

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

**Kann die Liquorgängigkeit antiretroviraler  
Medikamentenregime die Entwicklung  
motorischer Defizite bei HIV-positiven  
Patienten positiv beeinflussen?**

Dissertation

zur Erlangung des Grades Doktor der Medizin

der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität  
Düsseldorf

vorgelegt von

Daria Vogt

2019

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

gez.:

Dekan: Prof. Dr. Klöcker

Erstgutachterin: Prof. Dr. Arendt

Zweitgutachter: Prof. Dr. Fenk

## Zusammenfassung

Im Rahmen einer Infektion mit dem HI-Virus kommt es im Verlauf häufig zum Auftreten neuropsychologischer Defizite. Diese durch eine verbesserte antiretrovirale Therapie (antiretrovirale Kombinationstherapie = *combination antiretroviral treatment* = cART) zu verhindern, ist durch Erfolge der systemischen Behandlung in den letzten Jahren immer mehr in den Fokus der Forschung gerückt. Inwieweit die Liquorgängigkeit der Medikamente das Auftreten neuropsychologischer Defizite verhindern kann, wird in internationalen Studien sehr kontrovers diskutiert.

Ziel der vorliegenden Arbeit war zu untersuchen, ob eine höhere Liquorgängigkeit antiretroviraler Medikamente zu besseren Ergebnissen in motorischen Tests und damit zu einer optimierten Therapie im zentralen Nervensystems (ZNS) führt. Die Daten von 4461 Patienten wurden dazu aus der Datenbank der neurologischen HIV-Ambulanz extrahiert. Zur Bestimmung der Liquorgängigkeit wurde der *central nervous system penetration effectiveness score* (CPE-Score) nach Scott Letendre (Letendre et al., 2008 und 2010) verwendet. Ein Score-Wert über 7 wurde entsprechend der internationalen Literatur als „ZNS-effektiv“ gewertet. Die Patienten wurden alle elektrophysiologisch (Motoriktests) untersucht und die vier Items „Kontraktionszeit, Reaktionszeit, schnelle, alternierende Zeigefingerbewegungen = *Most Rapid Alternating Index Finger Movements* = MRAM und Tremor-Peak-Frequenz“ für beide Hände getrennt ermittelt. Es zeigte sich unabhängig von der Höhe des CPE-Scores eine Zunahme pathologischer Motoriktests im zeitlichen Verlauf. Patienten mit einem CPE-Score  $\leq 7$  zeigten vom Anbeginn bessere Ergebnisse in der motorischen Testung. Allerdings verschlechterten sie sich signifikant häufiger als Patienten mit einem CPE-Score  $>7$ . Patienten, die mit einem hohen CPE-Score behandelt wurden waren älter und länger HIV-positiv. Es zeigte sich im Verlauf der Erkrankung, dass ein fortschreitender Abbau der motorischen Fähigkeiten durch eine Therapie mit hohem CPE-Score verlangsamt werden kann. Zusammenfassend konnte in dieser Arbeit gezeigt werden, dass ein Zusammenhang zwischen einem hohen CPE-Score und dem Erhalt motorischer Leistungen HIV-positiver Patienten besteht. Diese Ergebnisse müssen nun prospektiv überprüft werden. Künftig sollte eine Strategie entwickelt werden, die mit der HIV-Erkrankung assoziierte neurologische Defizite minimiert.

## **Summary**

Neuropsychological deficits are even nowadays a frequent complication of HIV-infection. Also modern antiretroviral therapy (combination antiretroviral treatment = cART) is unable to prevent neurocognitive decline in about 45% of all patients. But an important question is whether cART optimization (treatment start or good cerebrospinal fluid (CSF) penetration capacity) could improve this situation. Especially the influence of the single antiretroviral drugs` CSF penetration capacity (determined according to Letendre et al., 2008 ad 2010) is controversially discussed in the international literature.

Thus, the aim of this doctoral thesis was to examine whether antiretroviral combinations with a high CSF penetration capacity can successfully improve motor performance - a sensitive parameter for cerebral dysfunction in HIV-positive patients.

Data of 4461 patients from the Neuro-AIDS outpatient department/department of Neurology/University Hospital of Duesseldorf, Medical Faculty, have been selected from the local database over one and a half decade. Central nervous system penetration effectiveness (CPE) was scored for cART of all patients; a score > 7 was considered to be "CNS"-effective. Motor performance of the patients (tremor peak frequency, frequency of most rapid alternating index finger movements, reaction = RT and contraction = CT times) was analysed for both hands and correlated with the CPE-score results.

Independent from the CPE-scores there was a rise in pathological motor performance in the majority of the patients over time. Primarily, patients with low CPE-scores even revealed better motor results than the individuals with high score combinations, but declined significantly faster over time. Patients initially treated with "high score" combinations were older and had longer periods of HIV-positivity than those with "low score" start combinations. Obviously, motor decline can be slowed by a cART with a high CPE-score.

In conclusion, a correlation between preserved motor performance and high CPE-score antiretroviral combinations could be shown. The results must now be tested prospectively.

## Abkürzungen

<b>AIDS</b>	<i>Acquired Immune Deficiency Syndrome</i>	<b>MSM</b>	<i>Men who have sex with men</i>
<b>ART</b>	Antiretrovirale Therapie	<b>NNRTI</b>	nicht-nukleosidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren
<b>AZT</b>	Azidothymidin	<b>NRTI</b>	Nukleosidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren
<b>cART</b>	<i>combination antiretroviral treatment</i> (antiretrovirale Kombinationstherapie)	<b>n.s.</b>	nicht signifikant
<b>CDC</b>	<i>centers for disease control and prevention</i>	<b>PI</b>	Proteaseninhibitoren
<b>CPE</b>	<i>central nervous system penetration effectiveness</i>	<b>PNP</b>	Periphere Polyneuropathie
<b>CROI</b>	<i>conference on retroviruses and opportunistic infections</i>	<b>PNS</b>	peripheres Nervensystem
<b>CT</b>	<i>contraction time</i> (Kontraktionszeit)	<b>RNS</b>	Ribonukleinsäure
<b>DNS</b>	Desoxyribonukleinsäure	<b>RT</b>	<i>reaction time</i> (Reaktionszeit)
<b>HAART</b>	<i>highly active antiretroviral therapy</i>	<b>TPF</b>	Tremor-Peak-Frequenz
<b>HIV</b>	Humanes Immundefizienz-Virus (human <i>immunodeficiency virus</i> )	<b>UNAIDS</b>	Projekt der Vereinten Nationen zur Koordination des Kampfes gegen HIV/AIDS weltweit
<b>LAV</b>	Lymphadenopathie-assoziiertes Virus	<b>ZNS</b>	Zentralesnervensystem
<b>MRAM</b>	<i>Most Rapid Alternating Movements</i>		

<b>1. EINLEITUNG</b> .....	1
1.1. HINTERGRUND .....	1
1.2. DIE SITUATION IN DEUTSCHLAND UND WELTWEIT .....	3
1.3. DAS HI-VIRUS UND SEINE AUSWIRKUNGEN AUF DAS ZENTRALE NERVENSYSTEM (ZNS).....	5
1.4. ANTIRETROVIRALE THERAPIE IM ZNS .....	6
1.5. FRAGESTELLUNG.....	7
<b>2. MATERIAL UND METHODEN</b> .....	9
2.1. STUDIENPOPULATION:.....	9
2.2. ELEKTROPHYSIOLOGISCHE-MOTORISCHE TESTBATTERIE .....	9
2.2.1. <i>Tremor-Peak-Frequenz (TPF)</i> .....	10
2.2.2. <i>Most Rapid Alternating Movements = schnellstmögliche alternierende Zeigefingerbewegungen (MRAM)</i> .....	11
2.2.3. <i>Kontraktionszeit (CT) &amp; Reaktionszeit (RT)</i> .....	11
2.3. CNS-PENETRATION-EFFECTIVENESS-SCORE.....	12
2.4. STATISTISCHE ANALYSE.....	13
<b>3. ERGEBNISSE</b> .....	14
3.1. EPIDEMIOLOGIE .....	15
3.2. ANTIRETROVIRALE THERAPIE & CPE .....	17
3.2.1. <i>Verteilung des CPE- Score</i> .....	17
3.2.2. <i>Starttherapie und motorische Ausgangssituation</i> .....	18
3.2.3. <i>CPE-Score &amp; motorische Ergebnisse im Verlauf über 5 Jahre</i> .....	20
3.2.4. <i>Zeitliche Entwicklung der Motorik relativ zum Therapiebeginn</i> .....	23
3.3. EINFLUSSGRÖßEN UND SURROGATMARKER DER HIV-ERKRANKUNG .....	26
3.4. MOTORIK UND SURROGATMARKER .....	28
3.5. ZUSAMMENFASSUNG.....	31
<b>4. DISKUSSION</b> .....	32
4.1. MOTORIK + CPE-SCORE.....	32
4.2. MOTORIK + HIV ERKANKUNGSPARAMETER.....	34
4.3. STARTTHERAPIE + MOTORIK .....	35
4.4. FAZIT.....	38
<b>5. LITERATURVERZEICHNIS</b> .....	39
<b>6. DANKSAGUNG</b> .....	52

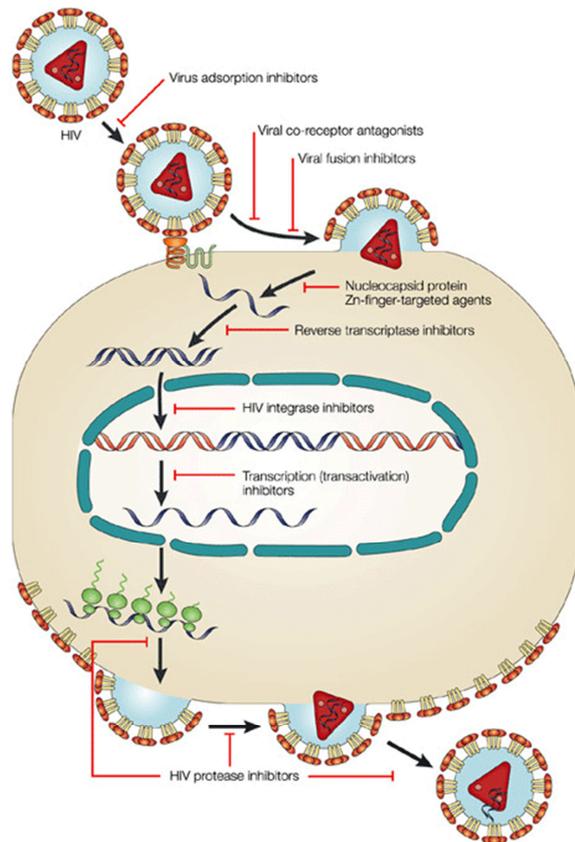
## **1. Einleitung**

### **1.1. Hintergrund**

Vor fast vier Jahrzehnten - im Dezember 1981- wurden mehrere Fälle von vormals gesunden jungen, homosexuellen Männern mit einer bis dahin unbekanntem Immunabwehrschwäche publiziert (Gottlieb M.S. et al., 1981; Masur H. et al. 1981). Zu diesem Zeitpunkt war weder klar, welche Folgen diese Entdeckung nach sich ziehen würde noch wie viel intensive Forschung in die Erkrankung investiert werden oder wie viel Geld und welchen großen Einfluss sie auf alle Bereiche des Zusammenlebens weltweit haben würde. Die Erkrankung, *acquired immune deficiency syndrome* (AIDS) ist ein erworbenes Immundefizienz-Syndrom, ausgelöst durch ein Retrovirus, das 1983 von Luc Montagnier und seinen Mitarbeitern (Barré-Sinoussi et al., 1983) und kurze Zeit später von Roberto Gallo identifiziert wurde. Erst 1986 erhielt das zuvor Lymphadenopathie-assoziiertes Virus (LAV) *oder human T-lymphotrophic virus type III* (HTLV III) genannte Retrovirus den Namen, den wir heute verwenden: *human immunodeficiency virus* (HIV). Seit dieser Zeit wurde in der AIDS-Forschung viel geleistet. Fehlte es zu Beginn noch an effektiven Therapiekonzepten gegen den HI-Virus, so konnten in der Folgezeit erste Erfolge durch neue Therapien verzeichnet werden auch wenn immer wieder Rückschläge hingenommen werden mussten. Mit der Einführung des Nukleosidanalogon(NRTI) Zidovudin (AZT, Retrovir®)im Jahr 1986 hatte man ein erstes Medikament zur Verfügung, das gegen das HI-Virus wirksam war (Furman P.A. et al., 1986) und ein Instrument, um die vorher unumgängliche Progression zu dem Vollbild „AIDS“ zu verhindern. Doch die anfängliche Euphorie wurde schnell gebremst, da sich das Virus durch seine schnelle Replikation und hohe Spontanmutationsrate als sehr anpassungsfähig erwies (Perelson et al., 1996). Des Weiteren wurde deutlich, dass bei Patienten, die mit den neuen Therapieregimen behandelt wurden, unerwünschte Wirkungen auftraten. So entwickelten Patienten unter der Therapie mit AZT

zahlreiche Nebenwirkungen wie toxische Knochenmarkssuppression, Übelkeit, Kopfschmerzen, Myalgien und Schlaflosigkeit (Richman et al., 1987). Um die Therapie zu verbessern, forschte man daher weiter an alternativen Wirkstoffen. Weitere NRTIs wurden zwischen den Jahren 1991 und 1994 neu auf den Markt gebracht, aber die Ergebnisse der Monotherapie waren weiter unbefriedigend. Eine neue Richtung bekam die HIV-Therapie 1996, als gezeigt werden konnte, dass eine Kombinationstherapie aus verschiedenen antiretroviralen Medikamenten weitaus effektiver ist als die bis dahin übliche Monotherapie (Hammer et al., 1996; DELTA, 1996). Damit wurde die HAART (*highly active antiretroviral therapy*) zum Therapiestandard. In schneller zeitlicher Abfolge wurden neue Medikamente entwickelt und weitere Medikamentengruppen wie die Nicht-nukleosidalen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI) und die Proteaseinhibitoren (PI) in die Therapie eingeführt. Die Erfolge dieser Therapie sprachen für sich. So sank die AIDS-Inzidenz in Europa von 30,7/100 Patienten im Jahr 1994 auf 2,5/100 Patienten im Jahr 1998, da man das Virus nun zum größten Teil an seiner Replikation hindern, wenngleich immer noch nicht vollständig eradizieren konnte. Auch in den letzten zehn Jahren wurde weiterhin versucht neu gewonnene Erkenntnisse über das HI-Virus für die Optimierung der HIV Therapie zu nutzen. So sind zu den klassischen Medikamenten noch die Integrase-Inhibitoren (Reynes J. et al., 2011) und die Chemokin-5-Rezeptor-Antagonisten hinzugekommen und werden mit unterschiedlichen Ergebnissen auf ihre Einsatzmöglichkeiten und Wirksamkeit getestet (Cooper D. et al., 2010; Yeni P. et al., 2009). Die verschiedenen Zielstrukturen der antiretroviralen Therapie sind in Abb. 1 dargestellt. Mit jeder beantworteten Frage zur Therapie wurden weitere aufgeworfen. Innerhalb der über 30-jährigen Forschung ist es zwar gelungen, Menschen mit einer HIV- Erkrankung eine annähernd normale Lebenserwartung zu ermöglichen (Lohse N. et al., 2007; Harrison et al., 2010), aber dennoch ist das Ziel „Heilung“ immer noch nicht realisiert. Daher ist es ein anhaltendes Anliegen der Forschung die Therapie zu

optimieren und so eine Verbesserung der Lebensqualität und -quantität für HIV-positive Patienten zu erreichen.



Nature Reviews | Microbiology

Abb.1: Zielstrukturen der antiretroviralen Medikamente

## 1.2. Die Situation in Deutschland und weltweit

Die Daten der WHO zur HIV-Erkrankung aus dem Jahr 2015 zeigen, dass weltweit 36,7 Millionen (34 – 39,8 Mio.) Menschen, davon 2,3 Mio. (2,9 – 3,5 Mio.) Kinder unter 15 Jahre mit dem HI-Virus infiziert sind. Obwohl die Zahl der Neuinfektionen seit Ende der 1990er Jahre immer weiter sinkt, haben sich im Jahr 2015 weltweit 2,1 Mio. (1,9 - 2,4 Mio.) Menschen neu infiziert. Die Zahl der an AIDS verstorbenen Patienten nimmt dank der antiretroviralen Therapie weiter ab. Im Jahr 2015 sind

trotzdem 1,1 Mio. (940 000 - 1,3 Mio.) Menschen an der HIV-Infektion gestorben. Die Zahlen verdeutlichen die Dimensionen dieser Erkrankung. HIV ist ein globales Problem, das verschiedene Regionen der Welt unterschiedlich stark betrifft. Am meisten betroffen ist immer noch der afrikanische Kontinent mit 25,5 Mio. (23 – 28,4 Mio.) HIV-positiven Menschen. Aber es sind auch auf diesem Kontinent Verbesserungen zu verzeichnen, denn laut Jahresbericht 2016 von UNAIDS ist von 2010 auf 2015 die Inzidenz der HIV-Infektion in Ost- und Südafrika mit 40.000 weniger Neuerkrankten um 4% gesunken. Ein entgegengesetzter Trend ist in Osteuropa und Zentralasien zu beobachten. Dort stieg die Inzidenz seit dem Jahr 2010 um fast 60% an. Dies ist vor allem auf intravenösen Drogenkonsum und Prostitution zurückzuführen. Dabei ist die Inzidenz der HIV-Infektion bei Kunden von Prostituierten deutlich höher als bei den Prostituierten selbst (33% vs. 6%). In Bezug auf die Versorgung mit antiretroviralen Medikamenten gibt es weltweit deutliche regionale Unterschiede. Doch auch hier zeigen sich Fortschritte. In Ost- und Südafrika hat sich die Anzahl der Patienten, die eine antiretrovirale Therapie erhalten seit 2010 mehr als verdoppelt. Der Erfolg dieser Entwicklung ist an den seit 2010 um 36% rückläufigen AIDS- Totenzahlen ablesbar. 2015 erhielten weltweit 10,3 Millionen Menschen eine antiretrovirale Therapie.

