

Aus der Klinik für Neurologie
der Heinrich-Heine-Universität

Direktor: Univ.-Prof. Dr. FRCP Hans-Peter Hartung

Die Bedeutung wiederkehrender Muster neurokognitiver Störungen bei HIV-positiven Patienten

Dissertation

zur Erlangung des Grades einer Doktorin der Medizin

der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Lucia Anna Schlütke
2020

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

gez.:

Dekan: Prof. Dr. Nikolaj Klöcker

Erstgutachterin: Prof. Dr. Gabriele Arendt

Zweitgutachter: Prof. Dr. Simon Eickhoff

Zusammenfassung

Die neurologischen Auswirkungen einer Infektion mit dem humanen Immundefizienz Virus (HIV) sind bereits auf vielfältige Weise erforscht. Zu diesen gehören zum Beispiel die HIV-assoziierte Demenz und ihre jeweiligen Vorstufen.

In dieser hier vorliegenden Arbeit wurden HIV-positive Patienten einer Reihe aus neuropsychologischen und motorischen Tests unterzogen und die Ergebnisse in Hinblick auf sich ergebende Muster untersucht. Zunächst wurde offensichtlich, dass im Zeitverlauf häufig zuerst der Motorik-Test auffällig wird. Im Anschluss daran wurden die Tests miteinander korreliert, sodass anhand der *Frascati*-Kriterien, die besagen, dass ein Patient in mindestens zwei Tests pathologische Werte erzielt, Gruppierungen von jenen Tests gebildet werden konnten. Dabei wurden fünf verschiedene Zusammensetzungen offenbar: Die Reaktionszeit und die *most rapid voluntary alternating index finger movements*, kurz MRAM des Motorik-Tests; die Kontraktionszeit beider Hände innerhalb dieses Tests; der *Digit Symbol Test* zusammen mit dem *Grooved Pegboard Test*, der *Trail Making Test A/B* und die semantisch-kategorielle, sowie formal-lexikalische Wortflüssigkeit; zuletzt der *Stroop Colour Test*. Eine Konformität der jeweiligen Tests miteinander bedeutet in diesem Zusammenhang, dass ein Patient, wenn er in einem der zueinander konformen Tests pathologische Ergebnisse erzielt, dann häufig im Verlauf auch im anderen Test der Gruppierung.

Diese Ergebnisse spiegeln sich zum Teil auch in bereits vorhandenen Studien wider; häufig sind die entsprechenden zugrunde liegenden Bereiche in unterschiedlichen Tests auffällig. Die oben genannten Gruppierungen umfassen die folgenden Bereiche: Motorik; Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit und Auge-Hand-Koordination; Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit, Exekutivfunktion und Wortflüssigkeit; Exekutivfunktion bzw. Konzentration.

Inwiefern sich durch diese Muster von konformen Tests Vorhersagen für den Verlauf der Erkrankung HIV-positiver Patienten treffen lassen, bzw. die Therapie von HIV-assoziierten Demenzen verbessern kann, ist noch unklar und könnte Gegenstand zukünftiger Studien werden.

Summary

There are already a lot of different findings in the research of HIV-associated neurologic complications; the HIV-associated dementia and its pre-stages are examples.

For this thesis, HIV-positive patients were examined in various neurologic and motoric tests and the outcomes were compared in order to discover a pattern. One finding was that motoric declines were often found at the beginning of HIV-associated neurocognitive disorders. The *Frascati*-criteria were used to correlate the different tests, i.e. a HIV-positive patient has to show pathological results in at least two different tests. Thus, five groups of related tests became obvious: Reaction time and most rapid voluntary alternating index finger movements of the motoric test; the contraction time of both hands; the Digit Symbol Test and the Grooved Pegboard Test; the Trail Making Tests A/B and the word fluency tests and the Stroop Colour Test. This implies that a patient who has pathologic results in one test, also gets abnormal outcomes in the related test of the group.

These results can also be found in other studies. Most of the time, there are abnormal outcomes in the same areas. The mentioned five groups belong the following areas: the first two groups refer to a motoric category; then processing speed and eye-to-hand-coordination; processing speed, executive function and word fluency; executive function and concentration.

For the future, a possible question would be how these different patterns predict the course of the disease and if they could be used to provide a more detailed therapy for each HIV-positive patient with neurocognitive disorders.

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	I
Summary	II
Abkürzungsverzeichnis	IV
Abbildungsverzeichnis	V
Tabellenverzeichnis	VII
1 Einleitung	1
1.1 Humanes Immundefizienz Virus	1
1.2 HAND-Stadien	2
1.3 Klinik und Diagnostik	3
1.4 Pathogenese	3
1.5 Fragestellung.....	4
2 Material und Methoden	6
2.1 Demografische Daten der Patienten.....	6
2.2 Neurologische Testreihe.....	10
2.2.1 Neuropsychologische Untersuchungen	11
2.2.2 Elektrophysiologische Messung	12
2.3 Statistische Methoden	13
3 Ergebnisse	14
3.1 Häufigkeiten auffälliger Tests	14
3.2 Konformitäten pathologischer Tests	22
3.3 Bezug zu den demografischen Daten.....	35
3.4 Zusammenfassung	39
4 Diskussion	41
5 Literaturverzeichnis	46
6 Anhang	51

Abkürzungsverzeichnis

Zeichen	Bedeutung
AIDS	<i>Acquired immunodeficiency syndrom</i>
ANI	<i>Asymptomatic neurocognitive impairment</i>
cART	<i>Combined antiretroviral therapy</i>
CDC	<i>Centers for disease control and prevention</i>
CT	Kontraktionszeit
DS	<i>Digit Symbol Test</i>
FLWF	Formal-lexikalische Wortflüssigkeit
GP	<i>Grooved Pegboard Test</i>
HAD	<i>HIV-associated dementia</i>
HAND	<i>HIV-associated neurocognitive disorders</i>
HIV	Humanes Immundefizienz Virus
HTLV III	Humanes T-Zell Leukämievirus Typ III
MND	<i>Mild neurocognitive disorder</i>
MRAM	<i>Most rapid voluntary alternating index finger movements</i>
MRC	<i>Most rapid contraction</i>
PML	Progressive multifokale Leukenzephalopathie
RNA	<i>Ribonucleic acid</i>
RT	Reaktionszeit
RWT	Regensburger Wortflüssigkeitstest
SD	Standardabweichung
SKWF	Semantisch-kategorielle Wortflüssigkeit
STROOP	<i>Stroop Colour Test</i>
TMT	<i>Trail making test</i>
ZNS	Zentral-nervöses System

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Geschlechterverteilung der Gesamtkohorte zum Zeitpunkt der Studie	6
Abbildung 2: Durchschnittliche Dauer der HIV-Erkrankung.....	7
Abbildung 3: Risikogruppen	8
Abbildung 4: CDC-Stadien	8
Abbildung 5: CD4+-Zellzahlen	9
Abbildung 6: Viruslast HIV-RNA.....	10
Abbildung 7: Therapiestatus	10
Abbildung 8: Kumulierte Häufigkeiten aller pathologischen Tests.....	14
Abbildung 9: Motorik 12 Monate.....	15
Abbildung 10: Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit 12 Monate	16
Abbildung 11: Exekutivfunktion 12 Monate	17
Abbildung 12: Verbale Flüssigkeit 12 Monate	18
Abbildung 13: Motorik 48 Monate.....	19
Abbildung 14: Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit 48 Monate	20
Abbildung 15: Exekutivfunktion 48 Monate	21
Abbildung 16: Verbale Flüssigkeit 48 Monate	22
Abbildung 17: Konformität der RT rechts mit weiteren pathologischen Tests ...	23
Abbildung 18: Konformität der RT links mit weiteren pathologischen Tests	24
Abbildung 19: Konformität der CT rechts mit weiteren pathologischen Tests ...	25
Abbildung 20: Konformität der CT links mit weiteren pathologischen Tests	25
Abbildung 21: Konformität der MRAM rechts mit weiteren pathologischen Tests	26
Abbildung 22: Konformität der MRAM links mit weiteren pathologischen Tests	27
Abbildung 23: Konformität des DS mit weiteren pathologischen Tests	28
Abbildung 24: Konformität des GP dominante Hand mit anderen pathologischen Tests	29
Abbildung 25: Konformität des GP nicht-dominante Hand mit pathologischen Tests	30
Abbildung 26: Konformität des TMT A mit anderen pathologischen Tests	31
Abbildung 27: Konformität des TMT B mit anderen pathologischen Tests	32
Abbildung 28: Konformität des FLWF mit anderen pathologischen Tests	33

Abbildung 29: Konformität der SKWF mit anderen pathologischen Tests	33
Abbildung 30: Konformität des STROOP 1 mit anderen pathologischen Tests	34
Abbildung 31: Konformität des STROOP 2 mit anderen pathologischen Tests	35
Abbildung 32: Häufigkeiten korrelierter Tests	36
Abbildung 33: Erkrankungsdauer in Monaten bei den motorischen Tests	38
Abbildung 34: Erkrankungsdauer in Monaten bei den neuropsychologischen Tests	39

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Durchschnittliches Alter in Jahren	7
Tabelle 2: Mittleres Alter in Jahren	37
Tabelle 3: Konformitäten und Grundlagen	40
Tabelle 4: Geschlechterverteilung Gesamtkohorte	51
Tabelle 5: Durchschnittliche Dauer der HIV-Erkrankung in Monaten	51
Tabelle 6: Risikogruppen	51
Tabelle 7: CDC-Stadien	51
Tabelle 8: CD4+-Zellzahlen.....	52
Tabelle 9: Viruslast HIV-RNA.....	52
Tabelle 10: Therapiestatus.....	52
Tabelle 11: Kumulierte Häufigkeiten pathologischer Tests in %.....	53
Tabelle 12: RT rechts.....	54
Tabelle 13: RT links	55
Tabelle 14: CT rechts.....	56
Tabelle 15: CT links	57
Tabelle 16: MRAM rechts.....	58
Tabelle 17: MRAM links	59
Tabelle 18: GP dominante Hand	60
Tabelle 19: GP nicht dominante Hand	61
Tabelle 20: DS	62
Tabelle 21: TMT A.....	63
Tabelle 22: TMT B.....	64
Tabelle 23: STROOP 1	65
Tabelle 24: STROOP 2	66
Tabelle 25: FLWF.....	67
Tabelle 26: SKWF	68
Tabelle 27: Konformitäten pathologischer Tests	69
Tabelle 28: Häufigkeiten korrelierter Tests.....	69
Tabelle 29: Dauer der Erkrankung in Monaten bei den motorischen Tests.....	70
Tabelle 30: Dauer der Erkrankung in Monaten bei den neuropsychologischen Tests	70

1 Einleitung

1.1 Humanes Immundefizienz Virus

Das *acquired immunodeficiency syndrome* (AIDS) wurde erstmals 1981 vom *Center of Disease Control*, Atlanta als Erkrankung beschrieben. Dabei wurde ein Symptomkomplex zusammengefasst, der als Hauptcharakteristikum die erworbene Immunschwäche des Menschen beinhaltete. 1983 gelang es Luc Montagnier und Françoise Barré-Sinoussi den zugrunde liegenden Erreger, damals humanes T-Zell Leukämie Virus Typ III (HTLV III), später humanes Immundefizienzvirus (HIV-1) genannt, zu entdecken (Darai et al. 2012). Barré-Sinoussi et al. assoziierten dieses Virus anfangs noch mit dem humanen lymphoiden T-Zell Virus (Barre-Sinoussi et al. 1983); erst 1986 wurde es in HIV umbenannt (Darai et al. 2012). Im selben Jahr konnte auch das humane Immundefizienzvirus Typ 2 isoliert werden (Clavel et al. 1986).

