

Aus der Neurologischen Klinik
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. H.-P. Hartung

Ein multifaktorieller Wahrscheinlichkeitsscore als Screeningmethode
für HAND

Dissertation

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

vorgelegt von

Alix Witsch
(2017)

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

gez.:

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Prof. Dr. med. G. Arendt

Zweitgutachter: Prof. Dr. C. Münk

Cogito ergo sum

Für Hilde und Jacques

- **Ein multifaktorieller Wahrscheinlichkeitsscore
als Screeningmethode für HAND -**

ZUSAMMENFASSUNG

Seit der letzten Dekade beschäftigen sich Kliniker und Forscher zunehmend mit Erscheinungen der HIV-Infektion, die infolge der nahezu normalen Lebenserwartung der Patienten in der cART (Kombinations-antiretrovirale Therapie)-Ära zu Tage treten – dazu gehören auch die HIV-assoziierten neurokognitiven Defizite. Bisher sind das Verständnis der Pathogenese sowie die therapeutischen Möglichkeiten eingeschränkt, dennoch existieren Möglichkeiten die Lebensqualität der betroffenen Patienten zu verbessern.

Diese Arbeit beschäftigt sich mit der Suche nach Prädiktoren für die Entwicklung neurokognitiver Defizite bei HIV-Patienten. Ein frühzeitiges Erkennen gefährdeter Patienten könnte deren Versorgung verbessern und einen Beitrag dazu leisten, die HIV-assoziierten neurokognitiven Defizite besser zu verstehen. Dazu wurde eine retrospektive Analyse anhand von 2015 Patientendaten aus der neurologischen HIV-Ambulanz des Universitätsklinikums Düsseldorf durchgeführt.

Die Patienten wurden anhand neuropsychologischer und elektrophysiologisch-motorischer Testergebnisse auf HIV-assoziierte neurokognitive Defizite (HAND) untersucht. Des Weiteren wurde ein Score etabliert, der das Risikoprofil in Bezug auf potenzielle Prädiktoren evaluierte. Die zu untersuchenden Prädiktivfaktoren wurden wie folgt festgelegt: Alter, Infektionsdauer, Viruslast, CD4-Zellnadir oder -Zellzahl sowie die Angabe subjektiv empfundener Defizite (*self-reported deficits*).

Unsere Ergebnisse legen nahe, dass neben steigendem Alter und zunehmender Infektionsdauer vor allem die Angabe von *self-reported deficits* ein sehr wichtiger und guter Prädiktivparameter für die Entwicklung von HAND ist. Sie könnten somit zukünftig für das Screening von HIV-Patienten relevant werden. Besonders Einschränkungen der Arbeitsfähigkeit lassen Rückschlüsse auf das Vorhandensein von HAND zu.

Diese Items werden mithilfe halb-standardisierter Fragebögen erhoben und können als Screening-Tests verwendet werden, um den Verdacht auf das Vorliegen von HAND zu erhärten. Eine gezielte Zuweisung von Risikopatienten in spezialisierte Zentren könnte dann die Versorgungsqualität entscheidend verbessern.

ABKÜRZUNGEN

Abb.	Abbildung
AIDS	<i>Acquired Immunodeficiency Syndrome</i>
ANI	<i>Asymptomatic Neurocognitive Impairment</i>
BRD	Bundesrepublik Deutschland
cART	<i>Combined Antiretroviral Therapy</i>
CDC	<i>Centers for Disease Control</i>
CPE	<i>CNS Penetration-Effectiveness</i>
CT	<i>Contraction Time</i> / Kontraktionszeit
DNA	<i>Deoxyribonucleic acid</i> / Desoxyribonukleinsäure
DSST	<i>Digit Symbol Substitution Test</i>
FWIT	Farbe-Wort-Interferenztest
GPT	<i>Grooved Pegboard Test</i>
HAART	<i>Highly Active Antiretroviral Therapy</i>
HAD	<i>HIV-Associated Dementia</i>
HAMD	<i>Hamilton Depression Scale</i>
HAND	<i>HIV-Associated Neurocognitive Disorder</i>
HAWIE	Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
IHDS	<i>International HIV Dementia Scale</i>
IQ	Intelligenzquotient
i.v.	intravenös
J.	Jahre
MNCD	<i>Minor Neurocognitive Disorder</i>
MRAM	<i>Most Rapid Alternating Movement</i>
MRC	<i>Most Rapid Isometric Contraction</i>

MRT	Magnetresonanztomographie
MWT-b	Mehrfachwahl-Wortschatz-Test
RKI	Robert-Koch-Institut
RNA	<i>Ribonucleic acid</i> / Ribonukleinsäure
RT	<i>Reaction Time</i> / Reaktionszeit
RWT	Regensburger Wortflüssigkeits-Test
SD	<i>Standard deviation</i> / Standardabweichung
SPM	<i>Standard Progressive Matrices</i>
SRD	<i>Self-Reported Deficits</i>
TMT-A	<i>Trail Making Test A</i>
TMT-B	<i>Trail Making Test B</i>
TPF	Tremorpeakfrequenz
UKD	Universitätsklinik Düsseldorf
vs.	<i>versus</i>
WHO	<i>World Health Organisation</i>
ZNS	Zentrales Nervensystem

Maßeinheiten

kHz	Kilohertz
µl	Mikroliter
ml	Milliliter
ms	Millisekunde
s	Sekunde
%	Prozent

INHALT

1. Einleitung	1
1.1 Geschichte und Epidemiologie der HIV-assoziierten neurologischen Erkrankungen	1
1.2 Neurologische Manifestationen bei HIV-Infektion / AIDS	2
1.3 Prädiktive Faktoren für die Entwicklung von HAND	4
1.4 Fragestellung	7
2. Material und Methoden	8
2.1 Studienpopulation	8
2.2 Patientenanamnese und IQ-Testung	10
2.2.1 Patienteninterview	10
2.2.2 MWT-b und Progressive-Matrizen-Test	11
2.3 Neuropsychologische Testbatterie	11
2.3.1 Hamilton Depression Scale (HAMD)	11
2.3.2 International HIV Dementia Scale	12
2.3.3 Regensburger Wortflüssigkeits-Test (RWT)	12
2.3.4 Digit Symbol Substitution Test	13
2.3.5 Grooved Pegboard Test (GPT)	13
2.3.6 Trail Making Tests (TMT-A und TMT-B)	14
2.3.7 Farbe-Wort-Interferenztest (FWIT)	14
2.4 Elektrophysiologisch-motorische Testbatterie	15
2.4.1 Tremorpeakfrequenz (TPF)	15
2.4.2 Messung der schnellstmöglichen alternierenden Zeigefingerbewegung (MRAM)	16
2.4.3 Messung der schnellstmöglichen isometrischen Zeigefingerextension (MRC)	16
2.5 Prädiktiver Score	18
2.6 Statistische Methoden	19
2.7 Ethikvotum	19

3. Ergebnisse	20
3.1 Scorerresultate und HAND-Anteil	20
3.2 Testfaktoren und HAND	22
3.2.1 Self-reported deficits und HAND	23
3.2.2 Infektionsdauer und HAND	24
3.2.3 Nadir / CD4-Zellzahl und HAND	26
3.2.4 Viruslast und HAND	29
3.2.5 Alter und HAND	31
3.3 Einfluss der Testfaktoren auf die Scoreentwicklung	32
3.4 Einfluss der Testdomänen auf die Scoreentwicklung	35
3.5 Häufigkeitsverteilung und Relevanz angegebener SRD	36
 4. Diskussion und Schlussfolgerungen	 40
4.1 Kritische Beurteilung von Material und Methoden	40
4.1.1 Mögliche populationsbezogene Verzerrungseffekte	40
4.1.2 Validität und Reliabilität der Messinstrumente	42
4.2 Wertigkeit des prädiktiven Scores	43
4.3 Prädiktiver Wert der einzelnen Scoreitems	44
4.4 Ausblick auf die Möglichkeiten des neurologischen Risikoscreenings von HIV-Patienten in der Zukunft	46
 Literaturverzeichnis	 47

1. EINLEITUNG

1.1 Geschichte und Epidemiologie der HIV-assoziierten neurologischen Erkrankungen

1983 konnte das Humane Immundefizienz-Virus erstmals mit der erworbenen Immunschwäche „AIDS“ (*acquired immunodeficiency syndrome*) in Verbindung gebracht werden (Barré-Sinoussi et al. 1983). Seither hat sich das Gesicht der Erkrankung stark gewandelt.

Standen vor Einführung der antiretroviralen Therapie vital bedrohliche, opportunistische Infektionen im Vordergrund, so sieht man sich heute eher mit Problemen konfrontiert, die das verlängerte Überleben der Betroffenen verursacht (Therapie, Nebenwirkungen, Alterserkrankungen).

Die vom HI-Virus primär oder sekundär ausgelösten neurologischen Erkrankungen sind dabei eines der Hauptprobleme. Man geht davon aus, dass bei bis zu 50% der HIV-Infizierten neurologische Systemmanifestationen auftreten (Bloom und Rausch 1997). Nach Einführung der HAART (*highly active antiretroviral therapy*) im Jahre 1996 konnte die Progression der HIV-Infektion deutlich gehemmt werden, die Beeinflussung der neurologischen Manifestationen durch die medikamentös-antiretrovirale Kombinationstherapie blieb allerdings hinter den Erwartungen zurück.

Anfang der 1990er Jahre lag die Prävalenz der HIV-Demenz unter Patienten mit fortgeschrittener HIV-Erkrankung und niedrigen CD4-Zellzahlen geschätzt bei 20-30% (McArthur et al. 1993). Es konnte gezeigt werden, dass die Inzidenzrate in der HAART-Ära gegenüber den Jahren vor 1996 um die Hälfte gesenkt wurde, der Anteil an neu aufgetretenen Demenzfällen in der Gruppe der Betroffenen mit CD4-Zellzahlen >200/μl jedoch zugenommen hat (Sacktor et al. 2001, Sacktor et al. 2002). Der Anteil der HIV-assoziierten Demenz an den AIDS-definierenden Erkrankungen zeigt in den letzten Jahren gerade bei höheren CD4-Zellzahlen einen deutlichen Aufwärtstrend (Dore et al. 1999, Dore et al. 2003). Des Weiteren konnte festgestellt werden, dass das Vorkommen schwerer Fälle zugunsten milder Vorstufen abnimmt (Ellis et al. 1997a, Arendt 2005).

Diese neurokognitiven Störungen stellen einen bedeutenden Risikofaktor für die Mortalität der Betroffenen dar (Ellis et al. 1997a).

Angaben der WHO und UNAIDS zufolge leiden ca. 35 Mio. Menschen weltweit an HIV/AIDS, in Deutschland waren es laut Robert-Koch-Institut Ende 2014 ca. 83.400. Die epidemiologischen Zahlen verdeutlichen die große Anzahl an betroffenen Patienten, die ein Risiko haben, neurokognitive Störungen zu entwickeln. Insbesondere bei milden Beeinträchtigungen gilt es, die besonders gefährdeten Patienten früh zu erkennen, um ihnen eine adäquate Betreuung garantieren zu können.

1.2 Neurologische Manifestationen bei HIV-Infektion/AIDS

Als Mitglied der Gruppe der Lentiviren ist das HI-Virus neurotrop und lässt sich bereits in der frühen Phase nach Infektion im ZNS nachweisen. In einem Pathogenese-Modell dienen vor allen Dingen befallene Makrophagen als „trojanische Pferde“, um das Virus über die Blut-Hirn-Schranke zu transportieren (Lipton und Gendelman 1995). Die Virusreplikation ist in den Makrophagen und in Mikrogliazellen möglich, nicht aber in Neuronen. Da das HI-Virus zu den Retroviren gehört, erfolgt eine Transkription der Virus-RNA in DNA durch die reverse Transkriptase, deren Produkt als sogenanntes Provirus in das Wirtsgenom integriert wird.

Es wird angenommen, dass das HI-Virus eine indirekte Neurotoxizität besitzt, indem es eine inflammatorische Kaskade im ZNS auslöst (Lipton und Gendelman 1995, Kaul et al. 2001). Darüberhinaus produziert das Virus über die Wirtszelle direkt neurotoxische Gene/Proteine wie tat und gp120 (Giulian et al. 1990). Der genaue Mechanismus der neuronalen Schädigung ist allerdings auch heute noch nicht gänzlich geklärt. Histologisch findet man Viruspartikel häufig in den Basalganglien und in subkortikalen Kerngebieten (Neuen-Jacob et al. 1993). Neuere MRT-Untersuchungen legen nahe, dass es bereits im Frühstadium der Infektion zur Atrophie des Kortex und zur Ventrikelerweiterung (Hydrocephalus e vacuo) kommt (Ragin et al. 2012).

Abb. 1 gibt einen Überblick über pathogenetische Mechanismen der neuronalen Schädigung im Zuge der HIV-1-Infektion:

Abb. 1: Modell zur Pathogenese neuronaler Schädigung bei HIV-1-Infektion
(modifiziert nach Kaul et al. 2005, mit freundlicher Genehmigung der Nature Publishing Group, Lizenznummer: 3414301001395)

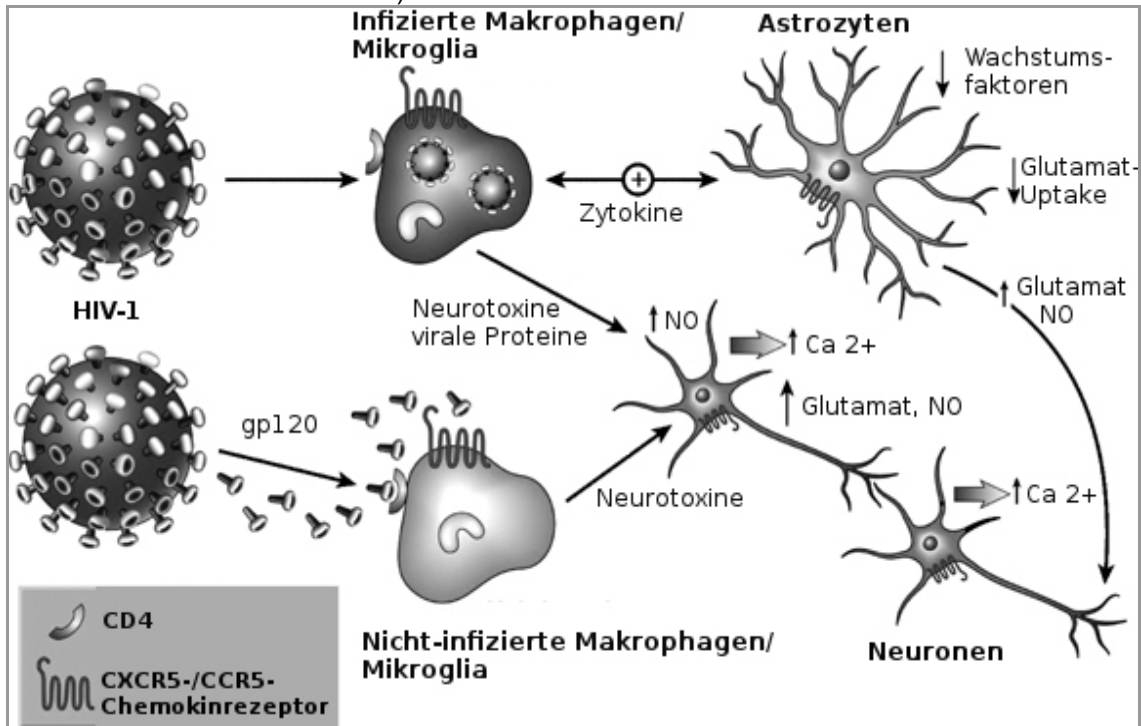


Abb. 1: Modell der Pathogenese neuronaler Schädigung bei HIV-1-Infektion; NO = Stickstoffmonoxid, Ca²⁺ = ionisiertes Kalzium

Die HIV-assoziierten neurokognitiven Störungen (bzw. *HIV-associated neurocognitive disorder* = *HAND* im englischen Sprachraum) gehören zu den primären neurologischen Systemmanifestationen bei HIV-Infizierten. Das *National Institute of Mental Health* und das *National Institute of Neurological Diseases and Stroke* gaben 2007 eine Überarbeitung der bisherigen Nosologie dieser Störungen in Auftrag. Diese klassifiziert HAND wie folgt: ANI (*asymptomatic neurocognitive impairment*), MNCD (*minor neurocognitive disorder*) und HAD (*hiv-associated dementia*). Es wurden die subklinischen Störungen in Form von ANI mit einbezogen, da Patienten ohne subjektive Alltagsbeeinträchtigungen dennoch in der neuropsychologischen Testung von der Normalleistung deutlich abweichen können (Antinori A. et al. 2007, siehe

Tabelle 1). Die von der Arbeitsgruppe Antinori et al. konzipierte diagnostische Klassifikation zeigte sich bereits der vorherigen Klassifikation der *American Academy of Neurology* überlegen (Foley et al. 2010).

Tabelle 1: **HAND-Klassifikation nach Antinori et al. (2007)**

	Vorbestehende Ursache	Delir	Erworbenes Defizit in ≥ 2 kognitiven Domänen	Beeinträchtigungen im Alltag
ANI	NEIN	NEIN	JA	NEIN
MNCD	NEIN	NEIN	JA	LEICHT
HAD	NEIN	NEIN	IMMER	SCHWER

Tabelle 1: HAND-Klassifikation nach Antinori et al. (2007); ANI = *asymptomatic neurocognitive impairment*, MNCD = *minor neurocognitive disorder*, HAD = *HIV-associated dementia*

Typisch für die HAD ist, dass sowohl motorische als auch kognitive Fähigkeiten und das emotionale Verhalten betroffen sind (Navia et al. 1986). Bereits eine geringfügige psychomotorische Verlangsamung ist ein bedeutsames Frühsymptom und prädiktiv für den Tod der Patienten (Arendt et al. 1994, Sacktor et al. 1996). Weitere Frühsymptome sind Konzentrations- und Gedächtnisstörungen. Als Werkzeuge zur Früherkennung von neurokognitiven Defiziten werden schon seit Jahren diverse Tests verwendet, um Störungen in möglichst vielen verschiedenen Domänen der Kognition und Motorik identifizieren zu können.

Seit 1987 wird in der neurologischen HIV-Ambulanz des Universitätsklinikums Düsseldorf eine solche Testbatterie angewendet, um subklinische Veränderungen bei Patienten zu detektieren und im Verlauf zu verfolgen.

1.3 Prädiktive Faktoren für die Entwicklung von HAND

Bei der Anzahl betroffener Patienten und aufgrund der weitreichenden Folgen neuropsychologischer Störungen ist es sinnvoll, prädiktive Faktoren für die Entwicklung einer HAND zu identifizieren.

Verschiedene internationale Studien haben sich mit der Prädiktivität der CD4-Zellzahl beschäftigt, da man annimmt, dass eine schlechte Abwehrlage die Virusreplikation im ZNS begünstigt. Es konnte mehrfach gezeigt werden, dass eine geringe CD4-Zellzahl als Messgröße für den Immunstatus mit einem erhöhten Risiko für eine HAD korreliert (Bouwman et al. 1998, Childs et al. 1999, Cysique et al. 2004). Vor allem waren CD4-Zellzahlen $<200/\mu\text{l}$ mit einem 3-fach erhöhten Risiko für eine HAD verbunden und damit hoch prädiktiv (Bhaskaran et al. 2008).

Allerdings haben neuere Untersuchungen die Frage aufgeworfen, ob der CD4-Zell-Nadir nicht besser als Prädiktor geeignet wäre als die aktuellen CD4-Zellzahlen (Brew 2004, Cohen et al. 2010, Heaton et al. 2011, Jernigan et al. 2011, Ellis et al. 2011). Eine hohe immunologische Vulnerabilität zu einem bestimmten Zeitpunkt während der Infektion könnte dem HI-Virus als Eintrittspforte in das ZNS dienen. Da man seit der HAART-Ära beobachtet, dass neurologische Störungen auch häufiger bei hohen aktuellen CD4-Zellzahlen auftreten, ist die Verwendung eines immunologischen Markers in Form des Nadirs wahrscheinlich die bessere Methode.

