	Maraviroc (Celsentri®)
•	<b><u>Integraseinhibitoren</u></b>
-	Dolutegravir (Tivicay®)



- Raltegravir (Isentress®)
- **NNRTI = Nicht-nucleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren**
- Efavirenz (Sustiva®)
- Etravirin (Intelence®)
- Nevirapin (Nevirapin®, Viramune®)
- Rilpivirin (Edurant®)
- **NRTI = Nucleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren**
- Abacavir (Ziagen®)
- Didanosin (Videx®)
- Emtricitabin (Emtriva®)
- Lamuvidin (Epivir®)
- Stavudin (Zerit®)
- Zidovudin (Retrovir®)
- **NTRTI = Nucleotid-analoge Reverse-Transkriptase-Inhibitoren**
- Tenofovir (Viread®)
- **Proteaseinhibitoren**
- Atazanavir (Reyataz®)
- Darunavir (Rezista®)
- Fosamprenavir (Telzir®)
- Lopinavir (Kaletra®)
- Ritonavir (Norvir®)
- Saquinavir (Invirase®)
- Tipranavir (Aptivus®)
- **Kombinationspräparate**
- Atripla® (Efavirenz + Emtricitabin + Tenofovir)
- Combivir® (Lamuvidin + Zidovudin)
- Eviplera® (Rilpivirin + Emtricitabin + Tenofovir)
- Kivexa® (Lamivudin + Abacavir)
- Stribild® (Elvitegravir + Cobicistat + Emtricitabin + Tenofovir)
- Triumeq® (Dolutegravir + Lamivudin + Abacavir)
- Trizivir® (Lamivudin + Zidovudin + Abacavir)
- Truvada® (Emtricitabin + Tenofovir)

**Tabelle 4: Quelle Medikamente: Rote Liste (Stand 04/2015)**

Bei den serologischen Parametern ist vor allem die Anzahl der CD4-Rezeptoren tragender Lymphozyten als Zielzellen der Infektion ein wichtiger Prognosefaktor. In zahlreichen Studien waren sowohl ein niedriger Absolutwert der CD4+-Lymphozyten als auch ein rascher Abfall dieser Zellen, ein niedrigerer prozentualer Anteil der CD4+-Lymphozyten

an der Gesamtzahl der T-Lymphozyten und eine niedrige CD4<sup>+</sup>-/CD8<sup>+</sup>-Ratio mit einer schlechten Prognose für den Patienten vergesellschaftet (de Wolf, Lange et al., 1988; Moss, Bacchetti et al., 1988; Munoz, Carey et al., 1988; Fahey, Taylor et al., 1990; Fernandez-Cruz, Desco et al., 1990). Auch für die Beurteilung der Effizienz antiretroviraler Medikamente sind diese Parameter von Bedeutung.

Ein weiteres empfindliches Verfahren ist die Bestimmung von viraler RNS: es existieren mehrere kommerziell angebotene Test-Kits. In Studien konnte nachgewiesen werden, dass die im Plasma gemessene Menge von HIV-1-RNS Partikeln zum Zeitpunkt der Serokonversion einen guten, CD4<sup>+</sup>-Zellunabhängigen prognostischen Wert besitzt, dass zeitliche Risiko einer AIDS-Progression abzuschätzen. Patienten mit mehr als 100.000 Kopien HIV-1-RNS pro Millimeter Blut haben dabei eine schlechtere Prognose und ein höheres Risiko, eine rapide Krankheitsprogression zu entwickeln als Patienten mit niedrigerer Viruslast (Coombs, Welles et al., 1996; Mellors, Munoz et al., 1997; Coakley, Samore et al., 2000; Kim, Hughes et al., 2000). Die Viruslastbestimmung findet nicht nur als prognostischer Faktor Anwendung, sondern wird auch zur Therapieentscheidung hinzugezogen – immer unter Einbeziehung von Klinik und CD4<sup>+</sup>-Status (O'Brien, Hartigan et al. 1996). Auch das Monitoring der Therapie lässt sich durch eine kombinierte Messung der Viruslast und der CD4<sup>+</sup>-Zellzahlen zuverlässiger gestalten, da sich z.B. Resistenzentwicklungen des Virus durch einen Anstieg der Virusmenge in regelmäßigen Messungen zeigen (O'Brien, Hartigan et al., 1997).

## **2. Material und Methoden**

### **2.1. Patienten/ Demographische Daten**

Das Aktenzeichen des Ethikvotums für die vorliegende Studie lautet 3666.

An den Untersuchungen der vorliegenden Arbeit haben in der Zeit von November 1987 bis August 2005 246 HIV-Infizierte Patienten teilgenommen, von denen 76 weiblichen und 170 männlichen Geschlechts waren. Die Hälfte der untersuchten Patienten waren Migranten aus den verschiedenen UNAIDS-Regionen. Es wurden jeweils Matching-Partner zwischen einem Migranten und einem Westeuropäer ermittelt. Dabei stimmten die jeweiligen Partner bezüglich Geschlecht, Alter (+ / - 2 Jahre), bekannter Dauer der HIV-Infektion (+ / - 2 Jahre) sowie des CDC-Stadiums überein.

Von der Gruppe der Migranten (n = 123) stammten 50 aus der Region „Afrika südlich der Sahara“ (40,7%), 32 aus „Osteuropa und Zentralafrika“ (26,0%), 15 kamen aus

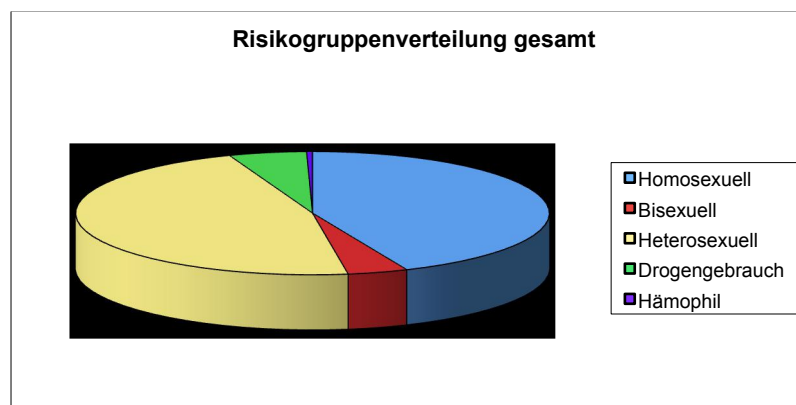
„Nordafrika & dem Mittleren Osten“ (12,2%), 13 aus Lateinamerika (10,6 %). Von 11 Patienten war das Herkunftsland „Süd- & Südostasien“ (8,9%). Ein Patient kam aus „Australien und Neuseeland“, bei einem konnte die Herkunft nicht ermittelt werden. Der Altersdurchschnitt der Migranten lag bei 38,8 Jahren, derjenige der Referenzgruppe bei 39 Jahren.

Die Diagnose der HIV-Infektion lag bei den Migranten im Mittel 4,2 Jahre, bei den Westeuropäern 4,5 Jahre zurück.

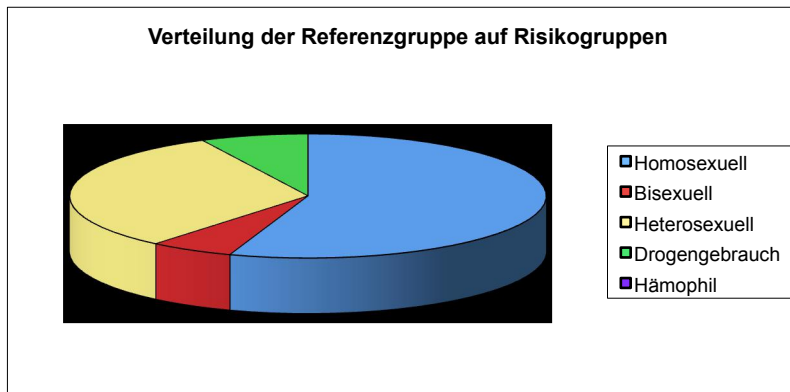
Die absolute und relative Verteilung auf die unterschiedlichen Hauptbetroffenengruppen ergibt sich aus Tabelle 5 und der graphischen Übersicht (Abb. 1 bis 3)

	Nicht Migrant		Migrant		Gesamt	
	Häufigkeit	Prozent	Häufigkeit	Prozent	Häufigkeit	Prozent
Homo-sexuell	68	55,3	39	31,7	<b>107</b>	<b>43,5</b>
Bisexuell	7	5,7	3	2,4	<b>10</b>	<b>4,1</b>
Hetero-sexuell	39	31,7	76	61,8	<b>115</b>	<b>46,7</b>
Drogen- gebrauchend	9	7,3	4	3,3	<b>13</b>	<b>5,3</b>
Hämophil	0	0,0	1	0,8	<b>1</b>	<b>0,4</b>
<b>Gesamt</b>	<b>123</b>	<b>100,0</b>	<b>123</b>	<b>100,0</b>	<b>226</b>	<b>100,0</b>

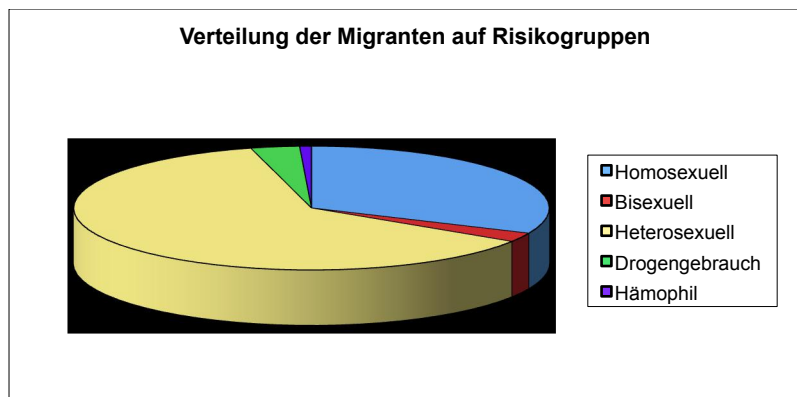
**Tabelle 5: Risikogruppenverteilung**



**Abb. 1**



**Abb. 2**



**Abb. 3**

## 2.2. Motorische Testbatterie

Neben der klinisch-manifesten HIV-assoziierten Demenz konnten auch subklinische Verläufe der HIV-Infektion im Nervensystem durch elektrophysiologische und neuropsychologische Methoden erfasst werden, (Arendt, Hefter et al., 1990) wiesen 1989 mit einer motorischen Testbatterie bei 70% der untersuchten asymptomatischen HIV-Infizierten subklinische motorische Defizite nach.

Diese Testbatterie wurde ursprünglich zur Untersuchung von Basalganglien-Erkrankungen, vor allem des M. Parkinson, entwickelt und umfasst folgende Parameter: Tremoranalyse, schnellstmögliche alternierende Zeigefinger-Bewegungen, schnellstmögliche isometrische Zeigefingerextensionen.

Die empfindlichsten davon sind die Verlangsamung der schnellstmöglichen, willkürlichen, alternierenden Zeigefingerbewegungen („*most rapid alternating movements*“ [MRAM]) und die schnellstmöglichen, isometrischen Zeigefingerextensionen („*most rapid contractions*“ [MRC]). Die Aufzeichnung der MRC ermöglicht zum einen die Bestimmung der Reaktionszeit (RT = *reaction time*), zum anderen die der Kontraktionszeit (CT = *contraction time*).

Als letztes ist der posturale Tremor der ausgestreckten Hände (TPF = *tremor peak frequency*) zu nennen, der mittels eines Akzelerometers (Bruel & Kjaer GmbH, Quickborn) erfasst wird, welches erst auf dem rechten und anschließend auf dem linken Zeigefinger befestigt wird. Der Patient wird aufgefordert, den pronierten Arm horizontal mit leicht gespreizten Fingern in der Mediosagittalebene auszustrecken. Das Akzelerometersignal wird in einen Analog-Digital-Wandler eines Personalcomputers eingegeben, mit einer Abtastfrequenz von 80 Hz über eine Periode von 25 Sekunden digitalisiert, aufgezeichnet und gespeichert. Nach der Registrierung wird offline die gesamte Periode in acht nicht überlappende Subsegmente aufgeteilt und jedes Subsegment spektralanalysiert. Die hieraus resultierenden Spektren werden gemittelt und die Frequenz des dominanten Peaks wird als wesentlicher Tremorparameter („*tremor peak frequency* [TPF]) bezeichnet. Der Normalbereich des Tremorspektrums liegt zwischen 8 und 12 Hz und unterliegt einer intraindividuellen Variationsbreite von ca. +/- 1 Hz (Hefter et al, 1987).