Der neurotrope Charakter des HI-Virus wird in verschiedenen Teilen des Nervensystems wirksam. Price et al. unterschieden primäre (Virus-assoziierte) und sekundäre (opportunistische Infektionen) neurologische Komplikationen sowie neuropathologische Manifestationen. Zu den primären Auswirkungen gehören Krankheiten, die durch HIV selbst entstehen, wie die HIV-assoziierte Demenz, oder Polyneuropathien. Als Beispiele für die opportunistischen Infektionen sind solche durch Toxoplasmen, Cytomegalie- oder JC-Viren als Erreger der progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML) zu nennen. Die zweite Möglichkeit einer Einteilung differenziert nach zentralen und peripheren Störungen. Dabei lassen sich weitere Unterteilungen vornehmen, wie zum Beispiel innerhalb der ZNS-Gruppe fokale oder diffuse Gehirnerkrankungen. Zu Letzteren gehören die HIV-assoziierte Demenz und ihre Vorstufen, die nun im Weiteren behandelt werden sollen (Price 1996).

Heaton et al. zeigten 2010, dass HIV-assoziierte neurokognitive Störungen vor und nach Einführung der antiretroviralen Therapie (heute *combined antiretroviral therapy* = cART genannt) unterschiedliche Prävalenzen haben. Sie beschrieben Prävalenzraten von 25%, 42% und 52% für die CDC-Stadien A, B und C vor der cART-Ära, während die HIV-assoziierte Demenz und ihre Vorstufen nach Beginn

der antiretroviralen Therapie mit Prävalenzen von 36%, 40% und 45% je nach CDC-Stadium angegeben werden (Heaton et al. 2011). Die Einteilung des *Centers for Disease Control* in die drei Stadien A, B und C richtet sich nach der Krankheitsaktivität; dabei bezeichnet A ein asymptomatisches Stadium und C das Vorliegen von „AIDS“, zum Stadium B gehören die Patienten, die weder asymptomatisch sind noch sich im Stadium AIDS befinden (Darai et al. 2012). Sacktor et al. verglichen das Auftreten von neurokognitiven Störungen nach Einführung der cART im zeitlichen Verlauf. Dabei stellten sie eine Prävalenz von 25% im ersten Testabschnitt (2007-2008) und 31% im dritten (2011-2012) fest (Sacktor et al. 2016). Aus diesen Zahlen lässt sich schlussfolgern, dass die neurologischen Einschränkungen bei HIV-positiven Patienten durchaus weiterhin ein wichtiges Thema sein werden, auch wenn viele andere Aspekte, die mit dem HI-Virus verbunden sind, durch die antiretrovirale Therapie eingedämmt werden konnten.

1.2 HAND-Stadien

Die Einteilung der HIV-assoziierten neurokognitiven Störungen (*HIV-associated neurocognitive disorders*, HAND) in drei Kategorien (=Frascati-Kriterien) erfolgte 2007 durch eine internationale Konsensuskonferenz (Antinori et al. 2007). Im Stadium des asymptomatischen neuropsychologischen Defizits (*asymptomatic neurocognitive impairment* = ANI) zeigen die Patienten in standardisierten neuropsychologischen Tests in mindestens zwei verschiedenen Kategorien Ergebnisse außerhalb der einfachen Standardabweichung, weisen jedoch keine klinischen Einschränkungen auf. Im zweiten Stadium liegen bereits milde neurokognitive Einschränkungen vor (*mild neurocognitive disorder* = MND); diese Form ist durch pathologische Testergebnisse in zwei kognitiven Bereichen unterschiedlicher Domänen sowie eine geringe Einschränkung im Alltag definiert. Die letzte Stufe ist dann die HIV-assoziierten Demenz (*HIV-associated dementia* = HAD), bei welcher das Testresultat des Patienten außerhalb der zweifachen Standardabweichung liegt und klinisch starke Einschränkungen bei der Alltagsbewältigung bestehen. Diese Einteilung der Patienten je nach Ergebnis standardisierter neuropsychologischer Tests ist nur möglich, wenn der Zustand des Patienten nicht durch andere Erkrankungen beeinträchtigt wird. Hier ist auf die bereits oben ge-

nannten, unterschiedlichen Ursachen von neurologischen Störungen bei HIV-Patienten, wie opportunistische Infektionen, metabolische Einflüsse und psychiatrische Erkrankungen zu verweisen, (Antinori et al. 2007).

1.3 Klinik und Diagnostik

Die Symptome von HAND lassen sich wie folgt unterteilen: psychische, kognitive und motorische Störungen. Gerade zu Beginn der Entwicklung von neurologischen Defiziten im Rahmen der HIV-Infektion können Einschränkungen als Depression fehlgedeutet werden oder umgekehrt. Das Vergessen von Wörtern und eine Verlangsamung im Lesen und Verstehen sind gemeinsame typische Anzeichen. Außerdem haben Betroffene häufig eine Gangunsicherheit oder einen Halbtetremor (Nath et al. 2008).

Die Diagnose HAND ist eine Ausschlussdiagnose: Die Festlegung auf HIV-assoziierte, neurokognitive Störungen ist nur möglich, wenn andere Ursachen ausgeschlossen wurden. Es gibt beispielsweise keinen definierten Liquorbefund, der ausschließlich eine HIV-assoziierte Demenz anzeigt (Nath et al. 2008). Auch die Bildgebung markiert nur wenige Veränderungen wie eine kortikale Atrophie, eine Erweiterung der Ventrikel und gliöse Herde in subkortikalen Kernstrukturen (Post et al. 1988). Somit ist es umso wichtiger, neuropsychologische Tests anzuwenden, um frühzeitig neurokognitive Einschränkungen detektieren und deren Verlauf erfassen, um ihn gegebenenfalls positiv beeinflussen zu können.

1.4 Pathogenese

Die Ausprägung der kognitiven Einschränkungen hat sich durch die Einführung der cART zu milderer Formen hin entwickelt. Patienten zeigen heute hohe CD4+-Zellzahlen und eine niedrige Viruslast, dennoch lassen sich Symptome HIV-assoziiert neurokognitiver Störungen beobachten (McArthur 2004).

Die Neuropathogenese von HIV-Infektionen ist noch nicht abschließend geklärt. Einige Studien zeigten, dass niedrige CD4+-Zellzahlen mit einer erhöhten Inzidenz von neurokognitiven Störungen einhergehen. Als Erklärungsansatz dient die Vorstellung, dass durch ein geschwächtes Immunsystem auch mehr Viren in das ZNS gelangen, was dann die Defizite provoziert (Heaton et al. 2010),

(Robertson et al. 2007). Andererseits gibt es auch Daten, die diese Theorie widerlegen, indem sie zeigen, dass auch hohe CD4+-Zellzahlen und eine Viruslast unter der Nachweisgrenze mit HAND einhergehen können (Simioni et al. 2010).

Foca et al. konnten verschiedene Risikofaktoren für die Entstehung neurokognitiver Störungen ausmachen. Die Arbeitsgruppe konnte eine Korrelation von HAND mit dem Alter der Patienten zeigen, was noch dadurch akzentuiert wird, dass HIV-positive Patienten dank der cART deutlich älter werden können. Allerdings ist hier die Frage zu stellen, ob der normale Alterungsprozess des Gehirns Einfluss auf neurologische Defizite nimmt. Außerdem scheinen Coinfektionen mit Hepatitis B und C eine wichtige Rolle bei der Inzidenz von HAND zu spielen (Foca et al. 2016).

Des Weiteren zeigten Bonnet et al., dass neurokognitive Störungen bei HIV-positiven Patienten auch in Korrelation mit HIV-unabhängigen Variablen stehen. Sie stellten einen Zusammenhang zwischen geringem Bildungsstand sowie depressiven und ängstlichen Charakterzügen und dem Auftreten von HAND her. Außerdem beobachteten sie vorausgegangene Schädel-Hirn-Traumata und zerebrale HIV-assoziierte Infektionen bei HIV-positiven Patienten mit neurokognitiven Einschränkungen (Bonnet et al. 2013).

1.5 Fragestellung

Bei der Detektion neurokognitiver Störungen durch geeignete Testreihen stellt sich die Frage, ob es Patienten gibt, die nur in Teilbereichen auffällig werden, zum Beispiel nur in motorischen Tests, oder nur in sprach-basierten Aufgaben bzw. nur in Exekutivfunktionen und dann unterschiedliche Verläufe zeigen. Im Rahmen dieser Dissertation soll nun untersucht werden, ob sich Muster aus den Testreihen ergeben, anhand derer man die Ergebnisse einem bestimmten Teilbereich zuordnen könnte. Zur Klärung dieser Frage sollen die neuropsychologischen Testreihen HIV-positiver Patienten analysiert werden.

Durch ein wiederkehrendes Muster innerhalb der Testreihe würden den Patienten spezifische Auffälligkeiten zugeordnet. Dadurch könnte eine intensiviertere und differenzielle Betreuung erfolgen. Ein Patient, der beispielsweise nur motorische

Einschränkungen zeigt, könnte dazu angeleitet werden, selbst aktiv seine feinmotorischen Fähigkeiten zu verbessern. Als Konsequenz könnte beispielsweise die *Compliance* des Patienten steigen, da er erkennt, dass eine genau auf ihn zugeschnittene Therapie Erfolg zeigt und er selbst wesentlich daran beteiligt ist. Generell könnte es dann möglich sein, dass die Therapie immer spezifischer auf den Patienten ausgerichtet wird und für bestimmte Teilstörungen neue Therapieansätze geschaffen werden. Bei einer Auffälligkeit in nur einem bestimmten kognitiven Bereich könnte sich die Therapie auf genau diesen ausrichten und das - durch Erkennen von Mustern in den neuropsychologischen Tests - möglichst früh.

Ließe sich das jeweilige Muster bei einem Patienten bereits nach wenigen Testreihen ausmachen, könnte man ihn in dieser Hinsicht besser und effektiver beraten. Somit wäre eine individuellere und kostengünstigere Versorgung der betroffenen Patienten möglich - genau das, was in der heutigen Zeit immer mehr an Bedeutung gewinnt – die „stratifizierte“ Therapie.

2 Material und Methoden

Die vorliegende Promotionsschrift basiert auf den Daten einer Kohorte aus der neurologischen HIV-Ambulanz des Universitätsklinikums Düsseldorf. Es handelt sich um eine offene prospektive Kohortenstudie. Ein Ethikvotum liegt mit der Studiennummer 3666 vor. Die Merkmale der Patienten der Gesamtkohorte werden im folgenden Kapitel 2.1 dargestellt. Anschließend folgt im Kapitel 2.2 die Beschreibung der neurologischen Testreihe, die mit jedem Patienten der Gesamtkohorte durchgeführt wurde.

