

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

Ist die *low-level-viremia* ein Risikofaktor für HIV-  
assoziierte neurokognitive Veränderungen?

Dissertation

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

vorgelegt von

Matthias Carl Hansen

2019

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

gez:

Dekan: Herr Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachterin: Frau Prof. Dr. med. Gabriele Arendt

Zweitgutachter: Herr Prof. Dr. med. Dirk Graf

Meinen Eltern gewidmet

## Zusammenfassung

Da die Überlebenszeit von HIV-Patienten durch die Fortschritte der *combined antiretroviral therapy* (cART) zunimmt, steigt die Prävalenz des HIV-assoziierten neurokognitiven Defizites (HAND) an. Manche Patienten fallen auch unter cART mit ihrer Plasmaviruslast nicht unter die Nachweisgrenze, sondern zeigen eine sogenannte *low-level viremia* (LLV), eine auf niedrigem Niveau nachweisbare Plasmaviruslast. Der Einfluss der LLV auf neurokognitive Testergebnisse ist ungeklärt.

Die Neuro-AIDS-Datenbank des Universitätsklinikums Düsseldorf wurde nach Daten von Patienten durchsucht, die eine Therapie mit zwei nukleosid-analogen Reversetranskriptasehemmern (NRTI), einem sogenannten *Nuke Backbone*, in Kombination mit entweder einem nicht-nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitor (NNRTI), oder einem Protease Inhibitor (PI) erhielten. Es wurden zwei Gruppen gebildet: Die Kontrollgruppe bestand aus Patienten mit einer kontinuierlich supprimierten Plasmaviruslast. Die LLV-Gruppe enthielt Patienten, die wiederholt eine nachweisbare Plasmaviruslast im Bereich von <20.000 HIV-RNA-Kopien pro ml hatten. Es wurden Mittelwerte fünf motorischer Testverfahren, zweier Tests zur Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit, zweier Tests zu Exekutivfunktionen, des Patientenalters und der Erkrankungsdauer seit Diagnosestellung errechnet und verglichen.

LLV-Patienten zeigten statistisch signifikant schlechtere Testresultate bei *Tremor-Peak-Frequenz* (TPF) und schnellstmöglicher alternierender Zeigefingerbewegung (MRAM), schnitten jedoch statistisch signifikant besser bei Reaktionszeit (RT) und Kontraktionszeit (CT) ab. Es wurden keine signifikanten Unterschiede im fünften Motoriktest und den Tests zur Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit gefunden. Bei den Testergebnissen der Exekutivfunktionen zeigte sich ein signifikant schlechteres Abschneiden der Gesamt-LLV-Gruppe beim *Trail Making Test B*. Alle Tests ergaben Durchschnittswerte im Normalbereich, sodass nicht von klinischer Relevanz dieser Ergebnisse auszugehen ist. Die Evaluation des durchschnittlichen Patientenalters ergab, dass die Patienten der LLV-Kohorte um mehr als drei Jahre, und somit signifikant, jünger waren. Im Gesamtdurchschnitt und in der PI-Gruppe waren die Patienten der Kontrollgruppe signifikant länger erkrankt. Trotzdem sind Tendenzen zu Ungunsten der LLV-Kohorte erkennbar, die die weitere Untersuchung dieser Patientengruppe in zukünftigen, prospektiven Studien rechtfertigen.

## **Abstract**

*Since the survival rate of HIV-positive patients has improved due to advances in combined antiretroviral therapy (cART), the prevalence of HIV-associated neurocognitive disorder (HAND) increases. Some patients undergoing cART do not experience a sustained suppression of viral load in plasma, but show a low-level viremia (LLV), which is a decrease of HIV-RNA-copies to detectable, but low levels. The influence of LLV on neurocognitive test results is unknown.*

*Patient records from the Neuro-HIV Unit of the University Hospital Duesseldorf were evaluated for HIV patients undergoing cART with two nucleoside analogue inhibitors of reverse transcriptase (NRTI), a so-called nuke backbone, combined with a non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI) or a protease inhibitor (PI). Two groups were established: the control group consisted of patients with a sustained suppression of viral load in plasma. The LLV cohort contained patients at least twice showing a viral load above limit of detection, but below 20,000 copies of HIV RNA per ml. Median values of five motor tests, two tests of information processing speed, two tests of executive functions, patient age and time since diagnosis at the time of examination were calculated and compared.*

*Patients enrolled in the LLV group showed significantly worse test results in Tremor Peak Frequency (TPF) and Most Rapid Alternating Movement (MRAM) of the index finger. Still they achieved better test results in Reaction Time (RT) and Contraction Time (CT) than the controls. No significant differences were found in the fifth motor test and in tests of information processing speed. With regard to executive functions, the complete LLV group's results of the Trail Making Test B were significantly worse compared to the control group. In every single test, the median values obtained were within the physiological threshold, thus making the findings clinically insignificant. The evaluation of the patient age showed that patients with a permanently suppressed viral load were significantly older. Both, in the whole LLV- and in the PI-group, patients in the control cohort were significantly longer diagnosed with HIV. Despite that, tendencies in test results unfavourable for the LLV cohort are recognisable, thus justifying the further investigation of these patients in future, prospective studies.*

# Inhaltsverzeichnis

<b>Zusammenfassung</b> .....	I
<b>Abstract</b> .....	II
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	VI
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	VII
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	VIII
<b>1. Einleitung</b> .....	1
1.1 <i>Geschichte der Entdeckung des Humanen Immunschwächevirus (HIV)</i> .....	1
1.2 <i>Epidemiologie der HIV-Infektion</i> .....	2
1.3 <i>HIV-Replikationszyklus</i> .....	2
1.4 <i>Stadieneinteilung der HIV-Erkrankung nach CDC</i> .....	3
1.4.1 <i>Die CDC-Klassifikation von 1993</i> .....	3
1.4.2 <i>Die CDC-Klassifikation von 2008</i> .....	6
1.5 <i>Das HIV-assoziierte neurokognitive Defizit (HAND)</i> .....	7
1.5.1 <i>Unterteilung des HIV-assoziierten neurokognitiven Defizits</i> .....	8
1.5.2 <i>Pathomechanismus des HAND</i> .....	11
1.5.3 <i>Risikofaktoren des HAND</i> .....	11
1.6 <i>Plasmaviruslast und low-level viremia</i> .....	11
1.7 <i>Die antiretrovirale Therapie</i> .....	13
1.7.1 <i>Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTIs)</i> .....	13
1.7.2 <i>Protease-Inhibitoren (PIs)</i> .....	14
1.7.3 <i>Nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTIs)</i> .....	15
1.7.4 <i>Integrase-Strangtransfer-Inhibitoren (INSTIs)</i> .....	15
1.7.5 <i>Entry-Inhibitoren</i> .....	16
1.7.6 <i>combined antiretroviral therapy (cART)</i> .....	16
1.7.7 <i>Penetration von antiretroviralen Therapeutika in das zentrale Nervensystem</i> .....	17
1.8 <i>Ziele der Arbeit</i> .....	17
<b>2. Material und Methoden</b> .....	18
2.1 <i>Die HIV-Ambulanz der neurologischen Klinik des Universitätsklinikums Düsseldorf</i> .....	18
2.2 <i>Motorik-Tests</i> .....	18
2.2.1 <i>Most Rapid Alternating Movement (MRAM)</i> .....	18
2.2.2 <i>Tremor-Peak-Frequenz (TPF)</i> .....	19
2.2.3 <i>Contraction Time (CT) und Reaction Time (RT)</i> .....	19
2.2.4 <i>Grooved Pegboard Test</i> .....	20

2.3 Tests zur Geschwindigkeit der Informationsverarbeitung .....	21
2.3.1 Digit Symbol Test .....	21
2.3.2 Trail Making Test A (TMT A) .....	22
2.4 Exekutivfunktionen .....	22
2.4.1 Trail Making Test B (TMT B) .....	22
2.4.2 Stroop Color-Word Test/ Farbe-Wort-Interferenztest (FWIT) .....	23
2.5 Selektion der Patienten .....	24
2.6 Statistische Auswertung .....	25
<b>3. Ergebnisse</b> .....	<b>26</b>
3.1 Demographische Patientendaten .....	26
3.1.1 Demographische Patientendaten der Kontrollgruppe .....	26
3.1.2 Demographische Patientendaten der Studienkohorte.....	26
3.2 Ergebnisse der neurokognitiven Untersuchungen .....	27
3.2.1 TPF der rechten Hand .....	27
3.2.2 TPF der linken Hand.....	28
3.2.3 MRAM der rechten Hand .....	30
3.2.4 MRAM der linken Hand .....	31
3.2.5 RT der rechten Hand .....	32
3.2.6 RT der linken Hand .....	33
3.2.7 CT der rechten Hand.....	35
3.2.8 CT der linken Hand.....	36
3.2.9 Grooved Pegboard Test der dominanten Hand.....	37
3.2.10 Grooved Pegboard Test der nicht-dominanten Hand .....	39
3.2.11 Digit Symbol Test.....	40
3.2.12 Trail Making Test A .....	41
3.2.13 Trail Making Test B .....	43
3.2.14 Stroop Color-Word Test: T-SEL.....	44
3.2.15 Stroop Color-Word Test: T-NOM .....	45
3.3 Durchschnittsalter .....	46
3.4 Erkrankungsdauer seit Diagnosestellung .....	48
3.5 statistisch signifikante Unterschiede.....	49
<b>4. Diskussion</b> .....	<b>51</b>
4.1 Relevanz der neurokognitiven Tests .....	51
4.2 Interpretation der Ergebnisse in den Medikamentengruppen „Zwei NRTIs und ein NNRTI“ und „Zwei NRTIs und ein PI“ .....	51
4.2.1 Interpretation der Messwerte der Motorik-Tests .....	51
4.3 Die Ergebnisse im Kontext anderer Publikationen zur low-level viremia .....	52
4.4 Alter der Patienten zum Untersuchungszeitpunkt .....	53

<i>4.5 Dauer der Erkrankung zum Untersuchungszeitpunkt</i> .....	54
<i>4.6 Limitationen der Arbeit</i> .....	54
<i>4.6.1 Auswahl der Patienten</i> .....	54
<i>4.6.2 Labormethoden</i> .....	56
<i>4.6.3 Einfluss der ART</i> .....	57
<i>4.6.4 Einfluss der Begleitmedikation</i> .....	58
<i>4.7 Zusammenfassung</i> .....	58
<b>5. Literaturverzeichnis</b> .....	59
<b>6. Danksagung</b>	



## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Infektionswege der Kontrollgruppe	S. 25
Abbildung 2	Infektionswege der LLV-Gruppe	S. 26
Abbildung 3	TPF der rechten Hand	S. 27
Abbildung 4	TPF der linken Hand	S. 29
Abbildung 5	MRAM der rechten Hand	S. 30
Abbildung 6	MRAM der linken Hand	S. 31
Abbildung 7	RT der rechten Hand	S. 32
Abbildung 8	RT der linken Hand	S. 34
Abbildung 9	CT der rechten Hand	S. 35
Abbildung 10	CT der linken Hand	S. 36
Abbildung 11	<i>Grooved Pegboard Test</i> der dominanten Hand	S. 38
Abbildung 12	<i>Grooved Pegboard Test</i> der nicht-dominanten Hand	S. 39
Abbildung 13	<i>Digit Symbol Test</i>	S. 40
Abbildung 14	<i>Trail Making Test A</i>	S. 42
Abbildung 15	<i>Trail Making Test B</i>	S. 43
Abbildung 16	<i>Stroop Color-Word Test: T-SEL</i>	S. 44
Abbildung 17	<i>Stroop Color-Word Test: T-NOM</i>	S. 45
Abbildung 18	Durchschnittsalter	S. 47
Abbildung 19	Durchschnittliche Erkrankungsdauer	S. 48

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Einteilung der HIV-Infektion nach CDC-Stadien (nach Castro, 1992)	S. 6
Tabelle 2	Einteilung der HIV-Infektion nach CDC-Stadien (nach Schneider, 2008)	S. 7
Tabelle 3	Normwerte für TPF, MRAM, RT und CT	S. 19
Tabelle 4	Normwerte des <i>Grooved Pegboard Test</i>	S. 20
Tabelle 5	Normwerte für TMT A und B	S. 22
Tabelle 6	<i>Tremor-Peak</i> -Frequenz der rechten Hand	S. 27
Tabelle 7	<i>Tremor-Peak</i> -Frequenz der linken Hand	S. 28
Tabelle 8	<i>Most Rapid Alternating Movement</i> der rechten Hand	S. 29
Tabelle 9	<i>Most Rapid Alternating Movement</i> der linken Hand	S. 31
Tabelle 10	<i>Reaction Time</i> der rechten Hand	S. 32
Tabelle 11	<i>Reaction Time</i> der linken Hand	S. 33
Tabelle 12	<i>Contraction Time</i> der rechten Hand	S. 35
Tabelle 13	<i>Contraction Time</i> der linken Hand	S. 36
Tabelle 14	<i>Grooved Pegboard Test</i> der dominanten Hand	S. 37
Tabelle 15	<i>Grooved Pegboard Test</i> der nicht-dominanten Hand	S. 39
Tabelle 16	<i>Digit Symbol Test</i>	S. 40
Tabelle 17	<i>Trail Making Test A</i>	S. 41
Tabelle 18	<i>Trail Making Test B</i>	S. 42
Tabelle 19	T-Wert der Selektivität des <i>Stroop Color-Word Tests</i>	S. 44
Tabelle 20	T-Wert der Nomination des <i>Stroop Color-Word Tests</i>	S. 45
Tabelle 21	Durchschnittsalter der Patienten	S. 46
Tabelle 22	Durchschnittliche Erkrankungsdauer	S. 47
Tabelle 23	Tests mit statistisch signifikanten Unterschieden zwischen Kontroll- und Studiengruppe	S. 49

## Abkürzungsverzeichnis

<b>3TC</b>	Lamivudin
<b>ABC</b>	Abacavir
<b>AIDS</b>	<i>Acquired Immunodeficiency Syndrome</i>
<b>ANI</b>	<i>HIV-associated Asymptomatic Neurocognitive Impairment</i>
<b>ANPD</b>	asymptomatisches neuropsychologisches Defizit
<b>ART</b>	Antiretrovirale Therapie
<b>ATV</b>	Atazanavir
<b>AZT</b>	Zidovudin
<b>cART</b>	<i>combined antiretroviral therapy</i>
<b>CD</b>	<i>Cluster of differentiation</i>
<b>CDC</b>	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
<b>CT</b>	Kontraktionszeit
<b>d4T</b>	Stavudin
<b>ddI</b>	Didanosin
<b>ddC</b>	Zalcitabin
<b>DLV</b>	Delavirdin
<b>DNA</b>	<i>desoxyribonucleic acid</i>
<b>DNS</b>	Desoxyribonukleinsäure
<b>DRV</b>	Darunavir
<b>EFV</b>	Efavirenz
<b>ETV</b>	Etravirin
<b>FPV</b>	Fosamprenavir
<b>FTC</b>	Emtricitabin
<b>FWIT</b>	Farbe-Wort-Interferenztest
<b>HAD</b>	HIV-assozierte Demenz
<b>HAND</b>	HIV-assoziertes neurokognitives Defizit
<b>HCV</b>	Hepatitis- C-Virus
<b>HDS</b>	<i>HIV dementia scale</i>
<b>HIV</b>	<i>Human Immunodeficiency Virus</i>
<b>HSV</b>	<i>Herpes-simplex-Virus</i>
<b>HTLV</b>	<i>Human T-cell Leukemia Virus</i>
<b>IDV</b>	Indinavir
<b>IHDS</b>	<i>International HIV dementia scale</i>
<b>INSTI</b>	Integrase-Strangtransfer-Inhibitor
<b>ITP</b>	Idiopathische thrombozytopenische Purpura
<b>LAS</b>	<i>Lymphadenopathy Syndrome</i>
<b>LLV</b>	<i>low-level viremia</i>
<b>LPV</b>	Lopinavir
<b>MNCD</b>	mildes neurocognitives Defizit
<b>MND</b>	<i>HIV-associated Mild Neurocognitive Disorder</i>

<b>MOS-HIV</b>	<i>Medical Outcomes Study HIV Health Survey</i>
<b>MRAM</b>	<i>Most Rapid Alternating Movement</i>
<b>MRC</b>	<i>Most Rapid Voluntary Isometric Index Finger Extension</i>
<b>NFV</b>	Nelfinavir
<b>NNRTI</b>	nicht-nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor
<b>NRTI</b>	nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor
<b>NVP</b>	Nevirapin
<b>OHL</b>	Orale Haarleukoplakie
<b>PCP</b>	<i>Pneumocystis-jirovecii</i> -Pneumonie
<b>PI</b>	Protease-Inhibitor
<b>PMLE</b>	Progressive multifokale Leukenzephalopathie
<b>RLP</b>	Rilpivirin
<b>RT</b>	Reaktionszeit
<b>RTV</b>	Ritonavir
<b>SQV</b>	Saquinavir
<b>T-NOM</b>	T-Wert der Nomination
<b>T-SEL</b>	T-Wert der Selektivität
<b>TAF</b>	Tenofovir-Alafenamid-Fumarat
<b>TDF</b>	Tenofovir-Disoproxil-Fumarat
<b>TMT</b>	<i>Trail Making Test</i>
<b>TPF</b>	<i>Tremor-Peak-Frequenz</i>
<b>TPV</b>	Tipranavir
<b>WAIS</b>	<i>Wechsler Adult Intelligence Score</i>
<b>ZNS</b>	Zentrales Nervensystem

## 1. Einleitung

### 1.1 Geschichte der Entdeckung des Humanen Immunschwächevirus (HIV)

Im Jahr 1981 ist das *Acquired Immunodeficiency Syndrome* (AIDS) erstmalig als eigenes klinisches Krankheitsbild beschrieben worden. Es waren zu diesem Zeitpunkt vorrangig homosexuelle Männer, die mit einer Häufung von opportunistischen Infektionen auffielen. In erster Linie seien hier Häufungen von *Pneumocystis-carinii*-Pneumonien erwähnt (Gottlieb, Schanker *et al.*, 1981; Gottlieb, Schroff *et al.*, 1981; Masur *et al.*, 1981). Weitere Manifestationen beinhalteten Schleimhautsoor und exulzierende, perianale Infektionen mit dem *Herpes simplex*-Virus (HSV) (Gottlieb, Schroff *et al.*, 1981; Siegal *et al.*, 1981). Die in den Arbeiten beschriebenen Patienten wiesen keine relevanten Vorerkrankungen auf.

1982 wurden Berichte über eine Häufung von *Kaposi*-Sarkomen in mehreren Metropolen der USA veröffentlicht (Mildvan *et al.*, 1982). 86% der Fälle traten bei homosexuellen, 14% bei bisexuellen Männern auf. Im selben Jahr veröffentlichte das CDC auch Berichte über heterosexuelle Patienten, die an PCP erkrankt waren: So waren Fälle hämophiler Patienten registriert worden, die unabhängig voneinander - nach regelmäßiger Substitution mit humanem Faktor VIII - erkrankt waren. (Ehrenkranz *et al.*, 1982).

Eine weitere Häufung dieser Erkrankungen war bei Patienten zu verzeichnen, die einen intravenösen Drogenabusus betrieben. (*Centers for Disease Control*, 1982).

Im Jahr 1983 gelang der Arbeitsgruppe um Barré-Sinoussi erstmals die Isolation des – vormalig unbekanntes - Humanen T-Zell Leukämie Virus-III – wie es zunächst bezeichnet wurde - aus Lymphknotengewebe eines homosexuellen Mannes mit Lymphadenopathie. (Barré-Sinoussi *et al.*, 1983.). Die Isolation gelang 1984 auch anderen Arbeitsgruppen, die das Virus in größeren Populationen homosexueller Männer nachweisen konnten. Man nannte die Erkrankung *Acquired Immunodeficiency Syndrome*. HTLV-III wurde im Jahr 1986 schließlich in Humanes Immunschwäche-Virus (HIV) umbenannt. Ebenfalls 1986 gelang die Isolation von HIV-2 (Montagnier *et al.*, 2002).

Stand gerade in den Anfängen der AIDS-Forschung noch die immunkompromittierende Wirkung der Erkrankung im Vordergrund, kamen jedoch bald Berichte über neurologische Begleiterscheinungen hinzu (Gapen *et al.*, 1982; Snider *et al.*, 1983). Im Laufe der Zeit haben diese – den Patienten zum Teil erheblich einschränkenden – Symptome an Bedeutung

hinzugewonnen. Auch unter dem Einfluss der antiretroviralen Therapie (ART) sind die neurologischen Komplikationen nicht weniger geworden. Zwar kommt es durch die therapeutischen Fortschritte inzwischen seltener zum Vollbild der HIV-assoziierten Demenz, allerdings mit zunehmendem Alter der Patienten gehäuft zum Auftreten ihrer Vorstufen, asymptomatisches neuropsychologisches Defizit (ANPD) und mildes neurocognitives Defizit (MNCD) (Heaton *et al.*, 2010). Im Jahre 1993 wurde die HIV-assoziierte Demenz in die Liste AIDS-definierender Erkrankungen aufgenommen.

### *1.2 Epidemiologie der HIV-Infektion*

Im Jahre 2017 waren, nach Schätzungen von UNAIDS, weltweit ca. 36,9 Millionen Menschen mit HIV infiziert. Von diesen Patienten hatten ca. 41% keinen Zugang zu antiretroviraler Therapie (UNAIDS, 2018).

In Deutschland lebten 2016 geschätzt über 88.400 Menschen, die mit HIV infiziert waren (Robert Koch Institut, 2017). Über 71.900 (>81,33%) der Patienten waren männlich. Homosexueller Kontakt zwischen Männern stellte den häufigsten Übertragungsweg dar *etwa* 56.100 (63,46%) der Infizierten hatten sich auf diese Weise die HIV-Infektion zugezogen. Ca. 11.200 (12,67%) HIV-Positive infizierten sich über heterosexuellen Kontakt. Der dritthäufigste Transmissionsweg – mit ca. 8.200 (9,28%) der 2016 in Deutschland lebenden HIV-Positiven – war der intravenöse Drogengebrauch. Es lebten im gleichen Jahr ca. 450 (0,51%) HIV-Patienten in Deutschland, die sich über Blutprodukte infiziert hatten.

### *1.3 HIV-Replikationszyklus*

Der CD4-Rezeptor dient dem HI-Virus als primäre Zielstruktur (Dalglish *et al.*, 1984). Er findet sich auf der Zelloberfläche von T-Lymphozyten, T-Vorläuferzellen, Monozyten, Makrophagen, eosinophilen Granulozyten, dendritischen Zellen und Mikrogliazellen des zentralen Nervensystems. Auf T-Zell-tropen Isolaten konnte der Chemokinrezeptor CXCR4 (Feng *et al.*, 1996), auf monozytotropen HIV-Isolaten der Chemokinrezeptor CCR5 (Doranz *et al.*, 1996) als Korezeptor für die Virusbindung an den CD4-Rezeptor identifiziert werden. Nach Rezeptor- und Korezeptorbindung kommt es zur Fusion von Virus- und Zellmembran. Die *ribonucleic acid* (RNA) des HI-Virus wird mittels des viralen Enzyms Reverse Transkriptase in provirale DNA umgewandelt.

In einer ruhenden Zelle erfolgt keine Integration des DNA-Stranges in die Zell-DNA. So entstehen langlebige HIV-Reservoirs in CD4-positiven, latent infizierten Zellen (Chun *et al.*,

1997).

In einer aktivierten, infizierten Zelle wird die provirale Virus-DNA mittels des viralen Enzyms Integrase über Zwischenschritte in die DNA der Wirtszelle integriert. Dort kommt es nun zur Transkription der HIV-Gene. Es entstehen, neben HIV-RNA, virale Proteine. Neben Strukturproteinen für neue Viren, werden hier auch Regulatorproteine gebildet, die die weitere Transkription des Virusgenoms regulieren (Malim *et al.*, 1988).

Nach Abspaltung von *gag-pol*-Vorläufermolekülen durch die HIV-Protease in die viralen Kernproteine *gag* und *pol*, formieren sich HIV-RNA und HIV-Kernproteine zu einem neuen Viruskern, der sich in Richtung Zellmembran der Wirtszelle bewegt. Es kommt zur Ausknospung eines neuen Viruspartikels mit Bestandteilen der Wirtszellmembran, dem sog. „*budding*“. Die so entstandenen Viruspartikel sind funktionsfähige, infektiöse HI-Viren, die weitere Zielzellen befallen können (Hoffmann *et al.*, 2016,).

#### *1.4 Stadieneinteilung der HIV-Erkrankung nach CDC*

Die Stadieneinteilung der Erkrankung mit HIV erfolgt nach der CDC-Klassifikation. Die US-Bundesbehörde CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*) veröffentlichte 1986 erstmalig eine Gliederung der HIV-Erkrankung in definierte Stadien, die seither mehrfach überarbeitet wurde. Häufig wird auch heute noch von klinisch tätigen Ärzten die CDC-Klassifikation nach der Definition von 1993 verwendet. Die letzte Aktualisierung erfolgte im Jahr 2008, die letzte Revision im Jahr 2014.

##### *1.4.1 Die CDC-Klassifikation von 1993*

In der Version der CDC-Klassifikation von 1993 wurde die Einteilung der Stadien der HIV-Erkrankung bei Erwachsenen und Jugendlichen jenseits des dreizehnten Lebensjahres nach der CD4<sup>+</sup>-Zellzahl und der klinischen Manifestation der Infektion vorgenommen. Für beide Kriterien wurden drei Stadien definiert, die mit den Buchstaben A bis C, beziehungsweise den Zahlen 1 bis 3, gekennzeichnet werden.