Mit demselben Akzelerometer wird die Frequenz der schnellstmöglichen willkürlichen alternierenden Zeigefingerbewegungen (MRAM = *most rapid alternating movements*) bestimmt. Die Empfindlichkeit des Akzelerometers wird im Vergleich zu der Tremorregistrierung um den Faktor 100 reduziert. Die Patienten werden aufgefordert, eine möglichst bequeme Unterarmstellung zu wählen und den Zeigefinger mit dem aufgeklebten Akzelerometer auszustrecken. Der Untersucher demonstriert dann dem Patienten die Art und Weise, in der der Finger mit der schnellstmöglichen Frequenz alternierend im Metacarpophalangeal-Gelenk zu bewegen ist. Übungen werden vor der Messung nicht durchgeführt, da der Ermüdungseffekt sehr groß ist und eine 34 Sekunden dauernde Aufnahmeperiode ausreicht, die optimale Frequenz zu finden. Diese höchste Frequenz, wird gewöhnlich während der ersten Sekunden erreicht. Die Gesamtaufnahme von 32 Sekunden wird in 16 nicht-überlappende Segmente von je 2 Sekunden Dauer unterteilt, jedes Segment wird spektralanalysiert und die Frequenz des dominanten Peaks jedes Spektrums berechnet. Das Maximum dieser 16 Peak-Frequenzen wird als Frequenz der schnellstmöglichen, alternierenden Zeigefingerbewegungen definiert („*most rapid alternating movements*“ [MRAM]). Nach Hefter et al (Hefter, Homberg et al., 1987) liegen die Normwerte zwischen 6 und 8 Hz.

Bei der Bestimmung der schnellstmöglichen, isometrischen Einzelfingerextensionen (MRC) wird der Patient schließlich aufgefordert, seinen Zeigefinger bis zum proximalen Interphalangealgelenk in einen Metallring von variablem Durchmesser zu führen. Dieser Ring wird fest verschlossen und mit einem bidirektionalen Kraftaufnehmer verbunden. Über einen Kopfhörer werden dem Patienten nun in unregelmäßigen Abständen Starttöne von 50ms Dauer angeboten. Auf diese Töne, die zugleich die Datenregistrierung triggern,

soll der Proband mit einer schnellstmöglichen Extensionsbewegung des Zeigefingers reagieren. Das Kraftsignal (Kontraktionskurve) wird mit 1 kHz aufgezeichnet, die Aufzeichnungsdauer beträgt eine Sekunde. Für jede Hand werden 15 Hauptaktionen abgeleitet, wobei die Patienten aufgefordert sind, die Kraftamplitude, nicht jedoch die Geschwindigkeit zu variieren. Während der offline-Analyse werden für jede einzelne Kurve die Zeit zwischen Startpunkt und Beginn der Kontraktion (Reaktionszeit / „*reaction time*“ [RT]), die Zeit zwischen Beginn und Maximum der Kontraktion (Kontraktionszeit / „*contraction time*“ [CT]), die Kraftamplitude sowie die Anstiegssteilheit (Quotient aus Amplitude und Kontraktionszeit) berechnet. Die Normwerte für die Reaktionszeit liegen zwischen 100 und 160 ms, für die Kontraktionszeit zwischen 120 und 140 ms.

## 2.3. Statistische Analysen

Es wurde der ungepaarte T-Test angewandt, um zu ermitteln, ob es statistisch signifikante Unterschiede der Ergebnisse zwischen den Migranten und Nicht-Migranten gibt. Die Ergebnisse wurden mittels Excel und XLSTAT (Version 2015) errechnet.

## 3. Ergebnisse

### 3.1. Patientenkollektiv – Matchingpartner

Es wurden 123 Matchingpartner gefunden, wobei ein Partner ein Migrant und der andere ein Matchingpartner westeuropäischer Herkunft war. Die Partner wurden nach Geschlecht, Alter (+/- 2 Jahre), bekannter Dauer der HIV-Infektion (+/- 2 Jahre) und CDC-Stadium bei Aufnahme gematcht.

In Tabelle 6 ist die Verteilung der Migranten auf die Regionen aufgeführt.

Bezüglich der Geschlechterverteilung fand sich ein Schwerpunkt bei männlichen Patienten mit einem Verhältnis von ca. 70% gegenüber 30% Frauen.

Bei der Hauptbetroffenengruppenverteilung (Tabelle 7) fanden sich deutlich Unterschiede zwischen der Migranten- und der Referenzgruppe. Bei den Migranten war der Hauptteil heterosexuell (ca. 62%) und ca. 30% Homosexuell, wohingegen in der Gruppe der Westeuropäer die größte Gruppe die Homosexuellen mit ca. 55% waren, Heterosexuelle machten etwa 31% aus. Auch war der Anteil der Drogen-gebrauchenden Westeuropäer

mit ca. 7% etwa doppelt so hoch wie bei den Migranten (3,3%). Auch Bisexuelle fanden sich in der Referenzgruppe etwa doppelt so häufig (5,7%) wie in der Migrantengruppe. Wie in Tabelle 8 gezeigt lag der Altersdurchschnitt insgesamt bei ca. 39 Jahren mit einer nur geringen Differenz zwischen den Gruppen. Das Altersminimum lag dabei bei 23,7, das Maximum bei 69,3 Jahren.

Die mittlere HIV-Infektionsdauer betrug im Mittel 4,4 Jahre, das Minimum bei 0, das Maximum bei ca. 18 Jahren (Tabelle 9).

	Häufigkeit	Prozent
Afrika südlich der Sahara	50	40,7
Osteuropa & Zentralasien	32	26,0
Nordafrika & Mittlerer Osten	15	12,2
Lateinamerika	13	10,6
Süd- & Südostasien	11	8,9
Australien und Neuseeland	1	0,8
<i>Herkunft unbekannt</i>	<i>1</i>	<i>0,8</i>
<b>Gesamt</b>	<b>123</b>	<b>100,0</b>

**Tabelle 6: Herkunft der Migranten**

	Nicht-Migranten		Migranten		Gesamt	
	Häufigkeit	Prozent	Häufigkeit	Prozent	Häufigkeit	Prozent
Homosexuell	68	55,3	39	31,7	<b>107</b>	<b>43,5</b>
Bisexuell	7	5,7	3	2,4	<b>10</b>	<b>4,1</b>
Heterosexuell	39	31,7	76	61,8	<b>115</b>	<b>46,7</b>
Drogenabhängig	9	7,3	4	3,3	<b>13</b>	<b>5,3</b>
Hämophil	0	0,0	1	0,8	<b>1</b>	<b>0,4</b>
<b>Gesamt</b>	<b>123</b>	<b>100,0</b>	<b>123</b>	<b>100,0</b>	<b>226</b>	<b>100,0</b>

**Tabelle 7: Hauptbetroffenengruppenverteilung**

Alter (in Jahren)	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum	N
Nicht Migranten	39,026	9,0348	24,8	69,3	123
Migranten	38,773	9,3073	23,7	68,3	123
<b>Gesamt</b>	<b>38,899</b>	<b>9,1524</b>	<b>23,7</b>	<b>69,3</b>	<b>246</b>

**Tabelle 8: Altersdurchschnitt („Matching-Faktor“)**

HIV-Dauer (in Jahren)	Mittelwert	Standardab- weichung	Minimum	Maximum	N
Nicht Migranten	4,546	3,8198	,0	18,2	123
Migranten	4,210	3,7989	,0	14,7	123
<b>Gesamt</b>	<b>4,378</b>	<b>3,8053</b>	<b>,0</b>	<b>18,2</b>	246

**Tabelle 9: HIV-Infektionsdauer („Matching-Faktor“)**

### 3.2. Laborparameter

Des Weiteren wurden die CD4+-Gesamtzellzahl (Tabelle 10) sowie die Viruslast im Blut (Tabelle 11) bei Migranten und Nicht-Migranten zum Zeitpunkt der motorischen Messungen verglichen, wobei jeweils keine signifikanten Unterschiede zu finden waren. Dabei waren nicht für alle Patienten diese Daten verfügbar, sodass die Gesamtanzahl (N) geringer ist.

CD4+-Zellzahlen (Zellzahl/ $\mu$ l)	Mittelwert	Standardab- weichung	Minimum	Maximum	N
Nicht Migranten	365,544	277,418	0,000	1568,000	114
Migranten	338,746	250,697	2,000	1087,000	114
<b>Gesamt</b>	<b>352,145</b>	<b>264,0575</b>	<b>0,000</b>	<b>1568,000</b>	228

**Tabelle 10: Deskriptive CD4-Zellzahl**

Viruslast (Anzahl/ ml)	Mittelwert	Standardab- weichung	Minimum	Maximum	N
Nicht Migranten	47253,938	201131,41	1,000	1800000	96
Migranten	45771,969	200259,27	1,000	1821600	96
<b>Gesamt</b>	<b>46512,953</b>	<b>200695,34</b>	<b>1,000</b>	<b>1810800</b>	192

**Tabelle 11: Deskriptive Statistik für Viruslast**



### 3.3. Motorikwerte

Es wurden die MRAM-Werte sowie die CT-Werte ausgewertet. Die jeweiligen Wertepaare wurden auf signifikante Unterschiede geprüft. Für die Auswertung wurde für jeden Patienten ein MRAM-Mittelwert aus MRAM (rechts) und MRAM (links) sowie ein CT-Mittelwert aus CT (rechts) und CT (links) berechnet. Dabei zeigte sich kaum ein Unterschied zwischen den Gruppen bei den Werten für MRAM (Tabelle 13). Die Werte bei CT waren in der Migrantengruppe jedoch mit einem Mittelwert von 210 ms gegenüber 167 ms in der Referenzgruppe deutlich höher, wie in Tabelle 12 gezeigt.

CT (ms)	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum	N
Nicht Migranten	166,7368	52,21365	66,18	343,29	123
Migranten	210,8835	152,94551	75,64	1700,50	123
<b>Gesamt</b>	<b>188,8101</b>	<b>116,16890</b>	<b>66,18</b>	<b>1700,50</b>	246

**Tabelle 12: Deskriptive Statistiken für CT**

MRAM (Hz)	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum	N
Nicht Migranten	5,5802	1,21619	3,05	10,05	123
Migrant	5,3309	1,22599	2,58	9,81	123
<b>Gesamt</b>	<b>5,4550</b>	<b>1,22500</b>	<b>2,58</b>	<b>10,05</b>	246

**Tabelle 13: Deskriptive Statistiken für MRAM**

### 3.4 Signifikanztest

Bei insgesamt sechs berechneten Signifikanztests muss das Signifikanzniveau von 5% neu adjustiert werden, damit die Wahrscheinlichkeit für einen Fehler 1. Art auch bei 5% bleibt. Das neue Signifikanzniveau  $\alpha^*$  liegt somit bei:

$$\alpha^* = \alpha/6 = 0,05/6 = 0,0083.$$

Ein p-Wert kleiner als 0,0083 gilt somit als signifikant.

Es wurden für alle fünf Herkunfts-Gruppen außer für Australien & Neuseeland und für den Migranten unbekannter Herkunft ein paariger t-Test für die Bereiche CD4+-Zellzahlen, Viruslast, MRAM- und CT-Mittelwert berechnet. Zusätzlich wurde ein paariger t-Test über die Gesamtgruppe berechnet (inklusive Australien und Herkunft unbekannt).

### 3.5 CT-Werte

#### Gesamtgruppe

Wenn man unabhängig von der jeweiligen Herkunft alle Migranten mit den zugeordneten Matchingpartnern vergleicht, ergibt sich folgendes Bild. Die CT-Mittelwerte (in ms) mit Standardabweichung für Nicht Migranten und Migranten sind in Tabelle 14 zu sehen.

CT (ms)	Mittelwert	Standardabweichung	N
Nicht Migranten	166,7368	52,21365	123
Migranten	210,8835	152,94551	123

**Tabelle 14: Deskriptive Statistiken für CT (Gesamtgruppe)**

	Differenz-Mittelwert	Standardabweichung	T	df	P (sig. 2-seitig)
CT (ms)	-44,14667	165,98473	-2,950	122	0,004 *

**Tabelle 15: Paariger t-Test (CT-Wertdifferenz) zwischen Migranten und Nicht-Migranten (Gesamtgruppe)**

Der Test über alle Migranten ergibt also einen p-Wert von  $0,004 < 0,0083$  (signifikant) (Tabelle 15).