Laut Robert-Koch-Institut sind in Deutschland sind Ende 2015 insgesamt 84.700 (78.300 – 91.100) Menschen mit dem Virus infiziert. Davon haben sich 3.200 (3.000 – 3.400) im Jahr 2015 neu angesteckt. 460 (440 - 480) Menschen sind im genannten Zeitraum an den Folgen der Infektion in Deutschland verstorben. Geschätzt erhalten von den fast 85.000 HIV-positiven Menschen 60.700 (71,7 %) eine antiretrovirale Therapie (RKI 2015).

## 1.3. Das HI-Virus und seine Auswirkungen auf das zentrale Nervensystem (ZNS)

Um die Auswirkungen des HI-Virus auf das ZNS aufzuzeigen, werden im Folgenden wichtige Erkenntnisse dargelegt, die die Grundlage des weiteren Verständnisses bilden. Bei dem HI-Virus handelt sich um ein Retrovirus, das mit Hilfe des Enzyms „Reverse Transkriptase“ seine RNS in DNS umschreibt und so die Möglichkeit hat, menschliche T-Zellen zu befallen und diese im Verlauf der Erkrankung zu zerstören. Dadurch fehlt dem Körper die zelluläre Immunität und es kommt zu opportunistischen Infektionen, wie Pneumocystis jirovecii- Pneumonien, Infektionen mit Pilzen oder atypischen Mykobakterien und verschiedenen Viren, die das klinische Vollbild „AIDS“ kennzeichnen. Eine erfolgreiche Impfung gegen das Virus konnte bisher nicht entwickelt werden, da es die Fähigkeit besitzt, die Zielstrukturen auf seiner Hülle zu verändern. Eingeteilt werden die Erkrankungsstadien mit Hilfe der CDC-Klassifikation:

Tabelle 1: CDC-Klassifikation (1993)

Laborparameter	Klinische Parameter		
CD 4+ Lymphozyten	A Asymptomatisch	B Symptome	C AIDS definierende Symptome
≥ 500/μl	A1	B1	C1
200 – 499/μl	A2	B2	C2
< 200μl	A3	B3	C3

Wie bei allen Retroviren handelt es sich auch bei HIV um ein neurotropes Virus, das bereits während der Primärinfektion über die Blut-Hirn-Schranke ins ZNS eindringt und fähig ist, sich dort zu replizieren (Gray F. et al., 1996). Da die Virusreplikation in diesem Kompartiment autonom verläuft, bildet das ZNS ein Reservoir für das

Virus. So ist es möglich, dass die Höhe der Viruslast im peripheren Blut und im ZNS nicht identisch ist (Garcia, F. et al., 1999). Schon zu Beginn der Forschung fiel auf, dass die Manifestationen der HIV-Infektion im ZNS vielfältig sind. Sie können die kognitiven, motorischen und auch die emotionalen Fähigkeiten des Patienten betreffen und treten meist als progrediente Demenz mit Einschränkungen der extrapyramidalen Motorik und auch pyramidalen Funktionen auf (Perry, S. et al., 1987). Außerdem wurde beobachtet, dass bei klinisch noch asymptomatischen Patienten ohne mentale Beeinträchtigungen bereits eine verlangsamte Feinmotorik vorliegt (Arendt et al., 1989, 1990). Mit Hilfe amerikanischer (Sacktor et al., 1996) und europäischer (Arendt et al., 1994) Studien konnte unabhängig voneinander gezeigt werden, dass durch die Quantifizierung motorischer Störungen eine Vorhersage zu späteren AIDS- Manifestationen, der HIV-assoziierten Demenz sowie zum Tod des Patienten möglich ist.

### **1.4. Antiretrovirale Therapie im ZNS**

Cinque und Mitarbeiter fanden 1998 heraus, dass ein Zusammenhang zwischen der Menge der HIV-RNS im Liquor und dem Auftreten neurologischer Symptome besteht. Die Konsequenz aus dieser Erkenntnis ist, dass eine HAART nötig ist, die nicht nur die Virusreplikation im Blut hemmt, sondern diese auch im ZNS erfolgreich unterbindet und damit das Auftreten bzw. Fortschreiten neurologischer Symptome verhindert. Einige Studien konnten im Tiermodell und auch bei Menschen zeigen, dass der Einsatz von HAART in einem frühen Krankheitsstadium mit einem besseren neurologischen „Outcome“ verbunden ist (Tozzi et al., 2007; Marcondes et al., 2009) und damit neuroprotektive Eigenschaften besitzt. 2002 wurde von Antinori et al. der Nachweis erbracht, dass die HAART erfolgreich die Replikation von HIV im ZNS unterbinden kann, aber nicht alle antiretroviralen Medikamente in gleichem Maße dazu geeignet sind. Die These, dass die Liquorgängigkeit antiretroviraler Medikamente Auswirkungen auf den Erfolg der Therapie hat, wurde in verschiedenen Studien aufgegriffen. Die Ergebnisse waren widersprüchlich

(Cysique et al. 2004; Letendre et al. 2004). Eine Studie, die 2006 auf der *Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI)* von Scott Letendre vorgestellt wurde, zeigte einen Zusammenhang zwischen der unterschiedlichen Liquorgängigkeit antiretroviraler Substanzen und der Supprimierung der Viruslast im Liquor. Um die Liquorgängigkeit jedes Medikaments festlegen zu können, entwickelte er 2008 ein Score-System, welches die pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Eigenschaften der Wirkstoffe sowie klinische Daten berücksichtigte. Dieser Score wurde im Jahr 2010 erneut anhand größerer Patientenzahlen und neuer Substanzen überarbeitet, so dass die antiretroviralen Medikamente anhand ihrer Liquorgängigkeit Punkten von 1-4 zugeordnet sind (Abb.2).

	Weit überdurchschnittlich(4)	Überdurchschnittlich (3)	Durchschnittlich (2)	Unterdurchschnittlich (1)
NRTIs	Zidovudin	Abacavir Emtricitabin	Didanosin Lamivudin Stavudin	Tenofovir Zalcitabin
NNRTIs	Nevirapin	Delavirdin Efavirenz	Etraviri	
PIs	Indinavir-r	Darunavir-r Fosamprenavir-r Indinavir Lopinavir-r	Atazanavir Atazanavir-r Fosamprenavir	Nelfinavir Ritonavir Saquinavir Saquinavir-r Tipranavir-r
Entry/Fusions- Inhibitoren		Maraviroc		Enfuvirtide
Integrase- Inhibitoren		Raltegravir		

Abb.2: CPE-Score Stand 2010

Dieser Score gab den Anstoß für die Fragestellung, mit der sich die vorliegende Arbeit auseinandersetzt.

## 1.5. Fragestellung

Ziel der vorliegenden Arbeit ist zu untersuchen, ob eine höhere Liquorgängigkeit der antiretroviralen Medikamente zu besseren Ergebnissen in motorischen Tests und damit zu einer verbesserten Therapie gegen das HI-Virus im ZNS führt. Autoren internationaler Studien sind sich einig, dass antiretrovirale Kombinationen mit guter Liquorgängigkeit die Viruslast in diesem Kompartiment effektiver senken als solche

mit schlechter Penetrationsfähigkeit. Bezüglich einer Verhinder- und/-oder Besserung neuropsychologischer Defizite sind die Studienergebnisse widersprüchlich, wobei bisherige internationale Studien (Marra et al., 2009; Kahouadji et al., 2013; Vassallo et al., 2014, Smurzynsik et al., 2011) entweder nur kurze Zeitspannen oder weniger Patienten überblicken. Deswegen werden in der vorliegenden Arbeit retrospektiv Daten von fast 4.500 Patienten aus über 20 Jahren ausgewertet.

## **2. Material und Methoden**

### **2.1. Studienpopulation:**

Ausgangsdaten für die Studienpopulation war die Datenbank der neurologischen HIV-Ambulanz der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf. In dieser werden seit 1987 HIV-positive Patienten erfasst und regelmäßig nachuntersucht. Die Grundlage für die Studie wurde mit dem Ethikvotum im Jahr 2004 mit den Studiennr. 2480 und 2795 gelegt. Diese beiden Studien wurden 2011 dann in die Kohortenstudie mit der Ethikvotumnummer 3666 überführt. Die in dieser Arbeit verwendeten Daten beziehen sich auf den Zeitraum vom 01.01.1996 bis zum 30.06.2016, da die HAART-Therapie erst ab 1996 etabliert wurde. Alle Patienten wurden klinisch-neurologisch, neuropsychologisch und elektrophysiologisch untersucht. Um eingeschlossen zu werden, mussten die Patienten alle Tests mindestens 2 Mal ausgeführt haben. Die damit ausgewählte Population bestand aus 4.461 Patienten. Dabei kann ein Patient mehrere Fälle generieren, da er über die Jahre, wenn er regelmäßig zu den Kontrollen erschien, mehrfach erfasst wird. Somit wurden 14199 Fälle generiert.

### **2.2. Elektrophysiologische-motorische Testbatterie**

Durch die elektrophysiologische Testbatterie lassen sich verschiedene Aspekte der Feinmotorik getrennt untersuchen. Veränderungen treten bei Erkrankungen auf, die sich vor allem durch Störungen der Basalganglienschleife manifestieren wie Morbus Parkinson (Hefter H. et al., 1989), Chorea Huntington (Hefter H. et al., 1987), Morbus Wilson (Hefter H. et al., 1993) oder auch der HIV-Infektion des ZNS (Arendt et al., 1990; Arendt et al., 1992).

Bei der Testung wird der Umstand genutzt, dass der Zeigefinger eine geringe Masse hat und so der Kraftverlauf das Zusammenwirken der Muskelgruppen relativ exakt wiedergibt. Zusätzlich sind die Finger aufgrund ihrer komplexen Steuerung sowohl

sensibel als auch motorisch im Gehirn sehr breit repräsentiert. Durch diese biomechanischen Voraussetzungen haben die Tests eine hohe Sensitivität. Die Testbatterie wurde im Jahr 1994 durch von Giesen und Kollegen an einer Normalpopulation mit  $n= 98$  gesunden Probanden standardisiert.

Bei der Messung wurden vier im nachfolgenden dargestellten Parameter erfasst, die bei den oben angegebenen Erkrankungen unterschiedlich stark betroffen sind.

Die Bestimmung der vier Parameter erfolgt bei den HIV-positiven Patienten jährlich um Veränderungen der Feinmotorik und motorische Defizite frühzeitig erfassen zu können. Jeder der unten genannten Tests wird pro Termin einmal durchgeführt. Dadurch können Lerneffekte ausgeschlossen werden.

### **2.2.1. Tremor-Peak-Frequenz (TPF)**

Um eine posturale Tremoranalyse der Hände durchführen zu können, wurde ein Leichtgewicht-Akzelerometer (PCB 308 B) zuerst auf dem Nagel des rechten und danach auf dem des linken Zeigefingers befestigt. Dann wurde der Patient aufgefordert, beide Arme auszustrecken und in Pronation mit gestreckten Fingern für 25s möglichst ruhig zu halten. Die anschließende Spektralanalyse wurde „offline“ durchgeführt. Dabei wurde die Frequenz des dominanten Peaks des mittleren Spektrums als Tremor-Peak-Frequenz (TPF) festgelegt. Zur Auswertung wurde der Zeitraum in acht gleich lange, einander nicht überlappende Segmente eingeteilt. Diese Segmente wurden dann jeweils einzeln mit einer automatisierten Fourier-Transformation (Spike 2 Software, Science Products GmbH, Frankfurt a. M.) ausgewertet. Aus diesen acht Frequenzspektren wurde durch Mittelung die dominierende Frequenz bestimmt, die Tremor-Peak-Frequenz (Hefter H. et al., 1987b).

### **2.2.2. Most Rapid Alternating Movements = schnellstmögliche alternierende Zeigefingerbewegungen (MRAM)**

Zur Messung der schnellstmöglichen alternierenden Zeigefingerbewegungen wurde der Signalverstärker um den Faktor 100 im Vergleich zur Tremoranalyse reduziert. Es wurde weiter das gleiche Akzelerometer verwendet. Der Patient wurde angewiesen, seinen Unterarm auf dem Tisch abzulegen und mit der freien Hand das Handgelenk der zu untersuchenden Hand zu fixieren, den Zeigefinger auszustrecken, die Finger III-V zu flektieren und auf das Zeichen des Untersuchers den Zeigefinger über 34s lang immer wieder im Grundgelenk zu beugen und zu strecken. Die Maximalfrequenz erreichte der Patient meist schon in den ersten Sekunden. Zur Analyse wurde das Aufzeichnungsintervall -analog zur Tremoranalyse- in 16 sich nicht überlappenden Segmenten unterteilt und spektralanalysiert. Für jedes dieser so erzeugten Segmente wurde die vorherrschende Frequenz ermittelt und der größte dieser Peaks als Maximalfrequenz der alternierenden Zeigefingerbewegung gewertet.

### **2.2.3. Kontraktionszeit (CT) & Reaktionszeit (RT)**

Die Kontraktionszeit ist der sensitivste Parameter in der Erfassung der HIV-assozierten zerebralen Frühveränderungen (Arendt et al. 1992 a, 1994 a). Außerdem lässt sich die Kontraktionszeit auch durch Verlaufsmessungen als Instrument zur Dokumentation des Therapieerfolgs heranziehen.

Zur Bestimmung der schnellstmöglichen isometrischen Zeigefingerextensionen wurde der Patient aufgefordert, erst seinen rechten und dann seinen linken Zeigefinger bis zum Fingermittelgelenk in einen Ring zu stecken. Der Durchmesser des Ringes wurde dann so verringert, dass der Ring den Finger fixierte. Nun wurde der Ring mit einem bidirektionalen Kraftaufnehmer verbunden. Die Messung startete, sobald dem Patient über Kopfhörer in festgelegten Abständen ein 50 ms langer Ton vorgespielt wurde. Die Messung dauerte insgesamt eine Minute. Sobald

der Patient den Ton hörte, sollte er mit dem im Ring fixierten Finger schnellstmöglich eine Extensionsbewegung ausführen. Das dabei entstehende Signal wurde mit einer Frequenz von 1kHz über eine Sekunde aufgezeichnet. Aus den so generierten Kurven konnte die Reaktionszeit (RT) als Zeitintervall zwischen akustischem Signal und Beginn der Kontraktion und die Kontraktionszeit (CT) als Zeitintervall zwischen Beginn der Kontraktion und deren Maximum bestimmt werden. Die Normwerte für die motorischen Tests sind in Tabelle 2 ersichtlich.

Tabelle 2: Normwerte der motorischen Tests

	Rechts	Links
TPF (Hz)	9,5± 2,2	9,4± 2,1
MRAM (Hz)	6,5± 1,1	5,6± 0,9
RT (ms)	146,9± 25,0	147,4± 25,9
CT (ms)	115,4± 20,0	119,6± 22,1

### 2.3. CNS-Penetration-Effectiveness-Score

Bei dem *CNS-Penetration-Effectiveness Score* (im folgendem CPE-Score abgekürzt) handelt es sich um einen Index, der von der kalifornischen Arbeitsgruppe um Scott Letendre für die verschiedenen antiretroviralen Medikamente, die in der HIV-Therapie eingesetzt werden, entwickelt wurde. Dabei wurden die Medikamente aufgrund ihrer unterschiedlich stark ausgeprägten Fähigkeit, in das zentrale Nervensystem eindringen zu können, zunächst in drei Gruppen (0; 0,5;1) (Letendre S. et al., 2008) und in der überarbeiteten Version in vier Gruppen (1-4) eingeteilt (Letendre S. et al., 2010).

Für jeden Fall wurde aus den einzelnen Scorewerten der Medikamente ein Gesamtscore für die Kombination addiert. Die so ermittelten „CPE-Scores“ umfassen eine Spanne von 1 bis 20 Punkten. Um weitere Analysen mit diesen Werten durchführen zu können, wurden sie anschließend in zwei verschiedene

Gruppen zusammengefasst: niedriger CPE-Score  $\leq 7$  und hoher CPE-Score  $>7$ . Eine „ZNS-effektive“ Therapie sollte mindestens einen Wert von 7 erreichen. Eine dritte Gruppe „kein CPE“ wurde eingeführt, um therapienaive Patienten abbilden zu können.

Tabelle 3: Verteilung der Fälle auf die drei CPE-Score Gruppen; n(F)= Anzahl der Fälle

	n
Keine Therapie	2854
CPE $\leq 7$	6099
CPE $> 7$	5246
n(F)	14199

### 2.4. Statistische Analyse

Die statistische Auswertung wurde mit dem Programm SPSS 20 durchgeführt. Beschreibende Statistiken beruhen auf den Daten aus dem Ausgangskollektiv. Es wurden ein- und multifaktorielle Varianzanalysen erstellt. Die Mittelwertvergleiche werden einem Signifikanztest unterzogen. Dabei werden die p-Werte von  $< 0,05$  mittels einer ANOVA (Varianzanalyse) getestet. Ein p-Wert von  $<0,05$  als signifikant bzw. von  $<0,001$  als hoch signifikant gewertet. Außerdem wurde eine Regressionsanalyse mit den Motoriktests als abhängige Variabel durchgeführt um den Einfluss der Surrogatmarker bestimmen zu können.

