

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

Die Selbsteinschätzung HIV-positiver Patienten hinsichtlich
neurokognitiver Beeinträchtigungen in Korrelation zu den
Ergebnissen neuropsychologischer Tests

Dissertation

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

vorgelegt von
Raphaël Joachim Thomas Gruber

2018

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

Dekan: Univ.-Prof. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachterin: Prof. Dr. Arendt

Zweitgutachterin: PD Dr. Neuen-Jacob

Widmung

Für meine Familie

I. Zusammenfassung

Ziel dieser Arbeit war es, die Wertigkeit der Selbsteinschätzung von HIV-Patienten hinsichtlich neurokognitiver Beeinträchtigungen zu untersuchen. Für diese Studie wurden aus über 4500 Patienten, die an einer seit 1987 etablierten Kohortenstudie der neurologischen HIV-Ambulanz des Uniklinikums Düsseldorf unter Leitung von Frau Prof. Dr. G. Arendt teilnahmen, insgesamt 791 Patienten eingeschlossen.

Grundvoraussetzung war eine HIV-Erkrankung, eine Dokumentation über *self-reported deficits* (SRDs) und die Teilnahme an einer neuropsychologischen Testbatterie. Die Patienten wurden anhand der objektiven neuropsychologischen Testergebnisse und der Frascati-Kriterien in zwei Kategorien eingeteilt: keine Defizite (NO-Defs) und pathologische Testergebnisse (YES-Defs). Zusätzlich wurden die Patienten anhand von SRDs unterteilt: Selbstbericht über Defizite positiv (YES-SRDs) und keine selbstberichteten Defizite (NO-SRDs). So konnten insgesamt vier Gruppen gebildet und untersucht werden: NO-Defs-NO-SRDs (adäquat gut), YES-Defs-YES-SRDs (adäquat schlecht), NO-Defs-YES-SRDs (*Overreporter*) und YES-Defs-NO-SRDs (*Underreporter*). Die Ergebnisauswertung zeigte, dass man mit Hilfe von SRDs weder neurokognitive Beeinträchtigungen sicher genug feststellen noch ausschließen kann. In nur 56,8% der Fälle stimmten die Angaben von SRDs mit den neuropsychologischen Testergebnissen überein. Zusätzlich wurde untersucht, ob gewisse Einflussfaktoren die Selbsteinschätzung der Patienten signifikant beeinflussen. Nur zwei Einflussfaktoren konnten ermittelt werden, die einen signifikanten Einfluss auf die korrekte Selbsteinschätzung der Patienten ausübten; nämlich die Erkrankungsdauer und das Vorhandensein von Depressionen. Je länger Patienten erkrankt waren, desto schlechter gelang deren Selbsteinschätzung und desto häufiger waren Testresultate pathologisch. Je depressiver Patienten waren, desto eingeschränkter war ihre Selbsteinschätzung, und damit waren sie umso häufiger *Over-* oder *Underreporter*.

Somit bleibt zusammenfassend festzuhalten, dass *self-reported deficits* als alleinige Screening-Methode für neurokognitive Defizite bei HIV-positiven Patienten nicht ausreichen. Patienten müssen zusätzlich zu SRDs immer auch neuropsychologisch untersucht werden. Welche Gründe für die insgesamt schlechte Metakognition bei HIV-Patienten verantwortlich sind, konnte in dieser Studie nicht geklärt werden.

II. Abstract

The objective of this study was to analyze the validity of HIV-patients' self-assessment with regards to neurocognitive impairments. For this study, a total of 791 out of 4500 patients were included, who participated in a since 1987 established cohort study of the neurological HIV-ambulance of the University Clinical Center Düsseldorf under the direction of Prof. Dr. G. Arendt. The basic prerequisite was a HIV disease, a documentation on self-reported deficits (SRDs) and the participation in a neuropsychological test battery. The patients were divided into two categories on the basis of objective neuropsychological test according to the Frascati-criteria: no deficits (NO-Defs) and pathological test results (YES-Defs). In addition, the patients were divided on the basis of SRDs: self-report on deficits positive (YES-SRDs) and no self-reported deficits (NO-SRDs). As a result of these prerequisites, four groups were formed in total: NO-Defs-NO-SRDs (adequately good), YES-Defs-YES-SRDs (adequately bad), NO-Defs-YES-SRDs (Overreporter) and YES-Defs-NO-SRDs (Underreporter).

The evaluation of the results showed that SRDs cannot be used to certainly determine nor to exclude any neurocognitive impairments. In only 56.8% of the cases, the data from SRDs were consistent with the neuropsychological test results. Moreover, it was examined whether certain influencing factors significantly influence the self-assessment of the patients. As the study proved, only two influencing factors were identified; the duration of the HIV infection and the presence of depression. The longer patients were infected, the poorer they did on their self-assessment and the more frequently the results were pathological. Additionally, the more depressed the patients were, the more limited they were in their self-assessment, and thus the more likely they were classified as Over- or Underreporters.

In summary, it can be ascertained that self-reported deficits are not sufficient as the sole screening method for neurocognitive deficits of HIV-positive patients. Patients always need to be examined neuropsychological in addition to SRDs. It is important to note that the reasons, which are responsible for the overall poor metacognition in HIV patients, could not be clarified in this study.

III. Abkürzungsverzeichnis

AAN	American Academy of Neurology	HIV	Human Immunodeficiency Virus
ADC	AIDS dementia complex	HTLV	Human T-lymphotropic virus
AIDS	Acquired Immunodeficiency Syndrome	IHDS	International HIV Dementia Scale
AMDP	Arbeitsgemeinschaft für Methodik und Dokumentation in der Psychiatrie	INI	Integrase-Inhibitor
ANI	Asymptomatische HIV-assozierte neuropsychologische Defizite	K/ml	Kopien/ml (Viruslast)
ANPD	Asymptomatisches neuropsychologisches Defizit	KS	Kaposi-Sarkom
cART	combination antiretroviral therapy	LAS	Lymphadenopathie-Syndrom
CIN	Carcinoma in situ	LAV	Lymphadenopathie-Virus
CMV	Cytomegalievirus	LTNPs	long-term nonprogressors
CRFs	circulating recombinant forms	LTR	long terminal repeat
CT	Kontraktionszeit	MAC	Mycobacterium avium complex
DefS	Defizit laut Frascati-Kriterien	MNCD	Mild Neurocognitive Disorder
EACS	European AIDS Clinical Society	MRC	most rapid contraction
EIAV	Virus der equinen infektiösen Anämie	MWT-b	Mehrfach-Wortschatz-Test Form B
env	Envelope	NNRTI	non-nucleoside reverse-transcriptase
FI	Fusionsinhibitoren	NRTIs	nucleoside analog reverse-transcriptase inhibitors
gag	group specific antigen	PI	protease inhibitor
HAART	high active antiretroviral therapy	PML	Progressive multifokale Leukenzephalopathie
HAD	HIV-assozierte Demenz	PNP	Polyneuropathie
HAMD	Hamilton Depression Scale	pol	Polymerase
HAND	HIV-associated neurocognitive disorders	RT	Reaktionszeit
HAWIE	Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene	SEN	Sensitivität
		SIV	Simian Immunodeficiency Virus
		SKT	Syndrom-Kurztest
		SNAS	Short-Neuro-AIDS-Screening
		SPE	Spezifität
		SRDs	Self-reported deficits
		TMT	Trail Making Test

IV. Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Human Immunodeficiency Virus – HIV.....	1
1.1.1	Vorbemerkung	1
1.1.2	Einteilung und Systematik.....	3
1.1.3	Struktur und Aufbau des HI-Virus.....	4
1.1.4	Vermehrungszyklus des HI-Virus	5
1.2	HIV-Infektion und ZNS-Manifestationen.....	7
1.3	HIV-assoziierte neurokognitive Störungen (HAND).....	14
1.4	Therapie	21
1.5	Ziele der Arbeit	25
2	Material und Methoden.....	26
2.1	Patientenkollektiv	26
2.2	Untersuchungsablauf und Testverfahren	27
2.2.1	Screeningfragen	29
2.2.2	Elektrophysiologische Messungen	31
2.2.3	Psychometrische Untersuchungen	32
2.2.4	International HIV Dementia Scale (IHDS)	33
2.2.5	Regensburger Wortflüssigkeitstest	34
2.2.6	Digit-Symbol-Test.....	34
2.2.7	Grooved Pegboard Test	34
2.2.8	Trail Making Test-1 und -2	35
2.2.9	Farbe-Wort-Interferenztest	35
2.2.10	Hamilton-Depressions-Skala (HAMD).....	36
2.3	Statistische Auswertung	37

3	Ergebnisse	38
3.1	Allgemein	38
3.2	Übereinstimmung von SRDs mit pathologischen Testergebnissen.....	42
3.3	Einflussfaktoren auf die Korrektheit der Selbsteinschätzung in Bezug auf die Ergebnisse neuropsychologischer Tests.....	45
3.3.1	Hauptbetroffenengruppen.....	45
3.3.2	Herkunft.....	46
3.3.3	Alter.....	47
3.3.4	Geschlecht.....	51
3.3.5	Therapiestatus	54
3.3.6	Systemische Surrogatmarker	56
3.3.7	CDC-Stadien.....	60
3.3.8	Dauer der Erkrankung	62
3.3.9	Psychosoziale Merkmale.....	64
3.4	Zusammenhänge der einzelnen Einflussfaktoren untereinander	69
4	Diskussion und Schlussfolgerungen	73
5	Literatur- und Quellenverzeichnis	86

1 Einleitung

1.1 Human Immunodeficiency Virus – HIV

1.1.1 Vorbemerkung

Die Verbreitung des HI-Virus begann zu Beginn der 1980er Jahre und entwickelte sich rasch trotz vielfältiger therapeutischer und präventiver Ansätze zu einer Pandemie, die Ende 2015 laut der Organisation UNAIDS mit weltweit 36,7 Millionen Erkrankten eine der bedeutendsten Infektionserkrankungen darstellt. Die Zahl der Neuinfektionen sinkt seit 1997 stetig und lag 2015 bei 2,1 Millionen Menschen (insbesondere in Zentral-Afrika und Südost-Asien); circa 1,1 Millionen Menschen starben 2015 an dem „*Acquired Immunodeficiency Syndrome*“ (AIDS).

1981 wurden erste Fälle von opportunistischen Infektionen in einer Kohorte homosexueller Männer in Los Angeles mit neu erworbener Immunschwäche im *New England Journal* beschrieben (Gottlieb et al., 1981; Masur et al., 1981; Siegal et al., 1981). Die zuvor gesunden Männer erkrankten ungewöhnlich häufig an *Pneumocystis jirovecii*-Pneumonien, Kaposi-Sarkomen (KS) und rezidivierenden oralen *Candida*-Infektionen. Kurz darauf wurde das Krankheitsbild 1982 nach diesen Beschreibungen als „*Acquired immune deficiency syndrome*“ (AIDS) bezeichnet (Strand, 1982).

Es zeigten sich rasch Gemeinsamkeiten bei AIDS-Patienten: die CD4-positiven T-Lymphozyten waren, verglichen mit gesunden Kontrollpersonen, relativ oder absolut erniedrigt, während die CD8-positiven T-Lymphozyten relativ und absolut anstiegen (Gottlieb et al., 1981; Masur et al., 1981; Mildvan et al., 1982; Siegal et al., 1981; Stahl, Friedman-Kien, Dubin, Marmor, & Zolla-Pazner, 1982).

Das heute „*Human Immunodeficiency Virus*“ (HIV) genannte Virus konnte Ende 1983 erstmals von der Pariser Arbeitsgruppe von Luc Montagnier im Institut Pasteur und wenig später von der amerikanischen Arbeitsgruppe um Robert Gallo isoliert und als menschliches T-lymphotropes Retrovirus identifiziert werden (Barre-Sinoussi et al., 1983; Gallo, Popovic, & Read-Connole, 1984).

Das Virus wurde zunächst als „*human T-lymphotropic virus type 3*“ (HTLV-III), eine Variante des HTLV-I, oder auch Lymphadenopathie-Virus (LAV) bezeichnet, bis sich das International Committee on Taxonomy 1986 im Rahmen einer Konsensuskonferenz in Atlanta für das zwischen 70 und 160µm große, von einer Glykoproteinhülle umschlossene Virus auf den bis heute gültigen Namen „*Human Immunodeficiency Virus*“ (HIV) einigte (Coffin et al., 1986).

Die ersten Hinweise auf den Übertragungsweg über kontaminierte Blutkonserven fand man 1983 (Ammann et al., 1983).

Kurze Zeit später konnten im Serum und Liquor Antikörper gegen das HI-Virus, die hauptsächlich gegen das Antigen der Virushülle gp41 gerichtet waren, nachgewiesen werden (Resnick et al., 1985; Sarngadharan, Popovic, Bruch, Schupbach, & Gallo, 1984).

Im Jahr 1985 wurde von Montagnier in den *Annals of Internal Medicine* die ähnliche Morphologie des neu isolierten Virus mit tierpathogenen Lentiviren (z.B. das EIAV bei der equinen infektiösen Anämie und das Maedi-Visna-Virus bei Schaf-Erkrankungen) beschrieben (Montagnier, 1985).

In der Fachzeitschrift *Nature* erschien 1998 ein Artikel, der den ältesten Nachweis einer HIV-Infektion in Blutproben aus der Demokratischen Republik Kongo aus dem Jahre 1959 beschreibt (Zhu et al., 1998). Eine ebenfalls aus Belgisch-Kongo 1960 datierte Probe, zeigte genetische Unterschiede zur ersten Probe aus dem Jahre 1959, sodass man davon ausgehen kann, dass HIV schon lange vor 1960 existierte. Der gemeinsame Vorgänger beider Proben muss höchstwahrscheinlich zwischen 1882 und 1933 existiert haben (Worobey et al., 2008).

Bereits 1987 wurde die erste Monotherapie mit Zidovudin AZT (Retrovir®) eingeführt, die Symptome kurzfristig verbessern und die Krankheitsprogredienz etwas verzögern konnte.

1.1.2 Einteilung und Systematik

Zurzeit wird beim HI-Virus zwischen den Hauptstämmen HIV-1 und HIV-2 unterschieden. HIV-1 ist weltweit verbreitet, während man HIV-2 überwiegend in Westafrika findet und dieser Hauptstamm erstmals 1986 beschrieben wurde (Clavel et al., 1986). Aufgrund der strukturellen und funktionellen Homologie zwischen HIV-1, HIV-2 und SIV (*Simian Immunodeficiency Virus*) wird davon ausgegangen, dass alle drei Viren von einem gemeinsamen Vorgängervirus abstammen.

HIV-2 und SIV weisen beide das X-orf Gen auf, welches die nahe Verwandtschaft beider Viren unterstreicht, während HIV-1 dieses nicht enthält (Franchini & Bosch, 1989).

HIV-2 ist weniger pathogen und die Infektion verläuft langsamer progredient als bei HIV-1, ist jedoch schwieriger antiretroviral zu therapieren.

HIV-1 kann man in die vier Untergruppen M (*major group*), O (*outlier*) und die beiden seltenen, neueren Gruppen N (*new*) sowie P aufteilen, hiervon macht die Untergruppe M 90% der HIV-1 Viren aus (Plantier et al., 2009). Die hohe Verbreitung der Untergruppe M erklärt sich durch die höhere Infektiosität, die auf das Virusprotein Vpu zurückzuführen ist. Dieses bewirkt einen Abbau der CD4-Rezeptoren und antagonisiert den antiviralen Faktor Tetherin (Sauter et al., 2009).

Des Weiteren lässt sich die Untergruppe M nochmal in weitere Subtypen (A, B, C, D, F, G, H, J und K) unterteilen, wobei der Subtyp C mit über 50% weltweit am häufigsten vorkommt und der Subtyp B die große Mehrzahl der HIV-Infektionen in Industrieländern, somit auch in Deutschland, verursacht (Gerhardt, 2006). Aktuell sind über 60 rekombinante Formen (*circulating recombinant forms = CRFs*) bekannt, die durch Koinfektionen mit verschiedenen Subtypen entstehen (Jia et al., 2014).

Alle vier HIV-1 Gruppen stammen von tierpathogenen Varianten ab, wobei das HIV-1 der Untergruppen M und N von Schimpansen aus Kamerun stammt, während die Untergruppe P auf Gorillas ebenfalls aus Kamerun zurückgehen soll (Brandon F. Keele¹, Mario L. Santiago¹, Liegeois², Y. Brookfield³, & Hahn¹, 2006; Hahn, Shaw, De Cock, & Sharp, 2000; Plantier et al., 2009).

1.1.3 Struktur und Aufbau des HI-Virus

Das HIV-1 ist ein etwa 100 bis 120 Nanometer großes, auf elektronenmikroskopischen Bildern rundlich erscheinendes Partikel, das von einer Lipiddoppelschicht umgeben ist, welche aus dem Transmembranprotein gp41 und dem extrazellulären Oberflächen-Glykoprotein gp120 besteht. Hierbei bilden jeweils drei gp120 mit drei gp41 eine Einheit, die sogenannten *Spikes* (D. C. Chan, Fass, Berger, & Kim, 1997; J. Liu, Bartesaghi, Borgnia, Sapiro, & Subramaniam, 2008; Roux & Taylor, 2007; P. Zhu et al., 2006). Das gp120 ist für die Infektion der Körperzellen von maßgeblicher Bedeutung, da es sich mit dem CD4-Rezeptor auf der Oberfläche der CD4⁺-T-Zellen des Immunsystems verbindet (Clapham & McKnight, 2001). Die Virushülle beinhaltet außerdem diverse Proteine der Wirtszelle, wie zum Beispiel die Adhäsionsproteine ICAM-1 sowie die HLA Klasse I- und II-Moleküle.

Innerhalb der Virushülle befinden sich Matrixproteine, bestehend aus dem *gag*-kodierten p17. Dieses umgibt seinerseits das zylindrische Viruskapsid („*core antigen*“), das aus dem ebenfalls *gag*-kodierten Protein p24 und p7 gebildet wird. Die Proteine p24 sowie gp41 und gp120 können unter anderem als Antigene in HIV-Tests nachgewiesen werden.

Im Inneren des Kapsids befinden sich zwei nicht-kovalent verknüpfte, ungespleißte, einzelsträngige Plusstrang-RNA-Kopien (Lu, Heng, & Summers, 2011).

Ebenfalls im Kapsid enthalten sind die Enzyme „Reverse Transkriptase“, „Integrase“ und „Protease“. Diese drei Enzyme sind Hauptangriffspunkte der antiretroviralen Therapie (s. Kap. 1.1.4 und 1.4)

Das ca. 9 kb große RNA HIV-Genom besteht aus 9 Genen. Die drei wichtigsten sind *gag* (*group specific antigen*), *pol* (*polymerase*) und *env* (*envelope*), die vor allem die Struktur des HI-Virus bestimmen. Dabei kodieren das *gag*-Gen die Proteine des Kapsids p7, p24 und p17, das *pol*-Gen die Enzyme „Reverse Transkriptase“ (p66), „Protease“ (p11) sowie „Integrase“ (p32) und das *env*-Gen die beiden Hüllproteine gp41 und gp120. Die anderen sechs Gene (*tat*, *rev*, *vif*, *vpr*, *nef* und *vpu*) codieren die Regulatorproteine (Nomaguchi & Adachi, 2009).

1.1.4 Vermehrungszyklus des HI-Virus

Wie jedes Virus benötigt das HI-Virus für die Replikation eine geeignete Wirtszelle. Die Eintrittspforte des HI-Virus sind Zellen, die einen CD4-Rezeptor an ihrer Oberfläche tragen, der als Bindungsstelle mit dem Oberflächenprotein gp120 der Virushülle fungiert (Virusadsorption) (Dalglish et al., 1984; Klatzmann et al., 1984). Dementsprechend können CD4⁺-T-Lymphozyten, T-Zellvorläuferzellen im Knochenmark und Thymus, Makrophagen, Monozyten, dendritische Zellen, Langerhans-Zellen und bestimmte Mikrogliazellen des ZNS befallen werden. Hierbei scheinen die latent infizierten, ruhenden CD4⁺-Gedächtniszellen ein dauerhaftes Reservoir für HIV darzustellen. Eine Eradikation ist bislang nicht möglich (Buzon et al., 2014; Dinoso et al., 2009; Lewin & Rouzioux, 2011).

Im nächsten Schritt, der Virusfusion, wird gp41 freigesetzt, es bindet dann an die zytoplasmatische Membran und verändert seine Konformation. Weitere Co-Rezeptoren, wie die Zytokin-Rezeptoren CCR5 auf monozytären Zellen und CXCR4 auf T-Zellen ermöglichen eine festere Bindung des Virus und eine Fusion mit der Lipiddoppelschicht der Wirtszelle (Deng et al., 1996; Dragic et al., 1996; Zou, Kottmann, Kuroda, Taniuchi, & Littman, 1998). Die Fusion wird durch das hydrophobe, Glycin-reiche „Fusions-Peptid“ ermöglicht (David C. Chan & Kim, 1998; Wyatt & Sodroski, 1998). Das Kapsid des HI-Virus dringt in das Zytoplasma der Wirtszelle ein und wird dort freigesetzt.

Die Virus-RNA und verschiedene Enzyme, einschließlich der reversen Transkriptase, Integrase, Ribonuklease und Protease werden nun im Zytoplasma der Wirtszelle freigesetzt. Dieser Vorgang wird als *Uncoating* bezeichnet. Während des Transports zum Zellkern über Mikrotubuli wird die virale Einzelstrang-RNA durch die reverse Transkriptase in eine komplementäre Doppelstrang-DNA transkribiert, welche dann mit Hilfe der Integrase in ein Wirtschromosom eingebaut wird. Der codierende Abschnitt ist auf beiden Seiten von den sogenannten LTRs (*long terminal repeats*) umgeben, welche durch die reverse Transkriptase transkribiert wurden und als starke Promotoren wirken. Eine Besonderheit der reversen Transkriptase ist ihre Fehleranfälligkeit – ein Grund für die hohe genetische Variabilität des HI-Virus und die damit verbundene Resistenzbildung gegen antiretrovirale Medikamente (Charpentier, Nora, Tenaillon, Clavel, & Hance, 2006; Hu & Temin, 1990; Nora et al., 2007).

Diese hohe Variabilität des Virus ist auch einer der Gründe weshalb bis heute noch kein geeigneter Impfstoff entwickelt werden konnte.

Das Provirus kann nun durch die menschliche RNA-Polymerase II abgelesen werden.

Oft bleibt das Virus während der latenten HIV-Infektion jedoch zunächst in einem Ruhezustand, bis es irgendwann anfängt, aktiv HI-Viren herzustellen. Hierfür sind bestimmte Transkriptionsfaktoren nötig; der wichtigste ist NF- κ B (NF kappa B), welcher hochreguliert wird, wenn T-Zellen aktiviert werden (Hiscott, Kwon, & Genin, 2001).

Die neu entstandene mRNA wird gespleißt und aus dem Zellkern in das Zytoplasma exportiert, wo die Translation stattfindet, bei der die Regulatorproteine *tat* und *rev* entstehen. Das neu produzierte Protein *rev* akkumuliert im Nukleus, bindet an die mRNA und ermöglicht es, den Nukleus ungespleißt zu verlassen (Pollard & Malim, 1998).

Weiter werden von der ungespleißten mRNA die Strukturproteine *gag* (p55) und *env* (gp160) produziert. Die „*full-length mRNA*“ entspricht dem Virusgenom, sie bindet an das Protein *gag* und wird in die neuen Viruspartikel integriert. Durch die Morphogenese setzen sich die einzelnen viralen Komponenten (*gag*, *env*, *pro-pol*, zwei *RNAs*) zusammen und bilden vorerst unreife Virionen an der Plasmamembran der Wirtszelle.

Durch weitere Reifungsprozesse der Vorläuferproteine entstehen aus *gag* die Matrix-, Kapsid- und Nukleokapsidproteine, aus *pol* die Reverse Transkriptase, Protease und Integrase sowie aus *env* die Transmembran- und Oberflächeneinheit.

Durch Lyse der Wirtszelle werden die einzelnen Viruspartikel freigesetzt (*budding*), die nun die Lipiddoppelschicht der Wirtszelle mitnehmen und in ihr die Oberflächenproteine gp120 und gp41 tragen. Der Infektionszyklus beginnt dann erneut.

1.2 HIV-Infektion und ZNS-Manifestationen

Die unbehandelte HIV-Infektion lässt sich beim Menschen in die Stadien Infektion, Inkubation, akute -, latente Infektion und AIDS unterteilen.

Die Infektion erfolgt über drei Hauptwege: Geschlechtsverkehr (Präejakulat, Sperma, Vaginalsekret), Kontakt mit infizierten Körperflüssigkeiten (Blut, Liquor cerebrospinalis) und die sogenannte vertikale Übertragung (transplazentar, intrapartal und über die Muttermilch).

Die Inkubationszeit dauert zwischen drei und sechs Wochen.

Nachdem das Virus den menschlichen Organismus infiziert hat, findet eine Phase mit hoher Virusreplikation statt, sodass mehrere Millionen Viren pro Milliliter Blut gemessen werden können (Piatak et al., 1993).

Die Anzahl der im Körper zirkulierenden CD4⁺-Zellen sinkt in der Akutphase rapide aufgrund der HIV-induzierten Lyse und der Zerstörung durch CD8⁺-T-Zellen, während letztere ansteigen.

Während der akuten Infektion entwickeln viele Patienten eine Influenza oder eine Mononukleose-ähnliche Symptomatik. Die häufigsten Symptome dabei sind Fieber, Nachtschweiß, Lymphadenopathie, Myalgien, Arthralgien, Pharyngitis, Exanthem (stammbetont und maculopapulär) und orale Ulzerationen. Weniger häufig sind Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen, Hepatosplenomegalie, Gewichtsverlust, Soor und neurologische Symptome (Kanzer, 1990; Vogel et al., 2010). Die Dauer der Symptome variiert, sie halten aber mindestens eine Woche an und bestehen im Durchschnitt 28 Tage lang (Kahn & Walker, 1998).

Aufgrund der unspezifischen Symptome werden viele HIV-Infektionen nicht erkannt, was für den HIV-Infizierten und seine Mitmenschen problematisch ist, da die Infektiosität in diesem Stadium besonders hoch ist (Daar et al., 2001).

Ein starkes Immunsystem kann in der folgenden, in aller Regel langjährigen Latenzphase die Anzahl der Viruspartikel reduzieren, sodass körperliche Symptome nicht zwangsläufig auftreten müssen. Dieses Stadium kann zwischen drei und über zwanzig Jahren dauern, im Durchschnitt acht Jahre. In diesem Stadium akkumuliert das HI-Virus als freies Virus und ist in den Lymphknoten aktiv, welche typischerweise

aufgrund der hohen Viruslast in den follikulären dendritischen Zellen anschwellen (Burton, Keele, Estes, Thacker, & Gartner, 2002).

Zunächst verläuft die Latenzphase ohne bzw. mit wenigen Symptomen, am Ende ist sie jedoch oft mit Fieber, Gewichtsverlust, gastrointestinalen Problemen und Muskelschmerzen assoziiert (Sestak, 2005).

Während die meisten HIV-1-Infizierten eine nachweisbare Viruslast aufweisen und unbehandelt AIDS entwickeln würden, zeigen ca. 5% der Infizierten auch ohne antiretrovirale Therapie eine stabil-hohe CD4⁺-Zellzahl. Diese Patienten werden als „*HIV controllers*“ oder „*long-term nonprogressors*“ (LTNPs) bezeichnet (Grabar et al., 2009). „*Elite controllers*“ oder „*elite suppressors*“ machen ca. 0,3% aller Infizierten aus und zeigen trotz fehlender Therapie eine nur sehr geringe bzw. nicht nachweisbare Viruslast (Blankson, 2010; Walker, 2007).

AIDS ist nach durchschnittlich zehn Jahren die Folge einer unbehandelten HIV-Infektion und bezeichnet eine Kombination mehrerer Symptome (Guss, 1994).

Dabei sinken die CD4⁺-Zellen unter 200 Zellen pro Mikroliter, entsprechend unter 14% aller Lymphozyten, oder aber es tritt eine AIDS-definierende Erkrankung (Stadium 3 nach CDC-Klassifikation) auf.

Aufgrund des Mangels an CD4⁺-Zellen kann das Immunsystem nicht mehr ausreichend funktionieren, sodass opportunistische Infektionen und Tumore nur noch inadäquat bekämpft werden können (Hel, McGhee, & Mestecky, 2006; Holmes, Losina, Walensky, Yazdanpanah, & Freedberg, 2003).

Zu den AIDS-definierenden Erkrankungen zählen: Burkitt-Lymphom, Candidose des Ösophagus, CMV-Infektionen, Enzephalopathie, Histoplasmose, Isosporiasis, Kaposi-Sarkom (10-20%), Kokzidioidomykose, Kryptokokkose, Kryptosporidiose, Lymphome, „*Mycobacterium avium complex*“ (MAC), Mykobakteriose, Pneumocystis-Pneumonie (40%) (Huang et al., 2011), PML, Salmonellen-Septikämie, Tuberkulose (Deffur, Mulder, & Wilkinson, 2013), Toxoplasmose, Wasting-Syndrom (20%) und Zervixkarzinom (AIDS-Defining Conditions des US-amerikanischen Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Stand 2008).

Der Schweregrad einer HIV-Infektion wird hauptsächlich anhand von zwei unterschiedlichen Klassifikationen eingeteilt: es werden das „WHO disease staging system for HIV infection and disease“ und das „CDC classification system for HIV

infection“ verwendet. Da die CDC-Klassifikation in Deutschland häufiger angewandt wird, soll im Folgenden nur auf diese eingegangen werden. Die CDC-Klassifikation unterteilt die HIV-Infektion in drei klinische Kategorien A bis C und in drei CD4-Zellzahlbereiche 1 bis 3 ein (Schneider et al., 2008).

Kategorie A:

- Asymptomatische HIV-Infektion
- Persistierende generalisierte Lymphadenopathie (LAS)
- Akute, symptomatische (primäre) HIV-Infektion

Kategorie B:

Krankheitssymptome oder Erkrankungen, die nicht in die AIDS-definierende Kategorie C fallen, dennoch aber der HIV-Infektion ursächlich zuzuordnen sind oder auf eine Störung der zellulären Immunabwehr hinweisen.

- Bazilläre Angiomatose
- Entzündungen des kleinen Beckens, besonders bei Komplikationen eines Tuben- oder Ovarialabszesses
- Herpes Zoster bei Befall mehrerer Dermatome oder nach Rezidiven in einem Dermatom
- Idiopathische thrombozytopenische Purpura
- Konstitutionelle Symptome wie Fieber über 38,5 Grad Celsius, das länger als ein Monat anhält oder länger als vier Wochen bestehende Diarrhöe
- Listeriose
- Orale Haarleukoplakie
- Oropharyngeale Candida-Infektion
- Periphere Neuropathie
- Vulvovaginale Candida-Infektionen, die entweder chronisch (länger als ein Monat) oder nur schlecht therapierbar sind
- Zervikale intraepitheliale Dysplasien oder Neoplasien (CIN)

Kategorie C (AIDS-definierende Erkrankungen):

- Chronische Herpes simplex-Ulcera (> ein Monat bestehend) oder Herpes-Bronchitis, -Pneumonie oder -Ösophagitis
- Chronische intestinale Infektion mit *Isospora belli* (> ein Monat bestehend)
- Chronische intestinale Kryptosporidiose (> ein Monat bestehend)
- CMV-Retinitis
- Disseminierte oder extrapulmonale Histoplasmose
- Extrapulmonale Kryptokokkose
- Generalisierte CMV-Infektion (außer von Leber, Milz oder Lymphknoten)
- HIV-Enzephalopathie
- Infektionen mit *Mykobakterium avium complex* (MAC) oder *M. kansasii* (atypische Mykobakteriose), disseminiert oder extrapulmonal
- Invasives Zervix-Karzinom
- Kaposi-Sarkom
- Kokzidioidomykose, extrapulmonal oder disseminiert
- Maligne Lymphome (Burkitt-Lymphom, immunoblastisches oder primär zerebrales Lymphom)
- Ösophageale Candidose oder Befall von Bronchien, Trachea oder Lunge
- *Pneumocystis jirovecii*-Pneumonie
- Progressiv multifokale Leukenzephalopathie (PML)
- Rezidivierende Pneumonien (> zwei innerhalb eines Jahres)
- Rezidivierende Salmonellen-Septikämien
- Tuberkulose
- *Toxoplasma*-Enzephalitis
- Wasting-Syndrom

Diese drei klinische Kategorien (A, B und C) lassen sich anhand der Laborkategorie CD4⁺-Lymphozyten-Zahl weiter unterteilen.

Dabei entspricht die Laborkategorie 1 einer Zellzahl von über 500/µl. Zellzahlen zwischen 200 und 499/µl werden der Kategorie 2 zugeordnet und alle Zellzahlen unter 200/µl der Kategorie 3. Patienten in der Kategorie A3, B3 und C1-C3 gelten in den USA als AIDS-erkrankt; in Deutschland trifft dies nur auf die Stadien C1-C3 zu. Rückstufungen, zum Beispiel von C nach B bei Verbesserung des Gesundheitszustandes werden nicht vorgenommen.

Laborkategorie (CD4 ⁺ - Lymphozytenzahl/ μ l) <i>[% aller Lymphozyten]</i>	Klinische Kategorie		
	A (asymptomatisch)	B (Symptome, kein AIDS)	C (Symptome, AIDS)
1: (> 500/ μ l) <i>[>29%]</i>	A1	B1	C1
2: (200-499/ μ l) <i>[14-18%]</i>	A2	B2	C2
3: (< 200/ μ l) <i>[<14%]</i>	A3	B3	C3

Tabelle 1: CDC-Klassifikation der HIV-Erkrankung

Das HI-Virus verursacht - abgesehen von Beeinträchtigungen des Immunsystems - durch das frühe Eindringen in das ZNS auch neurologische Systemmanifestationen (Gray et al., 1996).

Insgesamt führt eine HIV-1-Infektion nicht zwangsläufig zu neurologischen Symptomen, jedoch sind ca. 40-70% der Patienten klinisch davon betroffen (Boisse, Gill, & Power, 2008).

Dabei ist das HI-Virus neuroinvasiv (gelangt durch Überwindung der Blut-Hirn-Schranke in das Zentralnervensystem), neurotrop (vermehrt sich im Hirngewebe) und neurovirulent (verursacht im ZNS Erkrankungen) (Miller, Afonso, Gessain, & Ceccaldi, 2012).

Das HI-Virus befällt relativ schnell nach einer systemischen ZNS-Infektion die perivaskulär gelegenen Monozyten, Makrophagen, parenchymale Mikrogliazellen und - falls vorhanden - multinukleäre Riesenzellen, während Neurone nicht direkt produktiv befallen werden, sie gehen sekundär durch toxische Prozesse zugrunde (Burdo, Lackner, & Williams, 2013).

Im Mittelpunkt der Neuroinvasion durch das HI-Virus steht die Blut-Hirn-Schranke.

Hierzu existieren verschiedene Theorien:

- Die Theorie des trojanischen Pferdes besagt, dass mit HIV-infizierte Zellen wie Makrophagen, Monozyten und CD4⁺-Lymphozyten das Endothel der Blut-Hirn-Schranke „unerkannt“ durchqueren und im ZNS Mikrogliazellen infizieren. Die Endothelzellen der Blut-Hirn-Schranke und die durch Zytokine oder Infektionen aktivierten Immunzellen überexprimieren Adhäsionsmoleküle, sodass die Diapedese erleichtert wird (Banks et al., 2001; Ivey, MacLean, & Lackner, 2009; Nottet et al., 1996; Persidsky et al., 1997).
- Die Transzytose-Hypothese geht von einem mehrstufigen Aufnahmeprozess freier HI-Viren aus. Auch hier ist die Aufnahme durch inflammatorische Mediatoren gesteigert (Banks et al., 2001; Bomsel, 1997; N. Q. Liu et al., 2002; Shinya Dohgu & Banks, 2013).
- Eine direkte Infektion von Zellen der Blut-Hirn-Schranke wird ebenfalls diskutiert. Hierbei werden Endothelzellen oder Astrozyten befallen, die wiederum andere organspezifische parenchymale Strukturen infizieren. Dabei dienen Proteoglykane auf der Oberfläche dieser Zellen als Haupt-HIV-1-Rezeptoren (Bobardt et al., 2004; Gonzalez-Scarano & Martin-Garcia, 2005).