### **Afrika südlich der Sahara**

Für die Herkunftsregion Afrika südlich der Sahara lieferte der Test folgende Ergebnisse (Tabelle 16):

<b>CT (ms)</b>	Mittelwert	Standardabweichung	N
Nicht Migranten	165,4589	55,88453	50
Migranten	211,4108	64,94765	50

**Tabelle 16: Deskriptive Statistiken für CT (Herkunft: Afrika südlich der Sahara)**

	Differenz-Mittelwert	Standardabweichung	T	df	P (sig. 2-seitig)
CT (ms)	-45,95190	92,08650	-3,529	49	001 *

**Tabelle 17: Paariger t-Test (CT-Wertdifferenz) zwischen Migranten und Nicht-Migranten (Herkunft: Afrika südlich der Sahara)**

Der Test erbrachte also auch hier, wie in Tabelle 17 sichtbar, ein signifikantes Ergebnis, da  $0,001 < 0,0083$  war.

Von den  $n = 50$  Migranten aus Afrika südlich der Sahara hatten 8 Probanden einen pathologischen CT-Wert, definiert als Mittelwert der Referenzgruppe + doppelte Standardabweichung.

Von den  $n = 50$  Migranten aus dieser Region waren 49 Personen unter HAART, bei den Matching-Partnern aus Westeuropa 48 von 50 HIV-Infizierten.

### **Lateinamerika**

Für die Herkunftsregion Lateinamerika erbrachte der Test folgende Ergebnisse (Tabelle 18):

<b>CT (ms)</b>	Mittelwert	Standardabweichung	N
Nicht Migranten	160,1731	42,59395	13
Migranten	164,5412	49,96293	13

**Tabelle 18: Deskriptive Statistiken für CT (Herkunft: Lateinamerika)**

	Differenz-Mittelwert	Standardabweichung	T	df	P (sig. 2-seitig)
CT (ms)	-4,36808	73,44789	-,214	12	,834

**Tabelle 19: Paariger t-Test (CT-Wertdifferenz) zwischen Migranten und Nicht-Migranten (Herkunft: Lateinamerika)**

Tabelle 19 zeigt, dass der Test erbrachte kein signifikantes Ergebnis erbrachte, da  $0,834 > 0,0083$ .

### **Nordafrika & Mittlerer Osten**

Für die Herkunftsregion Nordafrika & Mittlerer Osten lieferte der Test folgende Ergebnisse (Tabelle 20):

CT (ms)	Mittelwert	Standardabweichung	N
Nicht Migranten	172,6827	58,87305	14
Migranten	218,270	77,026	14

**Tabelle 20: Deskriptive Statistiken für CT (Herkunft: Nordafrika & Mittlerer Osten)**

	Differenz-Mittelwert	Standardabweichung	T	df	P (sig. 2-seitig)
CT (ms)	-44,613	407,02461	-1,699	26	,101

**Tabelle 21: Paariger t-Test (CT-Wertdifferenz) zwischen Migranten und Nicht-Migranten (Herkunft: Nordafrika & Mittlerer Osten)**

Der Test erbrachte kein signifikantes Ergebnis, wie Tabelle 21 zeigt, da  $0,101 > 0,0083$ .

### **Osteuropa & Zentralasien**

Für die Herkunftsregion Osteuropa & Zentralasien erbrachte der Test folgende Ergebnisse (Tabelle 22):

CT (ms)	Mittelwert	Standardabweichung	N
Nicht Migranten	171,5677	54,88526	32
Migranten	178,3598	61,32525	32

**Tabelle 22: Deskriptive Statistiken für CT (Herkunft: Osteuropa & Zentralasien)**

	Differenz-Mittelwert	Standardabweichung	T	df	P (sig. 2-seitig)
CT (ms)	-6,79219	82,17928	-,468	31	643

**Tabelle 23: Paariger t-Test (CT-Wertdifferenz) zwischen Migranten und Nicht-Migranten (Herkunft: Osteuropa & Zentralasien)**

Tabelle 23 zeigt, dass der Test kein signifikantes Ergebnis erbrachte, da  $0,643 > 0,0083$ .

### **Süd- & Südostasien**

Für die Herkunftsregion Süd- & Südostasien erbrachte der Test folgende Ergebnisse (Tabelle 24):

CT (ms)	Mittelwert	Standardabweichung	N
Nicht Migranten	163,9059	33,45731	11
Migranten	222,6427	102,15228	11

**Tabelle 24: Deskriptive Statistiken für CT (Herkunft: Süd- & Südostasien)**

	Differenz-Mittelwert	Standardabweichung	T	df	P (sig. 2-seitig)
CT (ms)	-58,73682	105,91111	-1,839	10	0,096

**Tabelle 25: Paariger t-Test (CT-Wertdifferenz) zwischen Migranten und Nicht-Migranten (Herkunft: Süd- & Südostasien)**

Der Test erbrachten kein signifikantes Ergebnis, da  $0,096 > 0,0083$ , wie in Tabelle 25 ersichtlich.

Somit fand sich für die Gesamtgruppe der Migranten ein signifikanter Unterschied der CT-Zeit gegenüber derjenigen der Referenzgruppe. Für diesen Unterschied war offensichtlich die größte Untergruppe der Migranten aus dem Gebiet „Afrika südlich der Sahara“ verantwortlich. In den von der Anzahl der Patienten kleineren Gruppen fand sich kein signifikanter Unterschied gegenüber der Gruppe der Westeuropäer.

### **3.6. MRAM**

Es fanden sich weder in der Gesamt- noch in den Untergruppen signifikante Unterschiede.

## **4. Diskussion**

Die HIV-Infektion und AIDS sind weiterhin weltweit verbreitet und von großer sozialpolitischer und ökonomischer Relevanz. Jedoch hat sich der Verlauf von einer schnell zum Tode führenden zu einer chronischen Erkrankung mit entsprechend neuen Herausforderungen gewandelt.

Es kommt durch den jetzt über Jahrzehnte dauernden Verlauf zu einem (in den westlichen Ländern) höheren Überlebens-Durchschnittsalter, so dass auch altersabhängige neurologische Erkrankungen mit der HIV-Infektion koexistieren wie z.B. Schlaganfälle oder dementielle Entwicklungen außer der HIV-assoziierten Demenz.

Vor der HAART-Ära zeigte sich letztere in ihrem Vollbild mit kognitiven Defiziten und einer psychomotorischen Verlangsamung, die im Verlauf von einer gestörten Motorik sowie depressiven Verstimmungen begleitet wurde und in Mutismus, Paresen und Inkontinenz endete (Snider, Simpson et al., 1983).

Mit Einführung der HAART findet man höchstens bei Therapie-naiven Patienten solche ausgeprägten Symptome, jedoch zeigt ein erstaunlich hoher Anteil von milden neurokognitiven Defiziten. Neuere Studien zeigen, dass die Prävalenzen der neurokognitiven Defizite unverändert sind oder sogar ansteigen (Jayadev et al., 2009; Cysique, Brew et al., 2009; Ances, Ellis et al., 2007).

In der vorliegenden Arbeit wurde der Frage nachgegangen, ob es hinsichtlich der häufigsten neurologischen Komplikation der HIV-Infektion, nämlich den HIV-assoziierten-neurokognitiven Defiziten, messbare Unterschiede zwischen Migranten aus verschiedenen Herkunftsländern und einem westeuropäischen Kontrollkollektiv gibt.

In Afrika rücken das Erkennen und Behandeln von neurologischen Komplikationen der HIV-Infektion zunehmend in den Fokus (Robertson, Kopnisky, 2008).

Dabei sind die Möglichkeiten der Diagnostik im Vergleich zu westlichen Ländern begrenzt.

Deshalb sind neurologische, neuropsychologische sowie motorische Tests, die sowohl einfach durchzuführen als auch kostengünstig sind, zu bevorzugen.

Für die neuropsychologischen Tests, die die am meisten durch HAND beeinträchtigten Bereiche („Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit, Gedächtnis, Aufmerksamkeit/ Konzentration, Lernen, Exekutivfunktionen, motorische und psychomotorische Geschwindigkeit“) untersuchen, gibt es bereits einige Screening-Tests wie z.B. die *HIV dementia scale* (HDS), das EXIT-Interview oder die *International HIV Dementia Scale* (Singh, Joska et al., 2010)

Jedoch können diese Tests nicht auf alle Populationen übertragen werden, da bisher ein Normkollektiv fehlt. Beispielsweise konnte für den „*Trail Making Test*“ festgestellt werden, dass dieser, in verschiedenen Ländern und Kulturen angewendet, zu nicht äquivalenten Ergebnissen und somit zu diagnostischen Fehlern führen kann (Fernandez, Marcopulos et al., 2008). Insbesondere für Afrika gibt es kaum Normwerte (Robertson, Nakasujja et al., 2007).

In der vorliegenden Arbeit nun wurden 123 Migranten mit jeweils einem Westeuropäer hinsichtlich ihres Geschlechts, Alters, bekannter Dauer der HIV-Infektion und des CDC-Stadium bei Aufnahme in die Studie gematcht und der o.g. motorischen Testung, die sprachliche und Bildungsprobleme ausschließt, unterzogen.

Auch wurde auf signifikante Unterschiede in der CD4+-Zellzahl und Viruslast untersucht.

Dabei wurden keine signifikanten Unterschiede diesbezüglich gefunden, was a.e. dadurch erklärbar ist, dass ein Matching-Kriterium das CDC-Stadium war, so dass die CD4+-Zellzahl sich in einem bestimmten Rahmen bewegen musste: Stadium 1 > 500/ $\mu$ l, Stadium 2: 200 – 499/ $\mu$ l, Stadium 3 < 200/ $\mu$ l.

Bezüglich der Motorikwerte fanden sich bei den Migranten signifikant schlechtere Motorikwerte als bei den gematchten Westeuropäern, wofür die Gruppe aus Afrika verantwortlich war.

In den weiteren Subgruppen der Migranten aus Lateinamerika, Nordafrika & dem Mittleren Osten, Osteuropa & Zentralasien sowie Süd- & Südostasien waren die Kontraktionszeiten (motorischer Parameter) bei den Migranten ebenfalls jeweils länger als in der Referenzgruppe, insbesondere in der zweitgrößten Gruppe Migranten aus Süd- und Südostasien (223 ms versus 163 ms), jedoch waren diese Unterschiede nicht

signifikant. Dies kann auf die geringere Anzahl an Migranten in dieser Gruppe zurückzuführen sein.

Deshalb wird vor allem die Migrantengruppe aus Afrika südlich der Sahara mit von Westeuropäern signifikant verschiedenen Ergebnissen weiter diskutiert.

Welche Erklärungen kann es für diese unterschiedlichen Motorikwerte bei den Migranten aus dem subäquatorialen Afrika im Vergleich zu Westeuropäern geben?

In früheren Studien wurde der Zusammenhang zwischen psychomotorischer Verlangsamung und dem Fortschreiten der HIV-Infektion zu „Demenz, AIDS und Tod“ nachgewiesen (Arendt, Hefter et al., 1994; Sacktor, Bacellar et al., 1996, von Giesen, Haslinger et al., 2005).

Die Migranten dieser Studie sind also nicht nur stärker von neuro-kognitiven Defiziten betroffen, sondern es besteht auch die Gefahr eines insgesamt schwereren Verlaufs der zerebralen HIV-Infektion.

Eine Hypothese ist, dass der Migrantenstatus an sich ein Faktor ist, der Einfluss hat auf den Verlauf der Erkrankung und somit auch auf ein schlechteres Abschneiden in neuro-kognitiven Tests hat.

Menschen mit Migrationshintergrund weisen eine große Heterogenität, z.B. hinsichtlich ihrer Lebenssituation, sozialen Lage, Informationsgewohnheiten, ihres sprachlichen und kulturellen Hintergrunds sowie ihrer Umgangsweisen mit gesundheitsrelevanten Themen auf (Berrut, Blümel et al., 2006).