Die klinischen Stadien der Erkrankung werden mit Buchstaben codiert. Hierbei steht der Buchstabe A für eine asymptomatische HIV-Infektion und eine akute, primäre Infektion sowie für eine persistierende, generalisierte Lymphadenopathie (LAS). Mit dem Stadium B werden klinische Manifestationen der HIV-Infektion bezeichnet, die sich in Krankheitssymptomen oder Erkrankungen äußern, die zwar durch die Infektion mit HIV bedingt werden, beziehungsweise auf eine Störung der zellulären Immunabwehr hinweisen, aber nicht dem

Komplex AIDS-definierender Erkrankungen zuzuordnen sind. Patienten mit den letztgenannten Erkrankungen werden dem CDC-Stadium C zugeordnet.

#### Kategorie A: asymptomatische HIV-Infektion

- Akute, symptomatische (primäre) HIV-Erkrankung oder akute HIV-Infektion der Kategorie B in der Vorgeschichte
- Persistierende, generalisierte Lymphadenopathie (LAS)
- Asymptomatische HIV-Infektion

#### Kategorie B: nicht-AIDS-definierende Erkrankungen, die der HIV-Infektion ursächlich zuzuordnen sind oder auf eine Störung der zellulären Immunabwehr hinweisen

- Bazilläre Angiomatose
- Entzündungen der Organe des kleinen Beckens, insbesondere bei Komplikationen von Tuben- und Ovarialabszessen
- Oropharyngeale Candidiasis
- Vulvovaginale Candidiasis: persistierend, wiederkehrend oder schlecht auf Therapie ansprechend
- Zervikale Dysplasien oder Karzinomata in situ
- Konstitutionelle Symptome wie Fieber (38,5°C) oder mehr als einen Monat bestehende Diarrhoe
- Orale Haarleukoplakie (OHL)
- *Herpes zoster* mit Befall mehrerer Dermatome oder mit Rezidiven
- Idiopathische Thrombozytopenische Purpura (ITP)
- Listeriose
- Periphere Neuropathie

#### Kategorie C: AIDS-definierende Erkrankungen

- Candidiasis von Trachea, Bronchien oder Lunge
- Ösophageale Candidiasis
- Invasives Zervixkarzinom
- Kokzidiomykose, extrapulmonal oder disseminiert
- Extrapulmonale Kryptokokkose



- Chronische intestinale Kryptosporidiose von mehr als einem Monat Dauer
- CMV-Erkrankung außerhalb von Leber, Milz oder Lymphknoten
- CMV-Retinitis mit Visusverlust
- HIV-bedingte Enzephalopathie
- HSV-Infektion: chronische Ulzera von mehr als einem Monat Dauer und/ oder Bronchitis, Pneumonitis und/ oder Oesophagitis
- Disseminierte oder extrapulmonale Histoplasmose
- Chronische intestinale Isosporiasis von mehr als einem Monat Dauer
- Kaposi-Sarkom
- Lymphome
  - o Burkitt-Lymphom
  - o Immunoblastisches Lymphom
  - o Primär zerebrales Lymphom
- Infektion mit *Mycobacterium avium*-Komplex oder *Mycobacterium kansasii*, extrapulmonal oder disseminiert
- *Mycobacterium tuberculosis*-Infektion
- Infektion mit anderen oder nicht identifizierten Mykobakterien, disseminiert oder extrapulmonal
- *Pneumocystis jirovecii*-Pneumonie (PCP)
- Rezidivierende Salmonellen-Septikämie
- Rezidivierende Pneumonie
- Progressive multifokale Leukenzephalopathie (PMLE)
- Zerebrale Toxoplasmose
- *Wasting*-Syndrom

Ergänzend zu den klinischen Manifestationen ist in der CDC-Klassifikation von 1993 die CD4<sup>+</sup>-Zellzahl berücksichtigt. Diese wird in der Codierung dem Buchstaben aus der klinischen Manifestationsliste als Zahl hinten angestellt. So wird eine CD4<sup>+</sup>-Zellzahl von >500/μl mit der Ziffer „1“ verschlüsselt. Liegt die CD4<sup>+</sup>-Zellzahl zwischen 499 und 200/μl entspricht dies der Ziffer „2“. Zuletzt wird eine CD4<sup>+</sup>-Zellzahl von <200/μl als Stadium „3“ definiert (Castro *et al.*, 1992).

Die von der CDC veröffentlichte Tabelle 1 stellt den Laborkategorien die klinischen Stadien gegenüber.

Klinik/ CD4 <sup>+</sup> -Zellen	Asymptomatische oder akute HIV-Erkrankung	Symptomatisch, aber nicht A oder C	AIDS-definierende Erkrankungen
>500/ $\mu$ l	A1	B1	C1
200-499/ $\mu$ l	A2	B2	C2
<200/ $\mu$ l	A3	B3	C3

**Tabelle 1: Einteilung der HIV-Infektion nach CDC-Stadien (nach Castro *et al.*, 1992)**

#### 1.4.2 Die CDC-Klassifikation von 2008

Im Jahr 2008 wurde die CDC-Klassifikation erneuert. Eine der Neuerungen gegenüber der Klassifikation von 1993 war die Ausweitung der Stadiendefinition: einerseits auf Kinder HIV-positiver Mütter vor dem 18. Lebensmonat, andererseits auf Kinder und Adoleszente zwischen dem 18. Lebensmonat und dem 13. Lebensjahr. 2014 erfolgte die letzte Revision.

Während es keine Änderung bei den AIDS-definierenden Erkrankungen gab, wurde die Stadiennomenklatur mit den dazugehörigen Kriterien verändert. So wird die HIV-Erkrankung nun lediglich noch mit einer Ziffer klassifiziert. HIV-Patienten, die keine AIDS-definierenden Erkrankungen aufweisen und eine CD4<sup>+</sup>-Zellzahl von >500/ $\mu$ l oder – bei Unkenntnis der absoluten CD4<sup>+</sup>-Zellzahl – einen Lymphozytenprozentsatz von  $\geq$ 26% haben, werden dem CDC-Stadium „1“ zugeordnet. Bei einer CD4<sup>+</sup>-Zellzahl von 200-499/ $\mu$ l bzw. 14-25% ist der Patient dem CDC-Stadium „2“ zuzuordnen. Das Stadium „3“ ist erreicht, wenn der Patient entweder eine CD4<sup>+</sup>-Zellzahl von <200/ $\mu$ l bzw. <14% oder eine dokumentierte, AIDS-definierende Erkrankung aufweist. Sind CD4<sup>+</sup>-Zellzahl bzw. –Prozentsatz oder Präsenz AIDS-definierender Erkrankungen nicht bekannt, so entspricht dies einer Einstufung als „unbekannt“. (Schneider *et al.*, 2008)

In der Revision von 2014 wurde zusätzlich ein Stadium „0“ eingeführt. In dieses Stadium werden Patienten eingeordnet, die diskordante Testresultate aufweisen. Diese Patienten haben ein positives HIV-Testresultat im Zeitraum von 180 Tagen nach einem negativen Testresultat. Bei diesen Individuen ist also von einer kurz zurückliegenden Infektion auszugehen. Hier erfolgt die Einstufung in die Stadien 1, 2, 3 oder „unbekannt“ 180 Tage nach dem Zeitpunkt der Einstufung in das Stadium 0. (Centers for Disease Control, 2014)

Die CDC-Klassifikation von 2008 ist in Tabelle 2 zusammengefasst.

Stadium	CD4 <sup>+</sup> -Zellen/ $\mu$ l	AIDS-definierende Erkrankung
1	>500	Nein
2	200-499	Nein
3	<200	Ja
Unbekannt	Unbekannt	Unbekannt

**Tabelle 2: Einteilung der HIV-Infektion nach CDC-Stadien (nach Schneider, 2008)**

### 1.5 Das HIV-assoziierte neurokognitive Defizit (HAND)

Eines der wichtigen, durch HIV hervorgerufenen, Probleme ist das HIV-assoziierte neurokognitive Defizit (HAND).

Die Entwicklung von „HAND“ bis hin zur der HIV-assoziierten Demenz (HAD) ist ein schleichender Prozess. Die kumulative Inzidenz der HAD wird mit ca. 25% nach einem Jahr und ca. 40% nach zwei Jahren angegeben (McArthur *et al.*, 2004).

Die *Mind Exchange Working Group* hat 2013 eine internationale Konsensus-Leitlinie zu Screening, Diagnostik und Therapie von HAND festgelegt. So soll jeder HIV-Patient binnen sechs Monaten nach Diagnosestellung auf das Auftreten von HAND untersucht werden. Hierzu soll ein sensitiver Screening-Test verwendet werden. In derselben Arbeit findet sich eine Liste sechs verschiedener, verfügbarer Tests (*HIV-Dementia Scale* (HDS), *International HIV-Dementia Scale* (IHDS), *Total Recall measure of the Hopkins Verbal Learning Test–Revised*, *Grooved Pegboard Test*, *Executive Interview*, Subskala zum kognitiven funktionalen Status des *Medical Outcomes Study - HIV Health Survey* (MOS-HIV)). Des Weiteren sollen Patienten neuropsychologischen Testbatterien unterzogen werden, die mindestens fünf neurokognitive Felder einschließen. Diese Felder sind:

- verbale/ sprachliche Fähigkeiten
- Aufmerksamkeit und Arbeitsgedächtnis
- Abstraktion und exekutive Funktionen
- Lernfähigkeit und Erinnerung
- Geschwindigkeit der Informationsverarbeitung
- motorische Fähigkeiten.

(Antinori *et al.*, 2013)

### 1.5.1 Unterteilung des HIV-assoziierten neurokognitiven Defizits

Aufgrund der langsamen Progredienz von HAND – ohne ART über Wochen bis Monate – ist es sinnvoll, das Syndrom in unterschiedliche Schweregrade zu unterteilen. Im Jahre 2007 wurde die im Jahre 1991 von der *AIDS Task Force of the American Academy of Neurology* veröffentlichte (Janssen *et al.*, 1991) Nomenklatur von einer Arbeitsgruppe im Auftrag des *National Institute of Neurological Disorders and Stroke* überarbeitet (Antinori *et al.*, 2007). Die aktuelle Einteilung unterscheidet:

1. *HIV-associated asymptomatic neurocognitive impairment* (ANI), also eine messbare neurokognitive Beeinträchtigung, die den Patienten allerdings nicht einschränkt.
2. *HIV-associated mild neurocognitive disorder* (MND), womit eine beginnende Einschränkung des Patienten in seinen alltäglichen Handlungen gemeint ist.
3. *HIV-associated dementia* (HAD), die markante Einschränkungen für den Alltag des Patienten bedingt.

Die zitierten Diagnosen können nur gestellt werden, wenn andere Differenzialdiagnosen für die neurokognitiven Defizite ausgeschlossen werden können (Antinori *et al.*, 2007).

Die folgende Auflistung führt die diagnostischen Kriterien der oben genannten Stadien des HAND auf.

Revidierte Untersuchungskriterien für das HIV-assoziierte neurokognitive Defizit (nach Antinori *et al.*, 2007)

HIV-assoziiertes asymptomatisches neurokognitives Defizit (ANI)\*

1. Erworbene Einschränkung in kognitiven Funktionen, die wenigstens zwei Fertigungsdomänen einschließt, dokumentiert durch Untersuchungsergebnisse mit einer Standardabweichung von mindestens 1,0 unterhalb des Durchschnitts für alters- und bildungsadäquate Normen in standardisierten neuropsychologischen Tests; die neuropsychologische Untersuchung muss die folgenden Fertigkeiten erfassen: verbal/ sprachlich; Aufmerksamkeit/ operantes Gedächtnis; Abstraktion/ Ausführung; Gedächtnis (Lernen/ Erinnern); Geschwindigkeit der Informationsverarbeitung; sensorische und motorische Fähigkeiten.
2. Das kognitive Defizit schränkt den Patienten nicht in seiner alltäglichen Funktion ein.

3. Das kognitive Defizit entspricht nicht den Kriterien für Delirium oder Demenz.
4. Es gibt keinen Hinweis auf eine andere präexistente Ursache für das ANI. \*\*

\*Wurde ANI bereits zu einem früheren Zeitpunkt diagnostiziert, aber erfüllt der Patient aktuell nicht die o.g. Kriterien, kann die Diagnose „ANI in Remission“ gestellt werden.

\*\* Befindet sich der Patient mit Verdacht auf ANI in einer Episode einer Depression oder Substanzabhängigkeit, sollte die Diagnose „ANI“ zu einem späteren Zeitpunkt erfolgen, wenn die Depression in Remission ist oder eine Substanzkarenz von mindestens einem Monat besteht.

#### HIV-assoziiertes mildes neurokognitives Defizit (MND)\*

1. Erworbene Einschränkung in kognitiven Funktionen, die wenigstens zwei Fertigkeitsdomänen einschließt, dokumentiert durch Untersuchungsergebnisse mit einer Standardabweichung von mindestens 1,0 unterhalb der des Durchschnitts für alters- und bildungs-adäquate Normen in standardisierten neuropsychologischen Tests. Die neuropsychologische Untersuchung muss die folgenden Fertigkeiten erfassen: verbal/sprachlich; Aufmerksamkeit/ operantes Gedächtnis; Abstraktion/ Ausführung; Gedächtnis (Lernen/ Erinnern); Geschwindigkeit der Informationsverarbeitung; sensorische und motorische Fähigkeiten.
2. Das kognitive Defizit bedingt eine milde Störung der täglichen Funktionen (mindestens eine der folgenden)
  - a. Selbst-berichtete Reduktion der mentalen Schärfe, Ineffektivität bei der Arbeit, Hausarbeit oder in sozialen Funktionen.
  - b. Beobachtung bekannter Dritter, dass das Individuum eine milde Abnahme der mentalen Schärfe mit daraus resultierender Ineffektivität bei der Arbeit, Hausarbeit oder in sozialen Funktionen zeigt.
3. Das kognitive Defizit entspricht nicht den Kriterien für Delirium oder Demenz.
4. Es gibt keinen Hinweis auf eine andere präexistente Ursache für das MND. \*\*

\*Wurde MND bereits zu einem früheren Zeitpunkt diagnostiziert, aber erfüllt der Patient aktuell nicht die o.g. Kriterien, kann die Diagnose „MND in Remission“ gestellt werden.

\*\* Befindet sich der Patient mit Verdacht auf MND in einer depressiven Episode mit signifikanter funktioneller Einschränkung, psychotischen Zügen oder Substanzabhängigkeit,

sollte die Diagnose MND zu einem späteren Zeitpunkt erfolgen, wenn die Depression in Remission ist oder eine Substanzkarenz von mindestens einem Monat besteht.

#### HIV-assoziierte Demenz (HAD)\*

1. Markante, erworbene Einschränkung der kognitiven Funktionen, die mindestens zwei Fertigkeiten Domänen einschließt; typischerweise besteht die Einschränkung in mehreren Domänen, besonders im Aufnehmen neuer Informationen, verlangsamter Informationsverarbeitung und Aufmerksamkeits-/Konzentrationsdefiziten. Die kognitive Einschränkung muss durch eine neuropsychologische Testung gesichert sein, die in mindestens zwei Domänen Abweichungen von zwei oder mehr Standardabweichungen vom demographisch korrigierten Durchschnitt nachweist. (Die Autoren dieser Kriterien merken an, dass bei Nichtverfügbarkeit neuropsychologischer Tests eine neurologische Standardevaluation und einfache „*bed-side*“-Tests verwendet werden können, die einem diagnostischen Algorithmus folgen sollten).
2. Das kognitive Defizit bedingt markante Störungen der alltäglichen Funktionen des Patienten (Arbeit, Leben zu Hause, soziale Aktivitäten).
3. Das Muster des kognitiven Defizits entspricht nicht den Kriterien eines Deliriums (z.B. ist eine Bewusstseins Einschränkung kein vordergründiges Kriterium); oder, falls ein Delirium besteht, müssen Kriterien für eine Demenz bereits vor Auftreten des Deliriums erfüllt sein.
4. Es gibt keine andere, präexistente Ursache für die Demenz (z.B. eine Infektion oder Neubildung des ZNS, eine zerebrovaskuläre Erkrankung, oder sonstige vorbestehende neurologische Erkrankung, bzw. ein schwerer Substanzabusus).

\* Wurde HAD bereits zu einem früheren Zeitpunkt diagnostiziert, aber erfüllt der Patient aktuell nicht die o.g. Kriterien, kann die Diagnose „HAD in Remission“ gestellt werden

\*\* Befindet sich der Patient mit Verdacht auf HAD in einer depressiven Episode mit signifikanter funktioneller Einschränkung, psychotischen Zügen oder Substanzabhängigkeit, sollte die Diagnose „HAD“ zu einem späteren Zeitpunkt gestellt werden, wenn die Depression in Remission ist oder eine Substanzkarenz von mindestens einem Monat besteht. Für den Fall, dass Depression und HAD zusammen auftraten, sollte die neuropsychologische Evaluation nach Behandlung der Depression erfolgen bzw. wiederholt werden.

### 1.5.2 Pathomechanismus des HAND

Tierexperimentelle Studien mit dem *Simian Immunodeficiency Virus* (SIV) legen nahe, dass mit HIV infizierte Monozyten die Blut-Hirn-Schranke durchdringen und im Gehirn akkumulieren (Burdo *et al.*, 2010). Neuronen und Oligodendrozyten werden nicht beziehungsweise kaum infiziert. Vor allem in Mikrogliazellen und Makrophagen kommt es zu einer fortgesetzten Virusreplikation. Dadurch könnte das Gehirn als autonomes Virusreservoir dienen (Ances *et al.*, 2007). Induziert durch virale Glykoproteine werden multinukleäre Riesenzellen gebildet. Durch die hauptsächlich durch Makrophagen und Mikrogliazellen exprimierten Chemokine und viralen Proteine kommt es zum einen zur Schädigung von Neuronen, zum anderen zur Aktivierung von Astrozyten, was unter anderem zum Anstieg der Glutamatkonzentration im Hirn führt.

Beiden Aktivierungswegen folgt ein Anstieg der intrazellulären Kalziumkonzentration in Neuronen, mit konsekutiver Apoptoseinduktion (González-Scarano *et al.*, 2005).

Neuropathologisch imponiert ein Befall und Neuronenuntergang, vor allem in den Basalganglien, dem frontalen Cortex und dem Hippocampus (Cherner *et al.*, 2002).

### 1.5.3 Risikofaktoren des HAND

Über die Jahre konnten mehrere Faktoren identifiziert werden, die zur Entstehung von „HAND“ beitragen können. Zu diesen zählen Alter und Bildungsgrad des Patienten, die Plasmaviruslast, opportunistische zerebrale Infektionen, der Hämoglobingehalt des Blutes, die Dauer der HIV-Infektion, die ZNS-Penetrationsfähigkeit und Dauer der cART (Cysique *et al.*, 2010). Eine nicht-supprimierte Liquorviruslast korreliert mit dem Auftreten motorischer Defizite und der HAD (von Giesen *et al.*, 2005; McArthur *et al.*, 1997). Ebenfalls zu den Risikofaktoren, die die Entstehung von HAND begünstigen, zählt Drogengebrauch (Navia *et al.*, 1986). Auch tritt ein neurokognitives Defizit mit fortschreitendem Patientenalter trotz einer effektiven cART gehäuft auf (Coban *et al.*, 2017). Ebenso konnte bei Patienten mit vaskulären Erkrankungen gehäuft HAND diagnostiziert werden (Clifford, 2017).

### 1.6 Plasmaviruslast und low-level viremia

Die Plasmaviruslast, in der Regel angegeben als HIV-RNA-Kopien/ml, dient als virologischer Verlaufs- und Therapieerfolgsmarker. So konnte gezeigt werden, dass Ausgangsviruslast, Abfall der Viruslast in den ersten vier Therapiewochen und die Zeit bis zum Abfall der Plasmaviruslast auf unter 400 Kopien/ml beziehungsweise unter 50 Kopien/ml einen hohen

prädiktiven Wert für dauerhaftes Therapieansprechen haben (Darbyshire *et al.*, 1996). Ein Abfall der Viruslast unter die Nachweisgrenze von 50 Kopien/ml gilt allgemein als virologischer Therapieerfolg. Als Therapieversagen gelten eine Viruslast oberhalb der Nachweisgrenze nach sechs Monaten sowie ein erneuter Anstieg der Viruslast unter cART auf Werte >400 Kopien/ml. Als wichtige Risikofaktoren des Therapieversagens gelten zum Beispiel inkonsequente antiretrovirale Vorbehandlung und daraus resultierende Resistenzen, eine mangelhafte Therapiecompliance oder eine Koinfektion mit dem Hepatitis-C-Virus (HCV) (Robbins *et al.*, 2007). Ebenfalls konnte eine hohe Tablettenzahl als Risikofaktor für einen Therapieabbruch identifiziert werden (Yuan *et al.*, 2006).

Prognostische Unsicherheit besteht bei Patienten, die mit ihrer Viruslast knapp oberhalb der Nachweisgrenze liegen. Es gibt Studien, die bei einer solchen, nicht einheitlich definierten, „*low-level viremia*“ (LLV) keinen Unterschied zu einem virologischen Versagen sehen (Charpentier *et al.*, 2012). Zugleich gibt es Arbeiten, die eine Assoziation einer LLV und einem bevorstehenden virologischen Therapieversagen beschreiben (Maggiolo *et al.*, 2012; Pugliese *et al.*, 2013).

Auch wenn sie per definitionem ein virologisches Therapieversagen darstellt, führt die LLV, im Vergleich zu einer hohen Viruslast bei nicht behandelten Patienten, zu einer klinischen und immunologischen Prognoseverbesserung (Grabar *et al.*, 2000). Die HIV-assoziierte Mortalität steigt ab einer Plasmaviruslast von 10.000 Kopien/ml (Eastburn *et al.*, 2011).

Es konnte in mehreren Arbeiten die Assoziation einer dauerhaft hohen Plasmaviruslast mit dem Auftreten einer HIV-assoziierten Demenz nachgewiesen werden (Childs *et al.*, 1999; Sacktor *et al.*, 2003).

Ein weiteres Problem stellen sogenannte „*blips*“ dar. Gemeint sind hiermit passagere Viruslastanstiege über die Nachweisgrenze bis zu 400 Kopien/ml mit nachfolgend erneutem spontanem Abfall unter die Nachweisgrenze. Sie treten bei etwa jedem dritten Patienten unter cART auf und gelten nicht als prognostisch bedenklich (Sungkanuparph *et al.*, 2005). Die Ursache der *blips* ist nicht abschließend geklärt. In der Regel kommt es nur zu einem leichtgradigen Anstieg der Viruslast (Nettles *et al.*, 2005).

Unklar ist, ob eine LLV unter ART zu veränderten neurokognitiven Tests führt. In der vorliegenden Arbeit soll untersucht werden, ob Patienten, deren Plasmaviruslast unter cART wiederholt oberhalb der Nachweisgrenze, aber unterhalb von 20.000 Kopien/ml lag, abweichende Messwerte der motorischen Parameter Kontraktionszeit (CT), Reaktionszeit (RT), *Most Rapid Alternating Movement* (MRAM), *Tremor Peak* Frequenz (TPF) und des *Grooved*



*Pegboard Tests*, sowie des *Digit Symbol-*, des *Trail Making Tests A* und *B* (TMT A und TMT B) und des *Stroop Color-Word Tests* im Vergleich zu Patienten mit einer effektiv supprimierten Viruslast haben.

Bei Patienten mit LLV kommt es häufiger zu diskordanten Anstiegen der Liquorviruslast (Canestri *et al.*, 2010). Dennoch kommt es nicht häufiger zu neurokognitiven Defiziten als bei LLV-Patienten ohne Diskordanz zwischen Plasma- und Liquorviruslast (Nightingale *et al.*, 2016). Es gibt Hinweise auf erhöhte Entzündungsaktivität im zentralen Nervensystem, gemessen am Liquor-Neopterin Spiegel, auch bei Nachweis nur einzelner Viruskopien dort (Dahl *et al.*, 2014). Dies lässt den Schluss zu, dass das zentrale Nervensystem als eigenständiges Virusreservoir fungieren kann.

### *1.7 Die antiretrovirale Therapie*

Die Infektion mit HIV ist nach wie vor nicht heilbar. Seit den Anfängen der Pandemie sind allerdings eine Vielzahl von Therapeutika zugelassen worden, sodass es heute möglich ist, dass Patienten ihre Infektion lange Zeit überleben.

Es existieren mehrere Substanzklassen, die zu den antiretroviralen Therapeutika gezählt werden. Sie greifen an unterschiedlichen Stellen des HIV-Replikationszyklus an und verlangsamen damit die Virusreplikation. Detailliert werden im Folgenden nur die im klinischen Alltag am häufigsten verwendeten Substanzklassen „nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren“ (NRTIs), „Protease-Inhibitoren“ (PIs), „nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren“ (NNRTIs) und „Integrase-Strangtransfer-Inhibitoren“ (INSTIs) erläutert.

#### *1.7.1 Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTIs)*

NRTIs sind Nukleosidanaloga, die die reverse Transkriptase kompetitiv hemmen. Hierdurch kann die Übersetzung viraler RNA in DNA verhindert werden.

Die NRTIs stellen die älteste Substanzklasse der cART dar. Das Thymin-Derivat Zidovudin (AZT) ist 1987 für die HIV-Therapie zugelassen worden. Nachdem AZT zunächst als Monotherapeutikum verwendet wurde, zeigte sich in mehreren Studien Anfang der 1990er Jahre die Überlegenheit einer Kombinationstherapie mehrerer NRTIs.