Die HIV-assoziierten neurologischen Symptome können in primäre und sekundäre (opportunistische) neurologische Symptome unterteilt werden (Singer, Valdes-Sueiras, Commins, & Levine, 2010).

Die häufigste neurologische Pathologie im Stadium „AIDS“ ist die HIV-assoziierte Demenz (HAD) (A. Antinori et al., 2007; Navia, Jordan, & Price, 1986; Price, Navia, & Cho, 1986). Dabei handelt es sich um eine subakut bis chronisch progrediente Virus-assoziierte Gehirnerkrankung, die durch kognitive, motorische und emotionale Symptome gekennzeichnet ist.

Als häufigste neurologische Komplikation tritt im Anfangsstadium eine selbstlimitierende, aseptische Meningoenzephalitis auf, die Kopfschmerzen mit Vigilanzstörungen bis hin zum Koma und generalisierte epileptische Anfälle hervorrufen kann (Corti & Gilardi, 2014).

Um die HIV-assozierten neurologischen Symptome adäquat zu erfassen, werden verschiedene neuropsychologische Tests angewandt (Atkinson et al., 1988; Garvey, Yerrakalva, & Winston, 2009; Gonzalez et al., 2003; D. J. Moore et al., 2012; Morioka et al., 2014).

Große amerikanische und europäische Studien konnten zeigen, dass psychomotorische Defizite einen Prädiktor für die HIV-assozierte Demenz, AIDS und sogar den Tod darstellen können (Arendt et al., 1994; N. C. Sacktor et al., 1996).

Kognitive Defizite nehmen bei der Progression von noch asymptomatischen HIV-Stadien zu AIDS-definierenden Erkrankungen zu (Reger, Welsh, Razani, Martin, & Boone, 2002).

Die neuropsychologischen Auffälligkeiten lassen sich weiter unterteilen. Besonders betroffen sind: Abstraktionsfähigkeit, exekutive Funktionen, Lernen, formales Denken, Konzentrationsfähigkeit, Auffassung, Reagibilität, prämorbid Intelligenz, geschwindigkeitsabhängige Informationsverarbeitung, Sprach- und Visuo-Perzeption sowie psychiatrische Auffälligkeiten (Heaton et al., 2004; Woods, Moore, Weber, & Grant, 2009).

Periphere Neuropathien sind nach Einführung der modernen „*highly active antiretroviral therapy*“ (HAART) vorübergehend die häufigsten HIV-1-assozierten neurologischen Komplikationen gewesen und betrafen über 50% der HIV-Patienten. Vor allem traten dabei distale, symmetrische Polyneuropathien (PNP) auf. Die Nervenschäden standen hauptsächlich mit einer weit fortgeschrittenen HIV-Erkrankung und mit Nebenwirkungen der antiretroviralen Medikamente in Zusammenhang. (Fellows et al., 2012; Kaku & Simpson, 2014; Nicholas et al., 2007; Pardo, McArthur, & Griffin, 2001; Wulff, Wang, & Simpson, 2000). Seit der Etablierung der modernen kombinierten antiretroviralen Therapie (cART) und der Vermeidung peripher-neurotoxischer Medikamente (ddI, ddC, d4T) sind zerebrale, Virus-assozierte Veränderungen wieder häufiger als periphere Neuropathien (s. Tabelle 2).

Zu den opportunistischen neurologischen Infektionen zählen: Zytomegalievirus-Enzephalitis und Myeloradikulitis, Toxoplasma-Enzephalitis, Kryptokokken-Meningitis und die progressive multifokale Leukenzephalopathie (Miura & Kishida, 2013).

1.3 HIV-assoziierte neurokognitive Störungen (HAND)

Mit den verbesserten Therapiemöglichkeiten der kombinierten antiretroviralen Therapie (cART), ist die Inzidenz von HAND zwar positiv beeinflusst worden, die Prävalenz jedoch kaum rückläufig; aufgrund der höheren Lebenserwartung steigt sie sogar auf aktuell ca. 20-50% an (Anthony & Bell, 2008; Heaton et al., 2010). Damit ist „Neuro-AIDS“ eine relevante Komplikation der letzten Jahre (Kaul, 2009).

Bei HAND handelt es sich um Störungen der Aufmerksamkeit, Konzentration und des Gedächtnisses (A. Antinori et al., 2007). Motorisch fallen die Patienten durch eine Beeinträchtigung der Feinmotorik, schlechte Balance und Tremor auf. Die Verhaltensänderungen umfassen Apathie, Lethargie und verminderte emotionale Reaktionen, sozialen Rückzug mit Verlust sozialer Kompetenz, Depressivität sowie herabgesetzte Spontaneität. Vegetative Defizite umfassen Störungen der Miktion, Libido und erektilen Potenz.

Bis zum Anfang dieses Jahrtausends, präsentierte sich die HIV-assoziierte Demenz wie eine jugendliche Parkinson-Erkrankung ohne Rigor, aber mit Hypo- bzw. Akinese, Tremor und propulsivem Gang. Erst im Verlauf traten kognitive Defizite hinzu. Schließlich mündete das Vollbild der HIV-assoziierten Demenz in eine spastische Tetraparese mit Blasen- und Mastdarminkontinenz sowie vollständigem Mutismus (Arendt & Nolting, 2008). Aktuell haben durch die verbesserten Therapiemöglichkeiten (antivirale Kombinationstherapie - cART) schwere Krankheitsausprägungen sowie insbesondere motorische Beeinträchtigungen abgenommen. Stattdessen haben die Demenzvorstufen mit leichten Einbußen in den Bereichen Aufmerksamkeit, Abstraktionsvermögen, Gedächtnis, Merkfähigkeit und Wahrnehmungsgeschwindigkeit zugenommen (McArthur et al., 2004). Diese leichteren neurokognitiven Störungen sind z.B. bezüglich der Erwerbsfähigkeit von HIV-Patienten jedoch durchaus relevant.

Histopathologisch lassen sich die Migration von Monozyten und Makrophagen in das ZNS, Gliose, Demyelinisierung und Neuronenverluste feststellen (Adle-Biassette et al., 1995; Gray et al., 2001).

Das HI-Virus infiziert hierbei Zellen wie Makrophagen und Mikrogliazellen, die teilungsaktiv sind und setzen sie zur Replikation frei. Astrozyten, die nur selten produktiv infiziert werden, produzieren Toxine, welche in die Apoptose von Neuronen mündet. Außerdem werden Chemokine und Zytokine freigesetzt, die neuronale Funktionen beeinträchtigen. Ferner inhibiert das gp120 Protein des HI-Virus Stammzellen, sodass in bestimmten Gehirnarealen keine neuen Neurone entstehen können (Okamoto et al., 2007).

Das gp120 Protein induziert ferner das Protein Caspase in Mitochondrien neuronaler Zellen, welches die Apoptose über eine Enzymkaskade mit dem „*death receptor*“ (Fas-Rezeptoren) einleitet (Thomas, Mayer, & Sperber, 2009).

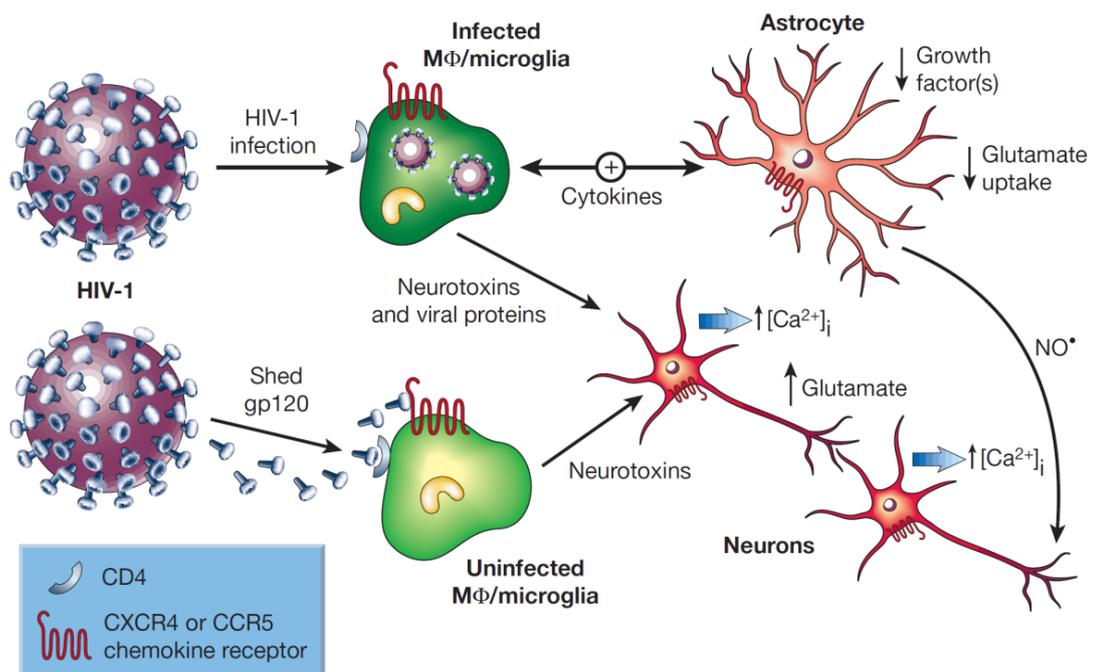


Abb. 1: Schematische Darstellung der HIV-assoziierten neuronalen Zerstörung modifiziert nach (Kaul, Garden, & Lipton, 2001).

Es wurde ein diagnostisches Drei-Stufen-Schema für HIV-assoziierte neurokognitive Störungen etabliert:

1. Asymptomatisches, HIV-assoziiertes, neuropsychologisches Defizit (ANPD)
2. Mildes, HIV-assoziiertes, neurokognitives Defizit (MNCD)
3. HIV-assoziierte Demenz (HAD)

Asymptomatisches, HIV-assoziiertes, neuropsychologisches Defizit (ANPD)*:

1. Erworbene Beeinträchtigung der kognitiven Funktion, mindestens zwei Fertigsbereiche betreffend, erfasst durch alters- und bildungsgerechte neuropsychologische Tests. Die neuropsychologische Untersuchung muss mindestens folgende Fertigkeiten erfassen:
Sprache, Aufmerksamkeit/Arbeitsgedächtnis, Abstraktion/Exekutive, Gedächtnis, Geschwindigkeit der Informationsverarbeitung, Sensorik und Motorik.
2. Die kognitive Einschränkung behindert nicht die Alltagsbewältigung.
3. Die kognitive Einschränkung zählt nicht zu den Symptomen eines Delirs oder einer Demenz.
4. Es gibt keine Hinweise auf andere neurologische Krankheiten, die eine ANPD vortäuschen können.**

*Wurde bereits die Diagnose eines ANPD gestellt, aber der Patient erfüllt zum Untersuchungszeitpunkt die o.g. Kriterien nicht, kann von einem ANPD in Remission gesprochen werden.

**Wenn bei einem Patienten mit vermutetem ANPD gleichzeitig die Kriterien einer depressiven Episode oder einer Substanzabhängigkeit vorliegen, sollte die Diagnose des ANPD in einer späteren Untersuchung gestellt werden, wenn die Depression remittiert ist oder mindestens ein Monat seit der letzten Substanzeinnahme vergangen ist.

HIV-1-assoziiertes, mildes, neurokognitives Defizit (MNCD)*:

1. Erworbene Beeinträchtigung der kognitiven Funktion, mindestens zwei Fertigsbereiche betreffend, erfasst durch alters- und bildungsgerechte neuropsychologische Tests. Die neuropsychologische Untersuchung muss mindestens folgende Fertigkeiten erfassen:
Sprache, Aufmerksamkeit/Arbeitsgedächtnis, Abstraktion/Exekutive, Gedächtnis, Geschwindigkeit der Informationsverarbeitung, Sensorik und Motorik.
2. Die kognitive Einschränkung behindert die Alltagsbewältigung leicht (mindestens eines der folgenden Kriterien):
 1. Der Patient berichtet über reduzierte mentale Aktivität, Ineffektivität bei der Arbeit, Hausarbeit oder Schwierigkeiten in der sozialen Interaktion.

2. Angehörige des Patienten berichten über reduzierte mentale Aktivität, Ineffektivität bei der Arbeit, Hausarbeit oder Schwierigkeiten in der sozialen Interaktion.
3. Die kognitive Einschränkung zählt nicht zu den Symptomen eines Delirs oder einer Demenz.
4. Es gibt keine Hinweise auf andere neurologische Krankheiten, die eine MNCD vortäuschen können.**

*Wurde bereits die Diagnose eines MNCD gestellt, aber der Patient erfüllt zum Untersuchungszeitpunkt die o.g. Kriterien nicht, kann von einem MNCD in Remission gesprochen werden.

**Wenn bei einem Patienten mit vermutetem MNCD gleichzeitig die Kriterien einer depressiven Episode oder eine Substanzabhängigkeit vorliegen, sollte die Diagnose des MNCD in einer späteren Untersuchung gestellt werden, wenn die Depression remittiert ist oder mindestens ein Monat seit der letzten Substanzeinnahme vergangen ist.

HIV-1-assoziierte Demenz (HAD)*:

1. Erworbene Beeinträchtigung der kognitiven Funktion, mindestens zwei Fertigungsbereiche betreffend, erfasst durch alters- und bildungsgerechte neuropsychologische Tests (Standardabweichung >2.0). Die neuropsychologische Untersuchung muss mindestens folgende Fertigkeiten erfassen:
Sprache, Aufmerksamkeit/Arbeitsgedächtnis, Abstraktion/Exekutive, Gedächtnis, Geschwindigkeit der Informationsverarbeitung, Sensorik und Motorik.
2. Die kognitive Einschränkung behindert die Alltagsbewältigung stark (Arbeit, Privatleben, soziale Aktivitäten).
3. Die kognitive Einschränkung zählt nicht zu den Symptomen eines Delirs oder einer Demenz.
4. Es gibt keine Hinweise auf andere neurologische Krankheiten, die eine HAD vortäuschen können.**

*Wurde bereits die Diagnose einer HAD gestellt, aber der Patient erfüllt zum Untersuchungszeitpunkt die o.g. Kriterien nicht, kann von einer HAD in Remission gesprochen werden.

**Wenn bei einem Patienten mit vermuteter HAD gleichzeitig die Kriterien einer depressiven Episode oder eine Substanzabhängigkeit vorliegen, sollte die Diagnose der HAD in einer späteren Untersuchung gestellt werden, wenn die Depression remittiert ist oder mindestens ein Monat seit der

der letzten Substanzeinnahme vergangen ist. Obwohl HAD und schwere depressive Episoden gleichzeitig auftreten, gibt es kaum Evidenz für eine Pseudodemenz oder Hinweise, dass sich kognitive Einschränkungen mit Behandlung der Depression bessern.

(A. Antinori et al., 2007)

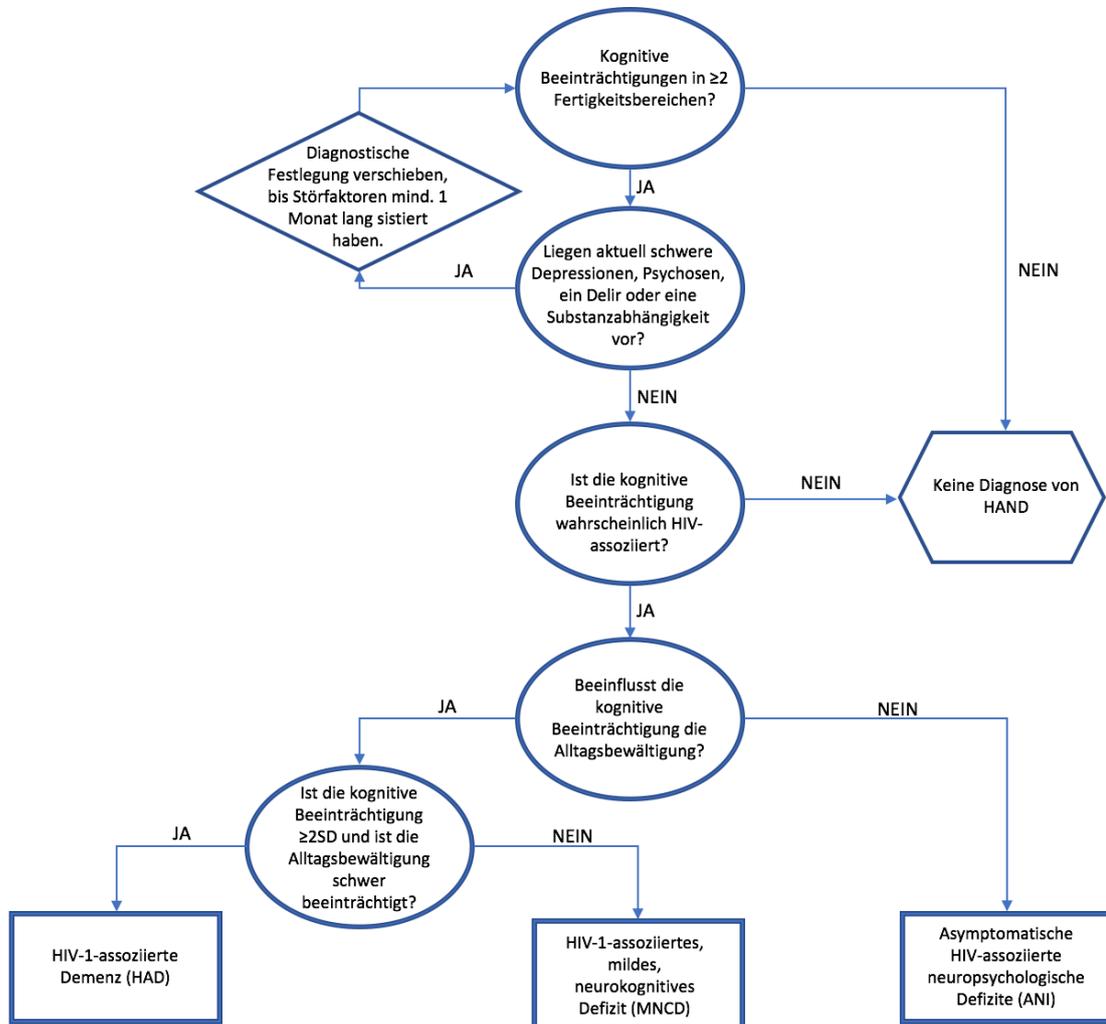


Abb. 2: Entscheidungsbaum für die Diagnose von HAND, modifiziert nach (Woods et al., 2009).

Die Diagnose wird klinisch und neuropsychologisch gestellt, bildgebende Verfahren wie ein Schädel-MRT und eine Lumbalpunktion dienen der Abklärung möglicher Differenzialdiagnosen (Eggers, 2014; Eggers et al., 2017).

Für das Screening kognitiver Defizite von „HAND“ eignen sich Tests wie zum Beispiel die „HIV-Demenz-Skala“ oder die „International HIV Dementia Scale“ (s. Abschnitt 2.2) (Morgan et al., 2008; Power, Selnes, Grim, & McArthur, 1995; Sacktor et al., 2005).

Ebenfalls von großer Bedeutung sind die Selbsteinschätzung des Patienten und die Fremdanamnese (s. Abschnitt 2.2.1). Eine amerikanische Untersuchung stellte 2012 bei 674 HIV-Patienten allerdings fest, dass die Selbsteinschätzung Betroffener weniger mit objektiven Defiziten als mit depressiven Symptomen korreliert (Blackstone et al., 2012).

Die Einteilung nach den AAN-Kriterien (American Academy of Neurology) muss unter anderem primär geistige Behinderungen, Schädel-Hirn-Traumata in den letzten zehn Jahren, zerebrale opportunistische Infektionen (CMV, JC-Virus, Toxoplasmose, Neurolyues), degenerative Demenzen (subkortikale arteriosklerotische Enzephalopathie, Alzheimer, Lewy-Körper- und frontotemporale Demenz), eine Creutzfeld-Jakob-Krankheit, ein primär zerebrales Lymphom, Folgen eines Drogen- und Alkoholabusus, ein metabolisches Syndrom und neuropsychiatrische Erkrankungen (z.B. Depression („Pseudodemenz“)) ausschließen (Arendt & Nolting, 2005, 2008).

Auch die „European AIDS Clinical Society“ (EACS) bringt regelmäßig überarbeitete Screening-Guidelines für HIV-assoziierte neurokognitive Störungen unter Berücksichtigung von Störfaktoren und Ausschluss andersartiger Ursachen heraus. Die im Oktober 2015 erschienene 8. Version sieht folgenden Algorithmus vor:

1. HIV-positive Personen, Angehörige oder Pfleger berichten über kognitive Störungen, ohne dass offensichtliche Störfaktoren hierfür vorliegen.

Störfaktoren sind:

- a. Schwere psychiatrische Erkrankung
- b. Missbrauch von Psychopharmaka
- c. Alkoholabusus
- d. Folgeerscheinungen vergangener ZNS-Infektionen oder anderer neurologischer Erkrankungen
- e. Akute ZNS-Infektionen oder andere neurologische Erkrankungen



2. Initiale Einschätzung mithilfe von 3 Fragen:
 - a. „Leiden Sie häufiger an Gedächtnisstörungen?“
 - b. „Haben Sie das Gefühl langsamer zu sein, wenn Sie denken, Aktivitäten planen oder Probleme lösen?“

- c. „Haben Sie Schwierigkeiten aufmerksam zu sein (z.B. einem Gespräch zu folgen, ein Buch zu lesen, einen Film zu schauen)?“

Jede Frage kann mit „Nie“, „So gut wie nie“, oder „Ja, auf jeden Fall“ beantwortet werden. Pathologisch werden HIV-positive Patienten eingestuft, wenn mindestens eine Frage mit „Ja, auf jeden Fall“ beantwortet wurde.



3. Evaluation für das Vorliegen einer Depression und möglicher Therapieansätze (s. Material und Methoden)



4. Depression ausgeschlossen oder bestmöglich therapiert, aber persistierende Depression



5. Neuropsychologische Untersuchung; die Tests müssen folgende kognitive Domänen erfassen:

- a. Sprachflüssigkeit
- b. Exekutivfunktionen
- c. Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit
- d. Aufmerksamkeits- und Arbeitsgedächtnis
- e. Verbales und visuelles Lernen
- f. Verbales und visuelles Gedächtnis
- g. Motorik
- h. Beurteilung der alltäglichen Funktionsfähigkeit



6. Bei pathologischer neuropsychologischer Untersuchung folgen eine neurologische Untersuchung, ein Schädel-MRT und eine Liquoruntersuchung, um andere Ursachen auszuschließen.



7. Die Diagnose „HIV-assoziierte neurokognitive Störungen“ wird gestellt, wenn andere Ursachen für die neurokognitiven Störungen, als die HIV-Erkrankung ausgeschlossen wurden.

1.4 Therapie

Die HIV-Infektion ist zurzeit noch nicht eradizierbar - und damit nicht heilbar; eine effektive Impfung ist ebenfalls nicht möglich. Die Therapie beruht auf der „*highly active antiretroviral therapy*“ (HAART), die eine Progression der Erkrankung verlangsamen kann (May & Ingle, 2011). HAART wurde 1996 eingeführt und bezeichnet eine Kombinationstherapie aus mindestens drei antiretroviralen Medikamenten unterschiedlicher pharmakologischer Gruppen (Hammer et al., 1997). Der Begriff HAART wurde in den letzten Jahren durch den Begriff „*combination antiretroviral therapy*“ (cART) ersetzt.

Inzwischen stehen unterschiedliche pharmakologische Gruppen zur Verfügung. Die wichtigsten sind die Nukleosid-Analoga (NRTIs), die Non-Nukleosid-Analoga (NNRTIs), die Protease-Inhibitoren (PI), die Integrase-Inhibitoren, die Fusions-Inhibitoren (FI) und die Korezeptor-Antagonisten (s. Tabelle 2 und Abb. 4). Weitere Attachment- und Maturations-Inhibitoren sind in der Entwicklung bzw. klinischen Prüfung.

Die initiale Therapie enthält aktuell einen „*non-nucleoside reverse-transcriptase inhibitor*“ (NNRTI) und zwei „*nucleoside analog reverse-transcriptase inhibitors*“ (NRTIs) oder zwei NRTIs und einen Protease- (PI) oder Integrase-Inhibitor (INI) (s. Abb. 3).

Initial Combination Regimen for ART-naïve Adult HIV-positive Persons

A) Recommended regimens (one of the following to be selected)* **			
Regimen	Dosing	Food requirement	Caution
2 NRTIs + INSTI			
ABC/3TC/DTG ^(i, ii)	ABC/3TC/DTG 600/300/50 mg, 1 tablet qd	None	Al/Ca/Mg-containing antacids should be taken well separated in time (minimum 2h after or 6h before).
TDF/FTC ^(iii, iv) + DTG	TDF/FTC 300 ^(viii) /200 mg, 1 tablet qd + DTG 50 mg, 1 tablet qd	None	
TDF/FTC/EVG/c ^(iii, iv, v)	TDF/FTC/EVG/c 300 ^(viii) /200/150/150 mg, 1 tablet qd	With food	Al/Ca/Mg-containing antacids should be taken well separated in time (minimum 2h after or 6h before).
TDF/FTC ^(iii, iv) + RAL	TDF/FTC 300 ^(viii) /200 mg, 1 tablet qd + RAL 400 mg, 1 tablet bid	None	Al/Ca/Mg-containing antacids should be taken well separated in time (minimum 2h after or 6h before).
2 NRTIs + NNRTI			
TDF/FTC/RPV ⁽ⁱⁱⁱ⁾	TDF/FTC/RPV 300 ^(viii) /200/25 mg, 1 tablet qd	With food (min 390 Kcal required)	Only if CD4 count >200 cells/μL and HIV VL <100,000 copies/mL. PPI contraindicated; H2 antagonists to be taken 12h before or 4h after RPV.
2 NRTIs + PI/r			
TDF/FTC ^(iii, iv) + DRV/r	TDF/FTC 300 ^(viii) /200 mg, 1 tablet qd + DRV 800 mg, 1 tablet qd + RTV 100 mg, 1 tablet qd	With food	Monitor in persons with a known sulfonamide allergy.

Abb. 3: Antiretrovirale Therapie (EACS Guideline 8.0, 2015).

Nach den aktuellen Ergebnissen der START-Studie (Strategic Timing of AntiRetroviral Treatment) wird heutzutage bei Diagnosestellung der Positivität die Behandlung jedes HIV-Patienten unabhängig vom Immunstatus empfohlen.

Eine rechtzeitig begonnene Therapie reduziert das Sterberisiko (Siegfried, Uthman, & Rutherford, 2010). Wurde die Therapie begonnen, sollte diese ohne Unterbrechungen durchgeführt werden, um Resistenzbildungen zu minimieren. Das langfristig angestrebte Ziel ist eine Viruslast (HIV-RNA-Zahl im Plasma) unter 20 Kopien/ml und somit „unter der Nachweisgrenze“ der gängigen Tests (Vogel et al., 2010).

In Studien konnte gezeigt werden, dass der Einsatz einer cART in einem frühen Krankheitsstadium die neurokognitive Leistungsfähigkeit verbessern kann (Crum-Cianflone et al., 2013; Marcondes et al., 2009; Tozzi et al., 2007). Um die Entwicklung von „HAND“ zu minimieren, sollten möglichst liquorgängige Substanzen eingesetzt werden (z.B. Zidovudin, Abacavir, Lamivudin, Nevirapin, Lopinavir, Raltegravir und Dolutegravir) (Arendt, 2009). Der „*CNS penetration-effectiveness score*“ (CPE) unterteilt die antiretroviralen HIV-Medikamente bezüglich ihrer ZNS-Penetrationsfähigkeit in vier Kategorien (1-4), wobei ein höherer Score einer besseren ZNS-Penetrationsfähigkeit entspricht (Letendre, Ellis, Ances, & McCutchan, 2010).

Die erste effektive Therapie gegen das HI-Virus war die Monotherapie mit dem NRTI Zidovudin (AZT, Retrovir®) im Jahre 1987. Allerdings konnte eine Monotherapie keinen wesentlichen Überlebensvorteil erzielen, erst die Mehrfach-Kombinationstherapie ab dem Jahr 1996 bedeutete den entscheidenden Durchbruch (Committee, 1996; Hammer, 1996; Saravolatz et al., 1996; Volberding et al., 1994).

Abgesehen von der verbesserten physischen und psychischen Verfassung bewirkt eine adäquate Therapie die Risikoreduktion einer HIV-Übertragung. Eine erfolgreiche Therapie ist maßgeblich von der Compliance des Patienten abhängig (Vogel et al., 2010).

<u>Reverse-Transkriptase-Inhibitoren</u>		<u>Protease-Inhibitoren</u>
1. <u>NRTIs</u>	2. <u>NNRTIs</u>	
Zidovudin AZT (Retrovir®)*	Nevirapin NVP (Viramune®)*	Saquinavir SQV (Invirase500®)
Lamivudin 3TC (Epivir®)*	Efavirenz EFV (Sustiva®)*	Ritonavir RTV (Norvir®)
AZT + 3TC (Combivir®)*	Etravirin/ETR (Intelligence®)	Fosamprenavir APV (Telzir®)
Abacavir ABC (Ziagen®)*	Rilpivirine (Edurant®)	Lopinavir/Ritonavir LPV/r (Kaletra®)*
AZT + 3TC + ABC (Trizivir®)*		Tipranavir TPV (Aptivus®)
3TC + ABC (Kivexa®)*		Darunavir DRV (Prezista®)*
Tenofovir TDF (Viread®)		
Emtricitabin FTC (Emtriva®)		
FTC + TDF (Truvada®)		
FTC + TDF + EFV (Atripla®)	<u>Maturation-Inhibitoren</u>	<u>Integrase-Inhibitoren</u>
FTC + TDF + RLV (Eviplera®)	Bevirimat (Phase II)	Raltegravir (Isentress®)*
TAF + FTC (Descovy®)	UK-201844	Elvitegravir
TDF + FTC + Elvitegravir + Cobicistat (Stribild®)	BMS-955176 (Phase II)	Dolutegravir (Tivicay®)*
TAF + FTC + Elvitegravir + Cobicistat (Genvoya®)		
<u>Entry-Inhibitoren</u>		
1. <u>Fusions- Inhibitoren</u>	2. <u>Korezeptor- Antagonisten</u>	3. <u>Attachment- Inhibitoren</u>
Enfuvirtid T20 (Fuzeon®)	Maraviroc MVC (Celsentri®)	TNX-355 (Phase II)
		BMS-488043 (Phase II)

Tabelle 2: Überblick antiretroviraler Medikamente (EACS Guideline 8.0, 2015, <https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adultandadolescentgl.pdf>)

*besonders liquorgängige antiretrovirale Substanzen

NRTIs und NNRTIs wirken über eine Hemmung der reversen Transkriptase. Während die NRTIs ein alternatives Substrat darstellen und mit den physiologischen Nukleosiden um die Bindungsstelle an der reversen Transkriptase konkurrieren, hemmen die NNRTIs das Enzym durch eine nicht-kompetitive Bindung.

Die PI hemmen das HIV-Enzym Protease am aktiven Zentrum, sodass das virale *gag-pol* Polyprotein nicht in die funktionsfähigen Endprodukte gespalten werden kann.

Fusions-Inhibitoren binden an das für die Fusion des Virus mit der Zellmembran der Wirtszelle entscheidende Transmembranprotein gp41 oder an den Korezeptor CCR5 und verhindern so das Eindringen des HI-Virus in die Zelle (Bai et al., 2013).

Integrase-Inhibitoren hemmen das Schlüsselenzym Integrase, welches die virale DNA in die DNA der infizierten Zelle einbaut.

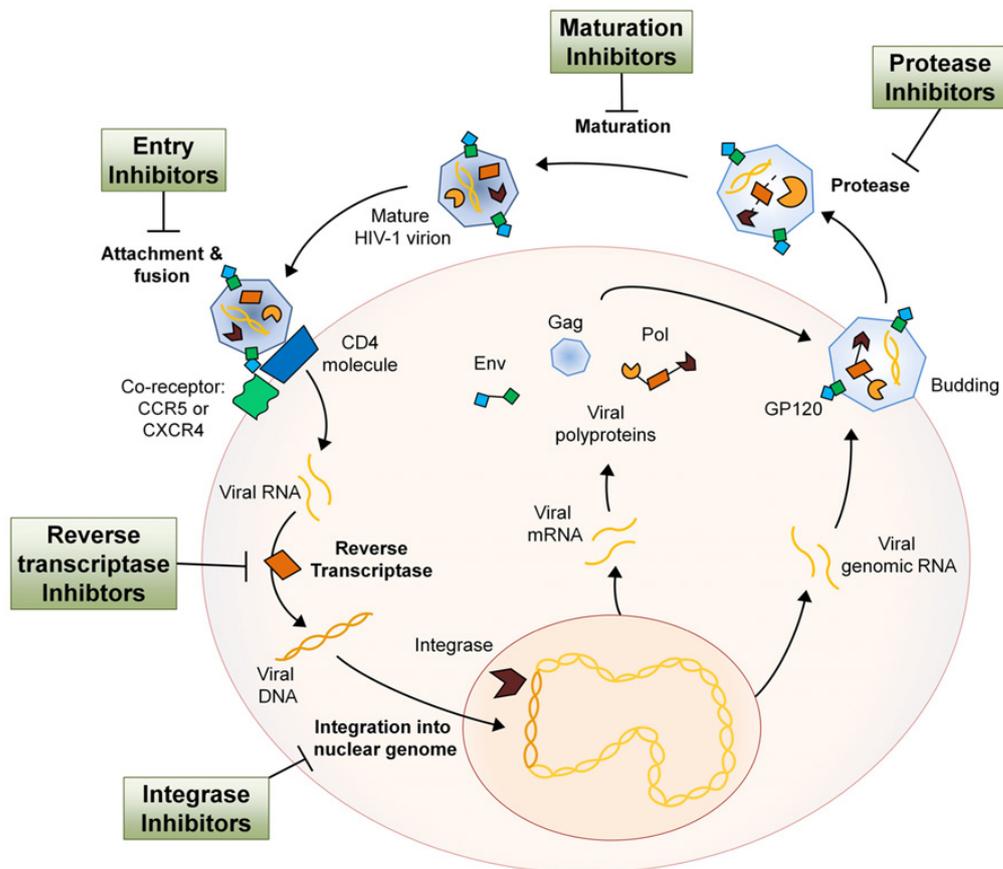


Abb. 4: Ansatzpunkte HIV-antiretroviraler Medikamente modifiziert nach (Smith, de Boer, Brul, Budovskaya, & van Spek, 2012).