## **3. Ergebnisse**

Der Ergebnissteil gliedert sich in vier große Abschnitte.

Zuerst werden unter dem Punkt Epidemiologie wichtige Merkmale der Population dargestellt.

Dann folgt die Vorstellung der motorischen Testergebnisse im Kontext der unterschiedlichen CPE- Scoregruppen, zuerst bezogen auf die Start-, dann auch auf die Gesamttherapie. Auch werden die Veränderungen im zeitlichen Verlauf dargestellt. In diesem Zusammenhang wird im Weiteren noch auf die Entwicklung der motorischen Testergebnisse in Relation zum Therapiebeginn eingegangen.

Anschließend werden der Einfluss wichtiger Parameter der HIV-Erkrankung auf die motorischen Ergebnisse sowie ihr Verhältnis zu den CPE-Scoregruppen untersucht.

Der letzte Teil beschäftigt sich mit den zuvor vorgestellten Surrogat-Parametern und deren Auswirkungen auf die Motorik.

## 3.1. Epidemiologie

Die Durchschnittswerte der wichtigsten Populationsmerkmale sind aus Tabelle 4 ersichtlich.

Tabelle 4: **Kenndaten der Population**

		keine Therapie		CPE ≤ 7		CPE >7	
<b>Patienten</b>	n	<b>1586</b>		<b>1534</b>		<b>1341</b>	
<b>Geschlecht</b>							
männlich	/% n/% n/%	1268	80,87	1296	84,49	1109	82,70
weiblich	/% n/% n/%	318	20,28	238	15,51	232	17,30
<b>Risikogruppen</b>							
Homosexuelle (MSM)	/% n/% n/%	966	61,61	998	65,06	872	70,1
Heterosexuelle	/% n/% n/%	366	23,34	305	19,88	322	16,5
Bisexuelle	/% n/% n/%	79	5,04	82	5,35	77	9,6
Drogenabhängige	/% n/% n/%	137	8,74	112	7,30	49	2,3
Hämophile	n/% n/%	30	1,91	32	2,09	13	1,3
Andere	n/% n/%	8	0,51	5	0,33	8	0,2
<b>Fälle</b>	n	<b>2854</b>		<b>6099</b>		<b>5246</b>	
<b>Alter</b>							
Gesamt Mittelwert±SD	J	38,54	9,6	41,77	9,9	44,72	21,9
Männer Mittelwert±SDMänner Mi	J	39,27	9,4	42,27	9,9	45,14	23,1
Frauen Mittelwert±SD	J	35,18	9,9	37,26	8,7	41,65	10,2
<b>Dauer HIV-Erkrankung</b>							
Mittelwert±SDMittelwert±SDMittel	Mon	55,03	52,4	76,76	60,1	97,21	66,0
<b>CDC-Stadien</b>							
A1	n/% n/%	613	21,5	301	4,9	296	5,6
A2	n/% n/%	686	24,0	994	16,3	660	12,6
A3	n/% n/%	120	4,2	412	6,8	442	8,4
B1	n/% n/%	97	3,4	72	1,2	36	0,7
B2	n/% n/%	353	12,4	725	11,9	511	9,7
B3	n/% n/%	204	7,1	1217	20,0	956	18,2
C1	n/% n/%	13	0,5	15	0,2	12	0,2
C2	n/% n/%	96	3,4	244	4,0	164	3,1
C3	n/% n/%	619	21,7	2110	34,6	2160	41,2
Keine Angaben	n/% n/%	53	1,9	9	0,1	9	0,2
<b>CD4+-Zellzahl</b>							
Mittelwert±SDMittelwert±SD	Zellen/μl	417	311	371	288	481	305
<200 Zellen/μl<200 Zellen/μl	n/% n/%	604	21,2	1769	29,0	792	15,1
200-499 Zellen/μl	n/%	962	33,7	2363	38,7	2175	41,5
≥500 Zellen/μl	n/%	858	30,1	1612	26,4	2135	40,7
Keine Angaben	n/%	420	14,7	355	5,8	144	2,7
<b>Viruslast HIV-RNA</b>							
Mittelwert±SD	Kopien/ml	66016	257885	13274	74498	13071	78620
<50 Kopien/ml	n/%	169	5,9	2393	39,2	3517	67,0
50-500 Kopien/ml	n/%	83	2,9	355	5,8	465	8,9
>500-10000 Kopien/ml	n/%	448	15,7	682	11,2	557	10,6
>10000 Kopien/ml	n/%	804	28,2	486	8,0	541	10,3
Keine Angaben	n/%	1350	47,3	2183	35,8	166	3,2

# Ergebnisse

---

## Geschlecht

Das Kollektiv bestand aus insgesamt 4461 Patienten. In der Differenzierung nach Geschlecht zeigt sich die Anzahl deutlich zu Gunsten der Männer verschoben (82,3% ♂ vs. 17,7% ♀).

## Alter

Das durchschnittliche Alter lag in allen drei Gruppen zwischen 38 und 44 Jahren. Die Patienten ohne liquorgängige Therapie (38 Jahre) waren etwas jünger als Patienten mit einem CPE-Score  $\leq 7$  (41 Jahre). Patienten in der Gruppe CPE-Score  $>7$  (44 Jahre) waren die ältesten.

## Erkrankungsdauer

Bei der Dauer der HIV-Erkrankung zeigte sich, dass Patienten ohne Therapie durchschnittlich 55 Monate erkrankt waren. Die Patienten der beiden anderen Gruppen waren mit 76 Monaten (CPE  $\leq 7$ ) und 97 Monaten (CPE  $> 7$ ) deutlich länger erkrankt.

## Hauptbetroffenengruppen

In Bezug auf die Hauptbetroffenengruppen war die größte Gruppe bei allen 3 CPE-Scorewerten die der homosexuellen Männer (MSM).

## CD4+-Zellen

Die höchsten CD4+Zellzahl fand sich in der Gruppe CPE-Score  $> 7$ . Der Durchschnitt lag in der Gruppe CPE-Score  $\leq 7$  unterhalb von 200/ $\mu$ l.

## Viruslast

Patienten in der Gruppe mit einem CPE-Score- Gruppe  $> 7$  lagen am häufigsten mit der Viruslast unterhalb der Nachweisgrenze. In der Gruppe CPE  $\leq 7$  wurde nur bei knapp 40% eine Viruslast unterhalb der Nachweisgrenze erreicht. Im Gegensatz dazu wurden in der CPE  $> 7$  über 2/3 (67%) erfolgreich therapiert.

## 3.2. Antiretrovirale Therapie & CPE

### 3.2.1. Verteilung des CPE- Score

In der nachfolgenden Abbildung wird die prozentuale Verteilung der durch die Patienten generierten Fälle auf die beiden CPE-Scoregruppen dargestellt. Die Einteilung erfolgte nach den etablierten Gruppen schlechte ( $\leq 7$ ) und gute ( $> 7$ ) Liquorgängigkeit. Es wurde noch die Kategorie „keine Therapie“ ergänzt.

Aus der Abbildung ist ersichtlich, dass sich die beiden CPE-Gruppen in der Häufigkeit nur geringfügig unterscheiden. Das Verhältnis war etwas zugunsten der Therapie mit niedrigem CPE-Score verschoben (43 % vs. 36,9%). Die Kategorie „keine Therapie“ war mit 20,1% vertreten.

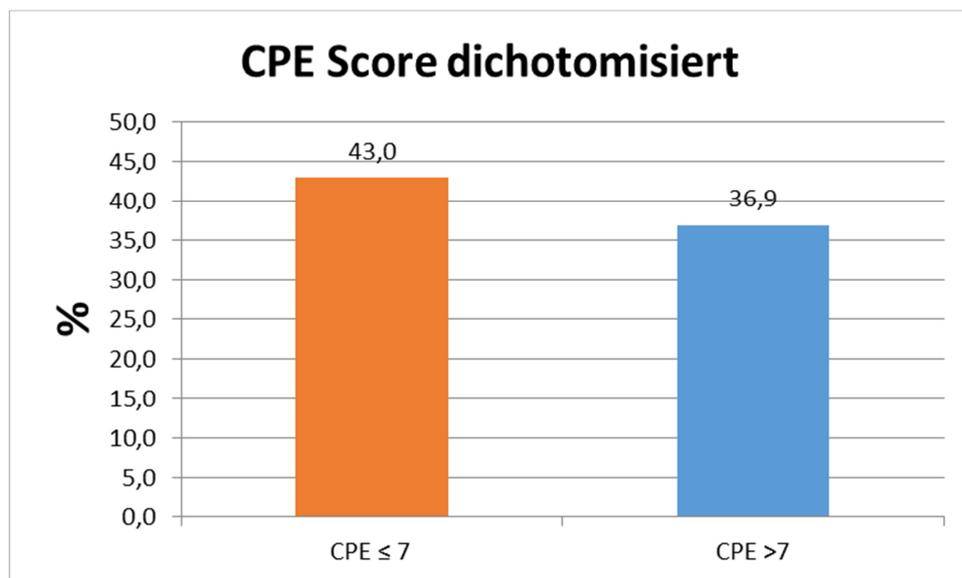


Abb.3 Gruppierung der Scorewerte

## 3.2.2 Starttherapie und motorische Ausgangssituation

Als Starttherapie wurde die Therapie definiert, mit der ein Patient erstmals behandelt wurde.

Betrachtet man die Starttherapie in Bezug auf den CPE-Score zeigte sich, dass eine Therapie mit CPE Score  $> 7$  durchschnittlich fast zwei Jahre (21 Monate) länger gegeben wurde als eine Therapie mit niedrigem CPE-Score.

Um die Ausgangssituation der Patienten zu vergleichen, wurden die Mittelwerte aus der Reaktionszeit- und der Kontraktionszeitmessung der ersten Vorstellung ermittelt. Dabei zeigte sich durchgehend bei allen vier Tests, dass Patienten in der Gruppe mit  $CPE \leq 7$  besser abschnitten als die Gruppe mit dem CPE-Score  $> 7$ . Die Unterschiede waren in zwei von vier Tests signifikant.

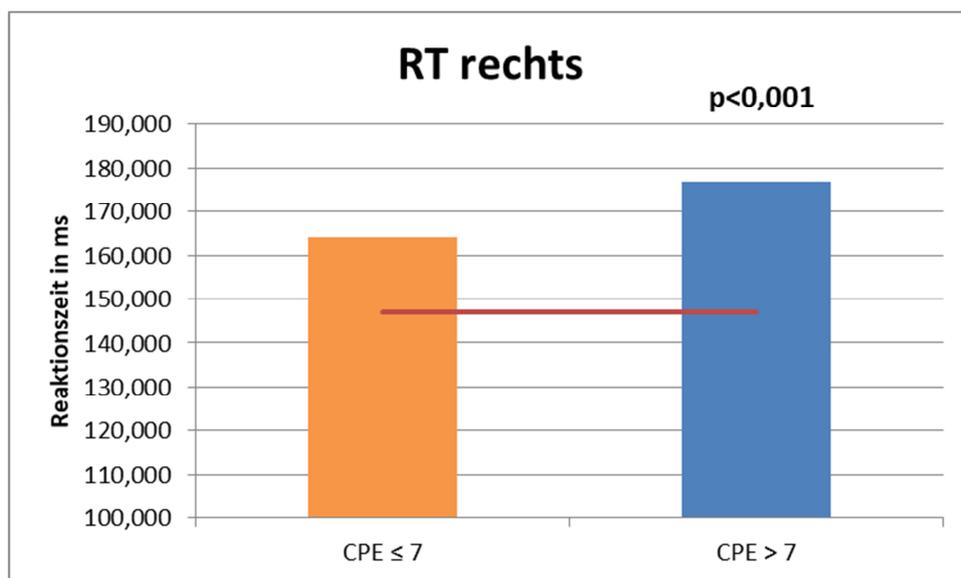


Abb. 4 Mittelwertvergleich der ersten Reaktionszeitmessung rechts; rote Linie  $\hat{=}$  Normwert Reaktionszeit rechts

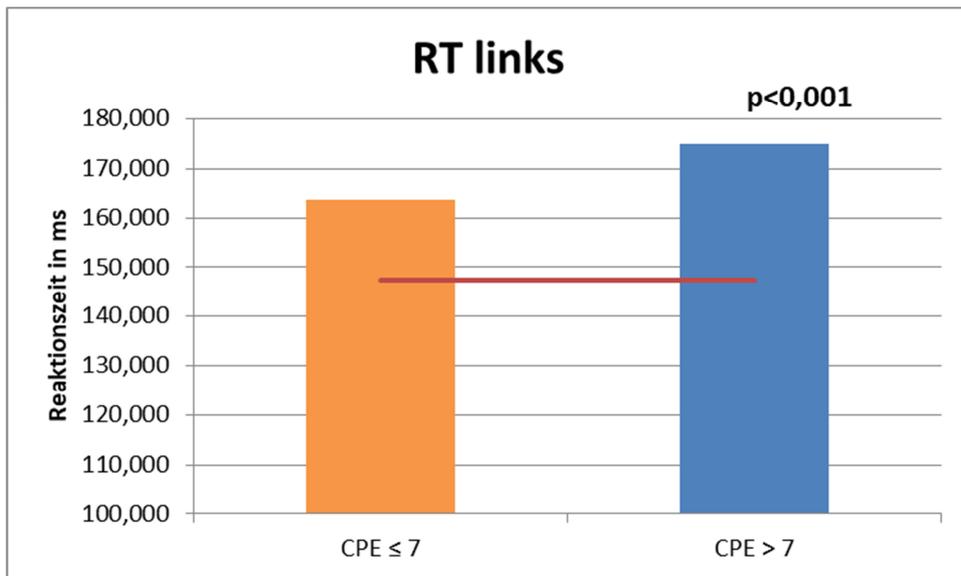


Abb. 5 Mittelwertvergleich der ersten Reaktionszeitmessung links; rote Linie  $\triangleq$  Normwert Reaktionszeit links

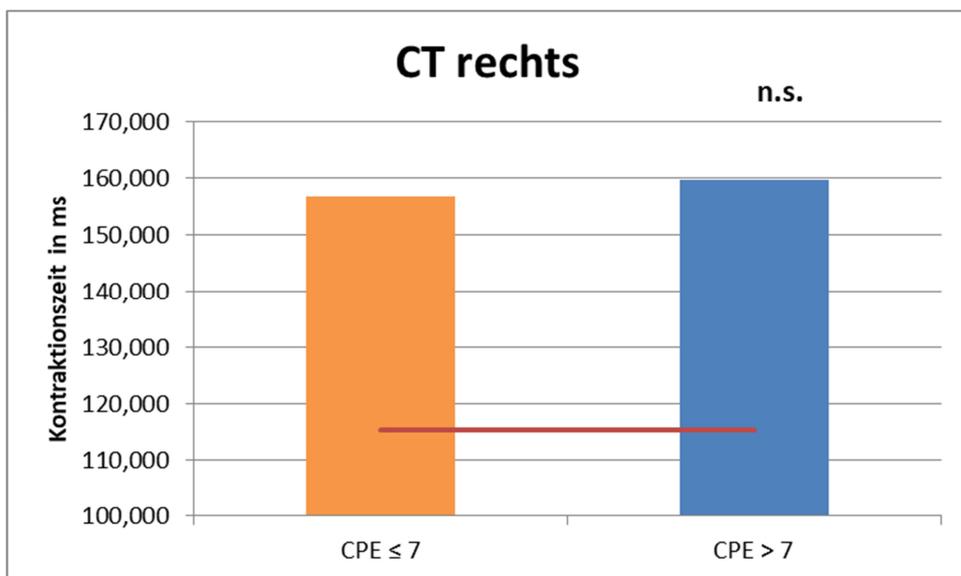


Abb. 6 Mittelwertvergleich der ersten Kontraktionszeitmessung rechts; rote Linie  $\triangleq$  Normwert Kontraktionszeit rechts

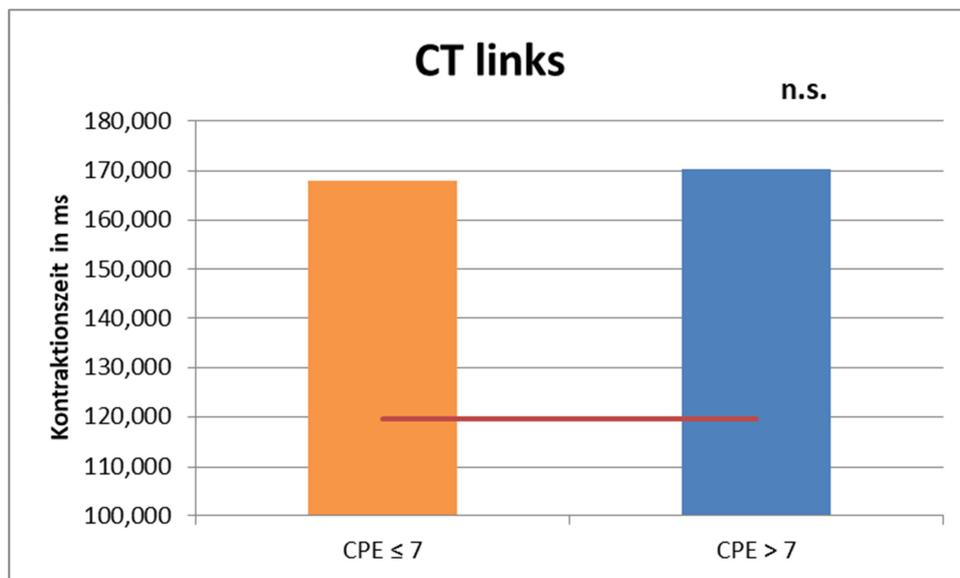


Abb. 7 Mittelwertvergleich der ersten Kontraktionszeitmessung links; rote Linie  $\triangleq$  Normwert Kontraktionszeit links

### 3.2.3 CPE-Score & motorische Ergebnisse im Verlauf über 5 Jahre

Betrachtete man den Anteil pathologischer Motoriktests über den Verlauf mehrerer Jahre, stellte man fest, dass sich die Patienten beider CPE-Gruppen über die Zeit in den motorischen Tests verschlechterten. Verglich man die Patientengruppen zu einem Zeitpunkt x, zeigte sich, dass Patienten, die mit einer Therapie mit niedrigem CPE-Score behandelt wurden, in der motorischen Testung über 5 Jahre hinweg einen geringeren Anteil an pathologischen Tests aufwiesen als Patienten mit einer stärker liquorgängigen Therapie.