So konnte die Delta-Studie, die 1996 publiziert wurde, zeigen, dass Patienten, die eine

Kombinationstherapie von AZT mit Didanosin (ddI) oder Zalcitabin (ddC) – beide inzwischen nicht mehr gebräuchlich- erhielten, gegenüber Patienten, die mit einer AZT-Monotherapie behandelt wurden, eine signifikant geringere 30-Monats-Mortalität aufwiesen (Darbyshire *et al.*, 1996).

Weitere klinisch heutzutage gebräuchliche Vertreter dieser Substanzklasse sind Emtricitabin (FTC), Lamivudin (3TC), Abacavir (ABC), Tenofovir-Alafenamid-Fumarat (TAF) und Tenofovir-Disoproxil-Fumarat (TDF). Die beiden Letztgenannten sind Vorstufen von Tenofovir, die enzymatisch zu Tenofovir aktiviert werden.

Auch heute noch gelten NRTIs als wichtige Bausteine der cART. In der Regel werden andere ART-Substanzgruppen mit zwei NRTIs kombiniert, was als sogenannter „Nuke-Backbone“ bezeichnet wird. Die gebräuchlichsten NRTI-Kombinationen bestehen aus FTC mit TAF oder TDF, sowie ABC+3TC (Hoffmann *et al.*, 2016).

#### *1.7.2 Protease-Inhibitoren (PIs)*

Als zweite Substanzklasse wurden die Protease-Inhibitoren für die HIV-Therapie zugelassen. Das von ihnen gehemmte Enzym spaltet das *gag-pol*-Protein in seine Untereinheiten. Ohne diesen Schritt des Replikationszyklus entstehen nicht-infektiöse Virus-Partikel.

Als erste PIs wurden 1995 und 1996 Ritonavir (RTV), Saquinavir (SQV) und Indinavir (IDV) für die HIV-Therapie freigegeben. Alle drei Substanzen zeigten in Kombinationstherapien eine Reduzierung der Krankheitsprogression beziehungsweise des Auftretens von „AIDS“ und der Mortalität gegenüber der alleinigen Therapie mit NRTIs (Cameron *et al.*, 1998; Hammer *et al.*, 1997).

Eine Möglichkeit, die Plasmaspiegel von Proteasehemmern zu erhöhen, ist die *Boosterung* mit Ritonavir. Dieser Wirkstoff hemmt die Cytochromoxidase P 3A4, über die Protease-Inhibitoren abgebaut werden. Auf diese Weise lassen sich Halbwertszeit, Talspiegel und Maximalspiegel der PI erhöhen, wodurch die Einnahmeintervalle verlängert werden können (Kempf *et al.*, 1997).

Weitere PIs im heutigen klinischen Gebrauch sind Lopinavir (LPV), Darunavir (DRV) und Atazanavir (ATV).

### 1.7.3 Nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTIs)

Wie die NRTIs haben auch die NNRTIs die reverse Transkriptase als Zielenzym. Im Gegensatz zu den NRTIs handelt es sich bei den NNRTIs jedoch nicht um Nukleosid-Analoga. Die NNRTIs binden nicht-kompetitiv nahe der Nukleosidbindungsstelle der Reversen Transkriptase, was zu einer deutlichen Verlangsamung Virus-DNA-Produktion führt.

Der erste 1997 zugelassene NNRTI Nevirapin (NVP) war in Kombination mit AZT und ddC der alleinigen Therapie mit AZT und ddC in Hinblick auf die CD4<sup>+</sup>-Zellzahl und Plasmaviruslast überlegen (D'Aquila *et al.*, 1996). Neben Nevirapin sind die NNRTIs Efavirenz (EFV), Rilpivirin (RLP) und Etravirin (ETV) in Gebrauch.

Ein Hauptproblem der NNRTIs ist eine vergleichsweise hohe Rate an Resistenzentwicklungen (Deeks *et al.*, 2001). Dadurch kann es vermehrt zu Substanzwechseln kommen. Beispielsweise ist aber Etravirin auch noch bei vielen Patienten effektiv, deren HI-Virus Resistenzmutationen gegen NNRTIs der ersten Generation entwickelt hat (Ghosn *et al.*, 2009).

Unter Efavirenz treten zentralnervöse und neuropsychiatrische unerwünschte Arzneimittelwirkungen auf (Dong *et al.*, 1998; Ford *et al.*, 2015). Unter anderem durch einen Wechsel auf Etravirin lässt sich das Auftreten dieser Nebenwirkungen reduzieren (Waters *et al.*, 2011).

### 1.7.4 Integrase-Strangtransfer-Inhibitoren (INSTIs)

Die INSTIs sind eine vergleichsweise neue Substanzklasse. Als erste Substanz erhielt 2007 Raltegravir die Marktzulassung.

Die INSTIs hemmen die Interaktion der Integrase mit der DNA der Wirtszelle. Auf diese Weise wird verhindert, dass das virale Genom in das Erbgut der Wirtszelle eingebaut wird, was den viralen Replikationszyklus unterbricht.

Unter der Kombinationstherapie von zwei NRTIs mit Raltegravir kommt es zu einem mindestens so effektiven Abfall der Plasmaviruslast wie unter der Therapie mit zwei NRTIs und einem PI beziehungsweise NNRTI. Allerdings kam es in der Raltegravir-Gruppe zu weniger toxischen Nebenwirkungen (Rockstroh *et al.*, 2011).

Inzwischen sind mit Elvitegravir, Dolutegravir und Bictegravir drei weitere INSTIs zur

Therapie zugelassen. Auch unter Dolutegravir allerdings wurden zentralnervöse und neuropsychiatrische Nebenwirkungen beschrieben (de Boer *et al.*, 2016).

#### 1.7.5 Entry-Inhibitoren

Entry-Inhibitoren behindern den Eintritt des HI-Virus in die CD4<sup>+</sup>-Zelle. Im klinischen Gebrauch sind der Korezeptorantagonist Maraviroc und der Fusionshemmer Enfurvitide.

Maraviroc ist seit 2007 für die Therapie der HIV-Infektion zugelassen. Die Wirkung entfaltet sich durch allosterische Bindung an den CCR5-Korezeptor und Hemmung der Bindung von HIV an denselben. Durch die Therapie mit Maraviroc lässt sich auch bei vorbehandelten HIV-Positiven eine signifikante Reduktion der Plasmaviruslast erreichen (Fäktenheuer *et al.*, 2008). Die Substanz gilt als gut verträglich (Gulick *et al.*, 2014).

Enfurvitide, synonym T-20, bindet an das virale Intermediärprotein gp41, das die Membranfusion von HIV mit der Wirtszelle erleichtert (Root *et al.*, 2001). Das Medikament muss subkutan injiziert werden. Die Plasmaviruslast lässt sich durch den Einsatz von Enfurvitide oft auch bei vorbehandelten Patienten effektiv reduzieren. Aufgrund des umständlichen Applikationsweges wird Enfurvitide allerdings nur selten eingesetzt (Hoffmann *et al.*, 2016).

#### 1.7.6 combined antiretroviral therapy (cART)

Als älteste Wirkstoffklassen der HIV-Therapie stellten NRTIs, NNRTIs und PIs lange Zeit die Standardtherapie der HIV-Infektion dar. Dabei wurden typischerweise mehrere antiretrovirale Medikamente miteinander kombiniert. Man spricht von *combined antiretroviral therapy* (cART).

Bis heute stellen die NRTIs das klassische „Rückgrat“ der cART dar (sog. *Nuke-Backbone*). In der Regel besteht, auch heute noch, eine cART aus der Kombination zweier NRTIs mit einer weiteren Substanz. In der vorliegenden Arbeit wird ein besonderes Augenmerk auf Patienten gelegt, die einem der zwei folgenden Therapieregime zuzuordnen sind:

- Zwei NRTI in Kombination mit einem PI
- Zwei NRTI in Kombination mit einem NNRTI

Kombinationen mit INSTIs sind zu kurzzeitig im Gebrauch, um bei der Beantwortung der Fragestellung dienlich zu sein.

#### *1.7.7 Penetration von antiretroviralen Therapeutika in das zentrale Nervensystem*

Die cART ist die Haupttherapie von HAND (Arendt *et al.*, 2012). Hierbei gilt es zu berücksichtigen, dass unterschiedliche antiretrovirale Pharmaka eine unterschiedliche Penetration in das zentrale Nervensystem haben. (Letendre *et al.*, 2008). Pharmaka mit einer hohen Penetrationsfähigkeit sind beispielsweise der NRTI Zidovudin, der NNRTI Nevirapin und der – heute nicht mehr eingesetzte - PI Indinavir unter *Boosterung* mit Ritonavir (Letendre *et al.*, 2008).

#### *1.8 Ziele der Arbeit*

Seit 1987 wird in der neurologischen HIV-Ambulanz des Universitätsklinikums Düsseldorf eine klinische *Follow-up*-Studie durchgeführt, deren Ziel es ist, die Auswirkungen der HIV-Erkrankung auf das zentrale Nervensystem zu untersuchen.

Über die Jahre trat das Phänomen der *low-level viremia* unter antiretroviraler Therapie wiederholt auf, ohne dass die Relevanz für die erhobenen Messwerte bekannt ist. Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Klärung folgender Frage:

*Zeigen HIV-Patienten mit low-level viremia unter cART eine Verschlechterung neurokognitiver Tests im Vergleich zu Patienten, die unter cART eine kontinuierlich unterhalb der Nachweisgrenze liegende Plasmaviruslast haben, und ist die low-level viremia dadurch als Risikofaktor für HIV-assoziierte neurokognitive Veränderungen erkennbar?*

## 2. Material und Methoden

### 2.1 Die HIV-Ambulanz der neurologischen Klinik des Universitätsklinikums Düsseldorf

Die Studienpopulation rekrutiert sich aus dem Patientenstamm der HIV-Ambulanz der neurologischen Klinik des Universitätsklinikums Düsseldorf. Seit 1987 werden dort HIV-Patienten auf das Auftreten HIV-assoziiertes neurologischer Defizite hin untersucht.

Im Rahmen dieser Untersuchungen werden neben den in dieser Studie verwendeten Tests noch weitere diagnostische Verfahren angewandt. Hierbei handelt es sich um standardisierte Routinetests.

Außerdem werden bei jedem Untersuchungstermin die Plasmaviruslast und die CD4<sup>+</sup>-Zellzahl nach standardisierten labortechnischen Verfahren bestimmt.

Das von der Ethikkommission der Heinrich-Heine-Universität im Rahmen der ethischen und rechtlichen Beratung vergebene Aktenzeichen lautet 3666.

Im Folgenden soll nun auf die für die Studie relevanten Testverfahren eingegangen werden.

### 2.2 Motorik-Tests

#### 2.2.1 Most Rapid Alternating Movement (MRAM)

Bei der Untersuchung der schnellstmöglichen, willkürlichen, alternierenden Zeigefingerbewegung (MRAM) wird den Patienten ein leichtgewichtiges Akzelerometer an das Zeigefingerendglied der zu untersuchenden Seite fixiert. Die Patienten werden angewiesen, den Unterarm der entsprechenden Seite in Semipronationsstellung auf den Tisch zu legen und mit der kontralateralen Hand das Handgelenk auf der zu untersuchenden Seite zu stabilisieren. Der ipsilaterale Ellenbogen befindet sich hierbei in einer 90°-Flexionsstellung. Anschließend werden die Patienten angewiesen, den Zeigefinger schnellstmöglich alternierend zu beugen und zu strecken. Die hieraus resultierenden Frequenzen werden vom Akzelerometer über einen Zeitraum von 34 Sekunden gemessen. Der Registrierungszeitraum wird anschließend digital in 16 Subsegmente unterteilt. Für jedes dieser Subsegmente wird die Spitzenfrequenz errechnet. Die höchste registrierte Spitzenfrequenz ist als schnellstmögliche, willkürliche, alternierende Bewegung des Zeigefingers (*Most Rapid Alternating Movement*, MRAM) definiert (Hefter *et al.*, 1987). Die Untersuchung wird anschließend mit dem Zeigefinger der anderen Hand wiederholt.

Die Untersuchung der MRAM ist bereits 1989 von der Arbeitsgruppe um Arendt und Hefter

zum Nachweis präklinischer, zentralmotorischer Defizite bei der HIV-Erkrankung verwendet worden (Arendt *et al.*, 1989). Bei der Untersuchung der MRAM der rechten Hand konnte hierbei eine „hochsignifikante Reduktion in der Gruppe der HIV-positiven Patienten gegenüber der Normalpopulation“ konstatiert werden (Arendt *et al.*, 1989). Bereits davor kam die MRAM an Patienten mit neurodegenerativen Erkrankungen, beispielsweise der Chorea Huntington, zum Einsatz (Hefter *et al.*, 1987).

### 2.2.2 Tremor-Peak-Frequenz (TPF)

Die Messung der *Tremor-Peak-Frequenz* erfolgt analog zur Messung der MRAM, indem zunächst ein Akzelerometer am Endglied des Zeigefingers befestigt wird. Bei gestrecktem Ellenbogengelenk und in der Schulter um 90° antevertiertem Arm sollte die betreffende Hand in Pronationsstellung mit horizontal ausgestreckten Fingern gehalten werden.

Der Tremor wird über 25 Sekunden gemessen. Im Anschluss wird der Registrierungszeitraum in achtsekündige Subsegmente unterteilt und die resultierenden Spektren gemittelt. Hieraus ergibt sich die *Tremor-Peak-Frequenz* (Hefter *et al.*, 1987). Auch gesunde Probanden weisen zwei Peaks der Tremorfrequenz auf: einen höherfrequenten im Bereich von „16-30Hz, der die mechanische Resonanz des Zeigefingers widerspiegelt“ (Arendt *et al.*, 1989) und einen Bereich geringerer Frequenz von acht bis zwölf Hertz. Letzterer ist „wahrscheinlich auf die Aktivität der Motoneurone und Reflexmechanismen zurückzuführen“ (Arendt *et al.*, 1989).

Auch Untersuchungen zur *Tremor-Peak-Frequenz* sind schon 1989 in der Arbeitsgruppe um Arendt und Hefter an HIV-Patienten durchgeführt worden (Arendt *et al.*, 1989). Hierbei zeigte sich, dass sich die Tremor-Peak-Frequenz von HIV-Patienten vor der klinischen Manifestation ihrer Erkrankung nicht signifikant von der nicht-infizierter Probanden unterschied, auch wenn einzelne Patienten einen niederfrequenten Tremor im Bereich von 5-6Hz aufwiesen.

Wie auch die MRAM-Bestimmung ist die *Tremor-Peak-Frequenz-Messung* bereits vor Bekanntwerden von HAND an Patienten mit neurodegenerativen Erkrankungen wie der Chorea Huntington (Hefter *et al.*, 1987) eingesetzt worden.

### 2.2.3 Contraction Time (CT) und Reaction Time (RT)

Die Messung der Reaktions- und Kontraktionszeit erfolgt in einem gemeinsamen Untersuchungsaufbau: der Zeigefinger des sitzenden Patienten wird bei in Pronation fixiertem Unterarm über einen Plastikring variablen Durchmessers an einen Kraftmesser angeschlossen. Die Patienten werden instruiert, den Zeigefinger nach Ertönen eines 1000Hz-Tones von 50ms

Dauer über einen Kopfhörer möglichst schnell, aber kurz andauernd, zu extendieren. Die Zeit zwischen Beginn des akustischen Signals und Beginn der Bewegung wird aufgezeichnet und als Reaktionszeit (RT) definiert. Ebenso wird die Zeit zwischen Beginn und maximalem Ausschlag der Kontraktion registriert und als Kontraktionszeit (CT) bezeichnet. (Hefter *et al.*, 1987). Normwerte für die Kontraktionszeit liegen zwischen 80 und 130ms.

Kontraktions- und Reaktionszeit bei HIV-Patienten sind ebenfalls von Arendt und Hefter 1989 untersucht worden (Arendt *et al.*, 1989). Hierbei zeigte sich einerseits eine signifikante Verlängerung der Kontraktionszeiten der HIV-Patienten gegenüber gesunden Probanden, andererseits konnten keine relevanten Unterschiede in den Reaktionszeiten der Studienteilnehmer festgestellt werden.

Normwerte für die genannten motorischen Untersuchungen werden in Tabelle 3 angegeben (von Giesen *et al.*, 1994).

	Mittelwert MW = x	Standardabweichung (SD)	Normwert (x ± 2 SD)	Normwert (x ± 3 SD)
TPF rechts (Hz)	9,5	2,2	<5,1	<2,9
TPF links (Hz)	9,4	2,1	<5,2	<3,1
MRAM rechts (Hz)	6,5	1,1	<4,3	<3,2
MRAM links (Hz)	5,6	0,9	<3,8	<2,9
RT rechts (ms)	146,9	25,0	>196,9	>221,9
RT links (ms)	147,4	25,9	>199,2	>225,1
CT rechts (ms)	115,4	20,0	>155,4	>175,4
CT links (ms)	119,6	22,1	>163,8	>185,9

**Tabelle 3: Normwerte für TPF, MRAM, RT und CT (nach von Giesen *et al.*, 1994)**

#### 2.2.4 Grooved Pegboard Test

Beim *Grooved Pegboard Test* wird die Zeit gemessen, die ein Proband benötigt, um 25 gleiche, asymmetrische Metallstifte in dazu passende, unterschiedlich orientierte Öffnungen eines Testbretts zu stecken. Der erhobene Punktwert entsteht durch Addition der Messwerte für die Testdauer in Sekunden, der fallengelassenen und der Anzahl der korrekt in den Löchern platzierten Stifte. Der Test wird getrennt für beide Hände durchgeführt und dient zur Detektion gestörter motorischer Fähigkeiten (Merker *et al.*, 2011). Es existieren Normwerte für verschiedene Altersklassen beider Geschlechter, sowohl für die dominante als auch für die



nicht-dominante Hand.

Der *Grooved Pegboard Test* ist ein Standardtest der Motorik von Patienten, die auf HAND hin untersucht werden (Arendt *et al.*, 2012).

Die Normwerte für den Grooved Pegboard Test sind in Tabelle 4 zusammengefasst (nach Lafayette Instrument Company, 2002).

Alter	Männer				Frauen			
	dominante Hand		nicht-dominante Hand		dominante Hand		nicht-dominante Hand	
	Mittelwert	oberer/unterer Normwert	Mittelwert	oberer/unterer Normwert	Mittelwert	oberer/unterer Normwert	Mittelwert	oberer/unterer Normwert
15	80	36/103	82	49/119	82	28/117	82	59/97
16	81	35/105	82	48/120	83	27/122	82	57/98
17	82	35/107	82	47/122	84	26/127	82	55/102
18	82	36/110	82	47/123	84	26/131	82	53/105
19	83	37/113	83	46/124	84	25/134	83	52/109
20	83	38/117	85	45/127	85	25/137	83	50/113
21	84	39/121	86	45/129	85	25/141	84	49/118
22	84	40/125	87	45/131	85	26/143	85	48/121
23	85	41/128	87	44/134	85	27/144	86	47/124
24	85	41/131	89	44/135	85	28/143	87	47/127
25	86	42/133	90	45/137	84	30/142	88	47/129
26	87	42/134	92	45/139	84	32/140	89	45/131
27	87	43/135	93	46/141	84	34/139	90	46/133
28	87	44/136	94	46/143	84	36/137	102	45/135
29	88	44/136	95	47/145	84	37/135	92	45/137
30	88	45/137	96	48/146	83	39/132	93	45/138
31	89	45/137	98	48/148	83	40/130	93	45/139
32	90	46/137	99	49/150	83	41/127	94	45/142
33	90	46/137	100	49/152	83	43/126	95	45/143
34	91	46/137	101	50/153	83	44/123	95	45/144
35	91	46/137	102	50/155	83	45/121	96	45/147
36	91	46/137	103	50/157	83	46/120	97	46/148
37	92	46/138	105	51/159	83	46/120	98	46/149
38	92	46/138	105	52/160	83	47/119	99	47/151
39	93	46/138	106	52/161	85	48/121	101	47/152
40	94	46/139	108	52/162	86	48/123	102	47/154
41	95	46/138	108	51/163	89	48/125	103	47/156
42	95	46/138	108	51/163	90	48/129	105	48/158
43	95	46/140	109	51/165	92	47/134	106	48/160
44	96	47/140	109	51/165	94	46/140	107	49/162
45	97	47/141	109	52/166	98	45/145	109	49/164
46	97	47/142	109	52/166	101	44/151	111	50/166
47	97	47/143	110	52/167	106	43/158	113	50/169
48	98	47/144	110	52/169	108	43/164	114	50/172
49	98	49/156	110	52/170	111	42/166	117	50/174
50	99	50/158	110	52/170	113	41/170	119	51/180

**Tabelle 4: Normwerte für den *Grooved Pegboard Test* (nach Lafayette Instrument Company, 2002)**

### 2.3 Tests zur Geschwindigkeit der Informationsverarbeitung

#### 2.3.1 Digit Symbol Test

Dieser Test entstammt dem „Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene“ (*Wechsler*

*Adult Intelligence Score, WAIS*). Untersucht werden die Geschwindigkeit der Informationsverarbeitung sowie die geteilte Aufmerksamkeitsfähigkeit. Beim *Digit Symbol Test* erhält der Proband die Aufgabe, anhand eines abgedruckten Schlüssels Zahlen von eins bis neun Symbolen zuzuordnen. Die Zahlen sind in Reihen angeordnet. Unter den jeweiligen Kästchen der Zahlen finden sich leere Kästchen, in die die jeweiligen Symbole eingetragen werden müssen. (Lezak, 2004). Es stehen sieben Kästchen zur Übung zur Verfügung. Der Proband hat 90 Sekunden Zeit, um so vielen Zahlen wie möglich die richtigen Symbole zuzuordnen. Jedes richtig ausgefüllte Kästchen entspricht einem Punkt in der Auswertung, die Maximalpunktzahl liegt bei 93.

Bereits vor seinem Einsatz im Rahmen von HAND wurde dieser Test zur Detektion der Alzheimer-Demenz verwendet (Larrabee *et al.*, 1985). Bereits in der Frühphase der HAND-Diagnostik wurde der Wert des *Digit Symbol Tests* zur Entdeckung visuomotorischer Defizite genutzt (Schulz-Kindermann *et al.*, 1990) und war so schon früh ein Werkzeug zur Detektion der mit HAND einhergehenden Störungen (Sacktor *et al.*, 2005), insbesondere der Geschwindigkeit der Informationsverarbeitung (Arendt, 2007).

### 2.3.2 *Trail Making Test A (TMT A)*

Beim *Trail Making Test A* erhält der Proband die Aufgabe, die über ein DIN-A4-Blatt verteilten Zahlen von eins bis 25 in möglichst kurzer Zeit mit einem Stift durch gerade Linien zu verbinden. Hierbei ist die korrekte numerische Reihenfolge einzuhalten. Die Linien dürfen sich nicht kreuzen. Fehler müssen korrigiert werden und verlängern dadurch die Zeit, die der Proband zum Abschluss des Tests benötigt. Die Zeit wird in Sekunden gemessen und mit altersgenormten Perzentilenbereichen verglichen (Lezak *et al.*, 2004). Ein Prozentrang von zehn oder niedriger gilt als pathologisch.

Der TMT A dient der Erfassung pathologischer Informationsverarbeitungsgeschwindigkeiten und gestörter Visuomotorik, wie sie im Rahmen von Hirnschädigungen (Armitage *et al.*, 1946) und Entwicklungsstörungen auftreten können, und wird ebenfalls bei der Diagnostik von HAND eingesetzt (Arendt *et al.*, 2007).

## 2.4 *Exekutivfunktionen*

### 2.4.1 *Trail Making Test B (TMT B)*

Beim TMT B wird der Patient angewiesen, die Zahlen von eins bis 13, sowie die Buchstaben A

bis L in alternierend aufsteigender Reihenfolge zu verbinden (1-A-2-B-3-C etc.). Wie beim TMT A, wird auch hier die Zeit bis zum Abschluss des Tests und der Korrektur aller Fehler gemessen und mit der altersnormierten Perzentilentabelle abgeglichen (Lezak, 2004). Auch hier wird ein Prozentrang von zehn oder weniger als pathologisch angesehen.

Im Gegensatz zum TMT A wird der TMT B zur Erfassung von Störungen des Arbeitsgedächtnisses, kognitiver Flexibilität, exekutiver Funktionen oder visuell-räumlicher Fähigkeiten herangezogen (Tischler *et al.*, 2010; Arendt *et al.*, 2012). Der Test wird ebenfalls als Teil der HAND-Diagnostik eingesetzt. (Arendt, 2007).

Tabelle 5 gibt die Normwerte für TMT A und B wieder.

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

**Tabelle 5: Normwerte für TMT A und B**

#### 2.4.2 Stroop Color-Word Test/ Farbe-Wort-Interferenztest (FWIT)

Beim *Stroop Color-Word Test* in der Variante nach Bäumler erhält der Patient einen dreiteiligen Test. Auf der ersten Seite stehen die in schwarzer Tinte gedruckten Worte „gelb“, „blau“, „rot“ und „grün“, die in zufälliger Reihenfolge über drei Spalten verteilt sind. Der Patient hat die Aufgabe, die Worte so schnell und fehlerfrei wie möglich vorzulesen. Auf der zweiten Seite sind die Farben Gelb, Blau, Rot und Grün als farbige Felder ebenfalls mehrfach in zufälliger Reihenfolge in drei Spalten angeordnet. Nun soll der Proband die Farbsequenz so zügig wie möglich und fehlerfrei vortragen. Auf der dritten Seite sind die gleichen Farbbegriffe wie auf der ersten Seite abgedruckt, jedoch immer in farbiger Tinte in einer der drei anderen Farben. Aufgabe des Patienten ist es nun nicht, das Farbwort vorzulesen, sondern möglichst schnell und in richtiger Reihenfolge die Farben zu benennen, in der die Worte gedruckt sind.