Da die Anzahl älterer HIV-Infizierter infolge der verlängerten Überlebenszeit steigt, ist es auch interessant, ob das Alter an sich als Prädiktor für HAND verwertbar ist, weil es die Vulnerabilität gegenüber HIV-induzierten Effekten erhöht. Eine andere Hypothese wäre, dass das Alter eine Scheinkorrelation mit HAND aufweist, da die nicht durch HIV verursachten neurologischen Störungen im hohen Lebensalter häufiger werden. Die Studienlage ist hier recht heterogen: Einige Forschungsgruppen sahen signifikante Zusammenhänge zwischen zunehmendem Alter und HAND-Prävalenz (Janssen et al. 1992, Cherner et al. 2004, Tozzi et al. 2005), eine Studie ergab eine Risikoerhöhung um 14% pro 5-Jahresintervall (Chiesi et al. 1996). Gerade die Altersgruppe > 50 Jahre schien einem höheren Risiko ausgesetzt zu sein (Becker et al. 2004). Andere Studien konnten diese Ergebnisse nicht bestätigen, da lediglich Alter bzw. Serostatus unabhängig voneinander mit den neuropsychologischen Testergebnissen korrelierten, es aber keinen signifikanten interaktiven Zusammenhang gab (van Gorp et al. 1994, Kissel et al. 2005, Cysique et al. 2011).

Des Weiteren wurde neben dem Alter auch die Vorhersagekraft der Infektionsdauer untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass das Risiko eine HAD zu entwickeln, ca. 10

Jahre nach der Serokonversion um 48% steigt (Bhaskaran et al. 2008). Andere Ergebnisse unterstützen diese Hypothese, indem sie einen signifikanten Zusammenhang zwischen Infektionsdauer und schlechteren neuropsychologischen Testresultaten bzw. Hirnatrophie belegen (Cohen et al. 2010, Moore et al. 2011a).

Zu beleuchten wäre außerdem die Relevanz der von Patienten geäußerten Beeinträchtigungen. Diese sogenannten *self-reported deficits* (SRD) sind scheinbar vor allem bei motorischen Defiziten ein signifikanter Indikator für HAND. Bei kognitiven Beeinträchtigungen wurde häufig eine Diskrepanz zwischen tatsächlichen und empfundenen Defiziten beobachtet. Hierbei scheint eine depressive Stimmungslage eine Rolle zu spielen, da sie das Beeinträchtigungsgefühl steigert (van Gorp et al. 1991, Wilkins et al. 1991, Moore et al. 1997). Andere Gruppen konnten aber dennoch einen Zusammenhang zwischen angegebenen und tatsächlichen Defiziten ermitteln (Stern et al. 1991, Mapou et al. 1993, Beason-Hazen et al. 1994). Blackstone et al. veröffentlichten 2012 eine Studie, in der den SRD eine Sensitivität von 90% in der Abgrenzung von ANI/MNCD gegenüber der HAD bescheinigt wird. Insgesamt ist die Datenlage in diesem Punkt sehr heterogen, was unter anderem daran liegen könnte, dass die vorliegenden Studien verschiedene Fragebögen verwendeten, um SRD zu ermitteln und unterschiedliche Anteile an depressiven Patienten in ihrer Studienpopulation hatten.

Auch andere Risikofaktoren sind mit unterschiedlichem Erfolg untersucht worden. Das weibliche Geschlecht schien bei einigen Studien mit höherem Risiko für HAND und einer schnelleren Progression neurokognitiver Defizite assoziiert zu sein (Chiesi et al. 1996, Liu et al. 1996, Stern et al. 2001). Diese Ergebnisse konnten allerdings in anderen Studien nicht reproduziert werden. Eine höhere Viruslast gilt auch als potentieller Risikofaktor (Ellis et al. 1997b, Childs et al. 1999), allerdings liegt die Prävalenz von HAND unter Patienten mit langanhaltender Virussuppression dennoch bei ca. 70% (Simioni et al. 2010). Neben den virologischen bzw. immunologischen Markern ist eine genetische Disposition zu diskutieren. In 2011 wurde eine Untersuchung publiziert, in der eine familiäre Häufung von Demenzerkrankungen mit der Entwicklung einer HAND bei HIV-Infizierten zusammenhing (Moore et al. 2011b). Auch der prämorbid IQ, der Bildungsstand und die soziale Herkunft spielen eine Rolle (Farinpour et al.

2003). Es wurde postuliert, dass eventuell eine „zerebrale Reservekapazität“ bei sehr intelligenten und gebildeten Individuen als Schutzfaktor gegen die Entwicklung und Progression von HAND existiert (Satz et al. 2011).

Aus pharmakologischer Sicht befassten sich Studien mit der Frage, ob die Auswahl der antiretroviralen Medikamente einen Effekt auf die HIV-Replikation im ZNS hat. Hierfür wurde der CPE-Rang (*cns penetration-effectiveness rank*) verwendet, der jedes Medikament entsprechend seiner Liquor-Gängigkeit bewertet. Hier konnte gezeigt werden, dass Kombinationstherapien mit niedrigen Rängen, also schlechter Liquor-Gängigkeit, mit einer höheren Liquor-Viruslast einhergingen (Letendre et al. 2008). Ein höherer Rang konnte allerdings erst bei der Einnahme von mehr als 3 Medikamenten signifikant mit einer besseren neuropsychologischen Testleistung korreliert werden (Smurzynski et al. 2011), wobei die Studienlage hier nicht eindeutig ist. Nach diesem Ansatz könnten auch Art und Anzahl der verwendeten Medikamente für die Entwicklung von HAND eine Rolle spielen.

1.4 Fragestellung

Die vorliegende Arbeit soll die in der Literatur als prädiktiv exponierten Faktoren für die Entwicklung von HIV-assoziierten neurokognitiven Störungen auf die behauptete Prädiktivität hin prüfen.

Es soll ein für HAND prädiktiver Score resultieren. Da die Identifizierung von Prädiktoren das Ziel haben sollte, eine bessere Betreuung der Patienten im fachärztlichen, aber auch hausärztlichen, Kontext zu bewirken, sollten die Risikofaktoren leicht, schnell und standardisierbar zu erheben sein. Somit konzentriert sich diese Arbeit auf die Untersuchung des CD4-Zell-Nadirs, der Plasmaviruslast, des Alters, der Infektionsdauer und der *Self-reported deficits*.

2. MATERIAL UND METHODEN

2.1 Studienpopulation

In der neurologischen Klinik der Universität Düsseldorf (UKD) werden seit 1987 in der neurologischen HIV-Ambulanz Patienten in regelmäßigen Abständen neuropsychologisch untersucht. Aus dieser stetig wachsenden Kohorte von HIV-Infizierten wurde die Studienpopulation dieser Untersuchung gebildet. Im Juni 2012 waren 4250 Patienten im Betreuungsprogramm der HIV-Ambulanz.

Es konnten nur die Daten von 2015 Patienten für die Untersuchung verwendet werden, da alle übrigen nicht die notwendigen Angaben gemacht beziehungsweise keine Zustimmung zur Verwendung der Daten erteilt hatten.

Die Charakteristika der Studienpopulation sind in Tabelle 2 dargestellt:

Tabelle 2: **Studienpopulation**

Eigenschaft	Anteil / Anzahl von n = 2.015
Geschlecht:	
männlich	77,1% (n= 1.553)
weiblich	22,9% (n= 462)
Alter bei Erstvorstellung:	
Mittelwert ($\pm$ SD) in Jahren	38,9 ($\pm$ 24,2)
Infektionsdauer bei Erstvorstellung:	
Mittelwert ($\pm$ SD) in Monaten	59,7 ($\pm$ 61,2)
Infektionsweg / Risikogruppe:	
Homosexualität	60,2% (n= 1.214)
Bisexualität	3,6% (n= 72)
Heterosexualität	29,6% (n= 596)
i.v.-Drogenabusus	4,9% (n= 99)
Hämophilie	1,1% (n= 22)
Andere	0,6% (n= 12)
CDC-Stadium bei Erstvorstellung:	
A1	15,6% (n= 314)
A2	19,3% (n= 388)
A3	9,0% (n= 181)
B1	3,0% (n= 60)
B2	11,4% (n= 229)
B3	12,7% (n= 256)
C1	0,4% (n= 9)
C2	3,1% (n= 62)
C3	25,5% (n= 513)
Nicht eindeutig zugeordnet	0,1% (n= 3)
Therapie bei Erstvorstellung:	
HAART	65,9% (n= 1.328)
keine HAART	34,1% (n= 687)

Tabelle 2: Studienpopulation; SD = Standardabweichung, CDC = Centers for Disease Control, HAART = *highly active antiretroviral therapy*

2.2 Patientenanamnese und IQ-Testung

2.2.1 Patienteninterview

Die Patienten der HIV-Ambulanz werden von ihren HIV-Schwerpunktärzten mit dem Ziel HIV-spezifischer fachärztlicher Betreuung in den Bereichen Neurologie/Psychiatrie überwiesen. Sie kommen in der Regel im halbjährlichen bzw. jährlichen Rhythmus zur Wiedervorstellung. An diesen Terminen fand ein halbstündiges Gespräch mit der Leiterin der HIV-Ambulanz Fr. Prof. Dr. Arendt statt. Im Rahmen der Gespräche wurden in einem halbstandardisierten Interview SRD erfragt und dokumentiert, ggf. bei der Wiedervorstellung aktualisiert (siehe Abb. 2).

Abbildung 2: **Fragen des halbstandardisierten Interviews zu SRD**

Fragenblock 1		
Bemerken Sie seit mehr als drei Monaten Konzentrationsdefizite bei der Arbeit oder im Alltag?	JA	NEIN
Fühlen Sie sich seit mehr als drei Monaten ohne offensichtlichen Grund (Änderung Ihrer Lebensumstände) deprimiert?	JA	NEIN
Sind Sie trotz Nachtschlafs tagsüber müde?	JA	NEIN
Haben Sie seit mehr als drei Monaten Ein- und/oder Durchschlafstörungen?	JA	NEIN
Fragenblock 2		
Äußern Freunde oder Verwandte spontan, Sie hätten sich in ihrem Wesen verändert?	JA	NEIN
Sind Sie in den letzten 12 Monaten ohne physisch krank zu sein, Ihrer Arbeit fern geblieben (Gefühl: „Ich kann nicht mehr“)?	JA	NEIN

Abbildung 2: Fragen des halbstandardisierten Interviews zu SRD

Die entsprechende Einverständniserklärung zur Verwendung der Daten wurde im Erstgespräch eingeholt.

2.2.2 MWT-b und Progressive-Matrizen-Test

Beide standardisierten Testverfahren wurden bei der Erstuntersuchung durchgeführt. Der Mehrfachwahl-Wortschatz-Test (MWT-b) eignet sich dazu, die prämorbid verbale Intelligenz zu untersuchen (Lehrl et al. 1995). Formal besteht der Test aus 37 Aufgaben, in denen jeweils 5 Worte aufgeführt sind (1 existierendes Wort und 4 „non-sense“-Worte). Hier soll das korrekte Wort gekennzeichnet werden. Der Schwierigkeitsgrad nimmt zu. Der Rohwert an erreichten Punkten wird dann in einen IQ-Wert umgerechnet. Der Vorteil dieses Tests liegt in seiner schnellen Durchführbarkeit und seinem einfachen Aufbau. Des Weiteren wird er durch aktuelle Leistungsdefizite des Probanden kaum beeinflusst.

Der Standard-Progressive-Matrizen-Test (SPM) nach Raven prüft die non-verbale Intelligenz und bewertet deduktive bzw. reproduktive Fähigkeiten anhand von graphischen Mustern, die verstanden und ergänzt werden müssen. Der Test beinhaltet 5 Sätze mit je 12 Aufgaben; innerhalb eines Satzes nimmt die Aufgabenschwierigkeit zu. Der Punkterohwert wird in einen altersabhängigen Prozentrang transformiert, der in den zugehörigen IQ-Wert umgerechnet wird. Seine Durchführung und Ergebnisse sind weitgehend unabhängig von kultureller Herkunft, Sprache und Alter (Raven 2000).

2.3 Neuropsychologische Testbatterie

Die folgenden standardisierten Tests kamen in der neuropsychologischen Untersuchung der Patienten zur Anwendung, um den Grad der neurologischen Affektion durch das HI-Virus zu bestimmen. Die Testung erfolgte durch die wissenschaftlichen Mitarbeiter der neurologischen HIV-Ambulanz des UKD.

2.3.1 Hamilton Depression Scale (HAMD)

Die Hamilton-Skala ist ein Instrument zur Detektierung depressiver Symptome und beinhaltet 21 Items, die in einem Patienteninterview bearbeitet werden (Hamilton

1960). Die Schwere abgefragter Einzelsymptome wird auf einer Punkteskala von 0 – 2 oder 0 – 4 ausgedrückt, der resultierende Score gibt den Grad der Depression an.

2.3.2 International HIV Dementia Scale (IHDS)

Um neurokognitive Defizite zu identifizieren wurde die *HIV-Dementia-Scale* als Screening-Instrument genutzt. Wir verwendeten die modifizierte Version der IHDS, die 3 verschiedene Aufgaben umfasst (Sacktor et al. 2005). Geprüft wurden die Bereiche Gedächtnis (Wiederholen von 4 Begriffen nach 2 Minuten), Motorik (alternierendes Klopfen des Daumens und Zeigefingers der nicht-dominanten Hand) und Psychomotorik (alternierende Handbewegung der nicht-dominanten Hand in 10 s).

Beim motorischen Anteil wurden die Versuchspersonen gebeten, mit ausgestrecktem Daumen und Zeigefinger so schnell wie möglich abwechselnd auf die Tischplatte zu klopfen. Beim psychomotorischen Anteil sollten sie nacheinander mit der Hand eine Faust bilden, sie dann flach auf den Tisch legen und anschließend senkrecht zur Tischplatte aufstellen. Vorher durften die Probanden diese Sequenz 2-mal üben. Hier wurde mittels Stoppuhr die Zeit gemessen und die Anzahl an Bewegungsabfolgen gezählt, die in 5 bzw. 10 s bewerkstelligt wurden. Beim Wiederholen der Begriffe konnte ggf. eine Hilfestellung gegeben werden. Wurde das Wort daraufhin wiederholt, gab es einen halben Punkt Abzug. Für jede Aufgabe gibt es maximal 4 Punkte (korrektes Wiederholen aller 4 Begriffe, 15 Klopfbewegungen in 5 s, 4 Sequenzen in 10 s), sodass ein maximales Resultat von 12 Punkten zu erreichen ist.

2.3.3 Regensburger Wortflüssigkeitstest (RWT)

Zur Überprüfung der formallexikalischen und semantisch-kategoriellen Wortflüssigkeit wurden die folgenden beiden Untertests des RWT angewandt (Aschenbrenner et al. 2000):

Beim S-Wörter-Test sollen die Probanden in 2 Minuten so viele Worte nennen, die mit einem „S“ beginnen, wie ihnen einfallen. Ausgenommen waren Eigennamen. Der

Vornamen-Test hat dieselbe Zeitvorgabe, der Proband soll hier so viele Vornamen nennen wie möglich. Die Auswertung erfolgte mittels altersabhängiger Prozentrangtabellen.

2.3.4 Digit Symbol Substitution Test (DSST)

Der Zahlen-Symbol-Test oder *Digit Symbol Substitution Test* (Wechsler 1944) ist ein Subtest des Hamburg-Wechsler-Intelligenztests für Erwachsene (HAWIE).

Hier sollen die Probanden einer Legende entsprechend den Zahlen 1 bis 9 das zugehörige Symbol zuordnen. Auf den ersten 7 Feldern wird die Zuordnung geübt, anschließend hat die Versuchsperson 90 Sekunden Zeit, die restlichen Felder nacheinander auszufüllen. Maximal können 93 Felder ausgefüllt und ebenso viele Punkte erreicht werden. Die Auswertung erfolgte mittels altersabhängiger Prozenträge.

2.3.5 Grooved Pegboard Test (GPT)

Anhand des *Grooved Pegboard*-Tests lässt sich die visuell-motorische Koordination des Probanden prüfen. Es konnte gezeigt werden, dass ein Zusammenhang zwischen Testresultaten und dem Grad der Hirnschädigung bei HIV-Infizierten besteht (Hestad et al. 1993).

25 Metallstifte sollen in ein Lochbrett gesteckt werden, wobei die Stifte eine Schlüsselform aufweisen und demnach richtig gedreht werden müssen, damit sie in die Löcher passen. Ein Durchgang wurde mit der dominanten und einer mit der nicht-dominanten Hand durchgeführt, wobei der Proband die jeweils andere Hand nicht benutzen durfte. Die Zeit wurde mittels Stoppuhr gemessen und das Ergebnis entsprechend einer altersabhängigen Standardabweichungstabelle ausgewertet.

2.3.6 Trail Making Tests (TMT-A und TMT-B)

Beide *Trail Making*-Tests dienen der Überprüfung von Aufmerksamkeit und kognitiver Bearbeitungsgeschwindigkeit. Der Teil B prüft darüber hinaus die mentale Flexibilität und höhere kognitive Funktionen (Bowie et al. 2006). Auch diese Tests lassen Rückschlüsse auf potentielle Hirnschäden zu (Reitan 1955).

In Teil A soll der Proband auf einem Blatt die eingekreisten und ungeordneten Zahlen 1 bis 25 verbinden, ohne dass sich die Linien kreuzen. In Teil B sind Zahlen und Buchstaben abwechselnd zu verbinden (1A, 2B, etc.). Beide Tests konnten vorher anhand kurzer Beispielreihen geübt werden. Die gemessene Zeit, die zur Vollendung des Tests benötigt wurde, wurde anhand altersabhängiger Prozentrangtabellen ausgewertet.

2.3.7 Farbe-Wort-Interferenztest (FWIT)

Schließlich wurde der Farbe-Wort-Interferenztest oder *Stroop Color-Word-Test* angewandt (Stroop 1935, Bäuml 1985). Das Testmaterial besteht aus 3 Bögen mit je 72 Feldern (in 3 Spalten mit jeweils 24 Feldern): Auf dem ersten Bogen sind Farbworte in schwarz gedruckt (ROT, GRÜN etc.), auf dem zweiten befinden sich 72 Farbfelder und auf dem dritten sind die Farbworte in einer von dem Wort abweichenden Farbe gedruckt (z.B. ROT in blauer Schrift). Der Proband soll die Worte bzw. Farben auf den Bögen so schnell wie möglich spaltenweise vorlesen. Beim dritten Bogen gilt es, die Druckfarbe des Wortes und nicht die gelesene Bedeutung wiederzugeben. Die verwendeten Farben und Farbworte sind ROT, GELB, BLAU und GRÜN in zufälliger Reihenfolge. Es wurden 3 Durchgänge dieses Tests vorgenommen und die Zeit, die der Patient benötigte, gemessen. Anschließend wurde der Durchschnittswert aller 3 Durchgänge pro Bogen gebildet. Die für den ersten bzw. zweiten Bogen benötigte Zeit in s wurde logarithmiert und in Erwartungswerte für den zweiten bzw. dritten Bogen umgewandelt. Ein entsprechender Differenzwert (tatsächlicher Wert – Erwartungswert) wurde ermittelt und anhand eines Normbereichs bewertet.

Das Ergebnis des FWIT ist ein Maß für die Aufmerksamkeit, Konzentration,

Verarbeitungsgeschwindigkeit und Belastungsfähigkeit des Probanden in Bezug auf seine Fähigkeit, automatische Impulse zu hemmen. Der „*Stroop-Effekt*“ besagt, dass die Bearbeitungsgeschwindigkeit beim Lesen von Worten schneller ist als bei der Benennung von Farben (Treisman und Fearnley 1969). Daher erfordert das erfolgreiche Absolvieren des dritten Testbogens die Inhibition des automatisierten Leseprozesses zu Gunsten der Konzentration auf Farbwahrnehmung und -wiedergabe (Polk et al. 2008).