2.1 Demografische Daten der Patienten

Im Folgenden werden unterschiedliche Aspekte der Gesamtkohorte graphisch und tabellarisch dargestellt.

Zunächst wird in Abbildung 1 die Anzahl an Patienten, die die Gesamtkohorte zur Zeit der vorliegenden Studie umfasste und deren Geschlechterverteilung deutlich. Die Abbildung wurde aus den Werten von Tabelle 4 im Anhang zusammengestellt. Insgesamt nahmen 4431 Patienten an der Studie teil, davon 3620 Männer und 811 Frauen.

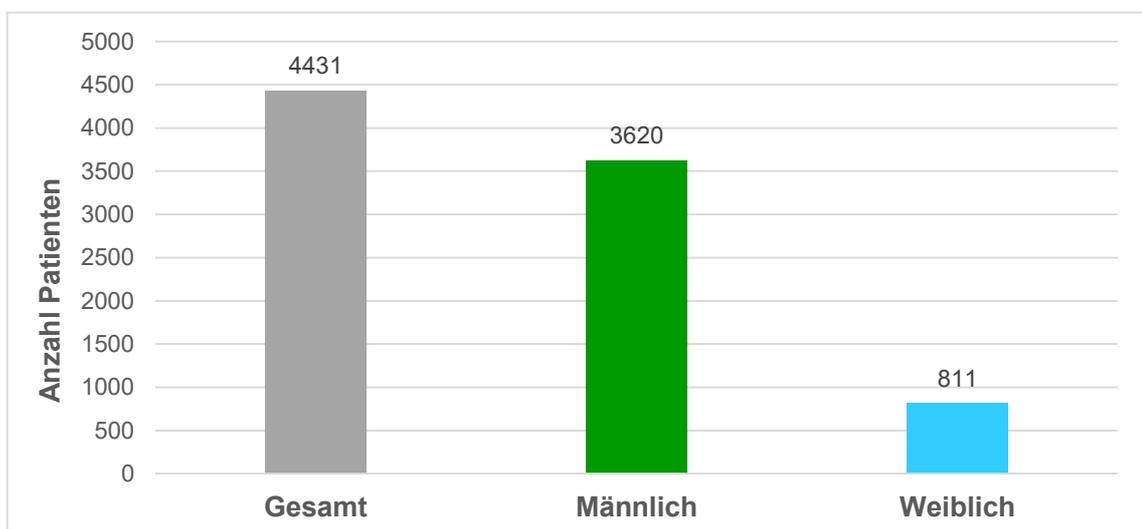


Abbildung 1: Geschlechterverteilung der Gesamtkohorte zum Zeitpunkt der Studie

Aus Tabelle 1 wird ersichtlich, dass das durchschnittliche Alter der Männer bei fast 43 Jahren, das der Frauen bei ca. 38 Jahren lag. Die Standardabweichungen (SD) umfassten 16,6 Jahre bei den männlichen und 10,0 Jahre bei den weiblichen Patienten.

Tabelle 1: Durchschnittliches Alter in Jahren

	Mittelwert	SD
Männlich	42,97	16,6
Weiblich	38,48	10,0

Abbildung 2 (siehe Anhang Tabelle 5) zeigt die durchschnittliche Dauer der HIV-Erkrankung in Monaten. So lag insgesamt der Durchschnitt der Gesamtkohorte bei 82,1 Monaten, der der Männer fand sich leicht darüber mit 83,49 Monaten, derjenige der Frauen dagegen knapp 10 Monate darunter mit 72,34 Monaten.

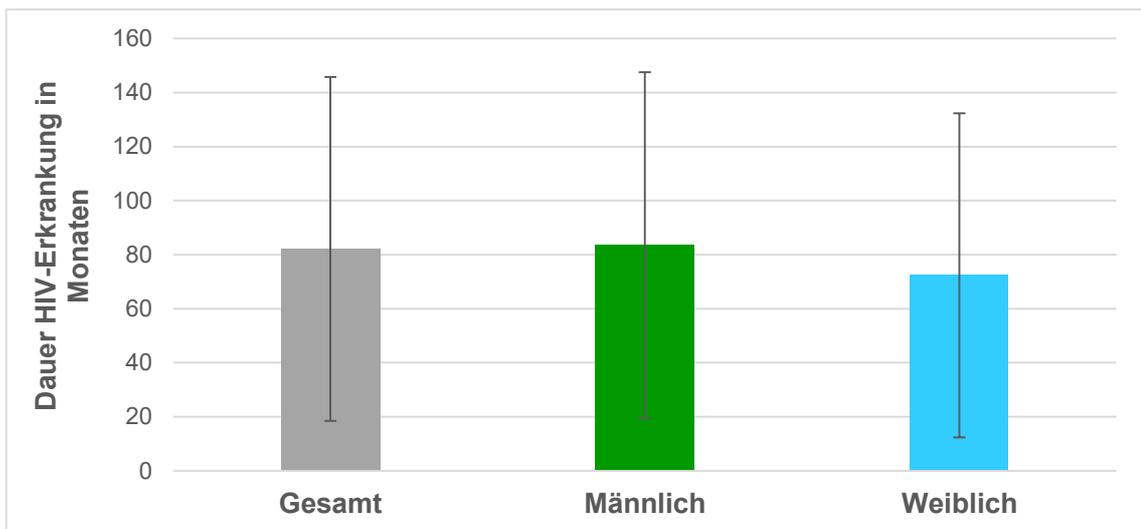


Abbildung 2: Durchschnittliche Dauer der HIV-Erkrankung

In Abbildung 3 lässt sich erkennen, wie die Patienten der Gesamtkohorte auf die einzelnen hauptbetroffenen Gruppen für eine Infektion mit dem HI-Virus verteilt sind. Diese Darstellung beruht auf den Werten aus Tabelle 6 im Anhang. Bei den männlichen Patienten zeigte sich der höchste Prozentsatz mit 79,2% in der Gruppe der Homosexuellen. Das schlug sich dann auf die Betrachtung der Studienkohorte nieder; hier entfiel der höchste Anteil mit 64,7% ebenfalls auf die hauptbetroffene Gruppe der Homosexuellen. Bei den Patientinnen war der Anteil der Heterosexuellen mit 82,3% am größten. Die zweitgrößte Gruppe bei den Frauen stellten die Drogen-Gebrauchenden mit 15,2% dar, insgesamt machte das allerdings nur einen Anteil von 4,6% aus. Auch die restlichen Gruppen wie die der Bisexuellen und Hämophilen hatten lediglich einen geringen Anteil von unter 10% ca. der Gesamtkohorte.

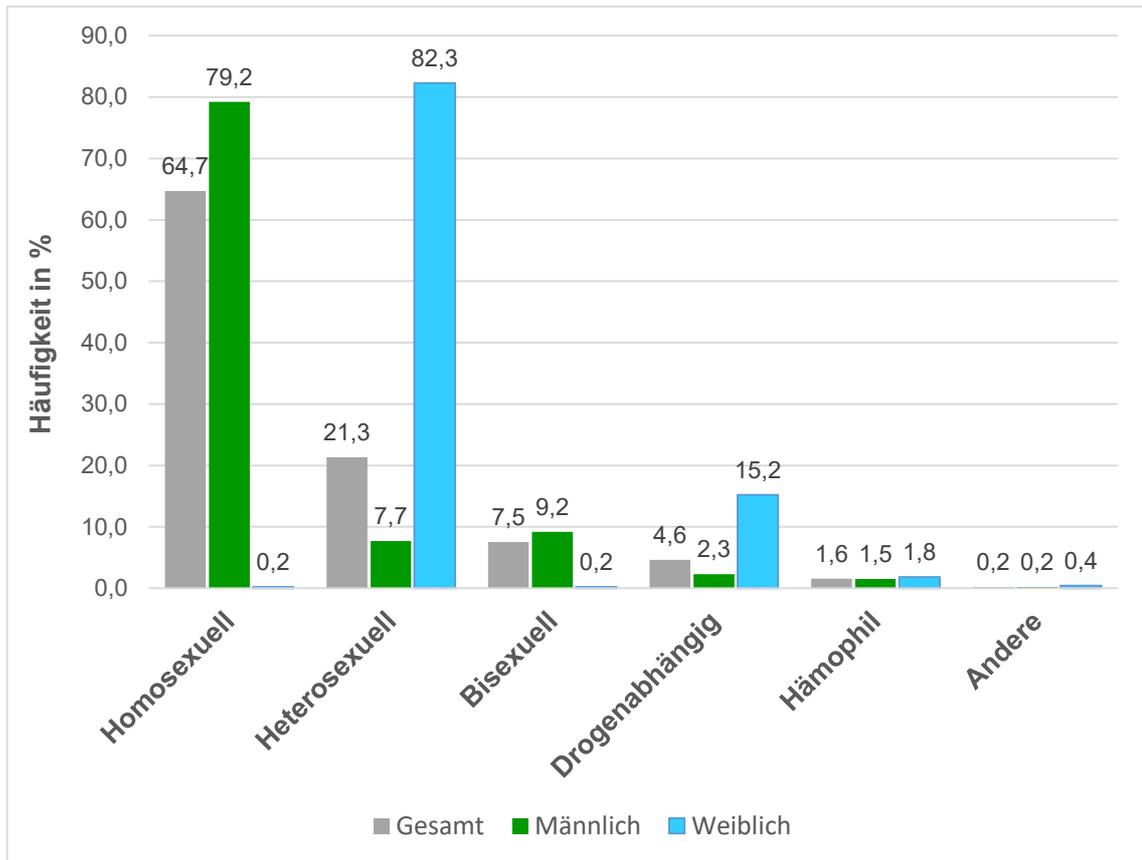


Abbildung 3: Risikogruppen

Die nachfolgende Abbildung 4 (siehe Tabelle 7 im Anhang) stellt die Verteilung der Gesamtkohorte auf die CDC-Stadien dar. Dabei wurde aus Gründen der Übersichtlichkeit eine Unterteilung in Früh- und Spätstadien vorgenommen. Der größte Anteil der Patienten befand sich mit rund 66% in einem der Spätstadien. Dabei ließ sich auch kein wesentlicher Unterschied zwischen Männern und Frauen erkennen.