In einer Studie aus Frankreich, der ANRS-EN12-VESPA-Studie (Dray-Spira, Spire et al., 2007) z.B. lebten Migranten, Befragungen nach, häufiger in prekären Unterkünften und waren häufiger alleinerziehend als französische Bürger. Auch klagte über die Hälfte der befragten Migranten über finanzielle Schwierigkeiten, nicht selten mit daraus resultierendem Nahrungsmangel. Des Weiteren berichteten 20% über soziale Isolation, definiert als seltener als wöchentlich stattfindender Kontakt zu Freunden oder Familie. Solche widrigen Lebensbedingungen mögen auf verschiedene Weise die HIV-Behandlung beeinflussen z.B. durch schlechte Compliance, Komorbiditäten, geringe soziale Unterstützung, ein belastendes Lebensereignis in der Vorgeschichte oder schlechte Bewältigung der Erkrankung (Dray-Spira, Spire et al., 2007).

Auch wäre es möglich, dass migrierte Patienten einen schlechteren Zugang zum Gesundheitssystem und somit auch zur HIV-Therapie haben. Diese Fragestellung war Thema diverser Studien.

In Amerika wurde 2000 durch Andersen et al. nachgewiesen, dass zwar die Patienten mit dem höchsten Bedarf, d.h. mit dem schlechtesten Immunstatus, den schnellsten Zugang



zu cART hatten, es jedoch Hinweise gab, dass Subgruppen benachteiligt waren, zu diesen wurden Afroamerikaner und Geringverdiener gezählt (Andersen, Bozzette, 2000).

Auch Gebo und Kollegen fanden 2005 heraus, dass es Ungleichheiten des Zugangs zu antiretroviralen Therapien gibt. Für diese Studie wurde das „*HIV Research Network*“ (HIVRN) verwendet. 10.905 Patienten wurden nach demographischen und klinischen Kriterien eingeteilt und die Häufigkeit der HAART ermittelt. Dabei war auffällig, dass „männliches Geschlecht“, „Alter über 40 Jahre“ und  $CD4^+$ -Zellzahl  $< 350/\mu l$ “ Faktoren waren, die einen raschen Therapiebeginn begünstigten.

Hingegen waren negative Kriterien für die Einnahme einer HAART „Jugend“, „weibliches Geschlecht“, „afroamerikanische Herkunft“, „i.v.-Drogengebrauch“ sowie eine „fehlende Krankenversicherung“. Insbesondere Afroamerikaner waren in dieser Studie im Vergleich zu Weißen benachteiligt (Gebo, Kelly et al., 2005).

In einer Studie von 2004 (Schuster, Collins 2004) dagegen, in der es um wahrgenommene Diskriminierung im Gesundheitssystem ging, berichteten afroamerikanische und lateinamerikanische HIV-Infizierte deutlich seltener von Diskriminierung als Weiße. Im Artikel wird diskutiert, dass der Grund dafür ein insgesamt höheres Niveau an Diskriminierung dieser Gruppen im Alltag ist und dass somit weitere Diskriminierungen - speziell im Gesundheitssystem - entweder geringer wahrgenommen oder zum Schutz des Selbstbilds ausgeblendet werden. Auch wurde überlegt, ob Ärzte und andere Mitarbeiter des Gesundheitssystems ggf. eher HIV-Infizierte (unbewusst) diskriminieren, die ihnen selbst ähnlich sind außer in Faktoren, die sie selbst als negativ bewerten wie „homosexuell“ oder „HIV-infiziert“ sein; dieses Phänomen wird „schwarzes Schaf-Effekt“ genannt.

Ein weiterer Faktor ist nach Schuster und Collins, dass Afro- und Lateinamerikaner besonders häufig in spezielle Krankenhäuser und Zentren mit weniger Diskriminierung gehen, die vor allem Personen mit geringem Einkommen behandeln (Schuster, Collins et al., 2004).

Ein Problem bei diesen Studien ist, dass als Minderheitsgruppe immer von „Afroamerikanern“ gesprochen wird und dabei unklar ist, ob diese in den USA geboren wurden oder Immigranten aus Afrika sind. Insofern sind die Daten nur bedingt auf diese Dissertation übertragbar.

In Europa gab es vergleichbare Studien.

In der Schweiz wurde z.B. 2003 eine prospektive Kohorten-Studie durchgeführt, bei der der Zugang zu antiretroviralen Therapien, der Krankheitsverlauf sowie der Todeszeitpunkt zwischen HIV-infizierten Migranten aus Afrika südlich der Sahara und Nordwesteuropäern verglichen wurden (Stahelin, Rickenbach et al., 2003). Die Daten wurden zwischen 1997 und 2001 erhoben. Es war auffällig, dass in diesem Zeitraum

insgesamt die Zahl an Migranten aus dieser Region anstieg, bis sie zuletzt 11,9% aller Teilnehmer an der Studie erreichte.

Das Risikoprofil dieser Migrantengruppe differierte deutlich von den westeuropäischen HIV-Infizierten. Meistens waren die Migranten jünger, weiblichen Geschlechts, hatten sich über heterosexuellen Kontakt infiziert und hatten bei Erstkontakt eine niedrigere CD4+-Zellzahl. In Bezug auf den Zugang zu HAART, Progression zu AIDS und Überleben bis zu 48 Monaten nach Therapiebeginn zeigten sich jedoch keine Unterschiede. Tuberkulose war dabei die häufigste AIDS-definierende Erkrankung bei den Migranten. In dem Artikel wurde anfangs diskutiert, ob die Prävalenz von HIV bei Migranten aus Afrika aufgrund des „*healthy migrant effect*“ („gesunder Migranten-Effekt“) geringer als in den Herkunftsländern sei. Nur Personen, die gesund genug dafür sind, könnten die weite Reise auf sich nehmen. Alternativ besteht jedoch die Möglichkeit, dass die Prävalenz bei den Migranten sogar höher ist, da sie dem Ursprungsland mit der schlechteren Gesundheitsversorgung entfliehen wollen.

Faktoren, die mit einem schnelleren Verlauf der Erkrankung und „Tod“ assoziiert waren, waren höheres Alter, CDC-Stadium C, eine niedrige CD4+-Zellzahl bei Beginn der Studie sowie i.v.-Drogengebrauch. Die Herkunft dagegen war kein prognostisch ungünstiger Faktor. (Staelin, Rickenbach et al., 2003)

Auch in Deutschland wurde 2003 im Rahmen einer retrospektiven Studie von Arendt et al. (Arendt, von Giesen et al., 2003) eine Migrantengruppe mit einer Referenzgruppe in Hinblick auf verschiedene Kriterien verglichen. Es handelte sich um 204 HIV-infizierte Migrantinnen, die 282 deutschen infizierten Frauen gegenübergestellt wurden. Erhoben wurden Daten über die Herkunft, das Alter, die Dauer der HIV-Infektion, den Infektionsweg, den Grund für den HIV-Test, die AIDS-definierende Erkrankung, immunologische Faktoren sowie Art und Dauer der antiretroviralen Medikation. Der Großteil der Migrantinnen-Gruppe kam auch hier aus Afrika. Der Übertragungsweg bei den Migrantinnen war überwiegend heterosexueller Geschlechtsverkehr und der Grund für die Testung in der Regel eine Schwangerschaft. In der Kontrollgruppe hatte sich ebenfalls die Mehrheit über heterosexuellen Kontakt infiziert, jedoch lag der Anteil der i.v.-Drogen-Gebrauchenden deutlich höher. In Hinblick auf CDC-Stadium, Immunstatus (CD4+-Zellzahlen und Viruslast) sowie der HIV-Therapie zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. Die häufigste AIDS-definierende Erkrankung bei den Migrantinnen war wie in den zuvor zitierten Studien Tuberkulose. Bei der Kontrollgruppe war dies am häufigsten die *Pneumocystis jirovecii*-Pneumonie.

Die Unterschiede zwischen beiden Gruppen bestanden vor allem in der frühzeitigen Testung der Migrantinnen im Rahmen der Schwangerschaft, wohingegen bei der Kontrollgruppe öfter eine AIDS-definierende Erkrankung Grund für den Erstkontakt mit

Spezialisten war. Auch wurden die Migrantinnen in dieser Studie häufiger bereits vor Eintreffen im Krankenhaus antiretroviral behandelt und nahmen die Medikamente konsequenter ein. Gründe dafür sind a.e. die Diagnosestellung und der Therapiebeginn in der Schwangerschaft bei den Migrantinnen und ggf. der höhere Anteil an i.v.-Drogen-Gebrauchenden in der Kontrollgruppe mit entsprechend schlechterer Compliance. Somit gab die Studie Hinweise darauf, dass die Migrantinnen besser in das deutsche Gesundheitssystem integriert waren, als dies vorher angenommen wurde (Arendt, von Giesen et al., 2003)

In der vorliegenden Arbeit waren nahezu alle Patienten der Gruppe „Migranten aus Afrika südlich der Sahara“ sowie die der Vergleichsgruppe unter einer hochaktiven retroviralen Therapie (bei den Migranten 49 von 50, bei den gemachten Westeuropäern 48 von 50), so dass dieser Faktor kein wesentlicher Unterscheidungsfaktor war.

In der Prä-HART-Ära verglichen Del Amo et al. in London den natürlichen Krankheitsverlauf von HIV mit der Progression zu AIDS und Tod zwischen Afrikanern und Nicht-Afrikanern, die in London lebten. Dabei zeigte sich, dass, wenn man die Gruppen nach Kriterien wie Alter, Immunstatus bei Erstkontakt mit Spezialisten und Dauer der HIV-Diagnose matchte, keine signifikanten Unterschiede in der Lebenserwartung zu sehen waren. Wichtigere Faktoren für das Überleben als die Herkunft waren Alter, der immunologische Status bei Therapiebeginn und das Fortschreiten zu AIDS. Auch hier zeigten die Migranten aus Afrika zu einem höheren Prozentsatz Tuberkulose als AIDS-definierende Erkrankung, was in dieser Studie durch die gute Behandelbarkeit von Tbc, ein prognostisch günstiger Faktor war. Das Sterberisiko reduzierte sich um 64% im Vergleich zu anderen AIDS-definierenden Erkrankungen.

Der vorherrschende HIV-Subtyp in Großbritannien ist – wie im übrigen Westeuropa – Subtyp B, wohingegen der Hauptanteil der Schwarzafrikaner in England mit den Subtypen A oder C infiziert ist.

Somit folgerten Del Amo und Kollegen, dass es keine wesentlichen Unterschiede im Verlauf dieser verschiedenen Subtypen von HIV gebe und die schlechteren Überlebenschancen in den Herkunftsländern der Migranten eher auf die dortige schlechte Gesundheitsversorgung zurückzuführen sind (Del Amo, Petruckevitch et al., 1998).

Die Frage, ob die verschiedenen Subtypen für unterschiedliche Verläufe der HIV-Infektion bei Migranten und Westeuropäern verantwortlich sind, war ebenfalls Thema vieler Studien.

Dabei wurde u.a. untersucht, ob die verschiedenen Subtypen sich in Hinblick auf Transmission, klinischen Verlauf, Krankheitsmonitoring, Therapie oder bezüglich des Ansprechens auf Impfstoffe unterscheiden (Sullivan, Do et al., 2000).

In den westlichen Ländern (Europa, USA, Australien) herrscht Subtyp B vor. Dieser Subtyp macht jedoch nur ca. 12% der weltweiten Epidemie aus, der in Afrika vorherrschende Subtyp C dagegen ca. 50%. Auch die Subtypen A und D haben eine hohe Prävalenz in Afrika, vor allem in Ostafrika. Außerdem zirkulieren zahlreiche Mosaikformen des Virus in Afrika südlich der Sahara (Garetti et al., 2006).

Mittlerweile nimmt die Prävalenz von Nicht-B-Subtypen in Westeuropa zu, nicht zuletzt durch Migranten aus Herkunftsländern mit anderen Subtypen.

In einer in-vitro-Studie, bei der mononukleäre Blutzellen mit HIV-1 infiziert wurden, zeigte sich ein relativer Fitness-Vorteil von A, B, D, CRF01\_AE gegenüber Subtyp C, HIV-2 und der Gruppe O. Da ein wesentlicher Faktor für die relative Fitness das Eindringen des Virus in die Wirtszelle ist, spricht dieses Ergebnis für eine geringere Pathogenität von Subtyp C (Marozsan, Moore et al., 2005).

Trotzdem dominiert Subtyp C die globale Epidemie, was u.a. an der höheren in utero-Übertragung sowie der höheren Übertragbarkeit im Genital-Trakt im Vergleich zu den Subtypen A oder D liegen mag. Es scheint also für Subtyp C ein allgemeiner Übertragungsvorteil vorzuliegen, der u.a. auf die effizientere Replikation dieses Subtyps zurückzuführen ist (Garetti et al., 2006).