2.4 Elektrophysiologisch-motorische Testbatterie

Im Zuge der ZNS-Beteiligung bei der HIV-Infektion werden auch die Basalganglien geschädigt, was zu motorischen Defiziten führt. Diese lassen sich mit Hilfe elektrophysiologischer Tests diagnostizieren, selbst wenn sie nur geringfügiger Ausprägung sind und sich in der Bildgebung noch keine Läsionskorrelate zeigen (Arendt et al. 1990, Arendt et al. 1994). Der Vorteil der elektrophysiologischen Untersuchung besteht darin, dass die Ergebnisse nicht von der Intelligenz des Probanden, dem Vorhandensein einer Depression, einer peripheren Neuropathie oder durch i.v.-Drogengebrauch beeinflusst werden (von Giesen et al. 1994, von Giesen et al. 2001, von Giesen et al. 2002, von Giesen et al. 2005). Auch bei anderen Erkrankungen mit Beteiligung der Basalganglien wie Morbus Parkinson, Morbus Wilson und Chorea Huntington lassen sich entsprechende Veränderungen früh detektieren (Hefter et al. 1987, Hefter et al. 1993).

Die Testbatterie bestand aus den drei folgenden Untersuchungen:

2.4.1 Tremorpeakfrequenz / Tremor Peak Frequency (TPF)

Ein Leichtgewicht-Akzelerometer wurde zunächst auf dem linken, dann auf dem rechten Zeigefingernagel der Versuchsperson angebracht. Diese sollte daraufhin die Hand ausstrecken und den Arm für eine Dauer von 25 Sekunden in horizontaler Position mit komplett proniertem Unterarm halten.

Für die Analyse wurde der registrierte Zeitraum in 8 gleich lange Segmente unterteilt,

deren Spektralanalyse mit einer automatisierten Fourier-Transformation erfolgte. Die resultierenden Frequenzspekren wurden anschließend gemittelt und die dominierende Frequenz als Tremorpeakfrequenz definiert.

2.4.2 Messung der schnellstmöglichen alternierenden Zeigefingerbewegung / *Most rapid alternating movement* (MRAM)

Die oben beschriebene Fixierung des Akzelerometers wurde beibehalten, die Signalverstärkung hingegen um den Faktor 100 reduziert. Der Proband wurde nun gebeten, seinen Unterarm auf eine Unterlage zu legen und den Zeigefinger im Metacarpophalangeal-Gelenk so schnell wie möglich alternierend zu strecken und zu beugen. Diese Bewegung sollte über einen Zeitraum von 34 Sekunden fortgeführt werden.

Der registrierte Zeitraum wurde in 16 Abschnitte unterteilt und eine Spektralanalyse der entstandenen Segmente durchgeführt. Die dominante Peakfrequenz der 16 Spektren wurde hier als MRAM bezeichnet. Üblicherweise erreichen die Probanden in den ersten Sekunden des aufgenommenen Zeitraums die maximale Rate an Bewegungsabfolgen und können diese Rate nur einige Sekunden halten.

2.4.3 Messung der schnellstmöglichen isometrischen Zeigefingerextension / *Most rapid isometric contraction* (MRC)

Für diese Untersuchung wurde ein bidirektionaler Kraftsensor verwendet, der mit einem im Durchmesser anpassbaren Ring verbunden ist. Der Proband sollte zunächst seinen rechten, dann den linken Zeigefinger bis zum proximalen Fingermittelgelenk in den Ring stecken; der Durchmesser wurde so angepasst, dass der Finger leicht fixiert ist. Daraufhin wurden dem Probanden Kopfhörer aufgesetzt, über die er in unregelmäßiger Abfolge 50 ms dauernde Töne hörte. Er wurde instruiert, bei jedem Ton so schnell wie möglich den Zeigefinger zu extendieren. Mit dem ersten Ton begann die Datenaufzeichnung, die insgesamt über einen Zeitraum von einer Minute durchgeführt und mit einer Signalfrequenz von 1 kHz aufgezeichnet wurde.

Für jede Kontraktion wurde anhand der Aufzeichnung die „Reaktionszeit“ (RT) zwischen Ton- und Kontraktionsbeginn sowie die „Kontraktionszeit“ (CT) zwischen Tonbeginn und Extensionsmaximum analysiert.

Alle durchgeführten Tests zur Analyse des neurokognitiven Status' der untersuchten Patientenkohorte sind in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3: **Testbatterie**

Test	Untersuchte Domäne
Intelligenztests:	
↗ MWT-b	Prämorbid verbale Intelligenz
↗ Progressive-Matrizen-Test (Raven)	Aktuelle non-verbale Intelligenz
Neuropsychologische Tests:	
↗ Hamilton Depression Scale	Vorhandensein depressiver Symptome / SRD
↗ IHDS	Gedächtnis / Motorik / Psychomotorik
↗ RWT	
↗ S-Wörter-Test	Formallexikalische Wortflüssigkeit
↗ Vornamen-Test	Semantisch-kategoriale Wortflüssigkeit
↗ DSST	Aufmerksamkeit / Psychomotorische Geschwindigkeit
↗ Grooved Pegboard Test	Visuell-motorische Koordination
↗ TMT	
↗ Teil A	Aufmerksamkeit / Bearbeitungsgeschwindigkeit
↗ Teil B	Aufmerksamkeit / kognitive Flexibilität
↗ FWIT	Aufmerksamkeit / Konzentration
Elektrophysiologisch-motorische Tests	
↗ TPF	Posturale Tremoranalyse
↗ MRAM	Schnelligkeit willkürlicher Zeigefingerextension
↗ MRC	Reaktionszeit / Kontraktionszeit

Tabelle 3: Testbatterie; MWT-b = Mehrfachwahl-Wortschatz-Test, IHDS = *International HIV Dementia Scale*, RWT = Regensburger Wortflüssigkeitstest, DSST = *Digit Symbol Substitution Test*, TMT = *Trail Making Test*, FWIT = Farbe-Wort-Interferenztest, TPF = *Tremor Peak Frequency*, MRAM = *Most rapid alternating movement*, MRC = *Most rapid isometric contraction*

2.5 Prädiktiver Score

Um die potenziell prädiktiven Faktoren SRD, Viruslast, CD4-Zellzahl, CD4-Zell-Nadir, Alter und Infektionsdauer bewerten zu können, wurde ein Score erstellt, der in Tabelle 4 dargestellt ist:

Tabelle 4: **Score**

Prädiktiver Faktor	Scorewert
Self-reported deficits:	
☞ NEIN	0
☞ JA	1
Plasmaviruslast:	
☞ unter der Nachweisgrenze	0
☞ 2 – 10.000 Kopien / ml	1
☞ 10.000 – 50.000 Kopien / ml	2
☞ 50.000 und mehr Kopien / ml	3
CD4-Zell-Nadir:	
☞ 500 und mehr / μ l	1
☞ 250 – 500 / μ l	2
☞ 0 – 250 / μ l	3
CD4-Zellen (nur, wenn Nadir nicht bekannt):	
☞ 500 und mehr / μ l	1
☞ 250 – 500 / μ l	2
☞ 0 – 250 / μ l	3
Alter:	
☞ Bis 25 Jahre	1
☞ 25 – 50 Jahre	2
☞ 50 Jahre und älter	3
Infektionsdauer:	
☞ 0 – 1 Jahr	1
☞ 1 – 5 Jahre	2
☞ 5 Jahre und länger	3

Tabelle 4: Score; /ml = pro Milliliter, / μ l = pro Mikroliter

Der Wertebereich des Scores liegt zwischen 4 und 16. Die CD4-Zellzahl wurde

lediglich herangezogen, wenn der Zell-Nadir des Patienten nicht bekannt war. Ein Scoreergebnis ≥ 7 wurde als erhöhtes HAND-Risiko gewertet.

2.6 Statistische Methoden

Die statistische Aufarbeitung erfolgte für deskriptive Statistiken mittels Prozentanalysen. Hierbei wurde die Software Microsoft Excel 2013 verwendet.

Um signifikante Zusammenhänge darzustellen, wurde die IBM-Software SPSS Statistics 20 benutzt. Es wurden Mittelwerts- und Regressionsanalysen durchgeführt. Ein p-Wert von $\leq 0,05$ wurde als signifikant gewertet.

2.7 Ethikvotum

Das Aktenzeichen, das von der Ethikkommission der Heinrich-Heine-Universität im Rahmen der ethischen und rechtlichen Beratung zur Verwendung von Patientendaten vergeben wurde, lautet 3666.

3. ERGEBNISSE

3.1 Scorerresultate und HAND-Anteil

Der Zusammenhang zwischen Scoreergebnissen und dem Anteil an Patienten mit bzw. ohne neurokognitive Defiziten ist in Abb. 3 dargestellt. Hierfür wurde der Score in zwei Kategorien aufgeteilt: niedrige Scores (Punktebereich <7) und hohe Scores (Punktebereich ≥ 7). HIV-assoziierte neurokognitive Defizite (HAND) waren definiert als ANI, MNCD und HAD.

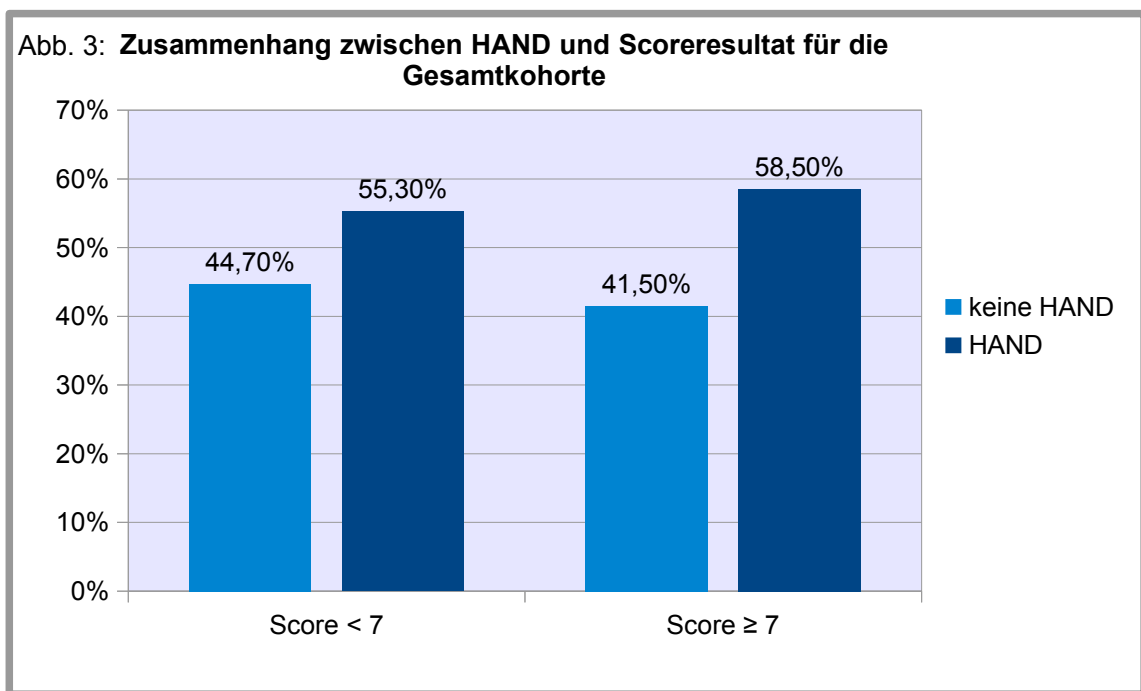


Abb. 3: Zusammenhang zwischen HAND und Scorerresultat für die Gesamtkohorte; HAND = *HIV-associated neurocognitive disorder*

In der Gesamtkohorte lag bei 58,5% der Patienten mit Scorewerten ≥ 7 HAND vor. In 41,5% der Fälle fand sich ein Scoreergebnis von mehr als 7 Punkten ohne Vorliegen von HAND (Falsch-Positive). In der Gruppe der Individuen mit einem Scorerresultat < 7 Punkte hatten 44,7% keine HAND und 55,3% HAND (Falsch-Negative).

Unter Berücksichtigung der Therapieform (cART vs. keine cART) ergab sich für die

Assoziation von Score und HAND-Anteil folgendes (Abb. 4 und 5):

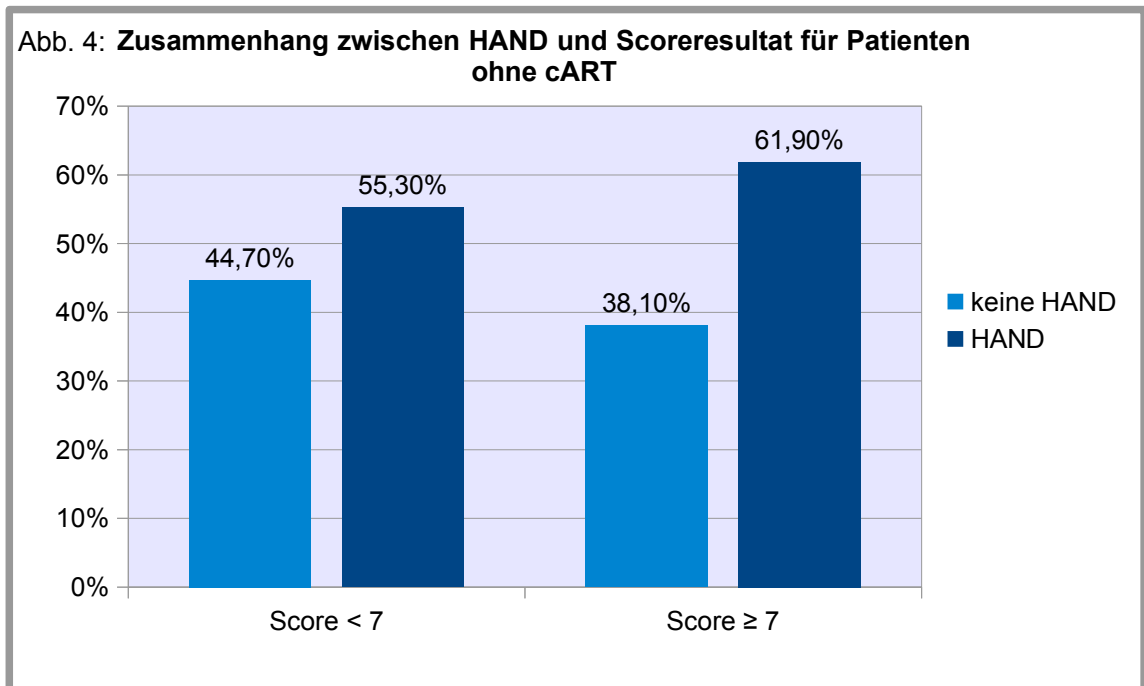


Abb. 4: Zusammenhang zwischen HAND und Scoreresultat für Patienten ohne cART; HAND = *HIV-associated neurocognitive disorder*, cART = *combined antiretroviral therapy*

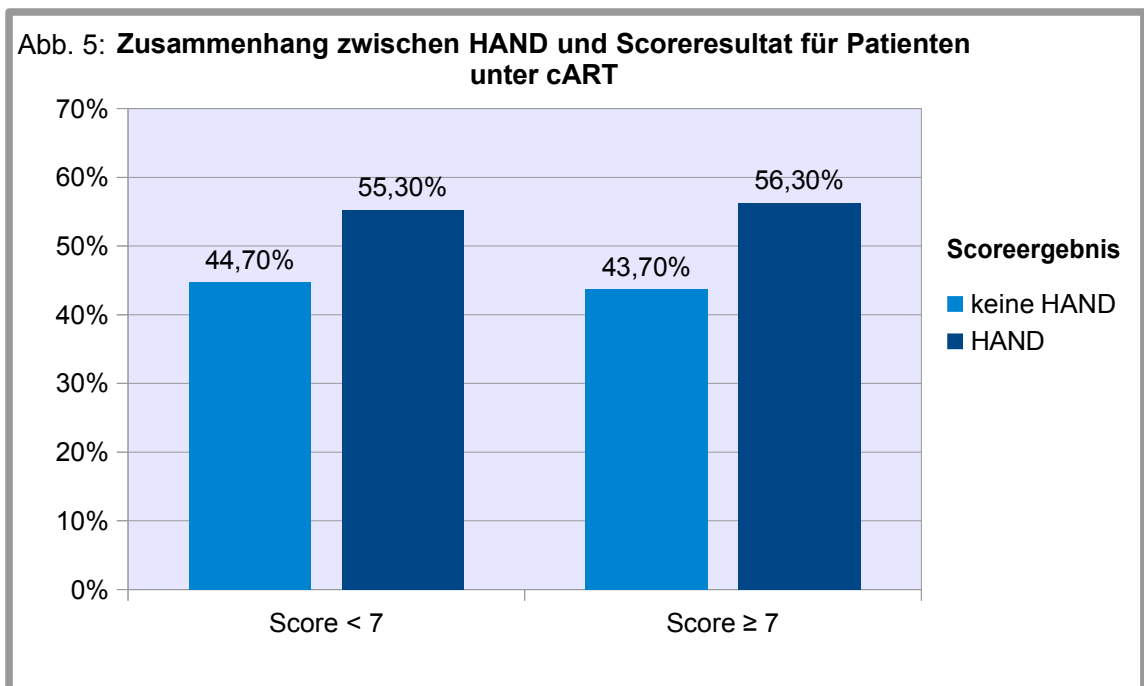


Abb. 5: Zusammenhang zwischen HAND und Scoreresultat für Patienten unter cART; HAND = *HIV-associated neurocognitive disorder*, cART = *combined antiretroviral therapy*

Bei Patienten ohne hochaktive antiretrovirale Therapie zeigte ein Score ≥ 7 in 61,9% eine Assoziation mit HAND; in 38,1% der Fälle wurde dieser Score ohne Vorliegen einer HIV-assoziierten neurokognitiven Störung erreicht. Als richtig-negativ wurden 44,7% der Patienten durch einen Score < 7 klassifiziert (vs. 55,3% Falsch-Negative).

In der Gruppe der Patienten unter cART hing der Score ≥ 7 in 56,3% mit HAND zusammen (vs. 43,7% Falsch-Positive); bei Scorewerten < 7 lagen zu 44,7% keine HAND vor (vs. 55,3% Falsch-Negative).

Betrachtet man die absoluten Zahlen für die Gesamtkohorte, ergibt sich eine Sensitivität von knapp 63% und eine Spezifität von etwa 40%. Der positive prädiktive Wert des Scores beträgt ca. 59%.

In Tabelle 5 ist die zugehörige Vierfeldertafel dargestellt:

Tabelle 5: **Vierfeldertafel**

	HAND	Keine HAND
Score ≥ 7	n = 724	n = 513
Score < 7	n = 430	n = 348

Tabelle 5: Vierfeldertafel; HAND = *HIV-associated neurocognitive disorder*

3.2 Testfaktoren und HAND

Um Unterschiede in Bezug auf Gewicht und Aussagekraft der einzelnen Testfaktoren zu erkennen, schlüsselten wir diese (Infektionsdauer, *self-reported deficits*, CD4-Zellzahl/-Nadir, Alter und Viruslast) nach ihren Zusammenhängen mit dem Auftreten und der Häufigkeit von HAND auf. Im Weiteren wurde der jeweilige prädiktive Wert der einzelnen Faktoren geprüft, indem deren Einfluss auf die Scoreentwicklung analysiert wurde.

3.2.1 Self-reported deficits und HAND

Im Folgenden wurde der Zusammenhang zwischen SRD und prozentualen Anteil an Patienten mit HAND geprüft. In Abb. 6 ist dies graphisch dargestellt.

Die Angabe von SRD korrelierte in 76,7% der Fälle mit dem Vorliegen von HAND (vs. 23,3% ohne HAND). Bei den Patienten, die keine SRD angaben, lag in 55,0% dennoch ein neurokognitives Defizit vor (vs. 45,0% ohne HAND). Damit war die Prävalenz von HAND bei Angabe von SRD etwa 1,4-fach höher als bei Patienten ohne subjektiv empfundene Einschränkungen.