Dies ließ sich sowohl für die Reaktionszeit also auch für die Kontraktionszeit nachweisen.

Außerdem zeigte sich sowohl bei der Reaktions- als auch bei der Kontraktionszeit, dass sich der Anteil pathologischer Werte zwischen den beiden CPE-Score Gruppen über den zeitlichen Verlauf annäherte. In beiden Gruppen zeigten Patienten, die mit einer weniger ZNS-gängigen Therapie behandelt wurden, im Verlauf eine

## Ergebnisse

---

Verschlechterung der motorischen Fähigkeiten. Auch bei den Patienten, die initial mit einer Therapie mit einem CPE-Score  $> 7$  behandelt wurden, kam es über die Zeit zu einer Verschlechterung der motorischen Fähigkeiten, allerdings in einem geringeren Umfang. Nach über fünf Jahren zeigten sich in beiden Gruppen nahezu gleiche Anteile an pathologischen Testergebnissen. In zwei der vier Tests war der Anteil pathologischer Werte nach 5 Jahren in der Gruppe  $CPE \leq 7$  höher (vgl. Abb. 13 & 14).

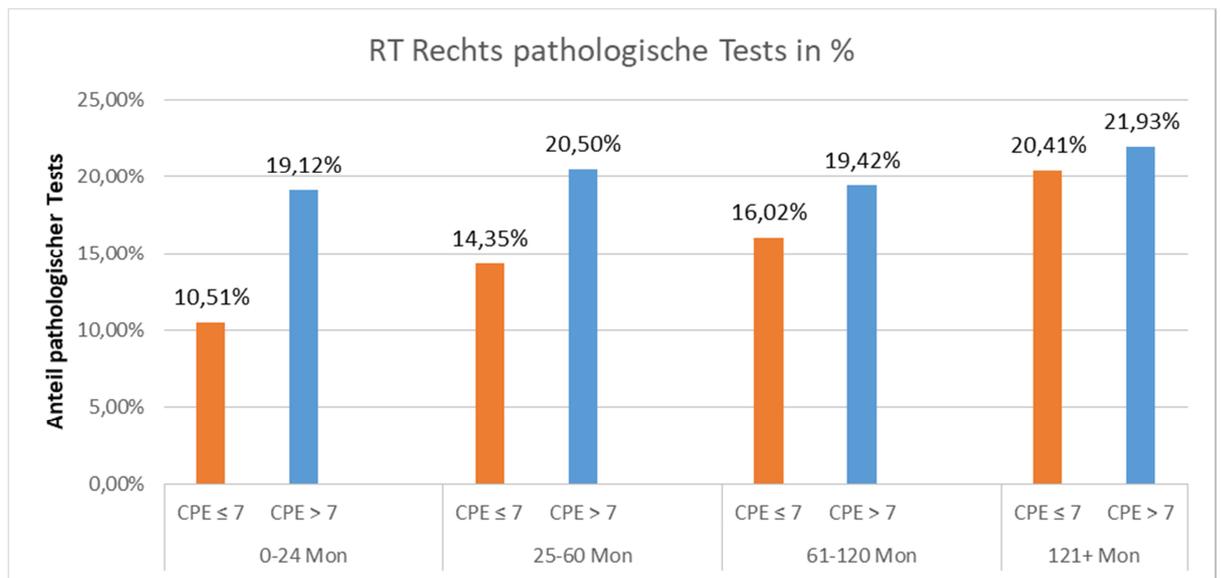


Abb.8 Anteil pathologischer Tests Reaktionszeit rechts über 5 Jahre

# Ergebnisse

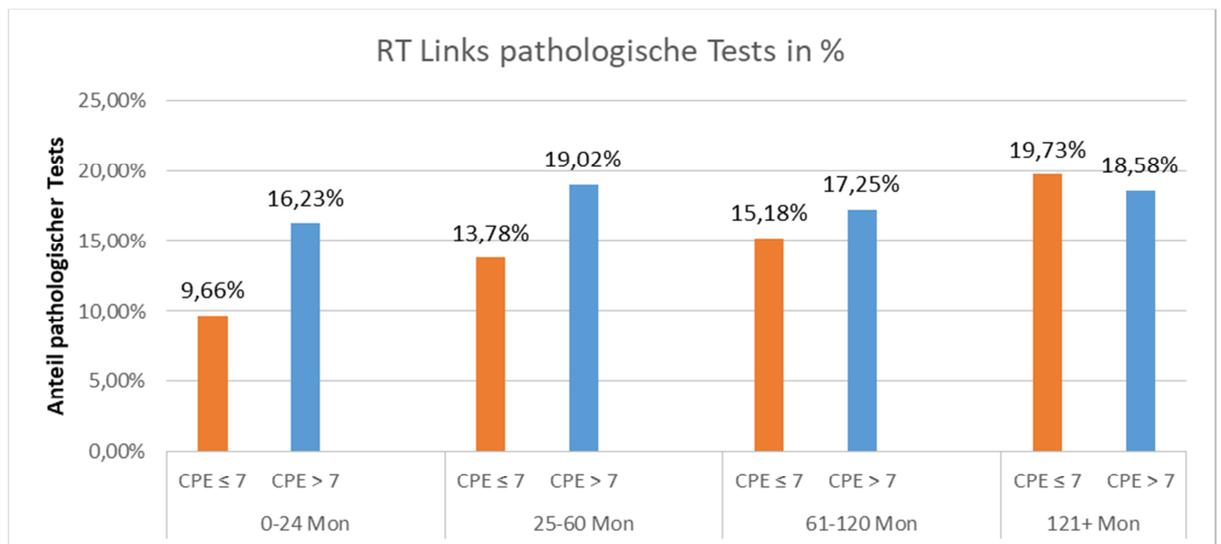


Abb.9 Anteil pathologischer Tests Reaktionszeit links über 5 Jahre

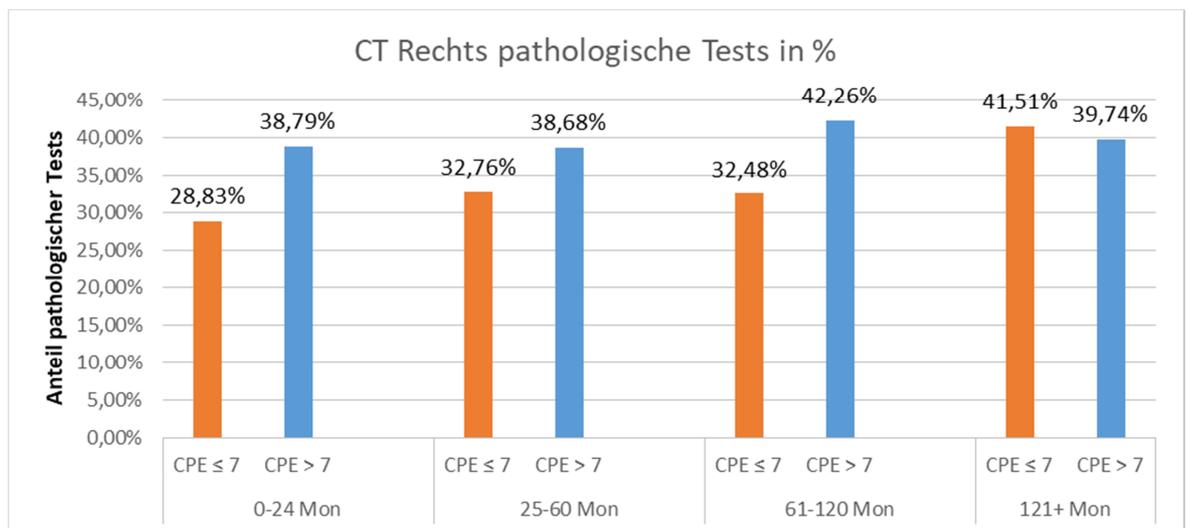


Abb.10 Anteil pathologischer Tests Kontraktionszeit rechts über 5 Jahre

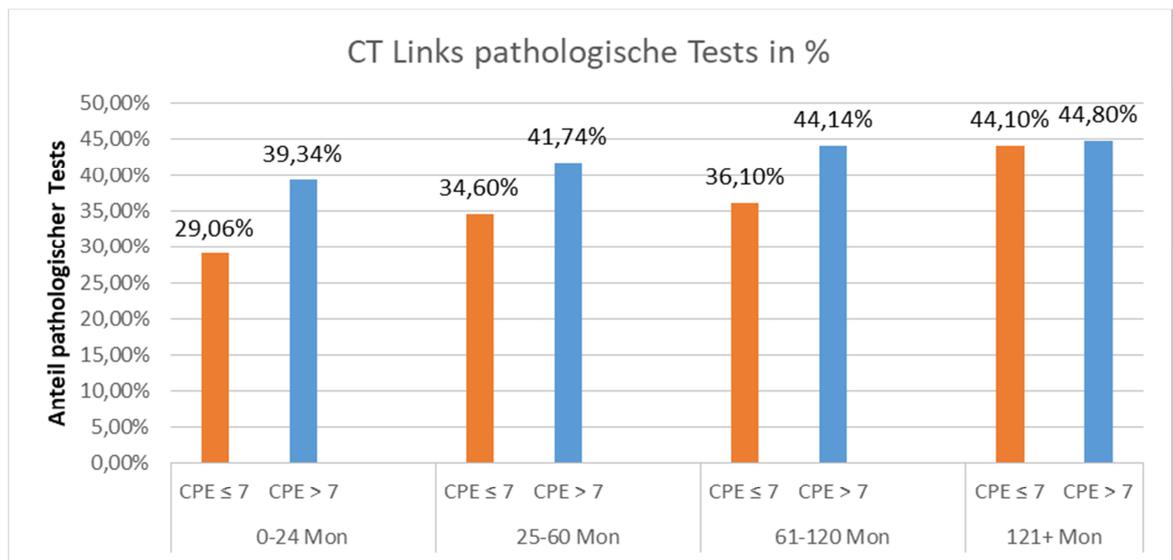


Abb.11 Anteil pathologischer Tests Kontraktionszeit links über 5 Jahre

Stellte man die Entwicklung motorischer Defizite und die epidemiologischen Daten der Population in einen Kontext, so zeigte sich, dass Patienten in der Gruppe CPE-Score > 7 älter und bereits deutlich länger mit dem HI-Virus infiziert waren.

Fazit: Patienten unter einer cART mit hohem CPE-Score schnitten initial bei den motorischen Tests schlechter ab, allerdings konnten sie im Verlauf der Erkrankung das Niveau ihrer motorischen Fähigkeiten halten und verschlechterten sich im Gegensatz zu Patienten mit Therapien mit niedrigem CPE-Score kaum.

### 3.2.4 Zeitliche Entwicklung der Motorik relativ zum Therapiebeginn

Um die Ergebnisse aus der zuvor durchgeführten Analyse zu untermauern, wurde der Anteil der pathologischen Tests in Relation zum Therapiebeginn gesetzt. Hierbei zeigte sich, dass Patienten mit einer Therapie mit niedrigem CPE-Score langfristig 10- 15% schlechter abschneiden als die Vergleichsgruppe mit hohen CPE-Score

Werten, wobei der Level der Verschlechterung bei Patienten mit hohem CPE-Wert nur bei max. 5% lag.

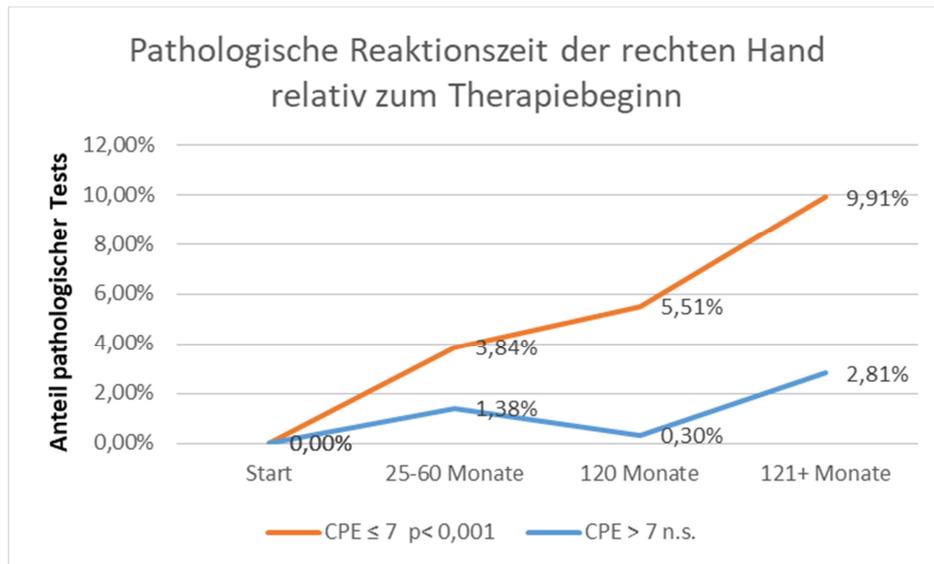


Abb. 12 Anteil pathologischer Reaktionszeitwerte relativ zum Therapiebeginn für die rechte Hand

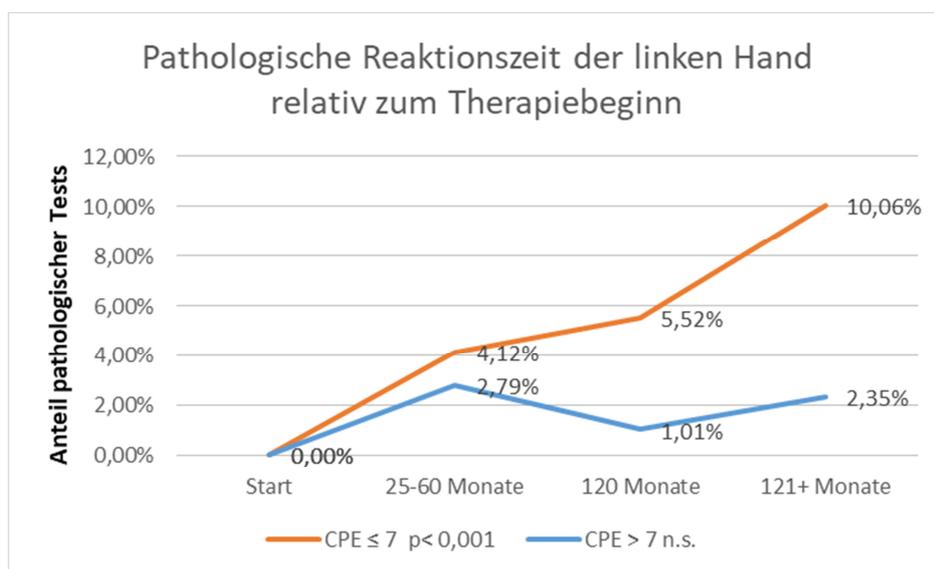


Abb. 13 Anteil pathologischer Reaktionszeitwerte relativ zum Therapiebeginn für die linke Hand

# Ergebnisse

Diese Ergebnisse galten auch in Bezug auf die Kontraktionszeit wie folgende Abbildungen zeigen.