In Uganda ist es laut einer Studie von Conroy et al. durch die verschiedenen Eigenschaften der Subtypen D und A im Verlauf zu einer deutlichen Änderung der Prävalenz dieser zwei Subtypen gekommen (Conroy, Laeyendecker, 2010). Es wurde nachgewiesen, dass HIV-1 D oder rekombinante Formen, die D beinhalten, mit einem schnelleren Krankheitsverlauf einhergehen als der Subtyp A. Auf der anderen Seite ist das Risiko der Übertragung von HIV 1-D geringer als von HIV-1 A. Diese beiden Faktoren sorgten im Zeitraum von 1994 bis 2002 dafür, dass sich der Anteil der HIV-Infektionen durch HIV-Subtyp D von 70,2 % auf 62,4% verringerte und sich der Anteil der HIV-1 Subtyp A-Infektionen von 16,7% auf 23,3% erhöhte. Dabei war die größte Änderung bei den jüngeren Neuinfizierten zu verzeichnen. Somit hat sich die HIV-1-Virenpopulation zu einem „weniger virulenten Stamm“ entwickelt (Conroy, Laeyendecker, 2010).

Bis vor kurzem gab es fast keine Daten bezüglich der Prävalenz von HIV-assoziierten neurokognitiven Defiziten und ihrer Unterformen in subäquatorialen Afrika. 2007 widmeten sich Wong et al. dieser Fragestellung im Rahmen einer Studie in Uganda. Die Prävalenz der HIV-assoziierten neurokognitiven Störungen betrug 31%, was ungefähr der

Prävalenz dieser Komplikation der HIV-Erkrankung in den westlichen Ländern vor der Einführung von HAART entspricht. Als Risikofaktoren für das Auftreten der Demenz fanden Wong und Kollegen höheres Alter sowie eine niedrige CD4+-Zellzahl (Wong, Robertson et al., 2007) Die Subtypen von HIV wurden bei dieser Studie nicht mit untersucht.

In einer weiteren Studie in Uganda (Robertson, Nakasujja et al. 2007) wurden HIV-Infizierte mit einer gesunden Kontrollgruppe in Bezug auf verschiedene Symptome, die bei HAND auftreten, verglichen. Virus-Subtypen-Analysen wurden nicht durchgeführt. Wie erwartet zeigten die HIV-Infizierten Personen ein deutlich schlechteres Abschneiden in Bezug auf „verbales Lernen und Gedächtnis, Verarbeitungsgeschwindigkeit, Aufmerksamkeit und Exekutivfunktionen“ als die gesunde Referenzgruppe. Dabei wurden die Defizite entsprechend dem Fortschreiten der HIV-Infektion deutlicher, was vorherige Aussagen widerspiegelt, dass neuropsychologische Defizite häufig mit dem immunologischen Status und dem Fortschreiten der systemischen Erkrankung korrelierten. Des Weiteren waren Fein- und Grobmotorik bei Personen mit HIV-assoziiertes Demenz deutlich mehr gestört als bei Personen mit noch nicht so fortgeschrittenen Defiziten. Somit war die motorische Untersuchung wieder eine gute Möglichkeit, das Stadium von HAND zu eruieren (Robertson, Nakasujja et al., 2007)

Sacktor et al. haben sich 2009 ebenfalls in Uganda den Subtypen in Hinblick auf die Assoziation mit HAND gewidmet (Sacktor, Nakasujja et al., 2009). In dieser Studie wurden

60 Therapie-naive HIV-Infizierte mit fortgeschrittener Immunsuppression in Hinblick auf kognitive Beeinträchtigungen sowie den Subtyp untersucht. Hier zeigte sich, dass HIV-Infizierte mit dem Subtyp D häufiger an einer HIV-assoziierten Demenz litten als solche mit dem Subtyp A. Somit scheinen die untersuchten HIV-Subtypen eine unterschiedliche Aggressivität in Hinblick auf den Befall des Gehirns zu haben (Sacktor, Nakasujja et al., 2009).

In einer Studie in Äthiopien, wo der Subtyp C vorherrscht, wurden HIV-Infizierte sowie eine gesunde Kontrollgruppe mit Hilfe der „Internationalen *HIV Dementia Scale*“ (IHDS) untersucht. In Kriterien wie Benennen und Erinnern gab es keine signifikanten Unterschiede, jedoch zeigte sich bei motorischen Geschwindigkeits-Tests, dass die HIV-Infizierten eine signifikante Verlangsamung im „*finger tapping*“ hatten. Bezüglich der kognitiven Defizite fand sich ein insgesamt niedrigeres Niveau im Vergleich zu westlichen Standards, aber kein signifikanter Unterschied zwischen gesunden und HIV-infizierten Personen. Insgesamt war der Anteil der kognitiv

beeinträchtigten HIV-Infizierten geringer als bei der zuvor zitierten Studie von Sacktor. Möglicherweise ist auch hier der Subtyp ein Faktor für die unterschiedliche Prävalenz von HAND, da in Äthiopien Subtyp C und in Uganda HIV-1 D bzw. A vorherrscht (Robertson, Kopnisky et al., 2008).

Clifford et al. fanden in einer Studie in Äthiopien ebenfalls einen Zusammenhang zwischen der Geschwindigkeit des *Finger-Tappings* und der HIV-Infektion und spezieller noch der Virus-Last im Liquor (Clifford, Mitike et al., 2007).

Interessanterweise gibt es bei den verschiedenen Subtypen keine Unterschiede in Hinblick auf Liquormarker. Sowohl in Bezug auf die HIV-1-RNA als auch auf den Marker „Neopterin“ oder Leukozyten im Liquor, Marker für eine Infektion des ZNS durch HIV, fanden sich keine Unterschiede (Abdulle, Hagberg et al., 2008).

Der optimale Zeitpunkt, für die Einleitung einer HAART wird gerade neu definiert, aber hinsichtlich des Zentralnervensystems schien es immer ratsam, so früh wie möglich zu beginnen, da das ZNS ein Reservoir für das HI-Virus darstellt. Dem liegt u.a. die schlechte Penetration der antiretroviralen Medikamente durch die Blut-Hirn-Schranke zugrunde; diese begünstigt die Entwicklung von Resistenzen.

Sowohl in den Industrie- als auch in den Drittweltländern muss ein früher Therapiebeginn also gegen Kosten, Nebenwirkungen und die Entwicklung von Resistenzen abgewogen werden (Robertson, Kopnisky et al., 2008).

Tozzi und Kollegen folgerten laut einer prospektiven Studie in Rom, dass die effektive HIV-Behandlung möglichst sofort bei Diagnose eines HIV-assoziierten Defizits begonnen werden sollte, um irreversible neuronale Schädigungen zu verhindern. Die Faktoren, die am engsten mit der Irreversibilität von HAND unter mehrjähriger HAART assoziiert waren, waren ein niedriges Ausgangsniveau in der neuropsychologischen Testung sowie ein insgesamt geringer Bildungsstand (Tozzi, Balestra et al., 2007), beides Faktoren, die auch bei Migranten aus afrikanischen Ländern zutreffen können. Zum einen ist dort die Schulausbildung in der Regel deutlich kürzer als z.B. in Deutschland und zum anderen besteht weiterhin die Schwierigkeit der neuropsychologischen Testung in den am meisten von der HIV-Epidemie betroffenen Ländern in „Afrika südlich der Sahara“; da dort selten neurologische Diagnostik durchgeführt wird, wird eine HIV-assoziierte Demenz – wenn überhaupt – erst spät entdeckt. Des Weiteren sind die Reglements der HIV-Therapie dort vor allem von der Verfügbarkeit der Medikamente und den Kosten abhängig, so dass nicht immer auf die ZNS-Gängigkeit der Medikamente geachtet werden kann.

HIV-assoziierte neurokognitive Defizite wirken sich direkt auf das alltägliche Leben und die Medikamenten-Compliance aus.

So scheint zum Beispiel ein direkter Zusammenhang zwischen dem Vorliegen von HAND und einem erhöhten Level von Depressionen und Ängsten vorzuliegen. Ebenso die Selbsteinschätzung der Lebensqualität ist neben einer Assoziation mit dem Erkrankungsstadium und Krankheitssymptomen auch mit den kognitiven Defiziten verbunden. Insbesondere wenn Defizite im Bereich der Feinmotorik, des Gedächtnisses, der mentalen Flexibilität und der Konzentration vorliegen, korreliert dies mit einer verminderten Lebensqualität. Dies beruht auf der Tatsache, dass die Lebensqualität sehr mit der Fähigkeit, im sozialen und alltäglichen Leben zu funktionieren, zusammenhängt (Parsons, Braaten et al., 2006).

Wie bereits dargelegt, ist die Therapietreue der HIV-Infizierten nicht zuletzt wegen der Gefahr von Resistenzentwicklungen gegen die antiretroviralen Medikamente sehr wichtig.

Studien an HIV-Positiven haben gezeigt, dass ein starker Zusammenhang zwischen der neurokognitiven Beeinträchtigung und geringerer Therapietreue besteht, welcher bidirektional zu sein scheint. Zusätzlich gibt es eine Reihe von Faktoren, die Risiken für eine „*Malcompliance*“ sind, wie das Alter der Patienten, Drogengebrauch und allzu komplexe Medikamenten-Regime. Insgesamt scheinen dabei die wesentlichsten Defizite bei den Exekutiv-Funktionen, der Aufmerksamkeit, dem Arbeits- sowie dem verbalen Gedächtnis und der Motorik zu liegen (Gorman, Foley et al., 2006).

Ferner zeigten Studien, dass ein hoher Prozentsatz der HIV-Infizierten erwerbslos ist. In einer longitudinalen Studie in den USA fanden Rabkin et al., 2004 heraus, dass von den HIV-Infizierten dieser Studie lediglich 20% kontinuierlich Vollzeit-erwerbstätig, 9% kontinuierlich Teilzeit-, jedoch 40% dauererwerbslos waren. Nur 13% konnten ihre Stundenanzahl von Teil- auf Vollzeit erhöhen oder wechselten von der Erwerbslosigkeit in die Erwerbstätigkeit (Rabkin, McElhiney et al., 2004). Dabei waren insbesondere finanzielle, psychiatrische (Depression oder Dysthymie), medizinische, kognitive (insbesondere Exekutivfunktionen) Faktoren und der Bildungsstand mit der Erwerbslosigkeit oder Teilzeitbeschäftigung assoziiert.

In einer anderen Studie von van Gorp et al. waren außerdem die motorischen Fähigkeiten ein signifikanter Prädiktor für eine Rückkehr ins Arbeitsleben (van Gorp, Rabkin et al., 2007).

Interessanterweise differiert eine ähnliche Studie in Botswana, was die Beeinträchtigung des alltäglichen Lebens und der Beschäftigungsverhältnisse bei HIV-Infizierten mit HAND betrifft, hiervon (Lawler, Kealeboga et al., 2011). Bei dieser Studie wurden 60 HIV-Infizierte und mit HAART-therapierte Personen mit einer HIV-negativen Kontrollgruppe hinsichtlich ihrer kognitiv-motorischen Fähigkeiten verglichen. Wie zu erwarten, schnitten die HIV-Infizierten bei den neuropsychologischen Tests signifikant schlechter ab als die gesunde Kontrollgruppe, was Verarbeitungsgeschwindigkeit, verbales Lernen und Erinnern anging. Außerdem waren diese Personen hinsichtlich der motorischen Geschicklichkeit beider Hände, Exekutivfunktionen und sprachlichen Fähigkeiten beeinträchtigt. Dabei war ein schlechteres Abschneiden assoziiert mit einem höheren Alter, weniger Schuljahren und dem Status „verheiratet“. Auch berichteten ca. 21% der HIV-Infizierten von Schwierigkeiten in der regelmäßigen Medikamenteneinnahme, was vor allem mit Gedächtnisproblemen zusammenhing. Jedoch fand sich kein Zusammenhang zwischen einer HIV-assoziierten kognitiven Beeinträchtigung und Schwierigkeiten in der täglichen Routine oder auch hinsichtlich einer Beschäftigung. Die HIV-Infizierten waren genauso häufig erwerbstätig wie die Personen der HIV-negativen Kontrollgruppe. Die Studienbetreuer gaben als mögliche Gründe für diese Erkenntnis an, dass die kognitiven Defizite in den Tätigkeiten des alltäglichen Lebens in Botswana nicht die gleiche Relevanz haben wie z.B. in den USA. Alternativ mag die in der Studie genutzte ADL-Skala nicht auf Drittweltländer wie Botswana übertragbar sein, „wo die Leute einen sehr unterschiedlichen Bildungs-, kulturellen und sprachlichen Hintergrund haben“ (Lawler, Kealeboga et al., 2011). Hier tritt ein weiteres Mal die Schwierigkeit zu Tage, in den westlichen Ländern entwickelte neuropsychologische Tests oder Fragebögen auf Drittweltländer zu übertragen.