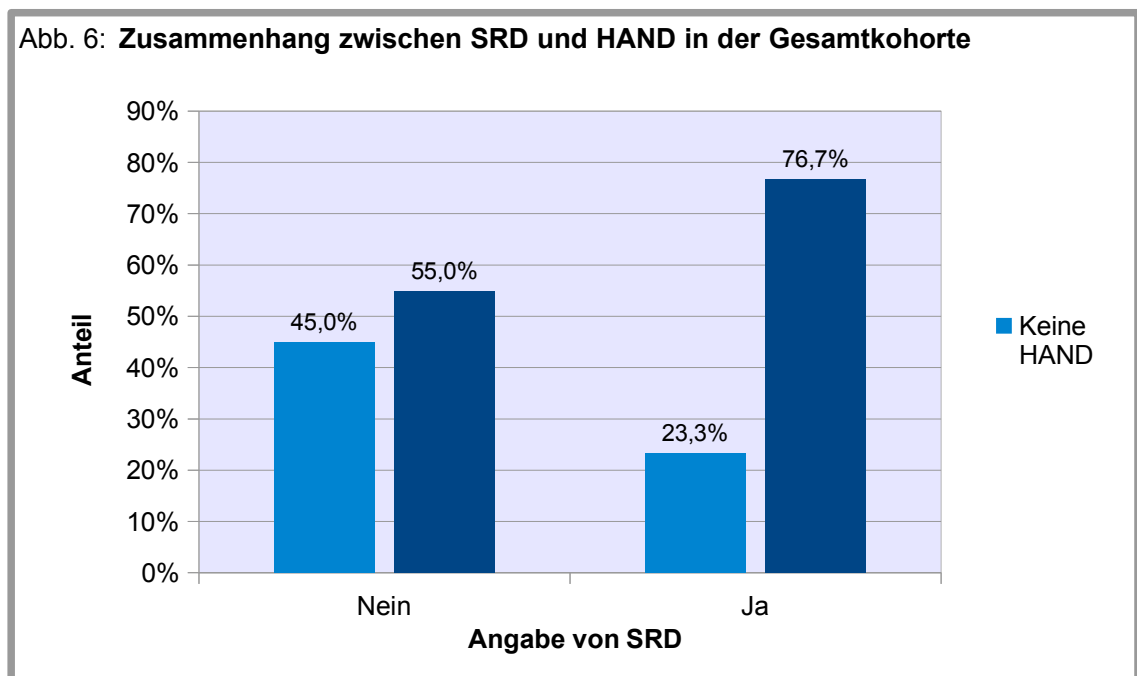


Abb. 6: Zusammenhang zwischen SRD und HAND in der Gesamtkohorte; HAND = *HIV-associated neurocognitive disorder*, SRD = *self-reported deficits*

Teilt man die Gesamtkohorte in die Gruppen der Patienten ohne cART und unter cART, ergeben sich die in Abb. 7 dargestellten Zusammenhänge; die prozentuale Verteilung in beiden Subgruppen war nahezu mit der in der Gesamtkohorte identisch.

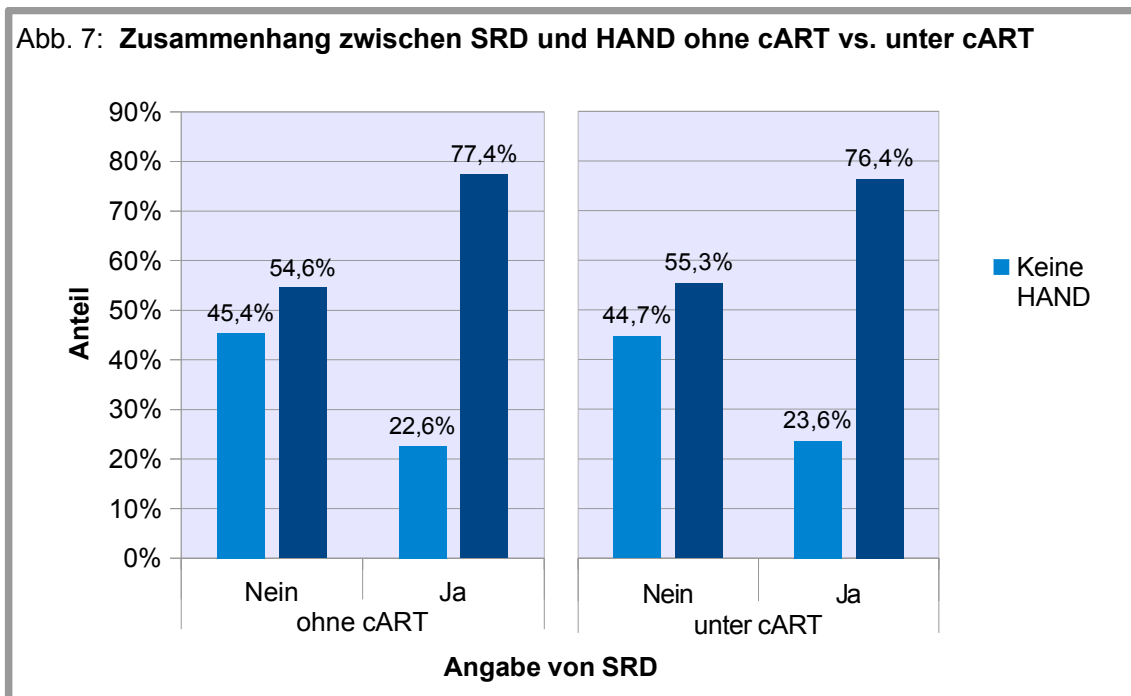


Abb. 7: Zusammenhang zwischen SRD und HAND ohne cART vs. unter cART; HAND = *HIV-associated neurocognitive disorder*, SRD = *self-reported deficits*; cART = *combined active antiretroviral therapy*

3.2.2 Infektionsdauer und HAND

Der prozentuale Anteil von Patienten mit HAND wurde zu der Infektionsdauer in Bezug gesetzt. Hierfür wurden drei Subkategorien verwendet: 0-1 Jahr, 1-5 Jahre und eine Dauer von über 5 Jahren (Abb. 8). Zudem wurde eine Zuteilung nach jeweiliger Therapieform (cART vs. keine cART) vorgenommen (Abb. 9).

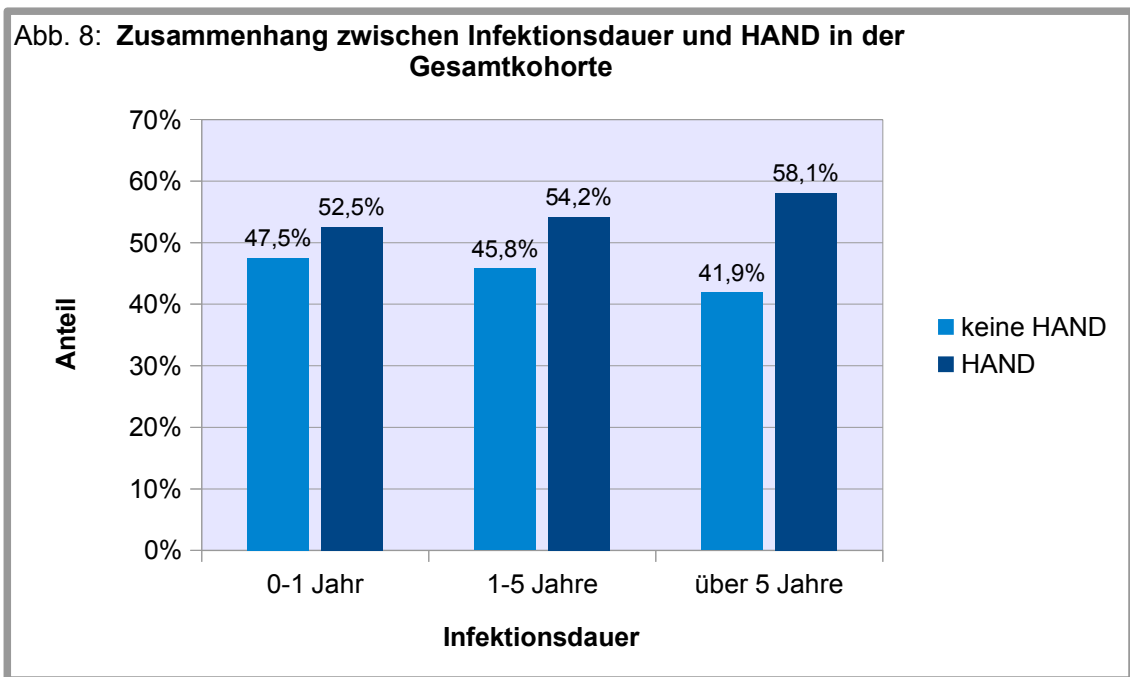


Abb. 8: Zusammenhang zwischen Infektionsdauer und HAND in der Gesamtkohorte; HAND = *HIV-associated neurocognitive disorder*

Der Anteil an Patienten mit HAND stieg annähernd linear mit zunehmender Infektionsdauer in der Gesamtkohorte. Die Prävalenz von HAND erhöhte sich bei einer Infektionsdauer von über 5 Jahren auf 58,1% (vs. 52,5% bei 0-1 Jahr und 54,2% bei 1-5 Jahren).

Betrachtete man zusätzlich die Therapieform, ergab sich folgendes:

Bei Patienten ohne cART zeigte sich ebenfalls ein Anstieg der HAND-Prävalenz zwischen 0-1 Jahr und 1-5 Jahren Infektionsdauer (53,8% vs. 61,1%); bei mehr als 5 Jahren Infektionsdauer fiel die HAND-Prävalenz wieder auf 53,0% ab. Hier ließ sich keine Zunahmetendenz beschreiben.

In der Subgruppe unter cART war der Anteil an Patienten mit HAND im Zeitraum von 0 bis 5 Jahre etwa gleich (51,1% und 50,9%). Er erhöhte sich bei einer Infektionsdauer von über 5 Jahren auf 59,8%.

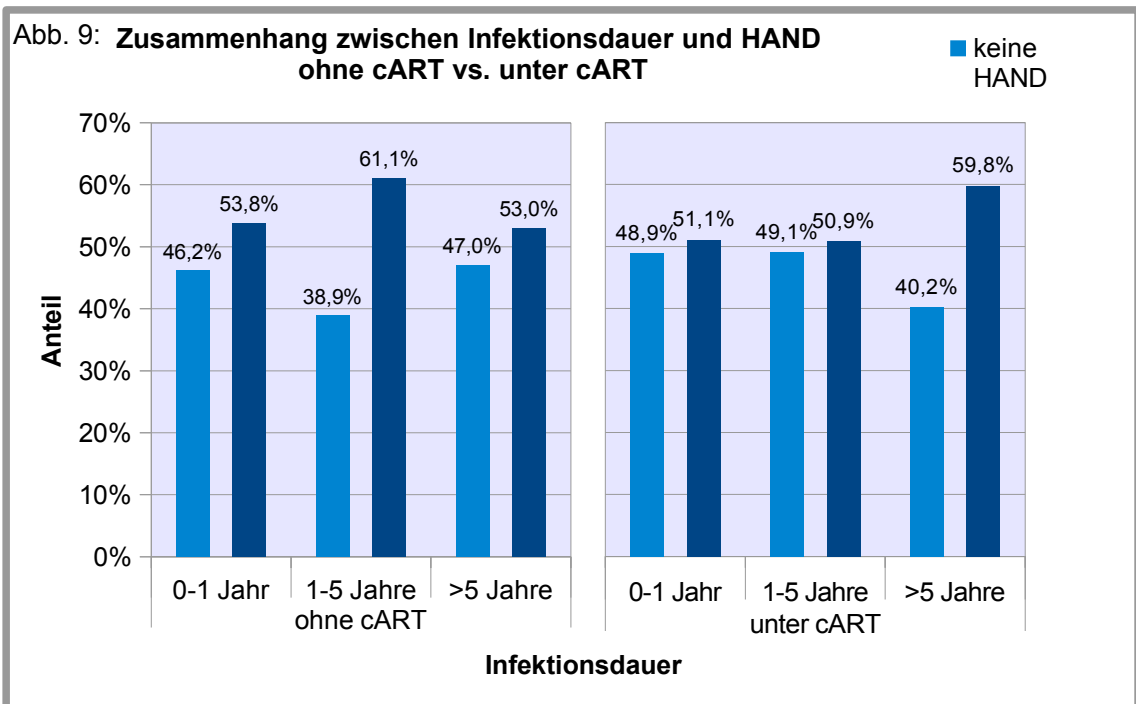


Abb. 9: Zusammenhang zwischen Infektionsdauer und HAND ohne cART vs. unter cART; HAND = *HIV-associated neurocognitive disorder*, cART = *combined active antiretroviral therapy*

3.2.3 Nadir / CD4-Zellzahl und HAND

Zunächst zeigte sich ein Einfluss eines niedrigen CD4-Zell-Nadirs auf das Auftreten neurologischer Veränderungen; dieser Einfluss nimmt über die Jahre hinweg – parallel zur Dauer der antiretroviralen Behandlung ab (siehe Abb. 10 und 11).

Da nicht bei allen Patienten der Nadir bekannt war, wurde die gleiche Auswertung für die aktuellen CD4-Zellzahlen vorgenommen. Es zeigte sich ein ähnlicher Trend wie bei der Betrachtung des CD4-Zell-Nadirs (siehe Abb. 12 und 13).

Abb. 10: Zusammenhang zwischen CD4-Zell-Nadir und HAND in der Gesamtkohorte

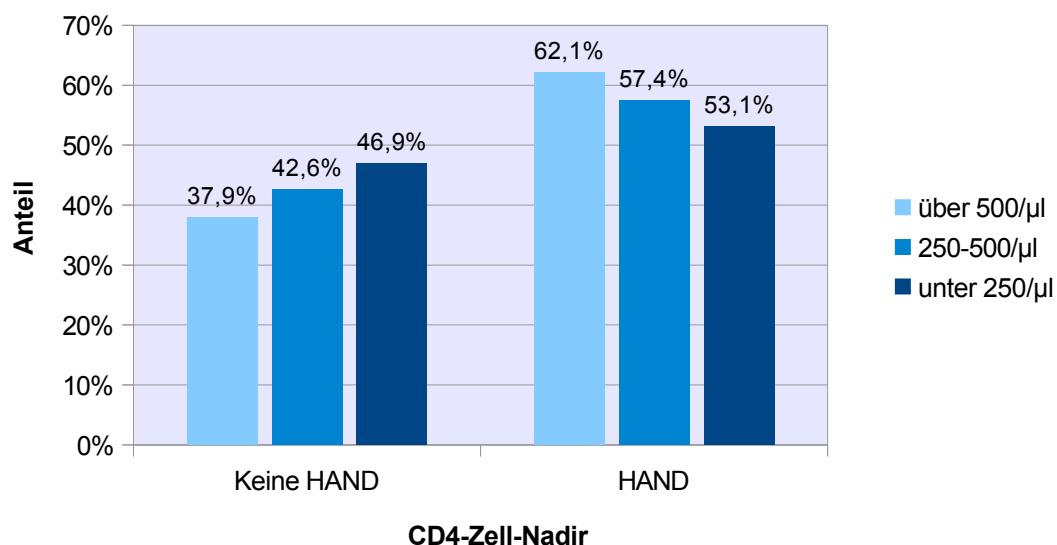


Abb. 10: Zusammenhang zwischen CD4-Zell-Nadir und HAND in der Gesamtkohorte; HAND = HIV-associated neurocognitive disorder, /µl = pro Mikroliter

Abb. 11: Zusammenhang zwischen CD4-Zell-Nadir und HAND ohne cART vs. unter cART

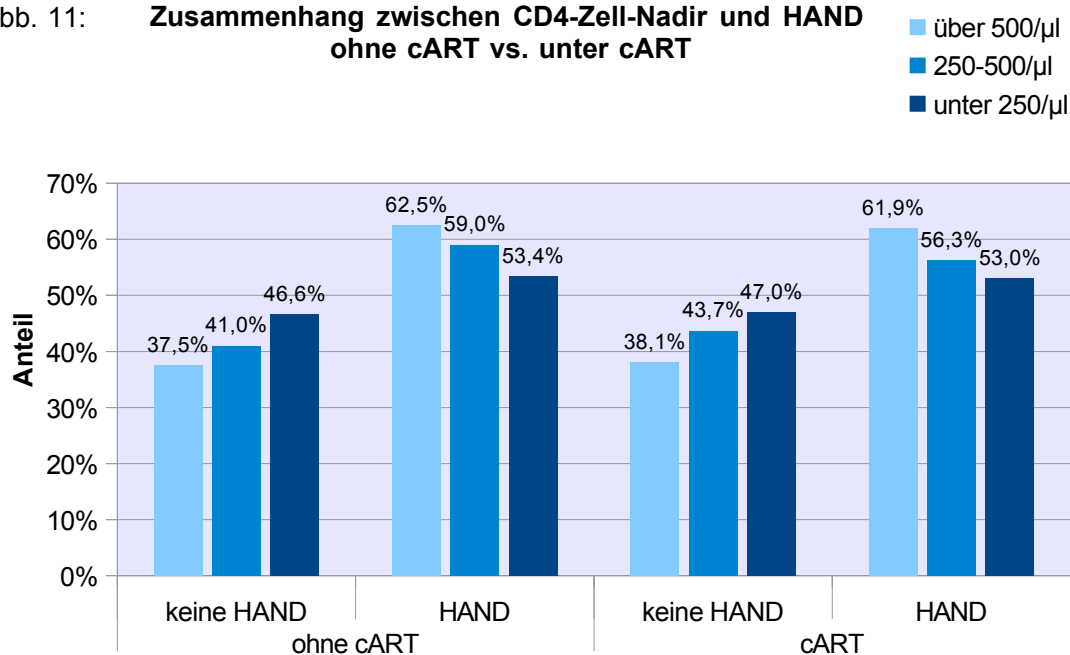


Abb. 11: Zusammenhang zwischen CD4-Zell-Nadir und HAND ohne cART vs. unter cART; cART = combined antiretroviral therapy, HAND = HIV-associated neurocognitive disorder, /µl = pro Mikroliter, vs. = versus

Abb. 12: Zusammenhang zwischen CD4-Zellzahl und HAND in der Gesamtkohorte

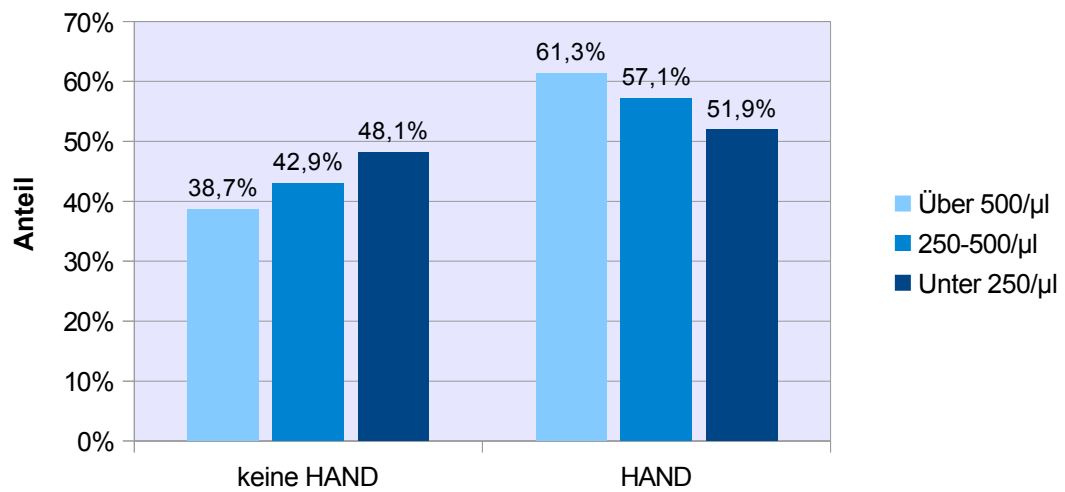


Abb. 12: Zusammenhang zwischen CD4-Zellzahl und HAND in der Gesamtkohorte; HAND = HIV-associated neurocognitive disorder, /μl = pro Mikroliter