Die drei Aufgaben werden mit anderen Anordnungen der Worte und Farben dreimal wiederholt. Es werden die Durchschnittszeiten der Seiten eins, vier und sieben, auf denen die Worte abgelesen werden, sowie der Seiten zwei, fünf und acht, die die farbigen Flächen zeigen, und der Seiten drei, sechs und neun, auf denen die Farbe der Tinte der Worte identifiziert werden muss, berechnet. Aus diesen lassen sich, altersnormiert, der Benennungsfaktor (T-NOM) und der Selektivitätsfaktor (T-SEL) ableiten (Brähler *et al.*, 2002).

Der *Stroop Color-Word Test* wird zur Detektion gestörter Exekutivfunktionen bei Hirnschädigungen (Golden, 1976), auch im Rahmen des HAND, verwendet (Arendt *et al.*, 2012).

### 2.5 Selektion der Patienten

Aus der Datenbank der HIV-Ambulanz von 1987 bis 2017 wurden für die LLV-Studienpopulation Patienten selektiert, die unter antiretroviraler Therapie wiederholt eine Plasmaviruslast oberhalb von 40 Kopien/ml, aber unterhalb von 20.000 Kopien/ml aufwiesen. Patienten, die nicht unter antiretroviraler Therapie standen, wurden von der Studie ausgeschlossen. Die Patienten wurden zur Analyse der Daten von *Most Rapid Alternating Movement* (MRAM), *Tremor-Peak-Frequenz* (TPF), Reaktionszeit (RT) und Kontraktionszeit (CT), *Digit Symbol-*, *Grooved Pegboard* - und *Stroop Color-Word Test*, sowie *Trail Making Tests A* und *B* in Studienuntergruppen entsprechend ihrer medikamentösen HIV-Therapie eingeteilt.

Die erste Medikamentengruppe bestand aus Patienten, die mit dem Therapieschema "zwei nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTIs) und ein nicht-nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor (NNRTI)" behandelt wurden, und die zweite Gruppe aus Patienten unter dem Therapieschema "zwei nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTIs) und ein Protease-Inhibitor (PI)". Diese Therapieschemata stellen in der Therapie der HIV-Infektion gängige Therapieoptionen dar.

Als Kontrollpatienten wurden den oben erläuterten LLV-Patienten HIV-Positive gegenübergestellt, die unter der jeweiligen ART eine kontinuierlich supprimierte Viruslast über mindestens sechs Monate aufwiesen. Die antiretroviralen Kombinationstherapien waren gleich.

## *2.6 Statistische Auswertung*

Zur Datenanalyse wurde die kommerziell erhältlichen Software SPSS Statistics ® Version 20 der IBM Corporation sowie Excel ® der Microsoft Corporation verwendet.

Zur Erfassung statistischer Unterschiede zwischen Messwerten der Studiengruppen wurde über ANOVA die zweiseitige Signifikanz ermittelt. Werte  $\leq 0,05$  wurden als statistisch signifikanter Unterschied betrachtet.

### 3. Ergebnisse

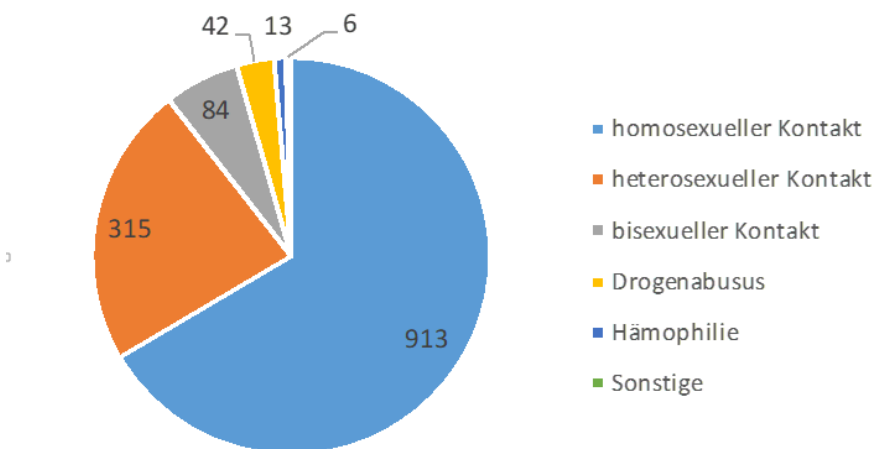
#### 3.1 Demographische Patientendaten

##### 3.1.1 Demographische Patientendaten der Kontrollgruppe

Insgesamt konnten 1.373 Patienten identifiziert werden, die unter den Therapieschemata „Zwei NRTIs und ein NNRTI“ und „Zwei NRTIs und ein PI“ kontinuierlich eine Viruslast unterhalb der Nachweisgrenze aufwiesen. 1.167 (85,00%) dieser Patienten waren Männer, 206 (15,00%) Frauen.

Bei 913 (66,50%) Patienten war homosexueller Kontakt als Infektionsweg zu identifizieren. 315 (22,94%) Patienten hatten sich über heterosexuellen, 84 (6,12%) über bisexuellen Kontakt infiziert. 42 (3,06%) der Untersuchten gaben Drogenabusus als Infektionsweg an. 13 (0,95%) Patienten waren Hämophile. Sechs (0,44%) Patienten gaben andere Infektionswege an.

Die Daten der Infektionswege in der Kontrollgruppe sind in Abbildung 1 graphisch aufbereitet.



**Abb. 1: Infektionswege in der Kontrollgruppe**

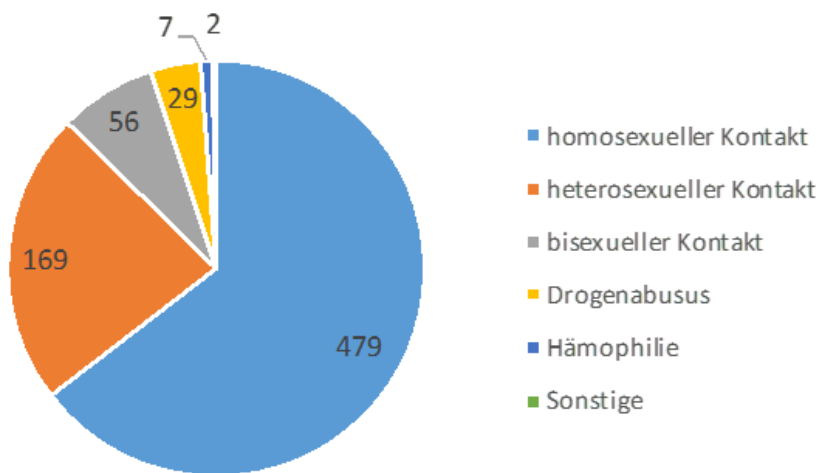
##### 3.1.2 Demographische Patientendaten der Studienkohorte

Aus der im obigen Abschnitt genannten Datenbank wurden 742 Patienten mit *low-level viremia* extrahiert, deren Plasmaviruslast wiederholt oberhalb der Nachweisgrenze, aber unterhalb von 20.000 Kopien/ml lag. Auch diese Kohorte setzte sich ausschließlich aus Patienten zusammen, die unter einem der beiden Therapieschemata „Zwei NRTIs und ein PI“ und „Zwei NRTIs und

ein NNRTI“ standen. 616 (83,02%) männliche und 126 (16,98%) weibliche Patienten konnten identifiziert werden.

Homosexueller Kontakt war von 479 (64,56%) der Patienten als Infektionsweg angegeben worden. Die Kohorte enthielt 169 (22,78%) Patienten mit heterosexuellem Infektionsweg und 56 (7,55%) mit bisexuellem. 29 (3,91%) Patienten hatten sich über Drogenabusus mit HIV infiziert, sieben (0,94%) waren hämophil. Zwei (0,27%) Patienten gaben andere Infektionswege an.

Die verschiedenen Infektionswege der LLV-Gruppe sind in Abbildung 2 graphisch dargestellt.



**Abb. 2: Infektionswege in der Studienkohorte**

### 3.2 Ergebnisse der neurokognitiven Untersuchungen

#### 3.2.1 TPF der rechten Hand

In der Kontrollgruppe wurden insgesamt 4.201 Untersuchungen der *Tremor-Peak*-Frequenz der rechten Hand durchgeführt. Aufgeteilt auf die Medikamentengruppen waren dies:

- 2.053 in der Gruppe „Zwei NRTIs und ein NNRTI“
- 2.148 in der Gruppe „Zwei NRTIs und ein PI“

In der Studienpopulation wurden insgesamt 1.426 Untersuchungen durchgeführt, die sich wie folgt auf die Medikamentengruppen aufteilen:

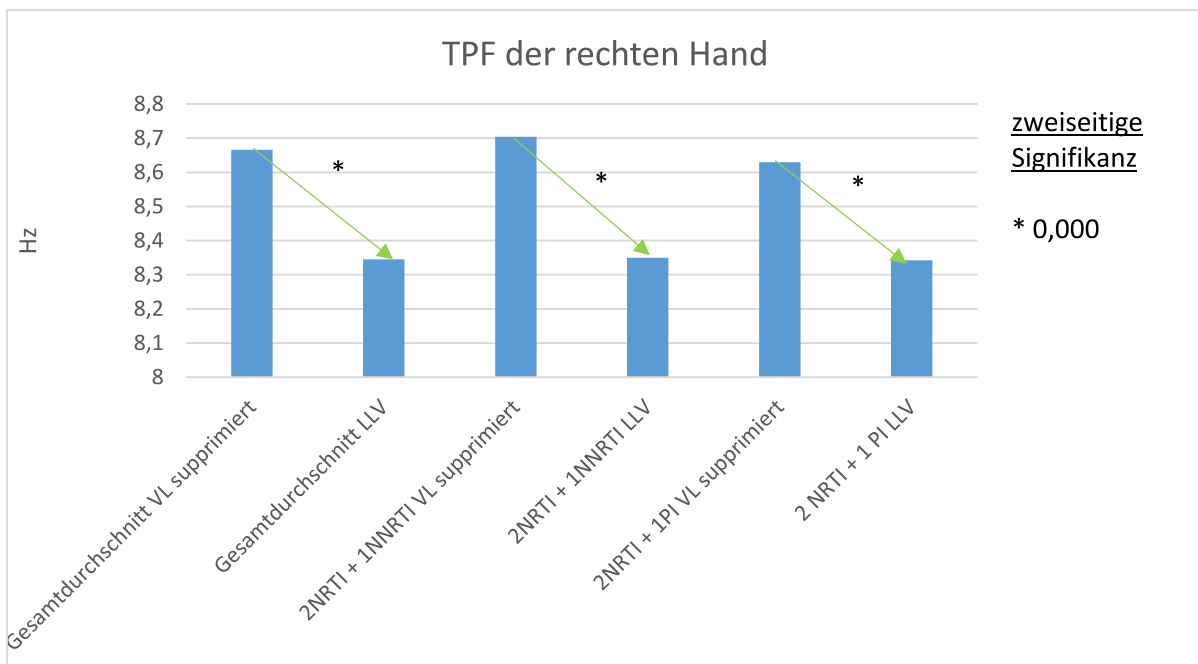
- 477 in der Gruppe „Zwei NRTIs und ein NNRTI“
- 949 in der Gruppe „Zwei NRTIs und ein PI“

Die Ergebnisse der Untersuchung der TPF der rechten Hand sind in Tabelle 6 dargestellt.

Gruppe	Mittelwert	Standardabweichung	zweiseitige Signifikanz
Gesamtdurchschnitt VL supprimiert	8,67Hz	1,52Hz	0
Gesamtdurchschnitt LLV	8,35Hz	1,42Hz	
2 NRTI + 1 NNRTI VL supprimiert	8,70Hz	1,52Hz	0
2 NRTI + 1 NNRTI LLV	8,35Hz	1,41Hz	
2 NRTI + 1 PI VL supprimiert	8,63Hz	1,52Hz	0
2 NRTI + 1 PI LLV	8,34Hz	1,43Hz	

**Tabelle 6: Tremor-Peak-Frequenz der rechten Hand**

Die Ergebnisse sind in Abbildung 3 graphisch zusammengefasst.



**Abb. 3: TPF der rechten Hand**

### 3.2.2 TPF der linken Hand

In der Kontrollgruppe wurden zur TPF der linken Hand insgesamt 4.201 Untersuchungen durchgeführt. Die Aufteilung auf die unterschiedlichen Medikamentengruppen ergab:

- 2.056 in der Gruppe „Zwei NRTIs und ein NNRTI“
- 2.145 in der Gruppe „Zwei NRTIs und ein PI“



In der Studienpopulation wurden insgesamt 1.429 Untersuchungen der TPF der linken Hand durchgeführt. Aufgeteilt auf die verschiedenen Medikamentengruppen waren dies:

- 479 in der Gruppe „Zwei NRTIs und ein NNRTI“
- 950 in der Gruppe „Zwei NRTIs und ein PI“

Die Ergebnisse der TPF der linken Hand stellt Tabelle 7 dar.

Gruppe	Mittelwert	Standardabweichung	zweiseitige Signifikanz
Gesamtdurchschnitt VL supprimiert	8,69Hz	1,55Hz	0
Gesamtdurchschnitt LLV	8,43Hz	1,47Hz	
2 NRTI + 1 NNRTI VL supprimiert	8,69Hz	1,51Hz	0,002
2 NRTI + 1 NNRTI LLV	8,45Hz	1,45Hz	
2 NRTI + 1 PI VL supprimiert	8,68Hz	1,58Hz	0
2 NRTI + 1 PI LLV	8,42Hz	1,47Hz	

Tabelle 7: Tremor-Peak-Frequenz der linken Hand

Die Ergebnisse für die TPF-Untersuchungen der linken Hand werden in Abbildung 4 visuell zusammengefasst.

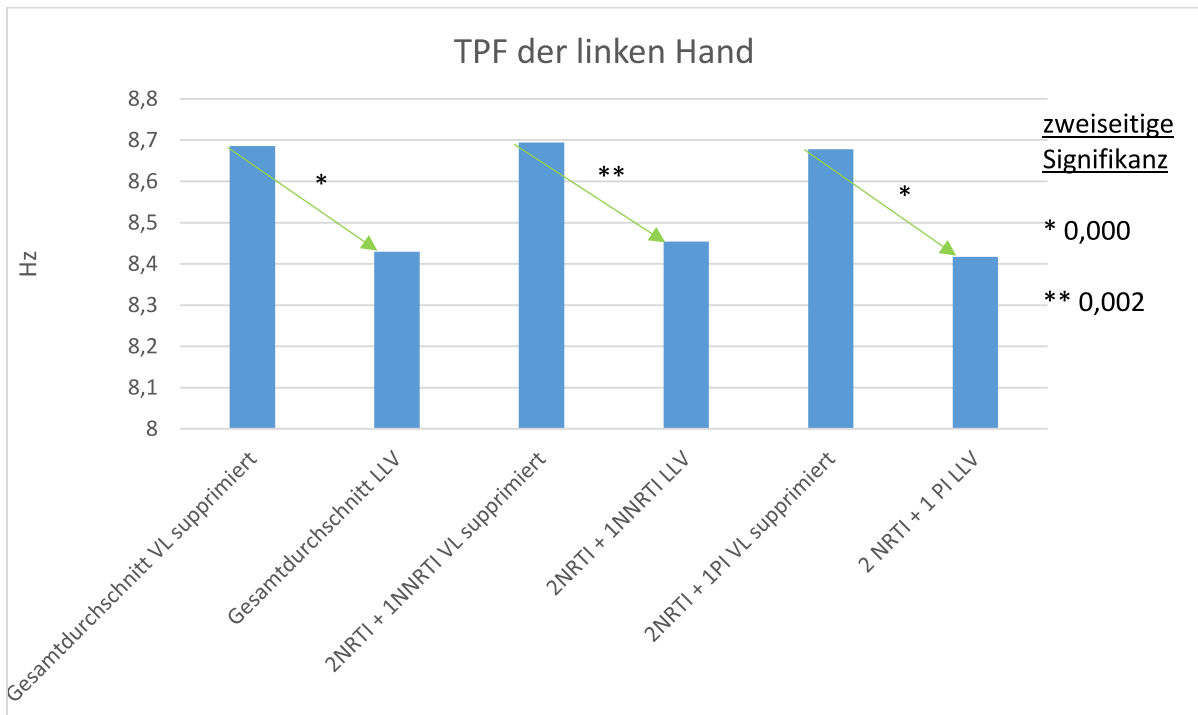


Abb. 4: TPF der linken Hand

### 3.2.3 MRAM der rechten Hand

Insgesamt wurden in der Kontrollgruppe 4.228 Untersuchungen der MRAM der rechten Hand durchgeführt. Diese verteilten sich wie folgt auf die unterschiedlichen Medikamentengruppen:

- 2.066 in der Gruppe „Zwei NRTIs und ein NNRTI“
- 2.162 in der Gruppe „Zwei NRTIs und ein PI“

In der Studiengruppe wurden 1.429 Untersuchungen zur MRAM der rechten Hand vorgenommen. Auf die Medikamentengruppen teilten sich diese wie folgt auf:

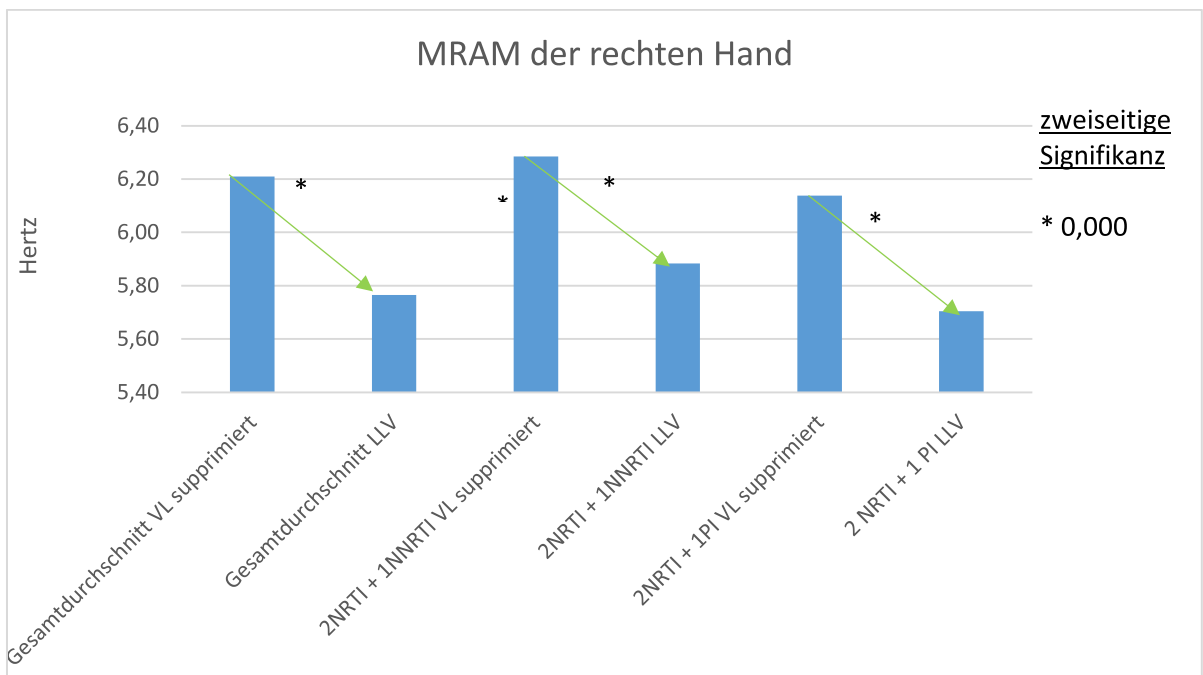
- 483 in der Gruppe „Zwei NRTIs und ein NNRTI“
- 946 in der Gruppe „Zwei NRTIs und ein PI“

Tabelle 8 demonstriert die Ergebnisse der MRAM der rechten Hand.

Gruppe	Mittelwert	Standardabweichung	zweiseitige Signifikanz
Gesamtdurchschnitt VL supprimiert	6,21Hz	2,18Hz	0
Gesamtdurchschnitt LLV	5,77Hz	1,51Hz	
2 NRTI + 1 NNRTI VL supprimiert	6,29Hz	2,16Hz	0
2 NRTI + 1 NNRTI LLV	5,88Hz	1,43Hz	
2 NRTI + 1 PI VL supprimiert	6,17Hz	2,9Hz	0
2 NRTI + 1 PI LLV	5,7Hz	1,54Hz	

**Tabelle 8: Most Rapid Alternating Movement der rechten Hand**

Die Ergebnisse für die MRAM der rechten Hand werden in Abbildung 5 graphisch aufbereitet.



**Abb. 5: MRAM der rechten Hand**

### 3.2.4 MRAM der linken Hand

Die MRAM der linken Hand wurde in der Kontrollgruppe in insgesamt 4.227 Untersuchungen gemessen, welche sich wie folgt auf die Medikamentengruppen aufteilen:

- 2.063 in der Gruppe „Zwei NRTIs und ein NNRTI“
- 2.164 in der Gruppe „Zwei NRTIs und ein PI“

Die Studiengruppe wurde insgesamt 1.439 Mal zur MRAM der linken Hand untersucht. Die einzelnen Medikamentengruppen waren wie folgt vertreten:

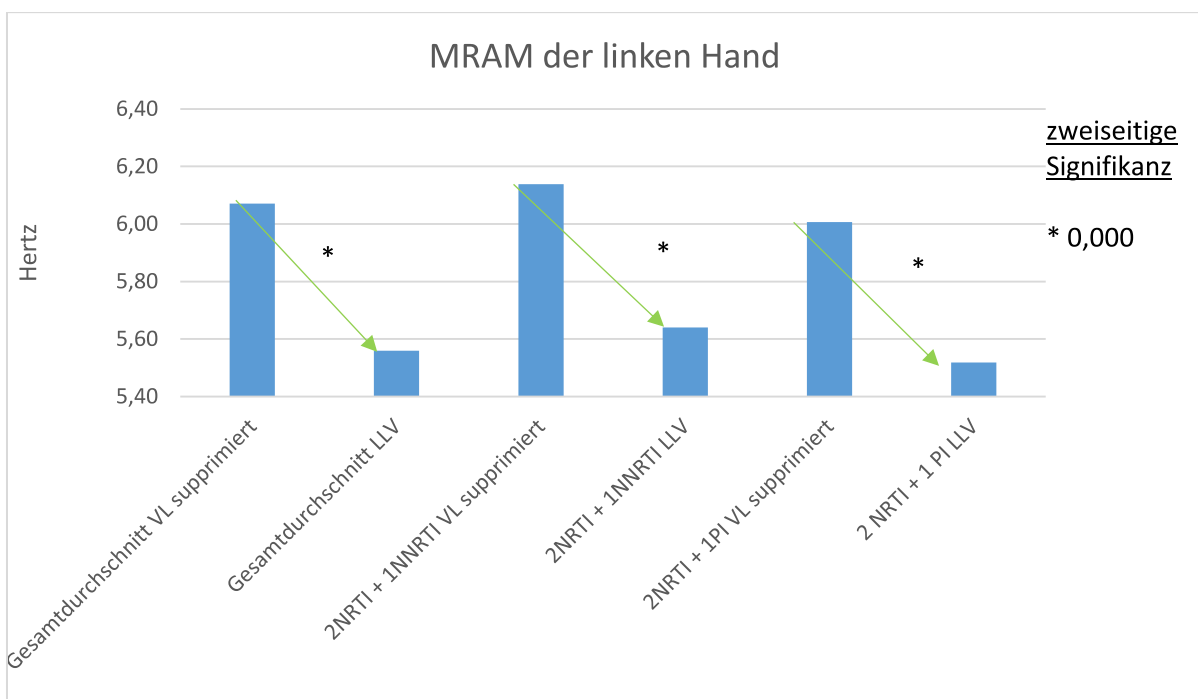
- 484 in der Gruppe „Zwei NRTIs und ein NNRTI“
- 955 in der Gruppe „Zwei NNRTI und ein PI“

In Tabelle 9 finden sich die Ergebnisse der MRAM der linken Hand.

Gruppe	Mittelwert	Standardabweichung	zweiseitige Signifikanz
Gesamtdurchschnitt VL supprimiert	6,07Hz	2,36Hz	0
Gesamtdurchschnitt LLV	5,56Hz	1,8Hz	
2 NRTI + 1 NNRTI VL supprimiert	6,14Hz	2,35Hz	0
2 NRTI + 1 NNRTI LLV	5,64Hz	1,71Hz	
2 NRTI + 1 PI VL supprimiert	6,01Hz	2,37Hz	0
2 NRTI + 1 PI LLV	5,52Hz	1,85Hz	

**Tabelle 9: Most Rapid Alternating Movement der linken Hand**

Die Ergebnisse für die MRAM der linken Hand sind in Abbildung 6 zusammengefasst.