Ein wesentlicher Faktor, warum Subtypen spezifiziert werden sollten, ist die Möglichkeit der unterschiedlichen Resistenzentwicklung gegenüber den verschiedenen Medikamentengruppen der HAART.

Der Hauptmechanismus der Resistenzentwicklung ist die hohe Mutationsrate von HIV, aus der eine große genetische Vielfalt entsteht. Dabei können Rekombinationsereignisse während der reversen Transkription diese beschleunigen, und so zu multiplen Medikamentenresistenzen führen.

Die HI-Viren können sich hinsichtlich der Quasi-Spezies in bis zu 30% unterscheiden, wobei eine große Zahl an potentiell Medikamenten-resistenten Varianten vorhanden ist. Hinzu kommt der Selektionsdruck durch die antiretroviralen Medikamente, insbesondere wenn diese zu niedrige Plasmaspiegel haben, und sich deshalb spezielle Medikamenten-



resistente Varianten entwickeln. In vivo ist der Hauptgrund für eine Resistenzentwicklung die Non-Compliance.

Bei HAART wird bereits versucht, der Entwicklung von Resistenzen dadurch entgegenzuwirken, dass Medikamente aus verschiedenen pharmakologischen Gruppen zusammen gegeben werden, in der Regel ist diese Medikation auch über Jahre fähig, die Viruslast zu senken. Jedoch gibt es bisher keine Heilung, da ein Teil der HI-Viren der Therapie nicht zugänglich ist und sich in latenten Reservoirien weiterentwickeln und den Pool der sich replizierenden Viren wieder auffüllen kann (Adamson, Freed et al., 2008). So sieht man in letzter Zeit eine immer größer werdende Anzahl an multi-resistenten HI-Viren.

Interessant und wichtig ist dabei auch die Resistenzentwicklung der verschiedenen HIV-1 Subtypen gegen die Arzneimittelgruppen der HAART.

Ein Beispiel für unterschiedliche Resistenzentwicklung sind HIV Typ 2 sowie die Gruppe O von HIV-1, die jeweils eine intrinsische Resistenz gegenüber NNRTIs der 1. Generation besitzen (Taylor, Sobieszyk et al., 2008).

In Hinblick auf Entry-Inhibitoren kann besonders bei Subtyp C und CRF01\_AE eine natürliche Resistenz vorhanden sein. Auch ist diese Medikamentengruppe nicht bei HIV-2 wirksam (Moore, Cilliers et al., 2004).

Bei einer Studie, bei der in Malawi im Rahmen der Prävention der Mutter-Kind-Übertragung, eine Einmaldosis von Nevirapin (NVP) gegeben wurde, fanden sich je nach HIV-1-Subtyp verschieden häufig Resistenzentwicklungen. Subtyp C zeigte mit 69% die größte Resistenzentwicklung, die Subtypen D, A und CRF02\_AG mit 36%, 19% bzw. 21% ebenfalls hohe Raten (Eshleman, Hoover, 2005).

Die Mutation K65R in der Reversen Transkriptase von HIV ist eine wichtige Mutation, die mit einer großen Cross-Resistenz gegenüber NRTIs einhergeht. K65R wird primär durch Tenofovir selektiert, geringer auch durch Abacavir und Didanosin (Theys, Snoeck et al., 2012). Auch hinsichtlich dieser Mutation fanden sich Unterschiede bei den verschiedenen Subtypen von HIV. So wurde in einer in vitro-Studie nachgewiesen, dass sich K65R schneller in Zellkulturen mit dem Subtyp C als mit dem Subtyp B entwickelt (Brenner, Oliveira et al., 2006). In Botswana wurde bei 30% der HIV-Infizierten mit Subtyp C K65R nachgewiesen, die D4T/ddI und NVP bzw. Efavirenz (EFV) erhielten, (Doualla-Bell, Avalos et al., 2006). In einer Studie in Südafrika dagegen lag der Prozentsatz von K65R bei Patienten, bei denen die first- und *second-line*-Therapie nicht wirksam war, bei lediglich 7%, besonders bei denen, die d4T/3TC oder ddI/ZDV erhielten (Wainberg, Brenner et al., 2012).

Eine Studie aus Israel zeigte ebenfalls eine höhere Prävalenz von K65R bei äthiopischen Immigranten mit dem HIV-1-Subtyp C im Vergleich zu HIV-Infizierten mit Subtyp B (Turner, Shahar et al., 2008).

Bei Subtyp A liegt die Prävalenz von K65R niedriger als bei Subtyp B und C (Gupta, Chrystie et al. 2005). Diese höheren Prävalenzraten von K65R bei Subtyp C legen die Vermutung nahe, dass Subtyp C eine Prädisposition dafür hat, diese spezielle Mutation zu entwickeln (Wainberg, Brenner et al., 2012; Brenner, Oliveira 2006).

Bezüglich der NNRTIs zeigten Selektionsstudien, dass sich eine V106M-Mutation unter Selektionsdruck durch NVP oder EFV häufig in Subtyp C (und CRF01\_AE) entwickelt, wohingegen V1016A-Mutationen häufiger in Subtyp B auftraten; unter dem Zweit-Generations-NRTI „Etravirin“ fanden sich lediglich geringe Unterschiede in der Resistenz gegen HIV für Subtyp B und C (Wainberg, Brenner et al., 2012).

Einige sekundäre Proteasehemmer-Mutationen sind mit einer geringeren Wirksamkeit von Protease-Inhibitoren in vitro assoziiert, sogar ohne das Auftreten von primären Mutationen. Dieser Effekt scheint bei einigen Subtypen stärker ausgeprägt zu sein (Garetti et al., 2006).

Es wurden M89I/V Mutationen beispielsweise in den Subtypen F, G und C, aber nicht in anderen Subtypen beobachtet. Dagegen ist die Mutation L90M selten in Subtyp F, aber häufig in Subtyp B in Brasilien zu finden (Wainberg, Brenner et al., 2012).

Trotz dieser vielen Unterschiede zwischen den Subtypen hinsichtlich der Medikation wird der allgemeine Nutzen von HAART - bisher - dadurch nicht wesentlich beeinträchtigt.

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse dieser Dissertation, dass es unterschiedliche Ausprägungen HIV-assoziiertes, neurokognitiver Defizite bei Migranten aus dem subäquatorialen Afrika und Westeuropäern gibt.

Möglicherweise hängt sie mit den verschiedenen HIV-1-Subtypen zusammen, die auf der Welt zirkulieren. Bei Migranten aus Afrika südlich der Sahara dominieren die Subtypen C, A und D, in Westeuropa der Subtyp B.

Im Rahmen der horizontalen Mobilität kommt es durch Migration zu einer Vermischung dieser Subtypen bzw. einer zunehmenden Prävalenz von Non-B-Varianten in den bisher von HIV-Subtyp-B dominierten westlichen Ländern.

Dies birgt insbesondere die Gefahr zunehmender Resistenzbildungen geben die etablierten HAART-Medikamentengruppen, da die Subtypen z.T. unterschiedliche Mutationen entwickeln, die die Wirksamkeit bestimmter Medikamentengruppen der HART beeinträchtigen.

Somit wiese diese Studie indirekt (die Subtypen waren nicht bekannt) darauf hin, wie wichtig die Diagnostik nicht nur der Subtypen, sondern auch von HIV-assoziierten neurokognitiven Defiziten ist, sowohl in den Industrienationen als auch in den Drittweltländern.

Aufgrund der deutlichen Beeinträchtigung des alltäglichen Lebens durch kognitive und motorische Defizite bei HAND sollte bei Auftreten solcher Symptome frühzeitig mit einer entsprechenden Therapie mit gut ZNS-gängigen antiretroviralen Medikamenten begonnen werden. Zuvor sollte eine Virus-Subtypisierung stattfinden

## 5. Literaturverzeichnis

- (1991). "Nomenclature and research case definitions for neurologic manifestations of human immunodeficiency virus-type 1 (HIV-1) infection. Report of a Working Group of the American Academy of Neurology AIDS Task Force." Neurology **41**(6): 778-85.
- (1997). "Implications of HIV variability for transmission: scientific and policy issues. Expert Group of the Joint United Nations Programme on HIV/AIDS." Aids **11**(4): UNAIDS1-15.
- Adamson C.S., Freed E. O. (2008) „Recent progress in antiretrovirals – lessons from resistance“ Drug Discov Today 13(9-10):424-432
- Abdulle S., Hagberg L. et al. (2008) „Cerebrospinal Fluid Viral Load and Intrathecal Immune Activation in Individuals Infected with Different HIV-1 Genetic Subtypes“ PLoS One. 2008 Apr 16;3(4):e197
- Ances BM, Ellis RJ. (2007) “Dementia and neurocognitive disorders due to HIV-1 infection.” Semin Neurol. Feb;27(1):86-92. Review
- Andersen R., Bozzette S. (2000) “Access of Vulnerable Groups to Antiretroviral Therapy Among Persons in Care for HIV Disease in the United States” HSR: Health Services Research **35**:2
- Anneken, K., Schilling, M. et al. (2007) "Zerebrale Tuberkulose bei HIV-Infektionen." Aktuelle Neurologie **34**: 331-336
- Anthony, I. C., D. H. Crawford, et al. (2003). "B lymphocytes in the normal brain: contrasts with HIV-associated lymphoid infiltrates and lymphomas." Brain **126**(Pt 5): 1058-67.
- Antinori A., Arendt G., et al. (2007). "Updated research nosology für HIV-associated neurocognitive disorders". Neurology **69**: 1789-1799
- Apostolski, S., T. McAlarney, et al. (1993). "The gp120 glycoprotein of human immunodeficiency virus type 1 binds to sensory ganglion neurons." Ann Neurol **34**(6): 855-63.
- Arendt, G., H. Hefter, et al. (1990). "Motor dysfunction in HIV-infected patients without clinically detectable central-nervous deficit." J Neurol **237**(6): 362-8.
- Arendt, G., H. Hefter et al. (1992) “Improvement of motor performance of HIV-positive patients under AZT therapy.” Neurology **42**-4: 891-896
- Arendt, G., H. Hefter, et al. (1994). "Motor analysis predicts progression in HIV-associated brain disease." J Neurol Sci **123**(1-2): 180-5.
- Arendt G., von Giesen H.-J. (2003) "HIV-1-positive Female Migrants in Northrhine-Westphalia - relevant, but unfocussed Problem?" Eur J Med Res **8**:137-141
- Arendt G., Nolting T (2008). "Neurologische Komplikationen der HIV-Infektion" Der Nervenarzt 12-2008: 1449-1462.
- Artigas, J., G. Grosse, et al. (1990). "Vacuolar myelopathy in AIDS. A morphological analysis." Pathol Res Pract **186**(2): 228-37.
- Baldeweg, T., J. Catalan, et al. (1998). "Risk of HIV dementia and opportunistic brain disease in AIDS and zidovudine therapy." J Neurol Neurosurg Psychiatry **65**(1): 34-41.
- Banks, W. A., E. O. Freed, et al. (2001). "Transport of human immunodeficiency virus type 1 pseudoviruses across the blood-brain barrier: role of envelope proteins and adsorptive endocytosis." J Virol **75**(10): 4681-91.
- Barre-Sinoussi, F., J. C. Chermann, et al. (1983). "Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS)." Science **220**(4599): 868-71.
- Bell, J. E., R. P. Brettle, et al. (1998). "HIV encephalitis, proviral load and dementia in drug users and homosexuals with AIDS. Effect of neocortical involvement." Brain **121** ( Pt 11): 2043-52.
- Berger, A. R., J. C. Arezzo, et al. (1993). "2',3'-dideoxycytidine (ddC) toxic neuropathy: a study of 52 patients." Neurology **43**(2): 358-62.