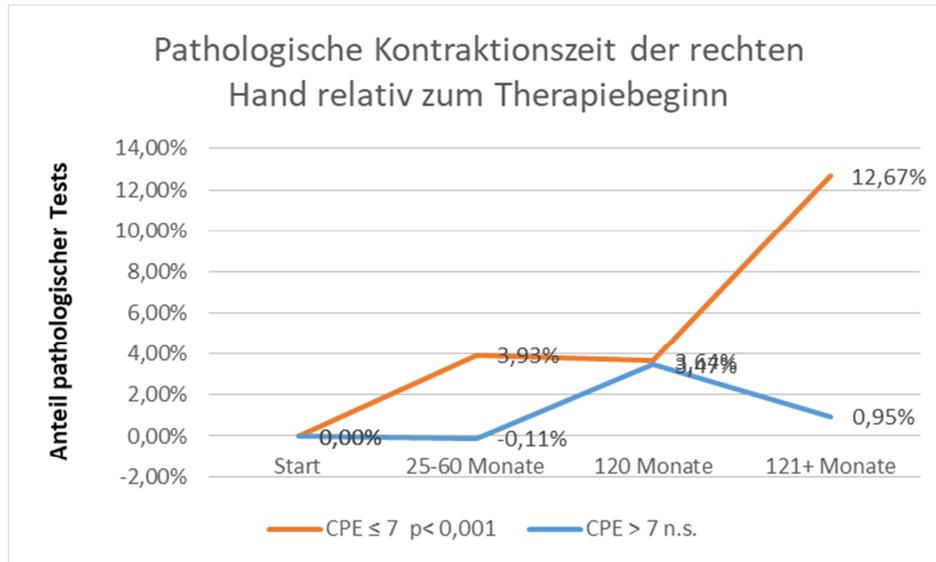


Abb. 14 Anteil pathologischer Kontraktionszeitwerte relativ zum Therapiebeginn für die rechte Hand

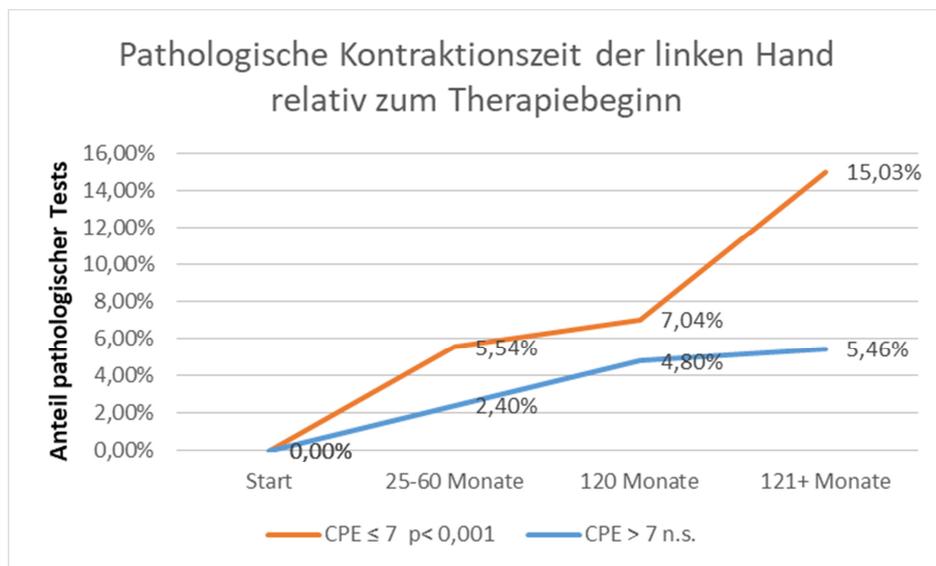


Abb. 15 Anteil pathologischer Kontraktionszeitwerte relativ zum Therapiebeginn für die linke Hand

Fazit: Relativ zum Therapiebeginn verschlechterten sich Patienten mit einer Therapie mit niedrigem CPE-Score deutlicher als Patienten mit einer Therapie mit einem CPE-Score  $> 7$ .

### 3.3 Einflussgrößen und Surrogatmarker der HIV-Erkrankung

Um den Einfluss des CPE-Scores auf die Viruslast im Blut darstellen zu können, erfolgte eine entsprechende Differenzierung der bereits etablierten Gruppen. Hierbei wurde geprüft, ob eine Suppression unter die Nachweisgrenze von 50 Kopien/ml erreicht werden konnte.

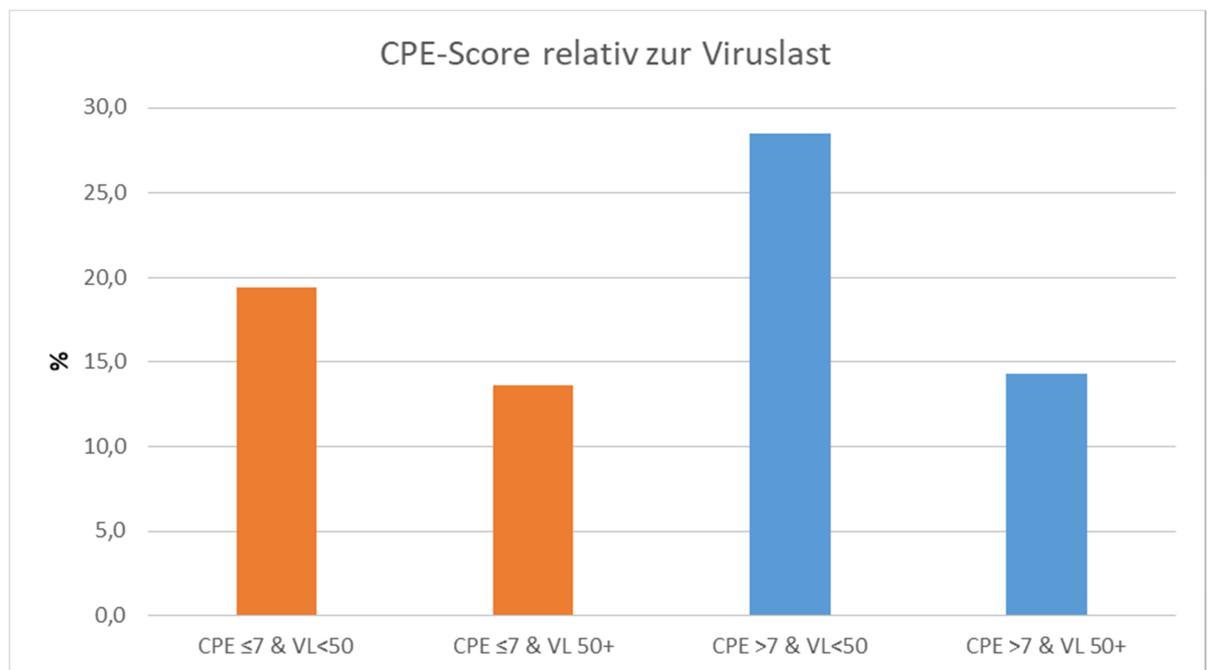


Abb. 16 CPE-Score in Relation zur Viruslast

Es zeigte sich, dass ein CPE-Score  $> 7$  am ehesten eine Viruslastsuppression (28,5%) erreichte.

## Erkrankungsdauer

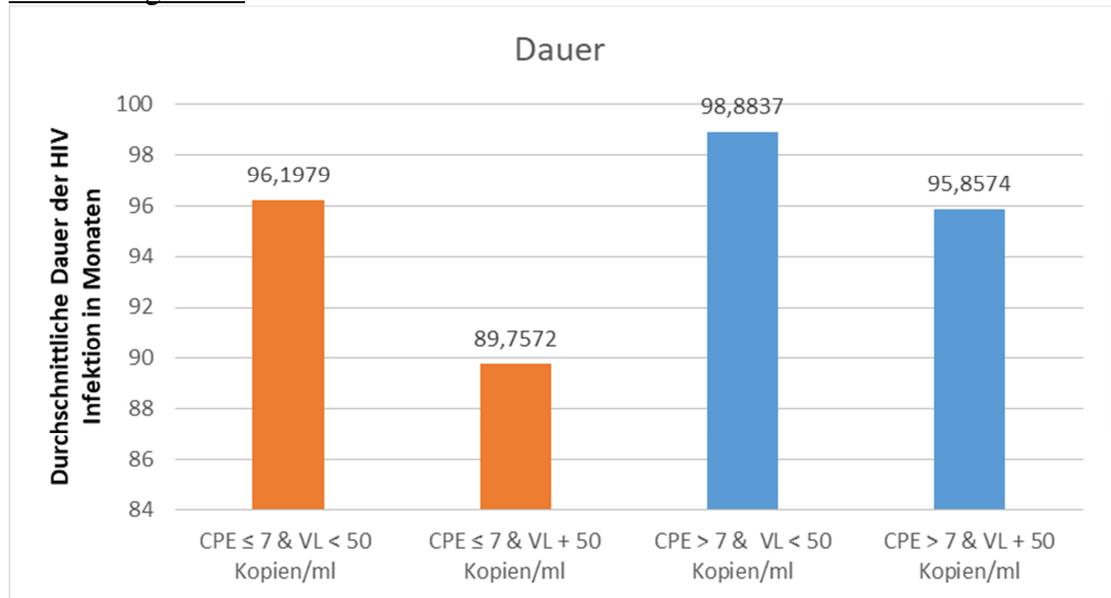


Abb. 17 **Dauer der HIV Erkrankung in Bezug auf CPE-Score und Viruslast**

Betrachtet man die Dauer der HIV- Erkrankung, ließ sich feststellen, dass Patienten, die mit einer antiretroviralen Therapie behandelt wurden, länger als HIV-positiv bekannt waren und länger mit der Erkrankung lebten.

## Patientenalter

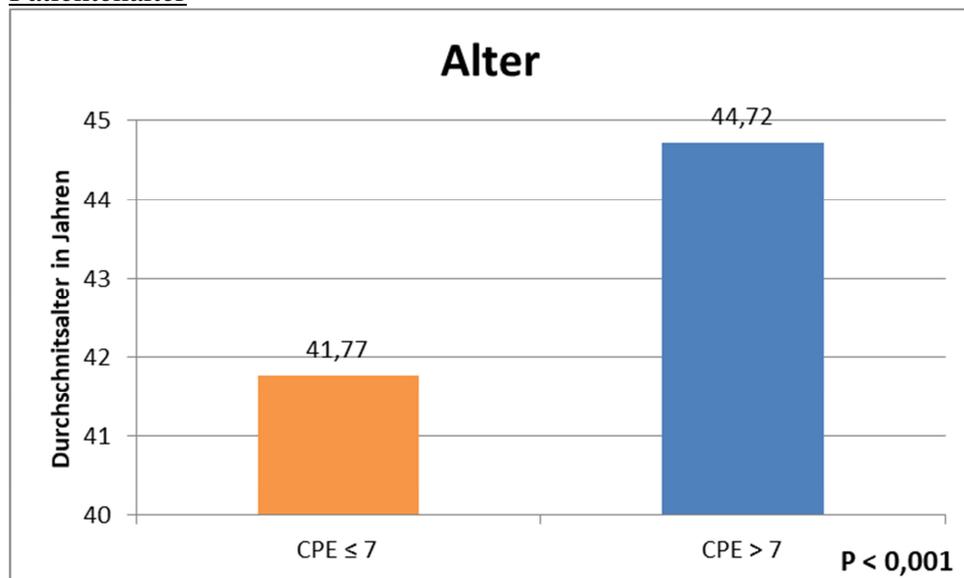


Abb. 18 **Durchschnittsalter in den beiden CPE- Gruppen**

## 3.4 Motorik und Surrogatmarker

Um die zuvor gewonnenen Erkenntnisse in einen Zusammenhang zu setzen, wurden die im vorherigen Abschnitt präsentierten Surrogatmarker in einer Regressionsanalyse mit den Motorikparametern Reaktions- und Kontraktionszeit als abhängige Variablen ausgewertet.

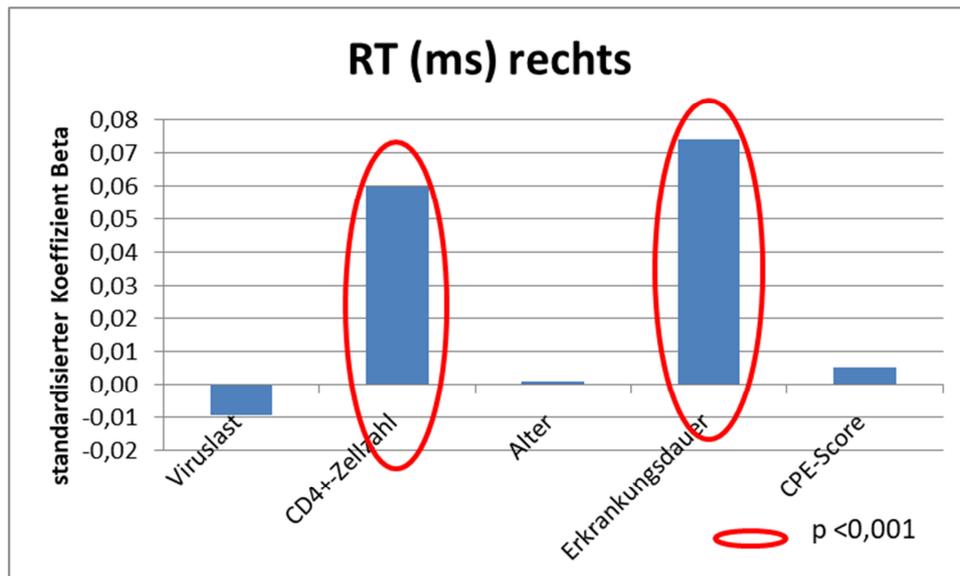


Abb. 19 Surrogatparameter der HIV-Erkrankung in Abhängigkeit von der Reaktionszeit rechts

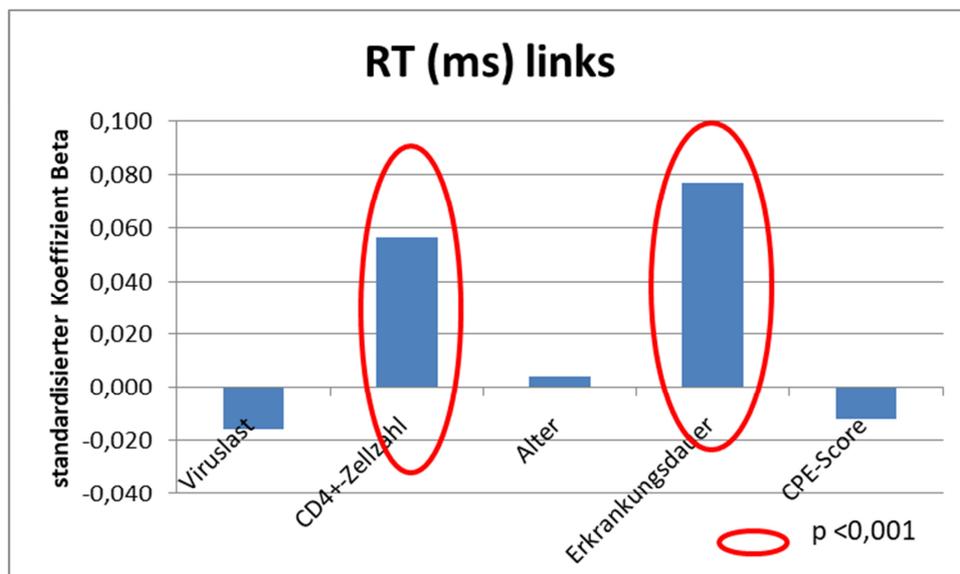


Abb. 20 Surrogatparameter der HIV-Erkrankung in Abhängigkeit von der Reaktionszeit links

## Ergebnisse

---

Es zeigte sich für die Reaktionszeit beider Hände, dass nur die Anzahl der CD4+ Zellzahlen und die Erkrankungsdauer einen signifikanten Einfluss auf die Entwicklung der motorischen Ergebnisse über die Zeit hatten.

Ähnlich stellte es sich auch für die Kontraktionszeitmessung dar. Die beiden Parameter, die hier signifikanten Einfluss auf die motorischen Ergebnisse hatten, waren die Anzahl der CD4+-Zellen und das Patientenalter.

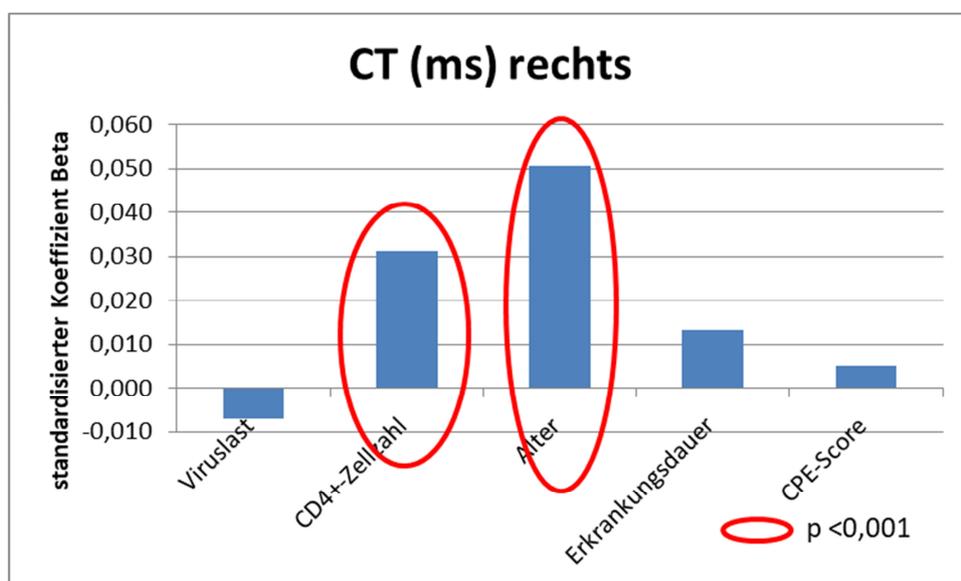


Abb. 21 Surrogatparameter der HIV-Erkrankung in Abhängigkeit der Kontraktionszeit rechts

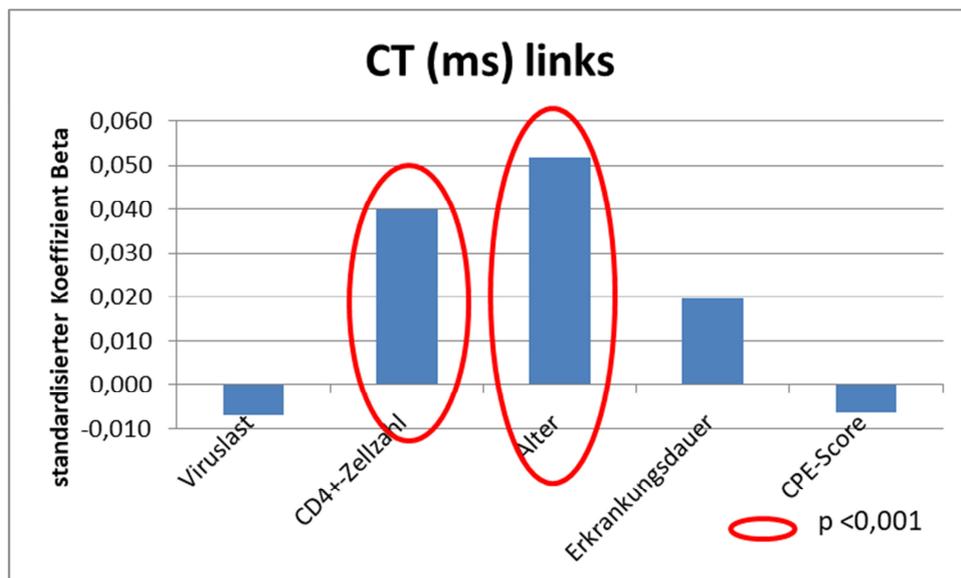


Abb. 22 Surrogatparameter der HIV-Erkrankung in Abhängigkeit der Kontraktionszeit links

Zusammenfassend kann man also festhalten, dass bei dem vorliegenden Kollektiv der CPE-Score nur in den Anfangsstadien der Therapie einen Einfluss auf die motorischen Testergebnisse hat. Im Krankheitsverlauf treten dann andere Parameter wie die Anzahl der CD4+Zellen, das Patientenalter und die Dauer der HIV-Erkrankung in den Vordergrund und beeinflussen die Ergebnisse der motorischen Tests maßgeblicher.