**Abb. 6: MRAM der linken Hand**

### 3.2.5 RT der rechten Hand

Insgesamt wurden 4.216 Untersuchungen der RT der rechten Hand in der Kontrollgruppe durchgeführt. In den einzelnen Medikamentengruppen wurde folgende Anzahl an Ergebnissen erfasst:

- 2.056 in der Gruppe „Zwei NRTIs und ein NNRTI“
- 2.160 in der Gruppe „Zwei NRTIs und ein PI“

In der Studiengruppe wurden insgesamt 1.434 Untersuchungen der RT der rechten Hand vorgenommen. Die Aufteilung auf die verschiedenen Medikamentengruppen war wie folgt:

- 487 in der Gruppe „Zwei NRTIs und ein NNRTI“
- 947 in der Gruppe „Zwei NRTIs und ein PI“

Die Untersuchung der RT der rechten Hand brachte die in Tabelle 10 aufgelisteten Ergebnisse.

Gruppe	Mittelwert	Standardabweichung	zweiseitige Signifikanz
Gesamtdurchschnitt VL supprimiert	175,6ms	60,88ms	0
Gesamtdurchschnitt LLV	165,19ms	54,09ms	
2 NRTI + 1 NNRTI VL supprimiert	177,92ms	56,97ms	0,003
2 NRTI + 1 NNRTI LLV	169,01ms	51,04ms	
2 NRTI + 1 PI VL supprimiert	173,96ms	64,36ms	0
2 NRTI + 1 PI LLV	162,96ms	55,51ms	

Tabelle 10: *Reaction Time* der rechten Hand

Die Ergebnisse der RT der rechten Hand sind in Abbildung 7 zusammengefasst.

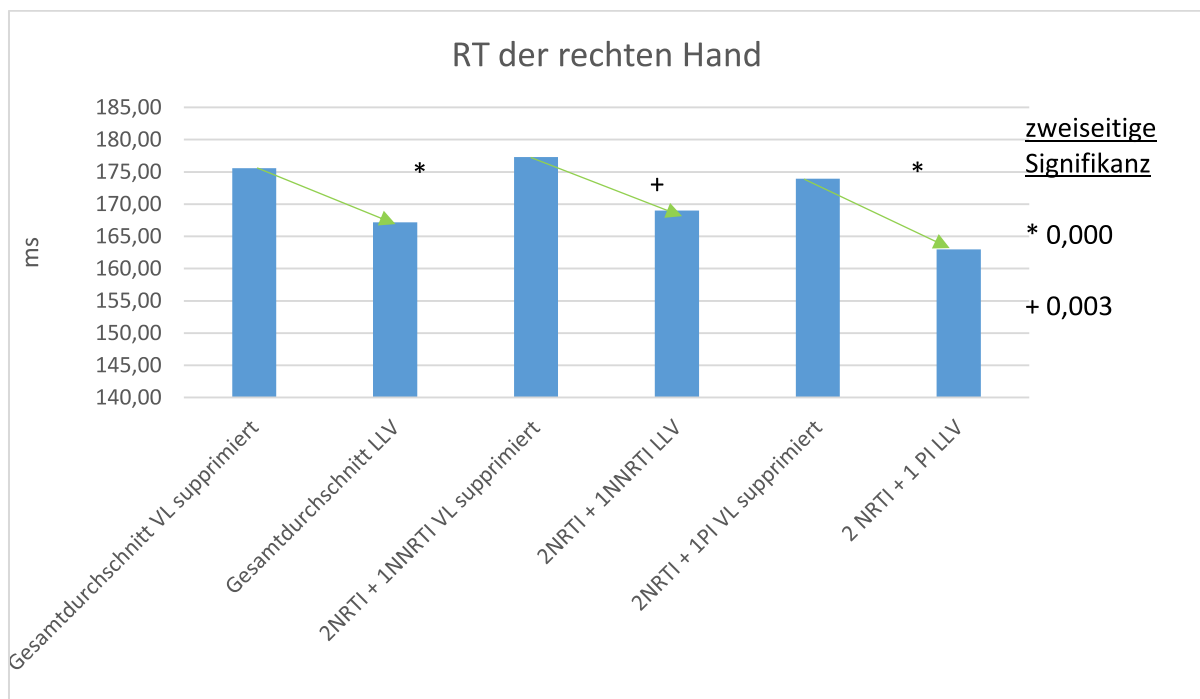


Abb. 7: RT der rechten Hand

### 3.2.6 RT der linken Hand

Die Gesamtzahl der Untersuchungen der Reaktionszeit der linken Hand lag in der Kontrollgruppe bei 4.210. Für die einzelnen Medikamentengruppen ergaben sich die folgenden Untersuchungszahlen:

- 2.055 in der Gruppe „Zwei NRTIs und ein NNRTI“
- 2.155 in der Gruppe „Zwei NRTIs und ein PI“

Insgesamt wurden in der Studiengruppe 1.441 Untersuchungen der RT links durchgeführt. Hierbei war die Verteilung auf die einzelnen Medikamentengruppen:

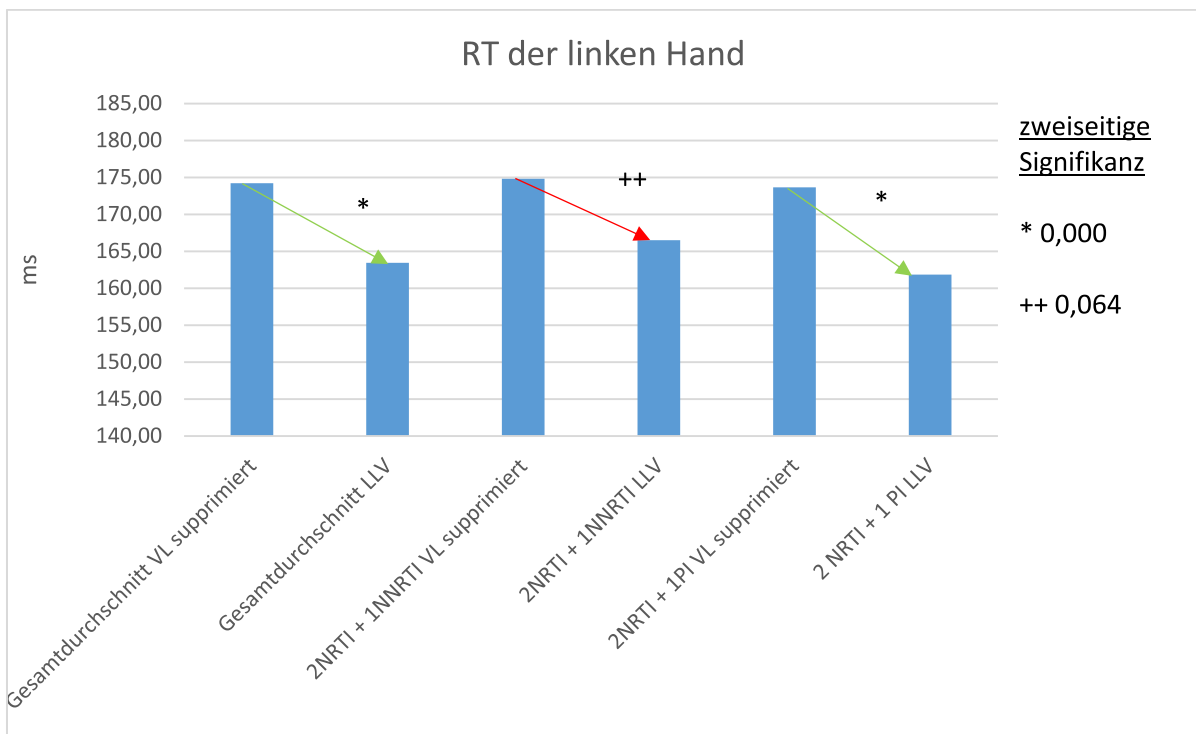
- 486 in der Gruppe „Zwei NRTIs und ein NNRTI“
- 955 in der Gruppe „Zwei NRTIs und ein PI“

Tabelle 11 zeigt die Ergebnisse der RT der linken Hand.

Gruppe	Mittelwert	Standardabweichung	zweiseitige Signifikanz
Gesamtdurchschnitt VL supprimiert	174,21ms	65,95ms	0
Gesamtdurchschnitt LLV	163,42ms	54,4ms	
2 NRTI + 1 NNRTI VL supprimiert	174,82ms	57,5ms	0,064
2 NRTI + 1 NNRTI LLV	166,47ms	52,24ms	
2 NRTI + 1 PI VL supprimiert	173,63ms	73,11ms	0
2 NRTI + 1 PI LLV	161,86ms	55,43ms	

**Tabelle 11: Reaction Time der linken Hand**

Die Ergebnisse der Medikamentengruppen für die RT der linken Hand sind in Abbildung 8 zusammengefasst.



**Abb. 8: RT der linken Hand**

### 3.2.7 CT der rechten Hand

Die Kontraktionszeit der rechten Hand wurde in der Kontrollgruppe insgesamt 4.209 Mal untersucht. Die einzelnen Medikamentengruppen wiesen hierbei die folgende Anzahl an Tests auf:

- 2.054 in der Gruppe „Zwei NRTIs und ein NNRTI“
- 2.155 in der Gruppe „Zwei NRTIs und ein PI“

In der Studiengruppe konnten 1.522 Messwerte der CT rechts erhoben werden. Davon konnten

- 517 der Gruppe „Zwei NRTIs und ein NNRTI“
- 1.005 der Gruppe „Zwei NRTIs und ein PI“

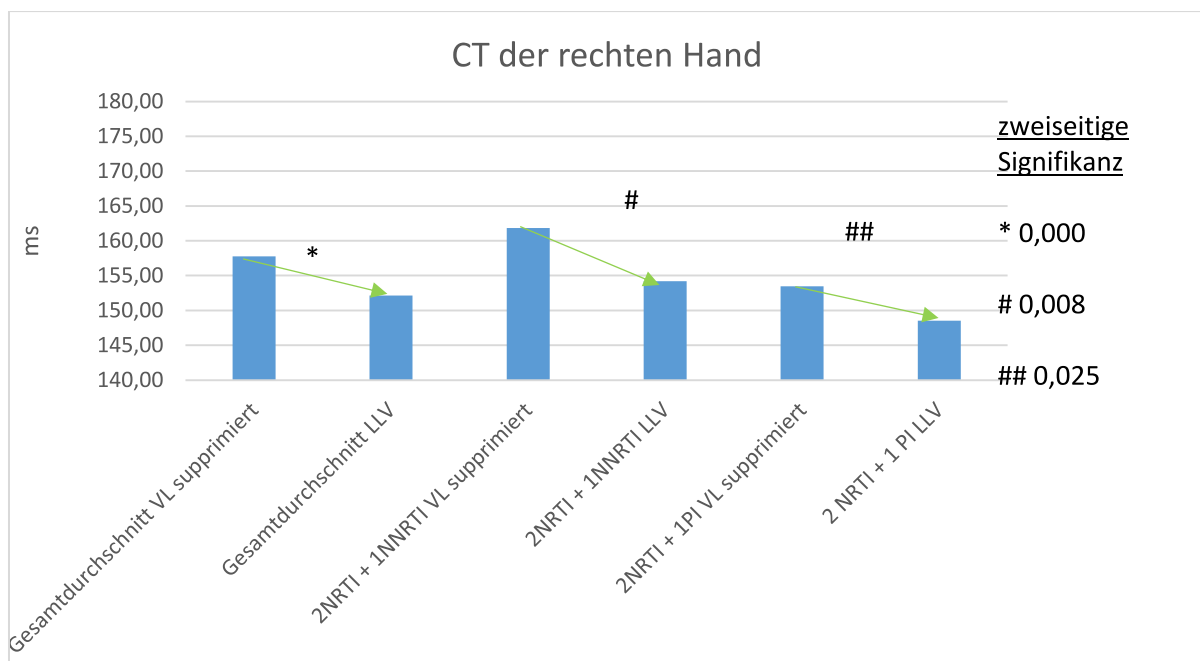
zugeordnet werden.

Die tabellarische Aufarbeitung der Ergebnisse für die CT der rechten Hand erfolgt in Tabelle 12.

Gruppe	Mittelwert	Standardabweichung	zweiseitige Signifikanz
Gesamtdurchschnitt VL supprimiert	157,78ms	57,86ms	0
Gesamtdurchschnitt LLV	152,13ms	54,41ms	
2 NRTI + 1 NNRTI VL supprimiert	161,84ms	57,37ms	0,008
2 NRTI + 1 NNRTI LLV	154,21ms	55,99ms	
2 NRTI + 1 PI VL supprimiert	153,49ms	58,05ms	0,025
2 NRTI + 1 PI LLV	148,55ms	53,51ms	

**Tabelle 12: Contraction Time der rechten Hand**

Die Ergebnisse der Kontraktionszeit der rechten Hand für die einzelnen Medikamentengruppen sind in Abbildung 9 zusammengefasst.



**Abb. 9: CT der rechten Hand**

### 3.2.8 CT der linken Hand

In der Kontrollgruppe konnten insgesamt 4.207 Messungen der Kontraktionszeit der linken Hand ausgewertet werden. Bezüglich der einzelnen Medikamentengruppen ergab sich dabei die Aufteilung:

- 2.051 in der Gruppe „Zwei NRTIs und ein NNRTI“
- 2.156 in der Gruppe „Zwei NRTIs und ein PI“

Aus der Studiengruppe flossen insgesamt 1.446 Untersuchungen in die statistische Auswertung ein. Diese verteilten sich wie folgt auf die einzelnen Medikamentengruppen:



- 488 in der Gruppe „Zwei NRTIs und ein NNRTI“
- 958 in der Gruppe „Zwei NRTIs und ein PI“

Tabelle 13 zeigt die Ergebnisse der CT der linken Hand.

Gruppe	Mittelwert	Standardabweichung	zweiseitige Signifikanz
Gesamtdurchschnitt VL supprimiert	169,43ms	61,64ms	0
Gesamtdurchschnitt LLV	160,34ms	62,56ms	
2 NRTI + 1 NNRTI VL supprimiert	174,19ms	61,8ms	0
2 NRTI + 1 NNRTI LLV	161,85ms	62,79ms	
2 NRTI + 1 PI VL supprimiert	164,9ms	61,09ms	0,026
2 NRTI + 1 PI LLV	159,57ms	62,46ms	

Tabelle 13: *Contraction Time* der linken Hand

Die Ergebnisse der Kontraktionszeit der linken Hand der einzelnen Medikamentengruppen sind in Abbildung 10 graphisch zusammengefasst.

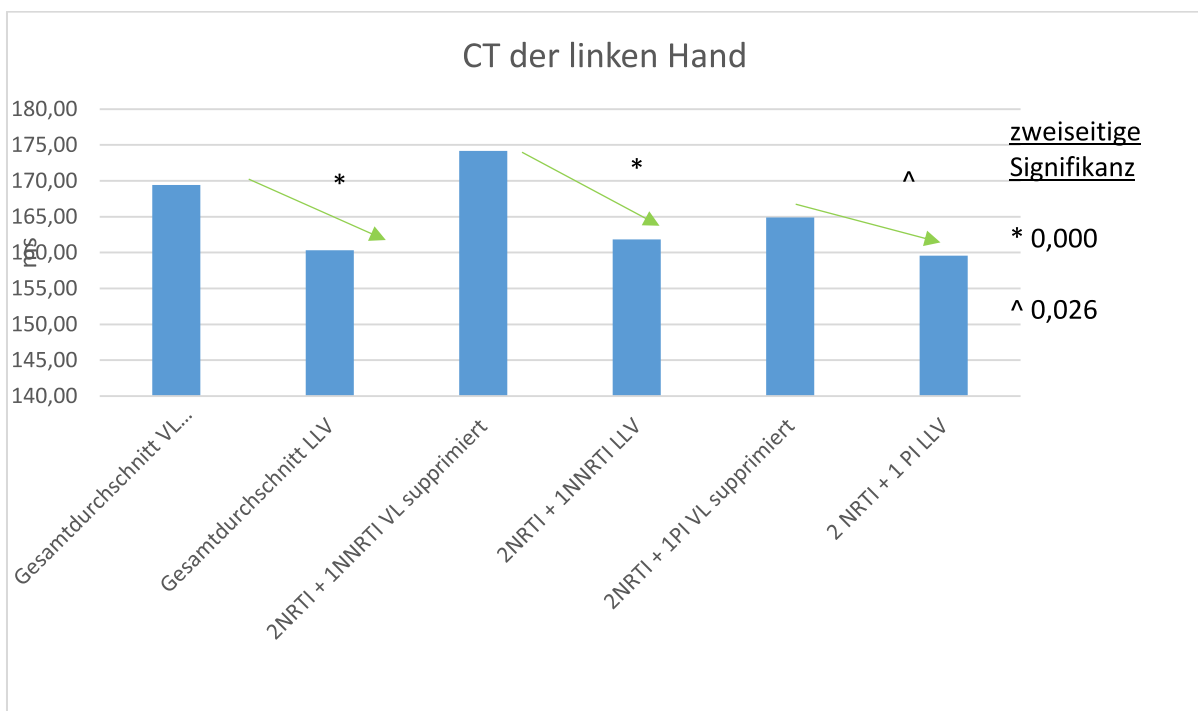


Abb. 10: CT der linken Hand

### 3.2.9 Grooved Pegboard Test der dominanten Hand

In der Kontrollgruppe konnten insgesamt 900 Ergebnisse des *Grooved Pegboard Tests* der

dominanten Hand ausgewertet werden. Die einzelnen Medikamentengruppen hatten daran folgende Anteile:

- 481 in der Gruppe „Zwei NRTIs und ein NNRTI“
- 419 in der Gruppe „Zwei NRTIs und ein PI“

Die Studienpopulation produzierte 182 Ergebnisse. Aus den einzelnen Medikamentengruppen kamen hierbei:

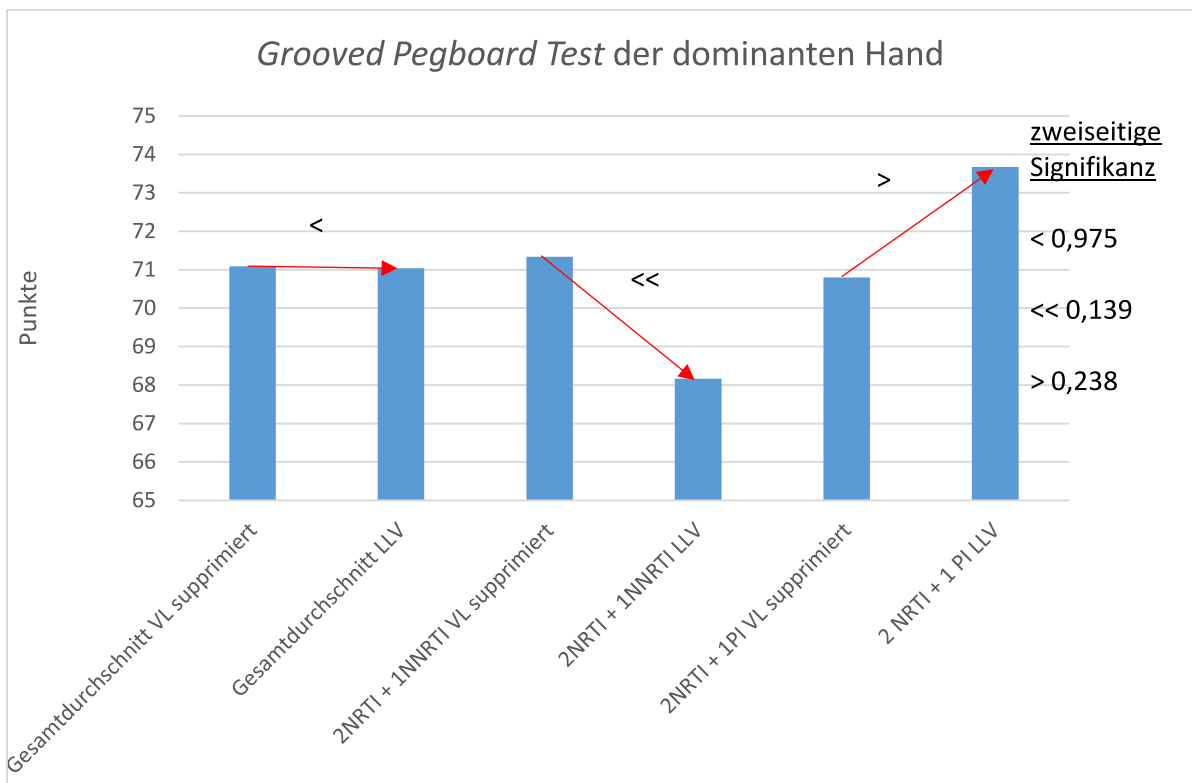
- 87 aus der Gruppe „Zwei NRTIs und ein NNRTI“
- 95 aus der Gruppe „Zwei NRTIs und ein PI“

Die Ergebnisse des *Grooved Pegboard Tests* der dominanten Hand sind in Tabelle 14 aufgelistet.

Gruppe	Mittelwert	Standardabweichung	zweiseitige Signifikanz
Gesamtdurchschnitt VL supprimiert	71,09 Punkte	19,32 Punkte	0,975
Gesamtdurchschnitt LLV	71,04 Punkte	22,57 Punkte	
2 NRTI + 1 NNRTI VL supprimiert	71,34 Punkte	19,32 Punkte	0,139
2 NRTI + 1 NNRTI LLV	68,16 Punkte	12,21 Punkte	
2 NRTI + 1 PI VL supprimiert	70,80 Punkte	19,34 Punkte	0,238
2 NRTI + 1 PI LLV	76,93 Punkte	28,81 Punkte	

**Tabelle 14: *Grooved Pegboard Test* der dominanten Hand**

Abbildung 11 fasst die Ergebnisse des *Grooved Pegboard Tests* der dominanten Hand zusammen.



**Abb. 11: Grooved Pegboard Test der dominanten Hand**

### 3.2.10 Grooved Pegboard Test der nicht-dominanten Hand

Zur jeweils nicht-dominanten Hand konnten in der Kontrollgruppe insgesamt 889 Untersuchungen des *Grooved Pegboard Tests* ausgewertet werden. Die Verteilung auf die einzelnen Medikamentengruppen war wie folgt:

- 474 in der Gruppe „Zwei NRTIs und ein NNRTI“
- 415 in der Gruppe „Zwei NRTIs und ein PI“

Diese Ergebnisse konnten mit 179 Untersuchungen der Studienpopulation verglichen werden, in die die einzelnen Medikamentengruppen wie folgt Eingang fanden:

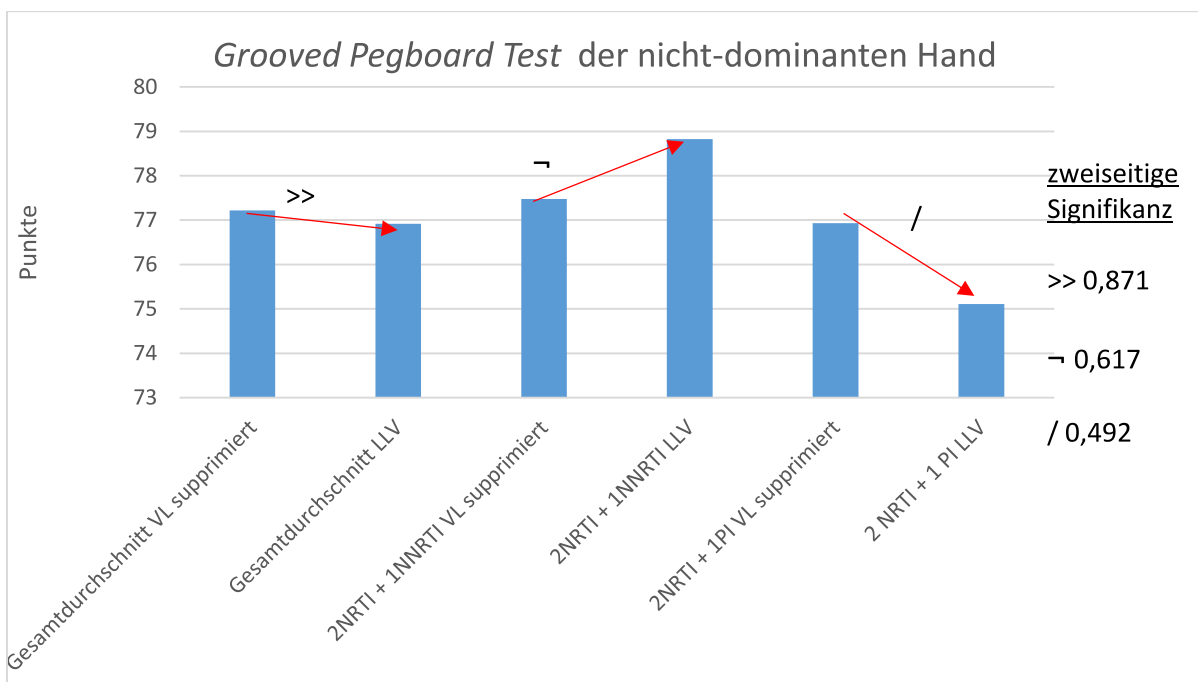
- 87 in die Gruppe „Zwei NRTIs und ein NNRTI“
- 92 in die Gruppe „Zwei NRTIs und ein PI“

Tabelle 15 zeigt die Ergebnisse des *Grooved Pegboard Tests* der nicht-dominanten Hand.

Gruppe	Mittelwert	Standardabweichung	zweiseitige Signifikanz
Gesamtdurchschnitt VL supprimiert	77,22 Punkte	22,84 Punkte	0,871
Gesamtdurchschnitt LLV	76,92 Punkte	24,41 Punkte	
2 NRTI + 1 NNRTI VL supprimiert	77,47 Punkte	21,97 Punkte	0,617
2 NRTI + 1 NNRTI LLV	78,83 Punkte	28,99 Punkte	
2 NRTI + 1 PI VL supprimiert	76,93 Punkte	23,8 Punkte	0,492
2 NRTI + 1 PI LLV	75,11 Punkte	19,09 Punkte	

**Tabelle 15: Grooved Pegboard Test der nicht-dominanten Hand**

In Abbildung 12 wird die graphische Aufarbeitung der vorgestellten Ergebnisse gezeigt.