Abb. 13: Zusammenhang zwischen CD4-Zellzahl und HAND ohne cART vs. unter cART

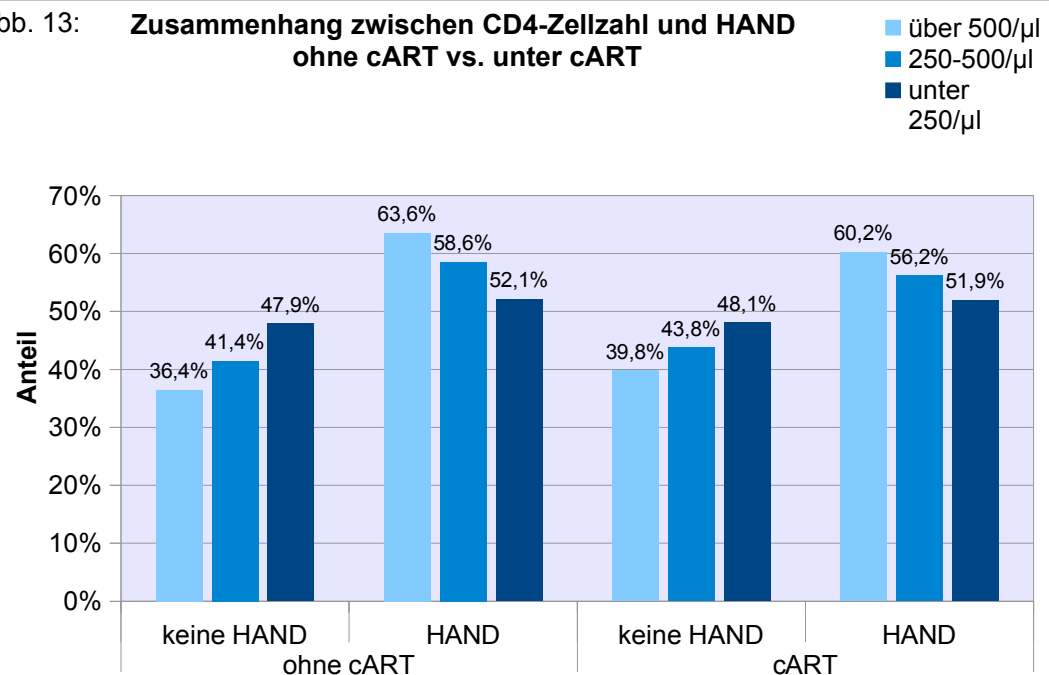


Abb. 13: Zusammenhang zwischen CD4-Zellzahl und HAND ohne cART vs. unter cART; cART = combined antiretroviral therapy, HAND = HIV-associated neurocognitive disorder, /μl = pro Mikroliter, vs. = versus

3.2.4 Viruslast und HAND

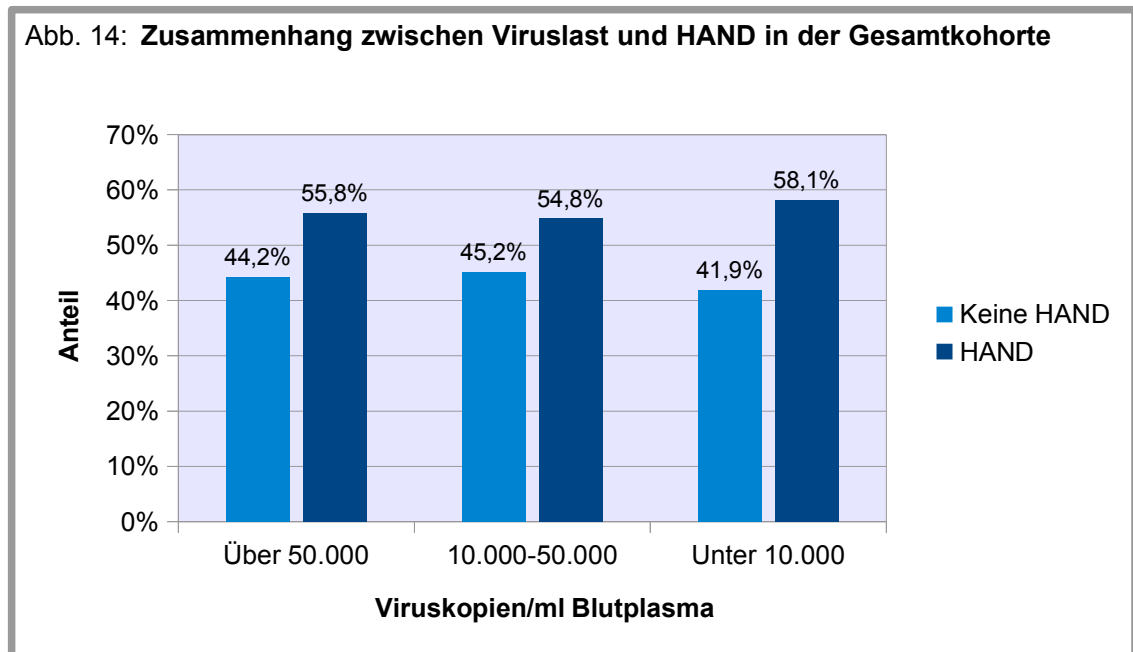


Abb. 14: Zusammenhang zwischen Viruslast und HAND in der Gesamtkohorte; HAND = *HIV-associated neurocognitive disorder*, /ml = pro Milliliter

Bei der Betrachtung der Viruslast ließ sich in Abb. 14 ein sehr geringfügiger Anstieg der HAND-Prävalenz beim Vergleich der Gruppen > 50.000 und < 10.000 Viruskopien/ml erkennen (55,8% vs. 58,1%). Zwischen den Gruppen > 50.000 und 10.000-50.000 Viruskopien/ml ließ sich kein nennenswerter Unterschied erkennen, der HAND-Anteil betrug in beiden ca. 55%.

In Abb. 15 sind die Subgruppen nach Therapieform dargestellt.

Bei den Patienten ohne Kombinationstherapie zeigte sich ein ähnlicher Zusammenhang wie bei der Gesamtkohorte. Bei Patienten unter cART ließ sich keine Tendenz im Zusammenhang mit dem Auftreten von HAND erkennen. Der Anteil schien unabhängig von Veränderungen der Viruslast zu variieren.

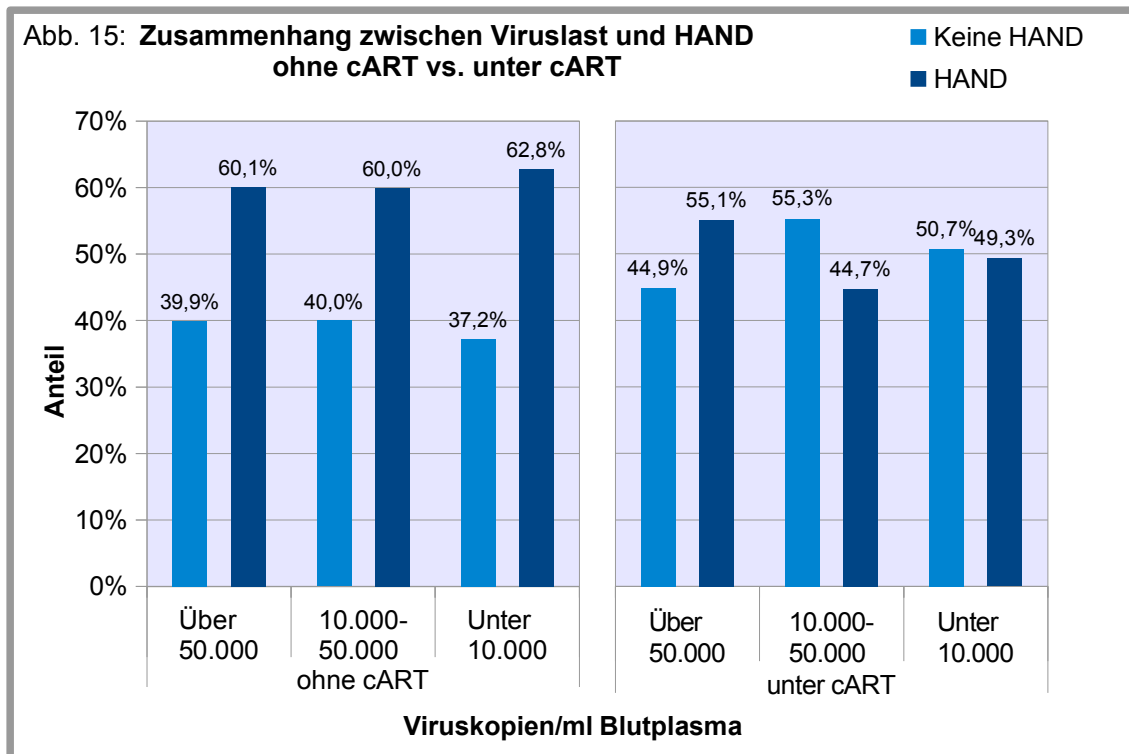


Abb. 15: Zusammenhang zwischen Viruslast und HAND ohne cART vs. unter cART; HAND = HIV-associated neurocognitive disorder, cART = combined antiretroviral therapy, /ml = pro Milliliter

3.2.5 Alter und HAND

Abb. 16: Zusammenhang zwischen Alter und HAND in der Gesamtkohorte

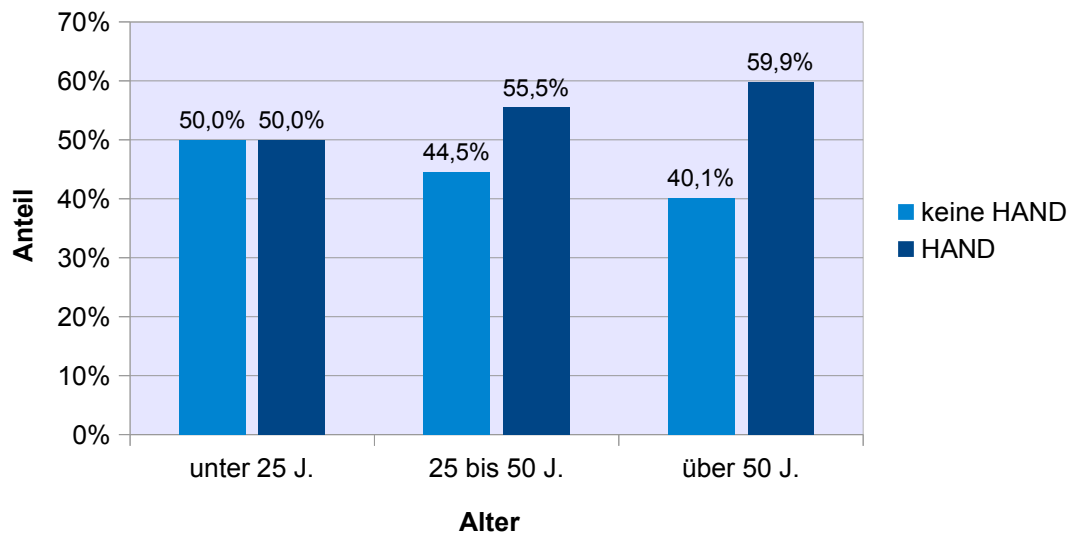


Abb. 16: Zusammenhang zwischen Alter und HAND in der Gesamtkohorte; HAND = HIV-associated neurocognitive disorder, J. = Jahre

Abb. 17: Zusammenhang zwischen Alter und HAND ohne cART vs. unter cART

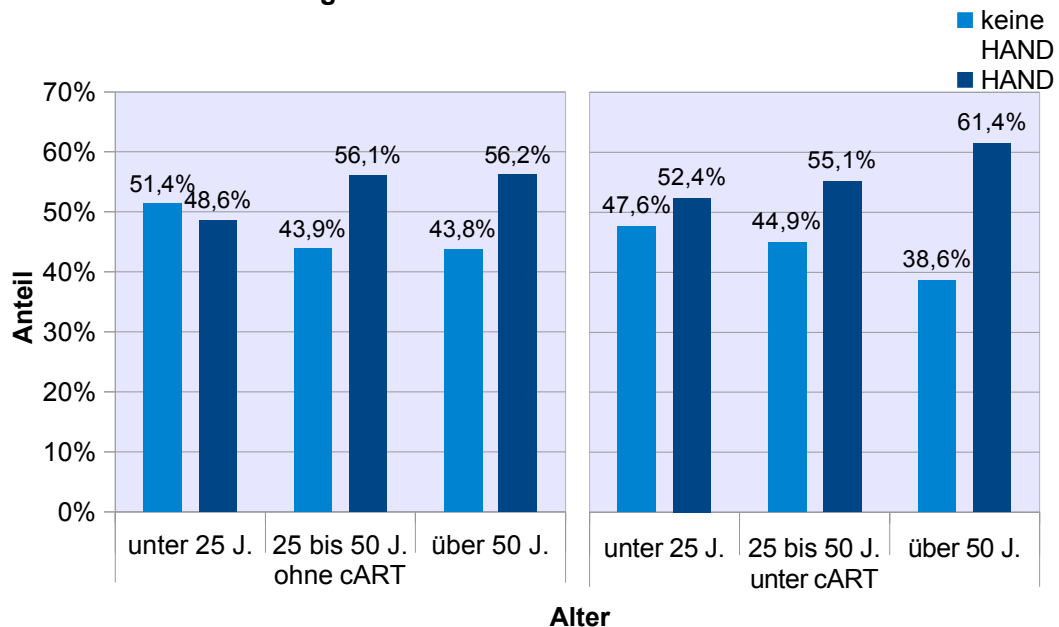


Abb. 17: Zusammenhang zwischen Alter und HAND ohne cART vs. unter cART; HAND = HIV-associated neurocognitive disorder, cART = combined antiretroviral therapy, J. = Jahre

Mit zunehmendem Alter stieg in der Gesamtkohorte der Anteil an Patienten mit neurokognitiven Defiziten fast linear an (siehe Abb. 16). Er betrug bei Individuen unter 25 J. 50% und stieg in den höheren Alterskategorien sukzessiv um 5%.

Die Betrachtung der Subgruppen (unter cART / ohne cART) ist in Abb. 17 dargestellt. In beiden Gruppen zeigte sich die gleiche Tendenz wie in der Gesamtkohorte. Bei den Patienten ohne Kombinationstherapie war die Zunahme der HAND-Prävalenz mit steigendem Alter allerdings nicht linear; vielmehr zeigte sich ein deutlicher Anstieg zwischen den Unter-25-Jährigen und den 25-50-Jährigen um ca. 7,5%, ab dem 25. Lebensjahr blieb die HAND-Prävalenz dann konstant bei etwa 56%.

3.3 Einfluss der Testfaktoren auf die Scoreentwicklung

Im Folgenden wurde betrachtet, welchen Effekt die getesteten Faktoren auf das Scoreergebnis hatten. In einer linearen Regressionsanalyse wurde der Einfluss der Testfaktoren (unabhängige Variablen) auf den für HAND prognostischen Score (abhängige Variable) geprüft; in Abb. 18 ist dies dargestellt:

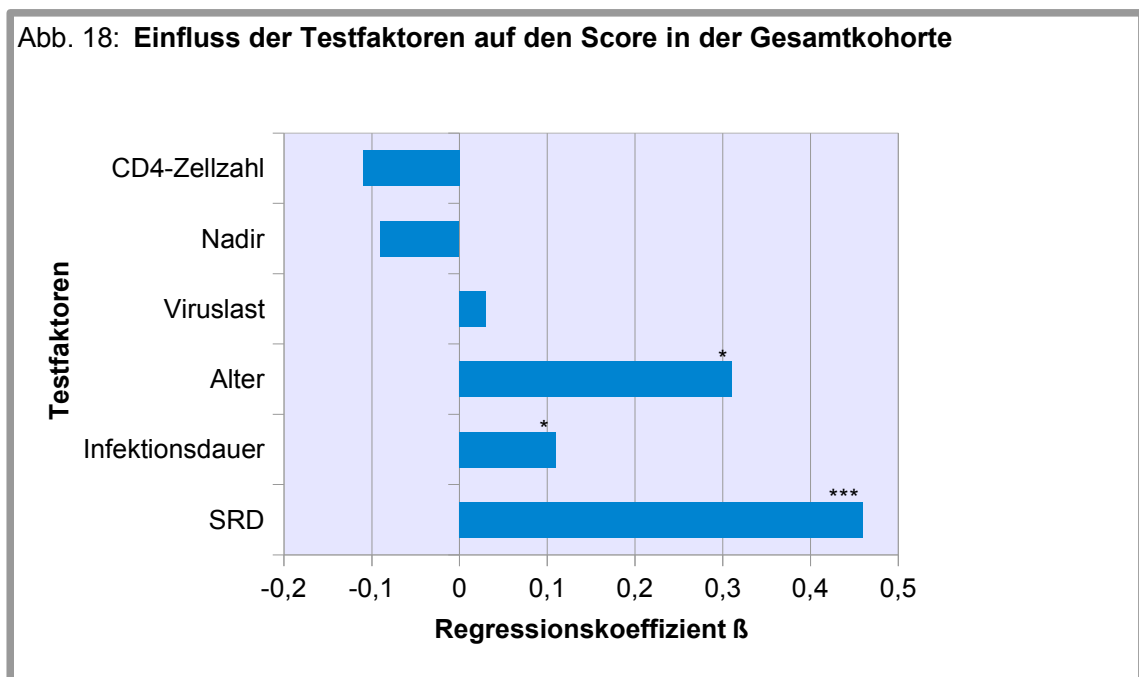


Abb. 18: Einfluss der Testfaktoren auf den Score in der Gesamtkohorte; SRD = *self-reported deficits*, Signifikanz: *** = $p \leq 0,001$, ** = $p \leq 0,01$, * = $p \leq 0,05$

Insgesamt drei Testfaktoren standen in signifikantem Zusammenhang mit hohen Scorewerten: Angabe von SRD ($p=0,001$), Infektionsdauer ($p=0,05$) und Alter ($p=0,02$). Für die Viruslast konnte ein positiver Einfluss auf die Scoreentwicklung festgestellt werden, der nicht signifikant war.

CD4-Zellzahl und CD4-Zell-Nadir korrelierten nicht in erwarteter Weise, sondern invers mit dem Score: je besser der Immunstatus, desto höher der Scorewert. Dieser Einfluss war ebenfalls nicht signifikant.

Auch hier wurde eine Unterteilung nach Therapie vorgenommen, die Ergebnisse beider Analysen sind in Abb. 19 einander gegenübergestellt:

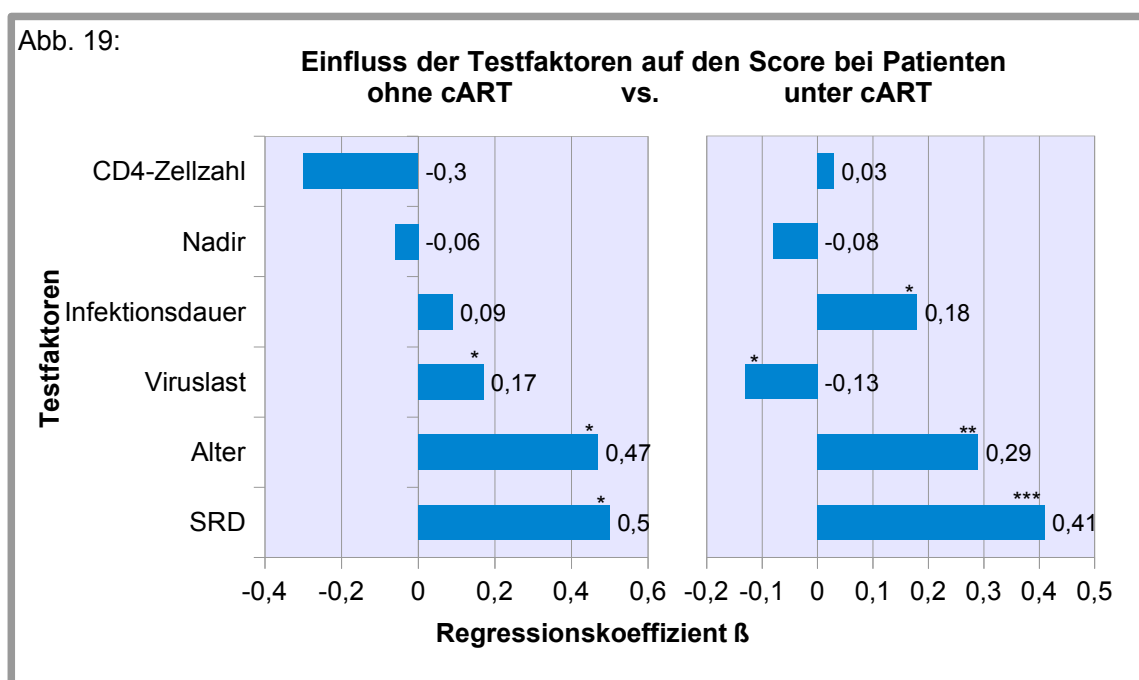


Abb. 19: Einfluss der Testfaktoren auf den Score bei Patienten ohne cART vs. unter cART; SRD = *self-reported deficits*, cART = *combined antiretroviral therapy*, Signifikanz: *** = $p \leq 0,001$, ** = $p \leq 0,01$, * = $p \leq 0,05$

In der Gruppe der Patienten ohne Kombinationstherapie zeigten sich signifikante Korrelationen zwischen den Scorewerten und den Testfaktoren SRD ($p=0,05$), Viruslast ($p=0,04$) und Alter ($p=0,02$). Die Infektionsdauer stand in einem nicht-signifikanten Zusammenhang mit hohen Scorewerten. CD4-Zellzahl und Nadir korrelierten invers mit dem Score, auch hier war der Zusammenhang nicht signifikant.