- Berrut S., Blümel S. et al. (2006) "Beispiele der Aufklärungsarbeit im Bereich Migration" Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz 9.2006
- Brack-Werner, R., J. E. Bell (1999). "Replication of HIV-1 in Human Astrocytes" NeuroAids, Issue 8 (Sept. 1999)
- Brenner BG, Oliveira M, (2006) "HIV-1 subtype C viruses rapidly develop K65R resistance to tenofovir in cell culture" AIDS 12;**20**(9):F9-13.
- Brodine, S. K., J. R. Mascola, et al. (1995). "Detection of diverse HIV-1 genetic subtypes in the USA." Lancet **346**(8984): 1198-9. Budka, H., H. Maier, et al. (1988). "Human immunodeficiency virus in vacuolar myelopathy of the acquired immunodeficiency syndrome." N Engl J Med **319**(25): 1667-8.
- Bruce, C., C. Clegg, et al. (1994). "Presence of multiple genetic subtypes of human immunodeficiency virus type 1 proviruses in Uganda." AIDS Res Hum Retroviruses **10**(11): 1543-50.
- Budka, H., H. Maier, et al. (1988). "Human immunodeficiency virus in vacuolar myelopathy of the acquired immunodeficiency syndrome." N Engl J Med **319**(25): 1667-8.
- Cabello, A., M. Cabral, et al. (1995). "Analysis of the V3 loop sequences from 10 HIV type 1-infected AIDS patients from Paraguay." AIDS Res Hum Retroviruses **11**(9): 1135-7.
- Chuck, S. L. and M. A. Sande (1989). "Infections with *Cryptococcus neoformans* in the acquired immunodeficiency syndrome." N Engl J Med **321**(12): 794-9.
- Clavel, F., D. Guetard, et al. (1986). "Isolation of a new human retrovirus from West African patients with AIDS." Science **233**(4761): 343-6.
- Clifford, D. B., C. Yiannoutsos, et al. (1999). "HAART improves prognosis in HIV-associated progressive multifocal leukoencephalopathy." Neurology **52**(3): 623-5.
- Clements, J.E., T. Babas (2002). "The central nervous system as a reservoir for simian immunodeficiency virus (SIV): steady-state levels of SIV DNA in brain from acute through asymptomatic infection" J Infect Dis. 2002 Oct 1;186(7):905-13.
- Clifford DB, Mitike MT (2007) "Neurological evaluation of untreated human immunodeficiency virus infected adults in Ethiopia" J Neurovirol. **13**(1):67-72
- Coakley, E. P., M. H. Samore, et al. (2000). "The values of quantitative serum HIV-1 RNA levels and CD4 cell counts for predicting survival time among HIV-positive individuals with CD4 counts of  $\leq 50 \times 10^6$  cells/l." Aids **14**(9): 1147-53.
- Conroy S. A., Laeyendecker O. et al. (2010) "Changes in the Distribution of HIV Typ 1 Subtypes D and A in Rakai District, Uganda Between 1994 and 2002" AIDS Res and Human Retroviruses **26**-10: 1087-1091
- Coombs, R. W., S. L. Welles, et al. (1996). "Association of plasma human immunodeficiency virus type 1 RNA level with risk of clinical progression in patients with advanced infection. AIDS Clinical Trials Group (ACTG) 116B/117 Study Team. ACTG Virology Committee Resistance and HIV-1 RNA Working Groups." J Infect Dis **174**(4): 704-12.
- Cysique L. A., Brew B. J. et al. (2009). "Neuropsychological Functioning and Antiretroviral Treatment in HIV/ AIDS: A Review" Neuropsychol. Rev. 19:169-185
- DAIG (Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V.) (2014) "Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion, Version 1.0 vom 13.5.2014
- Dalakas, M. C. and G. H. Pezeshkpour (1988). "Neuromuscular diseases associated with human immunodeficiency virus infection." Ann Neurol **23** **Suppl**: S38-48.
- de Wolf, F., J. M. Lange, et al. (1988). "Numbers of CD4+ cells and the levels of

- core antigens of and antibodies to the human immunodeficiency virus as predictors of AIDS among seropositive homosexual men." *J Infect Dis* **158**(3): 615-22.
- Del Amo J., Petruckevitch A., et al. (1998) "Disease progression and survival in HIV-1-infected Africans in London" *AIDS*. 1998 Jul 9;12(10):1203-9.
- Dore, G. J., P. K. Correll, et al. (1999). "Changes to AIDS dementia complex in the era of highly active antiretroviral therapy." *Aids* **13**(10): 1249-53.
- Doualla-Bell F, Avalos A (2006) "High prevalence of the K65R mutation in human immunodeficiency virus type 1 subtype C isolates from infected patients in Botswana treated with didanosine-based regimens." *Antimicrob Agents Chemother*. **50**(12):4182-5.
- Dray-Spira R., Spire B., et al. (2007) "Heterogeneous response to HAART across a diverse population of people living with HIV: results from the ANRS-EN12-VESPA Study" *AIDS*. 2007 Jan;21 Suppl 1:S5-12
- Eggers, C. (2002). "HIV-1 associated encephalopathy and myelopathy." *J Neurol* **249**(8): 1132-6.
- Eshleman SH, Hoover DR, (2005) "Nevirapine (NVP) resistance in women with HIV-1 subtype C, compared with subtypes A and D, after the administration of single-dose NVP" *Infect Dis*. 1;192(1):30-6
- Fahey, J. L., J. M. Taylor, et al. (1990). "The prognostic value of cellular and serologic markers in infection with human immunodeficiency virus type 1." *N Engl J Med* **322**(3): 166-72.
- Fernandez-Cruz, E., M. Desco, et al. (1990). "Immunological and serological markers predictive of progression to AIDS in a cohort of HIV-infected drug users." *Aids* **4**(10): 987-94.
- Gallo, R. C. (2002). "Historical essay. The early years of HIV/AIDS." *Science* **298**(5599): 1728-30.
- Gallo, R. C., S. Z. Salahuddin, et al. (1984). "Frequent detection and isolation of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and at risk for AIDS." *Science* **224**(4648): 500-3.
- Gao, F., S. G. Morrison, et al. (1996). "Molecular cloning and analysis of functional envelope genes from human immunodeficiency virus type 1 sequence subtypes A through G. The WHO and NIAID Networks for HIV Isolation and Characterization." *J Virol* **70**(3): 1651-67.
- Gebo, Kelly A. et al. (2005). "Racial and Gender Disparities in Receipt of Highly Active Antiretroviral Therapy" *JAIDS* **38**(1)
- Geretti AM et al. (2006) "HIV-1 subtypes: epidemiology and significance for HIV management" *Curr Opin Infect Dis* **19**/1 1-7
- Gnaore, E., K. M. De Cock, et al. (1989). "Prevalence of and mortality from HIV type 2 in Guinea Bissau, West Africa." *Lancet* **2**(8661): 513.
- Gorman A.A., Foley J.M. (2006) "Better quality of life with neuropsychological improvement on HAART" *Health Qual Life Outcomes*. Feb 24;4:11.
- Gupta RK, Chrystie IL (2005) "K65R and Y181C are less prevalent in HAART-experienced HIV-1 subtype A patients" *AIDS* **19**(16):1916-1919
- Hahn, K., G. Arendt, et al. (2004). "A placebo-controlled trial of gabapentin for painful HIV-associated sensory neuropathies." *J Neurol* **251**(10): 1260-6.
- Hahn, K., IW Husstedt et al. (2010). "HIV-assoziierte Neuropathien" *Nervenarzt*. 2010 Apr;81(4):409-17. doi: 10.1007/s00115-010-2931-x.
- Harrison, M. J., S. P. Newman, et al. (1998). "Evidence of CNS impairment in HIV infection: clinical, neuropsychological, EEG, and MRI/MRS study." *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **65**(3): 301-7.
- Hefter, H., V. Homberg, et al. (1987). "Stability of frequency during long-term recordings of hand tremor." *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* **67**(5): 439-46.
- Hult, B., G. Chana, et al. (2008). "Neurobiology of HIV." *Int Rev Psychiatry* **20**(1): 3-13.

- Husstedt, I. W., D. Reichelt, et al. (2009). "[Highly active antiretroviral therapy of neuro-AIDS. Side effects on the nervous system and interactions]." Nervenarzt **80**(10): 1133-4, 1136-8, 1140-2.
- Janssens, W., L. Heyndrickx, et al. (1994). "Genetic and phylogenetic analysis of env subtypes G and H in central Africa." AIDS Res Hum Retroviruses **10**(7): 877-9.
- Jayadev, S., Garden G.A., et al. (2009). "Host and Viral Factors Influencing the Pathogenesis of HIV-Associated Neurocognitive Disorders" J Neuroimmune Pharmacol **4**(2):175-189
- Jetzt, A. E., H. Yu, et al. (2000). "High rate of recombination throughout the human immunodeficiency virus type 1 genome." J Virol **74**(3): 1234-40.
- Jones, M., K. Olafson, et al. (1998). "Intraventricular injection of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) tat protein causes inflammation, gliosis, apoptosis, and ventricular enlargement." J Neuropathol Exp Neurol **57**(6): 563-70.
- Kanki, P. J., K. U. Travers, et al. (1994). "Slower heterosexual spread of HIV-2 than HIV-1." Lancet **343**(8903): 943-6.
- Kato, T., A. Hirano, et al. (1987). "Neuropathology of acquired immune deficiency syndrome (AIDS) in 53 autopsy cases with particular emphasis on microglial nodules and multinucleated giant cells." Acta Neuropathol (Berl) **73**(3): 287-94.
- Kim, S., M. D. Hughes, et al. (2000). "Both serum HIV type 1 RNA levels and CD4+ lymphocyte counts predict clinical outcome in HIV type 1-infected subjects with 200 to 500 CD4+ cells per cubic millimeter. AIDS Clinical Trials Group Study 175 Virology Study Team." AIDS Res Hum Retroviruses **16**(7): 645-53.
- Kleihues, P., W. Lang, et al. (1985). "Progressive diffuse leukoencephalopathy in patients with acquired immune deficiency syndrome (AIDS)." Acta Neuropathol (Berl) **68**(4): 333-9.
- Kostrikis, L. G., E. Bagdades, et al. (1995). "Genetic analysis of human immunodeficiency virus type 1 strains from patients in Cyprus: identification of a new subtype designated subtype I." J Virol **69**(10): 6122-30.
- Lawler K., Kealeboga J. (2011) "Neurobehavioral Effects in HIV-Positive Individuals Receiving Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART) in Gaborone, Botswana" PLoS One 2011 Feb 18;6(2):e17233
- Leitner, T., A. Alaeus, et al. (1995). "Yet another subtype of HIV type 1?" AIDS Res Hum Retroviruses **11**(8): 995-7.
- Levy, J. A. (1993). "Pathogenesis of human immunodeficiency virus infection." Microbiol Rev **57**(1): 183-289.
- Liu, N. Q., A. S. Lossinsky, et al. (2002). "Human immunodeficiency virus type 1 enters brain microvascular endothelia by macropinocytosis dependent on lipid rafts and the mitogen-activated protein kinase signaling pathway." J Virol **76**(13): 6689-700.
- Loussert-Ajaka, I., M. L. Chaix, et al. (1995). "Variability of human immunodeficiency virus type 1 group O strains isolated from Cameroonian patients living in France." J Virol **69**(9): 5640-9.
- Louwagie, J., E. L. Delwart, et al. (1994). "Genetic analysis of HIV-1 isolates from Brazil reveals presence of two distinct genetic subtypes." AIDS Res Hum Retroviruses **10**(5): 561-7.
- Louwagie, J., W. Janssens, et al. (1995). "Genetic diversity of the envelope glycoprotein from human immunodeficiency virus type 1 isolates of African origin." J Virol **69**(1): 263-71.
- Luft, B. J., R. Hafner, et al. (1993). "Toxoplasmic encephalitis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. Members of the ACTG 077p/ANRS 009 Study Team." N Engl J Med **329**(14): 995-1000.
- Luo, C. C., C. Tian, et al. (1995). "HIV-1 subtype C in China." Lancet **345**(8956):