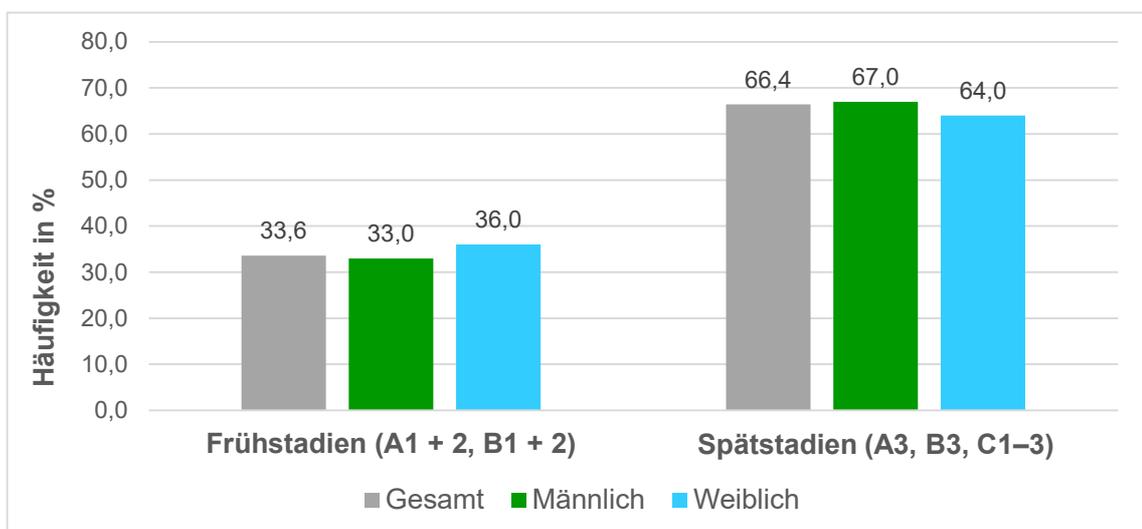


Abbildung 4: CDC-Stadien

Um die Verteilung auf die unterschiedlichen CD4+-Zellzahl-Bereiche deutlich zu machen, wurde Abbildung 5 gewählt. Dieses Diagramm setzt sich aus Werten von Tabelle 8 im Anhang zusammen. Dabei wird deutlich, dass sich der Hauptanteil der Patienten mit rund 42% im mittleren Bereich (200-499 Zellen/ μ l) fand. Etwa ein Drittel der Patienten haben eine größere Zellzahl (≥ 500 Zellen/ μ l). Etwas weniger als ein Viertel lag im unteren Bereich (<200 Zellen/ μ l). Auch hier ließen sich keine Unterschiede zwischen den männlichen und weiblichen Patienten finden.

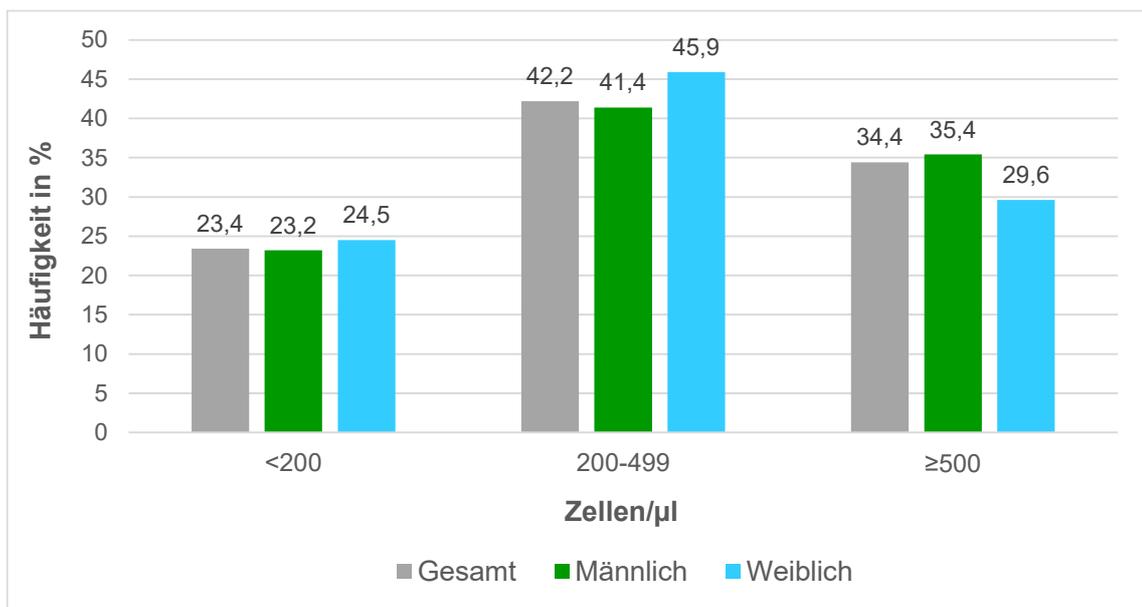


Abbildung 5: CD4+-Zellzahlen

Abbildung 6 (siehe Tabelle 9 im Anhang) zeigt die Verteilung der Gesamtkohorte in Hinblick auf die HI-Viruslast. Es zeigten sich vier unterschiedliche Gruppen, der Hauptanteil der Patienten mit 57,6% fand sich in dem Bereich mit den wenigsten Kopien pro Milliliter wieder. Die beiden Gruppen mit den höchsten Viruslasten, nämlich 500-10000 und >10000 Kopien pro Milliliter machten etwas weniger als ein Fünftel aus. 8,7% der Patienten der Gesamtkohorte entfiel auf den Bereich von 50-500 Kopien pro Milliliter. Wesentliche Unterschiede zwischen Männern und Frauen waren nicht erkennbar.

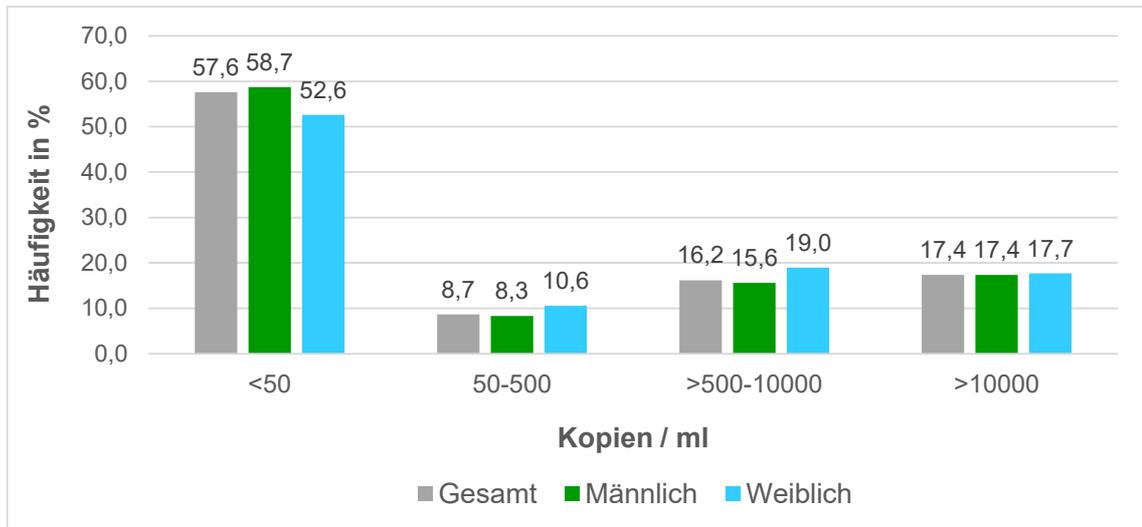


Abbildung 6: Viruslast HIV-RNA

Aus Abbildung 7 wird der Therapiestatus ersichtlich. Die zugrundeliegenden Werte können der Tabelle 10 im Anhang entnommen werden. 82% der Patienten der Gesamtkohorte erhielten eine cART. Dabei waren ebenfalls nur geringe Unterschiede zwischen männlichen und weiblichen Patienten erkennbar.

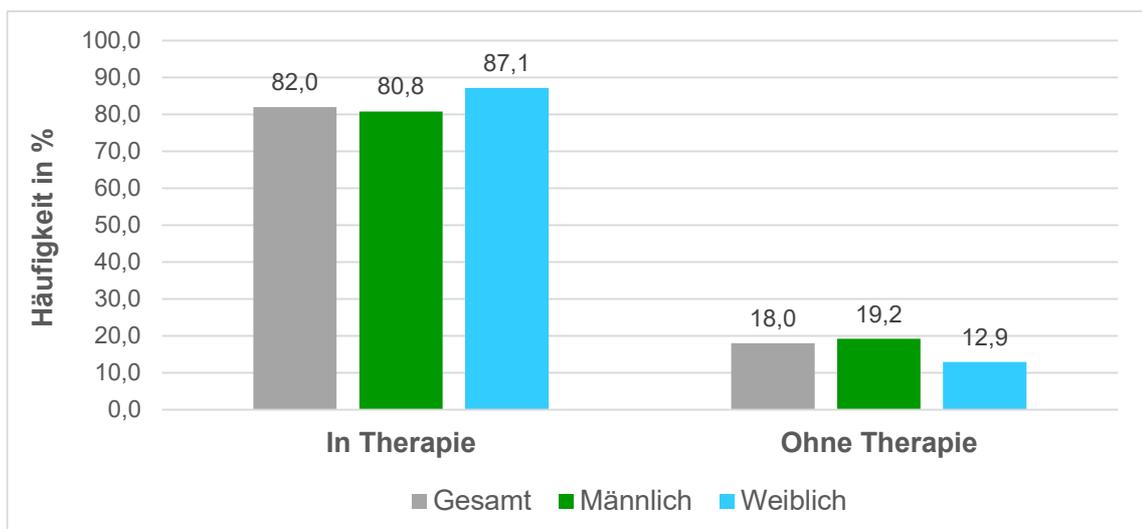


Abbildung 7: Therapiestatus

2.2 Neurologische Testreihe

Die mit den Patienten durchgeführten Testreihen bestanden aus drei unterschiedlichen Teilen. Zu Beginn erfolgte stets die Anamnese bezüglich Veränderungen in der Medikamenteneinnahme oder somatischer bzw. psychischer Beschwerden. Daran schlossen sich neurokognitive Tests und elektrophysiologische Messungen an.

2.2.1 Neuropsychologische Untersuchungen

Im Folgenden werden die einzelnen neuropsychologischen Tests näher vorgestellt:

- **Regensburger Wortflüssigkeitstest**

Der Regensburger Wortflüssigkeitstest (RWT) besteht aus zwei Teilen: Zum einen muss der Patient bezogen auf die formal-lexikalische Wortflüssigkeit (FLWF) innerhalb von zwei Minuten möglichst viele Wörter mit dem Anfangsbuchstaben „S“ nennen. Zum anderen ist es wichtig, dass der Patient alle Vornamen angibt, die ihm innerhalb von ebenfalls zwei Minuten einfallen. Dies spiegelt die semantisch-kategorielle Wortflüssigkeit (SKWF) wieder. Die Anzahl korrekter Wörter innerhalb der ersten und zweiten Minute und in Summe wird bei beiden Tests gezählt und auf alters- sowie geschlechtsspezifische Prozentränge bezogen. Ab einem Prozentrang von unter 25 fällt der RWT pathologisch aus.

- ***Digit-Symbol-Test***

Bei diesem Test sind den Zahlen von eins bis neun verschiedene Symbole zugeordnet. Der Patient muss dann zu den Zahlen das passende Symbol heraussuchen und eintragen. Dafür darf er zu Beginn des Tests üben, bevor die Zeit genommen wird und er innerhalb von 90 Sekunden möglichst viele Kästchen ausfüllen sollte. Im Anschluss werden die Punkte ausgezählt und mit einem Prozentrang verglichen. Ab einem Prozentrang unter 25 fällt der Test pathologisch aus.

Durch die klar vorgegebenen Untersuchungsbedingungen und praktisch keinem Interpretationsspielraum ist gegeben, dass die *Retest*-Reliabilität für den *Digit-Symbol-Test* (DS) sehr hoch ausfällt, damit bietet er sich für eine Testreihe an (Rosano et al. 2016).