### 3.5. Zusammenfassung

1. Die beiden CPE-Scoregruppen hielten sich mit jeweils ca. 40% in der Häufigkeit ihres Vorkommens die Waage.
2. In beiden CPE-Scoregruppen zeigte sich ein höherer Anteil pathologischer Motoriktests im Zeitverlauf.
3. Patienten mit einem CPE-Score  $>7$  verschlechterten sich langsamer und in geringerem Ausmaß als in der CPE-Score Gruppe  $\leq 7$ .
4. Obwohl die Patienten mit einem CPE-Score  $> 7$  relativ zum Therapiebeginn älter und länger mit dem HI-Virus infiziert waren, verschlechterten sie sich im Verhältnis weniger als Patienten mit niedrigem CPE-Score.
5. Im Verlauf der HIV-Erkrankung verliert der CPE-Score an Bedeutung für die Ergebnisse der motorischen Tests und Parameter wie CD4+Zellzahl, Alter und Dauer der Erkrankung haben einen größeren Einfluss.

## **4. Diskussion**

Die Frage nach der Wirksamkeit von antiretroviralen Medikamenten auf das zentrale Nervensystem und ihre Auswirkungen auf verschiedene Endpunkte der HIV-Erkrankung wurde von verschiedenen Arbeitsgruppen mit unterschiedlichen Resultaten untersucht. Mehrere Studien bewiesen eine effektivere Senkung der Liquorviruslast durch antiretrovirale Kombinationen mit hoher Liquorpenetrationsfähigkeit. Hinsichtlich der neuropsychologischen Testergebnisse waren die Studien weniger eindeutig, weshalb in der vorliegenden Arbeit dieser Frage nachgegangen wurde. Motorische Parameter wurden wegen ihrer hohen Sensitivität ausgewählt (Arendt et al., 1990).

### **4.1. Motorik + CPE-Score**

In dieser Arbeit konnte ein stabilisierender Effekt auf die motorischen Fähigkeiten der HIV-positiven Patienten durch eine antiretrovirale Therapie mit hohem CPE-Score über die Zeit gezeigt werden. Eine Studie von Vassallo et al. (2014) konnte einen ähnlichen Effekt durch einen hohen CPE-Score bei Studienbeginn nachweisen, in dieser Studie wurde das „timed finger tapping und timed alternating hand sequence“ als Untertest einer motorischen Batterie verwendet. Die Auswertung erfolgte für die acht Tests zusammen. Interessanterweise zeigte sich eine Verschlechterung der neurokognitiven Fähigkeiten vor allem bei Patienten mit niedrigem CPE-Score zu Beginn der Studie. Ein hoher CPE-Score bei Therapiebeginn senkte das Risiko, sich zu verschlechtern. Dieser Zusammenhang konnte auch in der vorliegenden Arbeit gezeigt werden. Eine weitere Studie, in der als Teil der neuropsychologischen Testung feinmotorische Fähigkeiten von Patienten getestet wurden, ist die von Casado et al., 2013. Dabei wurde unter anderem der Grooved-Pegboard-Test angewendet und die gesamte Testung anschließend mit Hilfe eines Z-Scores ausgewertet. Es fanden sich Hinweise auf positive Auswirkungen hoher CPE-Werte, vor allem für Patienten, die ein hohes Risiko

haben, ein neurokognitives Defizit zu entwickeln (z.B. ältere Menschen). Auch Carvalhal et al. (2015) nutzten zur Erfassung der motorischen Fähigkeiten den Grooved-Pegboard sowie zusätzlich den Digit-Symbol- Test um mit Hilfe dieser T-Scores den zusammengefassten T-Score „speed ability domain“ zu berechnen. Dabei zeigt sich mit zunehmendem CPE-Score eine Verbesserung motorischer Fähigkeiten sowie ein Rückgang neurokognitiver Defizite. Anders verhält es sich mit der Studie von Marra et al., 2009. Zwar wurden auch hier neuropsychologische Tests durchgeführt, die wieder eine Testung der Feinmotorik enthielten, allerdings traten unter einer gut ZNS-gängigen HAART (entsprechend einem  $CPE \geq 2$  (Letendre et al., 2008)) schlechtere Ergebnisse auf als bei der Gruppe mit einem CPE-Score  $< 2$ . Es konnte also im Gegensatz zu den bisher angeführten Studien keine Verbesserung der Kognition durch eine antiretrovirale Therapie mit hohem CPE-Score nachgewiesen werden. Interessanterweise zeigte sich jedoch bei den im Rahmen dieser Studie durchgeführten Liquorpunktionen unter einer HAART mit einem  $CPE \geq 2$  eine bessere Suppression der Virusreplikation im ZNS. Diese Beobachtung wurde bereits von Letendre et al., 2004 gemacht. Umso überraschender ist, dass die Ergebnisse der neurokognitiven Testung der beiden Studien völlig konträr zueinander stehen. Ein möglicher Grund ist die geringe Patientenzahl ( $n=33$ ) in der Marra-Studie. Auch wurde der CPE-Score von 2008 mit nur 3 Gruppen verwendet. Dies ist relevant, da Cicorelli et al. (2013) eine vergleichende Untersuchung der CPE-Scores von 2008 und 2010 durchgeführt haben und nur für den CPE-Score aus dem Jahr 2010 eine Korrelation zwischen einem hohen ( $\geq 6$ ) CPE-Score und einer Abnahme neurokognitiver Defizite nachweisen konnten. Allerdings waren in der von Cicorelli verwendeten neuropsychologischen Testbatterie keine motorischen Tests enthalten. In der vorliegenden Studie wurde bei der Betrachtung der Ergebnisse der motorischen Tests über die Zeit (10 Jahre) festgestellt, dass sich die Patienten sowohl bei einer Therapie mit einem CPE-Score  $> 7$  wie auch mit einem  $CPE \leq 7$  verschlechtern. Dabei wies die Gruppe mit einem hohen CPE-Score einen höheren Anteil pathologischer Werte auf. Neben den zuvor beschriebenen Unterschieden in

der Altersstruktur und Erkrankungsdauer und der somit schlechteren Ausgangsposition könnte auch eine schlechtere Compliance bei einer Therapie mit hohem CPE-Score eine Rolle spielen. Diese Überlegung wurde in einer Studie von Caniglia et al., 2014 ebenfalls geäußert. Die Studie zeigte an einem großen Studienkollektiv (n= 61938), dass ein hoher CPE-Score mit einem hohen Demenzrisiko korreliert. In diesem Zusammenhang wurde die These aufgestellt, dass antiretrovirale Medikamente zur Bildung von  $\beta$ -Amyloidplaques führen könnten, dies wiederum wurde von Giunta et al., 2011 postuliert.

### **4.2. Motorik + HIV Erkrankungparameter**

Neben dem CPE-Score haben weitere Faktoren wie die Viruslast, die CD4+ - Zellzahl, die Erkrankungsdauer und das Alter der Patienten einen Einfluss auf die motorischen Ergebnisse. Die Verschlechterung der motorischen Ergebnisse über die Zeit war unabhängig vom CPE-Score. Dieses Phänomen konnte auch in einer Untersuchung von Garvey et al., 2011b gezeigt werden. Außerdem wurde wie in der vorliegenden Arbeit ein Zusammenhang zwischen der Verschlechterung des immunologischen Status (Abnahme der CD4+-Zellzahl), Patientenalter und Abnahme der neurokognitiven Fähigkeiten beobachtet. Auch wenn einschränkend zu bemerken ist, dass die Studie von Garvey weniger Fälle (n= 101) umfasst und vor allem Patienten ohne vorbestehende neurokognitive Einschränkungen berücksichtigt, sind die Einflussfaktoren „CD4+-Zellzahl“, „Erkrankungsdauer“ und „Patientenalter“ durchaus auf die vorliegende Arbeit übertragbar. Ein möglicher Grund für das schlechtere Abschneiden in der motorischen Testung von Patienten mit einem CPE-Score  $> 7$  kann das höhere Patientenalter in dieser Gruppe sein. Tan et al., 2013 konnten zeigen, dass HIV-positive Patienten über 50 Jahre einen höheren Anteil kognitiver Einschränkungen haben als jüngere Patienten. Auch wiesen bildgebende Studien nach, dass eine Infektion mit dem HI-Virus zu einer vorzeitigen Hirnalterung führt (Ances et al., 2008). Zusammenhänge zwischen neurologischen Defiziten und Alter bei HIV-Positiven müssen genauer untersucht werden, vor allem,

da bei gesunden Probanden die Ergebnisse motorischer Leistungstests altersunabhängig sind (Logigian et al., 1987).

Ein anderer wichtiger Parameter neben dem Patientenalter ist die Dauer der HIV-Erkrankung. Auch sie kann die motorischen Fähigkeiten von Patienten maßgeblich beeinflussen. Aus anderen Studien ist bekannt, dass im Laufe der Zeit auch bei gut medikamentös eingestellten Patienten neurologische Komplikationen wie kognitive Einschränkungen und psychomotorische Verlangsamungen auftreten (Heaton et al., 2011; Cysique et al. 2004; Sacktor et al. 2002). Dies kann einerseits wie in der prä-HAART-Ära am Verlauf der Virusinfektion selbst liegen. Andererseits wird auch die HAART als möglicher Verursacher in Betracht gezogen. So zeigte sich in der bereits erwähnten Studie von Marra et al., 2009 eine Abnahme der neurokognitiven Fähigkeiten und bei Wilson et al., 2013 eine Verschlechterung des prozeduralen Lernens unter einer antiretroviralen Therapie mit höheren CPE-Scorewerten. Als mögliche Erklärung diente die potentielle Neurotoxizität der HAART, die im Rattenmodell für geboostertes Atazanavir+ Efavirenz gezeigt werden konnte (Robertson et al., 2012) und unter anderem zur Zerstörung von Blut-Hirn-Schranken-Endothelzellen führe (Manda et al., 2011).

In Bezug auf die Viruslast als einem wichtigen HIV-Surrogatparameter zeigte sich, dass sie im Gegensatz zu den zuvor genannten Faktoren auf die Entwicklung motorischer Defizite in der vorliegenden Arbeit keinen Einfluss hatte. Dies hängt möglicherweise damit zusammen, dass in dieser Arbeit die Viruslast aus dem peripheren Blut bestimmt wurde und die Höhe der Viruslast im peripheren Blut und ZNS, welches als autonomes Kompartiment für die Virusreplikation fungiert, nicht identisch sein muss (Garcia, F. et al., 1999).

### **4.3. Starttherapie + Motorik**

Da sich in dieser Arbeit gezeigt hat, dass die Zeit einen erheblichen Einfluss auf die Entwicklung pathologischer Ergebnisse bei den motorischen Tests hat, wurde die

Starttherapie gesondert betrachtet. Hierbei fiel auf, dass eine Starttherapie mit einem hohen CPE-Score durchschnittlich zwei Jahre länger gegeben wurde als eine Therapie mit einem niedrigen CPE-Score. Außerdem zeigte die Analyse der ersten motorischen Testung signifikant schlechtere Werte bei Patienten mit einem CPE-Score  $>7$ . Dies lässt den Rückschluss zu, dass Patienten in einem schlechten klinischen Zustand häufiger mit einer Therapie mit hohem CPE-Score behandelt werden und sich unter einer solchen Therapie so stabilisieren, dass ein Wechsel nicht notwendig ist. Im Umkehrschluss könnte dies bedeuten, dass eine Therapie mit niedrigem CPE-Score keine adäquate Suppression der Viruslast und damit keine Besserung der klinischen Situation herbeiführte. Die logische Konsequenz daraus wäre dann ein Therapiewechsel. In dieser Arbeit stieg die Anzahl pathologischer Tests mit hoch liquorgängiger Therapie im zeitlichen Verlauf an. Ein möglicher Grund für die höhere Anzahl pathologischer Motorikwerte könnte – wie bereits angeführt – ein höheres Lebensalter oder die längere Erkrankungsdauer sein. So zeigte sich in einer Studie von Lucette et al., 2004 nur für therapienaive Patienten ein kurzzeitig positiver Effekt auf das neuropsychologische Outcome bei einer HAART mit hohem CPE-Score. Das Item „Erinnerungsvermögen“ zeigte als einziges auch bei bereits neuropsychologisch eingeschränkten Patienten unter hoch liquorgängiger HAART eine Verbesserung. In dieser Studie wurde allerdings nicht der CPE-Score verwendet. Bei bereits neurokognitiv eingeschränkten Patienten müssen also andere Ansprüche an die Therapie gestellt werden als bei therapienaiven neurokognitiv nicht defizitären Patienten. Die Arbeitsgruppe um Wilson (2014) untersuchte in diesem Zusammenhang drogenabhängige Patienten mit und ohne HIV-Erkrankung. HIV-positive Patienten zeigten unter einer Therapie mit hohem CPE-Score schlechtere Ergebnisse, unter anderem im *Rotary Pursuit Task*, der motorische Fähigkeiten testet.

In einer Studie von Price et al. (1999) konnte die Vortherapie als prognostischer Faktor für ein schlechteres Outcome in Bezug auf die neurologischen Funktionen der

Patienten identifiziert werden. Dies könnte eine Erklärung für das schlechte Abschneiden der Patienten mit einem CPE-Score  $> 7$  sein, da in dieser Gruppe auch Patienten enthalten waren, die aufgrund von Therapieversagen mit einer potenteren Therapie behandelt werden mussten und schon bei Therapiebeginn in der HIV-Ambulanz motorisch schlechter waren als therapienaive Betroffene. Dies wird durch die Ergebnisse aus dem Vergleich der ersten motorischen Testung untermauert, welche zeigte, dass Patienten mit einem CPE-Score  $> 7$  schlechtere motorische Erstergebnisse aufwiesen. Dass die Initialtherapie ein wichtiger prognostischer Faktor für den Verlauf der weiteren Therapie sein kann, zeigten Garvey et al., 2011a. In einer großen Studie ( $n = 22356$ ) untersuchten sie den Zusammenhang zwischen der Höhe des CPE-Scores und den Endpunkten „ZNS-Erkrankung“ und „Mortalität“. Zum einen konnte gezeigt werden, dass bei einem CPE-Score  $\leq 4$  die Mortalität steigt (Letendre et al., 2008). Zum anderen fiel auf, dass der klinische Status der Patienten bei Therapiebeginn die Auswahl der Medikamente beeinflusst. Demographische Faktoren wie Geschlecht, das Jahr der Starttherapie und Surrogatparameter wie Viruslast und Anzahl der CD4+ Zellen spielten somit eine Rolle bei der Auswahl der HAART. Bei Patienten mit fortgeschrittener HIV-Erkrankung und schlechter Compliance wurde in der Studie von Garvey eine Therapie mit einem CPE-Score  $> 4$  gewählt. Die Studie ist wie diese retrospektiv und umfasst eine große Stichprobe, außerdem wurde in beiden Studien ein langer Beobachtungszeitraum gewählt. Diese Gemeinsamkeiten sprechen dafür, dass die oben genannten Parameter auch Einfluss auf die Wahl der Initialtherapie in dieser Studie gehabt haben könnten. Auch ist es möglich, dass bei Patienten mit einer schlechten Ausgangssituation eine potentere Therapie gewählt wurde. Zusätzlich zu der Tatsache, dass die Verschreibung bestimmter Medikamentenkombinationen wechselnden Einflüssen unterliegt, vor allem wenn man einen Zeitraum von 20 Jahren betrachtet, kommen die Entwicklung neuer Medikamente und die Wissenszunahme hinsichtlich erprobter Wirkstoffe als Einflussfaktoren hinzu. Diese Entwicklung führte zu geänderten Therapieempfehlungen und damit auch zu einem

veränderten Verschreibungsverhalten. In der zuvor erwähnten Studie von Garvey et al., 2011a konnte - diese These bestätigend- eine Änderung des CPE-Scores in Bezug auf den Verschreibungszeitpunkt nachgewiesen werden.