Für die Gruppe der Individuen unter cART ergaben sich signifikante Korrelationen für die Angabe von SRD ($p < 0,001$), Infektionsdauer ($p = 0,02$), Alter ($p = 0,01$) und Viruslast ($p = 0,03$).

CD4-Zellzahl und CD4-Zell-Nadir zeigten keinen signifikanten Zusammenhang mit der Scoreentwicklung.

Die Testfaktoren, die in der Gesamtkohorte in signifikantem Zusammenhang mit der Scoreentwicklung standen, waren: SRD, Alter und Infektionsdauer. Abb. 20 zeigt graphisch, wie sich die Vorhersagekraft des Scores für diese Faktoren im Vergleich zur Referenzkategorie (d.h. keine SRD, Alter unter 25 Jahre, Infektionsdauer 0-1 Jahr) prozentual veränderte. Ebenso wurde die prozentuale Veränderung der Scoreprädiktivität bei einer Infektionsdauer über 5 Jahre und einem Alter über 50 Jahre gegenüber der entsprechenden Referenzkategorie (Infektionsdauer 1-5 Jahre bzw. Alter 25-50 Jahre) dargestellt.

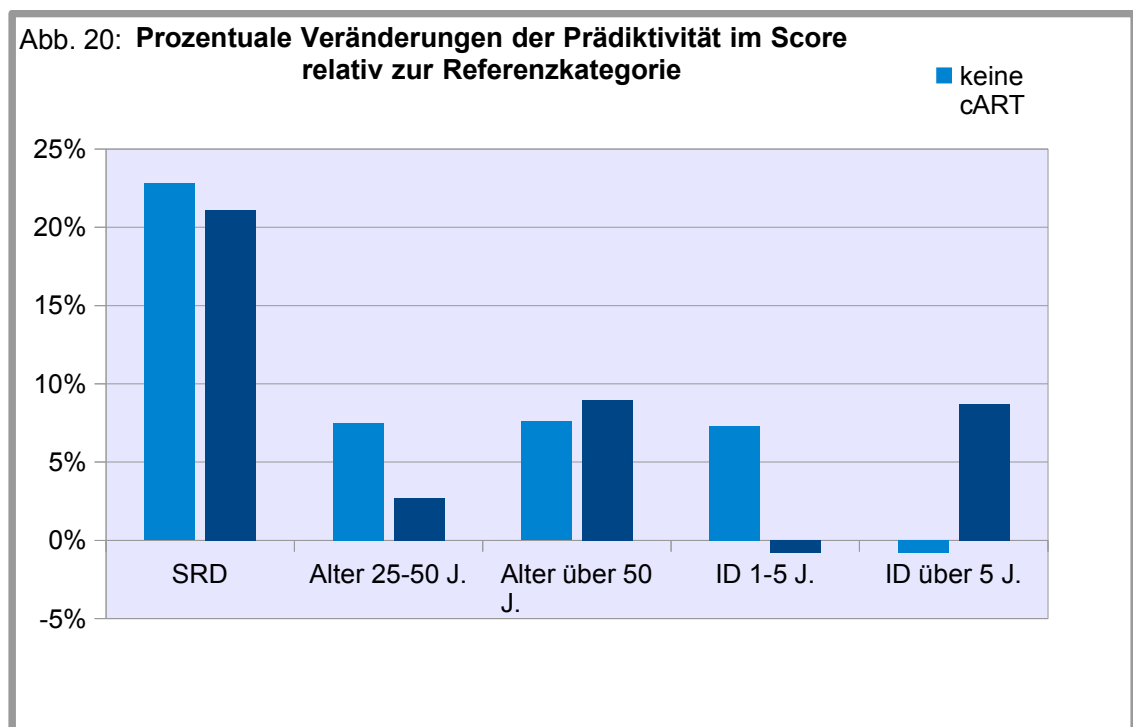


Abb. 20: Prozentuale Veränderungen der Prädiktivität im Score relativ zur Referenzkategorie; SRD = *self-reported deficits*, J. = Jahre, ID = Infektionsdauer

3.4 Einfluss der Testdomänen auf die Scoreentwicklung

Wir evaluierten den Nutzen neuropsychologischer Testverfahren bezüglich der Detektion neurokognitiver Defizite. Hierfür wurden Korrelationen zwischen bestimmten Testdomänen und der Scoreentwicklung ermittelt. Das Ergebnis ist in Abb. 21 dargestellt:

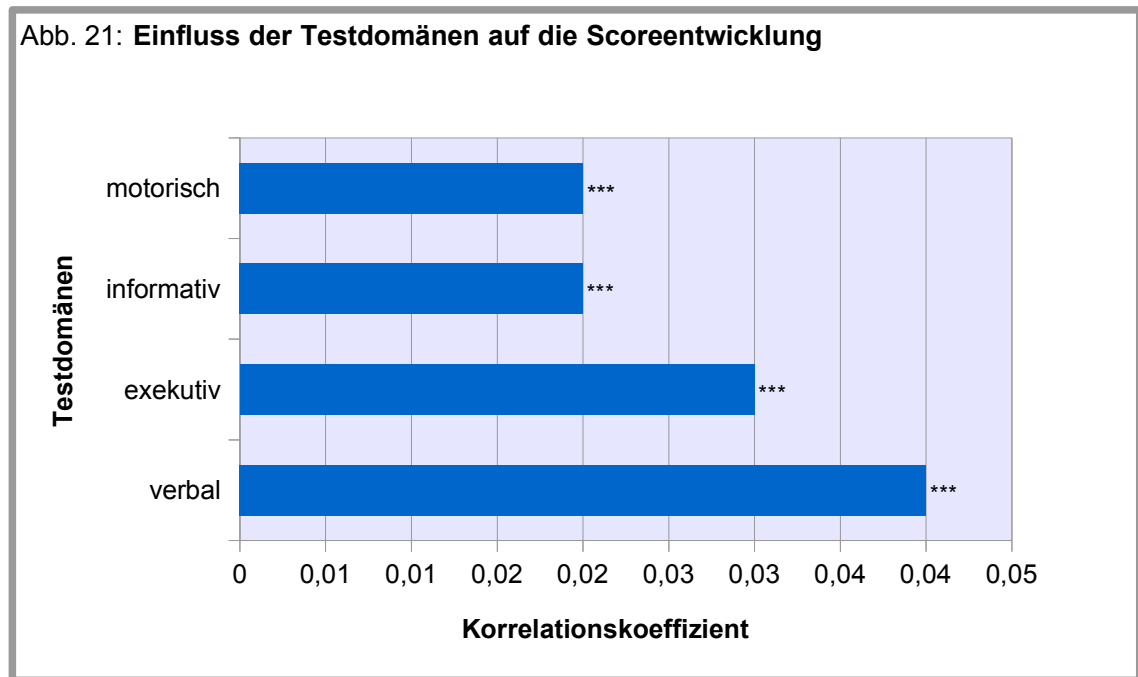


Abb. 21: Einfluss der Testdomänen auf die Scoreentwicklung; *** = signifikanter Einfluss

In neuropsychologischen Testverfahren korrelierten pathologische Ergebnisse in allen geprüften Testdomänen (Verbal-, Exekutivtests, Testung der Informationsaufnahme und Motorik) signifikant mit dem Score. Bei den verbalen Tests war dieser Effekt am stärksten nachweisbar.

Im Folgenden wurden, auch im Hinblick auf die in der Literatur kontrovers diskutierte Aussagekraft depressiver Symptome, die Testbereiche der *Hamilton Depression Scale* analysiert (siehe Abb. 22).

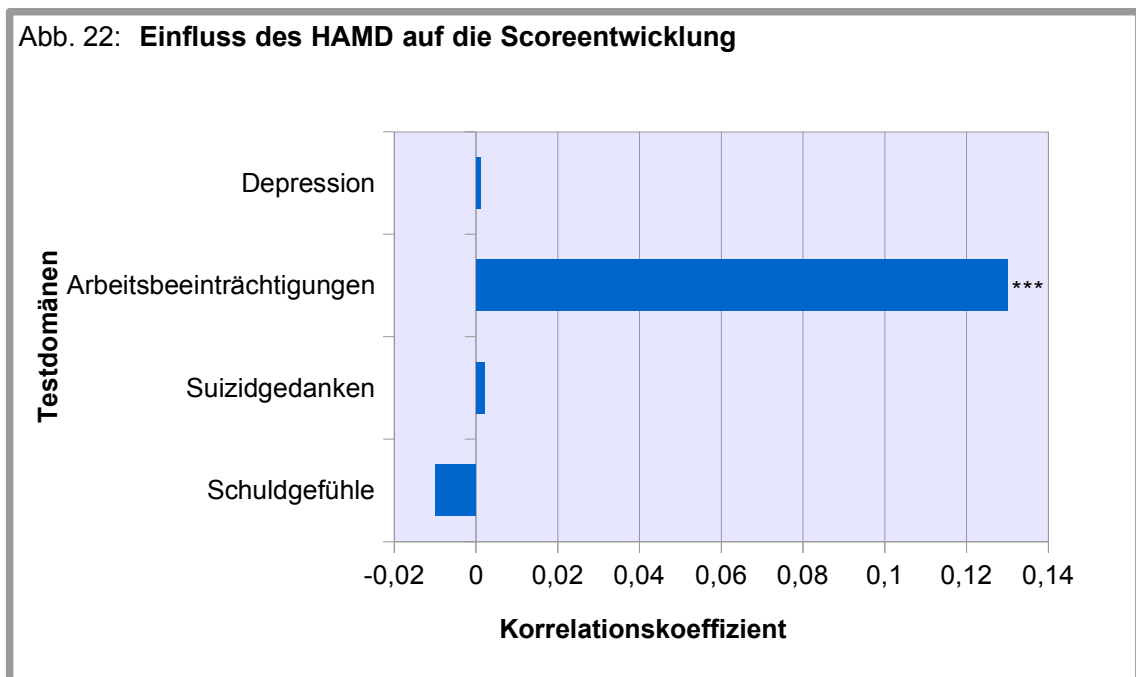


Abb. 22: Einfluss des HAMD auf die Scoreentwicklung; HAMD = *Hamilton Depression Scale*,
*** = signifikanter Einfluss

Die Angabe von Schuldgefühlen, Suizidgedanken oder anderer depressiver Symptome hat keinen signifikanten Einfluss auf den Score.

Im Gegensatz hierzu ist die Angabe von Arbeitsbeeinträchtigungen signifikant mit der Scoreentwicklung verbunden.

3.5 Häufigkeitsverteilung und Relevanz angegebener SRD

Aufgrund des signifikanten Einflusses der SRD auf die Scoreentwicklung bei therapierten und untherapierten Patienten wurden diese nach ihrem Typus aufgeschlüsselt. Insgesamt gaben 224 Patienten aus der Studienpopulation konkret klassifizierbare Defizite an. Die resultierenden Kategorien waren: psychiatrische / psychosomatische Störungen, kognitive Defizite, Schmerzen, Fatiguesymptome, Sensibilitäts- oder Motorikstörungen bzw. sensomotorische Störungen sowie rheumatologische bzw. autoimmunologische Erkrankungserscheinungen. Etliche Patienten gaben Defizite an, die nicht klar klassifizierbar waren; diese wurden der Kategorie „Sonstiges“ zugeordnet. In Abb. 23 ist die Verteilung der SRD für diese 224

Personen abgebildet:

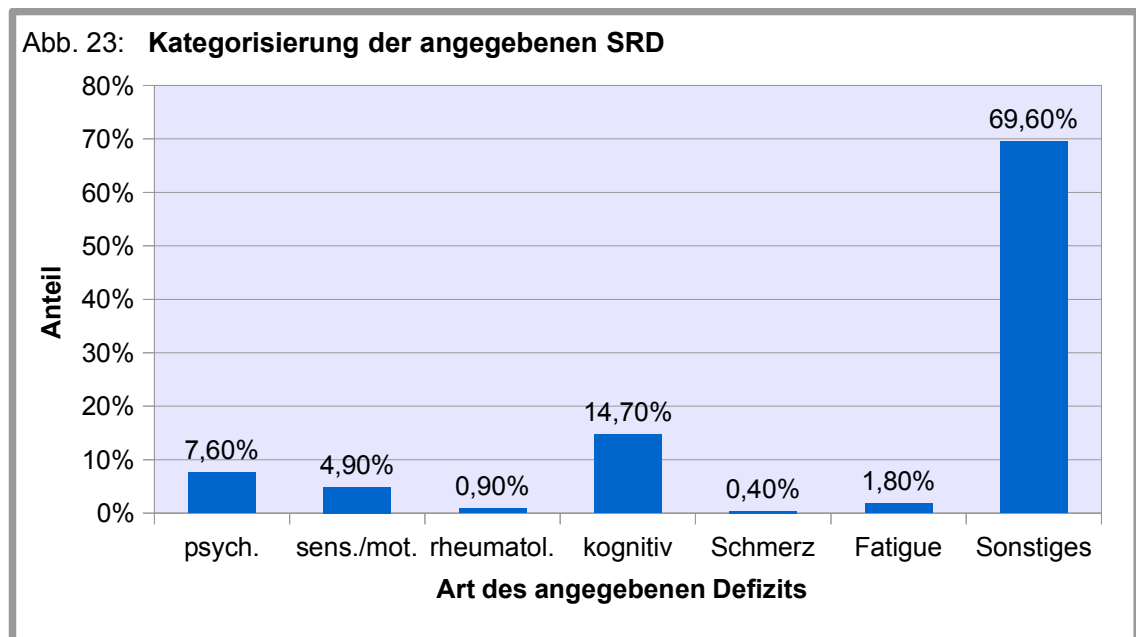


Abb. 23: Kategorisierung der angegebenen SRD; psych. = psychiatrisch/psychosomatisch, sens./mot. = sensibel/motorisch/sensomotorisch, rheumatol. = rheumatologisch

Hierbei ist zu erkennen, dass die meisten angegebenen Defizite mit 69,6% nicht klassifizierbar waren. Die zweit- und drittgrößten Gruppen sind die der kognitiven Störungen und der psychiatrischen bzw. psychosomatischen Erkrankungen mit 14,7% bzw. 7,6%. Bei den psychiatrischen Störungen dominierte vor allem die Angabe depressiver Symptome.

Die Anzahl eindeutig nicht HIV-assoziierter Defizite (beispielsweise „emotionale Störung mit Beginn in der Kindheit“) war in dieser Untersuchung so klein ($n = 7$), dass auf eine bereinigte Darstellung verzichtet wurde.

Im Weiteren wurde die Frage untersucht, inwiefern sich ein bestimmtes Defizit auf die Leistung in der neuropsychologischen Untersuchung auswirkte und damit, ob die Abfrage bestimmter Defizite prädiktiv für die Entwicklung von HAND ist. Der prozentuale Anteil pathologischer Testergebnisse in den zwei größten klassifizierbaren Kategorien (kognitive und psychiatrische/psychosomatische Störungen) wurde hierfür berechnet.

In Abb. 24 ist dies für die elektrophysiologisch-motorische Testung dargestellt:

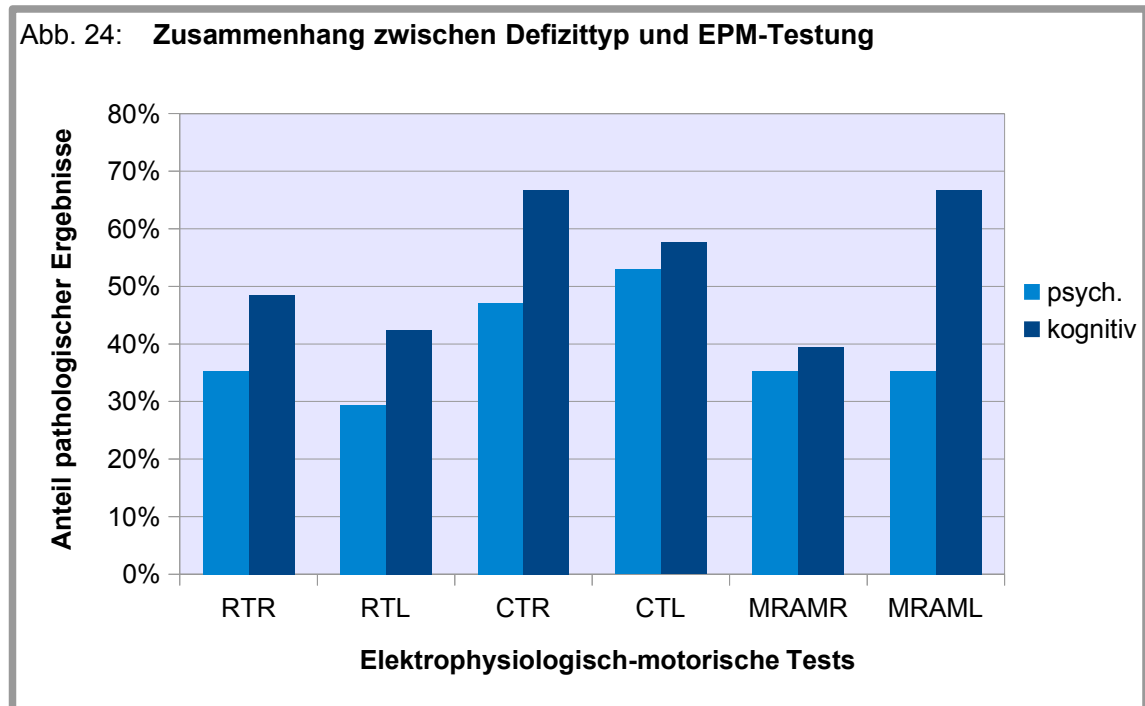


Abb. 24: Zusammenhang zwischen Defizittyp und EPM-Testung; EPM = elektrophysiologisch-motorisch, psych. = psychiatrisch/psychosomatisch, RTR = Reaktionszeit rechte Hand, RTL = Reaktionszeit linke Hand, CTR = Kontraktionszeit rechte Hand, CTL = Kontraktionszeit linke Hand, MRAMR = *most rapid alternating movement right hand*, MRAML = *most rapid alternating movement left hand*

Es lässt sich sagen, dass das Patientenkollektiv mit subjektiven kognitiven Störungen in allen elektrophysiologisch-motorischen Tests einen höheren Anteil pathologischer Testergebnisse aufwies, als die Gruppe mit psychiatrischen bzw. psychosomatischen Störungen.