**Abb. 12: Grooved Pegboard Test der nicht-dominanten Hand**

### 3.2.11 Digit Symbol Test

Insgesamt konnten in der Kontrollgruppe 899 Untersuchungen Daten des *Digit Symbol Tests* liefern. Diese sind wie folgt den einzelnen Medikamentengruppen zuzuordnen:

- 479 der Gruppe „Zwei NRTIs und ein NNRTI“
- 420 der Gruppe „Zwei NRTIs und ein PI“

Diesen Daten konnten 177 Untersuchungen in der Studienkohorte gegenübergestellt werden, die sich folgendermaßen auf die einzelnen Medikamentengruppen verteilten:

- 84 in der Gruppe „Zwei NRTIs und ein NNRTI“

- 93 in der Gruppe „Zwei NRTIs und ein PI“

Tabelle 16 demonstriert die Ergebnisse des *Digit Symbol Tests*.

Gruppe	Mittelwert	Standardabweichung	zweiseitige Signifikanz
Gesamtdurchschnitt VL supprimiert	55,05 Punkte	25,96 Punkte	0,709
Gesamtdurchschnitt LLV	54,24 Punkte	27,43 Punkte	
2 NRTI + 1 NNRTI VL supprimiert	55,81 Punkte	24,74 Punkte	0,818
2 NRTI + 1 NNRTI LLV	56,49 Punkte	25,41 Punkte	
2 NRTI + 1 PI VL supprimiert	54,17 Punkte	27,3 Punkte	0,537
2 NRTI + 1 PI LLV	52,22 Punkte	29,12 Punkte	

Tabelle 16: *Digit Symbol Test*

Die Ergebnisse der Mittelwerte für den *Digit Symbol Test* sind in Abbildung 13 graphisch aufbereitet.

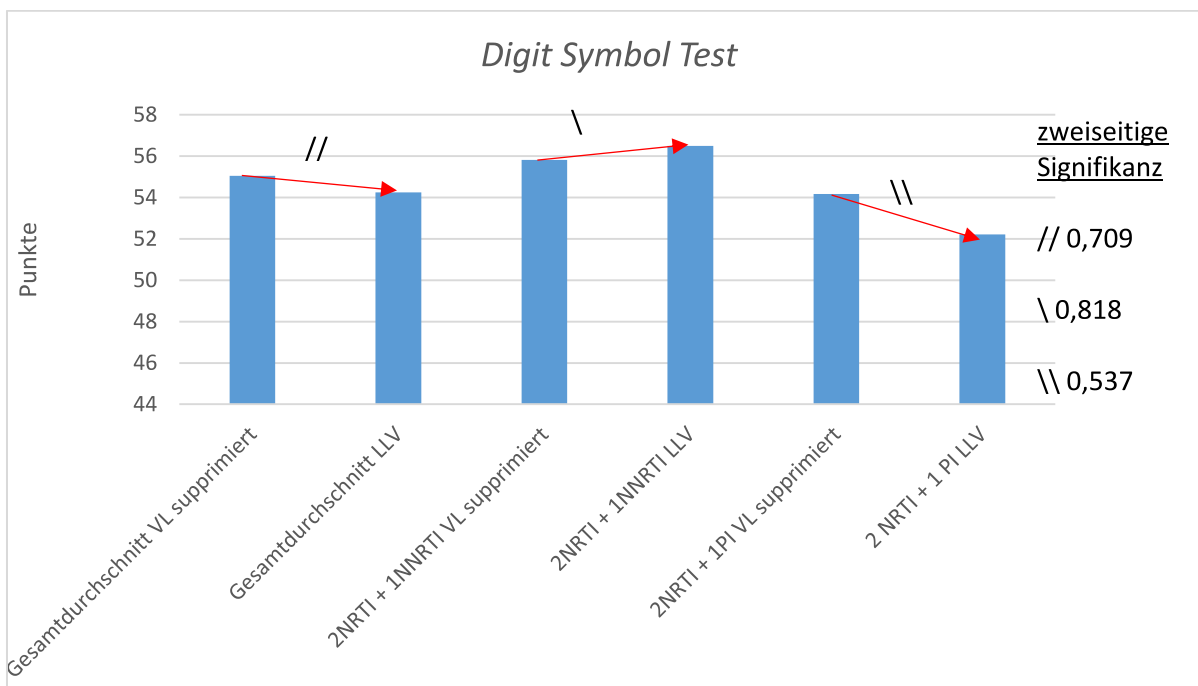


Abb. 13: *Digit Symbol Test*

### 3.2.12 Trail Making Test A

In der Kontrollgruppe konnten insgesamt 767 Testergebnisse des *Trail Making Test A* ausgewertet werden. Die Verteilung auf die Medikamentengruppen war die Folgende:

- 389 in der Medikamentengruppe „Zwei NRTIs und ein NNRTI“

- 378 in der Medikamentengruppe „Zwei NRTIs und ein PI“

In der Studienpopulation konnten 245 Untersuchungen ausgewertet werden. Davon entfielen:

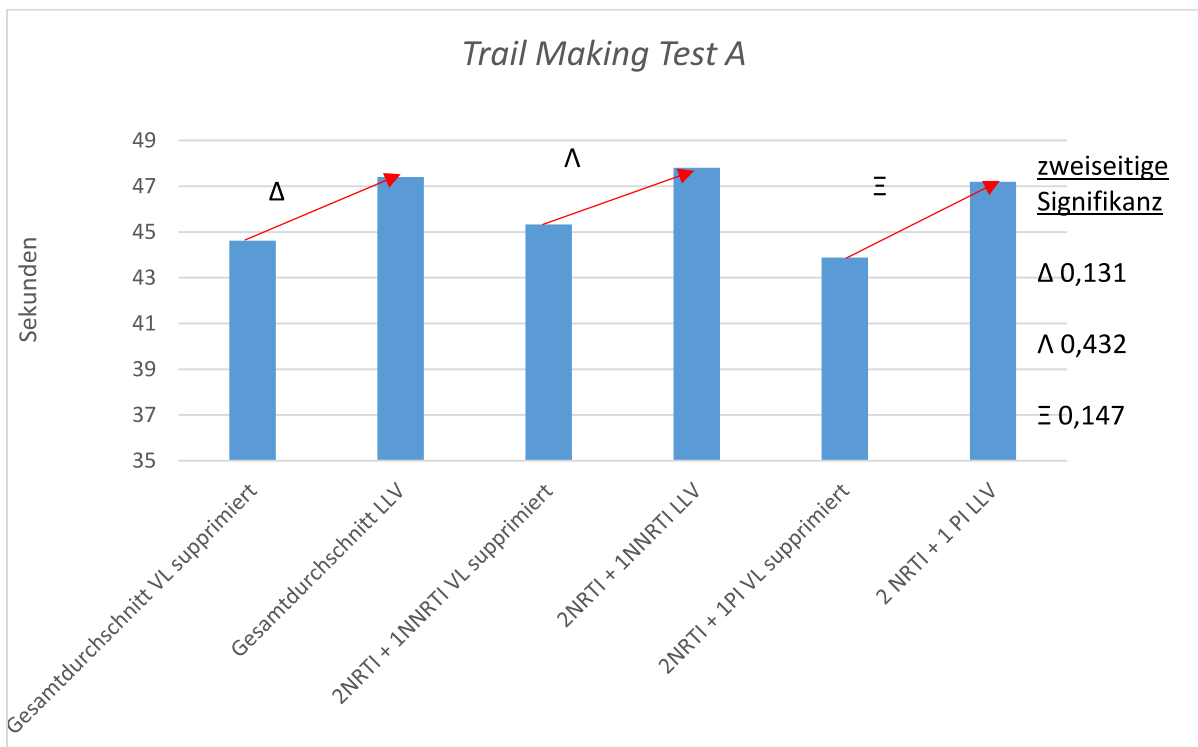
- 80 auf die Medikamentengruppe „Zwei NRTIs und ein NNRTI“
- 165 auf die Medikamentengruppe „Zwei NRTIs und ein PI“

Tabelle 17 zeigt die Ergebnisse des *Trail Making Test A*.

Gruppe	Mittelwert	Standardabweichung	zweiseitige Signifikanz
Gesamtdurchschnitt VL supprimiert	44,62s	24,02s	0,131
Gesamtdurchschnitt LLV	47,40s	27,96s	
2 NRTI + 1 NNRTI VL supprimiert	45,33s	25,55s	0,432
2 NRTI + 1 NNRTI LLV	47,81s	31,06s	
2 NRTI + 1 PI VL supprimiert	43,89s	23,47s	0,147
2 NRTI + 1 PI LLV	47,19s	26,42s	

**Tabelle 17: *Trail Making Test A***

Die Ergebnisse der Untersuchung des *Trail Making Test A* sind in Abbildung 14 graphisch zusammengefasst.



**Abb. 14: *Trail Making Test A***

### 3.2.13 Trail Making Test B

Beim *Trail Making Test B* konnten in der Kontrollgruppe insgesamt 729 Untersuchungen ausgewertet werden. Davon verteilten sich:

- 371 auf die Medikamentengruppe „Zwei NRTIs und ein NNRTI“
- 358 auf die Medikamentengruppe „Zwei NRTIs und ein PI“

Die LLV-Population erbrachte insgesamt 228 Untersuchungsdaten. Davon entfielen:

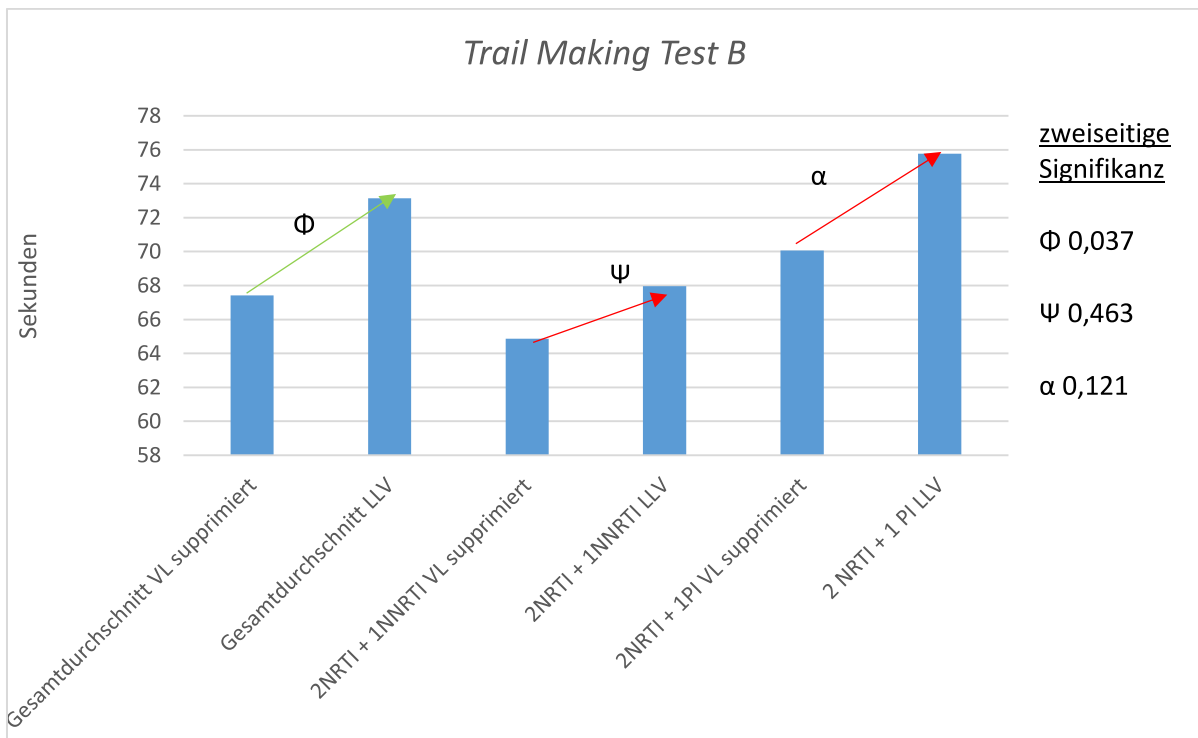
- 77 auf die Medikamentengruppe „Zwei NRTIs und ein NNRTI“
- 151 auf die Medikamentengruppe „Zwei NRTIs und ein PI“

Die Messwerte des TMT B finden sich in Tabelle 18.

Gruppe	Mittelwert	Standardabweichung	zweiseitige Signifikanz
Gesamtdurchschnitt VL supprimiert	67,42s	35,66s	0,037
Gesamtdurchschnitt LLV	73,14s	37,09s	
2 NRTI + 1 NNRTI VL supprimiert	64,88s	34,0s	0,463
2 NRTI + 1 NNRTI LLV	67,96s	31,26s	
2 NRTI + 1 PI VL supprimiert	70,06s	37,17s	0,121
2 NRTI + 1 PI LLV	75,77s	39,58s	

**Tabelle 18: Trail Making Test B**

Die Ergebnisse des TMT B sind in Abbildung 15 graphisch dargestellt.



**Abb. 15: Trail Making Test B**

### 3.2.14 Stroop Color-Word Test: T-SEL

Der T-Wert der Selektivität des *Stroop Color-Word Tests* konnte in der Kontrollgruppe insgesamt 515 Mal bestimmt werden. Es ergab sich die folgende Verteilung auf die Medikamentengruppen:

- 265 in der Gruppe „Zwei NRTIs und ein NNRTI“
- 250 in der Gruppe „Zwei NRTIs und ein PI“

Die Studienpopulation generierte 157 T-SEL-Werte. Auf die Medikamentengruppen entfielen hierbei:

- 50 auf die Gruppe „Zwei NRTIs und ein NNRTI“
- 107 auf die Gruppe „Zwei NRTIs und ein PI“

Die Ergebnisse des T-Wertes der Selektivität finden sich in Tabelle 19.

Gruppe	Mittelwert	Standardabweichung	zweiseitige Signifikanz
Gesamtdurchschnitt VL supprimiert	48,77	24,66	0,499
Gesamtdurchschnitt LLV	47,04	36,63	
2 NRTI + 1 NNRTI VL supprimiert	50,43	30,07	0,613
2 NRTI + 1 NNRTI LLV	48,2	17,86	
2 NRTI + 1 PI VL supprimiert	47,01	17,05	0,874
2 NRTI + 1 PI LLV	46,5	42,74	

**Tabelle 19: T-Wert der Selektivität des *Stroop Color-Word Tests***

Abbildung 16 fasst die Ergebnisse für T-SEL des *Stroop Color-Word Tests* graphisch zusammen.



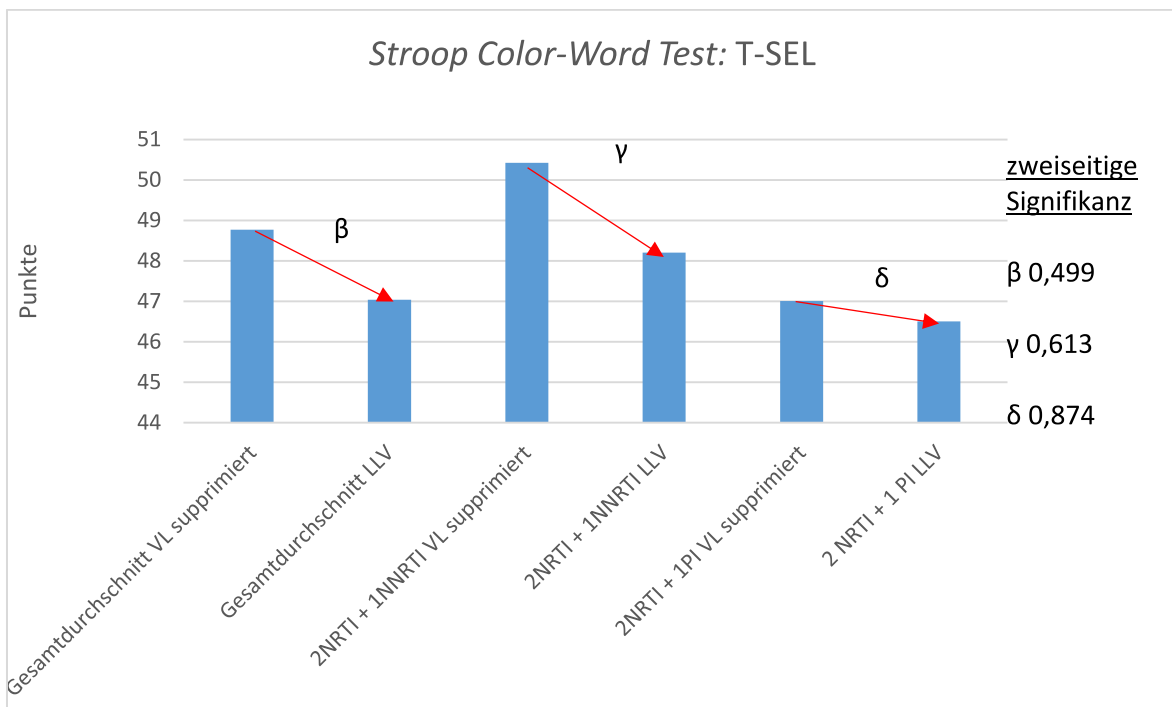


Abb. 16: Stroop Color-Word Test: T-SEL

### 3.2.15 Stroop Color-Word Test: T-NOM

Der T-Wert der Nomination des *Stroop Color-Word Tests* wurde in der Kontrollgruppe insgesamt 514 Mal bestimmt. Auf die einzelnen Medikamentengruppen entfielen:

- 265 auf die Gruppe „Zwei NRTIs und ein NNRTI“
- 249 auf die Gruppe „Zwei NRTIs und ein PI“

In der LLV-Gruppe konnten insgesamt 157 Bestimmungen des T-NOM-Wertes durchgeführt werden. Aus den einzelnen Medikamentengruppen kamen hierbei:

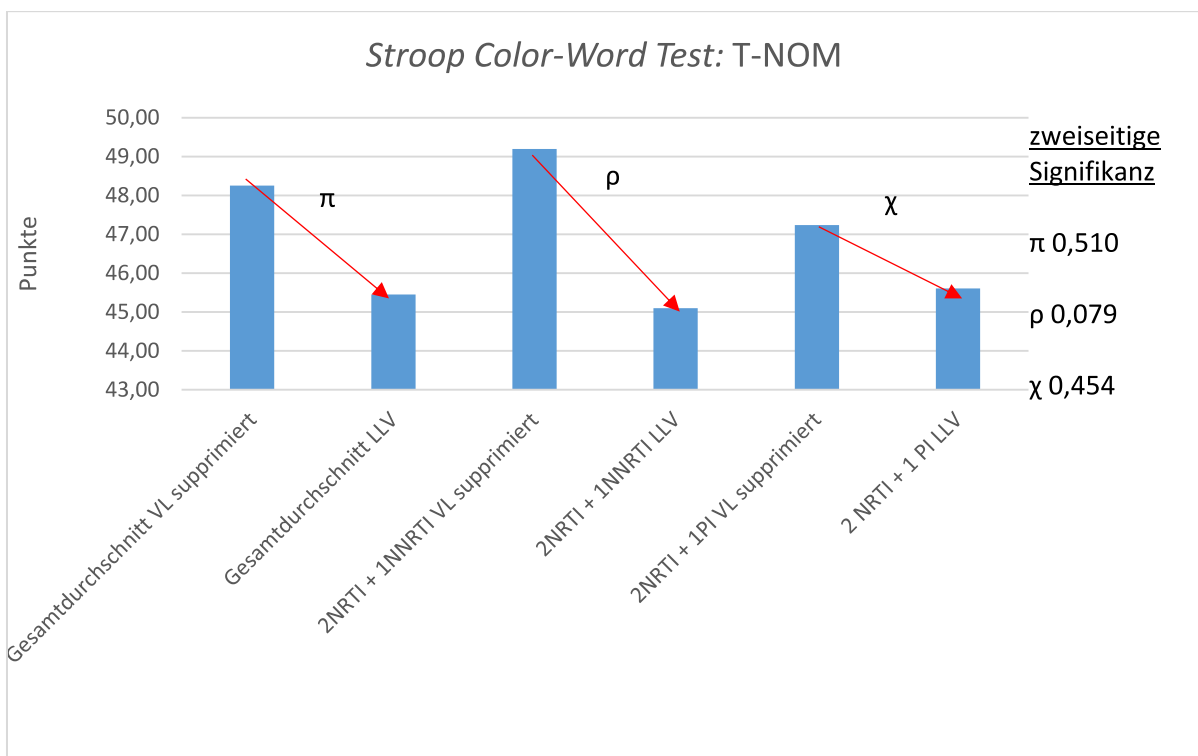
- 50 aus der Gruppe „Zwei NRTIs und ein NNRTI“
- 107 aus der Gruppe „Zwei NRTIs und ein PI“

In Tabelle 20 sind die Ergebnisse des T-NOM aufgelistet.

Gruppe	Mittelwert	Standardabweichung	zweiseitige Signifikanz
Gesamtdurchschnitt VL supprimiert	48,25	16,47	0,51
Gesamtdurchschnitt LLV	45,45	20,23	
2 NRTI + 1 NNRTI VL supprimiert	49,2	15,42	0,079
2 NRTI + 1 NNRTI LLV	45,1	17,61	
2 NRTI + 1 PI VL supprimiert	47,23	17,5	0,454
2 NRTI + 1 PI LLV	45,61	21,42	

**Tabelle 20: T-Wert der Nomination des *Stroop Color-Word Tests***

Die Ergebnisse für T-NOM werden in Abbildung 17 zusammengefasst.



**Abb. 17: Stroop Color-Word Test: T-NOM**

### 3.3 Durchschnittsalter

Aus den Daten von 4.353 Untersuchungen konnte das Durchschnittsalter der Kontrollgruppe errechnet werden. In den einzelnen Medikamentengruppen war die Anzahl der Untersuchungen:

- 2.115 in der Gruppe „Zwei NRTIs und ein NNRTI“
- 2.238 in der Gruppe „Zwei NRTIs und ein PI“

Das Durchschnittsalter der Studiengruppe konnte anhand der Daten von 1.522 Untersuchungen

ermittelt werden. Die einzelnen Medikamentengruppen trugen dazu jeweils folgende Mengen bei:

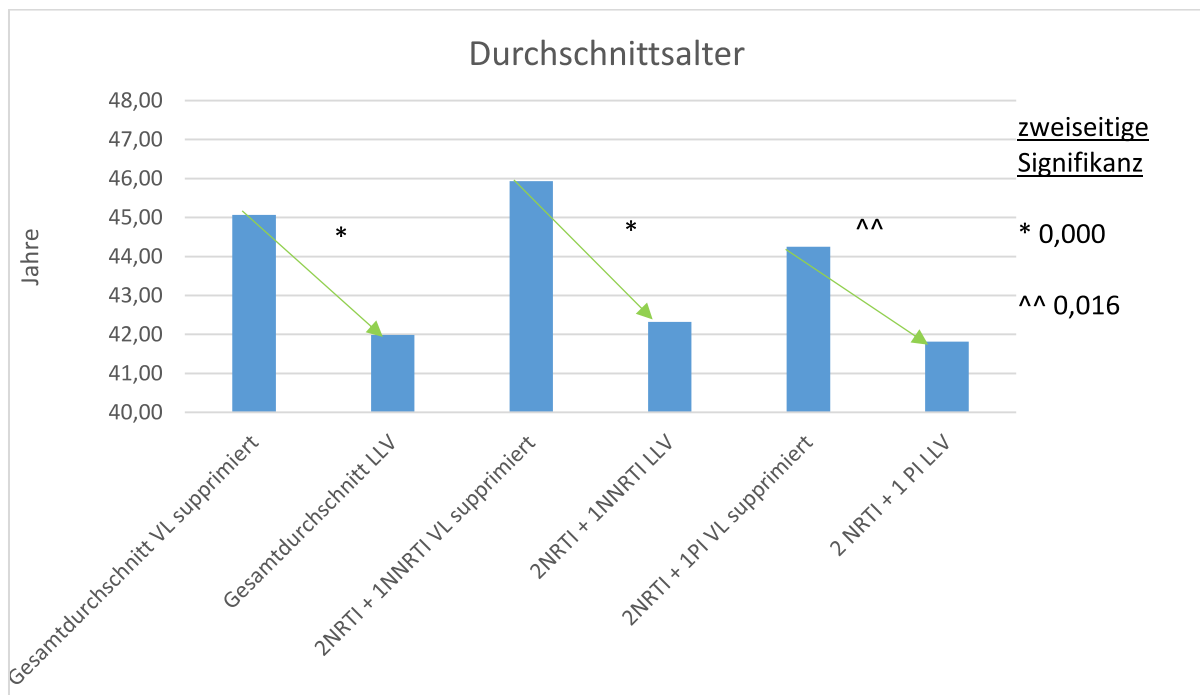
- 517 in der Gruppe „Zwei NRTIs und ein NNRTI“
- 1.005 in der Gruppe „Zwei NRTIs und ein PI“

Tabelle 21 zeigt das Durchschnittsalter der Patienten.