1.5 Ziele der Arbeit

Durch die moderne antiretrovirale Kombinationstherapie (cART = *combined antiretroviral therapy*) der HIV-Infektion ist es gelungen, die Überlebenszeiten von HIV-infizierten Patienten deutlich zu verlängern. Mit der Weiterentwicklung therapeutischer Möglichkeiten ist es nun möglich, die Viruslast dauerhaft unter der Nachweisgrenze zu halten. Jedoch ist die längere Überlebenszeit auch mit Problemen verbunden. Zu diesen gehört u.a. das Auftreten HIV-assoziiertes neurokognitiver Störungen (*HIV-associated neurocognitive disorders* = HAND), die bei etwa der Hälfte aller Patienten diagnostiziert werden können. Um Betroffene vor diesen Komplikationen zu bewahren, ist eine rechtzeitige Diagnose entscheidend. Dabei stellt sich u.a. die Frage: Ist die Selbsteinschätzung von Betroffenen („*self-reported deficits*“ = SRDs) hinsichtlich objektiv messbarer, neurokognitiver Einschränkungen immer adäquat und kann sie somit ein Screening-Parameter sein, oder bei wie vielen Patienten müssen die spontan geäußerten Klagen relativiert werden? Die Korrelation zwischen subjektiv empfundenen und psychometrisch objektivierten HIV-assoziierten neurokognitiven Störungen soll im Mittelpunkt der Arbeit stehen. Dabei soll gezeigt werden, wie gut sich HIV-Patienten selbst einschätzen können. In der Literatur (Chiao et al., 2013; De Francesco et al., 2016; Hinkin et al., 1996; Thames et al., 2011; Zipursky et al., 2013) gibt es Hinweise auf sogenannte „*Over-*“ und „*Under-*Reporter“, bei denen sich neurokognitive Defizite nicht objektivieren lassen bzw. subjektiv nicht registriert werden. Es soll geprüft werden, ob sich diese Gruppen in der unbearbeiteten Kohorte wiederfinden und wenn ja – wie sie sich prozentual verteilen. Zudem sollen mögliche Zusammenhänge zwischen der Selbsteinschätzung und weiteren Faktoren, wie zum Beispiel psychologischen Rahmenbedingungen, Geschlecht und sexueller Orientierung, geprüft werden. Außerdem soll untersucht werden, ob Fragen zur Befindlichkeit als Selektionskriterium für eine weiterführende Diagnostik sinnvoll sind.

2 Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Die für die Arbeit notwendigen Daten wurden in der neurologischen HIV-Ambulanz des Uniklinikums Düsseldorf an einer seit 1987 etablierten Kohorte von HIV-Patienten unter Leitung von Frau Prof. Dr. G. Arendt erhoben (Aktenzeichen des Ethikvotums: 3666). Im Rahmen von regelmäßigen Kontrolluntersuchungen unterziehen sich die Patienten neuropsychologischen Tests. Geprüft werden verschiedene Domäne der Kognition (z.B. Gedächtnis, Aufmerksamkeit, Psychomotorik, Wahrnehmung und Abstraktion) sowie die Motorik. Die Klassifikation der Störung erfolgt mittels AAN-Nosologie (American Academy of Neurology).

Von 1987 bis Ende 2015 nahmen über 4500 HIV-positive Patienten an den neuropsychologischen, klinisch-neurologischen und elektrophysiologischen Untersuchungen teil.

Im Jahr 2005 wurde mit der systematischen Erfassung von „*self-reported deficits*“ (SRDs) begonnen. Die Auswertung von SRDs ist für die Bedeutung der Selbsteinschätzung HIV-positiver Patienten als Eingangskriterium für neuropsychologische Tests wichtig. Um das Kollektiv für die Datenauswertung weiter zu optimieren, wurden alle Untersuchungen vor 2005 ausgeschlossen sowie Untersuchungen mit fehlenden Angaben zu SRDs. Somit konnten insgesamt 791 Untersuchungen für die vorliegende Arbeit berücksichtigt werden.

2.2 Untersuchungsablauf und Testverfahren

Bei der Erstvorstellung der Patienten wurden persönliche Angaben, wie etwa Geburtsdatum, Geschlecht, Herkunftsland, HIV-assoziierte Erkrankungen, Drogenkonsum, vaskuläre Risikofaktoren und das Datum der HIV-Erstdiagnose erfasst. Für die regelmäßigen Kontrolluntersuchungen der HIV-Patienten hinsichtlich neurokognitiver Beeinträchtigungen, die vorwiegend in einem Sechs-Monats-Rhythmus erfolgen, wurden verschiedene objektive Testverfahren eingesetzt, die klinisch-neurologische, elektrophysiologische und psychometrische Untersuchungen umfassen (s. Abschnitt 2.2.2 und 2.2.3).

Zusätzlich wurden bei jedem Untersuchungstermin für alle Patienten der Immunstatus, die Medikamenteneinnahme und *self-reported deficits* (SRDs) erfasst. Die SRDs erfragen subjektive Empfindungen zum Krankheitsstatus des Patienten – unabhängig von den objektiv messbaren Ergebnissen (s. Abschnitt 2.2.1). Diese waren Eingangskriterien für die vorliegende Studie. Spontan geklagte oder auf Befragen geäußerte neurokognitive Defizite wurden mit „YES-SRDs“ dokumentiert; Patienten ohne SRDs mit „NO-SRDs“. In einem weiteren Schritt wurden die SRDs mit den Ergebnissen neuropsychologischer Tests in Bezug gesetzt. Erzielte ein Patient in mindestens zwei von fünf neuropsychologischen Tests verschiedener Leistungskategorien pathologische Ergebnisse war damit das Merkmal „YES-Defs“ erfüllt und der Patient laut Frascati-Kriterien neurokognitiv beeinträchtigt (A. Antinori et al., 2007). Patienten mit weniger als zwei pathologischen Testergebnissen bildeten die „NO-Defs“-Gruppe. Mit Hilfe folgender Tests wurden die einzelnen Leistungskategorien für die Frascati-Kriterien untersucht:

- Motorik: Kontraktionszeit rechts und links, Reaktionszeit rechts und links (s. Abschnitt 2.2.2)
- Gedächtnisleistung: International HIV Dementia Scale (s. Abschnitt 2.2.4)
- Verbal: formal-lexikalische und semantisch-kategorielle Wortflüssigkeit (s. Abschnitt 2.2.5)
- Informationsverarbeitung: Digital Symbol Test (HAWIE), Trail-Making-Test-1 (s. Abschnitt 2.2.6 und 2.2.8)
- Exekutiv: Farbe-Wort-Interferenz-Test (Stroop), Trail-Making-Test-2, Grooved Pegboard Test dominante und nicht dominante Hand (s. Abschnitt 2.2.7, 2.2.8 und 2.2.9)

Zusätzlich wurde noch nach Depressionen, Arbeitsbeeinträchtigung, Suizidgedanken und Schuldgefühlen gemäß der Hamilton Depression Scale gefragt (s. Abschnitt 2.2.10). Darüber hinaus wurde die Basisintelligenz der Patienten mit Hilfe des Syndrom-Kurztests, des Mehrfachwahl-Wortschatz-Tests Form B und des Standard-Progressiver-Matrizentests nach Raven festgelegt (s. Abschnitt 2.2.3).

Um die Frage zu beantworten, ob sich SRDs als Screeningparameter für HIV-assozierte neurokognitive Störungen eignen, wurden die Patienten unterschiedlichen Gruppen zugeordnet und die jeweiligen Konstellationen ausgewertet. Zunächst wurden 2 Gruppen mit „adäquat“ und „nicht adäquat“ sich selbst einschätzenden Patienten gebildet. Gab ein Patient beispielsweise keine SRDs an und schnitt in den Untersuchungen nicht pathologisch ab, wurde er als „adäquat“ eingestuft; ein Patient, der SRDs angab, aber keine pathologischen Testergebnisse aufwies, wurde als „nicht adäquat“ kategorisiert.

In einem zweiten Schritt wurden die nicht adäquat eingestuften Patienten weiter unterteilt in solche, die SRDs angaben und keine pathologischen Testergebnisse hatten („*Overreporter*“) und in solche, die keine SRDs angaben, aber pathologische Testergebnisse erzielten („*Underreporter*“). Somit wurden 3 Gruppen gegenübergestellt (adäquat selbsteingeschätzte Patienten, *Overreporter* und *Underreporter*).

In einem letzten Schritt wurden die adäquat selbsteingeschätzten Patienten weiter unterteilt, sodass 4 Gruppen gebildet und untersucht wurden:

NO-Defs-NO-SRDs: Patienten, die in den oben genannten Tests keine Defizite (Defs) aufwiesen und keine *self-reported deficits* angaben. Diese Patienten schätzten sich adäquat gut ein.

YES-Defs-NO-SRDs: Patienten, die laut Frascati-Kriterien pathologisch abgeschnitten hatten und keine *self-reported deficits* angaben. Bei diesen Patienten ist die Selbsteinschätzung „falsch gut“ („*Underreporter*“).

NO-Defs-YES-SRDs: Patienten, die in den oben genannten Tests keine Defizite aufwiesen und *self-reported deficits* angaben. Bei diesen Patienten ist die Selbsteinschätzung „falsch schlecht“ („*Overreporter*“).

YES-Defs-YES-SRDs: Patienten, die laut Frascati-Kriterien pathologisch abgeschnitten hatten und *self-reported deficits* angaben. Diese Patienten schätzten sich adäquat schlecht ein.

Zudem wurde untersucht welche Aspekte einen Einfluss auf das Vorhandensein von SRDs oder pathologischen Testergebnissen haben. Hier wurde z.B. das Alter der Patienten analysiert und geprüft, ob ein gewisses Alter für SRDs oder pathologische Testergebnisse prädestiniert.

Die jeweiligen Tests und Testmethoden sowie deren Zuordnung in die einzelnen Leistungskategorien werden im Nachfolgenden detailliert beschrieben.

2.2.1 Screeningfragen

Am Anfang jeder Routineuntersuchung wird in der neurologischen HIV-Ambulanz des Universitätsklinikums Düsseldorf mit Hilfe des Erfassungsbogens „Short-Neuro-AIDS-Screening“ (SNAS) die Wahrscheinlichkeit für neurokognitive Defizite berechnet. Der Erfassungsbogen ist in 3 Teile gegliedert:

1. Fragenblock 1:

Dieser Fragenblock beinhaltet 4 Fragen, die jeweils mit „ja“ oder „nein“ beantwortet werden können. Folgende Fragen werden dem Patienten gestellt:

- „Bemerken Sie seit mehr als drei Monaten Konzentrationsdefizite bei der Arbeit oder im Alltag?“
- „Fühlen Sie sich seit mehr als drei Monaten ohne offensichtlichen Grund (Änderung ihrer Lebensumstände) deprimiert?“
- „Sind Sie trotz Nachtschlafs tagsüber müde?“
- „Haben Sie seit mehr als drei Monaten Ein- und/oder Durchschlafstörungen?“

2. Fragenblock 2:

Der zweite Fragenblock umfasst zwei Fragen, die ebenfalls entweder mit „ja“ oder „nein“ beantwortet werden können. Die beiden Fragen lauten:

- „Äußern Freunde oder Verwandte spontan, Sie hätten sich in ihrem Wesen verändert?“
- „Sind Sie in den letzten 12 Monaten ohne physisch krank zu sein, Ihrer Arbeit fern geblieben (Gefühl: Ich kann nicht mehr)?“

3. Im dritten Teil werden folgende Bereiche abgefragt und mit Punkten bewertet.

- Defizite/Self-reported deficits (SRDs):
Klagt ein Patient spontan über Defizite, so gehen 2 Score-Punkte in die Gesamtwertung ein, während bei Defiziten auf Befragen nur 1 Score-Punkt und bei fehlenden Defiziten 0 Score-Punkte gegeben werden. Werden Defizite spontan oder auf Befragen geäußert, werden diese zusätzlich detailliert dokumentiert.

Wenn Patienten im „Fragenblock 1“ eine Frage mit „Ja“ beantworten, geht 1 Punkt in einen Wahrscheinlichkeits-Score ein und 0 Punkte, wenn alle mit „Nein“ beantwortet werden.

Im „Fragenblock 2“ wird eine mit „Ja“ beantwortete Frage nach Bestätigung durch Angehörige oder Freunde mit einem Punkt bewertet. Bei einer Beantwortung der Fragen mit „Nein“ oder einem Dementi seitens der Angehörigen oder Freunde gehen null Punkte in den Score ein.

Der „Fragenblock 3“ wird genutzt, um SRDs zu erfassen. Für das Kriterium „YES-SRDs“ müssen Patienten *self-reported deficits* spontan oder auf Befragen angeben. Patienten ohne SRDs erhielten das Merkmal „NO-SRDs“.

Ein Gesamtpunkte-Score von ≥ 7 spricht mit hoher Wahrscheinlichkeit für eine HIV-assoziierte Erkrankung des Gehirns (Arendt et al., 2014). Der Vorteil des „Short-Neuro-AIDS-Screenings (SNAS)“ ist die Identifizierung von Patienten mit asymptomatischen Vorstufen „*Asymptomatic Neurocognitive Impairment*“ (ANI) und „*Mild Neurocognitive Disorder*“ (MNCD). Die gemeinhin verwendeten Screening-Tests wie z.B. der International HIV Dementia Scale (IHDS) sind hingegen vorwiegend für die Feststellung von Anzeichen und Symptomen einer Demenz geeignet (Arendt et al., 2014).

2.2.2 Elektrophysiologische Messungen

Um motorische Defizite bestmöglich zu erfassen, werden Muskeln mit geringer Masse (*M. extensor indicis*) und ausgeprägter kortikaler Repräsentation untersucht (Arendt et al., 1990; Arendt et al., 1992). Die elektrophysiologischen Messungen fanden für die Untersuchungsreihe der vorliegenden Arbeit insbesondere Anwendung, um die schnellstmögliche isometrische Zeigefingerextension (*MRC=most rapid contraction*) mit dem Parameter Kontraktionszeit (CT) zu messen, da sich dieser zur Bestimmung feinmotorischer Defizite über die Jahre als präzisester bewährt hat. Hierbei werden nacheinander die ausgestreckten Zeigefinger der rechten und linken Hand bis zum proximalen Interphalangealgelenk in einem Kunststoffring fixiert, welcher mit einem bidirektionalen Kraftaufnehmer verbunden ist. Den Patienten wird über Kopfhörer für jede Seite jeweils eine Minute in unregelmäßigen Intervallen ein 50ms langes Startsignal zugespielt, welches zugleich die Datenaufzeichnung triggert. Als Reaktion auf diesen Signalton, sollen die Patienten schnellstmöglich eine Zeigefingerextension ausführen. Die dabei entstandene Kontraktionskurve wird mit 1kHz eine Sekunde lang aufgezeichnet und an einen Computer übertragen. Insgesamt werden pro Patient 15 Kontraktionskurven für jede Hand digital erfasst und archiviert. Im Anschluss daran wird das Zeitintervall zwischen dem akustischen Startsignal und dem Beginn der Kontraktion, die Reaktionszeit, bestimmt (RT mit einem Normbereich von 100-180ms). Zusätzlich wird die Kontraktionszeit (CT), also die Zeitspanne zwischen Beginn der Extensionsbewegung und dem Zeitpunkt der maximalen Kraftentwicklung gemessen (Normbereich: 120-140ms). Anschließend werden die Ergebnisse aus den Einzelkontraktionen addiert und die Mittelwerte für die Reaktions- (RT) und Kontraktionszeit (CT) berechnet. Die gewonnenen Mittelwerte werden mit denen von HIV-negativen Personen verglichen, wobei ein Überschreiten der Mittelwerte plus zweifacher Standardabweichung zur gesunden Kontrollgruppe als pathologisch gilt. (Arendt et al., 1994)

2.2.3 Psychometrische Untersuchungen

Um Intelligenzdefizite der Patienten zu erfassen, wurden nach vorherigem Einverständnis der Patienten verschiedene, klinisch langjährig bewährte Tests durchgeführt. Zu diesen objektiven testpsychometrischen Verfahren zählen: der Mehrfach-Wortwahl-Test Form B (MWT-b), der Standard-Progressive-Matrizen-Test nach Raven und der Syndrom-Kurztest (SKT).

2.2.3.1 Mehrfachwahl-Wortschatz-Test Form B (MWT-b)

Dieses neuropsychologische Testverfahren wurde als standardisierter Intelligenztest zur Messung des prämorbidem, insbesondere des verbalen und allgemeinen Intelligenzniveaus entwickelt. (Lehrl, Daun, & Schmidt)

Die Patienten werden gebeten nach dem Mehrfachwahl-Prinzip (*multiple choice*) aus einer aus 5 Wörtern bestehenden Wortreihe in der sich 4 Phantasiewörter befinden, das einzig tatsächlich existierende Wort herauszufinden. Insgesamt beinhaltet der Test 37 Wortreihen mit ansteigendem Schwierigkeitsgrad. Die erreichte Punktzahl kann dann einem Intelligenzquotienten zugewiesen werden.

2.2.3.2 Standard-Progressiver-Matrizen-Test nach Raven

Der Standard-Progressive-Matrizen-Test, ursprünglich 1936 von John C. Raven entwickelt, überprüft anhand non-verbaler Leistungen das aktuell verfügbare Intelligenzniveau. Insbesondere das induktive Verstehen sowie das Raumerfassungsvermögen des Patienten werden bei diesem Testverfahren berücksichtigt. Die Patienten müssen in der Lage sein, ein vorgegebenes Muster zu erkennen und das darin fehlende Teil aus einer Reihe möglicher Teile passend auszusuchen.

2.2.3.3 Syndrom-Kurztest (SKT)

Der Syndrom-Kurztest (SKT) erlaubt die Erfassung und Schweregradeinteilung von Gedächtnis- und Aufmerksamkeitsstörungen im Rahmen kognitiver Leistungsstörungen. Der SKT besteht aus den folgenden 9 Untertests: Gegenstände benennen, Gegenstände unmittelbar reproduzieren, Zahlen lesen, Zahlen ordnen, Zahlen zurücklegen, Symbole zählen, Interferenz, Gegenstände reproduzieren,

Gegenstände wiedererkennen. Sechs weitere Subtests untersuchen Aufmerksamkeitsleistungen und drei Subtests zudem Gedächtnisstörungen. Die Testergebnisse sind hinsichtlich des Alters und der prämorbidem Intelligenz normiert, wobei pro Untertest 0 bis 3 Punkte vergeben werden. Je höher der Punktwert, desto schlechter ist die erbrachte Leistung. Insgesamt können maximal 27 Punkte bei diesem Test erreicht werden, wobei 0 bis 4 Punkte einem unauffälligen kognitiven Befund entsprechen und ≥ 9 Punkte für eine bestehende Demenz sprechen. (Kim, Nibbelink, & Overall, 1993)

Zusätzlich werden bei jeder Routineuntersuchung folgende Verfahren angewendet: Internationale HIV Dementia Scale (IHDS), Wortflüssigkeit, Digit-Symbol, Grooved Pegboard, Trail Making Test-1 und -2, Farbe-Wort-Interferenz (Stroop) Test und die Hamilton-Depressions-Skala (HAMD).

2.2.4 International HIV Dementia Scale (IHDS)

Im Anschluss an die oben genannten Verfahren wurde bei allen Patienten die Internationale HIV Dementia Scale angewandt (Sacktor et al., 2005). Die Skala beinhaltet 3 Aufgaben, welche die Bereiche Gedächtnis, sowie motorische und psychomotorische Geschwindigkeit prüfen soll. Die Gedächtnisleistung wird überprüft, indem der Patient nach 2 Minuten die vier Begriffe wiederholen soll, die ihm zuvor genannt wurden. Im zweiten Teil, der Überprüfung der motorischen Geschwindigkeit, wird der Patient gebeten, Daumen und Zeigefinger der nicht-dominanten Hand so weit wie möglich zu spreizen und mit beiden abwechselnd so schnell wie möglich auf den Tisch zu tippen. Anschließend wird noch die psychomotorische Geschwindigkeit getestet. Dabei soll der Patient so schnell wie möglich folgende Bewegung mit der dominanten Hand nachmachen und hintereinander wiederholen: 1. Faust auf die Tischplatte, 2. Handfläche auf die Tischplatte, 3. Handkante auf die Tischplatte (Luria-Sequenz). Für jede Aufgabe können maximal 4 Punkte erreicht werden, wobei eine Gesamtpunktzahl unter 10 als pathologisch angesehen wird.

2.2.5 Regensburger Wortflüssigkeitstest

Insgesamt wurden zur Diagnostik des divergenten Denkens zwei Flüssigkeitsparadigmen getestet: Die formal-lexikalische und die semantisch-kategorielle Wortflüssigkeit. Das divergente Denken beschreibt flüssiges, originelles Denken, welches das Erzielen möglichst vieler Lösungsansätze beschreibt und somit der Problemlösefähigkeit zuzuordnen ist.

1. Formal-lexikalische Wortflüssigkeit:

Bei diesem Test soll der Patient innerhalb von 2 Minuten so viele verschieden Wörter wie möglich mit dem vorgegebenen Anfangsbuchstaben „S“ benennen. Dabei zählen Wörter mit demselben Wortstamm nur einmal (z.B. Sonnenstuhl und Sonnenliege) und es dürfen keine Eigennamen genannt werden (z.B. Sabine oder Schweiz).

2. Im zweiten Test wird der Patient gebeten, innerhalb von 2 Minuten so viele verschiedene Wörter einer bestimmten Kategorie (z.B. Vornamen) zu benennen, wie möglich.

2.2.6 Digit-Symbol-Test

Der Digit-Symbol-Test ist ein Untertest des Hamburg-Wechsler-Intelligenztestes für Erwachsene (HAWIE) und untersucht die Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit des Patienten. Hierbei werden den Zahlen 1 bis 9 fest definierte Symbole zugeordnet. Beispielsweise wird der Zahl 6 ein Kreis und der Zahl 8 ein Kreuz zugewiesen. Der Test enthält zwei Reihen an Kästchen. In der oberen Reihe sind die Zahlen 1 bis 9 in zufälliger Reihenfolge vorgegeben, die untere Reihe ist hingegen leer. Der Patient hat in dieser leeren Reihe Platz, die zur Zahl passenden Symbole einzutragen. Der Patient wird gebeten, so viele Zahlen-Symbol-Paare wie möglich innerhalb von 90 Sekunden auszufüllen.

2.2.7 Grooved Pegboard Test

Der Pegboard Test besteht aus einem Steckbrett mit 25 gleichförmigen Steckplätzen, welche Löcher mit Auskerbungen darstellen, die bei jedem Steckplatz in eine andere Richtung zeigen und der Form eines Schlüssellochs gleichen. Zusätzlich liegen in einer

Sammelmulde neben dem Steckbrett 25 gleichförmige Pins, die bei richtiger Rotation nach dem Schlüssel-Schloss-Prinzip genau in die Steckplätze passen. Der Patient wird nun gebeten, die 25 Pins auf Geschwindigkeit in die Vertiefungen zu stecken. Es wird erst die Zeit für die dominante und in einem zweiten Durchlauf für die nicht-dominante Hand gemessen.

Hierbei werden komplex visuell-motorische Koordination und die Geschicklichkeit der Finger- und Handmotorik getestet.

2.2.8 Trail Making Test-1 und -2

Der Trail Making Test untersucht insbesondere die Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit, die geistige Flexibilität, die Exekutivfunktionen und die visuelle Aufmerksamkeit der Patienten. Die Tests sind für die Erfassung mehrerer kognitiver Störungen, wie z.B. Alzheimer-Demenz sensitiv (Arnett & Labovitz, 1995; Tombaugh, 2004).

Bei dem visuo-motorischem Trail Making Test-1 (TMT-1) soll der Patient so schnell wie möglich und in der richtigen numerischen Reihenfolge die völlig ungeordneten Zahlen 1 bis 25 auf einer DIN A4-Seite miteinander verbinden. Hierbei wird die Zeit gestoppt.

Der Trail Making Test-2 (TMT-2) testet hingegen die Exekutivfunktion bzw. das Arbeitsgedächtnis. Diesmal wird der Patient gebeten, schnellstmöglich Zahlen (1 bis 13) und Buchstaben (A bis L) abwechselnd in der natürlichen Reihenfolge miteinander zu verbinden. Somit ergibt sich folgende Reihenfolge: 1 wird mit A verbunden, das A mit 2 und die 2 wiederum mit B bis am Ende die Zahl 13 erreicht ist.

2.2.9 Farbe-Wort-Interferenztest

Mittels des Farbe-Wort-Inkongruenzprinzips nach J.R. Stroop, welches 1985 von G. Bäumler modifiziert wurde, werden mehrdimensional-elementare Fähigkeiten der Informationsverarbeitung (Auswahl, Kodierung und Dekodierung) im optisch-verbale Funktionsbereich gemessen. Hierbei wird der sogenannte Stroop-Effekt genutzt, der den hohen Automatisierungsgrad des Leseprozesses beschreibt (Stroop, 1992). Der Test ist in 3 Subtests aufgeteilt:

1. Farbwörterlesen: Der Patient wird gebeten Farbwörter (gelb, rot, grün und blau) in schwarzer Schrift vorzulesen.
2. Farbstriche benennen: Hier soll die die Farbe von Farbstrichen benannt werden.
3. Interferenzversuch: Hierbei differieren Schriftfarbe und Farbwort (z.B. ist das Wort „blau“ in gelber Farbe geschrieben). Der Proband soll dabei die Schriftfarbe benennen.

2.2.10 Hamilton-Depressions-Skala (HAMD)

Die 1960 von Max Hamilton eingeführte Hamilton-Depressions-Skala ist eine klinische Fremdbeurteilungsskala zur Ermittlung des Schweregrads einer depressiven Verstimmung. Die im Neuro-HIV-Labor benutzte Version umfasst insgesamt 21 Fragen. Der Untersucher vergibt je nach Frage und entsprechend des Schweregrads der Symptome Punkte von 0 bis 4 oder 0 bis 2. Es können maximal 66 Punkte und minimal 0 Punkte erreicht werden. Ein Ergebnis von 15-18 Punkten wird als mittelschwere Depression gewertet. Bei einem Wert von oder über 25 Punkte weist der Patient eine schwere Depression auf. Die 21 erfragten Kategorien sind in der nachfolgenden Tabelle 3 aufgelistet:

1. Depressive Stimmung	12. Gastrointestinale Symptome
2. Schuldgefühle	13. Allgemeine körperliche Symptome
3. Suizidgedanken	14. Genitalsymptome
4. Einschlafstörungen	15. Hypochondrie
5. Durchschlafstörungen	16. Gewichtsverlust
6. Schlafstörungen am Morgen	17. Krankheitseinsicht
7. Arbeit und sonstige Tätigkeiten	18. Tagesschwankungen
8. Depressive Hemmung	19. Depersonalisierung und Derealisierung
9. Agitation	20. Paranoide Symptome
10. Angst- psychisch	21. Zwangssymptome
11. Angst- somatisch	

Tabelle 3: HAMD Rating Skala

2.3 Statistische Auswertung

Die Erfassung und Bearbeitung des Datensatzes erfolgte mit einem Windows 7® PC und mit der Software SPSS für Windows®, Version 23 (© IBM). Die graphische Auswertung wurde mit der Tabellenkalkulationssoftware Microsoft® Excel für Mac Version 15.18 dargestellt.

Sämtliche oben vorgestellten Testbatterien wurden mit Hilfe von Standardtabellen ausgewertet, die für eine bestimmte Altersspanne Normwerte vorgeben. Diese Normwerte wurden aus den Ergebnissen einer nicht-erkrankten Vergleichsgruppe (im Altersbereich der Patienten) errechnet. Die vom jeweiligen Patienten erzielten Ergebnisse wurden dann mit der Standardabweichung des Mittelwertes angegeben. Für die Beschreibung des Patientenkollektivs wurden deskriptive Statistikverfahren angewendet (deskriptive Gruppenstatistik). Zusammenhänge zwischen Merkmalen des Patientenkollektivs (z.B. Geschlecht) und der Übereinstimmung der Selbsteinschätzung wurden mit Hilfe des (nicht-parametrischen) Chi-Quadrat-Tests analysiert. Hierbei wurde das konventionelle Signifikanzniveau von $0.05 = 5\%$ genutzt. Die Vorhersage bestimmter Kriterien (z.B. *Overreporter*) anhand verschiedener Prädiktoren (z.B. Alter der Patienten) wurde anhand von Regressionsanalysen durchgeführt. Da der Regressionskoeffizient bei logistischen Regressionsanalysen inhaltlich nicht immer gut zu interpretieren ist, wurde ebenfalls das Odds Ratio betrachtet. Der Vergleich mehrerer Gruppen zu einer Referenzgruppe wurde mit Hilfe der multinominal logistischen Regression untersucht. Hierbei ging es darum, welcher Prädiktor zwischen Personen mit adäquater bzw. nicht adäquater Selbsteinschätzung (*Underreporter* vs. *Overreporter*) differenzieren kann.

3 Ergebnisse

3.1 Allgemein

Die Untersuchungen wurden an insgesamt 791 Patienten durchgeführt. Hiervon waren 84 Patienten weiblich (10,6%) und 707 Patienten männlich (89,4%) (s. Abb. 5). Somit ergab sich ein deutlicher Überhang an männlichen Probanden.

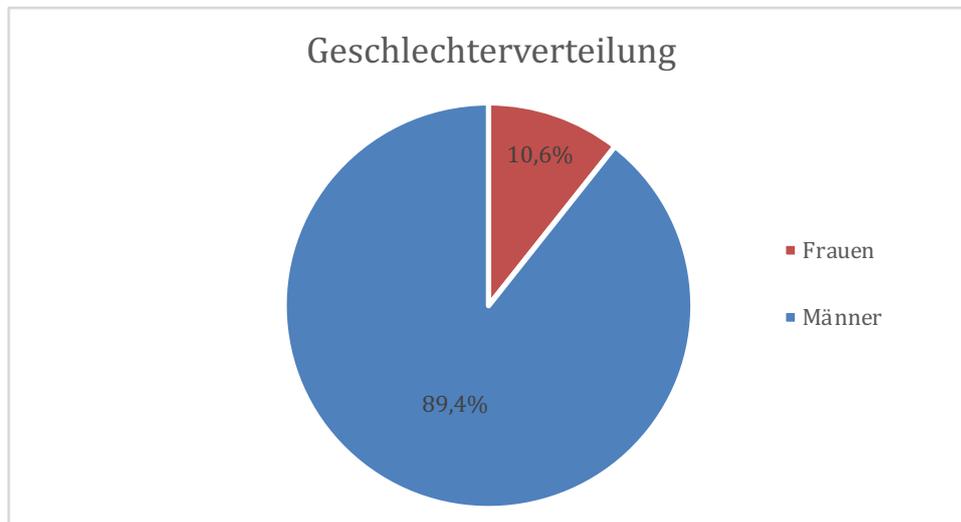


Abb. 5: Geschlechterverteilung der Kohorte in Prozent.

Das Patientendurchschnittsalter aller Untersuchungen lag bei 46,18 Jahren (SD=9,73). Der jüngste Patient war zum Zeitpunkt der Auswertung 19 Jahre, der älteste Patient 76 Jahre alt.

Das folgende Diagramm veranschaulicht die Altersverteilung der Patienten: rund 67% der Patienten waren jünger als 50 Jahre, während dementsprechend 33% der Patienten das Alter von 50 Jahren überschritten hatten (s. Abb. 6).

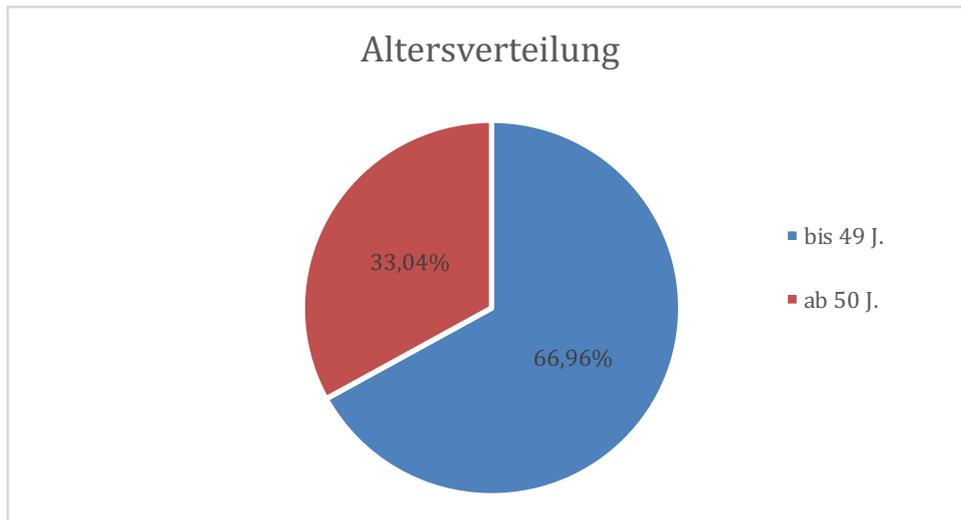


Abb. 6: Altersverteilung der Kohorte in Prozent.

Die Patienten waren zum Untersuchungszeitpunkt im Mittel 113,37 (SD=78,9) Monate mit dem HI-Virus infiziert. Der am längsten erkrankte Patient war bereits seit über 24 Jahren infiziert.

Abb. 7 zeigt eine Übersicht über die Hauptbetroffenengruppen des Untersuchungskollektivs. Sie veranschaulicht, dass die HIV-Erkrankung immer noch vermehrt - in dieser Untersuchung in 73,7% der Fälle - bei homosexueller Lebensweise vorkommt.

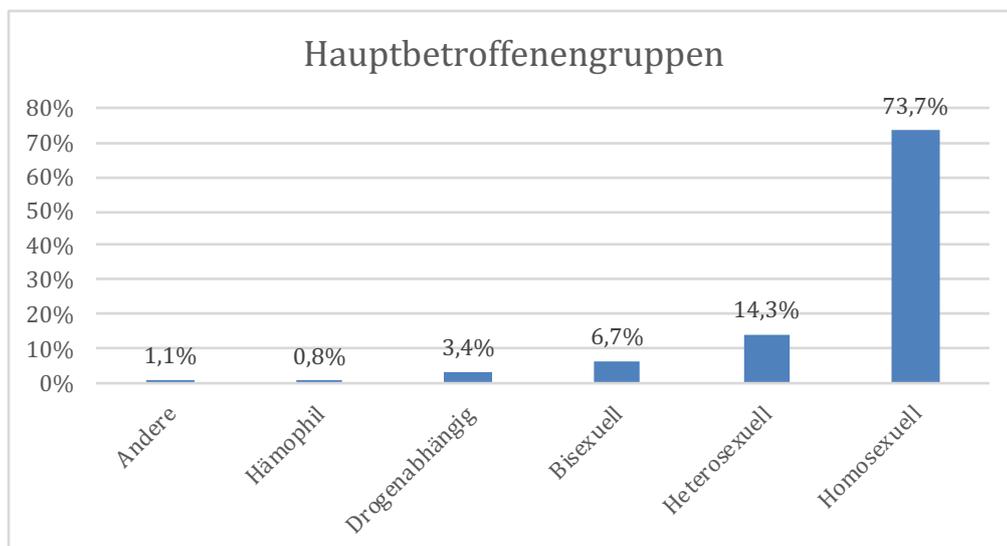


Abb. 7: Verteilung der Hauptbetroffenengruppen in Prozent.

Der Großteil des Untersuchungskollektivs stammte aus Westeuropa (76,4%); weitere ethnische Gruppen waren lediglich zu geringen Prozentsätzen (<2%) vertreten, wie aus Abb. 8 hervorgeht.