- ***Grooved Pegboard Test***

Der *Grooved Pegboard Test* (GP) untersucht die Auge/Hand Koordination. Der Patient bekommt ein Brett, auf welchem viele einzelne Löcher sind, in die Metallstifte mit einer kantigen Form nur auf eine bestimmte Art und Weise hinein passen. Der Patient muss diese Metallstifte mit nur einer Hand einsortieren, dabei wird die Zeit gestoppt. Die Durchführung erfolgt jeweils nacheinander mit beiden Händen. Die gestoppte Zeit kann anhand einer altersnormierten Tabelle eingeordnet werden und gilt ab der zweifachen Standardabweichung als pathologisch.

Es ist beschrieben, dass der *Grooved Pegboard Test* eine relativ hohe Sensitivität von 78% für die Detektion von neurokognitiven Einschränkungen hat, die Spezifität wird mit 85% angegeben (Kamminga et al. 2013).

- *Trail Making Test A/B*

Der *Trail Making Test* (TMT) besteht aus zwei Teilen. Beim TMT A verbindet der Patient Zahlen von eins bis 25 nach Zeit. Der TMT B ist ähnlich: Dabei werden Zahlen von eins bis 13 im Wechsel mit den Buchstaben von A bis L miteinander verbunden, ebenfalls nach Zeit. Die benötigte Zeit kann dann in einen Prozentrang einsortiert werden und gilt ab einem Prozentrang von unter 25 als auffällig.

Beim TMT werden viele unterschiedliche Hirnregionen beansprucht, vor allem der frontale Kortex und präzentrale Gyri, sodass der Test nicht ausschließlich für das Anzeigen neurokognitiver Einschränkungen von HIV-positiven Patienten genutzt wird, sondern auch für andere Erkrankungen, wie zum Beispiel die Alzheimer-Demenz (Llinas-Regla et al. 2015). Zusammen mit der *International HIV Dementia Scale* eingesetzt, wird eine Sensitivität von 86% und eine Spezifität von 79% beschrieben, wobei insgesamt die milderen Formen von HAND weniger gut diagnostiziert werden (Chalermchai et al. 2013).

- Farbe-Wort-Interferenztest (*Stroop colour test*, STROOP)

Der letzte neuropsychologische Test nutzt drei verschiedene Tafeln. Auf der ersten sind Farben in schwarzen Buchstaben gedruckt, die der Reihe nach vorgelesen werden müssen. Auf der zweiten Tafel sind farbige Balken dargestellt, die die Probanden benennen müssen. Die dritte Tafel zeigt ausgeschriebene Farbnamen, allerdings in einer anderen Schriftfarbe, der Patient soll dabei nicht das Wort vorlesen, sondern die Farbe benennen, in der es geschrieben wurde. Jedes Mal wird die Zeit gestoppt und insgesamt werden die Aufgaben zweimal wiederholt, sodass es neun verschiedene Durchgänge sind. Der Mittelwert der benötigten Zeiten kann dann anhand einer altersnormierten Tabelle abgelesen werden.

2.2.2 Elektrophysiologische Messung

Den Abschluss der etwa 25-minütigen Untersuchung bildet der Test der schnellstmöglichen Zeige-Fingerextensionen (*most rapid contractions*, MRC). Der Zeigefinger des Patienten wird dabei in einen Kraftaufnehmer gespannt, der Proband hört über Kopfhörer einen etwa 50 ms langen Ton und muss dann so

schnell wie möglich seinen Finger strecken. Der Test wird zunächst mit der einen, dann mit der anderen Hand durchgeführt. Dabei werden die Reaktionszeit (RT) vom Anfang des Tons bis zum Beginn der Bewegung und die Kontraktionszeit (CT), die Dauer zwischen Beginn des Tons und dem Extensionsmaximum, jeweils in Millisekunden, gemessen. Ein normales Testergebnis bedeutet eine CT zwischen 80 und 120 ms (Arendt et al. 1990). Zudem wird die Anzahl der schnellsten abwechselnden Fingerbewegungen gezählt (*most rapid voluntary alternating index finger movements* = MRAM). Dieser Test ist sehr sensibel für die Detektion subklinischer motorischer HIV-assoziiertes Einschränkungen, die vor allem durch Erkrankungen der Basalganglien hervorgerufen werden (Woods et al. 2009; Arendt et al. 1990).

2.3 Statistische Methoden

Die Auswertung der Datensätze erfolgte mit *IBM SPSS Statistics*. Die anschließende graphische Aufbereitung mit *Microsoft Excel 2013*. Das Verfassen der Dissertation dann schließlich mit *Microsoft Word 2013*.

Die deskriptive Analyse beinhaltete die Mittelwerte und ihre Standardabweichungen, dabei wurde zuvor die Grundgesamtheit auf Normalverteilung geprüft.

Mittels Pearson-Korrelationen wurden die Zusammenhänge der Tests sichtbar gemacht. Dabei bedeutet ein Wert von 1 ein perfekter Zusammenhang von zwei Tests, bei einem Wert von -1 eine perfekte Gegensätzlichkeit; bei 0 gibt es keine Konformität der zwei Tests. Dabei lag das Signifikanzniveau der zweiseitigen Signifikanztests bei $p < 0,05$.

3 Ergebnisse

Im Folgenden werden die unterschiedlichen Vergleiche der neuropsychologischen und motorischen Tests dargestellt, sodass im Anschluss einzelne Bereiche näher herausgegriffen werden und Kriterien gegenüber gestellt werden können.

3.1 Häufigkeiten auffälliger Tests

Unter diesem Punkt soll dargestellt werden, wie die Gesamtverteilung pathologischer Tests aussieht und zu welchem Zeitpunkt die Patienten in den betreffenden Tests auffallen. Dabei erfolgt diese Betrachtung unabhängig davon, wie viele Tests gleichzeitig pathologisch wurden. In diesem Kapitel werden nur die Häufigkeiten der Tests mit abweichenden Ergebnissen dargestellt.

Zunächst kann der Abbildung 8 (siehe Tabelle 11 im Anhang) entnommen werden, dass die Verteilung der Häufigkeit von pathologischen Testergebnissen je nach betreffendem Test sehr unterschiedlich ausfällt. Am häufigsten mit rund 50% kommen auffällige Ergebnisse bei der Kontraktionszeit und den MRAMs links vor. Darauf folgen MRAMs rechts mit 37,5%, die Reaktionszeit rechts mit 30,5% und links mit 27,9%. Alle weiteren neuropsychologischen Tests liegen in der Häufigkeit unterhalb von 10%.

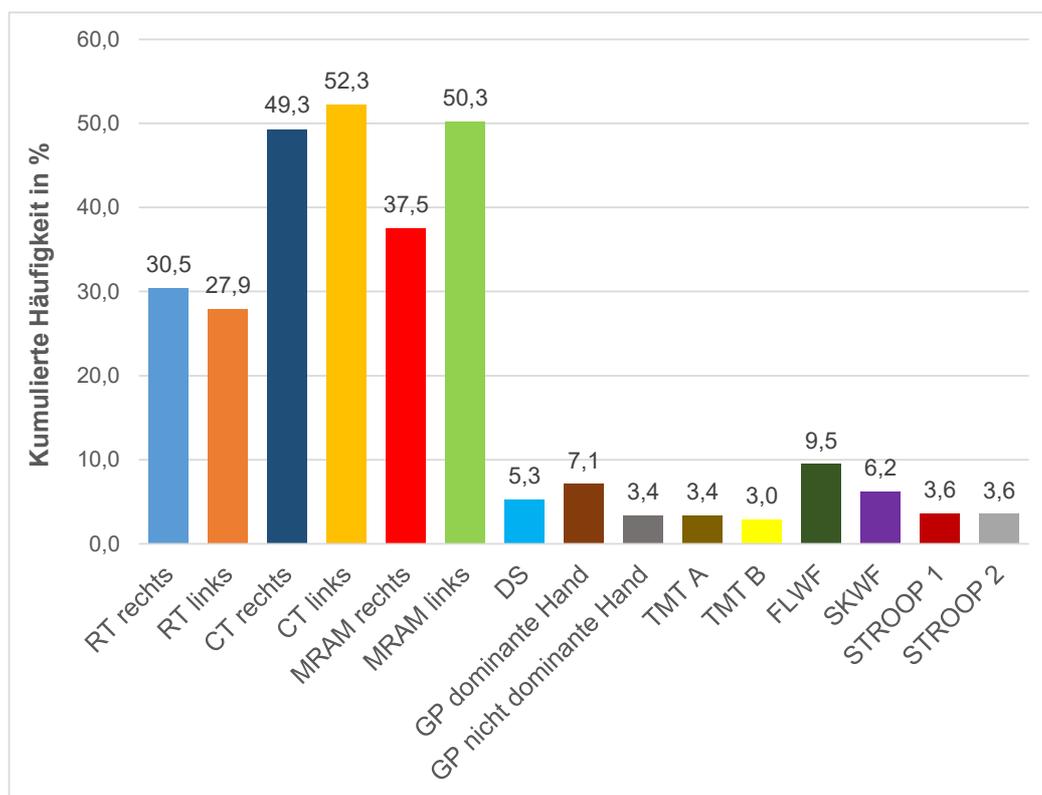


Abbildung 8: Kumulierte Häufigkeiten aller pathologischen Tests

Nachfolgend werden nun Häufigkeiten der pathologischen Tests nach zwölf Monaten und nach vier Jahren gezeigt. Diese Zeiträume wurden ausgewählt, da so zunächst die Tests offensichtlich werden, die zuerst auffällig werden, sodass im Anschluss ein Vergleich über einen längeren Zeitraum möglich ist. Durch die Gliederung in die Subtests Motorik, verbale Flüssigkeit, Exekutivfunktionen und Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit werden die Graphiken übersichtlicher.

Abbildung 9 zeigt die Tests über einen Zeitraum von zwölf Monaten, die dem Bereich Motorik zugeordnet werden können. Für dieses Diagramm dienten die Werte von Tabelle 12 bis Tabelle 19 im Anhang als Grundlage. Die Kurven, die als erste ansteigen und nach zwölf Monaten mit ca. 27% auch das Maximum in dieser Gruppe bilden, sind die der Kontraktionszeit rechts und links. Hier zeigt sich eine Übereinstimmung mit Abbildung 8, in der deutlich wurde, dass pathologische Ergebnisse in der Kontraktionszeit auch insgesamt am häufigsten vorkommen. Die Linie der MRAM des linken Zeigefingers verläuft unterhalb der beiden erstgenannten, die Kurve der MRAM des rechten Zeigefingers dagegen zusammen mit denjenigen für die Reaktionszeit im Mittelfeld. Den Abschluss bilden die Kurven des *Grooved Pegboard Tests*.