Gruppe	Mittelwert	Standardabweichung	zweiseitige Signifikanz
Gesamtdurchschnitt VL supprimiert	45,07 Jahre	18,28 Jahre	0
Gesamtdurchschnitt LLV	41,99 Jahre	27,41 Jahre	
2 NRTI + 1 NNRTI VL supprimiert	45,93 Jahre	10,67 Jahre	0
2 NRTI + 1 NNRTI LLV	42,32 Jahre	10,07 Jahre	
2 NRTI + 1 PI VL supprimiert	44,25 Jahre	23,25 Jahre	0,016
2 NRTI + 1 PI LLV	41,82 Jahre	32,95 Jahre	

**Tabelle 21: Durchschnittsalter der Patienten**

Das Durchschnittsalter der einzelnen Medikamentengruppen wird in Abbildung 18 graphisch aufgearbeitet.



**Abb. 18: Durchschnittsalter**

### 3.4 Erkrankungsdauer seit Diagnosestellung

Es wurde die durchschnittliche Zeit errechnet, die seit Bekanntwerden der HIV-Diagnose verstrichen war.

In der Kontrollgruppe standen hierfür die Daten von 4.318 Untersuchungsterminen zur Verfügung. Diese Untersuchungen verteilten sich folgendermaßen auf die Medikamentengruppen:

- 2.096 in der Gruppe „Zwei NRTIs und ein NNRTI“
- 2.222 in der Gruppe „Zwei NRTIs und ein PI“

In der Studienkohorte standen insgesamt 1.516 Untersuchungen zur Errechnung der Erkrankungsdauer zur Verfügung. Dies entsprach in den einzelnen Medikamentengruppen:

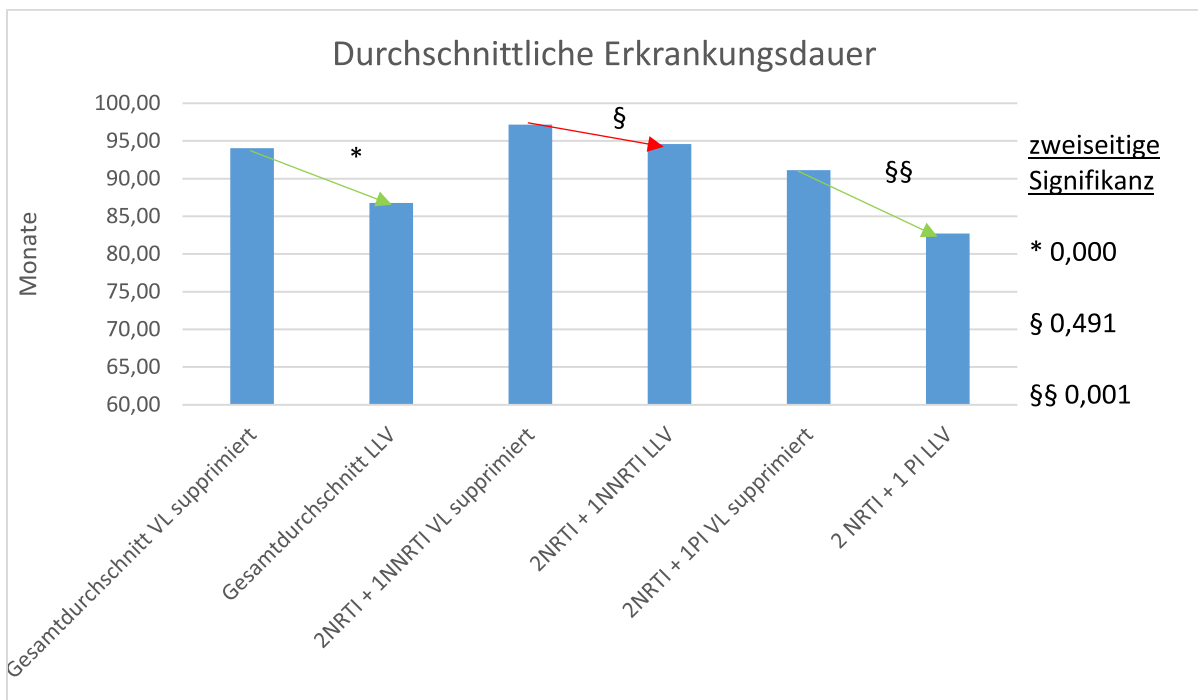
- 515 in der Gruppe „Zwei NRTIs und ein NNRTI“
- 1.001 in der Gruppe „Zwei NRTIs und ein PI“

In Tabelle 22 findet sich die durchschnittliche Erkrankungsdauer der Patienten der einzelnen Kohorten.

Gruppe	Mittelwert	Standardabweichung	zweiseitige Signifikanz
Gesamtdurchschnitt VL supprimiert	94,05 Monate	65,39 Monate	0
Gesamtdurchschnitt LLV	86,76 Monate	61,05 Monate	
2 NRTI + 1 NNRTI VL supprimiert	97,16 Monate	65,61 Monate	0,419
2 NRTI + 1 NNRTI LLV	94,59 Monate	61,45 Monate	
2 NRTI + 1 PI VL supprimiert	91,11 Monate	65,07 Monate	0,001
2 NRTI + 1 PI LLV	82,73 Monate	60,49 Monate	

**Tabelle 22: Durchschnittliche Erkrankungsdauer**

Die Ergebnisse der durchschnittlichen Erkrankungsdauer sind in Abbildung 19 visuell aufbereitet.



**Abb. 19: Durchschnittliche Erkrankungsdauer**

### 3.5 statistisch signifikante Unterschiede

Tabelle 23 fasst alle Tests zusammen, deren Ergebnisunterschiede zwischen den jeweiligen Kontroll- und Studiengruppen ein statistisch signifikantes Niveau erreichten. Zusätzlich wird das jeweilige Signifikanzniveau gezeigt.

Test	Gruppe	zweiseitige Signifikanz
TPF der rechten Hand	Gesamtmedikamentengruppen	0
	2 NRTI + 1 NNRTI	0
	2 NRTI + 1 PI	0
TPF der linken Hand	Gesamtmedikamentengruppen	0
	2 NRTI + 1 NNRTI	0,002
	2 NRTI + 1 PI	0
MRAM der rechten Hand	Gesamtmedikamentengruppen	0
	2 NRTI + 1 NNRTI	0
	2 NRTI + 1 PI	0
MRAM der linken Hand	Gesamtmedikamentengruppen	0
	2 NRTI + 1 NNRTI	0
	2 NRTI + 1 PI	0
RT der rechten Hand	Gesamtmedikamentengruppen	0
	2 NRTI + 1 NNRTI	0,003
	2 NRTI + 1 PI	0
RT der linken Hand	Gesamtmedikamentengruppen	0
	2 NRTI + 1 PI	0
CT der rechten Hand	Gesamtmedikamentengruppen	0
	2 NRTI + 1 NNRTI	0,008
	2 NRTI + 1 PI	0,025
CT der linken Hand	Gesamtmedikamentengruppen	0
	2 NRTI + 1 NNRTI	0
	2 NRTI + 1 PI	0,026
Trail Making Test B	Gesamtmedikamentengruppen	0,037
Durchschnittsalter	Gesamtmedikamentengruppen	0
	2 NRTI + 1 NNRTI	0
	2 NRTI + 1 PI	0,016
durchschnittliche Erkrankungsdauer	Gesamtmedikamentengruppen	0
	2 NRTI + 1 PI	0,001

**Tabelle 23: Tests mit statistisch signifikanten Unterschieden zwischen Kontroll- und Studiengruppe**

## 4. Diskussion

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit dem Vergleich neurokognitiver Testergebnisse von HIV-Patienten mit *low-level viremia* unter cART mit den Testergebnissen von HIV-Patienten, deren Plasmaviruslast unter cART kontinuierlich unterhalb der Nachweisgrenze lag.

### 4.1 Relevanz der neurokognitiven Tests

Alle aufgeführten Tests decken neurokognitive Felder ab, deren Überprüfung bei HIV-positiven Patienten von der *Mind Exchange Working Group* gefordert wurden (*Mind Exchange*, 2013).

### 4.2 Interpretation der Ergebnisse in den Medikamentengruppen „Zwei NRTIs und ein NNRTI“ und „Zwei NRTIs und ein PI“

#### 4.2.1 Interpretation der Messwerte der Motorik-Tests

In den Medikamentengruppen „Zwei NRTIs und ein NNRTI“ und „Zwei NRTI und ein PI“ existieren statistisch signifikante Unterschiede zwischen den jeweiligen Kontroll- und LLV-Populationen bei den Motorik-Tests: Bei der *Most Rapid Alternating Movement* beider Hände und der *Tremor Peak-Frequenz* beider Hände imponiert ein schlechteres Abschneiden der LLV-Kohorte gegenüber der Kontrollgruppe. Dieser Unterschied liegt im Bereich hoher statistischer Signifikanz. Allerdings bleibt festzuhalten, dass sich auch die Messwerte der LLV-Gruppe im Mittel oberhalb der jeweiligen pathologischen Grenzwerte befinden. Diese liegen für die *Tremor Peak-Frequenz* bei <5,1Hz für die rechte und <5,2Hz für die linke Hand. Für die MRAM betragen die Normgrenzwerte <4,3Hz für die rechte Hand, <3,8Hz für die linke (Giesen *et al.*, 1994). Das legt nahe, dass zwar ein statistisch signifikanter Unterschied vorliegt. Dieser wird allerdings höchstwahrscheinlich durch die Größe der jeweiligen Stichprobe generiert und bleibt klinisch irrelevant.

Die Ergebnisse der Reaktions- und Kontraktionszeit beider Hände zeigen, dass die Kontrollgruppe schlechtere Testergebnisse zeigt als die LLV-Gruppe. Die Unterschiede sind statistisch signifikant. Auch hier liegen die Mittelwerte allerdings für beide Gruppen im nicht-pathologischen Bereich. Dieser beginnt für die Reaktionszeit bei >196,9 Millisekunden an der rechten, beziehungsweise >199,2 Millisekunden an der linken Hand. Die Grenzwerte für die Kontraktionszeit liegen bei >155,4 Millisekunden an der rechten Hand und >163,8 Millisekunden an der linken Hand. Demnach sind die schlechteren Testergebnisse der

Kontrollgruppe zwar von statistischer Bedeutsamkeit, allerdings ist auch hier nicht von einer klinischen Relevanz auszugehen.

Bei Betrachtung der Reaktionszeit der linken Hand im Speziellen wird deutlich, welchen Einfluss die Stichprobengröße auf die statistische Signifikanz hat. In der Medikamentengruppe „Zwei NRTIs und ein NNRTI“ besteht kein statistisch signifikanter Unterschied. Hier konnten 2.055 Untersuchungen der Kontrollgruppe mit 486 Untersuchungen der LLV-Kohorte verglichen werden. Erst bei Hinzunahme der Mittelwerte der Medikamentengruppe „Zwei NRTIs und ein PI“ wird ein statistisch signifikantes Niveau zuungunsten der Kontrollgruppe erreicht. Aufgrund ihres größeren Umfangs von 2.155 Untersuchungen in der Kontrollkohorte und insbesondere 955 in der LLV-Gruppe hat die Medikamentengruppe „Zwei NRTIs und ein PI“ bereits für sich einen signifikanten Unterschied generiert.

Der *Grooved Pegboard Test* ist der einzige verwendete Test motorischer Fähigkeiten, bei dem kein statistisch relevanter Unterschied zwischen beiden Kontroll- und Studiengruppen festgestellt werden konnte. Das gilt sowohl für die „Zwei NRTIs und ein NNRTI“-, als auch für die „Zwei NRTI und ein PI“-Medikamentengruppe. Die Stichproben fallen hier deutlich kleiner aus als für die übrigen Tests motorischer Funktionen, sodass durch die Größe der Strichprobe alleine kein statistisch relevanter Unterschied erzeugt wird.

Es wurden also in vier von fünf verwendeten Tests zur Bestimmung motorischer Funktionen im Rahmen der HAND-Diagnostik statistisch relevante Differenzen gefunden. Patienten der Kontrollgruppe sind im Mittel statistisch bedeutsam älter und länger mit HIV infiziert als die Patienten der LLV-Gruppe. Beide Faktoren sind als Risikofaktoren für die Entwicklung von HAND identifiziert worden (Cysique *et al.*, 2010; Coban *et al.*, 2017).

Das statistisch schlechtere Abschneiden der Kontrollgruppe bei Reaktions- und Kontraktionszeit lässt vermuten, dass bei diesen Tests Alter und Dauer der HIV-Positivität einen größeren Einfluss auf die Testergebnisse haben als eine *low-level viremia*.

#### 4.3 Die Ergebnisse im Kontext anderer Publikationen zur *low-level viremia*

Die Vergleichbarkeit der vorgestellten Ergebnisse mit den Resultaten anderer Arbeiten ist eingeschränkt. Im Wesentlichen liegt dies an der uneinheitlichen Definition der LLV. Es existieren beispielsweise Definitionen, die eine LLV als eine Plasmaviruslast von 20-50 Kopien/ml definieren (Charpentier *et al.*, 2012). Andere Autoren geben keine feste Grenze der Plasmaviruslast an, untersuchen aber Patienten mit Plasmaviruslasten von bis zu 10.000



Kopien/ml und darüber hinaus (Eastburn *et al.*, 2011). In der vorliegenden Arbeit wurde eine LLV als eine wiederholte Virämie mit einer HI-Viruslast oberhalb der Nachweisgrenze aber unterhalb von 20.000 Kopien/ml definiert, weil dies der Wertebereich ist, der von vielen HIV-Therapeuten benutzt wird.

Die *low-level viremia* wird von einigen Autoren als ein die Prognose beeinträchtigender Faktor beschrieben. Beispielsweise wird sie mit dem bevorstehenden virologischen Versagen einer antiretroviralen Therapie assoziiert (Maggiolo *et al.*, 2012). Nichtsdestotrotz existieren auch Studien, die zwischen LLV und virologischem Therapieversagen keine Assoziation sehen (Charpentier *et al.*, 2012). Eastburn *et al.* finden eine erhöhte Mortalität bei HIV-Patienten mit einer Plasmaviruslast über 10.000 Kopien/ml (Eastburn *et al.*, 2011). Es war jedoch nicht Ziel der vorliegenden Arbeit, das virologische Outcome oder die Mortalität zu untersuchen.

Eine Plasmaviruslast von 3.001-10.000 Kopien/ml war in einer Arbeit von Childs *et al.* mit einem 3,45-fach erhöhten Risiko für die Entwicklung einer HIV-assoziierten Demenz vergesellschaftet (Childs *et al.*, 1999). Diese Aussage wird durch die Daten der vorliegenden Arbeit nicht unterstützt. Allerdings wurden in Childs' Arbeitsgruppe keine neurokognitiven Tests verwendet und die damaligen Therapien waren weniger effektiv.

#### *4.4 Alter der Patienten zum Untersuchungszeitpunkt*

Bei der Betrachtung der Altersverteilung aller Kohorten fällt auf, dass die Patienten der Kontrollgruppe im Durchschnitt über drei Jahre älter waren als die Patienten der LLV-Gruppe, was deren Abschneiden insbesondere bei den motorischen Tests beeinflusst haben kann.

Insgesamt entsteht der Eindruck, dass das Auftreten von Messwerten bei Reaktions- und Kontraktionszeit, die in Richtung des pathologischen Spektrums verlagert sind, eher mit dem Alter der Patienten als mit einem bestimmten antiretroviralen Therapieschema oder einer kontinuierlichen Suppression der Plasmaviruslast korreliert.

Das Auftreten neurokognitiver Defizite mit fortschreitendem Patientenalter wurde bereits in der Vergangenheit untersucht (Coban *et al.*, 2017).

Ein Grund für die in Richtung der pathologischen Skalenbereiche verschobenen Messwerte der im Durchschnitt älteren Patienten der Kontrollgruppe könnte darin liegen, dass Patienten mit zunehmendem Alter auch häufiger Komorbiditäten aufweisen, die ebenfalls zu pathologischen Messwerten führen können. Beispielsweise seien hier vaskuläre Enzephalopathien genannt, die zu neurokognitiven Veränderungen führen können (Clifford, *et al.*, 2017).

Es ist bekannt, dass das Alter bei HIV-Patienten ein Risikofaktor für die Entstehung von HAND

ist (Cysique *et al.*, 2010). Diesen Zusammenhang untermauern die vorliegenden Daten von Reaktions- und Kontraktionszeit tendenziell.

In der vorliegenden Arbeit wurde nicht untersucht, worin die Gründe für das insgesamt jüngere Alter der von LLV Betroffenen liegen. Eine mögliche Ursache könnte eine höhere Sterblichkeit in jüngeren Alter in der LLV-Gruppe sein. Es besteht Uneinigkeit, ob Patienten mit einer LLV eine schlechtere Prognose haben. Eine Studie bescheinigt Patienten mit einer nicht-supprimierten Plasmaviruslast von <10.000 Kopien/ml keine signifikant höhere HIV-assoziierte Mortalität als den Vergleichspatienten mit einer Viruslast unterhalb der Nachweisgrenze (Eastburn *et al.*, 2011). Allerdings fallen in der Publikation von Eastburn und Kollegen alle Patienten mit einer Viruslast von >10.000 Kopien/ml Plasma in die Gruppe mit erhöhter Sterblichkeit.

#### *4.5 Dauer der Erkrankung zum Untersuchungszeitpunkt*

Bei Betrachtung der Erkrankungsdauer fiel auf, dass in der Medikamentengruppe „Zwei NRTIs und ein PI“ die durchschnittliche Erkrankungsdauer der Kontrollgruppe signifikant oberhalb der durchschnittlichen Erkrankungsdauer der jeweiligen Studienpopulationen liegt. Gleiches gilt für die über alle Medikamentengruppen gemittelte durchschnittliche Erkrankungsdauer.

Es ist bekannt, dass mit zunehmender Erkrankungsdauer auch die Inzidenz von HAND trotz einer effektiven cART zunimmt (McArthur *et al.*, 2004). Dementsprechend ist auch mit einer Häufung von Messwerten zu rechnen, die eine relative Verschiebung in Richtung des pathologischen Wertebereichs zeigen. In den Daten der vorliegenden Arbeit konnte diese Annahme allerdings nur durch die Daten von Reaktions- und Kontraktionszeit einer Medikamentengruppe untermauert werden. Die Gruppe „Zwei NRTIs und ein NNRTI“ weist keinen statistisch signifikanten Unterschied der Erkrankungsdauer auf. Es sei allerdings angemerkt, dass die Medikamentengruppe „Zwei NRTIs und ein PI“ innerhalb der LLV-Population die größte Gruppe darstellt.

#### *4.6 Limitationen der Arbeit*

##### *4.6.1 Auswahl der Patienten*

Das dieser Arbeit zugrundeliegende Patientenkollektiv rekrutiert sich ungefiltert aus den

Patienten der neurologischen HIV-Ambulanz des Universitätsklinikums Düsseldorf von Januar 1988 bis Juni 2017. Die hieraus extrahierten Untersuchungsdaten stammen in der LLV-Population zu 83,02% von Männern und 16,98% von Frauen. In der Kontrollgruppe stammten 85,00% der Daten von männlichen Patienten, 15,00% von Patientinnen. In Deutschland sind über 81,33% der HIV-Patienten männlichen Geschlechtes (RKI, 2017), was bedeutet, dass das untersuchte Patientenkollektiv überdurchschnittlich viele Männer enthält. Studien konnten zeigen, dass HIV-infizierte Frauen signifikant schlechter bei psychomotorischen Tests abschnitten als HIV-positive Männer (Maki *et al.*, 2018).

Es wurde darauf verzichtet, Patienten aufgrund von Komorbiditäten aus der Studie auszuschließen. Dies bedeutet, dass im Einzelnen nicht differenziert werden kann, ob pathologische Messergebnisse ausschließlich aufgrund motorischer Einschränkungen im Rahmen des HIV-assoziierten neurologischen Defizits oder auch aufgrund anderer Erkrankungen zustande kommen. So darf nicht vergessen werden, dass mit zunehmendem Alter der Patienten auch die Möglichkeit neu auftretender neurologischer Erkrankungen besteht, die nicht primär mit der HIV-Infektion assoziiert sind. So können beispielsweise sowohl motorische Parameter als auch der *Grooved Pegboard Test* im Rahmen eines Morbus Parkinson pathologisch verändert sein (Merker *et al.*, 2011; Carr, 2002). Der *Grooved Pegboard Test* hat auch bei schweren Polyneuropathien seine Limitationen (Antinori *et al.*, 2013).

Ebenso erfolgte keine Berücksichtigung einzelner Medikamente innerhalb der Substanzklassen der cART. Beispielsweise wäre nicht auszuschließen, dass verschiedene Medikamente zu unterschiedlich schnellen Abfällen der Viruslast führen. Hieraus resultiert, dass einige Patienten, deren Viruslast möglicherweise langsamer sank, dadurch unter cART als Patienten mit LLV registriert wurden. Diese Annahme kann bisher nicht durch Ergebnisse von Studien untermauert werden und bleibt daher Spekulation.

Andere Parameter, die bei der HIV-Infektion erhoben werden, blieben in der vorliegenden Arbeit unberücksichtigt. Beispielsweise wurde das CDC-Stadium der Patienten nicht berücksichtigt, demnach auch nicht die CD4<sup>+</sup>-Zellzahl. Auch andere Risikofaktoren, die die Entstehung von HAND begünstigen, fanden keinen Eingang in die vorliegende Arbeit. Hierzu zählen beispielsweise der Bildungsgrad der Patienten und der Hämoglobingehalt des Blutes (Cysique *et al.*, 2010).

Ebenfalls wurde bei den vorliegenden Daten die Viruslast im *Liquor cerebrospinalis* außer Acht

gelassen. Eine HI-Viruslast oberhalb der Nachweisgrenze in diesem Kompartiment korreliert mit dem Auftreten motorischer Defizite und mit HAND (von Giesen *et al.*, 2005; McArthur *et al.*, 1997). Teilweise haben Patienten, die eine supprimierte Plasmaviruslast aufweisen, dennoch HIV-RNA-Kopien oberhalb der Nachweisgrenze im Liquor. Dies wird als Ausdruck der fortgesetzten Virusreplikation im zentralen Nervensystem gewertet (Canestri *et al.*, 2010). Bereits bei hochsensitiver Detektion einzelner Viruskopien unterhalb der Nachweisgrenze herkömmlicher Tests können erhöhte Neopterinpiegel als Ausdruck einer erhöhten Entzündungsaktivität gefunden werden (Dahl *et al.*, 2014).

Es wurde ein chronischer Entzündungsprozess im zentralen Nervensystem als Ursache für HAND postuliert (Clifford *et al.*, 2017). Auch dieser Zusammenhang wurde in der vorliegenden Arbeit nicht untersucht.

Begleiterkrankungen, die wichtige Differenzialdiagnosen von HAND darstellen, sind nicht berücksichtigt worden. Zu diesen Erkrankungen gehören beispielsweise Depressionen und Substanzabhängigkeiten (Antinori *et al.*, 2007). Die Anzahl depressiver Patienten in der Kontroll- und LLV-Gruppe kann nicht abgeschätzt werden. Zwar ist der Substanzabusus bei 3,06% der Patienten der Kontroll- und 3,91% der LLV-Gruppe als Infektionsweg angegeben. Allerdings konnte anhand der vorliegenden Daten der fort- oder ausgesetzte Drogengebrauch dieser Patienten nicht überprüft bzw. festgestellt werden, ob nicht auch Patienten, die sich über andere Wege mit HIV infiziert haben, einen Drogenkonsum betrieben haben.

Eine weitere, nicht berücksichtigte Komorbidität, die ein neurokognitives Defizit hervorrufen kann, ist eine zerebrovaskuläre Erkrankung. Der Zusammenhang von HAND und zerebraler Gefäßerkrankung ist Gegenstand aktueller Forschung (Clifford *et al.*, 2017).

#### 4.6.2 Labormethoden

Aus pragmatischen Gründen wurde die in Düsseldorf vorgegebene Nachweisgrenze für HIV verwendet. Es ist zu beachten, dass durch eine Verfeinerung der labortechnischen Verfahren über die Jahre immer niedrigere Viruslasten detektiert werden konnten. Möglicherweise sind also Patienten aus der Frühphase der Therapie als virussupprimierte HIV-Infizierte identifiziert worden, die mit heutigen Messmethoden noch in die LLV-Kohorte eingruppiert worden wären.

#### 4.6.3 Einfluss der ART

Manche antiretrovirale Medikamente verursachen bekanntermaßen zentralnervöse Nebenwirkungen. Der NNRTI Efavirenz kann unter anderem zu eingeschränkter Konzentrationsfähigkeit, Müdigkeit und Schwindelgefühl führen (Dong, 1998; Ford *et al.*, 2015). Im Einzelnen ist nicht zu beurteilen, ob und in welchem Ausmaß derartige Nebenwirkungen die vorliegenden Messwerte beeinflusst haben.

Es wurde nicht berücksichtigt, ob es bei den Patienten einen Medikationswechsel innerhalb der einzelnen Substanzklassen gab. Beispielsweise ist bekannt, dass der Einsatz nicht-nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Hemmer vergleichsweise häufig zu einer erhöhten Rate an Resistenzentwicklungen führt (Deeks *et al.*, 2001). Bei virologischem Therapieversagen eines NNRTI der ersten Generation, wie Nevirapin und Efavirenz, kann ein Wechsel auf den NNRTI der zweiten Generation Etravirin, effektiv sein. Darüber hinaus ist möglich, dass es, beispielsweise aufgrund unerwünschter Medikamentenwirkungen, zu einer verminderten Therapiecompliance mit einem konsekutiven Anstieg der Plasmaviruslast gekommen ist, dem durch einen klassengleichen Substanzwechsel begegnet wurde. Auch solche gruppeninternen Umstellungen auf andere Therapeutika aufgrund von unerwünschten Nebenwirkungen (Waters *et al.*, 2011) wurden in der vorliegenden Arbeit nicht berücksichtigt.