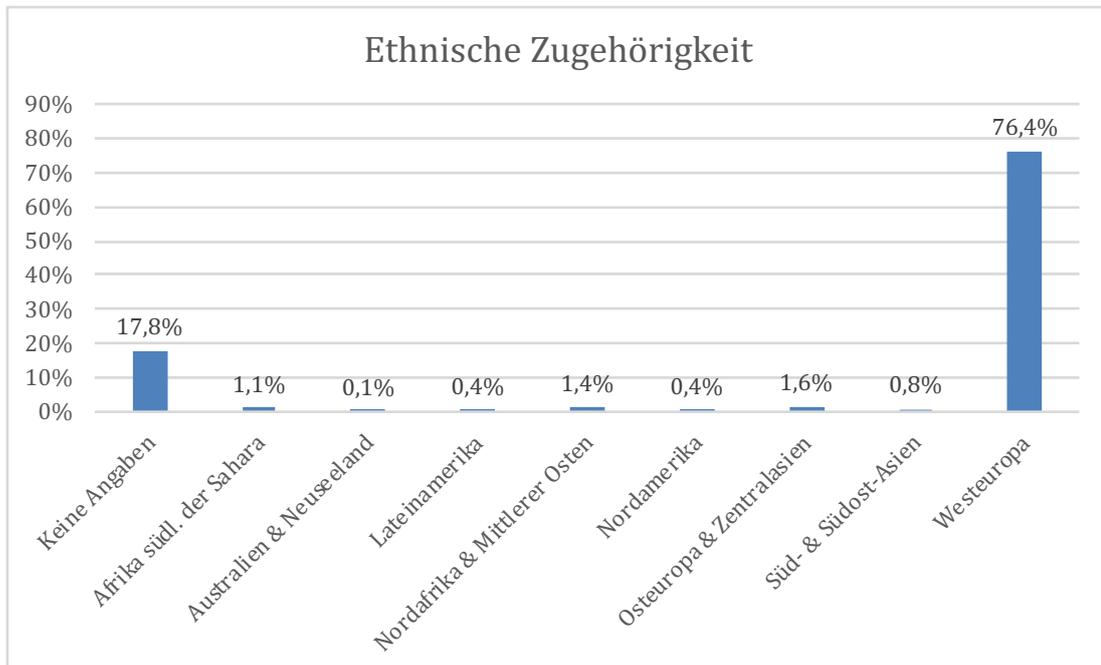


Abb. 8: Ethnische Zugehörigkeit der Kohorte in Prozent.

Insgesamt waren 60 aller Patienten Migranten (7,6%), während 726 (91,8%) Patienten keinen Migrationshintergrund aufwiesen.

Zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten befanden sich die Patienten in unterschiedlichen Stadien der HIV-Erkrankung, welche anhand der CDC-Kriterien eingeteilt wurden. Die prozentuale Verteilung der CDC-Stadien innerhalb des Patientenkollektivs wird in Abb. 9 dargestellt.

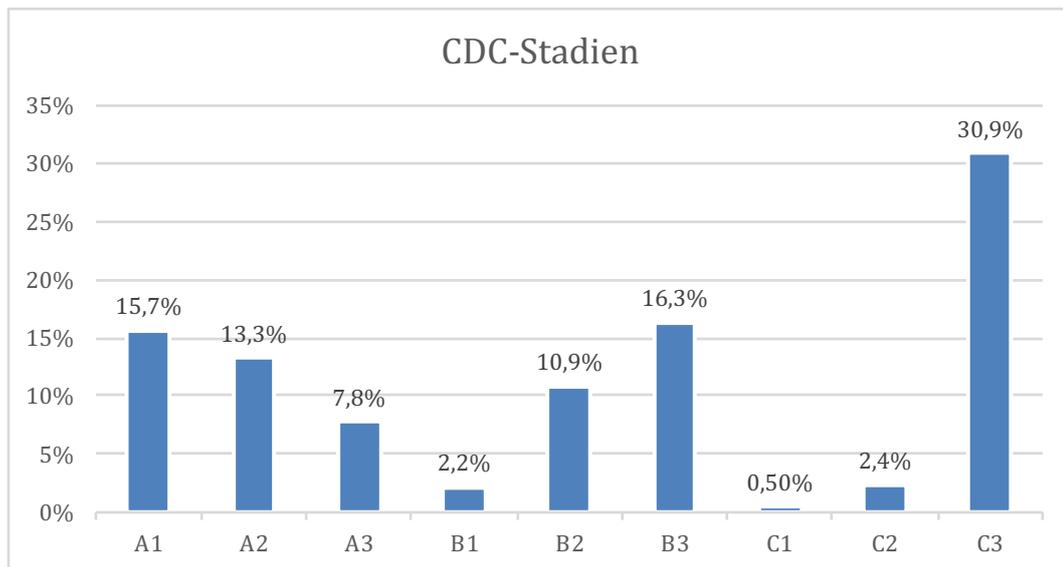


Abb. 9: Prozentuale Verteilung der CDC-Stadien innerhalb des Patientenkollektivs.

Im Durchschnitt wiesen die Patienten eine Viruslast von 19.662,83 (SD=168.399,91) Viruskopien pro Milliliter auf. Abb. 10 stellt die Verteilung der Viruslast innerhalb des Patientenkollektivs graphisch dar.

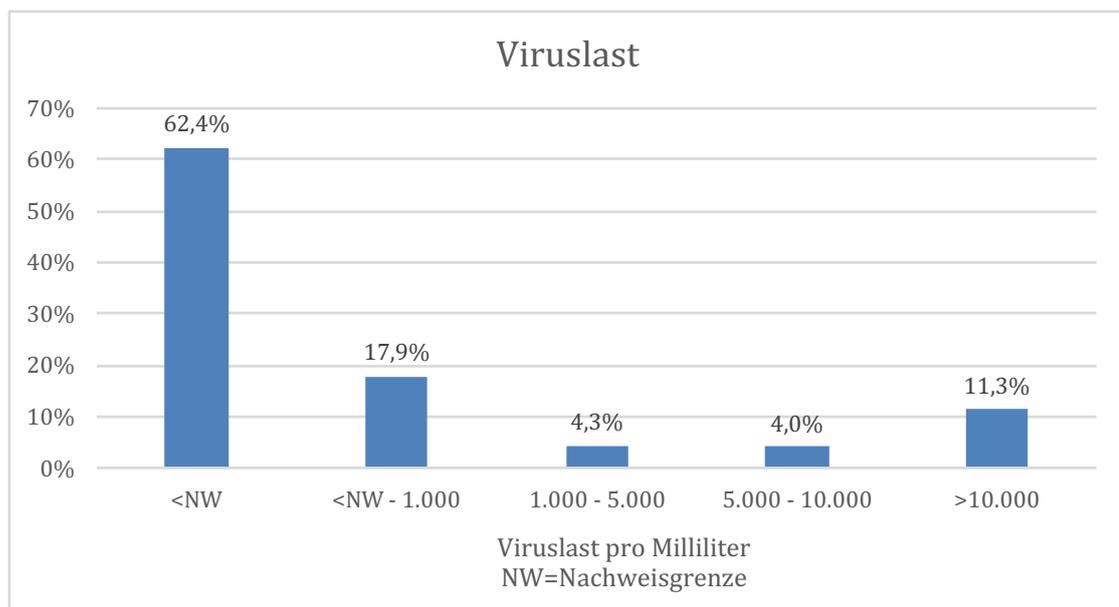


Abb. 10: Prozentuale Verteilung der Viruslast (kategorial) innerhalb des Patientenkollektivs.

Der Mittelwert aller gemessenen CD4⁺-Zellen lag bei 536,82 (SD=296,56) pro Mikroliter. Abb. 11 demonstriert die Verteilung der CD4⁺-Zellen.

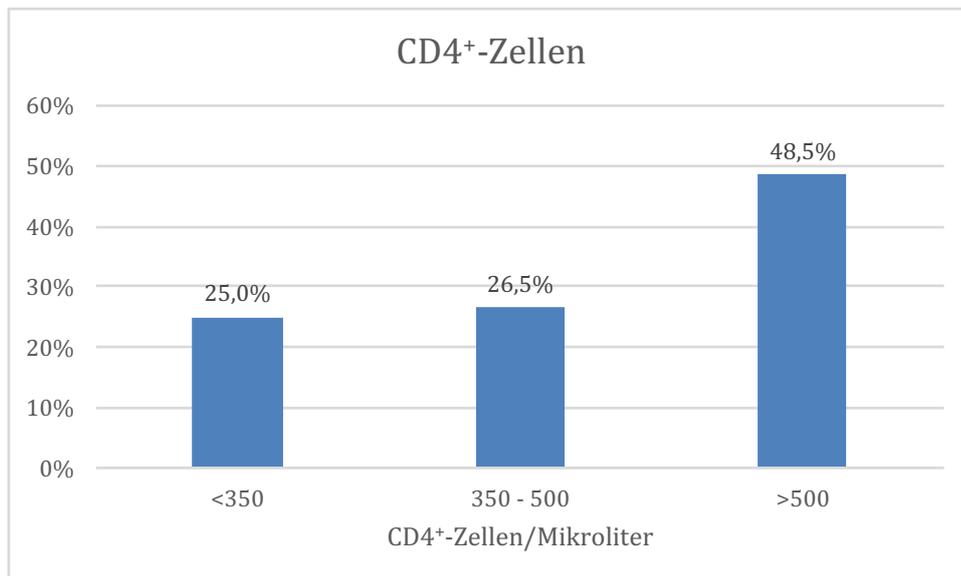


Abb. 11: Prozentuale Verteilung der CD4⁺-Zellen (kategorial) innerhalb des Patientenkollektivs.

3.2 Übereinstimmung von SRDs mit pathologischen Testergebnissen

Im Folgenden soll gezeigt werden, wie gut die Selbsteinschätzung von HIV-positiven Patienten mit Hilfe von „*self-reported deficits*“ im Vergleich zu den Ergebnissen neuropsychologischer Tests geeignet ist.

Bei insgesamt 449 Patienten (56,8%) stimmten SRDs mit den Testergebnissen nach Frascati überein (s. Tabelle 4). Der Zusammenhang zwischen SRDs und den neuropsychologischen Testergebnissen ist gemäß Chi-Quadrat-Test mit $p=0,003$ signifikant. Mit Hilfe einer Regressionsanalyse konnte gezeigt werden, dass das Risiko gemäß der Frascati-Kriterien pathologisch zu sein für Patienten 1,62-mal höher ist, wenn sie SRDs angaben (OR = 1,619 [95% CI: 1,176; 2,228]). Diese Übereinstimmung legte die Annahme nahe, dass ein Zusammenhang zwischen „YES-SRDs“ und pathologischen Testergebnissen besteht. Das Maß der Übereinstimmung wurde durch eine Bestimmung des Cohens-Kappa-Koeffizienten berechnet. Laut Kappa ($\kappa=0,096$) besteht eine schlechte Übereinstimmung zwischen SRDs und pathologischen Testergebnissen nach Frascati. Das wird auch daran deutlich, dass sich 342 (43,2%) aller Patienten nicht adäquat einschätzten (s. Tabelle 4).

Übereinstimmung von SRDs vs. neurokognitive Defizite (2 Gruppen)

	Häufigkeit	Prozent
Adäquat	449	56,8
Nicht adäquat	342	43,2
Gesamt	791	100,0

Tabelle 4: Übereinstimmung von SRDs (YES-SRDs / NO-SRDs) vs. neurokognitive Defizite (laut Frascati-Kriterien YES-Defis / NO-Defis). Die Selbsteinschätzung der Patienten wurde unterteilt in „adäquat“ und „nicht adäquat“ (2 Gruppen). Angaben in absoluten und prozentualen Zahlen.

Im Folgenden wurde eine Unterteilung der Patienten, welche sich nicht adäquat einschätzten, in *Under-* und *Overreporter* vorgenommen (s. Tabelle 5). Hierbei wurde deutlich, dass fast dreiviertel (72,51%) dieser 342 sich nicht adäquat einschätzenden Patienten ihren gesundheitlichen Status dabei als zu gut beurteilten. Somit stellten 31,4% (248) aller untersuchten Patienten *Underreporter* dar, während *Overreporter* – also Patienten die SRDs angaben, aber keine pathologischen Testergebnisse erzielten – 11,9% (94) aller Patienten ausmachten.

Übereinstimmung von SRDs vs. neurokognitive Defizite (3 Gruppen)

	Häufigkeit	Prozent
Underreporter	248	31,4
Adäquat	449	56,8
Overreporter	94	11,9
Gesamt	791	100,0

Tabelle 5: Übereinstimmung von SRDs (YES-SRDs / NO-SRDs) vs. neurokognitive Defizite (laut Frascati-Kriterien YES-Defis / NO-Defis). Die Selbsteinschätzung der Patienten wurde unterteilt in „adäquat“, „Under“- und „Overreporter“ (3 Gruppen). Angaben in absoluten und prozentualen Zahlen.

Die Gesamtverteilung der *self-reported deficits* (SRDs) sowie der neuropsychologischen Testergebnisse nach Frascati (Defis) wird in Tabelle 6 abgebildet. Aus der Tabelle geht hervor, dass 360 (45,5%) Patienten nach den Frascati-Kriterien pathologisch waren, wohingegen 431 (54,5%) Probanden keine diesbezüglichen pathologischen Defizite aufwiesen. Insgesamt teilten 206 (26%) Patienten „*self-reported deficits*“ mit, während 585 (74%) keinerlei Defizite angaben. Zusätzlich wurden die Sensitivität (SEN=0,311) und Spezifität (SPE=0,781) für SRDs ermittelt, um die Wertigkeit als Screening-Tool zu ermitteln. Anhand von SRDs können somit vor allem tatsächlich gesunde (adäquat gut/richtig-negativ) Patienten ermittelt

werden. SRDs sind hingegen weniger gut geeignet, um tatsächlich Kranke (adäquat schlecht/richtig-positiv) als krank zu identifizieren. Ergänzend wurden noch der positive prädiktive Wert (54,3%) und der negative prädiktive Wert (57,6%) errechnet.

	NO-SRDs	YES-SRDs	gesamt
NO-Defis	337 (42,6%)	94 (11,9%)	431 (54,5%)
YES-Defis	248 (31,4%)	112 (14,2%)	360 (45,5%)
gesamt	585 (74%)	206 (26%)	791 (100%)

Tabelle 6: Verteilung von SRDs (ja/nein) und neurokognitiven Defiziten laut Frascati-Kriterien (ja/nein). Angaben in absoluten und prozentualen Zahlen.

Tabelle 7 präsentiert die Gesamtverteilung aller Patienten für die vier untersuchten Gruppen „NO-Defis-NO-SRDs“, „YES-Defis-NO-SRDs“, „NO-Defis-YES-SRDs“, „YES-Defis-YES-SRDs“. Die Untersuchungsergebnisse zeigen, dass 42,6% (337) aller Patienten sich adäquat gut eingeschätzt haben. Als adäquat schlecht wurden hingegen nur 14,2% (112) der Gesamtkohorte eingestuft.

Übereinstimmung von SRDs vs. neurokognitive Defizite (4 Gruppen)

	Häufigkeit	Prozent
Adäquat gut	337	42,6
Adäquat schlecht	112	14,2
Overreporter	94	11,9
Underreporter	248	31,4
Gesamt	791	100,0

Tabelle 7: Übereinstimmung von SRDs (YES-SRDs / NO-SRDs) vs. neurokognitive Defizite (laut Frascati-Kriterien YES-Defis / NO-Defis). Die Selbsteinschätzung der Patienten wurde unterteilt in „adäquat gut“, „adäquat schlecht“, „Under-“, und „Overreporter“ (4 Gruppen). Angaben in absoluten und prozentualen Zahlen.

3.3 Einflussfaktoren auf die Korrektheit der Selbsteinschätzung in Bezug auf die Ergebnisse neuropsychologischer Tests

Nachdem eine Unterteilung des Patientenkollektivs in verschiedene Gruppen erfolgt war, hat der folgende Abschnitt die Relation zwischen den Gruppen und spezifischen Einflussfaktoren als Betrachtungsschwerpunkt. Im Hinblick auf die Fragestellung der vorliegenden Arbeit galt es zu ermitteln, welche Faktoren einen Einfluss auf das Vorliegen von SRDs und pathologischen Testergebnissen hatten. Außerdem wurde untersucht, welche dieser Einflussfaktoren eine Rolle hinsichtlich der Übereinstimmung zwischen SRDs und neuropsychologischen Testergebnissen besaßen. Untersucht wurde die Relevanz der folgenden neun Einflussfaktoren: Hauptbetroffenengruppen, Herkunft, Alter, Geschlecht, Therapiestatus, systemische Surrogatmarker, CDC-Stadien, Dauer der Erkrankung sowie psychosoziale Merkmale.

3.3.1 Hauptbetroffenengruppen

Eine Übersicht der Verteilung von bekannten Risikogruppen des Untersuchungskollektivs zeigt Abb. 7, Abschnitt 3.1. Die Mehrheit der Patienten ist über alle Gruppen hinweg homosexuell, was dem demographischen Abbild für HIV-Infizierte entspricht. Es konnten keine signifikanten Zusammenhänge zwischen den Hauptbetroffenengruppen und der Zuordnung zu einer der vier untersuchten Gruppen festgestellt werden ($p=0,684$).

Die Verteilung der einzelnen Hauptbetroffenengruppen innerhalb der vier untersuchten Gruppen ist Tabelle 8 zu entnehmen.

Risikogruppen: Übereinstimmung von SRDs vs. neurokognitive Defizite (4 Gruppen)

		Adäquat gut	Adäquat schlecht	Over- reporter	Under- reporter	Gesamt
Risikogruppe Bisexuell	Anzahl	30	7	4	12	53
	% innerhalb von Risikogruppe	56,6%	13,2%	7,5%	22,6%	100,0%
Drogenabhängig	Anzahl	10	4	4	9	27
	% innerhalb von Risikogruppe	37,0%	14,8%	14,8%	33,3%	100,0%
Hämophil	Anzahl	2	0	2	2	6
	% innerhalb von Risikogruppe	33,3%	0,0%	33,3%	33,3%	100,0%
Heterosexuell	Anzahl	52	16	13	32	113
	% innerhalb von Risikogruppe	46,0%	14,2%	11,5%	28,3%	100,0%
Homosexuell	Anzahl	242	82	71	188	583
	% innerhalb von Risikogruppe	41,5%	14,1%	12,2%	32,2%	100,0%
Gesamt	Anzahl	336	109	94	243	782
	% innerhalb von Risikogruppe	43,0%	13,9%	12,0%	31,1%	100,0%

Tabelle 8: Übereinstimmung von SRDs (YES-SRDs / NO-SRDs) vs. neurokognitive Defizite (laut Frascati-Kriterien YES-Defis / NO-Defis) hinsichtlich Risikogruppen. Die Selbsteinschätzung der Patienten wurde unterteilt in „adäquat gut“, „adäquat schlecht“, „Under-“, und „Overreporter“ (4 Gruppen). Angaben in absoluten und prozentualen Zahlen.

3.3.2 Herkunft

Wie bereits in Abschnitt 3.1 dargelegt wurde, ist das Patientenkollektiv zu 76,4% westeuropäischer Herkunft (s. Abb. 8). Eine ergänzende Übersicht der Herkunftsländer im Verhältnis zu den vier SRDs-Gruppen bietet Tabelle 9. Aufgrund der überproportional großen Gruppe der Westeuropäer lassen sich keine validen Rückschlüsse ziehen. Ein Zusammenhang zwischen der Herkunft und Zuordnung in eine der vier Gruppen ist gemäß Chi-Quadrat-Test ($p=0,114$) ebenfalls nicht gegeben.

UNAIDS Regionen: Übereinstimmung von SRDs vs. neurokognitive Defizite (4 Gruppen)

			Adäquat gut	Adäquat schlecht	Over- reporter	Under- reporter	Gesamt
UNAIDS Region	Afrika südl. der Sahara	Anzahl	3	1	0	5	9
		% innerhalb von UNAIDS Region	33,3%	11,1%	0,0%	55,6%	100,0%
	Australien & Neuseeland	Anzahl	0	0	0	1	1
		% innerhalb von UNAIDS Region	0,0%	0,0%	0,0%	100,0%	100,0%
	Lateinamerika	Anzahl	0	0	0	3	3
		% innerhalb von UNAIDS Region	0,0%	0,0%	0,0%	100,0%	100,0%
	Nordafrika & Mittlerer Osten	Anzahl	3	1	1	6	11
		% innerhalb von UNAIDS Region	27,3%	9,1%	9,1%	54,5%	100,0%
	Nordamerika	Anzahl	1	1	0	1	3
		% innerhalb von UNAIDS Region	33,3%	33,3%	0,0%	33,3%	100,0%
	Osteuropa & Zentralasien	Anzahl	3	4	0	6	13
		% innerhalb von UNAIDS Region	23,1%	30,8%	0,0%	46,2%	100,0%
	Süd- & Südost- Asien	Anzahl	3	3	0	0	6
		% innerhalb von UNAIDS Region	50,0%	50,0%	0,0%	0,0%	100,0%
	Westeuropa	Anzahl	254	85	76	189	604
		% innerhalb von UNAIDS Region	42,1%	14,1%	12,6%	31,3%	100,0%
Gesamt		Anzahl	267	95	77	211	650
		% innerhalb von UNAIDS Region	41,1%	14,6%	11,8%	32,5%	100,0%

Tabelle 9: Übereinstimmung von SRDs (YES-SRDs / NO-SRDs) vs. neurokognitive Defizite (laut Frascati-Kriterien YES-Defz / NO-Defz) hinsichtlich der Herkunft der Patienten. Die Selbsteinschätzung der Patienten wurde unterteilt in „adäquat gut“, „adäquat schlecht“, „Under-“, und „Overreporter“ (4 Gruppen). Angaben in absoluten und prozentualen Zahlen.

3.3.3 Alter

Im Rahmen der Ergebnisanalyse wurde auch das Alter der Patienten als relevanter Faktor betrachtet. Patienten der Kohorte, die nach Frascati pathologisch abschnitten, waren durchschnittlich 46,10 (SD=9,39) Jahre alt und nicht-pathologische Patienten 46,25 (SD=10,02) Jahre alt.

Selbstberichtete Defizite gaben unter 50-jährige Patienten in 26,5% der Fälle an und über 50 Jahre alte Patienten in 25,1% der Fälle. Insgesamt erzielten 242 (46,1%) unter 50-Jährige pathologische Testergebnisse, während über 50-jährige Patienten in 112 (43,2%) Fällen pathologisch abschnitten (s. Tabelle 10).

Alter (kategorial): Verteilung von SRDs und neurokognitiven Defiziten

Alter (kategorial)			Pathologisch nach Frascati			
			nein	ja	Gesamt	
bis 49 Jahre	Selbstberichtete Defizite	nein	Anzahl	221	165	386
			% der Gesamtzahl	42,1%	31,4%	73,5%
		ja	Anzahl	62	77	139
			% der Gesamtzahl	11,8%	14,7%	26,5%
	Gesamt		Anzahl	283	242	525
			% der Gesamtzahl	53,9%	46,1%	100,0%
ab 50 Jahre	Selbstberichtete Defizite	nein	Anzahl	115	79	194
			% der Gesamtzahl	44,4%	30,5%	74,9%
		ja	Anzahl	32	33	65
			% der Gesamtzahl	12,4%	12,7%	25,1%
	Gesamt		Anzahl	147	112	259
			% der Gesamtzahl	56,8%	43,2%	100,0%
Gesamt	Selbstberichtete Defizite	nein	Anzahl	336	244	580
			% der Gesamtzahl	42,9%	31,1%	74,0%
		ja	Anzahl	94	110	204
			% der Gesamtzahl	12,0%	14,0%	26,0%
	Gesamt		Anzahl	430	354	784
			% der Gesamtzahl	54,8%	45,2%	100,0%

Tabelle 10: Verteilung von SRDs (YES-SRDs / NO-SRDs) und neurokognitiven Defiziten (laut Frascati-Kriterien YES-Defis / NO-Defis) hinsichtlich des Alters (kategorial: bis 49 Jahre und ab 50 Jahre). Angaben in absoluten und prozentualen Zahlen.

Patienten, die sich adäquat einschätzten, waren im Durchschnitt 46,11 (SD=9,71) Jahre alt, während nicht adäquat selbsteingeschätzte Patienten zum Zeitpunkt der Untersuchungen durchschnittlich 46,28 (SD=9,78) Jahre alt waren. Die Übereinstimmung von SRDs und Defiziten bezüglich der Altersverteilung beträgt OR = 1,016 [95% CI: 0,752; 1,372], p=0,919. Dabei sind Patienten bis zu einem Alter von 50 Jahren mit 1 kodiert und Patienten über 50 mit 2. Somit ist die Übereinstimmung bei über 50-Jährigen zwar minimal besser, aber mit p=0,919 nicht signifikant. Zusätzlich zeigen die Untersuchungsergebnisse, dass 56,8% aller jünger als 50-jährigen Patienten und 57,1% der Patienten über 50 Jahre sich adäquat einschätzten (s. Tabelle 11).

Unterteilt man die Kohorte in vier Gruppen, so konnte kein Zusammenhang bezüglich Alter und der korrekten Selbsteinschätzung festgestellt werden. Die Verteilung der vier untersuchten Gruppen ist bezüglich des Alters annähernd gleich; unabhängig davon, ob ein Alter über oder unter 50 Jahren vorliegt (s. Tabelle 12). Der Zusammenhang zwischen der kategorialen Einteilung von Patienten in unter- oder über 50-Jährige und der Zugehörigkeit in eine der vier untersuchten Gruppen ist mit $p=0,858$ nicht signifikant. Die Gesamtverteilung der über- und unter 50-Jährigen ist in Abb. 6, Abschnitt 3.1 aufgelistet. Es konnte somit kein signifikanter Einfluss auf die Selbsteinschätzung bezüglich des Alters festgestellt werden.

Alter (kategorial): Übereinstimmung von SRDs vs. neurokognitiven Defiziten (2 Gruppen)

			Nicht adäquat	Adäquat	Gesamt
Alter (kategorial)	bis 49 Jahre	Anzahl	227	298	525
		% innerhalb von Alter (kategorial)	43,2%	56,8%	100,0%
	ab 50 Jahre	Anzahl	111	148	259
		% innerhalb von Alter (kategorial)	42,9%	57,1%	100,0%
Gesamt	Anzahl		338	446	784
	% innerhalb von Alter (kategorial)		43,1%	56,9%	100,0%

Tabelle 11: Übereinstimmung von SRDs (YES-SRDs / NO-SRDs) vs. neurokognitive Defizite (laut Frascati-Kriterien YES-Defz / NO-Defz) hinsichtlich des Alters (kategorial: bis 49 Jahre und ab 50 Jahre). Die Selbsteinschätzung der Patienten wurde unterteilt in „adäquat“ und „nicht adäquat“ (2 Gruppen). Angaben in absoluten und prozentualen Zahlen.

Alter (kategorial): Übereinstimmung von SRDs vs. neurokognitive Defizite (4 Gruppen)

			Adäquat gut	Adäquat schlecht	Over- reporter	Under- reporter	Gesamt
Alter (kategorial)	bis 49 Jahre	Anzahl	221	77	62	165	525
		% innerhalb von Alter	42,1%	14,7%	11,8%	31,4%	100,0%
	ab 50 Jahre	Anzahl	115	33	32	79	259
		% innerhalb von Alter	44,4%	12,7%	12,4%	30,5%	100,0%
Gesamt	Anzahl		336	110	94	244	784
	% innerhalb von Alter		42,9%	14,0%	12,0%	31,1%	100,0%

Tabelle 12: Übereinstimmung von SRDs (YES-SRDs / NO-SRDs) vs. neurokognitive Defizite (laut Frascati-Kriterien YES-Defz / NO-Defz) hinsichtlich des Alters (kategorial: bis 49 Jahre und ab 50 Jahre). Die Selbsteinschätzung der Patienten wurde unterteilt in „adäquat gut“, „adäquat schlecht“, „Underreporter“ und „Overreporter“ (4 Gruppen). Angaben in absoluten und prozentualen Zahlen.

Die Analyse des Durchschnittsalters der vier untersuchten Gruppen (adäquat gut, adäquat schlecht, *Over-* und *Underreporter*) konnte ebenfalls keine signifikanten Zusammenhänge darstellen. Das Durchschnittsalter betrug für „NO-Def-NO-SRDs“-Patienten 46,13 (SD=9,8), für „YES-Def-YES-SRDs“-Patienten 46,04 (SD=9,45), für *Overreporter* 46,68 (SD=10,79) und für *Underreporter* 46,13 (SD=9,38) Jahre (s. Tabelle 13 und Abb. 12). Mit einem Signifikanzniveau von $p=0,962$ konnte somit keine statistische Signifikanz in Bezug auf das Durchschnittsalter und die Einteilung in eine der vier untersuchten Gruppen beobachtet werden.

Durchschnittsalter (in Jahren)

	N	Mittelwert	Standard- abweichung	Standard- fehler	95%-Konfidenzintervall für den Mittelwert		Minimum	Maximum
					Untergrenze	Obergrenze		
					Adäquat gut	336		
Adäquat schlecht	110	46,04	9,451	0,901	44,25	47,82	25	73
Overreporter	94	46,68	10,794	1,113	44,47	48,89	24	72
Underreporter	244	46,13	9,378	0,600	44,95	47,31	22	71
Gesamt	784	46,18	9,732	0,348	45,50	46,86	19	76

Tabelle 13: Durchschnittsalter (in Jahren) als Einflussfaktor auf die Selbsteinschätzung (4 Gruppen)

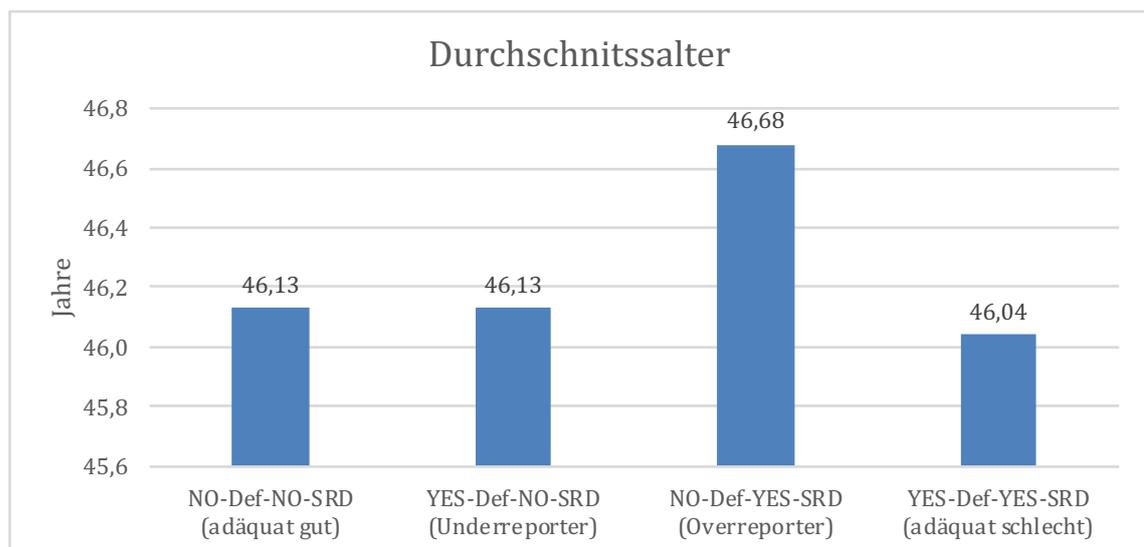


Abb. 12: Durchschnittsalter (in Jahre) für „adäquat gut“ und „adäquat schlecht“ selbsteingeschätzte Patienten sowie für „Under-“, und „Overreporter“ (4 Gruppen).

3.3.4 Geschlecht

Die Untersuchungen sollten ebenfalls zeigen, ob das Geschlecht einen Einfluss auf die Übereinstimmung zwischen SRDs und neuropsychologischen Ergebnissen hat. Es zeigte sich, dass Frauen prozentual betrachtet häufiger pathologische Testergebnisse erzielten, als Männer (Frauen: 48,8%, Männer: 45,1%). Dementsprechend erzielten 54,9% der Männer nicht pathologische Testergebnisse, während Frauen mit einer etwas geringeren Häufigkeit von 51,2% keine pathologischen neuropsychologischen Befunde aufwiesen. Beide Geschlechter gaben ca. 3-mal häufiger keine SRDs an (s. Tabelle 14). Aufgrund des größeren Anteils an männlicher Patienten in der Kohorte schilderten Männer absolut betrachtet häufiger SRDs, prozentual betrachtet gaben Frauen jedoch mit 31% häufiger SRDs an als Männer mit 25,5% (s. Tabelle 14).

Geschlecht: Verteilung von SRDs und neurokognitiven Defiziten

Geschlecht				Pathologisch nach Frascati		Gesamt
				nein	ja	
weiblich	Selbstberichtete Defizite	nein	Anzahl	31	27	58
			% der Gesamtzahl	36,9%	32,1%	69,0%
	ja	Anzahl	12	14	26	
		% der Gesamtzahl	14,3%	16,7%	31,0%	
	Gesamt	Anzahl	43	41	84	
		% der Gesamtzahl	51,2%	48,8%	100,0%	
männlich	Selbstberichtete Defizite	nein	Anzahl	306	221	527
			% der Gesamtzahl	43,3%	31,3%	74,5%
	ja	Anzahl	82	98	180	
		% der Gesamtzahl	11,6%	13,9%	25,5%	
	Gesamt	Anzahl	388	319	707	
		% der Gesamtzahl	54,9%	45,1%	100,0%	

Tabelle 14: Verteilung von SRDs (YES-SRDs / NO-SRDs) und neurokognitiven Defiziten (laut Frascati-Kriterien YES-Defz / NO-Defz) hinsichtlich des Geschlechts. Angaben in absoluten und prozentualen Zahlen.

Bei der Betrachtung der Übereinstimmung von SRDs und neuropsychologischen Testergebnissen wurde deutlich, dass es keinen Unterschied hinsichtlich der adäquaten Selbsteinschätzung zwischen Männern und Frauen gab. Mit jeweils 57,1% und 53,6% war der Anteil von Personen mit adäquater Selbsteinschätzung bei Männern und Frauen zudem nicht signifikant unterschiedlich (s. Tabelle 15).

Geschlecht: Übereinstimmung von SRDs vs. neurokognitive Defizite (2 Gruppen)

		Nicht adäquat	Adäquat	Gesamt
Geschlecht weiblich	Anzahl	39	45	84
	% innerhalb von Geschlecht	46,4%	53,6%	100,0%
männlich	Anzahl	303	404	707
	% innerhalb von Geschlecht	42,9%	57,1%	100,0%
Gesamt	Anzahl	342	449	791
	% innerhalb von Geschlecht	43,2%	56,8%	100,0%

Tabelle 15: Übereinstimmung von SRDs (YES-SRDs / NO-SRDs) vs. neurokognitive Defizite (laut Frascati-Kriterien YES-Defis / NO-Defis) hinsichtlich des Geschlechts. Die Selbsteinschätzung der Patienten wurde unterteilt in „adäquat“ und „nicht adäquat“ (2 Gruppen). Angaben in absoluten und prozentualen Zahlen.

Mit Hilfe einer logistischen Regression wurde zusätzlich geprüft, ob das Geschlecht einen Einfluss auf die Validität der Selbsteinschätzung hat. Das Odds Ratio für das Geschlecht betrug: OR = 1,16 [95% CI: 0,73; 1,82], p=0,532. Das Geschlecht war mit 1 = weiblich und 2 = männlich kodiert. Folglich war die Wahrscheinlichkeit für eine korrekte Übereinstimmung bei Männern um das 1,16-fache höher als bei Frauen. Allerdings war dieser Unterschied mit p=0,532 nicht signifikant.

Weiterhin wurden nicht adäquat selbsteingeschätzte Patienten in *Over-* und *Underreporter* unterteilt (s. Tabelle 16) und mit Hilfe einer multinominalen logistischen Regressionsanalyse mit adäquat selbsteingeschätzten Patienten als Referenzgruppe verglichen. Dabei zeigte sich bei Frauen ein nicht-signifikanter Trend vermehrt als *Underreporter* sowie als *Overreporter* im Vergleich zu adäquat selbsteingeschätzten Patienten abzuschneiden. Das Odds Ratio für *Overreporter* beträgt OR = 0,76 [95% CI: 0,39; 1,50], p=0,431. Für *Underreporter* beträgt das Odds Ratio OR = 0,91 [95% CI: 0,55; 1,51], p=0,720. Das Geschlecht war mit 1 = weiblich und 2 = männlich kodiert. Somit schätzten sich Frauen weniger häufig korrekt ein als Männer.