### **4.4. Fazit**

Zusammenfassend konnte in dieser retrospektiven Arbeit kein direkter Zusammenhang zwischen einem hohen CPE-Score und verbesserten motorischen Leistungen HIV-positiver Patienten gezeigt werden. Es fand sich aber ein stabilisierender Effekt unter Therapien mit einem hohen CPE-Score. Dies legt nahe, dass der Therapiezeitpunkt einen entscheidenden Einfluss auf den weiteren Verlauf der Erkrankung hat. Diese Ergebnisse müssen nun prospektiv untersucht werden. Künftig sollte sich die antiretrovirale Therapie so entwickeln, dass Nebenwirkungen und etwaige Folgeschäden minimiert werden.

## **5. Literaturverzeichnis**

Abbildung 1: Quelle :

[http://www.nature.com/nrmicro/journal/v2/n9/fig\\_tab/nrmicro975\\_F8.html](http://www.nature.com/nrmicro/journal/v2/n9/fig_tab/nrmicro975_F8.html)

Abbildung 2: Quelle: Letendre SL (2011): CNS Penetration Effectiveness Ranks 2010. In: Topics Antiviral Medicine (19(4)), S. 137–142.

aidsmap: Studies confirm that drugs that penetrate brain control HIV better and improve symptoms of brain impairment (2010) <http://www.aidsmap.com/Studies-confirm-that-drugs-that-penetrate-brain-control-HIV-better-and-improve-symptoms-of-brain-impairment/page/1437866/>

Al-Khindi, Timour; Zakzanis, Konstantine K.; van Gorp, Wilfred G (2011): Does antiretroviral therapy improve HIV-associated cognitive impairment? A quantitative review of the literature. In: J Int Neuropsychol Soc 17 (6), S. 956–969. DOI: 10.1017/S1355617711000968.

Ances, Beau M.; Clifford, David B. (2008): HIV-associated neurocognitive disorders and the impact of combination antiretroviral therapies. In: Curr Neurol Neurosci Rep 8 (6), S. 455–461.

Antinori, A.; Arendt, G.; Becker, J. T.; Brew, B. J.; Byrd, D. A.; Cherner, M. et al. (2007): Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders. In: Neurology 69 (18), S. 1789–1799. DOI: 10.1212/01.WNL.0000287431.88658.8b.

Antinori, Andrea; Giancola, Maria Letizia; Grisetti, Susanna; Soldani, Fabio; Alba, Lucia; Liuzzi, Giuseppina et al. (2002): Factors influencing virological response to antiretroviral drugs in cerebrospinal fluid of advanced HIV-1-infected patients. In: AIDS 16 (14), S. 1867–1876.

Arendt, G.; Hefter, H.; Buescher, L.; Hilperath, F.; Elsing, C.; Freund, H. J. (1992): Improvement of motor performance of HIV-positive patients under AZT therapy. In: Neurology 42 (4), S. 891–896.

Arendt, G.; Hefter, H.; Elsing, C.; Neuen-Jakob, E.; Strohmeyer, G.; Freund, H. J. (1989): New electrophysiological findings on the incidence of brain involvement in clinically and neurologically asymptomatic HIV infections. In: EEG EMG Z Elektroenzephalogr Elektromyogr Verwandte Geb 20 (4), S. 280–287.

- Arendt, G.; Hefter, H.; Elsing, C.; Strohmeyer, G.; Freund, H. J. (1990): Motor dysfunction in HIV-infected patients without clinically detectable central-nervous deficit. In: *J Neurol* 237 (6), S. 362–368.
- Arendt, G.; Hefter, H.; Hilperath, F.; von Giesen, H J; Strohmeyer, G.; Freund, H. J. (1994): Motor analysis predicts progression in HIV-associated brain disease. In: *J Neurol Sci* 123 (1-2), S. 180–185.
- Arendt, G.; Maecker, H. P.; Jablonowski, H.; Homberg, V. (1992): Magnetic stimulation of motor cortex in relation to fastest voluntary motor activity in neurologically asymptomatic HIV-positive patients. In: *J Neurol Sci* 112 (1-2), S. 76–80.
- Arendt, Gabriele (2007): Neurologische und neuropsychiatrische Aspekte der HIV-Infektion. Grundlagen, Diagnostik und Therapie. 1. Aufl. Stuttgart: Kohlhammer (Klinische Neurologie).
- Barre-Sinoussi, F.; Chermann, J. C.; Rey, F.; Nugeyre, M. T.; Chamaret, S.; Gruest, J. et al. (2004): Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). 1983. In: *Rev Invest Clin* 56 (2), S. 126–129.
- Becker, Brian W.; Thames, April D.; Woo, Ellen; Castellon, Steven A.; Hinkin, Charles H. (2011): Longitudinal change in cognitive function and medication adherence in HIV-infected adults. In: *AIDS Behav* 15 (8), S. 1888–1894. DOI: 10.1007/s10461-011-9924-z.
- Bogoch, Isaac I.; Davis, Benjamin T.; Venna, Nagagopal (2011): Reversible dementia in a patient with central nervous system escape of human immunodeficiency virus. In: *J Infect* 63 (3), S. 236–239. DOI: 10.1016/j.jinf.2011.05.011.
- Brodt, H. R.; Kamps, B. S.; Gute, P.; Knupp, B.; Staszewski, S.; Helm, E. B. (1997): Changing incidence of AIDS-defining illnesses in the era of antiretroviral combination therapy. In: *AIDS* 11 (14), S. 1731–1738.
- Canestri, Ana; Lescure, François-Xavier; Jaureguiberry, Stephane; Moulignier, Antoine; Amiel, Corinne; Marcelin, Anne Geneviève et al. (2010): Discordance Between Cerebral Spinal Fluid and Plasma HIV Replication in Patients with Neurological Symptoms Who Are Receiving Suppressive Antiretroviral Therapy. In: *CLIN INFECT DIS* 50 (5), S. 773–778. DOI: 10.1086/650538.
- Casado, José L.; Marín, Ana; Moreno, Ana; Iglesias, Verónica; Perez-Elías, María J.; Moreno, Santiago; Corral, Iñigo (2014): Central nervous system antiretroviral

- penetration and cognitive functioning in largely pretreated HIV-infected patients. In: *J. Neurovirol.* 20 (1), S. 54–61. DOI: 10.1007/s13365-013-0228-0.
- Chermann, J. C.; Barre-Sinoussi, F.; Dauguet, C.; Brun-Vezinet, F.; Rouzioux, C.; Rozenbaum, W.; Montagnier, L. (1983): Isolation of a new retrovirus in a patient at risk for acquired immunodeficiency syndrome. In: *Antibiot Chemother* (1971) 32, S. 48–53.
- Chermann, J. C.; Barre-Sinoussi, F.; Montagnier, L. (1985): A new human retrovirus associated with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) or AIDS-related complex. In: *Prog Clin Biol Res* 182, S. 329–342.
- Cherner, Mariana; Cysique, Lucette; Heaton, Robert K.; Marcotte, Thomas D.; Ellis, Ronald J.; Masliah, Eliezer; Grant, Igor (2007): Neuropathologic confirmation of definitional criteria for human immunodeficiency virus-associated neurocognitive disorders. In: *J Neurovirol* 13 (1), S. 23–28. DOI: 10.1080/13550280601089175.
- Ciccarelli, Nicoletta; Fabbiani, Massimiliano; Colafigli, Manuela; Trecarichi, Enrico Maria; Silveri, Maria Caterina; Cauda, Roberto et al. (2013): Revised central nervous system neuropenetration-effectiveness score is associated with cognitive disorders in HIV-infected patients with controlled plasma viraemia. In: *Antivir. Ther. (Lond.)* 18 (2), S. 153–160. DOI: 10.3851/IMP2560.
- Cinque, P.; Vago, L.; Ceresa, D.; Mainini, F.; Terreni, M. R.; Vagani, A. et al. (1998): Cerebrospinal fluid HIV-1 RNA levels: correlation with HIV encephalitis. In: *AIDS* 12 (4), S. 389–394.
- Cooper, David A.; Heera, Jayvant; Goodrich, James; Tawadrous, Margaret; Saag, Michael; Dejesus, Edwin et al. (2010): Maraviroc versus efavirenz, both in combination with zidovudine-lamivudine, for the treatment of antiretroviral-naïve subjects with CCR5-tropic HIV-1 infection. In: *J Infect Dis* 201 (6), S. 803–813. DOI: 10.1086/650697.
- Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI), February 16-19, 2010, San Francisco: Mixed Findings on Value of Brain-Penetrating Antiretroviral Scores (2010). [http://www.natap.org/2010/CROI/croi\\_44.htm](http://www.natap.org/2010/CROI/croi_44.htm)
- Core Epidemiology Slides - July 2015 (PowerPoint) (2015). Online verfügbar unter [http://www.unaids.org/en/resources/documents/2015/20150714\\_coreepidemiologyslides\\_ppt](http://www.unaids.org/en/resources/documents/2015/20150714_coreepidemiologyslides_ppt), zuletzt aktualisiert am 17.09.2015, zuletzt geprüft am 17.09.2015.

- Cusini, Alexia; Vernazza, Pietro L.; Yerly, Sabine; Decosterd, Laurent A.; Ledergerber, Bruno; Fux, Christoph A. et al. (2013): Higher CNS Penetration-Effectiveness of Long-term Combination Antiretroviral Therapy Is Associated With Better HIV-1 Viral Suppression in Cerebrospinal Fluid. In: *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 62 (1), S. 28–35. DOI: 10.1097/QAI.0b013e318274e2b0.
- Cysique, L. A.; Vaida, F.; Letendre, S.; Gibson, S.; Cherner, M.; Woods, S. P. et al. (2009): Dynamics of cognitive change in impaired HIV-positive patients initiating antiretroviral therapy. In: *Neurology* 73 (5), S. 342–348. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181ab2b3b.
- Cysique, Lucette A.; Maruff, Paul; Brew, Bruce J. (2004): Prevalence and pattern of neuropsychological impairment in human immunodeficiency virus-infected/acquired immunodeficiency syndrome (HIV/AIDS) patients across pre- and post-highly active antiretroviral therapy eras: a combined study of two cohorts. In: *J Neurovirol* 10 (6), S. 350–357. DOI: 10.1080/13550280490521078.
- Cysique, Lucette A.; Waters, Edward K.; Brew, Bruce J. (2011): Central nervous system antiretroviral efficacy in HIV infection: a qualitative and quantitative review and implications for future research. In: *BMC Neurol* 11, S. 148. DOI: 10.1186/1471-2377-11-148.
- Cysique, Lucette A J; Maruff, Paul; Brew, Bruce J. (2004): Antiretroviral therapy in HIV infection: are neurologically active drugs important? In: *Arch Neurol* 61 (11), S. 1699–1704. DOI: 10.1001/archneur.61.11.1699.
- d'Arminio Monforte, Antonella; Cinque, Paola; Mocroft, Amanda; Goebel, Frank-Detlev; Antunes, Francisco; Katlama, Christine et al. (2004): Changing incidence of central nervous system diseases in the EuroSIDA cohort. In: *Ann Neurol* 55 (3), S. 320–328. DOI: 10.1002/ana.10827.
- Delta: a randomised double-blind controlled trial comparing combinations of zidovudine plus didanosine or zalcitabine with zidovudine alone in HIV-infected individuals. Delta Coordinating Committee (1996). In: *Lancet* 348 (9023), S. 283–291.
- Deutsche AIDS Gesellschaft. (2010). „Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion“. Abgerufen am 22.01.2012 unter [www.daignet.de](http://www.daignet.de): [http://www.daignet.de/site-content/hiv-therapie/leitlinien-1/Leitlinien\\_28-05-2010\\_V\\_late.pdf](http://www.daignet.de/site-content/hiv-therapie/leitlinien-1/Leitlinien_28-05-2010_V_late.pdf)

- Ettenhofer, Mark L.; Foley, Jessica; Castellon, Steven A.; Hinkin, Charles H. (2010): Reciprocal prediction of medication adherence and neurocognition in HIV/AIDS. In: *Neurology* 74 (15), S. 1217–1222. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181d8c1ca.
- Evers, Stefan; Rahmann, Alexandra; Schwaag, Sonja; Frese, Achim; Reichelt, Doris; Husstedt, Ingo-W (2004): Prevention of AIDS dementia by HAART does not depend on cerebrospinal fluid drug penetrance. In: *AIDS research and human retroviruses* 20 (5), S. 483–491. DOI: 10.1089/088922204323087723.
- Ferrando, S. J. (2003): Longitudinal Improvement in Psychomotor Processing Speed Is Associated With Potent Combination Antiretroviral Therapy in HIV-1 Infection. In: *Journal of Neuropsychiatry* 15 (2), S. 208–214. DOI: 10.1176/appi.neuropsych.15.2.208.
- Furman, P. A.; Fyfe, J. A.; St Clair, M H; Weinhold, K.; Rideout, J. L.; Freeman, G. A. et al. (1986): Phosphorylation of 3'-azido-3'-deoxythymidine and selective interaction of the 5'-triphosphate with human immunodeficiency virus reverse transcriptase. In: *Proc Natl Acad Sci U S A* 83 (21), S. 8333–8337.
- Gallo, R. C.; Salahuddin, S. Z.; Popovic, M.; Shearer, G. M.; Kaplan, M.; Haynes, B. F. et al. (1984): Frequent detection and isolation of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and at risk for AIDS. In: *Science* 224 (4648), S. 500–503.
- Garcia, F.; Niebla, G.; Romeu, J.; Vidal, C.; Plana, M.; Ortega, M. et al. (1999): Cerebrospinal fluid HIV-1 RNA levels in asymptomatic patients with early stage chronic HIV-1 infection: support for the hypothesis of local virus replication. In: *AIDS* 13 (12), S. 1491–1496.
- Garvey, L.; Winston, A.; Walsh, J.; Post, F.; Porter, K.; Gazzard, B. et al. (2011): Antiretroviral therapy CNS penetration and HIV-1-associated CNS disease. In: *Neurology* 76 (8), S. 693–700. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31820d8b0b.
- Garvey, Lucy; Surendrakumar, Veena; Winston, Alan (2011): Low Rates of Neurocognitive Impairment Are Observed in Neuro-Asymptomatic HIV-Infected Subjects on Effective Antiretroviral Therapy. In: *HIV Clinical Trials* 12 (6), S. 333–338. DOI: 10.1310/hct1206-333.
- Garvey, Lucy J.; Everitt, Alex; Winston, Alan; Mackie, Nicola E.; Benzie, Andrew (2009): Detectable cerebrospinal fluid HIV RNA with associated neurological deficits,

- despite suppression of HIV replication in the plasma compartment. In: *AIDS* 23 (11), S. 1443–1444. DOI: 10.1097/QAD.0b013e32832d077c.
- Gottlieb, M. S.; Schroff, R.; Schanker, 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: evidence of a new acquired cellular immunodeficiency. In: *N Engl J Med* 305 (24), S. 1425–1431. DOI: 10.1056/NEJM198112103052401.
- Gray, F.; Scaravilli, F.; Everall, I.; Chretien, F.; An, S.; Boche, D. et al. (1996): Neuropathology of early HIV-1 infection. In: *Brain Pathol* 6 (1), S. 1–15.
- Hammer, S. M.; Katzenstein, D. A.; Hughes, M. D.; Gundacker, H.; Schooley, R. T.; Haubrich, R. H. et al. (1996): A trial comparing nucleoside monotherapy with combination therapy in HIV-infected adults with CD4 cell counts from 200 to 500 per cubic millimeter. AIDS Clinical Trials Group Study 175 Study Team. In: *N Engl J Med* 335 (15), S. 1081–1090. DOI: 10.1056/NEJM199610103351501.
- Harrison, Kathleen McDavid; Song, Ruiguang; Zhang, Xinjian (2010): Life expectancy after HIV diagnosis based on national HIV surveillance data from 25 states, United States. In: *J Acquir Immune Defic Syndr* 53 (1), S. 124–130. DOI: 10.1097/QAI.0b013e3181b563e7.
- Heaton, R. K.; Clifford, D. B.; Franklin, D R Jr; Woods, S. P.; Ake, C.; Vaida, F. et al. (2010): HIV-associated neurocognitive disorders persist in the era of potent antiretroviral therapy: CHARTER Study. In: *Neurology* 75 (23), S. 2087–2096. DOI: 10.1212/WNL.0b013e318200d727.
- Heaton, Robert K.; Franklin, Donald R.; Ellis, Ronald J.; McCutchan, J. Allen; Letendre, Scott L.; Leblanc, Shannon et al. (2011): HIV-associated neurocognitive disorders before and during the era of combination antiretroviral therapy: differences in rates, nature, and predictors. In: *J Neurovirol* 17 (1), S. 3–16. DOI: 10.1007/s13365-010-0006-1.
- Hightower, George K.; Letendre, Scott L.; Cherner, Mariana; Gibson, Sarah A.; Ellis, Ronald J.; Wolfson, Tanya J. et al. (2009): Select resistance-associated mutations in blood are associated with lower CSF viral loads and better neuropsychological performance. In: *Virology* 394 (2), S. 243–248. DOI: 10.1016/j.virol.2009.08.007.