Ebenfalls wurde nicht erfasst, welche der Patienten Kombinations-, und welche mehrere Einzelpräparate einnahmen. Insbesondere in der Frühphase der ART mussten die Patienten für jeden Wirkstoff ihrer Kombinationstherapie eine eigene Tablette einnehmen. Heutzutage steht eine große Bandbreite an Kombinationspräparaten zur Verfügung, die ein vereinfachtes Einnahmeschema ermöglichen. Hohe Tablettenlasten wurden bereits in der Vergangenheit als Risikofaktor für die Unterbrechung oder das Abbrechen einer cART identifiziert (Yuan *et al.*, 2006).

Ein weiterer Faktor, der keine Berücksichtigung gefunden hat, ist die Therapieadhärenz der Patienten. Es ist möglich, dass Patienten mit mangelnder Therapiecompliance eine steigende Plasmaviruslast aufweisen (Robbins *et al.*, 2007).

Bei den sogenannten „blips“ steigt die Viruslast kurzfristig über die Nachweisgrenze an. Um dieses häufige Phänomen nicht als LLV zu werten, wurden nur solche Patienten in die Studienkohorte einbezogen, deren Plasmaviruslast mindestens zweimalig im

Sechsmonatsabstand im Bereich zwischen der Nachweisgrenze und 20.000 Kopien/ml lag. Dennoch ist es denkbar, dass Patienten im Beobachtungszeitraum mehrere dieser kurzfristigen, virologisch vermutlich unbedenklichen, Plasmaviruslastanstiege aufwiesen und dadurch fälschlicherweise der Studienkohorte zugewiesen wurden.

#### *4.6.4 Einfluss der Begleitmedikation*

Es ist nicht geklärt, ob die neuropsychologischen Messwerte zum Teil durch die Begleitmedikation der Patienten verändert wurden. So können beispielsweise Neuroleptika zu extrapyramidalmotorischen Nebenwirkungen und Tremor führen (Kurz *et al.*, 1995). Zudem sind Medikamenteninteraktionen möglich, die eine cART negativ beeinflussen können. Das Cytochrom P450 Isoenzym 3A4 ist das Hauptmetabolisierungsenzym vieler PIs. Es konnte auch nachgewiesen werden, dass es durch die Einnahme von Johanniskrautpräparaten zu einer Induktion kommt, sodass Plasmaspiegel von Proteasehemmern signifikant reduziert werden (Piscitelli *et al.*, 2000). Das genannte Enzym wird bei Patientinnen auch durch Progesteron induziert und kann auf diese Weise in den Stoffwechsel der entsprechenden Pharmaka eingreifen (Hoffmann *et al.*, 2016).

#### *4.7 Zusammenfassung*

Zusammenfassend stellt die LLV nach den vorliegenden Daten keinen eindeutigen Risikofaktor für HAND dar. Die nachgewiesenen Trends rechtfertigen die weitere Untersuchung dieser Patientengruppe in künftigen, prospektiven Studien, zumal die LLV-Patienten im Mittel jünger und kürzer erkrankt waren als die Patienten mit effektiver Virussuppression.

## 5. Literaturverzeichnis

- Ances, B. M., & Ellis, R. J. (2007, February). Dementia and neurocognitive disorders due to HIV-1 infection. In *Seminars in neurology* (Vol. 27, No. 01, pp. 086-092). Copyright© 2007 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New York, NY 10001, USA.
- Antinori, A., Arendt, G., Becker, J. T., Brew, B. J., Byrd, D. A., Cherner, M., & Gisslén, M. (2007). Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders. *Neurology*, *69*(18), 1789-1799.
- Antinori, A., Arendt, G., Grant, I., Letendre, S., Muñoz-Moreno, J. A., Eggers, C. *et al.* (2013). Assessment, diagnosis, and treatment of HIV-associated neurocognitive disorder: a consensus report of the mind exchange program. *Clinical Infectious Diseases*, *56*(7), 1004-1017.
- Arendt, G., Hefter, H., Elsing, C., Neuen-Jakob, E., Strohmeyer, G., & Freund, H. J. (1989). Neue elektrophysiologische Befunde zur Häufigkeit der Gehirnbeteiligung bei klinisch-neurologisch asymptomatischen HIV-Infizierten. *EEG-EMG Zeitschrift für Elektroenzephalographie, Elektromyographie und verwandte Gebiete*, *20*(04), 280-287.
- Arendt, G. (2007). *Neurologische und neuropsychiatrische Aspekte der HIV-Infektion: Grundlagen, Diagnostik und Therapie*. W. Kohlhammer Verlag.
- Arendt, G., & Nolting, T. (2012). Neuro-AIDS in der cART-Ära. *Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie*, *80*(08), 450-457.
- Armitage, S. G. (1946). An analysis of certain psychological tests used for the evaluation of brain injury. *Psychological Monographs*, *60*(1), i.
- Barre-Sinoussi, F.; Chermann, J.; Rey, F.; Nugeyre, M.; Chamaret, S.; Gruest, J. *et al.* (1983): Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). In: *Science (New York, N.Y.)* *220* (4599), S. 868–871. DOI: 10.1126/science.6189183.

- Brähler, E., Holling, H., Leutner, D., & Petermann, F. (2002). *Brickenkamp Handbuch psychologischer und pädagogischer Tests* (3. Aufl.) Hogrefe. *Göttingen*.
- Burdo, T. H., Soulas, C., Orzechowski, K., Button, J., Krishnan, A., Sugimoto, C., & Williams, K. C. (2010). Increased monocyte turnover from bone marrow correlates with severity of SIV encephalitis and CD163 levels in plasma. *PLoS Pathog*, *6*(4), e1000842.
- Cameron, D. W., Heath-Chiozzi, M., Danner, S., Cohen, C., Kravcik, S., Maurath, C., & Leonard, J. (1998). Randomised placebo-controlled trial of zidovudine in advanced HIV-1 disease. *The Lancet*, *351*(9102), 543-549.
- Canestri, A., Lescure, F. X., Jaureguiberry, S., Moulignier, A., Amiel, C., Marcelin, A., & Katlama, C. (2010). Discordance between cerebral spinal fluid and plasma HIV replication in patients with neurological symptoms who are receiving suppressive antiretroviral therapy. *Clinical Infectious Diseases*, *50*(5), 773-778.
- Carr, J. (2002). Tremor in Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders*, *8*(4), 223-234.
- Castro, K. G., Ward, J. W., Slutsker, L., Buehler, J. W., Jaffe, H. W., Berkelman, R. L., & Curran, J. W. (1992). 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR Recomm Rep*, *41*(RR-17), 1-19.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). (2014). Revised surveillance case definition for HIV infection--United States, 2014. *MMWR. Recommendations and reports: Morbidity and mortality weekly report. Recommendations and reports/Centers for Disease Control*, *63*(RR-03), 1.
- Centers for Disease Control (CDC). (1982). Update on acquired immune deficiency syndrome (AIDS)--United States. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*, *31*(37), 507.



- Chalermchai, T., Valcour, V., Sithinamsuwan, P., Pinyakorn, S., Clifford, D., Paul, R. H., *et al.* (2013). Trail Making Test A improves performance characteristics of the International HIV Dementia Scale to identify symptomatic HAND. *Journal of neurovirology*, *19*(2), 137-143.
- Charpentier, C., Landman, R., Laouénan, C., Joly, V., Hamet, G., Damond, F., *et al.* (2012). Persistent low-level HIV-1 RNA between 20 and 50 copies/mL in antiretroviral-treated patients: associated factors and virological outcome. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, *67*(9), 2231-2235.
- Cherner, M., Masliah, E., Ellis, R. J., Marcotte, T. D., Moore, D. J., Grant, I., *et al.* (2002). Neurocognitive dysfunction predicts postmortem findings of HIV encephalitis. *Neurology*, *59*(10), 1563-1567.
- Childs, E. A., Lyles, R. H., Selnes, O. A., Chen, B., Miller, E. N., Cohen, B. A., *et al.* (1999). Plasma viral load and CD4 lymphocytes predict HIV-associated dementia and sensory neuropathy. *Neurology*, *52*(3), 607-607.
- Chun, T. W., Carruth, L., Finzi, D., & Shen, X. (1997). Quantification of latent tissue reservoirs and total body viral load in HIV-1 infection. *Nature*, *387*(6629), 183.
- Clifford, D. B. (2017). HIV-associated neurocognitive disorder. *Current opinion in infectious diseases*, *30*(1), 117-122.
- Coban, H., Robertson, K., Smurzynski, M., Krishnan, S., Wu, K., Bosch, R. J., & Ellis, R. J. (2017). Impact of aging on neurocognitive performance in previously antiretroviral-naive HIV-infected individuals on their first suppressive regimen. *Aids*, *31*(11), 1565-1571.
- Cysique, L. A., Murray, J. M., Dunbar, M., Jeyakumar, V., & Brew, B. J. (2010). A screening algorithm for HIV-associated neurocognitive disorders. *HIV medicine*, *11*(10), 642-649.
- D'Aquila, R. T., Hughes, M. D., Johnson, V. A., Fischl, M. A., Sommadossi, J. P., Liou, S.

- H., & Hirsch, M. S. (1996). Nevirapine, zidovudine, and didanosine compared with zidovudine and didanosine in patients with HIV-1 infection. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. National Institute of Allergy and Infectious Diseases AIDS Clinical Trials Group Protocol 241 Investigators. *Annals of internal medicine*, *124*(12), 1019-1030.
- Dahl, V., Peterson, J., Fuchs, D., Gisslen, M., Palmer, S., & Price, R. W. (2014). Low levels of HIV-1 RNA detected in the cerebrospinal fluid after up to 10 years of suppressive therapy are associated with local immune activation. *AIDS (London, England)*, *28*(15), 2251.
- Dagleish, 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.
- Darbyshire, J. H., & Delta Coordinating Committee. (1996). Delta: a randomised double-blind controlled trial comparing combinations of zidovudine plus didanosine or zalcitabine with zidovudine alone in HIV-infected individuals. *The Lancet*, *348*(9023), 283-291.
- de Boer, M. G., van den Berk, G. E., van Holten, N., Oryszcyn, J. E., Dorama, W., ait Moha, D., & Brinkman, K. (2016). Intolerance of dolutegravir-containing combination antiretroviral therapy regimens in real-life clinical practice. *AIDS*, *30*(18), 2831-2834.
- Deeks, S. G. (2001). International perspectives on antiretroviral resistance. Nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor resistance. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)*, *26*, S25-33.
- Dong, B. J. (1998). Efavirenz DuPont Pharmaceuticals Co. *IDrugs: the investigational drugs journal*, *1*(6), 700-711.
- Doranz, B. J., Rucker, J., Yi, Y., Smyth, R. J., Samson, M., Peiper, S. C., *et al.* (1996). A dual-tropic primary HIV-1 isolate that uses fusin and the  $\beta$ -chemokine receptors CKR-5, CKR-3, and CKR-2b as fusion cofactors. *Cell*, *85*(7), 1149-1158.

- Eastburn, A; Scherzer, R; Zolopa, AR.; Benson, C; Tracy, R; Do, T et al. (2011). Association of low level viremia with inflammation and mortality in HIV-infected adults. In: *PloS one* 6 (11), e26320. DOI: 10.1371/journal.pone.0026320.
- Ehrenkranz, N. J., Rubini, J., Gunn, R., Horsburgh, C. R., Collins, T., Hasiba, U., *et al.* (1982). Pneumocystis carinii pneumonia among persons with hemophilia A. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*, 31(2), 365-7.
- Fätkenheuer, G., Nelson, M., Lazzarin, A., Konourina, I., Hoepelman, A. I., Lampiris, H., *et al.* (2008). Subgroup analyses of maraviroc in previously treated R5 HIV-1 infection. *New England Journal of Medicine*, 359(14), 1442-1455.
- Feng, Y.; Broder, C. C.; Kennedy, P. E.; Berger, E. A. (1996): HIV-1 Entry Cofactor. Functional cDNA Cloning of a Seven-Transmembrane, G Protein-Coupled Receptor. In: *Science (New York, N.Y.)* 272 (5263), S. 872–877. DOI: 10.1126/science.272.5263.872.
- Ford, N., Shubber, Z., Pozniak, A., Vitoria, M., Doherty, M., Kirby, C., & Calmy, A. (2015). Comparative safety and neuropsychiatric adverse events associated with efavirenz use in first-line antiretroviral therapy: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 69(4), 422-429.
- Gapen, P. (1982). Neurological complications now characterizing many AIDS victims. *JAMA*, 248(22), 2941-2942.
- Ghosn, J., Chaix, M. L., & Delaugerre, C. (2009). HIV-1 resistance to first-and second-generation non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *AIDS reviews*, 11(3), 165-173.
- 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. *Journal of neurology*, 242(1), 20-25.
- Golden, C. J. (1976). Identification of brain disorders by the Stroop Color and Word Test.

*Journal of clinical psychology*, 32(3), 654-658.

González-Scarano, F., & Martín-García, J. (2005). The neuropathogenesis of AIDS. *Nature Reviews Immunology*, 5(1), 69-81.

Gottlieb, M. S., Schanker, H. M., Fan, P. T., Saxon, A., Weisman, J. D., & Pozalski, I. (1981). Pneumocystis pneumonia--Los Angeles. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*, 30(21), 250-2.

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

Grabar, S., Le Moing, V., Goujard, C., Leport, C., Kazatchkine, M. D., Costagliola, D., & Weiss, L. (2000). Clinical outcome of patients with HIV-1 infection according to immunologic and virologic response after 6 months of highly active antiretroviral therapy. *Annals of internal medicine*, 133(6), 401-410.

Gulick, R. M., Fatkenheuer, G., Burnside, R., Hardy, W. D., Nelson, M. R., Goodrich, *et al.* (2014). Five-year safety evaluation of maraviroc in HIV-1–infected treatment-experienced patients. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)*, 65(1), 78.

Gulick, R. M., Ribaldo, H. J., Shikuma, C. M., Lustgarten, S., Squires, K. E., Meyer III, W. A., *et al.* (2004). Triple-nucleoside regimens versus efavirenz-containing regimens for the initial treatment of HIV-1 infection. *New England Journal of Medicine*, 350(18), 1850-1861.

Hammer, S. M., Squires, K. E., Hughes, M. D., Grimes, J. M., Demeter, L. M., Currier, J. S., *et al.* (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. *New England Journal of Medicine*, 337(11), 725-733.

Heaton, R. K., Clifford, D. B., Franklin, D. R., Woods, S. P., Ake, C., Vaida, F., *et al.* (2010).

HIV-associated neurocognitive disorders persist in the era of potent antiretroviral therapy CHARTER Study. *Neurology*, 75(23), 2087-2096.

Hefter, H., Hömberg, V., Lange, H. W., & Freund, H. J. (1987). Impairment of rapid movement in Huntington's disease. *Brain*, 110(3), 585-612.

Hoffmann, C., & Rockstroh, J. K. (2016). HIV 2016/17, Hamburg, Medizin Fokus Verlag

Honn, V. J., Para, M. F., Whitacre, C. C., & Bornstein, R. A. (1999). Effect of exercise on neuropsychological performance in asymptomatic HIV infection. *AIDS and Behavior*, 3(1), 67-74.

Janssen, R. S., Cornblath, D. R., Epstein, L. G., & Foa, R. P. (1991). Nomenclature and research case definitions for neurologic manifestations of human immunodeficiency virus-type 1 (HIV-1) infection. *Neurology*.

Kempf, D. J., Marsh, K. C., Kumar, G., Rodrigues, A. D., Denissen, J. F., McDonald, E., ... & Sun, E. (1997). Pharmacokinetic enhancement of inhibitors of the human immunodeficiency virus protease by coadministration with ritonavir. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 41(3), 654-660.

Kurz, M., Hummer, M., Oberbauer, H., & Fleischhacker, W. W. (1995). Extrapiramidal side effects of clozapine and haloperidol. *Psychopharmacology*, 118(1), 52-56.

Lafayette Instrument Company. (2002) „Grooved Pegboard Test User Instructions“; abgerufen am 13.07.2017 von <https://www.si-instruments.com.au/component/edocman/lafayette-32025-grooved-pegboard-test-manual/download.html>

Lalezari, J. P., Henry, K., O'Hearn, M., Montaner, J. S., Piliero, P. J., Trottier, B., *et al.* (2003). Enfuvirtide, an HIV-1 fusion inhibitor, for drug-resistant HIV infection in North and South America. *New England Journal of Medicine*, 348(22), 2175-2185.

Larrabee, Glenn J., John W. Lagen, and Harvey S. Levin. "Sensitivity of age-decline resistant

("hold") WAIS subtests to Alzheimer's disease." *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 7.5 (1985): 497-504.

Letendre, S., Marquie-Beck, J., Capparelli, E., Best, B., Clifford, D., Collier, A. C., & Simpson, D. (2008). Validation of the CNS penetration-effectiveness rank for quantifying antiretroviral penetration into the central nervous system. *Archives of neurology*, 65(1), 65-70.

Lezak, M. D. (2004). *Neuropsychological assessment*. Oxford University Press, USA

Maggiolo, F., Callegaro, A., Cologni, G., Bernardini, C., Velenti, D., Gregis, G., *et al.* (2012). Ultrasensitive assessment of residual low-level HIV viremia in HAART-treated patients and risk of virological failure. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 60(5), 473-482.

Maki, P. M., Rubin, L. H., Springer, G., Seaberg, E. C., Sacktor, N., Miller, E. N., *et al.* (2018). Differences in cognitive function between women and men with HIV. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 79(1), 101-107.

Malim, M. H., Hauber, J., Fenrick, R., & Cullen, B. R. (1988). Immunodeficiency virus rev transactivator modulates the expression of the viral regulatory genes.

Masur, H., Michelis, M.A, Greene, J.B., Onorato, I., Stouwe, R.A., Holzman, R.S., Wormser, G., Brettman, L., Lange, M., Murray, H.W., Cunningham-Rundles, S. (1981). An outbreak of community-acquired *Pneumocystis carinii* pneumonia: initial manifestation of cellular immune dysfunction. *N Engl J Med*. 1981 Dec 10;305(24):1431-8

McArthur, J. C., McClernon, D. R., Cronin, M. F., Nance-Sproson, T. E., Saah, A. J., St Clair, M., & Lanier, E. R. (1997). Relationship between human immunodeficiency virus—associated dementia and viral load in cerebrospinal fluid and brain. *Annals of neurology*, 42(5), 689-698.

McArthur, J. C. (2004). HIV dementia: an evolving disease. *Journal of neuroimmunology*, 157(1), 3-10.

- Merker, B., & Podell, K. (2011). Grooved pegboard test. In *Encyclopedia of clinical neuropsychology* (pp. 1176-1178). Springer New York.
- Mildvan, D., Mathur, U., Enlow, R. W., Armstrong, D., Gold, J., Sears, C., *et al.* (1982). Persistent generalized lymphadenopathy among homosexual males. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*, 31(19), 249-51.
- Montagnier, L. (2002). A history of HIV discovery. *Science*, 298(5599), 1727-1728.
- Navia BA, Jordan BD, Price RW (1986): The AIDS dementia complex: I. Clinical features. In: *Ann Neurol* (19), S. 517–524.
- Nettles, R. E., Kieffer, T. L., Kwon, P., Monie, D., Han, Y., Parsons, T., *et al.* (2005). Intermittent HIV-1 viremia (Blips) and drug resistance in patients receiving HAART. *Jama*, 293(7), 817-829.
- Nightingale, S., Geretti, A. M., Beloukas, A., Fisher, M., Winston, A., Else, L., *et al.* (2016). Discordant CSF/plasma HIV-1 RNA in patients with unexplained low-level viraemia. *Journal of neurovirology*, 22(6), 852-860.
- Piscitelli, S. C., Burstein, A. H., Chaitt, D., Alfaro, R. M., & Falloon, J. (2000). Indinavir concentrations and St John's wort. *The Lancet*, 355(9203), 547-548.
- Pugliese, P., Delpierre, C., Cuzin, L., Poizot-Martin, I., Rey, D., Saune, K. *et al.* (2013). An undetectable polymerase chain reaction signal in routine HIV plasma viral load monitoring is associated with better virological outcomes in patients receiving highly active antiretroviral therapy. *HIV medicine*, 14(8), 509-515.
- Robbins, G. K., Daniels, B., Zheng, H., Chueh, H., Meigs, J. B., & Freedberg, K. A. (2007). Predictors of antiretroviral treatment failure in an urban HIV clinic. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)*, 44(1), 30.
- Robert Koch Institut (2017). Schätzung der Zahl der HIV-Neuinfektionen und der Gesamtzahl

von Menschen mit HIV in Deutschland. *Epidemiologisches Bulletin* 47/2017. 23.  
November 2017/Nr. 45

- Rockstroh, J. K., Lennox, J. L., DeJesus, E., Saag, M. S., Lazzarin, A., Wan, H., *et al.* (2011). Long-term treatment with raltegravir or efavirenz combined with tenofovir/emtricitabine for treatment-naive human immunodeficiency virus-1–infected patients: 156-week results from STARTMRK. *Clinical infectious diseases*, 53(8), 807-816.
- Root, M. J., Kay, M. S., & Kim, P. S. (2001). Protein design of an HIV-1 entry inhibitor. *Science*, 291(5505), 884-888.
- Sacktor, N., Skolasky, R. L., Tarwater, P. M., McArthur, J. C., Selnes, O. A., Becker, J., & Multicenter AIDS Cohort Study (MACS). (2003). Response to systemic HIV viral load suppression correlates with psychomotor speed performance. *Neurology*, 61(4), 567-569.
- Sacktor, N. C., Wong, M., Nakasujja, N., Skolasky, R. L., Selnes, O. A., Musisi, S., *et al.* (2005). The International HIV Dementia Scale: a new rapid screening test for HIV dementia. *Aids*, 19(13), 1367-1374.
- Schneider, E., Whitmore, S., Glynn, M. K., 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. *Morbidity and Mortality Weekly Report: Recommendations and Reports*, 57(10), 1-12.
- Schulz-Kindermann, F., Poser, S., Naber, D., Riedel, R. R., & Haas, J. (1990). Psychometrische Tests bei HIV-Infektion und AIDS. *DMW-Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 115(24), 949-953.
- Sevigny, J. J., Albert, S. M., McDermott, M. P., McArthur, J. C., Sacktor, N., Conant, K., *et al.* (2004). Evaluation of HIV RNA and markers of immune activation as predictors of HIV-associated dementia. *Neurology*, 63(11), 2084-2090.



- Siegal, 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. *New England Journal of Medicine*, 305(24), 1439-1444.
- Snider, W. D., Simpson, D. M., Nielsen, S., Gold, W. J., Metroka, C. E., & Posner, J. B. (1983). Neurological complications of acquired immune deficiency syndrome: analysis of 50 patients. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*, 14(4), 403-418.
- Stroop, J. R. (1935). Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology*, 18(6), 643-662.
- Sungkanuparph, S., Overton, E. T., Seyfried, W., Groger, R. K., Fraser, V. J., & Powderly, W. G. (2005). Intermittent episodes of detectable HIV viremia in patients receiving nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitor–based or protease inhibitor–based highly active antiretroviral therapy regimens are equivalent in incidence and prognosis. *Clinical infectious diseases*, 41(9), 1326-1332.
- UNAIDS. Fact Sheet – July 2018; (2018); abgerufen am 14.09.2018 von [http://www.unaids.org/sites/default/files/media\\_asset/UNAIDS\\_FactSheet\\_en.pdf](http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_FactSheet_en.pdf)
- von Cramon D.Y., Mai N., Ziegler W. (1995) Neuropsychologische Diagnostik  
1. Auflage Chapman & Hall GmbH Weinheim, ISBN: 3-8261-0061-1
- von Giesen, H. J., Adams, O., Köller, H., & Arendt, G. (2005). Cerebrospinal fluid HIV viral load in different phases of HIV–associated brain disease. *Journal of neurology*, 252(7), 801-807.
- Waters, L., Fisher, M., Winston, A., Higgs, C., Hadley, W., Garvey, L., & Nelson, M. (2011). A phase IV, double-blind, multicentre, randomized, placebo-controlled, pilot study to assess the feasibility of switching individuals receiving efavirenz with continuing central nervous system adverse events to etravirine. *Aids*, 25(1), 65-71.

Yuan, Y., L'italien, G., Mukherjee, J., & Iloeje, U. H. (2006). Determinants of discontinuation of initial highly active antiretroviral therapy regimens in a US HIV-infected patient cohort. *HIV medicine*, 7(3), 156-162.

## **6. Danksagung**

Ich danke an erster Stelle und ganz herzlich meiner Doktormutter Frau Prof. Dr. med. Gabriele Arendt für die Bereitstellung des Promotionsthemas, den Zugriff auf die Datenbank der Neuro-HIV-Ambulanz der Uniklinik Düsseldorf, Geduld, Unterstützung, Rat und Tat während des gesamten Schaffensprozesses dieser Promotion.

Ich danke Herrn Eser Orhan für die Hilfe bei der statistischen Auswertung und die vielen erläuternden Gespräche, die Ordnung in den Datenschungel gebracht haben.

Ich danke Katharina Hansen für starke Nerven und viel Geduld während der Promotion.

Ich danke meinen Geschwistern, Anne Richter und Dr. med. dent. Peter Hansen, für kontinuierliche Motivation und Unterstützung.

Ich danke meiner Schwägerin Juliane Hansen für Korrekturen und Lektorat.

Ich danke den Herren Dres. med. Jan Goldstein und Christian Schmidt für viele interessante und motivierende Gespräche über die letzten Jahre.

Meinen Patenkindern Leonie, Robert und Ben.