Geschlecht: Übereinstimmung von SRDs vs. neurokognitive Defizite (3 Gruppen)

		Underreporter	Adäquat	Overreporter	Gesamt
Geschlecht weiblich	Anzahl	27	45	12	84
	% innerhalb von Geschlecht	32,1%	53,6%	14,3%	100,0%
männlich	Anzahl	221	404	82	707
	% innerhalb von Geschlecht	31,3%	57,1%	11,6%	100,0%
Gesamt	Anzahl	248	449	94	791
	% innerhalb von Geschlecht	31,4%	56,8%	11,9%	100,0%

Tabelle 16: Übereinstimmung von SRDs (YES-SRDs / NO-SRDs) vs. neurokognitive Defizite (laut Frascati-Kriterien YES-Defis / NO-Defis) hinsichtlich des Geschlechts. Die Selbsteinschätzung der Patienten wurde unterteilt in „adäquat“, „Under-“, und „Overreporter“ (3 Gruppen). Angaben in absoluten und prozentualen Zahlen.

Die Unterteilung der Kohorte in 4 Gruppen (adäquat gut, adäquat schlecht, *Over-* und *Underreporter*) erbrachte keine nennenswerten Zusammenhänge zwischen dem Einflussfaktor „Geschlecht“ und der Einteilung in die vier Gruppen. Ein kleiner Trend lässt sich bei adäquat gut sich selbst einschätzenden Patienten (NO-Defis-NO-SRDs) erkennen. Hier ist der Unterschied bei männlichen Patienten (43,3%) verglichen mit Frauen (36,9%) am größten (s. Tabelle 17). Dennoch lässt sich mithilfe des Chi-Quadrat-Tests kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und der Einteilung in eine der vier untersuchten Gruppen feststellen ($p=0,657$).

Geschlecht: Übereinstimmung von SRDs vs. neurokognitive Defizite (4 Gruppen)

		Adäquat gut	Adäquat schlecht	Overreporter	Underreporter	Gesamt
Geschlecht weiblich	Anzahl	31	14	12	27	84
	% innerhalb von Geschlecht	36,9%	16,7%	14,3%	32,1%	100,0%
männlich	Anzahl	306	98	82	221	707
	% innerhalb von Geschlecht	43,3%	13,9%	11,6%	31,3%	100,0%
Gesamt	Anzahl	337	112	94	248	791
	% innerhalb von Geschlecht	42,6%	14,2%	11,9%	31,4%	100,0%

Tabelle 17: Übereinstimmung von SRDs (YES-SRDs / NO-SRDs) vs. neurokognitive Defizite (laut Frascati-Kriterien YES-Defis / NO-Defis) hinsichtlich des Geschlechts. Die Selbsteinschätzung der Patienten wurde unterteilt in „adäquat gut“, „adäquat schlecht“, „Under-“, und „Overreporter“ (4 Gruppen). Angaben in absoluten und prozentualen Zahlen.

3.3.5 Therapiestatus

Im Folgenden soll der Therapiestatus der Patienten als ein Einflussfaktor für das Vorliegen von SRDs sowie von pathologischen Testergebnissen näher betrachtet und zusätzlich geprüft werden, ob der Therapiestatus einen Einfluss auf die Übereinstimmung hat. Das untersuchte Patientenkollektiv war zu 84,6% therapiert, während 15,4% der Kohorte nicht therapiert wurde (s. Tabelle 18).

Therapiestatus

	Häufigkeit	Prozent
nein	122	15,4
ja	669	84,6
Gesamt	791	100,0

Tabelle 18: Therapiestatus (ja/nein) der Patienten. Angaben in absoluten und prozentualen Zahlen.

Es konnte kein nennenswerter Unterschied bezüglich des Therapiestatus und des Auftretens von pathologischen Testergebnissen festgestellt werden. Von den insgesamt 122 Patienten ohne Therapie schnitten 57 (46,72%) pathologisch ab. Die 669 therapierten Patienten erzielten in insgesamt 45,29% der Fälle pathologische Testergebnisse.

Die Untersuchung hinsichtlich SRDs zeigte, dass 39 (31,97%) der 122 nicht-therapierten Patienten „*self-reported deficits*“ angaben, indes beklagten nur 167 (24,96%) von 669 Patienten mit antiretroviraler Therapie SRDs.

Es konnte bezüglich einer adäquaten oder nicht-adäquaten Selbsteinschätzung von Patienten unter Berücksichtigung des Therapiestatus kein Zusammenhang festgestellt werden. Mit antiretroviraler Therapie schätzten sich Patienten in 57,0% der Fälle adäquat ein. Ohne Therapie lag die Übereinstimmung bei 55,7% (s. Tabelle 19). Die Untersuchung von adäquat und nicht adäquat eingestuften Patienten konnte keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Therapiestatus und der Übereinstimmung von SRDs mit neuropsychologischen Testergebnissen zeigen ($p=0,804$).

Therapiestatus: Übereinstimmung von SRDs vs. neurokognitive Defizite (2 Gruppen)

		Nicht adäquat	Adäquat	Gesamt
Therapie: ja/nein?	nein	Anzahl 54	68	122
		% innerhalb von Therapie: ja/nein?	44,3%	55,7%
	ja	Anzahl 288	381	669
		% innerhalb von Therapie: ja/nein?	43,0%	57,0%
Gesamt		Anzahl 342	449	791
		% innerhalb von Therapie: ja/nein?	43,2%	56,8%

Tabelle 19: Übereinstimmung von SRDs (YES-SRDs / NO-SRDs) vs. neurokognitive Defizite (laut Frascati-Kriterien YES-Defis / NO-Defis) hinsichtlich des Therapiestatus. Die Selbsteinschätzung der Patienten wurde unterteilt in „adäquat“ und „nicht adäquat“ (2 Gruppen). Angaben in absoluten und prozentualen Zahlen.

Unterteilt man nicht adäquate Patienten weiter in *Over-* und *Underreporter*, so fällt auf, dass kein Zusammenhang zwischen dem Therapiestatus und der Einteilung in eine der 3 Gruppen besteht (s. Tabelle 20). Auch der Chi-Quadrat-Test ergibt mit einem Signifikanzniveau von $p=0,553$ keinen Zusammenhang.

Therapiestatus: Übereinstimmung von SRDs vs. neurokognitive Defizite (3 Gruppen)

		Underreporter	Adäquat	Overreporter	Gesamt
Therapie: ja/nein?	nein	Anzahl 36	68	18	122
		% innerhalb von Therapie: ja/nein?	29,5%	55,7%	14,8%
	ja	Anzahl 212	381	76	669
		% innerhalb von Therapie: ja/nein?	31,7%	57,0%	11,4%
Gesamt		Anzahl 248	449	94	791
		% innerhalb von Therapie: ja/nein?	31,4%	56,8%	11,9%

Tabelle 20: Übereinstimmung von SRDs (YES-SRDs / NO-SRDs) vs. neurokognitive Defizite (laut Frascati-Kriterien YES-Defis / NO-Defis) hinsichtlich des Therapiestatus. Die Selbsteinschätzung der Patienten wurde unterteilt in „adäquat“, „Under-“, und „Overreporter“ (3 Gruppen). Angaben in absoluten und prozentualen Zahlen.

Adäquat eingestufte Patienten wurden in einem nächsten Schritt weiter in adäquat gut und adäquat schlecht unterteilt, sodass insgesamt vier Gruppen entstanden. Dabei fiel auf, dass 43,3% der Patienten mit antiretroviraler Therapie als adäquat gut eingestuft wurden, während nur 38,5% der Patienten ohne Therapie adäquat gut einzustufen waren. Für die Gruppe der „adäquat schlechten“ Patienten verhielt es sich

entgegengesetzt; hier erhielten 13,6% aller HIV-Positiven eine Therapie und 17,2% waren nicht therapiert. Der Anteil an nicht therapierten Patienten war bei *Overreportern* mit 14,8% größer als der Anteil an Patienten unter Therapie (11,4%). Die prozentuale Verteilung von therapierten Patienten, die als *Underreporter* eingestuft wurden lag mit 31,7% höher als für nicht therapierte *Underreporter* (29,5%) (s. Tabelle 21). Mit einem Signifikanzniveau von $p=0,445$ zeigte sich jedoch, dass kein Zusammenhang zwischen dem Therapiestatus und der Einteilung in eine der vier untersuchten Gruppen bestand.

Therapiestatus: Übereinstimmung von SRDs vs. neurokognitive Defizite (4 Gruppen)

		Adäquat gut	Adäquat schlecht	Over- reporter	Under- reporter	Gesamt
Therapie: ja/nein?	nein Anzahl	47	21	18	36	122
	% innerhalb von Therapie: ja/nein?	38,5%	17,2%	14,8%	29,5%	100,0%
	ja Anzahl	290	91	76	212	669
	% innerhalb von Therapie: ja/nein?	43,3%	13,6%	11,4%	31,7%	100,0%
Gesamt	Anzahl	337	112	94	248	791
	% innerhalb von Therapie: ja/nein?	42,6%	14,2%	11,9%	31,4%	100,0%

Tabelle 21: Übereinstimmung von SRDs (YES-SRDs / NO-SRDs) vs. neurokognitive Defizite (laut Frascati-Kriterien YES-Defis / NO-Defis) hinsichtlich des Therapiestatus. Die Selbsteinschätzung der Patienten wurde unterteilt in „adäquat gut“, „adäquat schlecht“, „Under-“, und „Overreporter“ (4 Gruppen). Angaben in absoluten und prozentualen Zahlen.

3.3.6 Systemische Surrogatmarker

Im Folgenden sollte überprüft werden, ob systemische Surrogatmarker einen wesentlichen Einfluss auf die Übereinstimmung von SRDs mit den Ergebnissen von neuropsychologischen Tests haben. Die Verteilung der SRDs-Gruppen bezüglich der Viruslast wurde bereits in Abb. 10 dargestellt. Nicht-pathologische Patienten hatten einen Mittelwert von 19.272,03 K/ml (SD=194.966,58), während bei Patienten mit pathologischen Testergebnissen eine etwas höhere Viruslast mit durchschnittlich 20.120,98 K/ml (SD=130.831,51) nachgewiesen werden konnte. Zudem konnte ein Zusammenhang zwischen „*self-reported deficits*“ und Viruslast festgestellt werden. Patienten ohne SRDs hatten eine durchschnittliche Viruslast von 14.308,18 K/ml (SD=92.247,67), während Patienten mit positiver Angabe von SRDs mit 34.896,83 (SD=291.272,99) mehr als doppelt so viele Kopien/ml aufwiesen (Abb. 13).

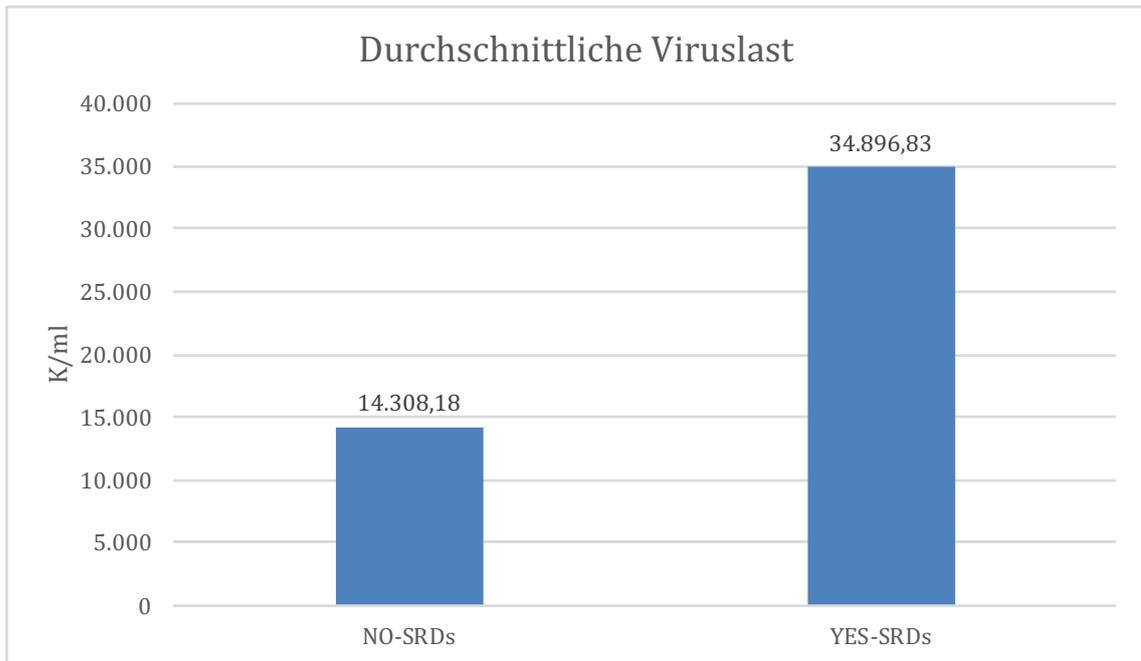


Abb. 13: Durchschnittliche Viruslast pro Milliliter (mit/ohne SRDs).

Die Untersuchung der Viruslast hinsichtlich der korrekten Selbsteinschätzung zeigte bei nicht adäquat selbsteingeschätzten Patienten eine höhere Viruslast als bei Patienten, die sich adäquat selbst einschätzten. Bei der Überprüfung der Viruslast hinsichtlich der adäquaten Selbsteinschätzung der Patienten konnte somit ein Zusammenhang ausgemacht werden – je höher die Viruslast der Patienten, desto inadäquater die Selbsteinschätzung. Durchschnittlich war bei adäquat selbsteingeschätzten Patienten eine Konzentration von 13.797,29 K/ml nachzuweisen, während nicht-adäquate HIV-Infizierte mit 27.221,71 K/ml eine fast doppelt so hohe Konzentration aufwiesen (s. Tabelle 22, Abb. 14). Mit einem Signifikanzniveau von $p=0,262$ hat die Viruslast jedoch keinen relevanten Einfluss darauf, ob Patienten sich richtig oder falsch selbst eingeschätzt haben.

Viruslast (2 Gruppen)

	N	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum
Nicht adäquat	336	27.221,71	237.816,596	0	3.868.467
Adäquat	433	13.797,29	80.489,690	0	1.380.000
Insgesamt	769	19.662,83	168.399,914	0	3.868.467

Tabelle 22: Durchschnittliche Viruslast pro Milliliter für „adäquat“ und „nicht adäquat“ selbsteingeschätzte Patienten (2 Gruppen).

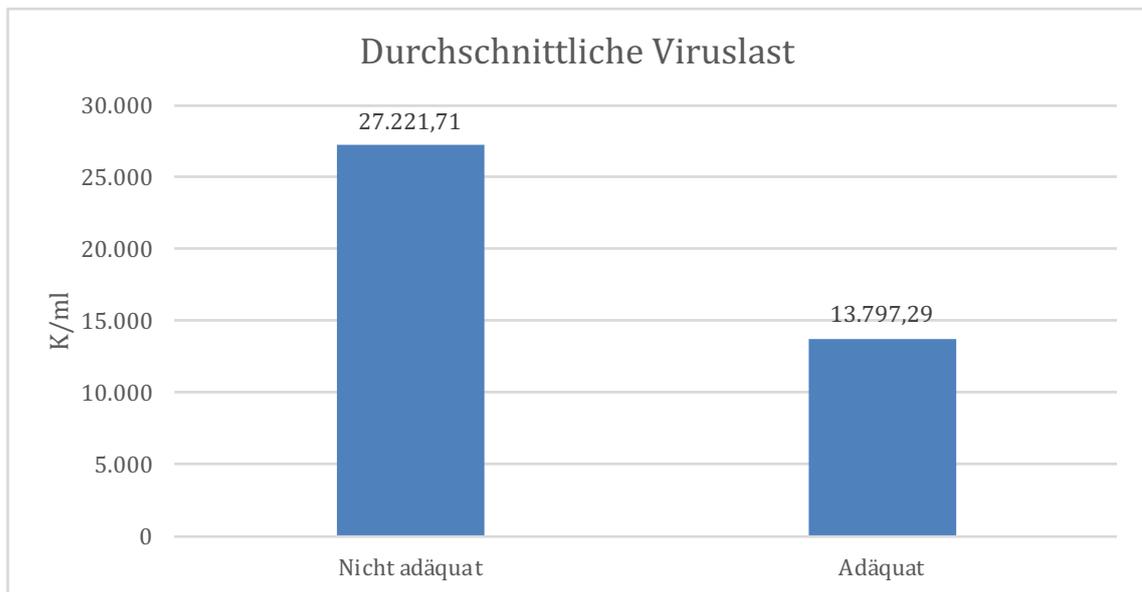


Abb. 14: Durchschnittliche Viruslast pro Milliliter („adäquat“ vs. „nicht adäquat“).

Wie bereits in Kapitel 2.2 ausführlich dargelegt wurde, folgte eine Unterteilung der adäquat sowie nicht-adäquat eingestuften Patienten in vier Gruppen (adäquat gut, adäquat schlecht, *Overreporter*, *Underreporter*). Im Fokus stand hierbei die Evaluierung eines Zusammenhanges zwischen Viruslast und den einzelnen Gruppen. Die Untersuchungsergebnisse zeigten, dass adäquat gut (NO-Defs-NO-SRDs) eingestufte Patienten mit durchschnittlich 10.791,28 K/ml die geringste Viruslast aufwiesen. Im Kontrast hierzu stach die Gruppe der *Overreporter* (NO-Defs-YES-SRDs) mit einer mehr als vier Mal so hohen Viruslast (49.467,21 K/ml) hervor (s. Tabelle 23, Abb. 15). Mit Hilfe einer einfaktoriellen Varianzanalyse konnte jedoch gezeigt werden, dass die Viruslast keinen signifikanten Einfluss auf die Zugehörigkeit zu einer der vier Gruppen hat ($p=0,285$).

Viruslast (4 Gruppen)

	N	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall für den Mittelwert		Minimum	Maximum
					Untergrenze	Obergrenze		
Adäquat gut	324	10.791,28	49.300,054	2.738,892	5.402,96	16.179,60	0	500.000
Adäquat schlecht	109	22.732,56	136.153,196	13.041,111	-3.117,18	48.582,30	0	1.380.000
Overreporter	91	49.467,21	406.142,179	42.575,269	-35.115,99	134.050,41	0	3.868.467
Underreporter	245	18.959,09	128.661,371	8.219,873	2.768,13	35.150,05	0	1.800.000
Gesamt	769	19.662,83	168.399,914	6.072,656	7.741,86	31.583,81	0	3.868.467

Tabelle 23: Durchschnittliche Viruslast pro Milliliter für „adäquat gut“ und „adäquat schlecht“ selbsteingeschätzte Patienten sowie für „Under-“, und „Overreporter“ (4 Gruppen).

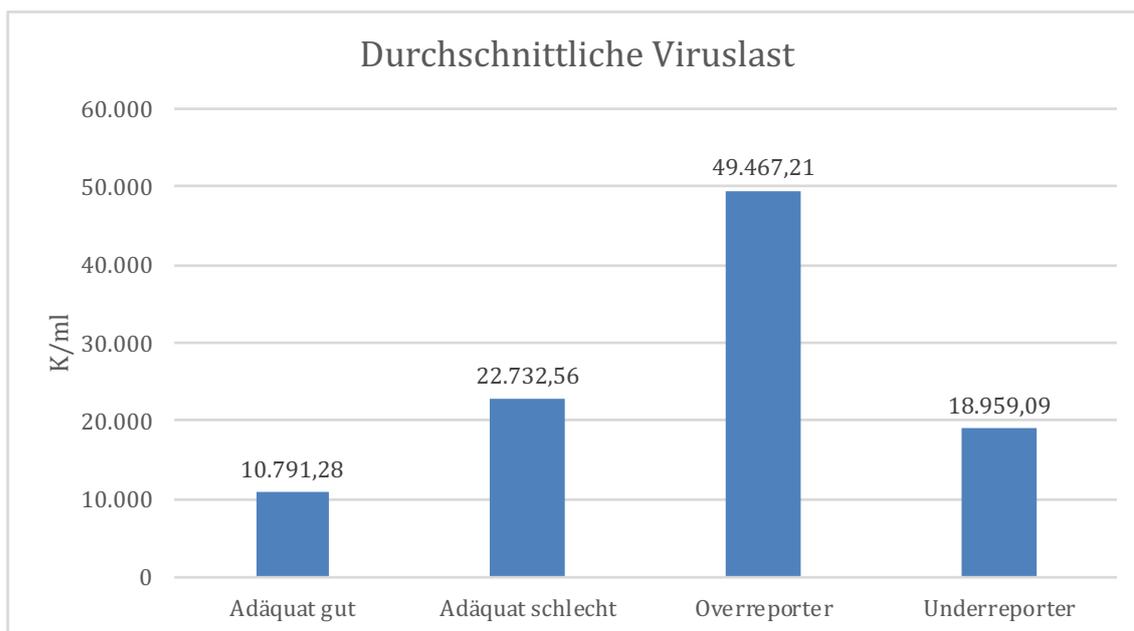


Abb. 15: Durchschnittliche Viruslast pro Milliliter für „adäquat gut“ und „adäquat schlecht“ selbsteingeschätzte Patienten sowie für „Under-“, und „Overreporter“ (4 Gruppen).

Die Analyse von CD4⁺-Zellen wies eine durchschnittliche Zellzahl von 533,07 Zellen/ μ l (SD=265,08) für Patienten ohne neuropsychologische Defizite und Durchschnittswerte von 541,23 Zellen/ μ l (SD=330,17) bei Patienten mit pathologischen Testergebnissen auf. Gaben Patienten an, Defizite wahrzunehmen, lag die durchschnittliche CD4⁺-Zellzahl bei 512,42/ μ l (SD=361,32). Patienten ohne SRDs zeigten mit 545,54 Zellen/ μ l (SD=269,49) eine im Durchschnitt höhere Zellzahl. Adäquat sich selbst einschätzende Patienten wiesen mit durchschnittlich 530,46 (SD=273,37) Zellen/ μ l eine geringere Zellzahl auf als nicht adäquat eingestufte Patienten mit 544,97 (SD=313,61) Zellen/ μ l im Durchschnitt (s. Tabelle 24). Jedoch hatten CD4⁺-Zellen mit $p=0,502$ keinen signifikanten Einfluss auf die Übereinstimmung von SRDs und neuropsychologischen Testergebnissen.

T4-Zellen (2 Gruppen)

	N	Mittelwert	Standard- abweichung	Median	Minimum	Maximum
Nicht adäquat	336	544,97	273,370	503,50	4	1700
Adäquat	431	530,46	313,610	492,00	33	4046
Insgesamt	767	536,82	296,555	500,00	4	4046

Tabelle 24: Durchschnittliche CD4⁺-Zellen pro Mikroliter für „adäquat“ und „nicht adäquat“ selbsteingeschätzte Patienten.

Vergleicht man die durchschnittlichen CD4⁺-Zellen hinsichtlich der Einteilung in die vier untersuchten Gruppen, fällt auf, dass *Underreporter* mit 555,79 Zellen/ μ l die meisten CD4⁺-Zellen aufwiesen; mit 508,77 Zellen/ μ l hatten adäquat schlechte Patienten die wenigsten CD4⁺-Zellen (s. Tabelle 25 und Abb. 16). Der Zusammenhang zwischen der durchschnittlichen CD4⁺-Zellzahl/ μ l und der Einteilung in eine der vier Gruppen war jedoch mit $p=0,494$ nicht signifikant.

T4-Zellen (4 Gruppen)

	N	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall für den Mittelwert		Minimum	Maximum
					Untergrenze	Obergrenze		
Adäquat gut	322	537,80	264,877	14,761	508,76	566,84	38	1400
Adäquat schlecht	109	508,77	427,104	40,909	427,68	589,86	33	4046
Overreporter	93	516,69	266,557	27,641	461,80	571,59	6	1260
Underreporter	243	555,79	275,705	17,687	520,96	590,63	4	1700
Gesamt	767	536,82	296,555	10,708	515,80	557,84	4	4046

Tabelle 25: Durchschnittliche CD4⁺-Zellen pro Mikroliter für „adäquat gut“ und „adäquat schlecht“ selbsteingeschätzte Patienten sowie für „Under-“, und „Overreporter“.

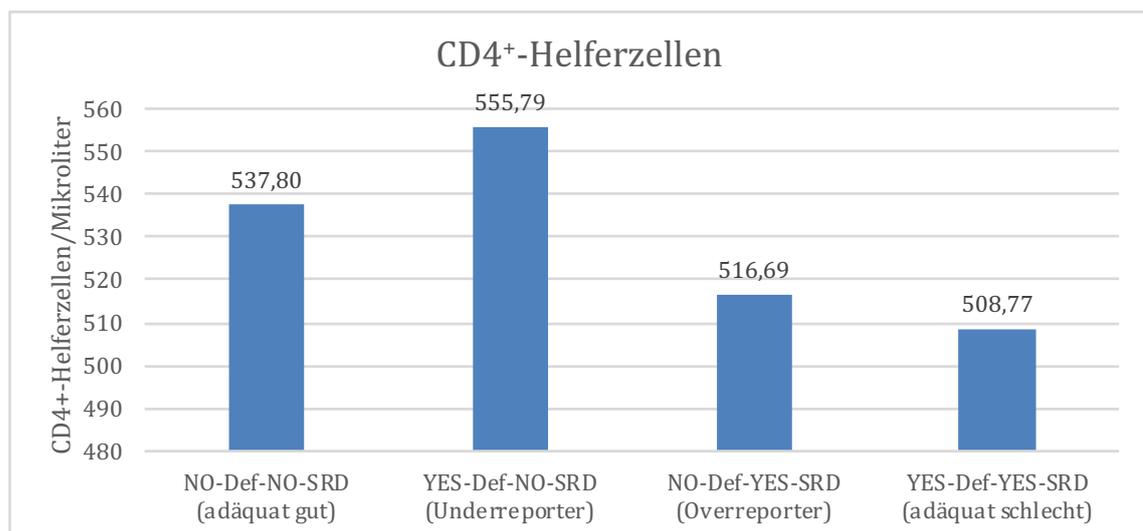


Abb. 16: Durchschnittliche CD4⁺-Helferzellen (pro Mikroliter) für „adäquat gut“ und „adäquat schlecht“ selbsteingeschätzte Patienten sowie für „Under-“, und „Overreporter“ (4 Gruppen).

3.3.7 CDC-Stadien

Zusätzlich wurde untersucht, ob ein Zusammenhang zwischen den CDC-Stadien und den vier untersuchten Gruppen (adäquat gut, adäquat schlecht, *Over-* und *Underreporter*) bestand (s. Tabelle 26). Aufgrund der stark schwankenden

Gruppengröße innerhalb der CDC-Stadien konnten keine aussagekräftigen Rückschlüsse gezogen werden. Es stellte sich heraus, dass mit einer Signifikanz von $p=0,244$ kein Zusammenhang zwischen den vier Gruppen und den jeweiligen CDC-Stadien besteht. Die prozentuale Gesamtverteilung der Patienten innerhalb der jeweiligen CDC-Stadien kann Abb. 9 entnommen werden.

CDC-Stadien: Übereinstimmung von SRDs vs. neurokognitive Defizite (4 Gruppen)

		Adäquat gut	Adäquat schlecht	Over- reporter	Under- reporter	Gesamt
CDC A1	Anzahl	49	14	17	44	124
	% innerhalb von CDC	39,5%	11,3%	13,7%	35,5%	100,0%
CDC A2	Anzahl	45	14	11	35	105
	% innerhalb von CDC	42,9%	13,3%	10,5%	33,3%	100,0%
CDC A3	Anzahl	34	9	4	15	62
	% innerhalb von CDC	54,8%	14,5%	6,5%	24,2%	100,0%
CDC B1	Anzahl	6	5	2	4	17
	% innerhalb von CDC	35,3%	29,4%	11,8%	23,5%	100,0%
CDC B2	Anzahl	36	8	10	32	86
	% innerhalb von CDC	41,9%	9,3%	11,6%	37,2%	100,0%
CDC B3	Anzahl	56	18	12	43	129
	% innerhalb von CDC	43,4%	14,0%	9,3%	33,3%	100,0%
CDC C1	Anzahl	0	0	0	4	4
	% innerhalb von CDC	0,0%	0,0%	0,0%	100,0%	100,0%
CDC C2	Anzahl	9	4	1	5	19
	% innerhalb von CDC	47,4%	21,1%	5,3%	26,3%	100,0%
CDC C3	Anzahl	102	39	37	66	244
	% innerhalb von CDC	41,8%	16,0%	15,2%	27,0%	100,0%
Gesamt	Anzahl	337	111	94	248	790
	% innerhalb von CDC	42,7%	14,1%	11,9%	31,4%	100,0%

Tabelle 26: Übereinstimmung von SRDs (YES-SRDs / NO-SRDs) vs. neurokognitive Defizite (laut Frascati-Kriterien YES-Defs / NO-Defs) hinsichtlich der CDC-Stadien. Die Selbsteinschätzung der Patienten wurde unterteilt in „adäquat gut“, „adäquat schlecht“, „Under-“, und „Overreporter“ (4 Gruppen). Angaben in absoluten und prozentualen Zahlen.

3.3.8 Dauer der Erkrankung

Bei der Untersuchung des Faktors „Erkrankungsdauer“ stellte sich heraus, dass die Dauer der HIV-Erkrankung einen Einfluss auf die Zuverlässigkeit der Selbsteinschätzung besaß. Patienten der Kohorte, die nach den Frascati-Kriterien in neuropsychologischen Tests pathologisch abschnitten, waren durchschnittlich 120,83 (SD=80,33) Monate erkrankt, während Patienten mit unauffälligen Tests im Schnitt nur 107,18 (SD=77,12) Monate mit dem HI-Virus infiziert waren. Bei Vorhandensein von SRDs betrug die durchschnittliche Erkrankungsdauer 111,04 (SD=77,93) Monate. Patienten, die keine SRDs angaben, waren im Schnitt 114,17 (SD=79,25) Monate erkrankt.

Bei adäquater Selbsteinschätzung waren die Patienten durchschnittlich seit 107,89 (SD=76,63) Monaten erkrankt, während nicht-adäquat selbsteingeschätzte Patienten mit 120,49 (SD=81,26) Monaten eine längere Infektionsdauer aufwiesen (s. Tabelle 27). Die Dauer der Erkrankung zeigte bei Auswertung des Chi-Quadrat-Tests einen signifikanten Einfluss auf die Korrektheit der Selbsteinschätzung und lag bei $p=0,029$. Je länger Patienten erkrankt waren, desto unwahrscheinlicher wurde die korrekte Übereinstimmung zwischen SRDs und den Ergebnissen neuropsychologischer Tests; daraus folgt, dass diese Patienten häufiger als *Over-* oder *Underreporter* einzustufen waren. Betrachtete man das Odds Ratio $OR = 0,998$ [95% CI: 0,996; 1,00], $p=0,029$ mit Hilfe einer logistischen Regressionsanalyse, fiel jedoch auf, dass die Dauer der Erkrankung zwar einen signifikanten Einfluss, aber nur einen kleinen Effekt auf die korrekte Selbsteinschätzung hat.

Dauer der HIV-Erkrankung (2 Gruppen)

	N	Mittelwert	Standardabweichung	Median	Minimum	Maximum
Nicht adäquat	332	120,49	81,259	111,50	0	290
Adäquat	431	107,89	76,634	102,00	0	288
Insgesamt	763	113,37	78,876	106,00	0	290

Tabelle 27: Durchschnittliche Erkrankungsdauer in Monate für „adäquat“ und „nicht adäquat“ selbsteingeschätzte Patienten (2 Gruppen).

Nach Unterteilung der nicht adäquat selbsteingeschätzten Patienten in *Over-* und *Underreporter* (vgl. Kapitel 2.2 sowie Tabelle 28) wurden diese unter Einsatz einer multinominalen logistischen Regressionsanalyse mit den adäquat selbsteingeschätzten Patienten als Referenzgruppe verglichen. Die Auswertung der Ergebnisse belegte, dass

sich die Dauer der Erkrankung bei *Underreportern* und Patienten mit adäquater Selbsteinschätzung unterscheidet. Mit einem Odds Ratio von OR = 1,003 [95% CI: 1,001; 1,005], p=0,009 konnte daraus geschlossen werden, dass Personen mit einer längeren Erkrankungsdauer eher dazu neigten, *Underreporter* zu sein, als adäquat eingeschätzte Patienten. Bei *Overreportern* hatte die Erkrankungsdauer jedoch keinen Einfluss auf die korrekte Selbsteinschätzung.

Dauer HIV-Erkrankung (3 Gruppen)

	N	Mittelwert	Standard- abweichung	Median	Minimum	Maximum
Underreporter	242	124,52	81,666	117,50	0	276
Adäquat	431	107,89	76,634	102,00	0	288
Overreporter	90	109,64	79,592	101,50	0	290
Insgesamt	763	113,37	78,876	106,00	0	290

Tabelle 28: Durchschnittliche Erkrankungsdauer in Monate für „adäquat“ selbsteingeschätzte Patienten sowie für „Under-“, und „Overreporter“ (3 Gruppen).

Betrachtete man alle vier Gruppen (*Over-*, *Underreporter*, adäquat gut und adäquat schlecht) fiel auf, dass *Underreporter* mit durchschnittlich 124,52 (SD=81,66) Monaten deutlich länger erkrankt waren als die restlichen drei Gruppen (s. Tabelle 29 und Abb. 17). Der Zusammenhang zwischen der Erkrankungsdauer und der Unterteilung in eine der 4 untersuchten Gruppen ist mit p=0,056 zudem annähernd signifikant.

Dauer HIV-Erkrankung (4 Gruppen)

	N	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum
Adäquat gut	327	106,50	76,638	0	288
Adäquat schlecht	104	112,25	76,831	1	270
Overreporter	90	109,64	79,592	0	290
Underreporter	242	124,52	81,666	0	276
Gesamt	763	113,37	78,876	0	290

Tabelle 29: Durchschnittliche Erkrankungsdauer in Monate für „adäquat gut“ und „adäquat schlecht“ selbsteingeschätzte Patienten sowie für „Under-“, und „Overreporter“ (4 Gruppen).

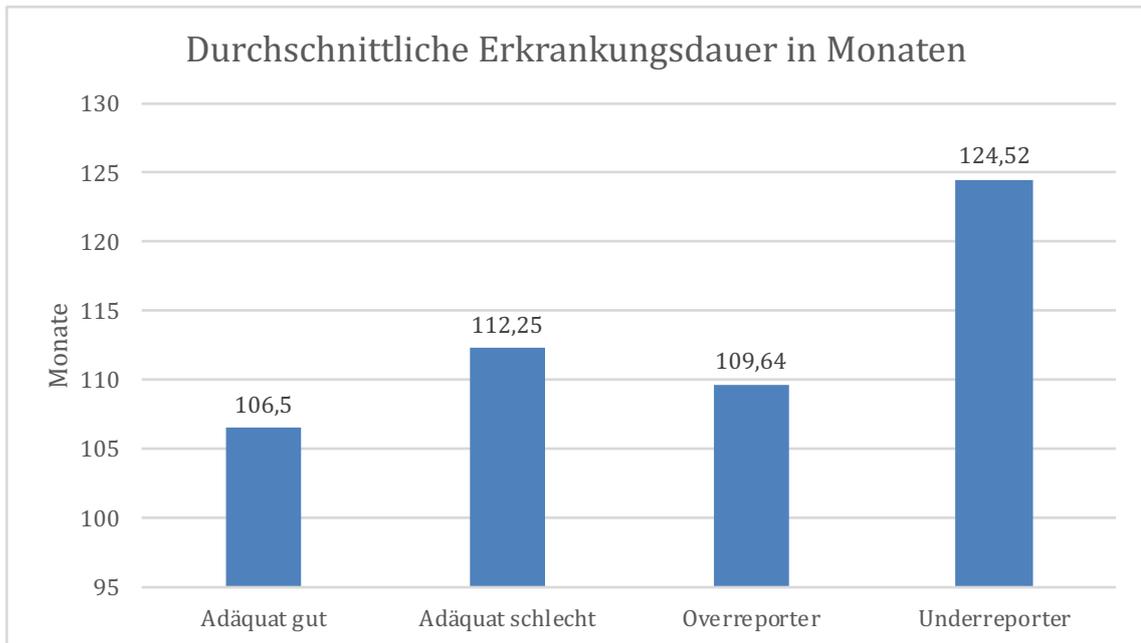


Abb. 17: Erkrankungsdauer in Monaten für „adäquat gut“ und „adäquat schlecht“ selbsteingeschätzte Patienten sowie für „Under-“, und „Overreporter“ (4 Gruppen).