- HIV&More: Ausgabe 1/2010: NILS VON HENTIG, FRANKFURT - Pharmakologie der HAART im zentralen Nervensystem [http://www.hivandmore.de/archiv/2010-1/hiv1\\_10\\_fobi\\_hentig.shtml](http://www.hivandmore.de/archiv/2010-1/hiv1_10_fobi_hentig.shtml)
- Hogg, R. S.; Yip, B.; Kully, C.; Craib, K. J.; O'Shaughnessy, M. V.; Schechter, M. T.; Montaner, J. S. (1999): Improved survival among HIV-infected patients after initiation of triple-drug antiretroviral regimens. In: *CMAJ* 160 (5), S. 659–665.
- Kahouadji, Y.; Dumurgier, J.; Sellier, P.; Lapalus, P.; Delcey, V.; Bergmann, J. F. et al. (2013): Cognitive function after several years of antiretroviral therapy with stable central nervous system penetration score. In: *HIV Med* 14 (5), S. 311–315. DOI: 10.1111/j.1468-1293.2012.01052.x.
- Koopmans, P. P.; Ellis, R.; Best, B. M.; Letendre, S. (2009): Should antiretroviral therapy for HIV infection be tailored for intracerebral penetration? In: *Neth J Med* 67 (6), S. 206–211.
- Lanoy, E.; Guiguet, M.; Bentata, M.; Rouveix, E.; Dhiver, C.; Poizot-Martin, I. et al. (2011): Survival after neuroAIDS: Association with antiretroviral CNS Penetration-Effectiveness score. In: *Neurology* 76 (7), S. 644–651. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31820c3089.
- Letendre, Scott (2011): Central nervous system complications in HIV disease: HIV-associated neurocognitive disorder. In: *Top Antivir Med* 19 (4), S. 137–142.
- Letendre, Scott; Marquie-Beck, Jennifer; Capparelli, Edmund; Best, Brookie; Clifford, David; Collier, Ann C. et al. (2008): Validation of the CNS Penetration-Effectiveness rank for quantifying antiretroviral penetration into the central nervous system. In: *Arch Neurol* 65 (1), S. 65–70. DOI: 10.1001/archneurol.2007.31.
- Letendre, Scott L.; McCutchan, J. Allen; Childers, Meredith E.; Woods, Steven P.; Lazzaretto, Deborah; Heaton, Robert K. et al. (2004): Enhancing antiretroviral therapy for human immunodeficiency virus cognitive disorders. In: *Ann Neurol* 56 (3), S. 416–423. DOI: 10.1002/ana.20198.
- Lohse, Nicolai; Hansen, Ann-Brit Eg; Gerstoft, Jan; Obel, Niels (2007): Improved survival in HIV-infected persons: consequences and perspectives. In: *J Antimicrob Chemother* 60 (3), S. 461–463. DOI: 10.1093/jac/dkm241.

- Luca, Andrea de; Ciancio, B. C.; Larussa, D.; Murri, R.; Cingolani, A.; Rizzo, M. G. et al. (2002): Correlates of independent HIV-1 replication in the CNS and of its control by antiretrovirals. In: *Neurology* 59 (3), S. 342–347.
- Manda, Kalyan Reddy; Banerjee, Atrayee; Banks, William A.; Ercal, Nuran (2011): Highly active antiretroviral therapy drug combination induces oxidative stress and mitochondrial dysfunction in immortalized human blood-brain barrier endothelial cells. In: *Free radical biology & medicine* 50 (7), S. 801–810. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2010.12.029.
- Manji, H.; Jager, H. R.; Winston, A. (2013): HIV, dementia and antiretroviral drugs: 30 years of an epidemic. In: *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 84 (10), S. 1126–1137. DOI: 10.1136/jnnp-2012-304022.
- Marcondes, Maria Cecilia G; Flynn, Claudia; Huitron-Rezendiz, Salvador; Watry, Debbie D.; Zandonatti, Michelle; Fox, Howard S. (2009): Early antiretroviral treatment prevents the development of central nervous system abnormalities in simian immunodeficiency virus-infected rhesus monkeys. In: *AIDS* 23 (10), S. 1187–1195. DOI: 10.1097/QAD.0b013e32832c4af0.
- Marra, Christina M.; Zhao, Yu; Clifford, David B.; Letendre, Scott; Evans, Scott; Henry, Katherine et al. (2009): Impact of combination antiretroviral therapy on cerebrospinal fluid HIV RNA and neurocognitive performance. In: *AIDS* 23 (11), S. 1359–1366. DOI: 10.1097/QAD.0b013e32832c4152.
- Masur, H.; Michelis, M. A.; Greene, J. B.; Onorato, I.; Stouwe, R. A.; Holzman, R. S. et al. (1981): An outbreak of community-acquired *Pneumocystis carinii* pneumonia: initial manifestation of cellular immune dysfunction. In: *N Engl J Med* 305 (24), S. 1431–1438. DOI: 10.1056/NEJM198112103052402.
- McManus, H.; Li, P. C.K.; Nolan, D.; Bloch, M.; Kiertiburanakul, S.; Choi, J. Y. et al. (2011): Does use of antiretroviral therapy regimens with high central nervous system penetration improve survival in HIV-infected adults? In: *HIV Medicine* 12 (10), S. 610–619. DOI: 10.1111/j.1468-1293.2011.00938.x.
- Mocroft, A.; Ledergerber, B.; Katlama, C.; Kirk, O.; Reiss, P.; d'Arminio Monforte, A. et al. (2003): Decline in the AIDS and death rates in the EuroSIDA study: an observational study. In: *Lancet* 362 (9377), S. 22–29.

- Montagnier, L.; Clavel, F.; Krust, B.; Chamaret, S.; Rey, F.; Barre-Sinoussi, F.; Chermann, J. C. (1985): Identification and antigenicity of the major envelope glycoprotein of lymphadenopathy-associated virus. In: *Virology* 144 (1), S. 283–289.
- Munoz-Moreno J, Letendre S, McClernon D, Ellis RJ, LeBlanc S, Rosario D, Clifford D, Collier A, Gelman B, Marra C, McArthur J, McCutchan A, Morgello S, Simpson D, Franklin D, Heaton RK, Grant I, and the CHARTER Group (2009): Persistent HIV in the central nervous system during treatment is associated with worse antiretroviral therapy penetration and cognitive impairment.
- Nath, Avindra; Berger, Joseph (2004): HIV Dementia. In: *Curr Treat Options Neurol* 6 (2), S. 139–151.
- Patel, Kunjal; Ming, Xue; Williams, Paige L.; Robertson, Kevin R.; Oleske, James M.; Seage, George R. (2009): Impact of HAART and CNS-penetrating antiretroviral regimens on HIV encephalopathy among perinatally infected children and adolescents. In: *AIDS* 23 (14), S. 1893–1901. DOI: 10.1097/QAD.0b013e32832dc041.
- Perelson, A. S.; Neumann, A. U.; Markowitz, M.; Leonard, J. M.; Ho, D. D. (1996): HIV-1 dynamics in vivo: virion clearance rate, infected cell life-span, and viral generation time. In: *Science* 271 (5255), S. 1582–1586.
- Perry, S.; Marotta, R. F. (1987): AIDS dementia: a review of the literature. In: *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1 (4), S. 221–235.
- Price, R. W. (2000): The two faces of HIV infection of cerebrospinal fluid. In: *Trends Microbiol* 8 (9), S. 387–391.
- Price, R. W.; Yiannoutsos, C. T.; Clifford, D. B.; Zaboriski, L.; Tselis, A.; Sidtis, J. J. et al. (1999): Neurological outcomes in late HIV infection: adverse impact of neurological impairment on survival and protective effect of antiviral therapy. AIDS Clinical Trial Group and Neurological AIDS Research Consortium study team. In: *AIDS* 13 (13), S. 1677–1685.
- Reynes, Jacques; Lawal, Adebayo; Pulido, Federico; Soto-Malave, Ruth; Gathe, Joseph; Tian, Min et al. (2011): Examination of noninferiority, safety, and tolerability of lopinavir/ritonavir and raltegravir compared with lopinavir/ritonavir and tenofovir/emtricitabine in antiretroviral-naïve subjects: the progress study, 48-week results. In: *HIV Clin Trials* 12 (5), S. 255–267. DOI: 10.1310/hct1205-255.

- Richman, D. D.; Fischl, M. A.; Grieco, M. H.; Gottlieb, M. S.; Volberding, P. A.; Laskin, O. L. et al. (1987): The toxicity of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex. A double-blind, placebo-controlled trial. In: *N Engl J Med* 317 (4), S. 192–197. DOI: 10.1056/NEJM198707233170402.
- Rieger, A. (2004): Therapie der HIV-Infektion: Antiretrovirale Substanzen und deren Einsatz in der HIV-Kombinationstherapie <http://www.kup.at/journals/summary/4628.html>
- RKI - HIV/AIDS - Epidemiologisches Bulletin 27/2015. Online verfügbar unter [http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2015/Ausgaben/27\\_15.html?nn=2374210](http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2015/Ausgaben/27_15.html?nn=2374210).
- RKI - HIV/AIDS - HIV/AIDS-Eckdaten in Deutschland und den Bundesländern. Online verfügbar unter [http://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/H/HIVAIDS/Epidemiologie/Daten\\_und\\_Berichte/Eckdaten.html?nn=2374210](http://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/H/HIVAIDS/Epidemiologie/Daten_und_Berichte/Eckdaten.html?nn=2374210).
- Robertson, Kevin R.; Robertson, Wendy T.; Ford, Sutapa; Watson, David; Fiscus, Susan; Harp, Amanda G.; Hall, Colin D. (2004): Highly active antiretroviral therapy improves neurocognitive functioning. In: *J Acquir Immune Defic Syndr* 36 (1), S. 562–566.
- Sabin, Caroline A. (2013): Do people with HIV infection have a normal life expectancy in the era of combination antiretroviral therapy? In: *BMC Med* 11, S. 251. DOI: 10.1186/1741-7015-11-251.
- Sacktor, N.; Lyles, R. H.; Skolasky, R.; Kleeberger, C.; Selnes, O. A.; Miller, E. N. et al. (2001): HIV-associated neurologic disease incidence changes: Multicenter AIDS Cohort Study, 1990-1998. In: *Neurology* 56 (2), S. 257–260.
- Sacktor, N.; Tarwater, P. M.; Skolasky, R. L.; McArthur, J. C.; Selnes, O. A.; Becker, J. et al. (2001): CSF antiretroviral drug penetrance and the treatment of HIV-associated psychomotor slowing. In: *Neurology* 57 (3), S. 542–544.
- Sacktor, N. C.; Bacellar, H.; Hoover, D. R.; Nance-Sproson, T. E.; Selnes, O. A.; Miller, E. N. et al. (1996): Psychomotor slowing in HIV infection: a predictor of dementia, AIDS and death. In: *J Neurovirol* 2 (6), S. 404–410.
- Sacktor, Ned; McDermott, Michael P.; Marder, Karen; Schifitto, Giovanni; Selnes, Ola A.; McArthur, Justin C. et al. (2002): HIV-associated cognitive impairment before and

- after the advent of combination therapy. In: *J Neurovirol* 8 (2), S. 136–142. DOI: 10.1080/13550280290049615.
- Shikuma, Cecilia M.; Nakamoto, Beau; Shiramizu, Bruce; Liang, Chin-Yuan; DeGruttola, Victor; Bennett, Kara et al. (2012): Antiretroviral monocyte efficacy score linked to cognitive impairment in HIV. In: *Antivir Ther* 17 (7), S. 1233–1242. DOI: 10.3851/IMP2411.
- Simioni, Samanta; Cavassini, Matthias; Annoni, Jean-Marie; Rimbault Abraham, Aline; Bourquin, Isabelle; Schiffer, Veronique et al. (2010): Cognitive dysfunction in HIV patients despite long-standing suppression of viremia. In: *AIDS* 24 (9), S. 1243–1250. DOI: 10.1097/QAD.0b013e3283354a7b.
- Smurzynski, Marlene; Wu, Kunling; Letendre, Scott; Robertson, Kevin; Bosch, Ronald J.; Clifford, David B. et al. (2011): Effects of central nervous system antiretroviral penetration on cognitive functioning in the ALLRT cohort. In: *AIDS* 25 (3), S. 357–365. DOI: 10.1097/QAD.0b013e32834171f8.
- Spudich, Serena; Lollo, Nicole; Liegler, Teri; Deeks, Steven G.; Price, Richard W. (2006): Treatment Benefit on Cerebrospinal Fluid HIV-1 Levels in the Setting of Systemic Virological Suppression and Failure. In: *J Infect Dis* 194 (12), S. 1686–1696. DOI: 10.1086/508750.
- Sun, Bing; Abadjian, Linda; Rempel, Hans; Calosing, Cyrus; Rothlind, Johannes; Pulliam, Lynn (2010): Peripheral biomarkers do not correlate with cognitive impairment in highly active antiretroviral therapy-treated subjects with human immunodeficiency virus type 1 infection. In: *J Neurovirol* 16 (2), S. 115–124. DOI: 10.3109/13550280903559789.
- Tan, I. Lin; Smith, B. R.; Hammond, Edward; Vornbrock-Roosa, Heidi; Creighton, Jason; Selnes, O. et al. (2013): Older individuals with HIV infection have greater memory deficits than younger individuals. In: *J Neurovirol* 19 (6), S. 531–536. DOI: 10.1007/s13365-013-0209-3.
- Tozzi, Valerio; Balestra, Pietro; Bellagamba, Rita; Corpolongo, Angela; Salvatori, Maria Flora; Visco-Comandini, Ubaldo et al. (2007): Persistence of neuropsychologic deficits despite long-term highly active antiretroviral therapy in patients with HIV-related neurocognitive impairment: prevalence and risk factors. In: *J Acquir Immune Defic Syndr* 45 (2), S. 174–182. DOI: 10.1097/QAI.0b013e318042e1ee.

- Tozzi V, Balestra P, Salvatori MF, Vlassi C, Liuzzi G, Giancola ML, Giulianelli M, Narciso P, Antinori A. (J Acquir Immune Defic Syndr. 2009 Sep 1;52(1):56-63.): Changes in cognition during antiretroviral therapy: comparison of 2 different ranking systems to measure antiretroviral drug efficacy on HIV-associated neurocognitive disorders.
- UNAIDS (2010). UNAIDS report on the global AIDS epidemic 2010.[http://www.unaids.org/globalreport/Global\\_report.htm](http://www.unaids.org/globalreport/Global_report.htm)
- UNAIDS (2016): global-AIDS-update-2016. Online verfügbar unter [http://www.unaids.org/sites/default/files/media\\_asset/global-AIDS-update-2016\\_en.pdf](http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/global-AIDS-update-2016_en.pdf).
- van Lelyveld, S. F. L.; Nijhuis, M.; Baatz, F.; Wilting, I.; van den Bergh, W. M.; Kurowski, M. et al. (2010): Therapy Failure following Selection of Enfuvirtide-Resistant HIV-1 in Cerebrospinal Fluid. In: CLIN INFECT DIS 50 (3), S. 387–390. DOI: 10.1086/649874.
- Vassallo, Matteo; Durant, Jacques; Biscay, Virginie; Lebrun-Frenay, Christine; Dunais, Brigitte; Laffon, Muriel et al. (2014): Can high central nervous system penetrating antiretroviral regimens protect against the onset of HIV-associated neurocognitive disorders? In: AIDS 28 (4), S. 493–501. DOI: 10.1097/QAD.0000000000000096.
- von Giesen, H J; Hefter, H.; Roick, H.; Mauss, S.; Arendt, G. (1994): HIV-specific changes in the motor performance of HIV-positive intravenous drug abusers. In: J Neurol 242 (1), S. 20–25.
- World Health Organization (2014): WHO | Data and statistics. GLOBAL HIV/AIDS RESPONSE: Epidemic update and health sector progress towards Universal Access: Progress report 2011 Annex 8 - HIV and AIDS statistics, by WHO and UNICEF regions, 2010 <http://www.who.int/hiv/data/en>
- Wilson, Michael J.; Martin-Engel, Lindsay; Vassileva, Jasmin; Gonzalez, Raul; Martin, Eileen M. (2013): An investigation of the effects of antiretroviral central nervous system penetration effectiveness on procedural learning in HIV+ drug users. In: J Clin Exp Neuropsychol 35 (9), S. 915–925. DOI: 10.1080/13803395.2013.838939.
- Wilson, Tony W.; Heinrichs-Graham, Elizabeth; Robertson, Kevin R.; Sandkovsky, Uriel; O'Neill, Jennifer; Knott, Nichole L. et al. (2013): Functional brain abnormalities during finger-tapping in HIV-infected older adults: a magnetoencephalography

study. In: *J Neuroimmune Pharmacol* 8 (4), S. 965–974. DOI: 10.1007/s11481-013-9477-1.

Wright, Edwina (2011): Neurocognitive impairment and neuroCART. In: *Current Opinion in HIV and AIDS* 6 (4), S. 303–308. DOI: 10.1097/COH.0b013e3283477c46.

Yeni, P.; Lamarca, A.; Berger, D.; Cimoch, P.; Lazzarin, A.; Salvato, P. et al. (2009): Antiviral activity and safety of aplaviroc, a CCR5 antagonist, in combination with lopinavir/ritonavir in HIV-infected, therapy-naive patients: results of the EPIC study (CCR100136). In: *HIV Med* 10 (2), S. 116–124. DOI: 10.1111/j.1468-1293.2008.00660.x.

Zhou, Li; Saksena, Nitin K. (2013): HIV Associated Neurocognitive Disorders. In: *Infect Dis Rep* 5 (Suppl 1), S. e8. DOI: 10.4081/idr.2013.s1.e8.

### **6. Danksagung**

Bedanken möchte ich mich zu allererst bei Frau Prof. Dr. med. Gabriele Arendt für die geduldige Betreuung meiner Arbeit.

Außerdem gilt mein Dank Herrn Eser Orhan, der mir in der ganzen Zeit bei Fragen zur Statistik jederzeit hilfreich zur Seite stand.

Und zuletzt bedanke ich mich bei meiner Familie, die mich immer unterstützt und mir für alle meine Projekte den Rücken stärkt.