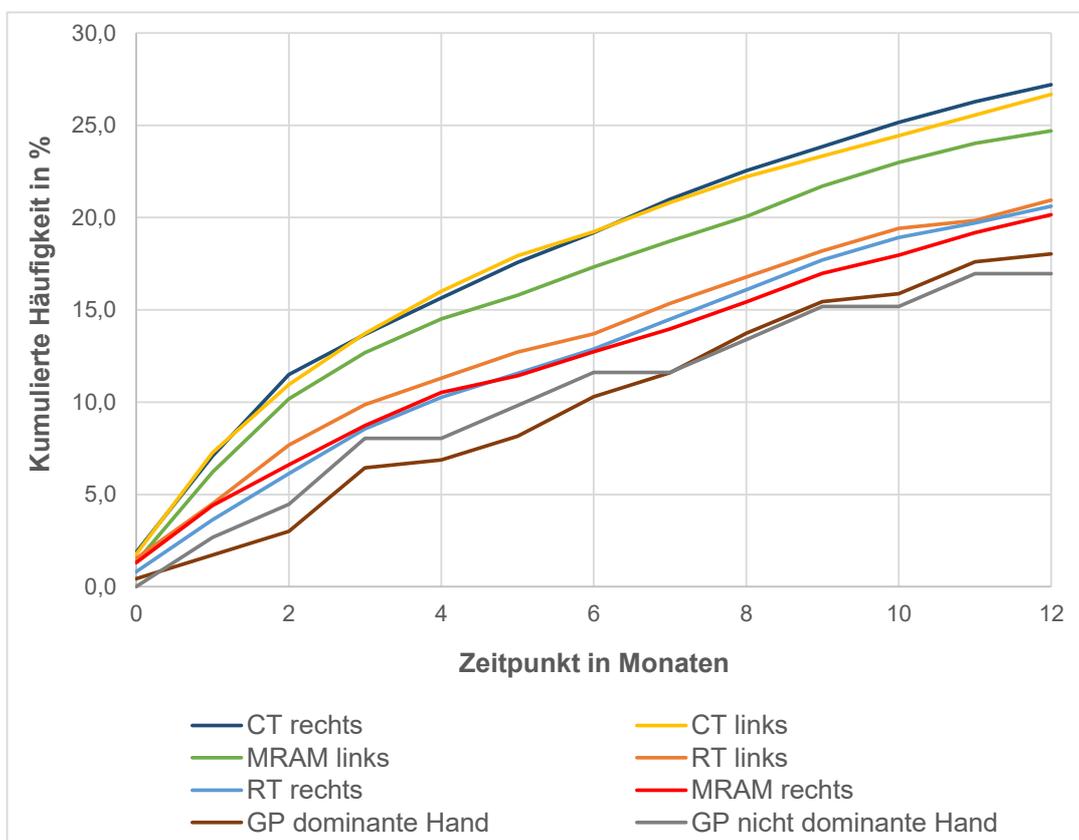


Abbildung 9: Motorik 12 Monate

Abbildung 10 (siehe Tabelle 20 und Tabelle 21 im Anhang) zeigt die Häufigkeit der pathologischen Ergebnisse des *Digit Symbol-*, sowie des *Trail Making Tests A*. Auffällig ist, dass der TMT A innerhalb der ersten zwölf Monate keine pathologischen Ergebnisse zeigt. Der Graph des DS dagegen verläuft ähnlich zu den flacheren Graphen im Bereich der Motorik (siehe Abbildung 9). Nach zwölf Monaten erreicht er ein Maximum von rund 20%.

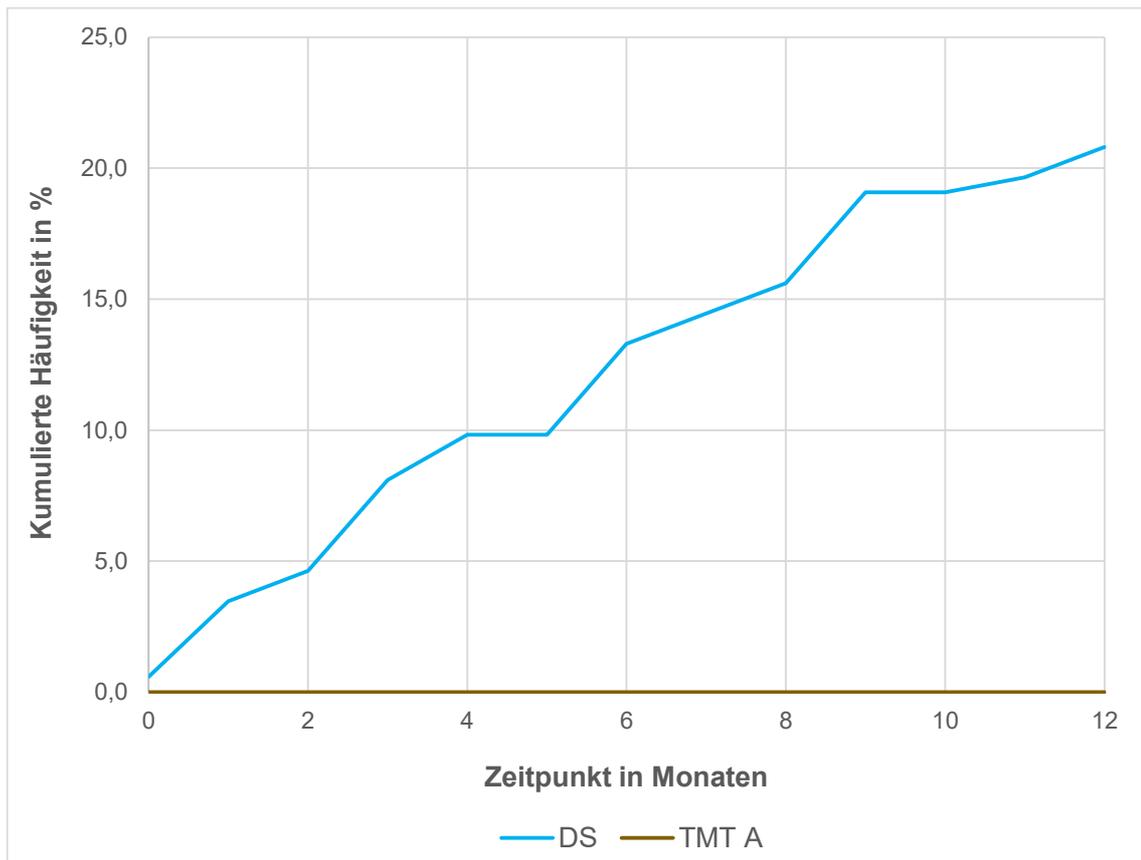


Abbildung 10: Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit 12 Monate

Abbildung 11 zeigt die „Exekutivfunktion“; die zugrunde liegenden Werte können der Tabelle 22 bis Tabelle 24 im Anhang entnommen werden. Zu den Exekutivfunktionen zählen der *Stroop Colour Test* sowie der *Trail Making Test B*. Insgesamt lässt sich mit dem *Stroop Colour Test* nur ein stufenweiser, geringer Anstieg

auf maximal ca. 4,3% verzeichnen, der TMT B ebenso wie in Abbildung 10 gesehen der TMT A, zeigt innerhalb von zwölf Monaten noch keine pathologischen Werte.

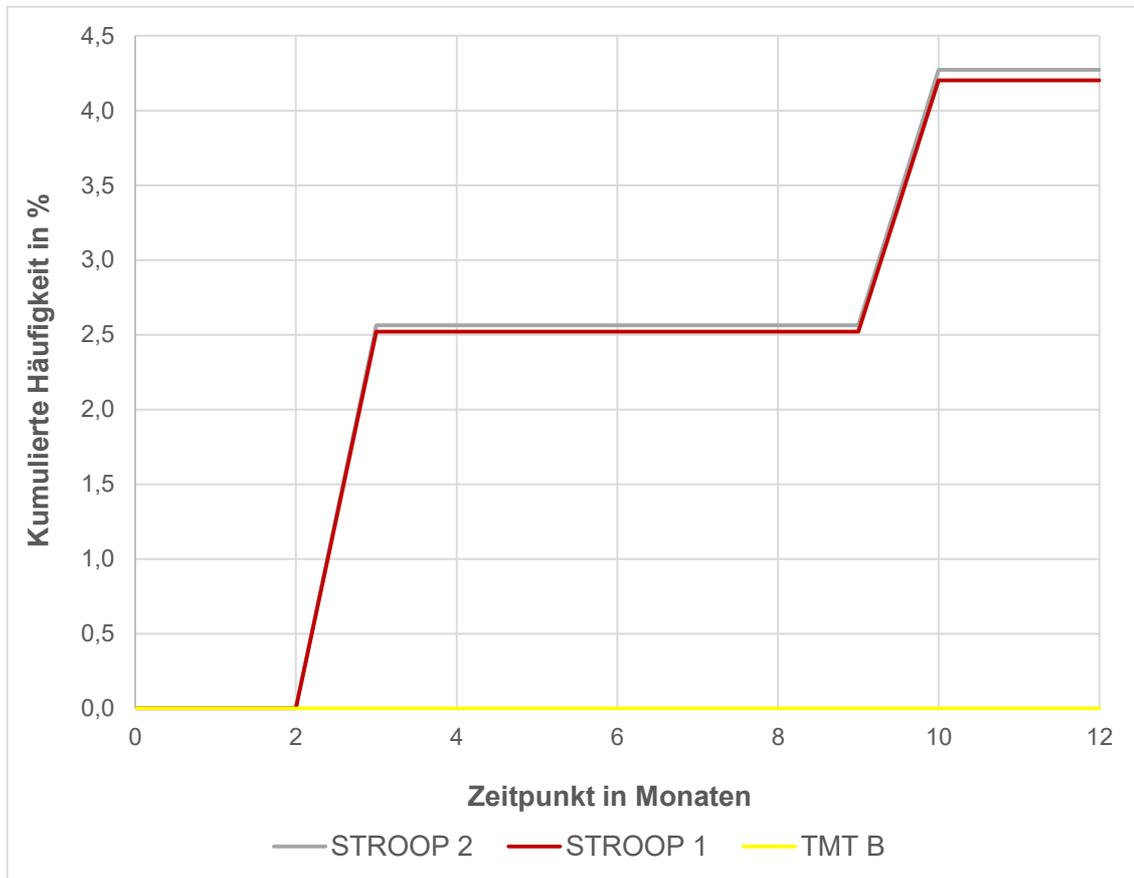


Abbildung 11: Exekutivfunktion 12 Monate

Die letzte Abbildung für den Zeitraum von zwölf Monaten ist Abbildung 12 (siehe Anhang Tabelle 25 und Tabelle 26) und deckt den Bereich der verbalen Flüssig-

keit ab. Beide Graphen zeigen insgesamt die geringste Häufigkeit nach zwölf Monaten mit 2,3% (FLWF) und 1,5% (SKWF). Auch hier ist der Anstieg eher stufenweise und für einen Zeitraum von fünf Monaten auf jeweils dem gleichen Niveau.