3.3.9 Psychosoziale Merkmale

Im Rahmen der Untersuchungen wurden die Patienten auch zu psychosozialen Beeinträchtigungen befragt. Dabei wurden die Merkmale „Schuldgefühle“, „Suizidgedanken“, „Arbeitsbeeinträchtigung“ und „Depressionen“ mit 0 bis 4 Punkten bewertet. Je höher das Ergebnis auf der Bewertungsskala ausfiel, desto stärker war die Beeinträchtigung. Die Untersuchungsergebnisse (s. Tabelle 30) zeigten, dass eine Arbeitsbeeinträchtigung mit einer durchschnittlichen Bewertung von 1,57 Punkten die häufigste psychosoziale Störung für die Patienten darstellte, gefolgt von Depressionen mit 0,64, Suizidgedanken mit 0,21 und Schuldgefühlen mit 0,09 Punkten (s. Abb. 18).

Statistiken über psychosoziale Merkmale

	N		Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum
	Gültig	Fehlend				
Schuldgefühle	760	31	0,09	0,386	0	3
Suizidgedanken	760	31	0,21	0,638	0	4
Arbeitsbeeinträchtigung	725	66	1,57	1,713	0	4
Depressionen	760	31	0,64	0,929	0	4

Tabelle 30: Statistiken über psychosoziale Merkmale (Schuldgefühle, Suizidgedanken, Arbeitsbeeinträchtigung und Depressionen). Die einzelnen Merkmale wurden mit 0 bis 4 Punkten bewertet.

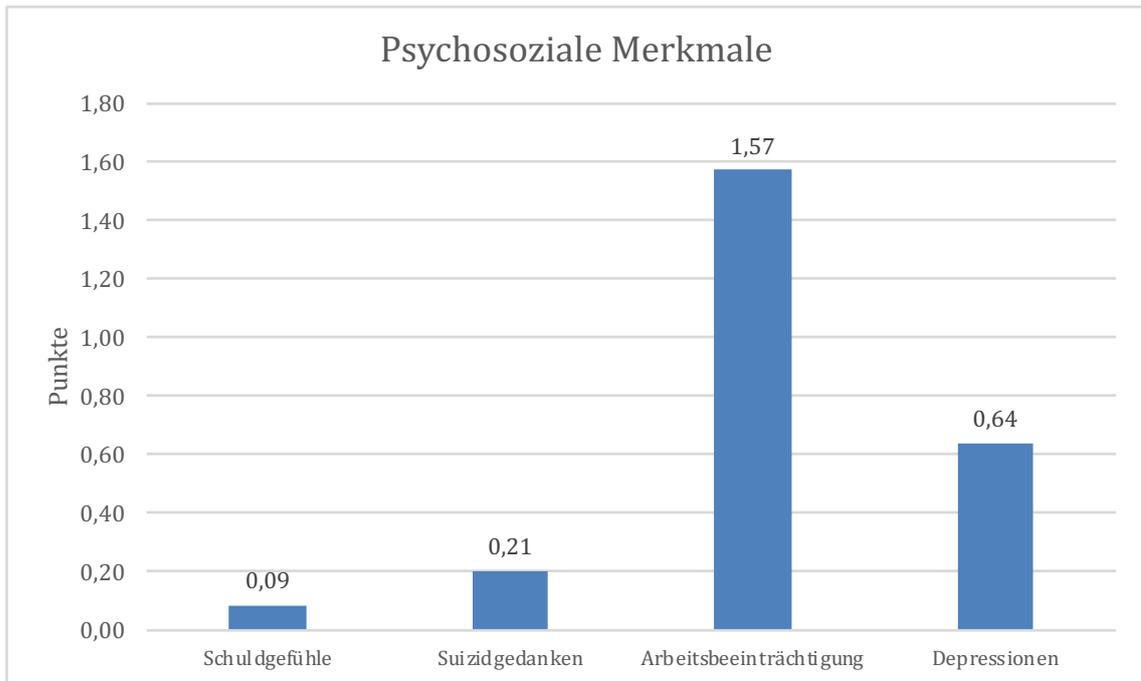


Abb. 18: Im Durchschnitt erzielte Punktzahl der Patienten für die verschiedenen psychosozialen Merkmale (Schuldgefühle, Suizidgedanken, Arbeitsbeeinträchtigung und Depressionen). Die einzelnen Merkmale wurden mit 0 bis 4 Punkten bewertet.

Es konnte nachgewiesen werden, dass die gemessenen psychosozialen Merkmale in unterschiedlichem Ausmaß Einfluss auf die Korrektheit der Selbsteinschätzung hatten. Von allen Merkmalen hatte das Kriterium „Depressionen“ den größten Einfluss auf die adäquate Selbsteinschätzung und war mit $p=0,020$ als einziger Faktor signifikant. Je depressiver Patienten waren, desto schlechter war ihre Selbsteinschätzung. Bezüglich des Einflussfaktors „Depressionen“ hatten sich adäquat einschätzende Patienten im Durchschnitt 0,56 Punkte; für Patienten mit nicht-adäquater Selbsteinschätzung lag der Durchschnittswert bei 0,75 Punkten (s. Tabelle 31). Obwohl Depressionen als einziges Merkmal einen signifikanten Einfluss auf die korrekte Übereinstimmung von SRDs und neuropsychologischen Testergebnissen hatten, konnte bei allen anderen Merkmalen ebenfalls ein Trend hierzu nachgewiesen werden. Sich nicht-adäquat einschätzende Patienten schnitten bei den vier bewerteten psychosozialen Merkmalen durchschnittlich mit mehr Punkten – also beeinträchtiger – ab (s. Tabelle 31 und Abb. 19).

Psychosoziale Merkmale (2 Gruppen)

		N	Mittelwert	Standardabweichung
Schuldgefühle	Nicht adäquat	323	0,10	0,381
	Adäquat	437	0,08	0,390
	Insgesamt	760	0,09	0,386
Suizidgedanken	Nicht adäquat	323	0,25	0,655
	Adäquat	437	0,18	0,623
	Insgesamt	760	0,21	0,638
Arbeitsbeeinträchtigung	Nicht adäquat	306	1,58	1,672
	Adäquat	419	1,57	1,745
	Insgesamt	725	1,57	1,713
Depressionen	Nicht adäquat	324	0,75	0,967
	Adäquat	436	0,56	0,891
	Insgesamt	760	0,64	0,929

Tabelle 31: Statistische Ergebnisse der psychosozialen Merkmale für „adäquat“ und „nicht adäquat“ selbsteingeschätzte Patienten (2 Gruppen).

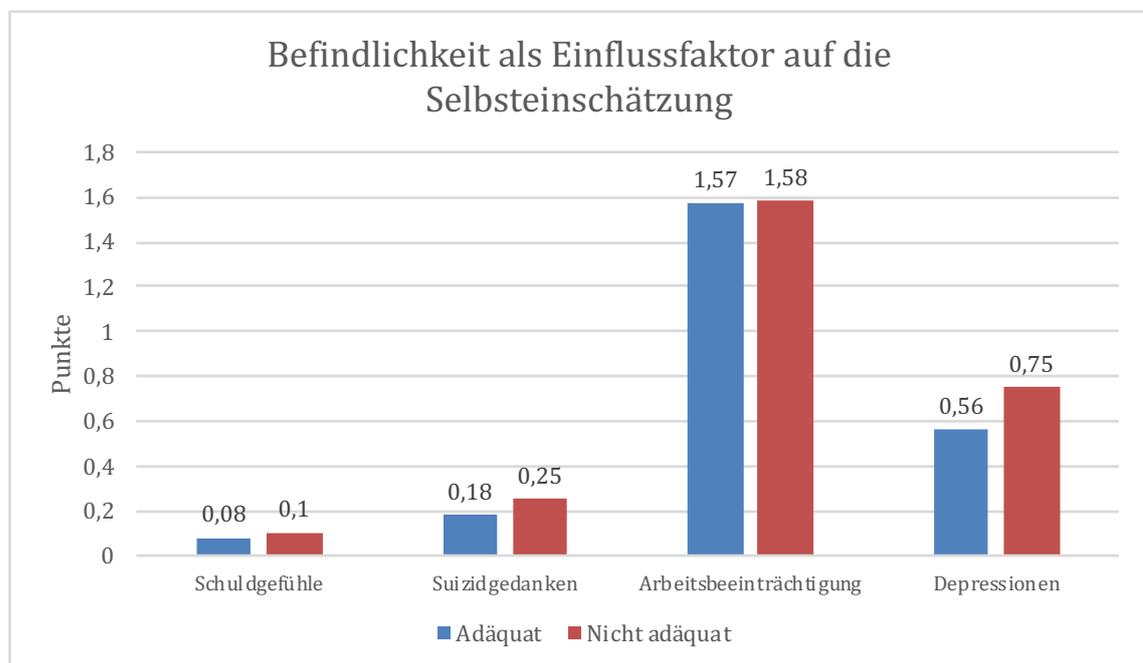


Abb. 19: Durchschnittliche Ergebnisse für psychosoziale Merkmale für „adäquat“ und „nicht adäquat“ selbsteingeschätzte Patienten (2 Gruppen). Die einzelnen Merkmale wurden mit 0 bis 4 Punkten bewertet.

Sich nicht-adäquat einschätzende Patienten wurden weiter in *Over-* und *Underreporter* unterteilt und mit Hilfe einer multinominalen logistischen Regressionsanalyse mit sich adäquat-einschätzenden Patienten als Referenzgruppe verglichen. Die Untersuchungsergebnisse belegten, dass Patienten signifikant häufiger als

Underreporter abschnitten, je stärker ihre Depressionen ausgeprägt waren. Das Odds Ratio der nominalen Regressionsanalyse für *Underreporter* im Vergleich zu adäquat selbsteingeschätzten Patienten war für Depressionen OR = 1,250 [95% CI: 1,023; 1,527], $p=0,029$. Bei *Overreportern* zeigte sich ein leichter Trend zu Suizidgedanken und Depressionen, wobei der Zusammenhang nicht signifikant war.

Die Ergebnisse einer weiteren Unterteilung adäquat eingestufte Patienten in adäquat gut und adäquat schlecht zeigt Tabelle 32. Auffällig war, dass adäquat gut eingestufte Patienten die geringste Punktzahl erreichten, also psychosozial am geringsten beeinträchtigt waren. Die durchschnittliche Punktzahl lag für NO-Defis-NO-SRDs Patienten bei 0,06 für Schuldgefühle, 0,14 für Suizidgedanken, 1,41 für Arbeitsbeeinträchtigung und 0,43 für Depressionen (s. Tabelle 32). *Overreporter* wiesen im Vergleich zu adäquat gut eingestuften Patienten die höchste durchschnittliche Punktzahl auf mit 0,15 Punkten für Schuldgefühle und 0,36 Punkte für Suizidgedanken, während für adäquat schlecht eingestufte Patienten die höchste durchschnittliche Punktzahl bezüglich Arbeitsbeeinträchtigung (2,03 Punkte) sowie Depressionen (0,92 Punkte) nachgewiesen werden konnte (s. Abb. 20). Den niedrigsten Wert für Depressionen erreichten Patienten, die sich adäquat gut einschätzten, mit 0,43 Punkte – rund 50% weniger als HIV-Infizierte aus der „YES-Defis-YES-SRDs“-Gruppe mit 0,92 Punkten (s. Tabelle 32 und Abb. 20).

Psychosoziale Merkmale (4 Gruppen)

		N	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler
Schuldgefühle	Adäquat gut	325	0,06	0,351	0,019
	Adäquat schlecht	112	0,14	0,481	0,045
	Overreporter	87	0,15	0,471	0,050
	Underreporter	236	0,08	0,342	0,022
	Gesamt	760	0,09	0,386	0,014
Suizidgedanken	Adäquat gut	325	0,14	0,551	0,031
	Adäquat schlecht	112	0,27	0,794	0,075
	Overreporter	87	0,36	0,792	0,085
	Underreporter	236	0,21	0,594	0,039
	Gesamt	760	0,21	0,638	0,023
Arbeitsbeeinträchtigung	Adäquat gut	315	1,41	1,752	0,099
	Adäquat schlecht	104	2,03	1,646	0,161
	Overreporter	79	1,85	1,657	0,186
	Underreporter	227	1,49	1,671	0,111
	Gesamt	725	1,57	1,713	0,064
Depressionen	Adäquat gut	325	0,43	0,827	0,046
	Adäquat schlecht	111	0,92	0,974	0,092
	Overreporter	88	0,88	0,945	0,101
	Underreporter	236	0,71	0,974	0,063
	Gesamt	760	0,64	0,929	0,034

Tabelle 32: Statistische Ergebnisse für psychosoziale Merkmale für „adäquat gut“ und „adäquat schlecht“ selbsteingeschätzte Patienten sowie für „Under-“, und „Overreporter“ (4 Gruppen). Die einzelnen Merkmale wurden mit 0 bis 4 Punkten bewertet.

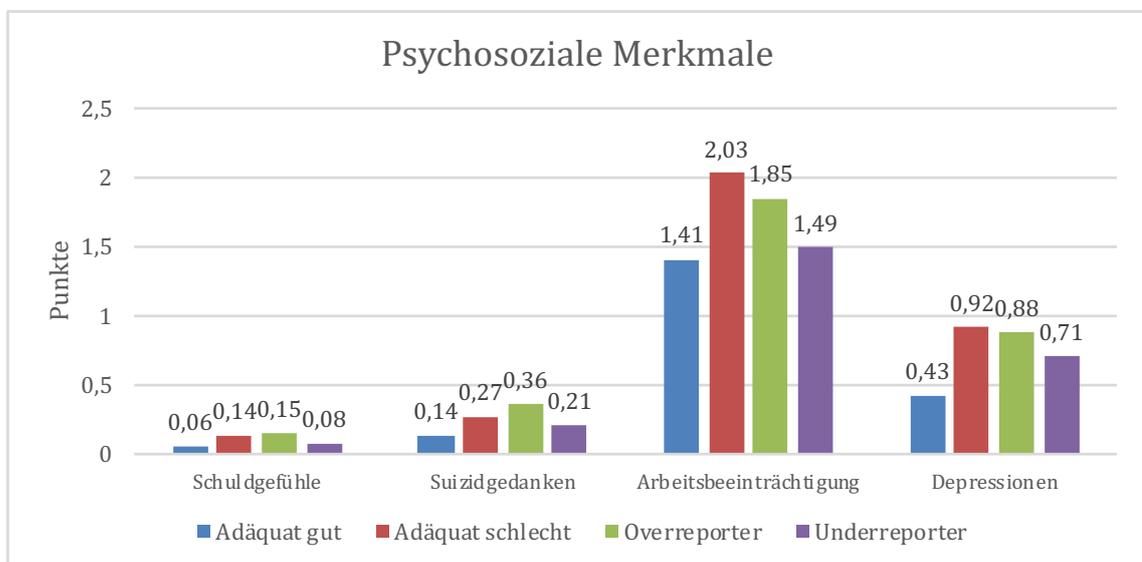


Abb. 20: Durchschnittliche Ergebnisse für psychosoziale Merkmale für „adäquat gut“ und „adäquat schlecht“ selbsteingeschätzte Patienten sowie für „Under-“, und „Overreporter“ (4 Gruppen). Die einzelnen Merkmale wurden mit 0 bis 4 Punkten bewertet.

3.4 Zusammenhänge der einzelnen Einflussfaktoren untereinander

Nachdem in Abschnitt 3.3 überprüft wurde, ob einzelne Faktoren einen Einfluss auf die korrekte Selbsteinschätzung der Patienten ausüben, sollen im Folgenden die Zusammenhänge zwischen den einzelnen Faktoren und ihre Interaktion untereinander verdeutlicht werden. Betrachtete man die Viruslast, die CD4⁺-Zellen, das Alter und die Dauer der Erkrankung (s. Tabelle 33), so zeigte sich, dass die Viruslast mit durchschnittlich 49.467,21 Viruskopien pro Milliliter Blut bei *Overreportern* doppelt so hoch lag wie bei den anderen drei Gruppen (s. Abb. 15, Abschnitt 3.3.6), wobei die Standardabweichung mit SD=406.142,179 hoch war. Zudem waren *Overreporter* mit 46,68 Jahren im Durchschnitt älter als alle anderen Gruppen. Sich adäquat schlecht einstuftende Patienten zeigten verglichen mit den anderen Gruppen die niedrigsten CD4⁺-Zellzahlen mit durchschnittlich 508,77/μl Blut (s. Abb. 16, Abschnitt 3.3.6). Ein mittleres Lebensalter von 46,04 Jahren charakterisierte diese Gruppe außerdem als die jüngste (s. Abb. 12, Abschnitt 3.3.3). Die kürzeste Erkrankungsdauer (106,50 Monate) hatten Patienten ohne pathologische Testergebnisse und ohne SRDs (s. Abb. 17, Abschnitt 3.3.8). Auch wurde für diese Gruppe die geringste Viruslast mit 10.791,28 Viruskopien/ml nachgewiesen.

		Viruslast	CD4 ⁺ -Helferzellen	Alter	Dauer der Erkrankung
NO-Defns-NO-SRDs (adäquat gut)	Mittelwert	10.791,28	537,80	46,13	106,50
	Häufigkeit	324	322	336	327
	Standardabweichung	49.300,054	264,877	9,802	76,638
YES-Defns-NO-SRDs (Underreporter)	Mittelwert	18.959,09	555,79	46,13	124,52
	Häufigkeit	245	243	244	242
	Standardabweichung	128.661,371	275,705	9,378	81,666
NO-Defns-YES-SRDs (Overreporter)	Mittelwert	49.467,21	516,69	46,68	109,64
	Häufigkeit	91	93	94	90
	Standardabweichung	406.142,179	266,557	10,794	79,592
YES-Defns-YES-SRDs (adäquat schlecht)	Mittelwert	22.732,56	508,77	46,04	112,25
	Häufigkeit	109	109	110	104
	Standardabweichung	136.153,196	427,104	9,451	76,831
Gesamtsumme	Mittelwert	19662,83	536,82	46,18	113,37
	Häufigkeit	769	767	784	763
	Standardabweichung	168399,914	296,555	9,732	78,876

Tabelle 33: Durchschnittswerte für Viruslast (pro Milliliter), CD4⁺-Zellen (pro Mikroliter), Alter (in Jahre) und Erkrankungsdauer (in Monate).

Betrachtete man mit Hilfe einer multinominalen logistischen Regressionsanalyse die einzelnen Variablen nicht getrennt voneinander, sondern zusammengefasst, wurde deutlich, dass auch hier die Faktoren „Erkrankungsdauer“ und „Depressionen“ den größten Einfluss auf *Over-* bzw. *Underreporter* ausübten. Bei *Underreportern* ergab sich für die Dauer der Erkrankung ein signifikanter Zusammenhang von $p=0,004$ und für Depressionen von $p=0,003$ (s. Tabelle 34). Dementsprechend sind länger erkrankte Patienten mit stärkeren Depressionen häufiger *Underreporter* im Vergleich zur Referenzkategorie (adäquate Patienten). Darüber hinaus zeigte sich bei *Underreportern* ein leichter Trend für „Arbeitsbeeinträchtigung“, mit $p=0,060$ jedoch nicht signifikant. Bei Suizidgedanken ($p=0,082$) und Depressionen ($p=0,059$) konnte ein leichter – jedoch nicht signifikanter - Trend nachgewiesen werden häufiger als *Overreporter* eingestuft zu werden im Vergleich mit einer adäquaten Selbsteinschätzung (s. Tabelle 34).

Multinomiale Regressionsanalyse aller Variablen

		B	Standard- fehler	Wald	Freiheits- grade	Signi- fikanz	Exp(B)	95% Konfidenz- intervall für Exp(B)	
								Unter- grenze	Ober- grenze
Under- reporter	Konstanter Term	-0,611	0,710	0,740	1	0,390			
	Geschlecht	-0,173	0,295	0,344	1	0,558	0,841	0,472	1,499
	Alter	-0,004	0,010	0,133	1	0,715	0,996	0,977	1,016
	Dauer	0,004	0,001	8,099	1	0,004	1,004	1,001	1,006
	T4Zellen	0,000	0,000	0,445	1	0,505	1,000	1,000	1,001
	Viruslast	0,000	0,000	0,782	1	0,376	1,000	1,000	1,000
	Therapiestatus	-0,090	0,275	0,108	1	0,743	0,914	0,533	1,567
	Schuldgefühle	0,033	0,276	0,014	1	0,906	1,033	0,601	1,776
	Suizidgedanken	-0,015	0,170	0,008	1	0,928	0,985	0,706	1,374
	Arbeits- beeinträchtigung	-0,104	0,056	3,542	1	0,060	0,901	0,808	1,004
	Depressionen	0,324	0,110	8,661	1	0,003	1,382	1,114	1,715
Over- reporter	Konstanter Term	-1,794	1,025	3,063	1	0,080			
	Geschlecht	-0,346	0,426	0,662	1	0,416	0,707	0,307	1,629
	Alter	0,013	0,015	0,722	1	0,395	1,013	0,983	1,043
	Dauer	0,001	0,002	0,446	1	0,504	1,001	0,998	1,005
	T4Zellen	0,000	0,001	0,008	1	0,929	1,000	0,999	1,001
	Viruslast	0,000	0,000	1,566	1	0,211	1,000	1,000	1,000
	Therapiestatus	-0,388	0,378	1,055	1	0,304	0,678	0,323	1,423
	Schuldgefühle	-0,090	0,373	0,057	1	0,811	0,914	0,440	1,901
	Suizidgedanken	0,347	0,200	3,025	1	0,082	1,415	0,957	2,093
	Arbeits- beeinträchtigung	0,031	0,080	0,146	1	0,702	1,031	0,881	1,207
	Depressionen	0,295	0,156	3,559	1	0,059	1,343	0,989	1,824

Die Referenzkategorie lautet: Adäquat.

Tabelle 34: Zusammenfassung aller Variablen in einer multinomialen Regressionsanalyse für „Under-, und „Overreporter“ mit der Referenzkategorie „adäquat“.

In Abschnitt 3.3.1 bis 3.3.9 wurden zuvor die einzelnen Einflussfaktoren analysiert und ausgewertet. Dabei stellte sich heraus, dass vor allem die „Erkrankungsdauer“ und „Depressionen“ einen Einfluss auf die korrekte Selbsteinschätzung haben. Um zusätzlich vorherzusagen, ob ein Patient nach den Frascati-Kriterien neuropsychologisch pathologisch abschneiden wird, wurden weitere Regressionsanalysen durchgeführt, die Beeinflussungen sämtlicher Prädiktoren untereinander berücksichtigten. Hierbei konnte nachgewiesen werden, dass *self-*

reported deficits (SRDs) und die Erkrankungsdauer beide signifikant mit jeweils $p=0,013$ die besten Screeningparameter waren, um herauszufinden, ob ein Patient pathologisch abschneiden wird. Je eher SRDs angegeben wurden und je länger ein Patient bereits HI-Virus-Träger war, desto wahrscheinlicher waren pathologische Testergebnisse zu erwarten. Wie gut eine solche Vorhersage gelingen kann, wurde mit Hilfe von Nagelkerkes R-Quadrat berechnet. Das Ergebnis von $R^2_{\text{Nagelkerke}}=0,025$ zeigte jedoch, dass trotz signifikanter Zusammenhänge keine gute Vorhersage mit Hilfe von SRDs und der Erkrankungsdauer möglich war.

Im letzten Schritt wurde untersucht, welche Prädiktoren in ihrer Gesamtheit den größten Einfluss hatten, SRDs zu provozieren. Hierbei wurde deutlich, dass „Arbeitsbeeinträchtigung“ ($p=0,027$) und „Depressionen“ ($p=0,008$) die einzigen Parameter waren, die einen signifikanten Zusammenhang mit SRDs ergaben. Je depressiver und je arbeitsbeeinträchtigt ein Patient war, desto eher gab er SRDs an.

4 Diskussion und Schlussfolgerungen

Ziel dieser Arbeit war die Untersuchung einer möglichen Korrelation zwischen *self-reported deficits* (SRDs) und objektiv gemessenen neuropsychologischen Testergebnissen. Es sollte geklärt werden, welche Wertigkeit subjektive kognitive Defizite für eine adäquate und rechtzeitige Erfassung neuropsychologischer Defizite haben.

Die moderne antiretrovirale Kombinationstherapie (cART = *combined Antiretroviral Therapy*) der HIV-Infektion verlängert die Überlebenszeiten von HIV-infizierten Patienten deutlich. Die längere Überlebenszeit ist jedoch auch mit Komplikationen im Krankheitsverlauf verbunden. Zu diesen gehört u.a. das Auftreten HIV-assoziiierter neurokognitiver Störungen (*HIV-associated neurocognitive disorders* = HAND), die bei etwa der Hälfte aller Patienten diagnostiziert werden können (Chiesi et al., 1996). Während schwere dementielle Verlaufsformen (HAD) deutlich seltener geworden sind, haben hingegen milde Vorstufen (ANI) zugenommen (Heaton et al., 2010). Um Betroffene vor diesen Komplikationen zu bewahren, ist eine rechtzeitige und möglichst sichere Diagnose wesentlich. Als erstes Screening-Tool wurde die HIV Dementia Scale (HDS) 1995 entwickelt, um HIV-assoziierte Demenzen (HAD) im Klinikalltag zu diagnostizieren (Power et al., 1995). Im Verlauf wurde diese dann durch die International HIV Dementia Scale (IHDS) ergänzt, um interkulturelle Barrieren zu überwinden (Sacktor et al., 2005). Screening Tests wie HDS und IHDS eignen sich zwar gut zur Feststellung einer HAD, sie sind jedoch für HAND nicht geeignet (Haddow, Floyd, Copas, & Gilson, 2013; Joska et al., 2016; Zipursky et al., 2013). Zipursky et al. zeigten, dass die meisten Screening-Tools für neurokognitive Defizite eine zu geringe Sensitivität aufweisen. Die HIV Dementia Scale (HDS) z.B. erreicht eine Sensitivität von nur 0,48 und die International HIV Dementia Scale (IHDS) von 0,62. Keiner der 39 untersuchten Tests der Zipursky-Studie war für die adäquate Feststellung von HAND ausreichend (Zipursky et al., 2013). Verbesserte Screening-Tools könnten jedoch die Therapie und die Lebensqualität von HIV-infizierten Patienten verbessern. Die Anforderungen an ein Screening-Tool sind hoch; es sollte bestenfalls möglichst sensitiv, spezifisch, kurz, kostengünstig und mit wenig Aufwand durchführbar sein. Diese Kriterien versuchten viele Screening-Methoden zu erfüllen; z.B. stellen aktuelle Guidelines - wie die EACS-Guidelines - die Bedeutung von SRDs für das Screening neurokognitiver Defizite heraus.

In der Literatur gibt es ebenfalls zahlreiche Veröffentlichungen, die von Zusammenhängen zwischen selbstberichteten Defiziten als Screening-Tool und neurokognitiven Beeinträchtigungen berichten (Beason-Hazen, Nasrallah, & Bornstein, 1994; Heaton et al., 2004; Knippels, Goodkin, Weiss, Wilkie, & Antoni, 2002; Mapou et al., 1993; Stern et al., 1991). Ein wesentlicher Kritikpunkt ergibt sich jedoch daraus, dass die meisten Studien vor der Einführung moderner antiretroviraler Therapiemöglichkeiten durchgeführt wurden (Vance, Ross, & Downs, 2008). Daraufhin wurde in der neurologischen HIV-Ambulanz des Universitätsklinikums Düsseldorf der Screening-Fragebogen (SNAS) eingeführt, welcher auf *self-reported deficits* untersucht, um die Wertigkeit von subjektiven Beurteilungen seitens der Patienten zu überprüfen. Darüber hinaus sollte in dieser Arbeit dem Hinweis nachgegangen werden, ob manche Patienten eigene Defizite zu schwach oder zu stark wahrnehmen; mit Hilfe des SRDs-Screenings sollte zudem untersucht werden, welche Einflussfaktoren diesbezüglich eine Rolle spielen.

Zusammenhänge zwischen Selbstberichten und objektiven Parametern wurden bei HIV-Patienten bereits mehrfach untersucht. Dabei handelte es sich nicht nur um Zusammenhänge zwischen SRDs und neurokognitiven Defiziten, sondern auch andere Aspekte, wie z.B. die Korrelation zwischen *self-report* und der antiretroviralen Therapietreue (Belli, 2005; Simoni et al., 2006; Wilson, Carter, & Berg, 2009) oder die Abhängigkeit der SRDs und der Viruslast im Blut (Simoni et al., 2006; Wilson et al., 2009) wurden untersucht. Dabei wurde deutlich, dass die Übereinstimmung zwischen subjektiven Angaben und objektiven Messmethoden in den meisten Fällen schlecht war.

Generell sind sich viele Publikationen und Guidelines über Screening-Methoden für neurokognitive Defizite in ihrer Einschränkung nicht einig. Insbesondere der subjektive Screeningansatz mit SRDs scheint noch häufig in seiner Wertigkeit kontrovers zu sein. Die Diskrepanz der einzelnen Studien, welche die Korrelation von SRDs und objektiven Messmethoden zum Inhalt hatten, könnte auch auf die unterschiedlich eingesetzten Messmethoden zurückzuführen sein, da eine Standardisierung bisher fehlt (L. H. Moore et al., 1997). Den Einsatz von SRDs - wie sie z.B. in der EACS-Guidelines vorgeschlagen wird – sehen immer mehr Autoren kritisch (Reid & Maclulich, 2006; Souza, Buoniconti, Valim, & Moura, 2016). Es stellte sich in den meisten Studien

heraus, dass SRDs als alleinige Screening-Methode keine ausreichend aussagefähigen Ergebnisse erbringen, um auf neurokognitive Defizite schließen zu können; die mangelnde Sensitivität bedingt eine zu hohe falsch-negativ Rate neurokognitiver Störungen. Obwohl die Sensitivität für die IHDS mit 62% nur moderat ausfällt (Zipursky et al., 2013), ist sie immer noch doppelt so hoch wie in der vorliegenden Studie für SRDs (31,1%). Zu demselben Ergebnis, dass die IHDS eine höhere Sensitivität als SRDs aufweist, kommt auch die Arbeit von Antinori et al., 2012. Die Wertigkeit von SRDs wie sie in der EACS-Guidelines empfohlen werden, wurde ebenfalls im Rahmen der CHARTER-Kohorte geprüft (Perez-Valero I, 2012). Hierbei zeigte sich im Vergleich zur HDS ein überlegenes Screening hinsichtlich sHAND (symptomatic HAND) für SRDs. HDS wiederum war für das kombinierte Identifizieren von asymptomatischen und symptomatischen HAND besser geeignet, sodass weder die EACS-Guidelines noch die HDS eine adäquate Sensitivität für HAND aufwiesen. Jedoch hilft eine Kombination von mehreren Tests, die Screening-Qualität (Sensitivität und negativer prädiktiver Wert) zu verbessern (Antinori et al., 2012; Blackstone et al., 2012; Chiao et al., 2013).

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen, dass in 56,8% der Fälle SRDs mit den Ergebnissen neuropsychologischer Tests übereinstimmen und ein signifikanter Zusammenhang ($p=0,03$) diesbezüglich besteht. Damit haben sich etwas mehr als die Hälfte der Patienten adäquat eingeschätzt. In anderen Studien haben sich sogar bis zu zwei Drittel aller Patienten nicht-adäquat selbst eingeschätzt (Hinkin et al., 1996). In der vorliegenden Arbeit stimmte die Angabe von SRDs in 43,2% der Fälle nicht mit den Ergebnissen neuropsychologischer Tests überein. Bewertet man den Unterschied zwischen der Zahl von 396 zufällig zu erwartenden Übereinstimmungen (SRDs vs. pathologische Testergebnisse) und der erreichten Zahl von 449 Übereinstimmungen bezogen auf die Gesamtzahl der Fälle ($n=791$) nimmt der Kappa-Koeffizient nach Cohen den Wert von $\kappa=0,096$ an. Dies verdeutlicht insgesamt die schlechte Übereinstimmung zwischen *self-reported deficits* und neuropsychologischen Testergebnissen. Auch andere Studien konnten zeigen, dass insbesondere bei gering ausgeprägten Funktionsbeeinträchtigungen Zusammenhänge zwischen subjektiven Messmethoden und objektiven Tests nicht in ausreichendem Maß bestehen (De Francesco et al., 2016).

Ebenso verdeutlichen die Ergebnisse der Sensitivität und Spezifität für SRDs eine mangelnde Eignung als alleinige Screening-Parameter für neurokognitive Defizite. Die Ergebnisse decken sich mit ähnlichen Screening-Tests, wie z.B. dem „*Simioni symptom questionnaire*“ (SSQ) oder „*Montreal cognitive assessment*“ (MoCA), die ebenfalls eine schlechte Spezifität zeigen (Joska et al., 2016). Die in der vorliegenden Arbeit berechnete Spezifität von 78,1% für SRDs ist für den Einsatz als alleinige Screening-Methode zu gering, da in der wissenschaftlichen Literatur Werte zwischen 95-99% gefordert werden. Somit lassen sich mit SRDs nicht hinreichend sicher tatsächlich gesunde Patienten (richtig-negativ/adäquat gut) detektieren bzw. neurokognitive Defizite voraussagen. Da eine hohe Spezifität angestrebt wird, um eine Erkrankung mit Sicherheit zu bestätigen, bleibt festzuhalten, dass dies mittels SRDs nicht möglich ist. Auch die in dieser Studie berechnete Sensitivität von 31,1% ist für Screening-Methoden nicht ausreichend; hier werden gewöhnlich Werte von 60-90% erreicht. Die geringe Sensitivität ermöglicht es also nicht, das Vorhandensein von Defiziten festzustellen und tatsächlich erkrankte Patienten (richtig-positiv/adäquat schlecht) zu erfassen. Das Anstreben einer hohen Sensitivität ist wichtig, um mit Sicherheit eine Erkrankung ausschließen zu können – der Einsatz von SRDs kann diesen wichtigen Aspekt nicht gewährleisten. Somit lassen sich anhand von SRDs Defizite weder sicher bestätigen noch ausschließen. Zu demselben Ergebnis kommt auch die bereits erwähnte Studie von Antinori et al., 2012, die ebenfalls eine geringe Sensitivität für die drei SRDs-Fragen zeigte, welche von den EACS-Guidelines vorgeschlagen werden, um neurokognitive Störungen zu detektieren.

Auch die Ergebnisse des positiven und des negativen prädiktiven Wertes lassen erkennen, dass SRDs als Screening-Parameter nicht geeignet sind. Der positiv prädiktive Wert (positiver Vorhersagewert) – also der Parameter zur Einschätzung der Aussagekraft von medizinischen Testverfahren – ist mit 54,3% nicht ausreichend hoch. Somit sind nur etwas mehr als die Hälfte aller Patienten, bei denen Defizite mittels SRDs festgestellt wurden, auch tatsächlich von neurokognitiven Einbußen betroffen. Der negativ prädiktive Wert (negativer Vorhersagewert), der ebenfalls die Aussagekraft von medizinischen Testverfahren bewertet, ist ebenfalls nicht hoch genug. Nur 57,6% der Patienten, bei denen keine Defizite mittels SRDs erhoben wurden, waren auch tatsächlich gesund.