- 1051-2.
- Malessa, R., M. Agelink, et al. (1996). "Nerve conduction changes in asymptomatic HIV-1 seropositive individuals in the absence of other risk factors for neuropathy." *Electromyogr Clin Neurophysiol* **36**(1): 3-8.
- Manji, H. and R. Miller (2004). "The neurology of HIV infection." *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **75 Suppl 1**: i29-35.
- Marozsan AJ, Moore DM et al. (2005) "Differences in the fitness of two diverse wild-type human immunodeficiency virus type 1 isolates are related to the efficiency of cell binding and entry" *J Virol* **79**:7121-7134
- Mathers, B. M., L. Degenhardt, et al. (2008). "Global epidemiology of injecting drug use and HIV among people who inject drugs: a systematic review." *Lancet* **372**(9651): 1733-45.
- Mellors, J. W., A. Munoz, et al. (1997). "Plasma viral load and CD4+ lymphocytes as prognostic markers of HIV-1 infection." *Ann Intern Med* **126**(12): 946-54.
- Monno, L., G. B. Zimatore, et al. (1999). "Reduced concentrations of HIV-RNA and TNF-alpha coexist in CSF of AIDS patients with progressive multifocal leukoencephalopathy." *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **67**(3): 369-73.
- Moore, J. P., M. Thali, et al. (1993). "Immunochemical analysis of the gp120 surface glycoprotein of human immunodeficiency virus type 1: probing the structure of the C4 and V4 domains and the interaction of the C4 domain with the V3 loop." *J Virol* **67**(8): 4785-96.
- Moore P. Cilliers T. (2004) "Predicted genotypic resistance to the oval entry inhibitor, BMS-378806, among HIV-1 isolates of subtypes A to G." *AIDS* **18**:2327-2330
- Moses, A. V., F. E. Bloom, et al. (1993). "Human immunodeficiency virus infection of human brain capillary endothelial cells occurs via a CD4/galactosylceramide-independent mechanism." *Proc Natl Acad Sci U S A* **90**(22): 10474-8.
- Moss, A. R. and P. Bacchetti (1989). "Natural history of HIV infection." *Aids* **3**(2): 55-61.
- Moss, A. R., P. Bacchetti, et al. (1988). "Seropositivity for HIV and the development of AIDS or AIDS related condition: three year follow up of the San Francisco General Hospital cohort." *Br Med J (Clin Res Ed)* **296**(6624): 745-50.
- Moutouh, L., J. Corbeil, et al. (1996). "Recombination leads to the rapid emergence of HIV-1 dually resistant mutants under selective drug pressure." *Proc Natl Acad Sci U S A* **93**(12): 6106-11.
- Munoz, A., V. Carey, et al. (1988). "Predictors of decline in CD4 lymphocytes in a cohort of homosexual men infected with human immunodeficiency virus." *J Acquir Immune Defic Syndr* **1**(4): 396-404.
- Murdoch, D. M., Venter W. D. F., et al (2008). "Incidence and risk factors for the immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV patients in South Africa: a prospectiv study." *AIDS* **22**: 601-610
- Murphy, E. L., A. C. Collier, et al. (2001). "Highly active antiretroviral therapy decreases mortality and morbidity in patients with advanced HIV disease." *Ann Intern Med* **135**(1): 17-26.
- Najera, R., E. Delgado, et al. (2002). "Genetic recombination and its role in the development of the HIV-1 pandemic." *Aids* **16 Suppl 4**: S3-16.
- Nath, A., J. Geiger. (1998) "Neurobiological aspects of human immunodeficiency virus infection: neurotoxis mechanisms." *Prog Neurobiol.* **1998 Jan**;54(1):19-33.
- Nielsen, S. L., C. K. Petito, et al. (1984). "Subacute encephalitis in acquired immune deficiency syndrome: a postmortem study." *Am J Clin Pathol* **82**(6): 678-82.
- O'Brien, W. A., P. M. Hartigan, et al. (1997). "Changes in plasma HIV RNA



- levels and CD4+ lymphocyte counts predict both response to antiretroviral therapy and therapeutic failure. VA Cooperative Study Group on AIDS." *Ann Intern Med* 126(12): 939-45.
- O'Brien, W. A., P. M. Hartigan, et al. (1996). "Changes in plasma HIV-1 RNA and CD4+ lymphocyte counts and the risk of progression to AIDS. Veterans Affairs Cooperative Study Group on AIDS." *N Engl J Med* 334(7): 426-31.
- Osmanov, S., C. Pattou, et al. (2002). "Estimated global distribution and regional spread of HIV-1 genetic subtypes in the year 2000." *J Acquir Immune Defic Syndr* 29(2): 184-90.
- Padua, E., A. Jenkins, et al. (2003). "Natural variation of the nef gene in human immunodeficiency virus type 2 infections in Portugal." *J Gen Virol* 84(Pt 5): 1287-99.
- Pantaleo, G., C. Graziosi, et al. (1993). "The role of lymphoid organs in the pathogenesis of HIV infection." *Semin Immunol* 5(3): 157-63.
- Parsons T.D., Braaten A.J. (2006) "Better quality of life with neuropsychological improvement on HAART" *Health Qual Life Outcomes* 24;4:11.
- Pau, C. P., D. J. Hu, et al. (1996). "Surveillance for human immunodeficiency virus type 1 group O infections in the United States." *Transfusion* 36(5): 398-400.
- Persidsky, Y., J. Ghorpade (2001) "HIV-1 traffic: cell-free, cell-associated and other CNS activating stories" *AIDScience* Vol. 1, No. 17, Dec. 2001
- Petito, C. K., B. A. Navia, et al. (1985). "Vacuolar myelopathy pathologically resembling subacute combined degeneration in patients with the acquired immunodeficiency syndrome." *N Engl J Med* 312(14): 874-9.
- Poland, S. D., G. P. Rice, et al. (1995). "HIV-1 infection of human brain-derived microvascular endothelial cells in vitro." *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 8(5): 437-45.
- Rabkin JG, McElhiney M, (2004) "Predictors of employment of men with HIV/AIDS: a longitudinal study" *Psychosom Med.* 66(1):72-8.
- RKI (Robert Koch Institut) (2014) "Epidemiologisches Bulletin 2. Nov. 2014/ Nr. 44"
- Robbins, K. E., P. Lemey, et al. (2003). "U.S. Human immunodeficiency virus type 1 epidemic: date of origin, population history, and characterization of early strains." *J Virol* 77(11): 6359-66.
- Robertson, D. L., J. P. Anderson, et al. (2000). "HIV-1 nomenclature proposal." *Science* 288(5463): 55-6.
- Robertson K., Kopnisky K. et al. (2008)"Second assessment of NeuroAIDS in Africa" *J Neurovirol.* 14(2):87-101
- Robertson K. R., Nakasujja N. (2007) "Pattern of neuropsychological performance among HIV positive patients in Uganda" *BMC Neurology* 7:8
- Roulet, E. (1999). "Opportunistic infections of the central nervous system during HIV-1 infection (emphasis on cytomegalovirus disease)." *J Neurol* 246(4): 237-43.
- Sabin, C. A. (2002). "The changing clinical epidemiology of AIDS in the highly active antiretroviral therapy era." *Aids* 16 Suppl 4: S61-8.
- Sacktor, N. C., H. Bacellar, et al. (1996). "Psychomotor slowing in HIV infection: a predictor of dementia, AIDS and death." *J Neurovirol* 2(6): 404-10.
- Sacktor N., Nakasujja N. (2009) "HIV Subtyp D Is Associated with Dementia, Compared with Subtyp A, in Immunosuppressed Individuals at Risk of Cognitive Impairment in Kampala, Uganda" *Clin Inf Dis.* 1:49(5): 780-786
- Schmid, G. P., A. Buve, et al. (2004). "Transmission of HIV-1 infection in sub-Saharan Africa and effect of elimination of unsafe injections." *Lancet* 363(9407): 482-8.
- Sanchez-Merino, V., C. C. Herrero, et al. (2003). "Genetic analysis of culture-

- negative UNAIDS subtype C samples." *AIDS Res Hum Retroviruses* **19**(1): 49-55.
- Schellekens, P. T., M. Tersmette, et al. (1992). "Biphasic rate of CD4+ cell count decline during progression to AIDS correlates with HIV-1 phenotype." *Aids* **6**(7): 665-9.
- Schuster M.A., Collins R. (2005) "Perceived Discrimination in Clinical Care in a Nationally Representative Sample of HIV-Infected Adults Receiving Health Care" *J Gen Intern Med.* 20(9):807-13
- Sibanda, E. N., G. Stanczuk, et al. (2003). "HIV/AIDS in Central Africa: pathogenesis, immunological and medical issues." *Int Arch Allergy Immunol* **132**(3): 183-95.
- Simpson, D. M. and J. R. Berger (1996). "Neurologic manifestations of HIV infection." *Med Clin North Am* **80**(6): 1363-94.
- Singh D., Joska JA (2010) "Normative scores for a brief neuropsychological battery for the detection of HIV-associated neurocognitive disorder (HAND) among South Africans" *BMC Research Notes* 3:28
- Snider, W. D., D. M. Simpson, et al. (1983). "Neurological complications of acquired immune deficiency syndrome: analysis of 50 patients." *Ann Neurol* **14**(4): 403-18.
- Sopper, S., U. Sauer, et al. (1998). "Protective role of the virus-specific immune response for development of severe neurologic signs in simian immunodeficiency virus-infected macaques." *J Virol* **72**(12): 9940-7.
- Staehlin C., Rickenbach M. (2003) "Migrants from Sub-Saharan Africa in the Swiss HIV Cohort Study: access to antiretroviral therapy, disease progression and survival" *AIDS* 17(15)
- Sullivan P. S., Do A. N. (2000) " Human Immunodeficiency Virus (HIV) Subtype Surveillance of African-Born Persons at Risk for Group O and Group N HIV Infections in the United States" *J Inf Diseases* 181:463-9
- Tagliati, M., J. Grinnell, et al. (1999). "Peripheral nerve function in HIV infection: clinical, electrophysiologic, and laboratory findings." *Arch Neurol* **56**(1): 84-9.
- Taylor B.S., Sobieszczyk M. E. (2008) "The Challenge of HIV-1 Subtype Diversity" *N Engl J Med* 10;358(15):1590-1602
- Theys K., Snoeck J. (2012) "Decreasing population selection rates of resistance mutation K65R over time in HIV-1 patients receiving combination therapy including tenofovir" *J Antimicrob Chemother*
- Tozzi V., Balestra P. (2007) "Persistence of Neuropsychologic Deficits Despite Long Term Highly Active Antiretroviral Treatment" *JAIDS* 45(2)174-182
- Turner D, Shahar E (2009) "Prevalence of the K65R resistance reverse transcriptase mutation in different HIV-1 subtypes in Israel" *J Med Virol* 81(9):1509-12.
- UNAIDS (2014) "The Gap Report"
- UNGASS (2010) Ungass Country Progress Report Germany - Reportin period: January 2008-December 2009
- van Gorp W.G., Rabkin J.G. (2007) "Neuropsychiatric predictors of return to work in HIV/AIDS." *J Int Neuropsychol Soc.* 13(1):80-9.
- von Giesen, H. J., E. Neuen-Jacob, et al. (1997). "Diagnostic criteria and clinical procedures in HIV-1 associated progressive multifocal leukoencephalopathy." *J Neurol Sci* 147(1): 63-72.
- von Giesen, H. J., C. Antke, et al. (2000). "Potential time course of human immunodeficiency virus type 1-associated minor motor deficits: electrophysiologic and positron emission tomography findings." *Arch Neurol* **57**(11): 1601-7.
- von Giesen H.J, Haslinger B.A. (2005) "HIV Dementia Scale and Psychomotor Slowing - The Best Methods in Screening for Neuro-AIDS" *J Neuropsych Clin Neurosci* 17:2:185-191
- Yoshioka, M., P. Shapshak, et al. (1994). "Expression of HIV-1 and interleukin-6

- in lumbosacral dorsal root ganglia of patients with AIDS." Neurology **44**(6): 1120-30.
- Wainberg M.A., Brenner B.G. (2012) "The Impact of HIV Genetic Polymorphisms and Subtype Differences on the Occurrence of Resistance to Antiretroviral Drugs" Mol Biol Int 2012:256982.
- Wallace, M. R., R. B. Moss, et al. (1996). "Early clinical markers and CD4 percentage in subjects with human immunodeficiency virus infection." J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol 12(4): 358-62.
- Weniger, B. G., Y. Takebe, et al. (1994). "The molecular epidemiology of HIV in Asia." Aids **8 Suppl 2**: S13-28.
- Wong MH, Robertson K. et al. (2007) "Frequency of and risk factors for HIV dementia in an HIV clinic in sub-Saharan Africa" Neurology 68:350-5
- Wulff E.A., D.M. Simpson (1999) "Neuromuscular Complications of HIV-1 Infection." Curr Infect Dis Rep. 1999 Jun; 1(2):192-197

## Eidesstattliche Versicherung

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

Datum, Unterschrift (Katja Geißler)