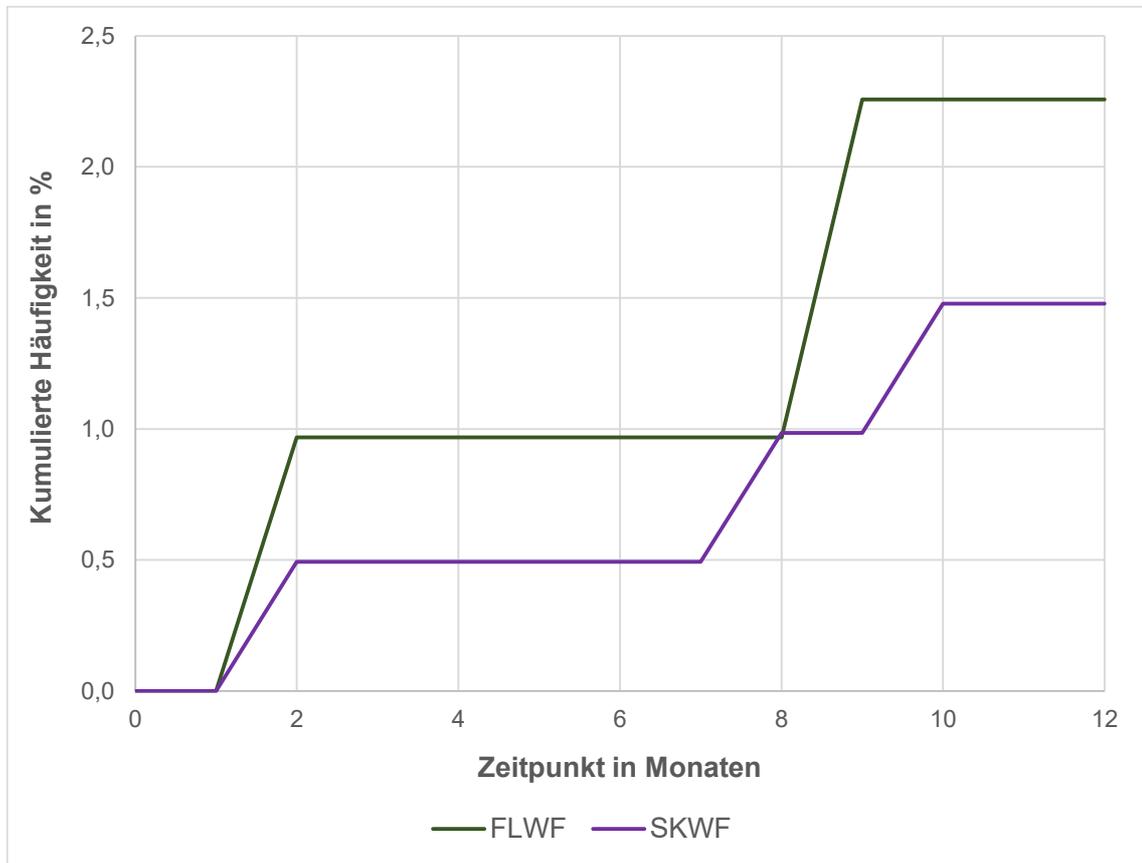


Abbildung 12: Verbale Flüssigkeit 12 Monate

Nun werden die Darstellungen von Häufigkeiten pathologischer Testergebnisse nach einem Zeitraum von 48 Monaten gegenübergestellt.

Abbildung 13 macht deutlich, wie sich der Bereich Motorik über einen längeren Zeitraum verhält. Die darin enthaltenden Daten lassen sich Tabelle 12 bis Tabelle 19 im Anhang entnehmen. Den höchsten Kurvenverlauf haben weiterhin die CT rechts und links, nach vier Jahren weisen sie eine kumulierte Häufigkeit von 53% auf. Die MRAM links folgen dicht, sodass sich in der Verteilung zu dem Muster nach zwölf Monaten nichts geändert hat. Die Häufigkeit pathologischer Ergebnisse des *Grooved Pegboard Test* der dominanten Hand übersteigt nun deutlich

die der nicht dominanten Hand (ca. 42% respektive 33% am Zeitpunkt 48 Monate). Das Mittelfeld ist im Vergleich zum Zeitpunkt „zwölf Monate“ (siehe Abbildung 9) gleichbleibend.

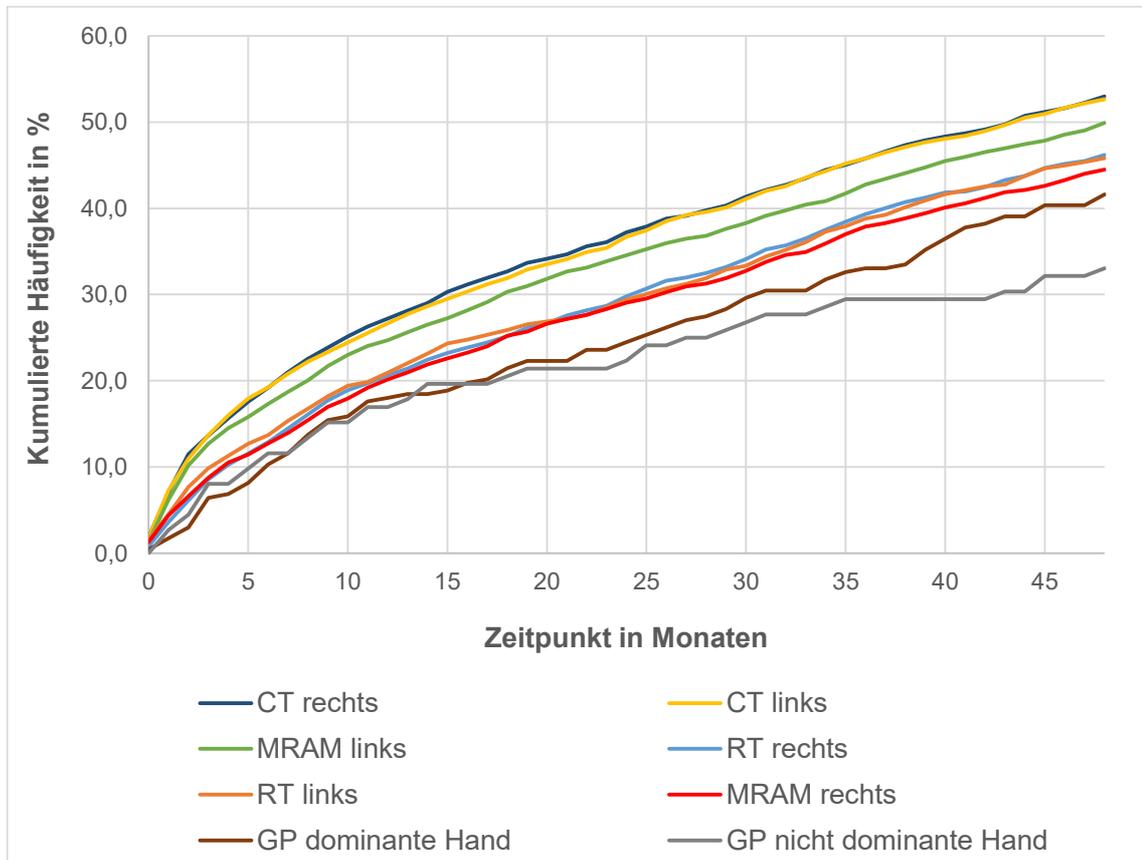


Abbildung 13: Motorik 48 Monate

In Abbildung 14 (siehe auch Tabelle 20 und Tabelle 21 im Anhang) wird ersichtlich, dass die Häufigkeit pathologischer Ergebnisse im *Digit Symbol Test* über den Zeitraum von vier Jahren stark ansteigt, zuletzt erreicht der Graph mit ca. 46% annähernd das Niveau der RT rechts (siehe Abbildung 13). Die Linie des

TMT A steigt dagegen weiterhin nur leicht an und hält sich nach 48 Monaten bei 11%.

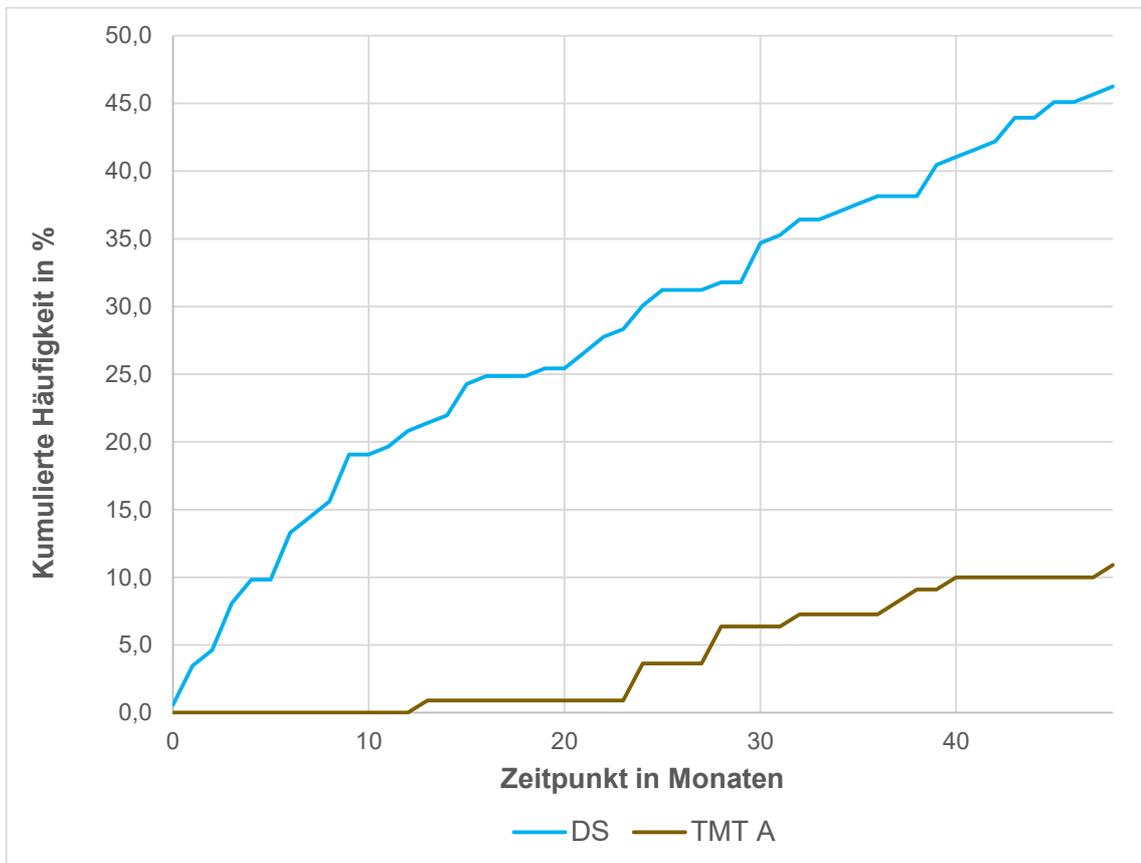


Abbildung 14: Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit 48 Monate

Die Exekutivfunktionen über den Zeitraum von 48 Monaten werden in Abbildung 15 dargestellt. Tabelle 22 bis Tabelle 24 aus dem Anhang zeigen die jeweiligen Werte. Auch hier sind Unterschiede erkennbar. Die Graphen des *Stroop Colour Tests* steigen nach 48 Monaten stetig bis zu einem Maximum von ca. 20% an. Während der TMT B nach zwölf Monaten noch keine pathologischen Werte zeigt, (siehe Abbildung 11), findet sich nach 48 Monaten ein Anstieg des Graphen auf immerhin 9%.