Die Ergebnisse stimmen mit der Literatur überein, die diese mangelnde Übereinstimmung zwischen SRDs und objektiv gemessenen Beeinträchtigungen bei HIV-positiven Patienten ermittelt hatten (Bassel, Rourke, Halman, & Smith, 2002; Casaletto et al., 2014; De Francesco et al., 2016; Gandhi et al., 2011; Hinkin et al., 1996; Lewis Haddow, 2016; L. H. Moore et al., 1997; Obermeit et al., 2016; Thames et al., 2011; van Gorp et al., 1991; Vance et al., 2008; Wilkins et al., 1991).

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen in Übereinstimmung mit diesen Hinweisen, dass SRDs als alleinige Screening-Methode für das Feststellen neurokognitiver Defizite nicht geeignet sind, da auf diese Weise 43,2% der Patienten falsch eingeordnet werden würden. Verließe man sich ausschließlich auf SRDs, würden insgesamt 11,9% aller Patienten fälschlicherweise als pathologisch eingestuft (*Overreporter*) und dementsprechend sehr wahrscheinlich übertherapiert werden. Außerdem würden diese Patienten mit falschen Prognosen konfrontiert und dadurch zusätzlich belastet. Weitere Probleme der inadäquaten Selbsteinschätzung für *Overreporter* sind hohe Kosten für das Gesundheitssystem durch eine eventuelle Übertherapie und psychische Beeinträchtigungen der Patienten. *Overreporter* machen aber – wie bereits dargestellt – insgesamt lediglich nur 11,9% der Gesamtkohorte aus, sodass zu beachten ist, dass Rückschlüsse aufgrund der kleinen Stichprobengröße nur eingeschränkt möglich sind. Ein Einflussfaktor könnte das Wissen der Patienten sein, dass sie zusätzlich neuropsychologisch untersucht werden (Belli, 2005) und somit kein „Bedarf“ besteht, Defizite zu übertreiben, um ernst genommen zu werden oder gar bei verminderter Angabe von SRDs, keine weiterführende Diagnostik zu erhalten – also benachteiligt zu werden. Trotz der mangelnden Übereinstimmung müssen insgesamt aber nur wenige Fälle selbstberichteter Defizite relativiert werden. Falls Patienten nämlich SRDs angeben, muss tendenziell eher davon ausgegangen werden, dass tatsächlich Defizite vorliegen. Entgegengesetzt darf ohne die Angabe von SRDs aber nicht davon ausgegangen werden, der Patient sei neurokognitiv unbeeinträchtigt.

Viel problematischer als für die 11,9% *Overreporter* ist die Situation für die 31,4% aller Patienten, die man mit Hilfe dieser Screening-Methode falsch-negativ (*Underreporter*) einstufen würde und diese somit keine bzw. nur verzögert eine adäquate Therapie erhalten würden. Alleine aus diesem Grund kann keine Empfehlung ausgesprochen werden, ein Screening auf neurokognitive Defizite mittels SRDs ohne Absicherung durch objektive Testmethoden durchzuführen.

In einem nächsten Schritt wurde untersucht, ob gewisse Einflussfaktoren innerhalb der Kohorte einen Einfluss auf die Übereinstimmung von SRDs mit den neuropsychologischen Testergebnissen haben.

Bezüglich der Hauptbetroffenengruppen konnten keine signifikanten Zusammenhänge mit der Zuordnung in eine der vier untersuchten Gruppen gefunden werden ($p=0,684$). Hierbei ist jedoch anzumerken, dass die inhomogene Verteilung der Hauptbetroffenengruppen mit einem Anteil von 73,7% Patienten mit homosexueller Orientierung einen Grund für die mangelnde Aussagekraft darstellen könnte.

Gleiches gilt auch für die Untersuchung eines möglichen Zusammenhanges zwischen der Herkunft sowie der Übereinstimmung zwischen SRDs und neuropsychologischen Testergebnissen. Auch hier waren die untersuchten Gruppengrößen inhomogen verteilt, so dass mit insgesamt 76,4% in der Gruppe von Westeuropäern keine adäquate Aussage getätigt werden konnte.

HIV-infizierte Patienten werden im Allgemeinen und auch dank moderner Therapiemöglichkeiten immer älter. Dabei stellt sich die Frage, ob der Alterungsprozess in Kombination mit einer HIV-Infektion einen negativen Effekt auf die Selbsteinschätzung der Patienten ausübt (D. E. Vance & Robinson, 2004). Die vorliegenden Ergebnisse zeigten aber, dass hinsichtlich des Patientenalters kein signifikanter Zusammenhang für die korrekte Zuordnung von SRDs und neuropsychologischen Testergebnissen nachgewiesen werden konnte.

Auch die Untersuchung des Geschlechts als Einflussfaktor bezüglich der Zuordnung in die vier SRDs-Gruppen, ließ keine nennenswerten Zusammenhänge erkennen ($p=0,657$).

Als weiteres Einflusskriterium auf die Selbsteinschätzung der Patienten wurde der Therapiestatus untersucht. Mit einem Signifikanzniveau von $p=0,804$ konnte ebenfalls kein Zusammenhang zwischen den SRDs-Angaben und den Ergebnissen neuropsychologischer Testverfahren dargestellt werden.

Die Untersuchung systemischer Surrogatmarker (Viruslast und CD4⁺-Zellen) zeigte Zusammenhänge zwischen SRDs-Gruppen und den Ergebnissen neuropsychologischer Tests. Die Viruslast scheint einen Einfluss auf die Selbsteinschätzung des persönlichen Gesundheitsstatus zu haben. Diese Erkenntnis konnte auch schon in früheren Studien nachgewiesen werden (Simoni et al., 2006; Wilson et al., 2009). Patienten, die SRDs angaben, wiesen im Labor eine mehr als doppelt so hohe Viruslast auf wie Patienten ohne SRDs. Die Ergebnisse stützen die Annahme, dass die Viruslast sowie damit einhergehend der Immunstatus dieser Patienten im Zusammenhang mit selbst wahrgenommen Defiziten steht. Hierbei muss berücksichtigt werden, dass bei steigender Viruslast zwar die Angaben von SRDs zunahmten, jedoch die adäquate Selbsteinschätzung der Patienten gleichzeitig schlechter wurde. Allerdings ist zu beachten, dass die o.g. Korrelation von Viruslast und korrekter Selbsteinschätzung der Patienten mit $p=0,262$ nicht signifikant ausfällt.

Der Zusammenhang zwischen der durchschnittlichen CD4⁺-Zellzahl/ μ l und der Einteilung in eine der vier Gruppen ist mit $p=0,494$ ebenfalls nicht signifikant.

Aufgrund der stark schwankenden Gruppengröße innerhalb der CDC-Stadien konnten keine aussagekräftigen Rückschlüsse gezogen werden, ob CDC-Stadien einen wichtigen Einfluss auf den Zusammenhang zwischen der Angabe von SRDs und den Ergebnissen neuropsychologischer Tests ausüben.

Die Auswertung der Erkrankungsdauer von HIV-Patienten belegte, dass die Dauer einen signifikanten Einfluss auf die Korrektheit der Übereinstimmung zwischen SRDs und neuropsychologischen Testergebnissen ausübt. Wie zu erwarten waren Patienten mit pathologischen Tests 11,3% länger erkrankt als Patienten ohne pathologischen Testergebnissen. Trotz moderner Therapiemöglichkeiten scheinen neurokognitive Beeinträchtigungen mit zunehmender Erkrankungsdauer unweigerlich zuzunehmen. Außerdem gibt es Hinweise, dass die Selbsteinschätzung von Patienten mit längerer Erkrankungsdauer immer schlechter wird; nicht adäquat selbsteingeschätzte Patienten waren im Durchschnitt 1,12-mal länger erkrankt als adäquat selbsteingeschätzte Patienten. Insbesondere die Anzahl der *Underreporter* steigt mit zunehmender Erkrankungsdauer, dementsprechend muss bei länger erkrankten Patienten hinsichtlich der Defizite eine erhöhte Aufmerksamkeit bestehen, damit falsch-negative Ergebnisse

bestmöglich vermieden werden. Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass es unabdingbar ist, Patienten mit längerer Erkrankungsdauer objektiv mittels neuropsychologischer Tests zu untersuchen.

Die Analyse von psychosozialen Merkmalen als mögliche Einflussfaktoren auf die Korrektheit der Selbsteinschätzung von HIV-positiven Patienten zeigte, dass Arbeitsbeeinträchtigungen zwar am häufigsten waren, aber Depressionen den größten Einfluss auf die adäquate Selbsteinschätzung ausübten. Je depressiver Patienten waren, desto eingeschränkter war ihre Selbsteinschätzung – bzw. umso häufiger waren sie *Over-* und vor allem *Underreporter*. Somit verzerren depressive Zustände signifikant die Selbsteinschätzung der Patienten. Aber nicht nur Depressionen führen zu einer Verzerrung der Selbstwahrnehmung, sondern auch der Lebenslauf eines Patienten hat hierauf Einfluss (z.B. Erfolge im Beruf). Je mehr ein Patient zu verlieren hat, desto sensibler und früher werden Defizite wahrgenommen im Vergleich mit anderen Patienten, die „nichts“ zu verlieren haben (Blackstone et al., 2012).

Außerdem zeigten *Overreporter* und adäquat schlecht eingestufte Patienten die stärksten psychosozialen Beeinträchtigungen. Diese Erkenntnisse stimmen mit den Ergebnissen anderer Studien überein, in denen Zusammenhänge zwischen Depressionen und einem Anstieg kognitiver Defizite dargestellt wurden, wobei eine starke Diskrepanz zwischen den subjektiven Selbstangaben von Defiziten und dem Abschneiden bei objektiven neuropsychologischen Testergebnissen besteht (Bassel et al., 2002; Blackstone et al., 2012; Carter, Rourke, Murji, Shore, & Rourke, 2003; Hinkin et al., 1996; Juengst, Skidmore, Pramuka, McCue, & Becker, 2012; L. H. Moore et al., 1997; Thames et al., 2011; van Gorp et al., 1991; Vance et al., 2008; Wilkins et al., 1991). Depressionen scheinen also subjektive wie auch objektive kognitive Prozesse zu stören und deren Übereinstimmung zu verschlechtern (Fellows, Byrd, & Morgello, 2013). Folglich ergibt sich die Empfehlung, HIV-Patienten spezifisch auf Depressionen zu untersuchen. Bei Vorhandensein von depressiven Beeinträchtigungen müssen SRDs-Angaben ggf. relativiert werden und potenzielle Defizite obligat mittels neuropsychologischer Tests überprüft werden, da man sonst Gefahr läuft, Patienten falsch einzuschätzen.

Die Ergebnisse dieser Untersuchung zeigen, dass *self-reported deficits* als alleinige Screening-Parameter ungeeignet sind. Die Vorhersagekraft für neurokognitive Defizite kann zwar unter Berücksichtigung von Depressionen und Erkrankungsdauer etwas verbessert werden, sie bleibt aber insgesamt unzureichend und kann objektive neuropsychologische Tests nicht ersetzen. Auch die Tatsache, dass sich fast die Hälfte aller Patienten nicht adäquat einschätzt, zeigt eindrucklich, dass ein alleiniges Screenen mittels SRDs nicht ausreicht. Aus ärztlicher Sicht sind die Konsequenzen besonders gravierend, wenn Patienten wegen fehlender SRDs fälschlicherweise als unbeeinträchtigt eingestuft wurden (*Underreporter*). Insgesamt ist das Risiko dreimal höher, auf *Underreporter* (31,4%) im Vergleich zu *Overreportern* (11,9%) zu stoßen. Die Frage, die sich dabei stellt und Inhalt zukünftiger Studien sein sollte, lautet deshalb: Warum nehmen Patienten eigene Defizite nicht wahr bzw. warum nehmen sie diese falsch wahr oder verharmlosen sie sogar? Die vorstellbaren Hintergründe hierfür sind vielfältig: Erkrankungs-, Test-, Arzt-, Therapie- und Patienten-bedingte Ursachen kommen in Betracht sowie bisher unbekannte Ursachen.

Ein möglicher Grund für die fehlerhafte Selbstwahrnehmung könnte eine erkrankungsbedingte Fehleinschätzung der Patienten durch pathologisch-neuronale Veränderungen oder Zerstörung wichtiger neuronaler Strukturen durch das HI-Virus darstellen (Vance et al., 2008). In älteren Studien wurde bereits eine Beteiligung der Basalganglien mit Störung des frontal-subkortikalen Schaltkreises vermutet, die eine beeinträchtigte Selbstwahrnehmung kognitiver Defizite erklären könnte (Aylward et al., 1993; Hinkin et al., 1995).

Möglicherweise muss die Screeningmethode mittels SRDs noch weiter verfeinert, ggf. auch erweitert werden, um eine testbedingte Ursache für eine mangelnde Übereinstimmung von SRDs und neuropsychologischen Testmethoden zu begrenzen. Es entspricht den Erwartungen, dass kurze Screening-Tools immer nur einen Bruchteil der neurokognitiven Bereiche abbilden können und bei der ausgeprägten Komplexität des ZNS nie einen Anspruch auf Vollständigkeit und somit auf ein Abbild der Realität haben. Individuen sind hinsichtlich vieler Bereiche (psychologisch, ethnisch, kulturell, sprachlich, biologisch etc.) so unterschiedlich, dass ein allumfassender und standardisierter Test schwierig zu entwickeln scheint. Symptome, die auf eine neurokognitive Beeinträchtigung hinweisen, scheinen nicht spezifisch genug zu sein,

um von einem einfachen Bedside-Test erfasst zu werden. Die Vorteile von SRDs sind zwar geringe Kosten, geringe Patientenbelastung, hohe Augenscheinvalidität, geringerer Zeitaufwand, Berücksichtigung von individuellen Patientendefiziten und höhere Flexibilität in der Durchführung (Blackstone et al., 2012; Simoni et al., 2006), die Nachteile sind jedoch eine hohe Anfälligkeit für soziale Erwünschtheit, eine evtl. Voreingenommenheit des Arztes und eine Erinnerungsverzerrung (Blackstone et al., 2012; Esser, 1986; Simoni et al., 2006).

Außerdem besteht Bedarf nach „*real-world*“ Screening-Tests, die einen Mehrwert für Patienten (z.B. Fahr Simulator, Management der Medikamenteneinnahme usw.) bieten und der individuellen Lebenssituation besser gerecht werden (Thames et al., 2011). Die Selbsteinschätzung hinsichtlich Defiziten bei Alltagsaufgaben ist zwar valide (Morgan et al., 2012; Obermeit et al., 2016; Scott et al., 2011; Vigil et al., 2008), wenn die Selbsteinschätzung aber komplexere Bereiche abfragt, wie z.B. kognitive Fähigkeiten, liegt die Messgenauigkeit lediglich bei 50% (Blackstone et al., 2012). Objektive Testmethoden sind hingegen meist zeitintensiv, benötigen eine zusätzliche Aus-/Fortbildung, mehr Ressourcen und berücksichtigen aufgrund der Standardisierung nicht individuelle Patienten Anpassungen/Lebensweisen. Allerdings bieten sie auch die präzisesten Vorhersagen und sind auch durch depressive Beeinträchtigungen weniger beeinflussbar (Blackstone et al., 2012).

Zusätzlich sollte nach Möglichkeit eine Zweitmeinung über Defizite von Außenstehenden (z.B. Angehörige, Pflegepersonal, Arbeitskollegen usw.) eingeholt werden, da diese gemäß einer Studie bessere Ergebnisse erbringen als Selbstberichte von Patienten oder Ärzten (Obermeit et al., 2016; Snow et al., 2005).

Eine weitere Erklärung für die mangelnde Übereinstimmung zwischen SRDs und objektiven Testmethoden könnte auch ärztlich bedingt sein. Die subjektive Deutung und Bewertung der Patientenantworten durch Ärzte sowie ggf.

kommunikationspsychologische Einflüsse könnten ebenfalls zu der mangelnden Korrelation beitragen. Diese Fehlerquelle ließe sich eventuell durch eine zweite ärztliche Beurteilung reduzieren – dieses würde aber auch gleichzeitig zu einem erhöhten Zeit- und Personalaufwand sowie Mehrkosten führen.

Ferner ist eine Verzerrung der Selbstwahrnehmung von Defiziten aufgrund der antiretroviralen Therapie nicht ausgeschlossen. Die antiretrovirale Therapie könnte auch eigenständig durch chemisch-toxische Einflüsse die Selbsteinschätzung stören. Damit eine mögliche Verzerrung der Selbsteinschätzung durch Medikamente ausgeschlossen werden kann, wird empfohlen, das Eingangs-Screening auf SRDs so früh wie möglich durchzuführen – am besten noch vor der initialen Therapie (Antinori et al., 2013; Vance et al., 2008).

Weitere vorstellbare Ursachen für diese Fehleinschätzungen sind ggf. beim Patienten selbst zu suchen. Zum Beispiel könnte ein psychologischer Verdrängungsmechanismus im Rahmen eines defensiven Copings bei dem Patienten bewusst die Stressquelle (in diesem Fall die HIV-Erkrankung und neurokognitive Defizite) verleugnen und die Selbsteinschätzung von Patienten beeinträchtigen (Folkman, 2013). Außerdem kann nicht ausgeschlossen werden, dass die inakkurate Selbsteinschätzung oder das schlechte Abschneiden in neuropsychologischen Tests bei manchen Patienten auch auf eine mangelnde Motivation, eine verminderte Anstrengung oder ein eingeschränktes Verständnis zurückzuführen ist. Eventuell ist auch eine reduzierte Übereinstimmung durch emotionale Faktoren bedingt. Zum Beispiel könnten Stolz oder Angst eine Rolle spielen, die die Bereitschaft, eigene Schwächen – in diesem Fall Defizite – zuzugeben, geringer ausfallen lassen könnte. In diesem Zusammenhang würde es nicht verwundern, dass die Selbstwahrnehmung (Metakognition) bei HIV-Patienten gestört ist (patientenbedingt) und gewisse Defizite vermindert/verstärkt wahrgenommen werden, sodass objektive Tests niemals ersetzt werden können. Die Auseinandersetzung mit den eigenen kognitiven Fähigkeiten und die Bewertung derselben wurde erstmals von John H. Flavell beschrieben; sie wird als Metakognition („Wissen über das eigene Wissen“) bezeichnet (Flavell, 1979; Metcalfe & Shimamura, 1994). Eine gut funktionierende Metakognition ist für die bewusste Erkenntnis und Überwachung eigener kognitiver Prozesse nötig und somit für die Wahrnehmung eigener Defizite wesentlich (Toglia & Kirk, 2000). Metakognition wird üblicherweise den Exekutivfunktionen zugeordnet, welche im medialen präfrontalen Cortex lokalisiert sind (Johnson et al., 2006; Stuss, 2011). Die erste Beschreibung von Patienten, die offensichtliche Eigendefizite nicht erkannten, wurde im Jahre 1914 von Babinski beschrieben (Langer & Levine, 2014). Eine gestörte Metakognition ist daher nicht HIV-typisch. Auch bei anderen Erkrankungen/Verletzungen (z.B. ADHS, Schädel-Hirn-Trauma, Schizophrenie) ist

schon über eine schlechte Selbsteinschätzung berichtet worden (Gould et al., 2015; Hart, Giovannetti, Montgomery, & Schwartz, 1998; Knouse, Bagwell, Barkley, & Murphy, 2005; O’Keeffe, Dockree, Moloney, Carton, & Robertson, 2007).

Aufgrund der Komplexität, mittels der Metakognition funktionelle Beschwerden exakt zu identifizieren, verwundert es nicht, dass HIV-positive Patienten Schwierigkeiten haben, selbstreflektiert Fragen zur eigenen Gesundheit zu beantworten.

Somit bleibt festzuhalten, dass sehr unterschiedliche Gründe für die beeinträchtigte Selbsteinschätzung HIV-positiver Patienten eine Rolle spielen können.

Zusammenfassend ergibt sich als grundlegende Forderung aus der vorliegenden Arbeit, dass *self-reported deficits* nicht als alleinige Screening-Methode für neurokognitive Defizite bei HIV-positiven Patienten eingesetzt werden sollten. Die aktuellen Guidelines werden diesem Problem bisher nicht gerecht; SRDs sollten folglich nur als eine Minimalanforderung und Ergänzung zur Eingangsuntersuchung HIV-positiver Patienten betrachtet werden. Es besteht ein dringender Bedarf, einen weltweiten Konsensus für Guidelines bezüglich SRDs zu etablieren, um die hier dargestellten Probleme zu verbessern (Morley, McNamara, Kennelly, McMahon, & Bergin, 2013). Ungeachtet der mangelnden Eignung für den Einsatz als Screening-Tool, empfiehlt es sich trotzdem nach SRDs zu fragen, um der individuellen Lebensweise von Patienten und der subjektiven Wahrnehmung von eigenen Defiziten gerecht zu werden. Im klinischen Alltag sollte daher eine Kombination aus SRDs und objektiven Testmethoden angewandt werden, um einen möglichst umfassenden Gesamteindruck von dem Gesundheitszustand und der psychischen Verfassung eines Patienten zu erhalten, wobei das Erfassen von SRDs möglichst vor der ersten antiretroviralen Therapie erfolgen sollte. Zusätzlich sind die Dauer der Erkrankung sowie Arbeitsbeeinträchtigungen zu berücksichtigen. Ein besonderes Augenmerk sollte auf die Erkennung von depressiven Zuständen gelegt werden, die signifikant zu einer Verzerrung der Selbsteinschätzung des Patienten führen.

Vorteile der vorliegenden Arbeit:

Hinsichtlich des Einsatzes von SRDs stellt diese Studie eindeutig das hohe Risiko für Fehldiagnosen heraus, wenn keine Kombination mit objektiven (neuropsychologischen) Testverfahren im Untersuchungsablauf vorgegeben ist.

Dieses sollte bei der Planung des diagnostischen Vorgehens zur Erfassung HIV-assoziiierter neurokognitiver Störungen berücksichtigt werden.

Nachteile der vorliegenden Arbeit:

Welche Gründe und ggf. welche weiteren Einflussfaktoren für die insgesamt schlechte Metakognition bei HIV-Patienten verantwortlich sind, konnte in dieser Studie nicht geklärt werden.

5 Literatur- und Quellenverzeichnis

- Adle-Biassette, H., Levy, Y., Colombel, M., Poron, F., Natchev, S., Keohane, C., & Gray, F. (1995). Neuronal apoptosis in HIV infection in adults. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 21(3), 218-227.
- Ammann, A. J., Cowan, M. J., Wara, D. W., Weintrub, P., Dritz, S., Goldman, H., & Perkins, H. A. (1983). Acquired immunodeficiency in an infant: possible transmission by means of blood products. *Lancet*, 1(8331), 956-958.
- Anthony, I. C., & Bell, J. E. (2008). The Neuropathology of HIV/AIDS. *Int Rev Psychiatry*, 20(1), 15-24. doi:10.1080/09540260701862037
- Antinori, Arendt, G., Grant, I., Letendre, S., Chair, Muñoz-Moreno, J. A., . . . Drapato, A. (2013). Assessment, Diagnosis, and Treatment of HIV-Associated Neurocognitive Disorder: A Consensus Report of the Mind Exchange Program. *Clin Infect Dis*, 56(7), 1004-1017. doi:10.1093/cid/cis975
- Antinori, Balestra, P., Lorenzini, P., Libertone, R., Cataldo, G., #039, . . . Tozzi, V. (2012). *Comparison of screening tools for the detection of neurocognitive impairment in HAART-treated patients*.
- Antinori, A., Arendt, G., Becker, J. T., Brew, B. J., Byrd, D. A., Cherner, M., . . . Wojna, V. E. (2007). Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders. *Neurology*, 69(18), 1789-1799. doi:10.1212/01.WNL.0000287431.88658.8b
- Arendt, G. (2009). Neurologische Komplikationen bei Menschen mit HIV und Aids.
- Arendt, G., Hefter, H., Hilperath, F., von Giesen, H. J., Strohmeyer, G., & Freund, H. J. (1994). Motor analysis predicts progression in HIV-associated brain disease. *J Neurol Sci*, 123(1-2), 180-185.
- Arendt, G., & Nolting, T. (2005). Neurological manifestations of the HIV infection. *MMW Fortschr Med*, 147 Spec No 1, 75-77.
- Arendt, G., & Nolting, T. (2008). Neurological complications of HIV infection. *Nervenarzt*, 79(12), 1449-1462; 1463. doi:10.1007/s00115-008-2588-x
- Arendt, G., Orhan, E., Arbter, P., Brockmeyer, N., Faetkenheuer, G., Gospodinov, B., . . . Knechten, H. (2014). Prospective multicentric evaluation of a screening questionnaire as an entry tool for neuropsychological short testing in HIV/AIDS-patients.
- Arnett, J. A., & Labovitz, S. S. (1995). Effect of physical layout in performance of the Trail Making Test. *Psychological Assessment*, 7(2), 220-221. doi:10.1037/1040-3590.7.2.220
- Atkinson, J. H., Jr., Grant, I., Kennedy, C. J., Richman, D. D., Spector, S. A., & McCutchan, J. A. (1988). Prevalence of psychiatric disorders among men infected with human immunodeficiency virus. A controlled study. *Arch Gen Psychiatry*, 45(9), 859-864.
- Aylward, E. H., Henderer, J. D., McArthur, J. C., Brettschneider, P. D., Harris, G. J., Barta, P. E., & Pearlson, G. D. (1993). Reduced basal ganglia volume in HIV-1-associated dementia: results from quantitative neuroimaging. *Neurology*, 43(10), 2099-2104.
- Bai, Y., Xue, H., Wang, K., Cai, L., Qiu, J., Bi, S., . . . Liu, K. (2013). Covalent fusion inhibitors targeting HIV-1 gp41 deep pocket. *Amino Acids*, 44(2), 701-713. doi:10.1007/s00726-012-1394-8
- Banks, W. A., Freed, E. O., Wolf, K. M., Robinson, S. M., Franko, M., & Kumar, V. B. (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), 4681-4691. doi:10.1128/JVI.75.10.4681-4691.2001
- Barre-Sinoussi, F., Chermann, J. C., Rey, F., Nugeyre, M. T., Chamaret, S., Gruest, J., . . . Montagnier, L. (1983). Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science*, 220(4599), 868-871.
- Bassel, C., Rourke, S. B., Halman, M. H., & Smith, M. L. (2002). Working memory performance predicts subjective cognitive complaints in HIV infection. *Neuropsychology*, 16(3), 400-410.
- Beason-Hazen, S., Nasrallah, H. A., & Bornstein, R. A. (1994). Self-report of symptoms and neuropsychological performance in asymptomatic HIV-positive individuals. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 6(1), 43-49. doi:10.1176/jnp.6.1.43
- Belli, R. (2005). Inaccuracies in self-reported medication adherence: findings and psychological processes. *Methodological Issues in the Study of Adherence*, 35-45.
- Blackstone, K., Moore, D. J., Heaton, R. K., Franklin, D. R., Jr., Woods, S. P., Clifford, D. B., . . . Grant, I. (2012). Diagnosing symptomatic HIV-associated neurocognitive disorders: self-report versus performance-based assessment of everyday functioning. *J Int Neuropsychol Soc*, 18(1), 79-88. doi:10.1017/s135561771100141x
- Blankson, J. N. (2010). Control of HIV-1 replication in elite suppressors. *Discov Med*, 9(46), 261-266.
- Bobardt, M. D., Salmon, P., Wang, L., Esko, J. D., Gabuzda, D., Fiala, M., . . . Galloway, P. A. (2004). Contribution of proteoglycans to human immunodeficiency virus type 1 brain invasion. *J Virol*, 78(12), 6567-6584. doi:10.1128/jvi.78.12.6567-6584.2004
- Boisse, L., Gill, M. J., & Power, C. (2008). HIV infection of the central nervous system: clinical features and neuropathogenesis. *Neurol Clin*, 26(3), 799-819, x. doi:10.1016/j.ncl.2008.04.002
- Bomsel, M. (1997). Transcytosis of infectious human immunodeficiency virus across a tight human epithelial cell line barrier. *Nat Med*, 3(1), 42-47.
- Brandon F. Keele¹, F. V. H., Yingying Li¹, Elizabeth Bailes³, Jun Takehisa¹, Mario L. Santiago¹, Frederic Bibollet-Ruche¹, Yalu Chen¹, Louise V. Wain³, Florian, Liegeois², S. L., Eitel Mpoudi Ngole⁴, Yanga Bienvenue⁴, Eric Delaporte², John F., Y. Brookfield³, P. M. S., George M. Shaw^{1,5}, Martine Peeters², and Beatrice H., & Hahn¹. (2006). Chimpanzee Reservoirs of Pandemic and Nonpandemic HIV-1.
- Burdo, T. H., Lackner, A., & Williams, K. C. (2013). Monocyte/macrophages and their role in HIV neuropathogenesis. *Immunol Rev*, 254(1), 102-113. doi:10.1111/imr.12068
- Burton, G. F., Keele, B. F., Estes, J. D., Thacker, T. C., & Gartner, S. (2002). Follicular dendritic cell contributions to HIV pathogenesis. *Semin Immunol*, 14(4), 275-284.
- Buzon, M. J., Sun, H., Li, C., Shaw, A., Seiss, K., Ouyang, Z., . . . Lichterfeld, M. (2014). HIV-1 persistence in CD4⁺ T cells with stem cell-like properties. *Nat Med*, 20(2), 139-142. doi:10.1038/nm.3445
<http://www.nature.com/nm/journal/v20/n2/abs/nm.3445.html#supplementary-information> (Zugriffsdatum: 29.10.2017)

- Carter, S. L., Rourke, S. B., Murji, S., Shore, D., & Rourke, B. P. (2003). Cognitive complaints, depression, medical symptoms, and their association with neuropsychological functioning in HIV infection: a structural equation model analysis. *Neuropsychology*, *17*(3), 410-419.
- Casaletto, K. B., Doyle, K. L., Weber, E., Woods, S. P., Heaton, R. K., Grant, I., . . . Umlauf, A. (2014). Self-Predictions of Prospective Memory in HIV-Associated Neurocognitive Disorders: Evidence of a Metamemory Deficit. *Arch Clin Neuropsychol*, *29*(8), 818-827. doi:10.1093/arclin/acu061
- Chan, D. C., Fass, D., Berger, J. M., & Kim, P. S. (1997). Core structure of gp41 from the HIV envelope glycoprotein. *Cell*, *89*(2), 263-273.
- Chan, D. C., & Kim, P. S. (1998). HIV Entry and Its Inhibition. *Cell*, *93*(5), 681-684. doi:[http://dx.doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)81430-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0092-8674(00)81430-0)
- Charpentier, C., Nora, T., Tenailon, O., Clavel, F., & Hance, A. J. (2006). Extensive recombination among human immunodeficiency virus type 1 quasispecies makes an important contribution to viral diversity in individual patients. *J Virol*, *80*(5), 2472-2482. doi:10.1128/JVI.80.5.2472-2482.2006
- Chiao, S., Rosen, H. J., Nicolas, K., Wendelken, L. A., Alcantar, O., Rankin, K. P., . . . Valcour, V. (2013). Deficits in Self-Awareness Impact the Diagnosis of Asymptomatic Neurocognitive Impairment in HIV. *AIDS Res Hum Retroviruses*, *29*(6), 949-956. doi:10.1089/aid.2012.0229
- 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. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*, *11*(1), 39-44.
- Clapham, P. R., & McKnight, A. (2001). HIV-1 receptors and cell tropism. *Br Med Bull*, *58*, 43-59.
- Clavel, F., Guyader, M., Guetard, D., Salle, M., Montagnier, L., & Alizon, M. (1986). Molecular cloning and polymorphism of the human immune deficiency virus type 2. *Nature*, *324*(6098), 691-695. doi:10.1038/324691a0
- Coffin, J., Haase, A., Levy, J. A., Montagnier, L., Oroszlan, S., Teich, N., . . . et al. (1986). Human immunodeficiency viruses. *Science*, *232*(4751), 697.
- Committee, D. C. (1996). Delta: a randomised double-blind controlled trial comparing combinations of zidovudine plus didanosine or zalcitabine with zidovudine alone in HIV-infected individuals. Delta Coordinating Committee. *Lancet*, *348*(9023), 283-291.
- Corti, M., & Gilardi, L. (2014). An Unusual Case of Primary Human Immunodeficiency Virus Infection Presenting as Mononucleosis-like Syndrome and Acute Aseptic Meningoencephalitis. Report of a Case and Review of the Literature. *J Family Med Prim Care*, *3*(3), 279-280. doi:10.4103/2249-4863.141643
- Crum-Cianflone, N. F., Moore, D. J., Letendre, S., Poehlman Roediger, M., Eberly, L., Weintrob, A., . . . Hale, B. R. (2013). Low prevalence of neurocognitive impairment in early diagnosed and managed HIV-infected persons. *Neurology*, *80*(4), 371-379. doi:10.1212/WNL.0b013e31827f0776
- Daar, E. S., Little, S., Pitt, J., Santangelo, J., Ho, P., Harawa, N., . . . Nichols, S. (2001). Diagnosis of primary HIV-1 infection. Los Angeles County Primary HIV Infection Recruitment Network. *Ann Intern Med*, *134*(1), 25-29.
- Dalglish, A. G., Beverley, P. C., Clapham, P. R., Crawford, D. H., Greaves, M. F., & Weiss, R. A. (1984). The CD4 (T4) antigen is an essential component of the receptor for the AIDS retrovirus. *Nature*, *312*(5996), 763-767.
- De Francesco, D., Underwood, J., Post, F. A., Vera, J. H., Williams, I., Boffito, M., . . . on behalf of the, P. s. g. (2016). Defining cognitive impairment in people-living-