Dieser Zusammenhang wurde ebenfalls für Tests der neuropsychologischen Untersuchung dargestellt (siehe Abb. 25). Hier zeigt sich eine große Variabilität des Anteils pathologischer Ergebnisse bezogen auf den Defizittypus:

Abb. 25: Zusammenhang zwischen Defizittyp und neuropsychologischen Tests

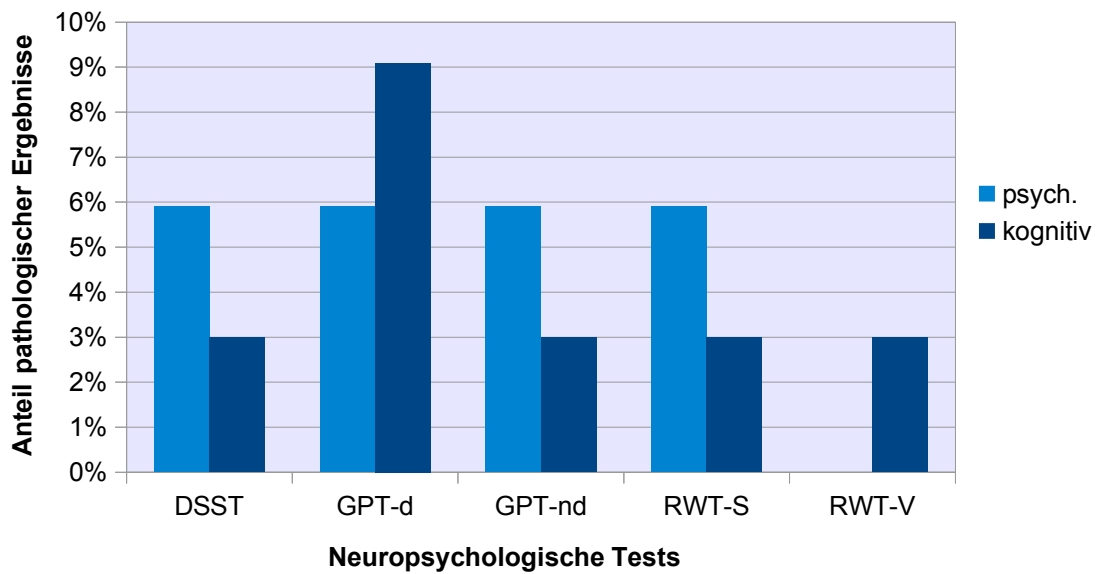


Abb. 25: Zusammenhang zwischen Defizittyp und neuropsychologischen Tests; psych. = psychiatrisch/psychosomatisch, DSST = *Digit symbol substitution test*, GPT = *Grooved pegboard test*, -d = dominante Hand, -nd = nicht-dominante Hand, RWT-S = S-Wörter-Test, RWT-V = Vornamen-Test

Zusammenfassend erreicht der Score eine relativ gute Sensitivität für neurologische Störungen bei HIV (62%), während sich vergleichbare Skalen (IHDS) nur auf die klinisch manifeste Demenz beziehen.

Betrachtet man nur die als signifikant prädiktiv berechneten Scoreitems für Patienten ohne und mit Therapie, ergeben sich folgende Werte für Sensitivität/Spezifität: 0,63/0,44 für unbehandelte Patienten und 0,68/0,69 für behandelte Patienten.

4. DISKUSSION UND SCHLUSSFOLGERUNGEN

4.1 Kritische Beurteilung von Material und Methoden

4.1.1 Mögliche populationsbezogene Verzerrungseffekte

Im Rahmen dieser retrospektiven Studie wurden alle vorhandenen und ausreichenden Daten der in der HIV-Ambulanz des UKD betreuten Patienten verwendet, deren Zustimmung für die Verwendung vorlag. Es wurde keine Auswahl der Patienten nach bestimmten Charakteristika vorgenommen. Dementsprechend könnte man annehmen, dass die Studienpopulation bezüglich bestimmter Eigenschaften unausgewogen ist. Wie Tabelle 6 im Folgenden veranschaulicht, decken sich die Geschlechtsverteilung und der Anteil therapierter vs. nicht-therapierter Patienten annähernd mit der Gesamtpopulation HIV-Infizierter in der BRD laut Schätzungen des Robert-Koch-Instituts (Stand: Ende 2014). Allerdings bleibt natürlich zu bedenken, dass unsere Patienten zum großen Teil mehrmals erschienen und sich die Therapieform im Verlauf bei manchen verändert hat. Zumindest bei konstantbleibenden Eigenschaften der Studienpopulation wie Geschlecht und Infektionsweg ist die Möglichkeit eines Selektionsbias aber als sehr gering einzustufen.

Tabelle 6: **Vergleich der Studienpopulation mit der Gesamtpopulation der BRD**

Eigenschaft	Anteil in der Studienpopulation	Anteil in der Gesamtpopulation laut Daten des RKI (Stand: Ende 2014)
Geschlecht:		
männlich	77,1%	82,0%
weiblich	22,9%	18,0%
Infektionsweg / Risikogruppe:		
Homosexualität	60,2%	64,5%
Heterosexualität	29,6%	12,6%
i.v.-Drogenabusus	4,9%	9,5%
Therapie bei EV:		
HAART	65,9%	69,1%
keine HAART	34,1%	30,9%

Tabelle 6: Vergleich der Studienpopulation mit der Gesamtpopulation der BRD; BRD = Bundesrepublik Deutschland, RKI = Robert-Koch-Institut, i.v. = intravenös, EV = Erstvorstellung, HAART = *highly active antiretroviral therapy*

Allerdings sind auch andere Eigenschaften der Patientenkohorte zu berücksichtigen. So besteht die Kohorte vor allem aus Patienten des Einzugsgebiets Nordrhein-Westfalen (insbesondere aus Düsseldorf und Köln), also aus einem Ballungsraum mit guter Anbindung an spezialisierte ambulante und stationäre Betreuungsmöglichkeiten.

Außerdem stellte sich die Frage, ob Patienten, die regelmäßige Kontrollen in HIV-Schwerpunktpraxen vornehmen lassen, unterstellt werden kann, dass sie eine hohe Compliance aufweisen und in hohem Grad ihren Krankheitsverlauf beobachten. Diese Faktoren könnten eventuell zu einer Verzerrung der Ergebnisse beitragen. Patienten mit hoher Therapie-Compliance (z.B. in Bezug auf die konsequente Einnahme der cART), starker Sensibilisierung in Bezug auf mögliche neurologische Defizite und hohem Risikoprofil (z.B. hochfrequente Inanspruchnahme von ärztlichen Leistungen aufgrund starker Symptome, Vorselektierung durch HIV-Schwerpunktärzte) könnten möglicherweise überrepräsentiert sein.

Es lässt sich aber zusammenfassend sagen, dass die untersuchte Stichprobe von etwa 2000 Patienten in vielen Merkmalen mit der geschätzten Gesamtpopulation in Deutschland übereinstimmt und damit die Aussagekraft der Ergebnisse zuverlässig ist.

4.1.2 Validität und Reliabilität der Messinstrumente

Bei der Untersuchung kamen Patienteninterview, neuropsychologische Tests sowie elektrophysiologisch-motorische Messungen zum Einsatz.

Die verwendete neuropsychologische Testbatterie umfasst ein weites Spektrum an untersuchten Fähigkeiten. Die Tests wurden danach ausgewählt, ob sie sich bereits in anderen Studien als nützlich bei der Detektion von HIV-spezifischen zerebralen Veränderungen erwiesen hatten, leicht durchführbar und weitgehend unabhängig von Alter, Kultur, geographischer sowie sozialer Herkunft waren. Damit sollte eine möglichst hohe Inhaltsvalidität und Reliabilität erreicht werden.

Dennoch lässt sich kritisieren, dass einige der eingesetzten Tests nicht zuverlässig genug sein könnten. So wurden im Rahmen einer Metaanalyse aus 31 Studien, 39 Tests zum HAND-Screening untersucht, darunter die *International HIV Dementia Scale* (IHDS), der *Digit Symbol Substitution Test* (DSST) und der *Grooved Pegboard Test* (GPT). Sowohl dem DSST als auch dem GPT wurde eine hohe Sensitivität von über 75% bescheinigt. Die IDHS erreichte lediglich eine Sensitivität von 62% in der zusammenfassenden Betrachtung und wurde von den Autoren der Studie in Bezug auf die Detektion milder Defizitformen als unzureichend bewertet (Zipursky et al. 2013). Dennoch bleibt dieser Test ein probates Screening-Werkzeug bei schweren Defiziten und ermöglicht eine einfache und an allen Patientengruppen anwendbare Untersuchung. Die *Hamilton Depression Scale* (HAMD) repräsentiert von allen verwendeten Tests den mit der geringsten Validität, da ihr Ergebnis in hohem Maße vom subjektiven Empfinden des Patienten abhängt, dass nicht unbedingt mit der tatsächlichen Einschränkung korrelieren muss. Außerdem werden Depressionssymptome abgefragt, die HIV-assoziiert sein können, aber nicht müssen. Das Vorhandensein einer Depression muss auch bei anderen neuropsychologischen Tests als potenzieller *Confounder* betrachtet werden.

Die gesamte neuropsychologische Testbatterie umfasst eine hohe Anzahl an Tests. Zum Einen bedeutet dies, dass man nicht-berücksichtigte Ermüdungseffekte bei den Patienten nicht ausschließen kann. Auf der anderen Seite ermöglicht gerade diese Vielfalt an Testdomänen eine höhere Gesamtsensitivität und -spezifität der Testbatterie,

um falsch-negative und falsch-positive Ergebnisse gering zu halten.

Die elektrophysiologisch-motorischen Messungen sind Testinstrumente, die eine gute Ergänzung zur neuropsychologischen Testbatterie darstellen. Sie eignen sich als quantitatives Messinstrument der psychomotorischen Verlangsamung, zeigen eine vergleichsweise hohe Sensitivität bei ANI und MNCD und sind unabhängig von Depression und Intelligenzniveau (von Giesen et al. 2005).

Betrachtet man die Messmethodik insgesamt, gibt es Anlass zur Annahme, dass es bestimmte Verzerrungseffekte gegeben haben könnte. Allerdings ist durch die umfangreiche Testbatterie, die in Teilen auch schwer verzerrbare Tests enthält, anzunehmen, dass in den meisten Fällen das gemessen wird, was gemessen werden soll und die Zuordnung HAND vs. kein nachweisbares neurokognitives Defizit korrekt gelingt.

4.2. Wertigkeit des prädiktiven Scores

Die Auswertung zeigt eine Assoziation von HAND-Prävalenz und hohen Scorewerten bei behandelten und nicht-behandelten Patienten. Dies spricht dafür, dass einige der durch den Score abgefragten Items mit dem Auftreten von neurokognitiven Störungen zusammenhängen und daher für HIV-assoziierte Demenz eher prädiktiv sind als beispielsweise die *International HIV Dementia Scale* (IHDS).

Die Sensitivität des Scores liegt bei ca. 63%, die Spezifität bei ca. 40%. Betrachtet man in den Gruppen der therapienaiven und cART-behandelten Patienten jeweils nur die für neurokognitive Defizite prädiktiven Items, liegt die Sensitivität bei 63% bzw. 68% und die Spezifität bei 44% bzw. 69%.

4.3. Prädiktiver Wert der einzelnen Scoreitems

Mit Zunahme der Infektionsdauer steigt die Prävalenz von HAND in der Gesamtkohorte linear an. Dieses Ergebnis unterstützt die in zahlreichen Publikationen vertretene These, dass ein früher Beginn bestimmter Therapieregime eine protektive Wirkung in Bezug auf die Entwicklung solcher Defizite haben könnte (Jevtović et al. 2009, Crum-Cianflone et al. 2013).

Im untherapierten Patientenkollektiv lässt sich dieser Zusammenhang allerdings nicht bestätigen. Ursächlich hierfür könnte die geringere Anzahl an unbehandelten Patienten sein. Unter diesen Patienten finden sich nur äußerst wenige mit langer Infektionsdauer. Bei Patienten unter Kombinationstherapie erscheint die Zunahme der HAND-Prävalenz erst ab einer Infektionsdauer von mehr als 5 Jahren relevant. Die Infektionsdauer als abhängige Variable zeigt bei behandelten Patienten und in der Gesamtkohorte einen signifikanten Einfluss auf die Scoreentwicklung.

Die Plasma-Viruslast zeigte einen sehr schwachen Zusammenhang mit neurokognitiven Defiziten, der nur in der unbehandelten Patientengruppe nachweisbar war. Dabei ergab sich ab einer Viruslast von < 10.000 Viruskopien/ μ l eine diskrete Zunahme der HAND-Prävalenz. Hieraus lässt sich ableiten, dass sie keinen hohen Nutzen bei der Vorhersage von HAND hat. Eine mögliche Alternative als Prädiktwert könnte die provirale HIV-DNA darstellen. Neuere Untersuchungen legen nahe, dass Makrophagen als Reservoir proviraler DNA fungieren und diese einen stärkeren Zusammenhang mit der Manifestation neurokognitiver Defizite zeigt als die Anzahl der Viruskopien im Blut (Valcour et al. 2010, Valcour et al. 2013).

Insgesamt sind Viruslast und CD4-Zellzahl/-Nadir, die klassischen Surrogatmarker der HIV-Erkrankung, nicht signifikant prädiktiv für das Auftreten von ANI, MNCD und HAD, insbesondere nicht bei behandelten Patienten.

In beiden Gruppen geht steigendes Alter mit einer Zunahme der HAND-Prävalenz einher. Interessant ist hierbei, dass bereits Unterschiede zwischen Patienten bestehen, die jünger bzw. älter als 25 Jahre sind. Das entkräftet die Hypothese, dass eine

Scheinkorrelation von Alter und HAND-Auftreten besteht, die auf altersbedingte degenerative Prozesse zurückzuführen ist.

In der Gruppe ohne cART blieb die Prävalenz ab dem 25. Lebensjahr konstant. Auch hier ist bei der Interpretation der Zahlen zu bedenken, dass der Anteil an unbehandelten, älteren Patienten in unserer Untersuchung klein war und möglicherweise daher keine relevante Zunahme für das Alter über 50 Jahren nachweisbar war.

Eine besondere Rolle kommt den *self-reported deficits* zu. Diese zeigen in den Ergebnissen einen sehr starken Zusammenhang mit dem Auftreten von HAND. In beiden Gruppen korrelierten die SRD signifikant mit der Scoreentwicklung.

Vor allem Arbeitsbeeinträchtigungen sind aussagekräftig, die Abfrage depressiver Symptome scheint tendenziell keinen prädiktiven Zusatznutzen zu bringen. In der Vergangenheit wurde bereits mehrfach die Frage aufgeworfen, ob Depressive sich subjektiv stärker eingeschränkt fühlen, als objektiv messbar ist. Unsere Ergebnisse zeigten zumindest, dass Patienten mit Depressionen im Vergleich zu Patienten mit kognitiven Störungen in der hochsensitiven elektrophysiologisch-motorischen Testung einen stets deutlich geringeren Anteil pathologischer Ergebnisse erzielten. Beide Gruppen hatten relevante SRD angegeben. In der neuropsychologischen Testbatterie bestätigte sich diese Tendenz nicht. Dennoch ist es nicht auszuschließen, dass es depressionsbedingt ein sogenanntes „*over-reporting*“ gibt.

Aus der Relevanz der Arbeitsbeeinträchtigungen lässt sich allerdings folgern, dass insbesondere das Erfragen konstanter Alltagsbeeinträchtigungen, wie sie am Arbeitsplatz oder im eigenen sozialen Umfeld häufig auffallen, sehr wichtig für die Einschätzung der Patienten ist. Da *self-reported deficits* unkompliziert ambulant ohne apparativen/laborchemischen Aufwand eigen- und fremdanamnestisch sowie kostengünstig erhebbar sind, könnte dieses Ergebnis von hohem Nutzen als hausärztliches Screening von HIV-Infizierten sein.

4.4 Ausblick auf Möglichkeiten des neurologischen Risikoscreenings von HIV-Patienten in der Zukunft

Trotz verbesserter Überlebenszeit und Lebensqualität bleiben heute weiterhin Fragen zur Versorgung von HIV-Patienten offen. Insbesondere der optimale Beginn einer antiretroviralen Therapie wird immer wieder kritisch diskutiert. So könnte die frühzeitige Therapie primäre neurologische Manifestationen verhindern (Larussa et al. 2006); in diesem Kontext sei erwähnt, dass heute weltweit allen HIV-positiven Patienten eine Therapie angeboten werden sollte und dies Ergebnis der START-Studie aus dem Jahr 2015 ist. Bezogen auf die Entwicklung neurokognitiver Defizite gibt es Hinweise auf einen Nutzen durch frühen Therapiebeginn (Wright et al. 2015). Auf der anderen Seite verursachen viele antiretrovirale Medikamente neurologische Sekundärerkrankungen und zahlreiche Nebenwirkungen (Husstedt et al. 2009). So strittig auch gewisse Themen sind, so zeigt sich im Bereich der Forschung einheitlich die stetige Bemühung um ein gutes neurologisches Screening für die Betroffenen.

In dieser retrospektiven Analyse konnten erstmals die SRD als einer der wichtigsten Prädiktwerte für HAND identifiziert werden. Dies war Anlass zur Verbesserung der diagnostischen Vorgehensweise, sodass ein standardisierter Fragebogen für SRD entwickelt wurde. Dieser wurde nach den Ergebnissen der vorliegenden Untersuchung wie folgt angepasst:

a) bei unbehandelten Patienten

- Fragen nach Problemen am Arbeitsplatz / im Alltag in Korrelation mit dem Lebensalter, der Viruslast und der Infektionsdauer.

b) bei Patienten unter cART

- Erfassung der SRD in Korrelation mit Alter und Infektionsdauer

Dieses Screeningverfahren hat somit eine ausreichende Sensitivität und Spezifität für HIV-assoziierte neurokognitive Störungen.

5. LITERATURVERZEICHNIS

- ANTINORI, A.;** Arendt, G.; Becker, J. T.; Brew, B. J.; Byrd, D. A.; Cherner, M. et al. (2007): Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders. In: *Neurology* 69 (18), S. 1789–1799.
- ARENDT, G. (2005):** Neurologische Manifestationen der HIV-Infektion in der Ära der hochaktiven antiretroviralen Therapie (HAART). In: *Fortschr Neurol Psychiatr* 73 (10), S. 577–586.
- ARENDT, G.;** Hefter, H.; Elsing, C.; Strohmeyer, G.; Freund, H. J. (1990): Motor dysfunction in HIV-infected patients without clinically detectable central-nervous deficit. In: *J Neurol* 237 (6), S. 362–368.
- ARENDT, G.;** Hefter, H.; Hilperath, F.; Giesen, H. J. von; Strohmeyer, G.; Freund, H. J. (1994): Motor analysis predicts progression in HIV-associated brain disease. In: *J Neurol Sci* 123 (1-2), S. 180–185.
- ASCHENBRENNER, S.;** Tucha, O.; Lange, K. W. (2000): *RWT Regensburger Wortflüssigkeits-Test. Handanweisung*. Göttingen: Hogrefe Verlag.
- BARRE-SINOUSSE, F.;** Chermann, J. C.; Rey, F.; Nugeyre, M. T.; Chamaret, S.; Gruest, J. et al. (1983): Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). In: *Science* 220 (4599), S. 868–871.
- BÄUMLER, G. (1985):** *Farbe-Wort-Interferenztest (FWIT) nach J. R. Stroop. Handanweisung*. Göttingen: Hogrefe Verlag.
- BEASON-HAZEN, S.;** Nasrallah, H. A.; Bornstein, R. A. (1994): Self-report of symptoms and neuropsychological performance in asymptomatic HIV-positive individuals. In: *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 6 (1), S. 43–49.
- BECKER, J. T.;** Lopez, O. L.; Dew, M. A.; Aizenstein, H. J. (2004): Prevalence of cognitive disorders differs as a function of age in HIV virus infection. In: *AIDS* 18 Suppl 1, S. S11–8.
- BHASKARAN, K.;** Mussini, C.; Antinori, A.; Walker, A. S.; Dorrucchi, M.; Sabin, C. et al. (2008): Changes in the incidence and predictors of human immunodeficiency virus-associated dementia in the era of highly active antiretroviral therapy. In: *Ann Neurol* 63 (2), S. 213–221.
- BLACKSTONE, K.;** Moore, D. J.; Heaton, R. K.; Franklin, D. R.; Woods, S. P.; Clifford, D. B. et al. (2012): Diagnosing symptomatic HIV-associated neurocognitive disorders: self-report versus performance-based assessment of everyday functioning. In: *J Int Neuropsychol Soc* 18 (1), S. 79–88.
- BLOOM, F. E.;** Rausch, D. M. (1997): HIV in the brain: pathology and neurobehavioral consequences. In: *J Neurovirol* 3 (2), S. 102–109.
- BOUWMAN, F. H.;** Skolasky, R. L.; Hes, D.; Selnes, O. A.; Glass, J. D.; Nance-Sproson, T. E. et al. (1998): Variable progression of HIV-associated dementia. In: *Neurology* 50 (6), S. 1814–1820.
- BOWIE, C. R.;** Harvey, P. D. (2006): Administration and interpretation of the Trail Making Test. In: *Nat Protoc* 1 (5), S. 2277–2281.
- BREW, B. J. (2004):** Evidence for a change in AIDS dementia complex in the era of highly active antiretroviral therapy and the possibility of new forms of AIDS dementia complex. In: *AIDS* 18 Suppl 1, S. S75–8.

- CHERNER, M.**; Ellis, R. J.; Lazzaretto, D.; Young, C.; Mindt, M. R.; Atkinson, J. H. et al. (2004): Effects of HIV-1 infection and aging on neurobehavioral functioning: preliminary findings. In: *AIDS* 18 Suppl 1, S. S27-34.
- CHIESI, A.**; Vella, S.; Dally, L. G.; Pedersen, C.; Danner, S.; Johnson, A. M. et al. (1996): Epidemiology of AIDS dementia complex in Europe. AIDS in Europe Study Group. In: *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 11 (1), S. 39–44.
- CHILDS, E. A.**; Lyles, R. H.; Selnes, O. A.; Chen, B.; Miller, E. N.; Cohen, B. A. et al. (1999): Plasma viral load and CD4 lymphocytes predict HIV-associated dementia and sensory neuropathy. In: *Neurology* 52 (3), S. 607–613.
- COHEN, R. A.**; Harezlak, J.; Schifitto, G.; Hana, G.; Clark, U.; Gongvatana, A. et al. (2010): Effects of nadir CD4 count and duration of human immunodeficiency virus infection on brain volumes in the highly active antiretroviral therapy era. In: *J Neurovirol* 16 (1), S. 25–32.
- CRUM-CIANFLONE, N. F.**; Moore, D. J.; Letendre, S.; Poehlman Roediger, M.; Eberly, L.; Weintrob, A. et al. (2013): Low prevalence of neurocognitive impairment in early diagnosed and managed HIV-infected persons. In: *Neurology* 80 (4), S. 371–379.
- CYSIQUE, L. A.**; Maruff, P.; Brew, B. J. (2004): Prevalence and pattern of neuropsychological impairment in human immunodeficiency virus-infected/acquired immunodeficiency syndrome (HIV/AIDS) patients across pre- and post-highly active antiretroviral therapy eras: a combined study of two cohorts. In: *J Neurovirol* 10 (6), S. 350–357.
- CYSIQUE, L. A.**; Maruff, P.; Bain, M. P.; Wright, E.; Brew, B. J. (2011): HIV and age do not substantially interact in HIV-associated neurocognitive impairment. In: *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 23 (1), S. 83–89.
- DORE, G. J.**; Correll, P. K.; Li, Y.; Kaldor, J. M.; Cooper, D. A.; Brew, B. J. (1999): Changes to AIDS dementia complex in the era of highly active antiretroviral therapy. In: *AIDS* 13 (10), S. 1249–1253.
- DORE, G. J.**; McDonald, A.; Li, Y.; Kaldor, J. M.; Brew, B. J. (2003): Marked improvement in survival following AIDS dementia complex in the era of highly active antiretroviral therapy. In: *AIDS* 17 (10), S. 1539–1545.
- ELLIS, R. J.**; Deutsch, R.; Heaton, R. K.; Marcotte, T. D.; McCutchan, J. A.; Nelson, J. A. et al. (1997a): Neurocognitive impairment is an independent risk factor for death in HIV infection. San Diego HIV Neurobehavioral Research Center Group. In: *Arch Neurol* 54 (4), S. 416–424.
- ELLIS, R. J.**; Hsia, K.; Spector, S. A.; Nelson, J. A.; Heaton, R. K.; Wallace, M. R. et al. (1997b): Cerebrospinal fluid human immunodeficiency virus type 1 RNA levels are elevated in neurocognitively impaired individuals with acquired immunodeficiency syndrome. HIV Neurobehavioral Research Center Group. In: *Ann Neurol* 42 (5), S. 679–688.
- ELLIS, R. J.**; Badiee, J.; Vaida, F.; Letendre, S.; Heaton, R. K.; Clifford, D. et al. (2011): CD4 nadir is a predictor of HIV neurocognitive impairment in the era of combination antiretroviral therapy. In: *AIDS* 25 (14), S. 1747–1751.
- FARINPOUR, R.**; Miller, E. N.; Satz, P.; Selnes, O. A.; Cohen, B. A.; Becker, J. T. et al. (2003): Psychosocial risk factors of HIV morbidity and mortality: findings from the Multicenter AIDS Cohort Study (MACS). In: *J Clin Exp Neuropsychol* 25 (5), S. 654–670.
- FOLEY, J. M.**; Wright, M. J.; Gooding, A. L.; Ettenhofer, M.; Kim, M.; Choi, M. et al. (2010): Operationalization of the updated diagnostic algorithm for classifying HIV-related cognitive impairment and dementia. In: *Int Psychogeriatr*, S. 1–9.

- GIESEN, H. J. VON**; Hefter, H.; Roick, H.; Mauss, S.; Arendt, G. (1994): HIV-specific changes in the motor performance of HIV-positive intravenous drug abusers. In: *J Neurol* 242 (1), S. 20–25.
- GIESEN, H. J. VON**; Bäcker, R.; Hefter, H.; Arendt, G. (2001): Depression does not influence basal ganglia-mediated psychomotor speed in HIV-1 infection. In: *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 13 (1), S. 88–94.
- GIESEN, H. J. VON**; Köller, H.; Hefter, H.; Arendt, G. (2002): Central and peripheral nervous system functions are independently disturbed in HIV-1 infected patients. In: *J Neurol* 249 (6), S. 754–758.
- GIESEN, H. J. VON**; Haslinger, B. A.; Rohe, S.; Köller, H.; Arendt, G. (2005): HIV Dementia Scale and psychomotor slowing--the best methods in screening for neuro-AIDS. In: *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 17 (2), S. 185–191.
- GIULIAN, D.**; Vaca, K.; Noonan, C. A. (1990): Secretion of neurotoxins by mononuclear phagocytes infected with HIV-1. In: *Science* 250 (4987), S. 1593–1596.
- HAMILTON, M.** (1960): A rating scale for depression. In: *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 23, S. 56–62.
- HEATON, R. K.**; Franklin, D. R.; Ellis, R. J.; McCutchan, J. A.; Letendre, S. L.; Leblanc, S. et al. (2011): HIV-associated neurocognitive disorders before and during the era of combination antiretroviral therapy: differences in rates, nature, and predictors. In: *J Neurovirol* 17 (1), S. 3–16.
- HEFTER, H.**; Hömberg, V.; Lange, H. W.; Freund, H. J. (1987): Impairment of rapid movement in Huntington's disease. In: *Brain* 110 (Pt 3), S. 585–612.
- HEFTER, H.**; Arendt, G.; Stremmel, W.; Freund, H. J. (1993): Motor impairment in Wilson's disease, I: Slowness of voluntary limb movements. In: *Acta Neurol Scand* 87 (2), S. 133–147.
- HESTAD, K.**; McArthur, J. H.; Dal Pan, G. J.; Selnes, O. A.; Nance-Sproson, T. E.; Aylward, E. et al. (1993): Regional brain atrophy in HIV-1 infection: association with specific neuropsychological test performance. In: *Acta Neurol Scand* 88 (2), S. 112–118.
- HUSSTEDT, I. W.**; Reichelt, D.; Neuen-Jakob, E.; Hahn, K.; Kästner, F.; Einsiedel, R. von et al. (2009): Hochaktive antiretrovirale Therapie bei Neuro-AIDS. Nebenwirkungen auf das Nervensystem und Interaktionen. In: *Nervenarzt* 80 (10), S. 1133-4, 1136-8, 1140-2.
- JANSSEN, R. S.**; Nwanyanwu, O. C.; Selik, R. M.; Stehr-Green, J. K. (1992): Epidemiology of human immunodeficiency virus encephalopathy in the United States. In: *Neurology* 42 (8), S. 1472–1476.
- JERNIGAN, T. L.**; Archibald, S. L.; Fennema-Notestine, C.; Taylor, M. J.; Theilmann, R. J.; Julaton, M. D. et al. (2011): Clinical factors related to brain structure in HIV: the CHARTER study. In: *J Neurovirol* 17 (3), S. 248–257.
- JEVTOVIĆ, DJ.**; Vanovac, V.; Veselinović, M.; Salemović, D.; Ranin, J.; Stefanova, E. (2009): The incidence of and risk factors for HIV-associated cognitive-motor complex among patients on HAART. In: *Biomed Pharmacother* 63 (8), S. 561–565.
- KAUL, M.**; Garden, G. A.; Lipton, S. A. (2001): Pathways to neuronal injury and apoptosis in HIV-associated dementia. In: *Nature* 410 (6831), S. 988–994.
- KAUL, M.**; Zheng, J.; Okamoto, S.; Gendelman, H. E.; Lipton, S. A. (2005): HIV-1 infection and AIDS: consequences for the central nervous system. In: *Cell Death Differ* 12 Suppl 1, S. 878–892.

- KISSEL, E. C.;** Pukay-Martin, N. D.; Bornstein, R. A. (2005): The relationship between age and cognitive function in HIV-infected men. In: *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 17 (2), S. 180–184.
- LARUSSA, D.;** Lorenzini, P.; Cingolani, A.; Bossolasco, S.; Grisetti, S.; Bongiovanni, M. et al. (2006): Highly active antiretroviral therapy reduces the age-associated risk of dementia in a cohort of older HIV-1-infected patients. In: *AIDS Res Hum Retroviruses* 22 (5), S. 386–392.
- LEHRL, S.;** Triebig, G.; Fischer, B. (1995): Multiple choice vocabulary test MWT as a valid and short test to estimate premorbid intelligence. In: *Acta Neurol Scand* 91 (5), S. 335–345.
- LETENDRE, S.;** Marquie-Beck, J.r; Capparelli, E.; Best, B.; Clifford, D.; Collier, A. C. et al. (2008): Validation of the CNS Penetration-Effectiveness rank for quantifying antiretroviral penetration into the central nervous system. In: *Arch Neurol* 65 (1), S. 65–70.
- LIPTON, S. A.;** Gendelman, H. E. (1995): Seminars in medicine of the Beth Israel Hospital, Boston. Dementia associated with the acquired immunodeficiency syndrome. In: *N Engl J Med* 332 (14), S. 934–940.
- LIU, X.;** Marder, K.; Stern, Y.; Dooneief, G.; Bell, K.; Todak, G. et al. (1996): Gender Differences in HIV-Related Neurological Progression in a Cohort of Injecting Drug Users Followed for 3.5 Years. In: *J NeuroAIDS* 1 (4), S. 17–30.
- MAPOU, R. L.;** Law, W. A.; Martin, A.; Kampen, D.; Salazar, A. M.; Rundell, J. R. (1993): Neuropsychological performance, mood, and complaints of cognitive and motor difficulties in individuals infected with the human immunodeficiency virus. In: *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 5 (1), S. 86–93.
- MCARTHUR, J. C.;** Hoover, D. R.; Bacellar, H.; Miller, E. N.; Cohen, B. A.; Becker, J. T. et al. (1993): Dementia in AIDS patients: incidence and risk factors. Multicenter AIDS Cohort Study. In: *Neurology* 43 (11), S. 2245–2252.
- MOORE, D. J.;** Letendre, S. L.; Morris, S.; Umlauf, A.; Deutsch, R.; Smith, D. M. et al. (2011a): Neurocognitive functioning in acute or early HIV infection. In: *J. Neurovirol* 17 (1), S. 50–57.
- MOORE, D. J.;** Arce, M.; Moseley, S.; McCutchan, J. A.; Marquie-Beck, J.; Franklin, D. R. et al. (2011b): Family history of dementia predicts worse neuropsychological functioning among HIV-infected persons. In: *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 23 (3), S. 316–323.
- MOORE, L. H.;** van Gorp, W. G.; Hinkin, C. H.; Stern, M. J.; Swales, T.; Satz, P. (1997): Subjective complaints versus actual cognitive deficits in predominantly symptomatic HIV-1 seropositive individuals. In: *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 9 (1), S. 37–44.
- NAVIA, B. A.;** Jordan, B. D.; Price, R. W. (1986): The AIDS dementia complex: I. Clinical features. In: *Ann Neurol* 19 (6), S. 517–524.
- NEUEN-JACOB, E.;** Arendt, G.; Wendtland, B.; Jacob, B.; Schneeweis, M.; Wechsler, W. (1993): Frequency and topographical distribution of CD68-positive macrophages and HIV-1 core proteins in HIV-associated brain lesions. In: *Clin Neuropathol* 12 (6), S. 315–324.
- POLK, T. A.;** Drake, R. M.; Jonides, J. J.; Smith, M. R.; Smith, E. E. (2008): Attention enhances the neural processing of relevant features and suppresses the processing of irrelevant features in humans: a functional magnetic resonance imaging study of the Stroop task. In: *J Neurosci* 28 (51), S. 13786–13792.
- RAGIN, A. B.;** Du, H.; Ochs, R.; Wu, Y.; Sammet, C. L.; Shoukry, A.; Epstein, L. G. (2012): Structural brain alterations can be detected early in HIV infection. In: *Neurology* 79 (24), S. 2328–2334.

- RAVEN, J. (2000):** The Raven's progressive matrices: change and stability over culture and time. In: *Cogn Psychol* 41 (1), S. 1–48.
- REITAN, R. M. (1955):** The relation of the trail making test to organic brain damage. In: *J Consult Psychol* 19 (5), S. 393–394.
- ROBERT-KOCH-INSTITUT (2015):** Schätzung der Prävalenz und Inzidenz von HIV-Infektionen in Deutschland, Stand Ende 2014. In: *Epidemiologisches Bulletin* Nr. 45/2015, S. 475–490.
- SACKTOR, N. C.;** Bacellar, H.; Hoover, D. R.; Nance-Sproson, T. E.; Selnes, O. A.; Miller, E. N. et al. (1996): Psychomotor slowing in HIV infection: a predictor of dementia, AIDS and death. In: *J Neurovirol* 2 (6), S. 404–410.
- SACKTOR, N. C.;** Lyles, R. H.; Skolasky, R.; Kleeberger, C.; Selnes, O. A.; Miller, E. N. et al. (2001): HIV-associated neurologic disease incidence changes:: Multicenter AIDS Cohort Study, 1990-1998. In: *Neurology* 56 (2), S. 257–260.
- SACKTOR, N. C.;** McDermott, M. P.; Marder, K.; Schifitto, G.; Selnes, O. A.; McArthur, J. C. et al. (2002): HIV-associated cognitive impairment before and after the advent of combination therapy. In: *J Neurovirol* 8 (2), S. 136–142.
- SACKTOR, N. C.;** Wong, M.; Nakasujja, N.; Skolasky, R. L.; Selnes, O. A.; Musisi, S. et al. (2005): The International HIV Dementia Scale: a new rapid screening test for HIV dementia. In: *AIDS* 19 (13), S. 1367–1374.
- SATZ, P.;** Cole, M. A.; Hardy, D. J.; Rassovsky, Y. (2011): Brain and cognitive reserve: mediator(s) and construct validity, a critique. In: *J Clin Exp Neuropsychol* 33 (1), S. 121–130.
- SIMIONI, S.;** Cavassini, M.; Annoni, J.-M.; Rimbault Abraham, A.; Bourquin, I.; Schiffer, V. et al. (2010): Cognitive dysfunction in HIV patients despite long-standing suppression of viremia. In: *AIDS* 24 (9), S. 1243–1250.
- SMURZYNSKI, M.;** Wu, K.; Letendre, S.; Robertson, K.; Bosch, R. J.; Clifford, D. B. et al. (2011): Effects of central nervous system antiretroviral penetration on cognitive functioning in the ALLRT cohort. In: *AIDS* 25 (3), S. 357–365.
- STERN, Y.;** Marder, K.; Bell, K.; Chen, J.; Dooneief, G.; Goldstein, S. et al. (1991): Multidisciplinary baseline assessment of homosexual men with and without human immunodeficiency virus infection. III. Neurologic and neuropsychological findings. In: *Arch Gen Psychiatry* 48 (2), S. 131–138.
- STERN, Y.;** McDermott, M. P.; Albert, S.; Palumbo, D.; Selnes, O. A.; McArthur, J. et al. (2001): Factors associated with incident human immunodeficiency virus-dementia. In: *Arch Neurol* 58 (3), S. 473–479.
- STROOP, J. R. (1935):** Studies of interference in serial verbal reactions. In: *J Exp Psychol* 18, S. 643–662.
- TOZZI, V.;** Balestra, P.; Lorenzini, P.; Bellagamba, R.; Galgani, S.; Corpolongo, A. et al. (2005): Prevalence and risk factors for human immunodeficiency virus-associated neurocognitive impairment, 1996 to 2002: results from an urban observational cohort. In: *J Neurovirol* 11 (3), S. 265–273.
- TREISMAN, A.;** Fearnley, S. (1969): The Stroop test: selective attention to colours and words. In: *Nature* 222 (5192), S. 437–439.
- VALCOUR, V. G.;** Shiramizu, B. T.; Shikuma, C. M. (2010): HIV DNA in circulating monocytes as a mechanism to dementia and other HIV complications. In: *J Leukoc Biol* 87 (4), S. 621–626.
- VALCOUR, V. G.;** Ananworanich, J.; Agsald, M.; Sailasuta, N.; Chalermchai, T.; Schuetz, A. et al. (2013): HIV DNA Reservoir Increases Risk for Cognitive Disorders in cART-Naïve Patients. In: *PLoS ONE* 8 (7), S. e70164.

- VAN GORP, W. G.;** Satz, P.; Hinkin, C.; Selnes, O.; Miller, E. N.; McArthur, J. et al. (1991): Metacognition in HIV-1 seropositive asymptomatic individuals: self-ratings versus objective neuropsychological performance. Multicenter AIDS Cohort Study (MACS). In: *J Clin Exp Neuropsychol* 13 (5), S. 812–819.
- VAN GORP, W. G.;** Miller, E. N.; Marcotte, T. D.; Dixon, W.; Paz, D.; Selnes, O. et al. (1994): The relationship between age and cognitive impairment in HIV-1 infection: findings from the Multicenter AIDS Cohort Study and a clinical cohort. In: *Neurology* 44 (5), S. 929–935.
- WECHSLER, D. (1944):** Selection and description of tests. In: *The measurement of adult intelligence*. Baltimore: Williams and Wilkins, S. 94-96.
- WHO UNAIDS (2013):** Global report: UNAIDS report on the global AIDS epidemic 2013. In: *UNAIDS / JC2502/1/E*.
- WILKINS, J. W.;** Robertson, K. R.; Snyder, C. R.; Robertson, W. K.; van der Horst, C.; Hall, C. D. (1991): Implications of self-reported cognitive and motor dysfunction in HIV-positive patients. In: *Am J Psychiatry* 148 (5), S. 641–643.
- WRIGHT, E. J.;** Grund, B.; Cysique L. A.; Robertson K. R.; Brew B. J.; Collins G.; Shlay, J. C.; Winston, A.; Read, T. H. R.; Price, R. W.; International Network for Strategic Initiatives in Global HIV Trials (INSIGHT) START Study Group (2015): Factors associated with neurocognitive test performance at baseline: a substudy of the INSIGHT Strategic Timing of AntiRetroviral Treatment (START) trial. In: *HIV Med* 16 Suppl 1, S. 97-108.
- ZIPURSKY, A. R.;** Gogolishvili, D.; Rueda, S.; Brunetta, J.; Carvalhal, A.; McCombe, J. A. et al. (2013): Evaluation of brief screening tools for neurocognitive impairment in HIV/AIDS: a systematic review of the literature. In: *AIDS* 27 (15), S. 2385–2401.

Eidesstattliche Versicherung

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

10.08.2017 Alix Witsch