- with-HIV: the POPPY study. *BMC Infectious Diseases*, 16, 617.
doi:10.1186/s12879-016-1970-8
- Deffur, A., Mulder, N. J., & Wilkinson, R. J. (2013). Co-infection with Mycobacterium tuberculosis and human immunodeficiency virus: an overview and motivation for systems approaches. *Pathog Dis*, 69(2), 101-113. doi:10.1111/2049-632x.12060
- Deng, H., Liu, R., Ellmeier, W., Choe, S., Unutmaz, D., Burkhart, M., . . . Landau, N. R. (1996). Identification of a major co-receptor for primary isolates of HIV-1. *Nature*, 381(6584), 661-666. doi:10.1038/381661a0
- Dinosa, J. B., Kim, S. Y., Wiegand, A. M., Palmer, S. E., Gange, S. J., Cranmer, L., . . . Maldarelli, F. (2009). Treatment intensification does not reduce residual HIV-1 viremia in patients on highly active antiretroviral therapy. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 106(23), 9403-9408. doi:10.1073/pnas.0903107106
- Dragic, T., Litwin, V., Allaway, G. P., Martin, S. R., Huang, Y., Nagashima, K. A., . . . Paxton, W. A. (1996). HIV-1 entry into CD4+ cells is mediated by the chemokine receptor CC-CKR-5. *Nature*, 381(6584), 667-673. doi:10.1038/381667a0
- Eggers, C. (2014). [HIV 1-associated neurocognitive disorder: current epidemiology, pathogenesis, diagnosis and management]. *Nervenarzt*, 85(10), 1280-1290. doi:10.1007/s00115-014-4082-y
- Eggers, C., Arendt, G., Hahn, K., Husstedt, I. W., Maschke, M., Neuen-Jacob, E., . . . Straube, E. (2017). HIV-1-associated neurocognitive disorder: epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *J Neurol*, 264(8), 1715-1727. doi:10.1007/s00415-017-8503-2
- Esser, H. (1986). Können Befragte lügen? Zum Konzept des "wahren Wertes" im Rahmen der handlungstheoretischen Erklärung von Situationseinflüssen bei der Befragung. *Kölner Zeitschrift für Soziologie und Sozialpsychologie*, Jg. 38, 1986, Nr. 2, S. 314. 00232653 00232653.
- Fellows, R. P., Byrd, D. A., Elliott, K., Robinson-Papp, J., Mindt, M. R., & Morgello, S. (2012). Distal sensory polyneuropathy is associated with neuropsychological test performance among persons with HIV. *J Int Neuropsychol Soc*, 18(5), 898-907. doi:10.1017/s1355617712000707
- Fellows, R. P., Byrd, D. A., & Morgello, S. (2013). Major Depressive Disorder, Cognitive Symptoms, and Neuropsychological Performance among Ethnically Diverse HIV+ Men and Women. *J Int Neuropsychol Soc*, 19(2), 216-225. doi:10.1017/s1355617712001245
- Flavell, J. H. (1979). Metacognition and cognitive monitoring: A new area of cognitive-developmental inquiry. *American Psychologist*, 34(10), 906-911. doi:10.1037/0003-066X.34.10.906
- Folkman, S. (2013). Stress: Appraisal and Coping. In M. D. Gellman & J. R. Turner (Eds.), *Encyclopedia of Behavioral Medicine* (pp. 1913-1915). New York, NY: Springer New York.
- Franchini, G., & Bosch, M. L. (1989). Genetic relatedness of the human immunodeficiency viruses type 1 and 2 (HIV-1, HIV-2) and the simian immunodeficiency virus (SIV). *Ann N Y Acad Sci*, 554, 81-87.
- Gallo, R. C., Popovic, M., & Read-Connole, E. (1984). T4 positive human neoplastic cell lines susceptible to and permissive for HTLV-III. *Lancet*, 2(8417-8418), 1472-1473.
- Gandhi, N. S., Skolasky, R. L., Peters, K. B., Moxley, R. T. t., Creighton, J., Roosa, H. V., . . . Sacktor, N. (2011). A comparison of performance-based measures of

- function in HIV-associated neurocognitive disorders. *J Neurovirol*, 17(2), 159-165. doi:10.1007/s13365-011-0023-8
- Garvey, L. J., Yerrakalva, D., & Winston, A. (2009). Correlations between computerized battery testing and a memory questionnaire for identification of neurocognitive impairment in HIV type 1-infected subjects on stable antiretroviral therapy. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 25(8), 765-769. doi:10.1089/aid.2008.0292
- Gerhardt, M. (2006). HIV (Human Immunodeficiency Virus) Typ 1: Subtypenverteilung, Mehrfachinfektionen und Charakterisierung der Viruspopulationen in einer Hochrisikokohorte in Tansania.
- Gonzalez-Scarano, F., & Martin-Garcia, J. (2005). The neuropathogenesis of AIDS. *Nat Rev Immunol*, 5(1), 69-81. doi:10.1038/nri1527
- Gonzalez, R., Heaton, R. K., Moore, D. J., Letendre, S., Ellis, R. J., Wolfson, T., . . . Grant, I. (2003). Computerized reaction time battery versus a traditional neuropsychological battery: detecting HIV-related impairments. *J Int Neuropsychol Soc*, 9(1), 64-71.
- Gottlieb, M. S., Schroff, R., Shanker, H. M., Weisman, J. D., Fan, P. T., Wolf, R. A., & Saxon, A. (1981). Pneumocystis carinii Pneumonia and Mucosal Candidiasis in Previously Healthy Homosexual Men. *New England Journal of Medicine*, 305(24), 1425-1431. doi:doi:10.1056/NEJM198112103052401
- Gould, F., McGuire, L. S., Durand, D., Sabbag, S., Larrauri, C., Patterson, T. L., . . . Harvey, P. D. (2015). Self-assessment in schizophrenia: Accuracy of evaluation of cognition and everyday functioning. *Neuropsychology*, 29(5), 675-682. doi:10.1037/neu0000175
- Grabar, S., Selinger-Leneman, H., Abgrall, S., Pialoux, G., Weiss, L., & Costagliola, D. (2009). Prevalence and comparative characteristics of long-term nonprogressors and HIV controller patients in the French Hospital Database on HIV. *Aids*, 23(9), 1163-1169. doi:10.1097/QAD.0b013e32832b44c8
- Gray, F., Adle-Biassette, H., Chretien, F., Lorin de la Grandmaison, G., Force, G., & Keohane, C. (2001). Neuropathology and neurodegeneration in human immunodeficiency virus infection. Pathogenesis of HIV-induced lesions of the brain, correlations with HIV-associated disorders and modifications according to treatments. *Clin Neuropathol*, 20(4), 146-155.
- Gray, F., Scaravilli, F., Everall, I., Chretien, F., An, S., Boche, D., . . . Lantos, P. (1996). Neuropathology of early HIV-1 infection. *Brain Pathol*, 6(1), 1-15.
- Guss, D. A. (1994). The acquired immune deficiency syndrome: an overview for the emergency physician, Part 1. *J Emerg Med*, 12(3), 375-384.
- Haddow, L. J., Floyd, S., Copas, A., & Gilson, R. J. C. (2013). A Systematic Review of the Screening Accuracy of the HIV Dementia Scale and International HIV Dementia Scale. *PLoS One*, 8(4). doi:10.1371/journal.pone.0061826
- Hahn, B. H., Shaw, G. M., De Cock, K. M., & Sharp, P. M. (2000). AIDS - AIDS as a zoonosis: Scientific and public health implications. *Science*, 287(5453), 607-614. doi:DOI 10.1126/science.287.5453.607
- Hammer, S. M. (1996). Advances in antiretroviral therapy and viral load monitoring. *Aids*, 10 Suppl 3, S1-11.
- Hammer, S. M., Squires, K. E., Hughes, M. D., Grimes, J. M., Demeter, L. M., Currier, J. S., . . . Fischl, M. A. (1997). A controlled trial of two nucleoside analogues plus indinavir in persons with human immunodeficiency virus infection and CD4 cell counts of 200 per cubic millimeter or less. AIDS Clinical Trials Group

- 320 Study Team. *N Engl J Med*, 337(11), 725-733.
doi:10.1056/nejm199709113371101
- Hart, T., Giovannetti, T., Montgomery, M. W., & Schwartz, M. F. (1998). Awareness of errors in naturalistic action after traumatic brain injury. *J Head Trauma Rehabil*, 13(5), 16-28.
- Heaton, R. K., Clifford, D. B., Franklin, D. R., Jr., Woods, S. P., Ake, C., Vaida, F., . . . Grant, I. (2010). HIV-associated neurocognitive disorders persist in the era of potent antiretroviral therapy: CHARTER Study. *Neurology*, 75(23), 2087-2096.
doi:10.1212/WNL.0b013e318200d727
- Heaton, R. K., Marcotte, T. D., Mindt, M. R., Sadek, J., Moore, D. J., Bentley, H., . . . Grant, I. (2004). The impact of HIV-associated neuropsychological impairment on everyday functioning. *J Int Neuropsychol Soc*, 10(3), 317-331.
doi:10.1017/s1355617704102130
- Hel, Z., McGhee, J. R., & Mestecky, J. (2006). HIV infection: first battle decides the war. *Trends Immunol*, 27(6), 274-281. doi:10.1016/j.it.2006.04.007
- Hinkin, C. H., van Gorp, W. G., Mandelkern, M. A., Gee, M., Satz, P., Holston, S., . . . et al. (1995). Cerebral metabolic change in patients with AIDS: report of a six-month follow-up using positron-emission tomography. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 7(2), 180-187. doi:10.1176/jnp.7.2.180
- Hinkin, C. H., van Gorp, W. G., Satz, P., Marcotte, T., Durvasula, R. S., Wood, S., . . . Baluda, M. R. (1996). Actual versus self-reported cognitive dysfunction in HIV-1 infection: memory-metamemory dissociations. *J Clin Exp Neuropsychol*, 18(3), 431-443. doi:10.1080/01688639608408999
- Hiscott, J., Kwon, H., & Genin, P. (2001). Hostile takeovers: viral appropriation of the NF-kappaB pathway. *J Clin Invest*, 107(2), 143-151. doi:10.1172/jci11918
- Holmes, C. B., Losina, E., Walensky, R. P., Yazdanpanah, Y., & Freedberg, K. A. (2003). Review of human immunodeficiency virus type 1-related opportunistic infections in sub-Saharan Africa. *Clin Infect Dis*, 36(5), 652-662.
doi:10.1086/367655
- Hu, W. S., & Temin, H. M. (1990). Retroviral recombination and reverse transcription. *Science*, 250(4985), 1227-1233.
- Huang, L., Cattamanchi, A., Davis, J. L., den Boon, S., Kovacs, J., Meshnick, S., . . . Masur, H. (2011). HIV-associated Pneumocystis pneumonia. *Proc Am Thorac Soc*, 8(3), 294-300. doi:10.1513/pats.201009-062WR
- Ivey, N. S., MacLean, A. G., & Lackner, A. A. (2009). Acquired immunodeficiency syndrome and the blood-brain barrier. *J Neurovirol*, 15(2), 111-122.
doi:10.1080/13550280902769764
- Jia, L., Li, L., Li, H., Liu, S., Wang, X., Bao, Z., . . . Li, J. (2014). Recombination pattern reanalysis of some HIV-1 circulating recombination forms suggest the necessity and difficulty of revision. *PLoS One*, 9(9), e107349.
doi:10.1371/journal.pone.0107349
- Johnson, M. K., Raye, C. L., Mitchell, K. J., Touryan, S. R., Greene, E. J., & Nolen-Hoeksema, S. (2006). Dissociating medial frontal and posterior cingulate activity during self-reflection. *Soc Cogn Affect Neurosci*, 1(1), 56-64.
doi:10.1093/scan/nsl004
- Joska, J. A., Witten, J., Thomas, K. G., Robertson, C., Casson-Crook, M., Roosa, H., . . . Sacktor, N. C. (2016). A Comparison of Five Brief Screening Tools for HIV-Associated Neurocognitive Disorders in the USA and South Africa. *AIDS Behav*, 20(8), 1621-1631. doi:10.1007/s10461-016-1316-y

- Juengst, S., Skidmore, E., Pramuka, M., McCue, M., & Becker, J. (2012). Factors contributing to impaired self-awareness of cognitive functioning in an HIV positive and at-risk population. *Disabil Rehabil*, 34(1), 19-25. doi:10.3109/09638288.2011.587088
- Kahn, J. O., & Walker, B. D. (1998). Acute human immunodeficiency virus type 1 infection. *N Engl J Med*, 339(1), 33-39. doi:10.1056/nejm199807023390107
- Kaku, M., & Simpson, D. M. (2014). HIV neuropathy. *Curr Opin HIV AIDS*, 9(6), 521-526. doi:10.1097/coh.0000000000000103
- Kanzer, M. D. (1990). Neuropathology of AIDS. *Crit Rev Neurobiol*, 5(4), 313-362.
- Kaul, M. (2009). HIV-1 associated dementia: update on pathological mechanisms and therapeutic approaches. *Curr Opin Neurol*, 22(3), 315-320. doi:10.1097/WCO.0b013e328329cf3c
- Kaul, M., Garden, G. A., & Lipton, S. A. (2001). Pathways to neuronal injury and apoptosis in HIV-associated dementia. *Nature*, 410(6831), 988-994. doi:10.1038/35073667
- Kim, Y. S., Nibbelink, D. W., & Overall, J. E. (1993). Factor structure and scoring of the SKT test battery. *J Clin Psychol*, 49(1), 61-71.
- Klatzmann, D., Champagne, E., Chamaret, S., Gruest, J., Guetard, D., Hercend, T., . . . Montagnier, L. (1984). T-lymphocyte T4 molecule behaves as the receptor for human retrovirus LAV. *Nature*, 312(5996), 767-768.
- Knippels, H. M., Goodkin, K., Weiss, J. J., Wilkie, F. L., & Antoni, M. H. (2002). The importance of cognitive self-report in early HIV-1 infection: validation of a cognitive functional status subscale. *Aids*, 16(2), 259-267.
- Knouse, L. E., Bagwell, C. L., Barkley, R. A., & Murphy, K. R. (2005). Accuracy of self-evaluation in adults with ADHD: evidence from a driving study. *J Atten Disord*, 8(4), 221-234. doi:10.1177/1087054705280159
- Langer, K. G., & Levine, D. N. (2014). Babinski, J. (1914). Contribution to the study of the mental disorders in hemiplegia of organic cerebral origin (anosognosia). Translated by K.G. Langer & D.N. Levine. Translated from the original Contribution a l'Etude des Troubles Mentaux dans l'Hemiplegie Organique Cerebrale (Anosognosie). *Cortex*, 61, 5-8. doi:10.1016/j.cortex.2014.04.019
- Lehrl, S., Daun, H., & Schmidt, R. A short scale for the measurement of the intelligence of adults a modification of the vocabulary scale of HAWIE, the German modification of WAIS. *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten*, 214(4), 353-364. doi:10.1007/bf00342670
- Letendre, S. L., Ellis, R. J., Ances, B. M., & McCutchan, J. A. (2010). Neurologic complications of HIV disease and their treatment. *Top HIV Med*, 18(2), 45-55.
- Lewin, S. R., & Rouzioux, C. (2011). HIV cure and eradication: how will we get from the laboratory to effective clinical trials? *Aids*, 25(7), 885-897. doi:10.1097/QAD.0b013e3283467041
- Lewis Haddow, T. B., Louise Breuer, Jonathan Cartledge, Katherine Pierce. (2016). Evidence-based perspectives on the implementation of screening for neurocognitive impairment in HIV. *Neurobehavioral HIV Medicine*, pp 31-41.
- Liu, J., Bartesaghi, A., Borgnia, M. J., Sapiro, G., & Subramaniam, S. (2008). Molecular architecture of native HIV-1 gp120 trimers. *Nature*, 455(7209), 109-113. doi:10.1038/nature07159
- Liu, N. Q., Lossinsky, A. S., Popik, W., Li, X., Gujuluva, C., Kriederman, B., . . . Fiala, M. (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), 6689-6700.

- Lu, K., Heng, X., & Summers, M. F. (2011). Structural determinants and mechanism of HIV-1 genome packaging. *J Mol Biol*, 410(4), 609-633. doi:10.1016/j.jmb.2011.04.029
- 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. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 5(1), 86-93. doi:10.1176/jnp.5.1.86
- Marcondes, M. C., Flynn, C., Huitron-Rezendiz, S., Watry, D. D., Zandonatti, M., & Fox, H. S. (2009). Early antiretroviral treatment prevents the development of central nervous system abnormalities in simian immunodeficiency virus-infected rhesus monkeys. *Aids*, 23(10), 1187-1195. doi:10.1097/QAD.0b013e32832c4af0
- Masur, H., Michelis, M. A., Greene, J. B., Onorato, I., Vande Stouwe, R. A., Holzman, R. S., . . . Cunningham-Rundles, S. (1981). An Outbreak of Community-Acquired Pneumocystis carinii Pneumonia. *New England Journal of Medicine*, 305(24), 1431-1438. doi:10.1056/NEJM198112103052402
- May, M. T., & Ingle, S. M. (2011). Life expectancy of HIV-positive adults: a review. *Sex Health*, 8(4), 526-533. doi:10.1071/sh11046
- McArthur, J. C., McDermott, M. P., McClernon, D., St Hillaire, C., Conant, K., Marder, K., . . . Epstein, L. G. (2004). Attenuated central nervous system infection in advanced HIV/AIDS with combination antiretroviral therapy. *Arch Neurol*, 61(11), 1687-1696. doi:10.1001/archneur.61.11.1687
- Metcalfe, J. F., & Shimamura, P. (1994). *Metacognition: Knowing About Knowing*: MIT Press.
- Mildvan, D., Mathur, U., Enlow, R. W., Romain, P. L., Winchester, R. J., Colp, C., . . . Spigland, I. (1982). Opportunistic infections and immune deficiency in homosexual men. *Ann Intern Med*, 96(6 Pt 1), 700-704.
- Miller, F., Afonso, P. V., Gessain, A., & Ceccaldi, P. E. (2012). Blood-brain barrier and retroviral infections. *Virulence*, 3(2), 222-229. doi:10.4161/viru.19697
- Miura, Y., & Kishida, S. (2013). [Neurological complications with HIV infection]. *Brain Nerve*, 65(3), 275-281.
- Montagnier, L. (1985). Lymphadenopathy-associated virus: from molecular biology to pathogenicity. *Ann Intern Med*, 103(5), 689-693.
- Moore, D. J., Roediger, M. J., Eberly, L. E., Blackstone, K., Hale, B., Weintrob, A., . . . Crum-Cianflone, N. F. (2012). Identification of an abbreviated test battery for detection of HIV-associated neurocognitive impairment in an early-managed HIV-infected cohort. *PLoS One*, 7(11), e47310. doi:10.1371/journal.pone.0047310
- 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. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 9(1), 37-44. doi:10.1176/jnp.9.1.37
- Morgan, E. E., Iudicello, J. E., Weber, E., Duarte, N. A., Riggs, P. K., Delano-Wood, L., . . . Woods, S. P. (2012). Synergistic Effects of HIV Infection and Older Age on Daily Functioning. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 61(3), 341-348. doi:10.1097/QAI.0b013e31826bfc53
- Morgan, E. E., Woods, S. P., Scott, J. C., Childers, M., Beck, J. M., Ellis, R. J., . . . Heaton, R. K. (2008). Predictive validity of demographically adjusted normative standards for the HIV Dementia Scale. *J Clin Exp Neuropsychol*, 30(1), 83-90. doi:10.1080/13803390701233865

- Morioka, H., Kishida, S., Imamura, A., Sekiya, N., Yanagisawa, N., Suganuma, A., & Ajisawa, A. (2014). [Evaluation of HIV-infected patients suspected as having HIV-associated neurocognitive disorders]. *Kansenshogaku Zasshi*, 88(2), 141-148.
- Morley, D., McNamara, P., Kennelly, S., McMahon, G., & Bergin, C. (2013). Limitations to the identification of HIV-associated neurocognitive disorders in clinical practice. *HIV Med*, 14(8), 497-502. doi:10.1111/hiv.12036
- Navia, B. A., Jordan, B. D., & Price, R. W. (1986). The AIDS dementia complex: I. Clinical features. *Ann Neurol*, 19(6), 517-524. doi:10.1002/ana.410190602
- Nicholas, P. K., Mauceri, L., Slate Ciampa, A., Corless, I. B., Raymond, N., Barry, D. J., & Viamonte Ros, A. (2007). Distal sensory polyneuropathy in the context of HIV/AIDS. *J Assoc Nurses AIDS Care*, 18(4), 32-40. doi:10.1016/j.jana.2007.05.003
- Nomaguchi, M., & Adachi, A. (2009). [Accessory proteins of HIV and innate anti-retroviral factors]. *Uirusu*, 59(1), 67-74.
- Nora, T., Charpentier, C., Tenailon, O., Hoede, C., Clavel, F., & Hance, A. J. (2007). Contribution of recombination to the evolution of human immunodeficiency viruses expressing resistance to antiretroviral treatment. *J Virol*, 81(14), 7620-7628. doi:10.1128/jvi.00083-07
- Nottet, H. S., Persidsky, Y., Sasseville, V. G., Nukuna, A. N., Bock, P., Zhai, Q. H., . . . Gendelman, H. E. (1996). Mechanisms for the transendothelial migration of HIV-1-infected monocytes into brain. *J Immunol*, 156(3), 1284-1295.
- O'Keefe, F. M., Dockree, P. M., Moloney, P., Carton, S., & Robertson, I. H. (2007). Characterising error-awareness of attentional lapses and inhibitory control failures in patients with traumatic brain injury. *Experimental Brain Research*, 180(1), 59-67. doi:10.1007/s00221-006-0832-9
- Obermeit, L. C., Beltran, J., Casaletto, K. B., Franklin, D. R., Letendre, S., Ellis, R., . . . Heaton, R. K. (2016). Evaluating the accuracy of self-report for the diagnosis of HIV-associated neurocognitive disorder (HAND): defining "symptomatic" versus "asymptomatic" HAND. *J Neurovirol*. doi:10.1007/s13365-016-0474-z
- Okamoto, S., Kang, Y. J., Brechtel, C. W., Siviglia, E., Russo, R., Clemente, A., . . . Lipton, S. A. (2007). HIV/gp120 decreases adult neural progenitor cell proliferation via checkpoint kinase-mediated cell-cycle withdrawal and G1 arrest. *Cell Stem Cell*, 1(2), 230-236. doi:10.1016/j.stem.2007.07.010
- Pardo, C. A., McArthur, J. C., & Griffin, J. W. (2001). HIV neuropathy: insights in the pathology of HIV peripheral nerve disease. *J Peripher Nerv Syst*, 6(1), 21-27.
- Perez-Valero I, H. R., Letendre S, McCutchan J, Morgello S, Gelmen B, Collier A, Grant I, and the CHARTER Group. (2012). Validation of the EACS guidelines 2011 algorithm for detecting HAND in the CHARTER cohort.
- Persidsky, Y., Stins, M., Way, D., Witte, M. H., Weinand, M., Kim, K. S., . . . Fiala, M. (1997). A model for monocyte migration through the blood-brain barrier during HIV-1 encephalitis. *J Immunol*, 158(7), 3499-3510.
- Piatak, M., Jr., Saag, M. S., Yang, L. C., Clark, S. J., Kappes, J. C., Luk, K. C., . . . Lifson, J. D. (1993). High levels of HIV-1 in plasma during all stages of infection determined by competitive PCR. *Science*, 259(5102), 1749-1754.
- Plantier, J. C., Leoz, M., Dickerson, J. E., De Oliveira, F., Cordonnier, F., Lemee, V., . . . Simon, F. (2009). A new human immunodeficiency virus derived from gorillas. *Nat Med*, 15(8), 871-872. doi:10.1038/nm.2016
- Pollard, V. W., & Malim, M. H. (1998). The HIV-1 Rev protein. *Annu Rev Microbiol*, 52, 491-532. doi:10.1146/annurev.micro.52.1.491

- Power, C., Selnes, O. A., Grim, J. A., & McArthur, J. C. (1995). HIV Dementia Scale: a rapid screening test. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*, 8(3), 273-278.
- Price, R. W., Navia, B. A., & Cho, E. S. (1986). AIDS encephalopathy. *Neurol Clin*, 4(1), 285-301.
- Reger, M., Welsh, R., Razani, J., Martin, D. J., & Boone, K. B. (2002). A meta-analysis of the neuropsychological sequelae of HIV infection. *J Int Neuropsychol Soc*, 8(3), 410-424.
- Reid, L. M., & MacLullich, A. M. (2006). Subjective memory complaints and cognitive impairment in older people. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 22(5-6), 471-485. doi:10.1159/000096295
- Resnick, L., diMarzo-Veronese, F., Schupbach, J., Tourtellotte, W. W., Ho, D. D., Muller, F., . . . et al. (1985). Intra-blood-brain-barrier synthesis of HTLV-III-specific IgG in patients with neurologic symptoms associated with AIDS or AIDS-related complex. *N Engl J Med*, 313(24), 1498-1504. doi:10.1056/nejm198512123132402
- Roux, K. H., & Taylor, K. A. (2007). AIDS virus envelope spike structure. *Curr Opin Struct Biol*, 17(2), 244-252. doi:10.1016/j.sbi.2007.03.008
- Sacktor, Wong, M., Nakasujja, N., Skolasky, R. L., Selnes, O. A., Musisi, S., . . . Katabira, E. (2005). The International HIV Dementia Scale: a new rapid screening test for HIV dementia. *Aids*, 19(13), 1367-1374.
- Sacktor, N. C., Bacellar, H., Hoover, D. R., Nance-Sproson, T. E., Selnes, O. A., Miller, E. N., . . . McArthur, J. C. (1996). Psychomotor slowing in HIV infection: a predictor of dementia, AIDS and death. *J Neurovirology*, 2(6), 404-410.
- Saravolatz, L. D., Winslow, D. L., Collins, G., Hodges, J. S., Pettinelli, C., Stein, D. S., . . . Abrams, D. (1996). Zidovudine alone or in combination with didanosine or zalcitabine in HIV-infected patients with the acquired immunodeficiency syndrome or fewer than 200 CD4 cells per cubic millimeter. Investigators for the Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS. *N Engl J Med*, 335(15), 1099-1106. doi:10.1056/nejm199610103351503
- Sarnagadharan, M. G., Popovic, M., Bruch, L., Schupbach, J., & Gallo, R. C. (1984). Antibodies reactive with human T-lymphotropic retroviruses (HTLV-III) in the serum of patients with AIDS. *Science*, 224(4648), 506-508.
- Sauter, D., Schindler, M., Specht, A., Landford, W. N., Munch, J., Kim, K. A., . . . Kirchhoff, F. (2009). Tetherin-driven adaptation of Vpu and Nef function and the evolution of pandemic and nonpandemic HIV-1 strains. *Cell Host Microbe*, 6(5), 409-421. doi:10.1016/j.chom.2009.10.004
- Schneider, E., Whitmore, S., Glynn, K. M., Dominguez, K., Mitsch, A., & McKenna, M. T. (2008). Revised surveillance case definitions for HIV infection among adults, adolescents, and children aged <18 months and for HIV infection and AIDS among children aged 18 months to <13 years--United States, 2008. *MMWR Recomm Rep*, 57(Rr-10), 1-12.
- Scott, J. C., Woods, S. P., Vigil, O., Heaton, R. K., Schweinsburg, B. C., Ellis, R. J., . . . Marcotte, T. D. (2011). A neuropsychological investigation of multitasking in HIV infection: implications for everyday functioning. *Neuropsychology*, 25(4), 511-519. doi:10.1037/a0022491
- Sestak, K. (2005). Chronic diarrhea and AIDS: insights into studies with non-human primates. *Curr HIV Res*, 3(3), 199-205.

- Shinya Dohgu, & Banks, W. A. (2013). Brain pericytes increase the lipopolysaccharide-enhanced transcytosis of HIV-1 free virus across the in vitro blood–brain barrier evidence for cytokine-mediated pericyte-endothelial cell crosstalk.
- Siegel, F. P., Lopez, C., Hammer, G. S., Brown, A. E., Kornfeld, S. J., Gold, J., . . . et al. (1981). Severe acquired immunodeficiency in male homosexuals, manifested by chronic perianal ulcerative herpes simplex lesions. *N Engl J Med*, *305*(24), 1439-1444. doi:10.1056/nejm198112103052403
- Siegfried, N., Uthman, O. A., & Rutherford, G. W. (2010). Optimal time for initiation of antiretroviral therapy in asymptomatic, HIV-infected, treatment-naive adults. *Cochrane Database Syst Rev*(3), Cd008272. doi:10.1002/14651858.CD008272.pub2
- Simoni, J. M., Kurth, A. E., Pearson, C. R., Pantalone, D. W., Merrill, J. O., & Frick, P. A. (2006). Self-report measures of antiretroviral therapy adherence: A review with recommendations for HIV research and clinical management. *AIDS Behav*, *10*(3), 227-245. doi:10.1007/s10461-006-9078-6
- Singer, E. J., Valdes-Sueiras, M., Commins, D., & Levine, A. (2010). Neurologic presentations of AIDS. *Neurol Clin*, *28*(1), 253-275. doi:10.1016/j.ncl.2009.09.018
- Smith, R. L., de Boer, R., Brul, S., Budovskaya, Y., & van Spek, H. (2012). Premature and accelerated aging: HIV or HAART? *Front Genet*, *3*, 328. doi:10.3389/fgene.2012.00328
- Snow, A. L., Graham, D. P., Molinari, V. A., Orengo, C. A., Doody, R. S., Norris, M. P., & Kunik, M. E. (2005). Factors affecting deficit awareness in persons with dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord*, *20*(2-3), 133-139. doi:10.1159/000086945
- Souza, E. M. d., Buoniconti, C. S., Valim, F. C., & Moura, A. S. (2016). Risk factors for neurocognitive impairment in HIV-infected patients and comparison of different screening tools. *Dementia & Neuropsychologia*, *10*, 42-46.
- Stahl, R. E., Friedman-Kien, A., Dubin, R., Marmor, M., & Zolla-Pazner, S. (1982). Immunologic abnormalities in homosexual men. Relationship to Kaposi's sarcoma. *Am J Med*, *73*(2), 171-178.
- 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. *Arch Gen Psychiatry*, *48*(2), 131-138.
- Strand, O. A. (1982). Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) in homosexual men--a new public health concern. *NIPH Ann*, *5*(2), 41-49.
- Stroop, J. R. (1992). Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology: General*, *121*(1), 15-23. doi:10.1037/0096-3445.121.1.15
- Stuss, D. T. (2011). Functions of the frontal lobes: relation to executive functions. *J Int Neuropsychol Soc*, *17*(5), 759-765. doi:10.1017/s1355617711000695
- Thames, A. D., Becker, B. W., Marcotte, T. D., Hines, L. J., Foley, J. M., Ramezani, A., . . . Hinkin, C. H. (2011). Depression, cognition, and self-appraisal of functional abilities in HIV: an examination of subjective appraisal versus objective performance. *Clin Neuropsychol*, *25*(2), 224-243. doi:10.1080/13854046.2010.539577
- Thomas, S., Mayer, L., & Sperber, K. (2009). Mitochondria influence Fas expression in gp120-induced apoptosis of neuronal cells. *Int J Neurosci*, *119*(2), 157-165. doi:10.1080/00207450802335537

- Toglia, J., & Kirk, U. (2000). Understanding awareness deficits following brain injury. *NeuroRehabilitation, 15*(1), 57-70.
- Tombaugh, T. N. (2004). Trail Making Test A and B: normative data stratified by age and education. *Arch Clin Neuropsychol, 19*(2), 203-214. doi:10.1016/s0887-6177(03)00039-8
- Tozzi, V., Balestra, P., Bellagamba, R., Corpolongo, A., Salvatori, M. F., Visco-Comandini, U., . . . Narciso, P. (2007). Persistence of neuropsychologic deficits despite long-term highly active antiretroviral therapy in patients with HIV-related neurocognitive impairment: prevalence and risk factors. *J Acquir Immune Defic Syndr, 45*(2), 174-182. doi:10.1097/QAI.0b013e318042e1ee
- van Gorp, W. G., Satz, P., Hinkin, C., Selnes, O., Miller, E. N., McArthur, J., . . . Paz, D. (1991). Metacognition in HIV-1 seropositive asymptomatic individuals: self-ratings versus objective neuropsychological performance. Multicenter AIDS Cohort Study (MACS). *J Clin Exp Neuropsychol, 13*(5), 812-819. doi:10.1080/01688639108401091
- Vance, Ross, L. A., & Downs, C. A. (2008). Self-reported cognitive ability and global cognitive performance in adults with HIV. *J Neurosci Nurs, 40*(1), 6-13.
- Vance, D. E., & Robinson, F. P. (2004). Reconciling Successful Aging with HIV. *Journal of HIV/AIDS & Social Services, 3*(1), 59-78. doi:10.1300/J187v03n01_06
- Vigil, O., Posada, C., Woods, S. P., Atkinson, J. H., Heaton, R. K., Perry, W., . . . Letendre, S. L. (2008). Impairments in fine-motor coordination and speed of information processing predict declines in everyday functioning in hepatitis C infection. *J Clin Exp Neuropsychol, 30*(7), 805-815. doi:10.1080/13803390701802354
- Vogel, M., Schwarze-Zander, C., Wasmuth, J. C., Spengler, U., Sauerbruch, T., & Rockstroh, J. K. (2010). The treatment of patients with HIV. *Deutsches Ärzteblatt Int, 107*(28-29), 507-515; quiz 516. doi:10.3238/arztebl.2010.0507
- Volberding, P. A., Lagakos, S. W., Grimes, J. M., Stein, D. S., Balfour, H. H., Jr., Reichman, R. C., . . . et al. (1994). The duration of zidovudine benefit in persons with asymptomatic HIV infection. Prolonged evaluation of protocol 019 of the AIDS Clinical Trials Group. *Jama, 272*(6), 437-442.
- Walker, B. D. (2007). Elite control of HIV Infection: implications for vaccines and treatment. *Top HIV Med, 15*(4), 134-136.
- 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. *Am J Psychiatry, 148*(5), 641-643. doi:10.1176/ajp.148.5.641
- Wilson, I. B., Carter, A. E., & Berg, K. M. (2009). Improving the Self-Report of HIV Antiretroviral Medication Adherence: Is the Glass Half Full or Half Empty? *Curr HIV/AIDS Rep, 6*(4), 177-186.
- Woods, S. P., Moore, D. J., Weber, E., & Grant, I. (2009). Cognitive neuropsychology of HIV-associated neurocognitive disorders. *Neuropsychol Rev, 19*(2), 152-168. doi:10.1007/s11065-009-9102-5
- Worobey, M., Gemmel, M., Teuwen, D. E., Haselkorn, T., Kunstman, K., Bunce, M., . . . Wolinsky, S. M. (2008). Direct evidence of extensive diversity of HIV-1 in Kinshasa by 1960. *Nature, 455*(7213), 661-664. doi:http://www.nature.com/nature/journal/v455/n7213/supinfo/nature07390_S1.html

- Wulff, E. A., Wang, A. K., & Simpson, D. M. (2000). HIV-associated peripheral neuropathy: epidemiology, pathophysiology and treatment. *Drugs*, 59(6), 1251-1260.
- Wyatt, R., & Sodroski, J. (1998). The HIV-1 envelope glycoproteins: fusogens, antigens, and immunogens. *Science*, 280(5371), 1884-1888.
- Zhu, Korber, B. T., Nahmias, A. J., Hooper, E., Sharp, P. M., & Ho, D. D. (1998). An African HIV-1 sequence from 1959 and implications for the origin of the epidemic. *Nature*, 391(6667), 594-597. doi:10.1038/35400
- Zhu, P., Liu, J., Bess, J., Jr., Chertova, E., Lifson, J. D., Grise, H., . . . Roux, K. H. (2006). Distribution and three-dimensional structure of AIDS virus envelope spikes. *Nature*, 441(7095), 847-852. doi:10.1038/nature04817
- Zipursky, A. R., Gogolishvili, D., Rueda, S., Brunetta, J., Carvalhal, A., McCombe, J. A., . . . Rourke, S. B. (2013). Evaluation of brief screening tools for neurocognitive impairment in HIV/AIDS: a systematic review of the literature. *Aids*, 27(15), 2385-2401. doi:10.1097/QAD.0b013e328363bf56
- Zou, Y. R., Kottmann, A. H., Kuroda, M., Taniuchi, I., & Littman, D. R. (1998). Function of the chemokine receptor CXCR4 in haematopoiesis and in cerebellar development. *Nature*, 393(6685), 595-599. doi:10.1038/31269

Danksagung

Zu allergrößtem Dank bin ich Frau Professor Dr. med. Gabriele Arendt verpflichtet. Ich möchte ihr für die Bereitstellung des interessanten Themas und die Möglichkeit der Promotion unter ihrer Leitung in der Neurologischen Klinik des Universitätsklinikums Düsseldorf danken.

Ein besonderer Dank gilt meinen wundervollen Eltern, die mich schon mein ganzes Leben liebevoll begleitet haben und mich auf meinem Weg durch das Studium so gut unterstützt haben. Ohne sie stünde ich heute nicht da, wo ich jetzt stehe.

Auch meinen zwei einzigartigen Geschwistern möchte ich für ihre Unterstützung und den zuverlässigen Zusammenhalt in unserer Familie danken.

Besonders möchte ich nicht zuletzt meiner Freundin Jasmin danken, die so viel Verständnis für alle Entbehrungen der letzten Jahre aufbringen konnte und mich jederzeit so liebevoll unterstützt hat.

Zuletzt danke ich meinem gesamten Freundeskreis, der mir oft so tatkräftig zur Seite gestanden hat.