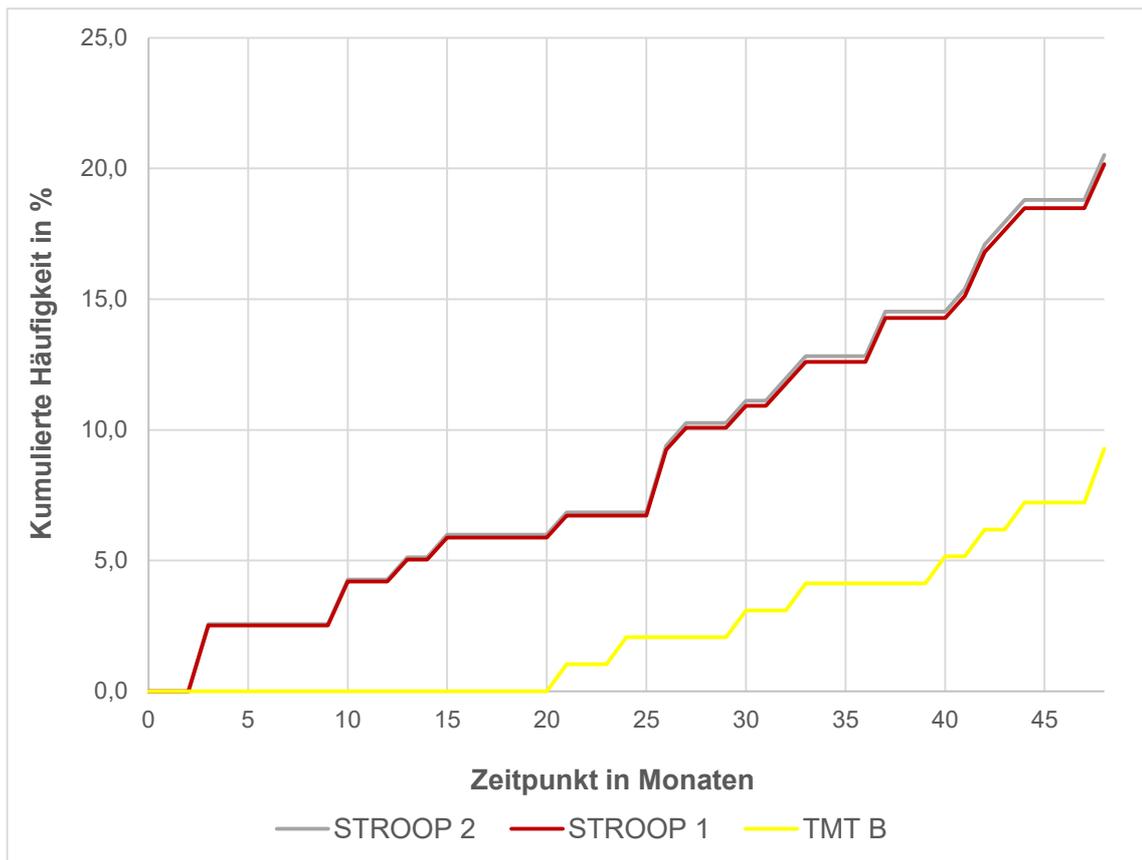


Abbildung 15: Exekutivfunktion 48 Monate

Abbildung 16 (siehe auch Tabelle 25 und Tabelle 26 im Anhang) stellt die Ergebnisse der verbalen Flüssigkeitstests dar. Im Vergleich zur Situation nach 12 Monaten in Abbildung 12 steigen die beiden Graphen nun etwa gleich an. Zunächst verzeichnen sie ein Plateau von ca. 3% (FLWF) und 2,5% (SKWF) bis zu 23 Monaten, dann folgt der Anstieg auf schließlich ca. 13% (FLWF) respektive 14% (SKWF).

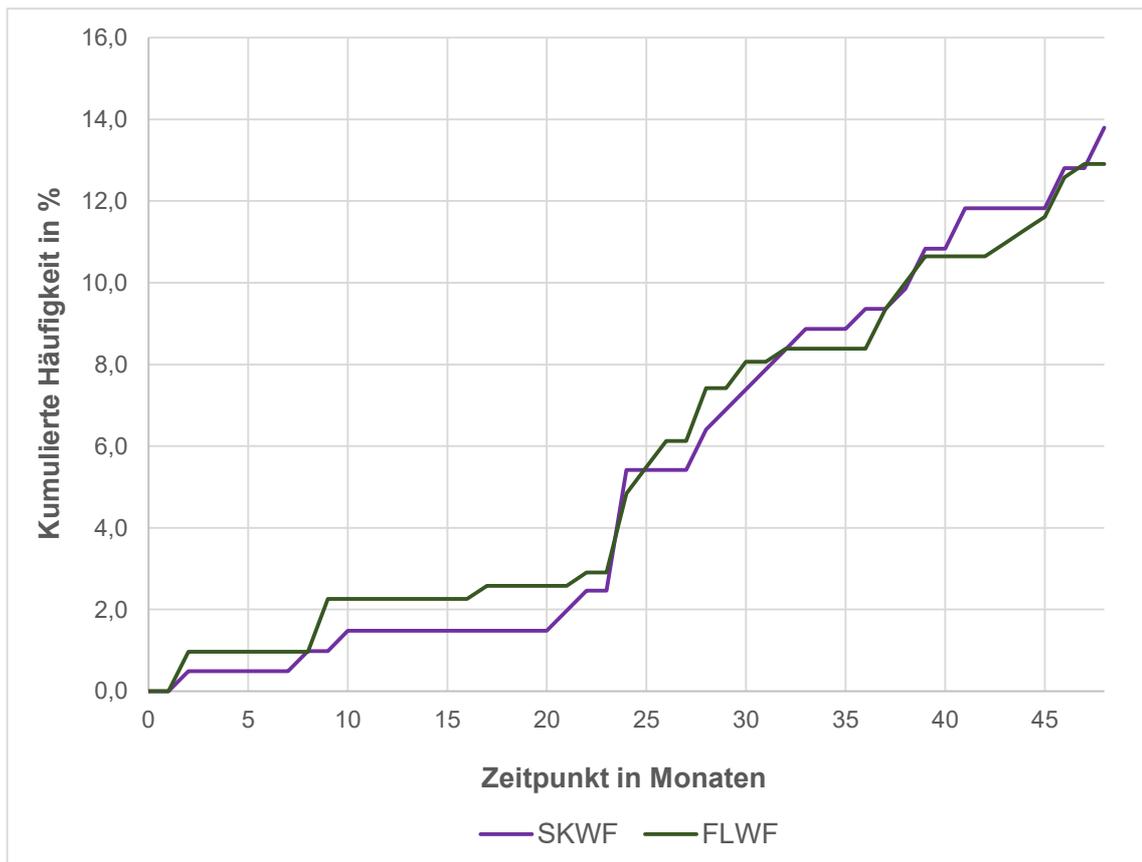


Abbildung 16: Verbale Flüssigkeit 48 Monate

3.2 Konformitäten pathologischer Tests

Dem folgenden Kapitel wurde zugrunde gelegt, dass ein Patient in Anlehnung an die *Frascati*-Kriterien in mindestens zwei Tests unterschiedlicher Leistungskategorien pathologisch abschnitten muss. Daraufhin wurde jeder Test einzeln herausgelöst und jeweils mit den anderen korreliert, sodass ersichtlich wurde, welche Tests miteinander in Verbindung stehen. Ein positiver Wert bedeutet dabei eine Konformität der Tests, ein negativer Gegensätzlichkeit. Daraus ergeben sich Muster innerhalb der Testreihe, aus denen Gruppen isoliert werden können, die dann im Kapitel 3.3 demografischen Eigenschaften der Patienten zugeordnet werden.

Die Datengrundlage der Abbildungen in diesem Kapitel findet sich in Tabelle 27 im Anhang.

Abbildung 17 zeigt die Konformität aller anderen Tests in Bezug auf die RT rechts. RT links ergibt eine stark positive Konformität von 0,651, auch die MRAMs beider Hände weisen noch eine verhältnismäßig große Konformität von 0,107

(rechts) und 0,080 (links) auf. Die CT beider Hände ergeben eine deutliche Gegensätzlichkeit, dargestellt durch die negativen Werte beider. **Dies bedeutet, dass RT+MRAM rechts und CT nicht gleichzeitig pathologisch werden. Dasselbe gilt erwartungsgemäß auch für die RT links** (siehe Abbildung 18).

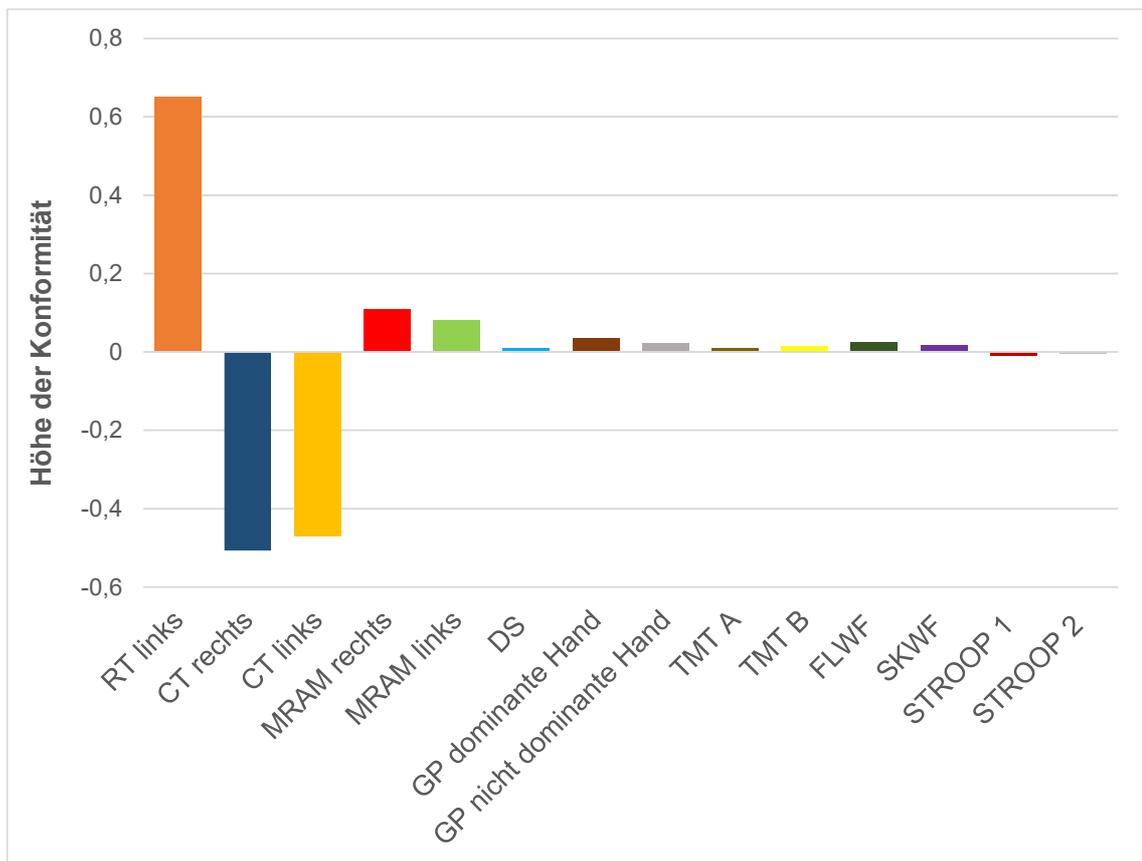


Abbildung 17: Konformität der RT rechts mit weiteren pathologischen Tests

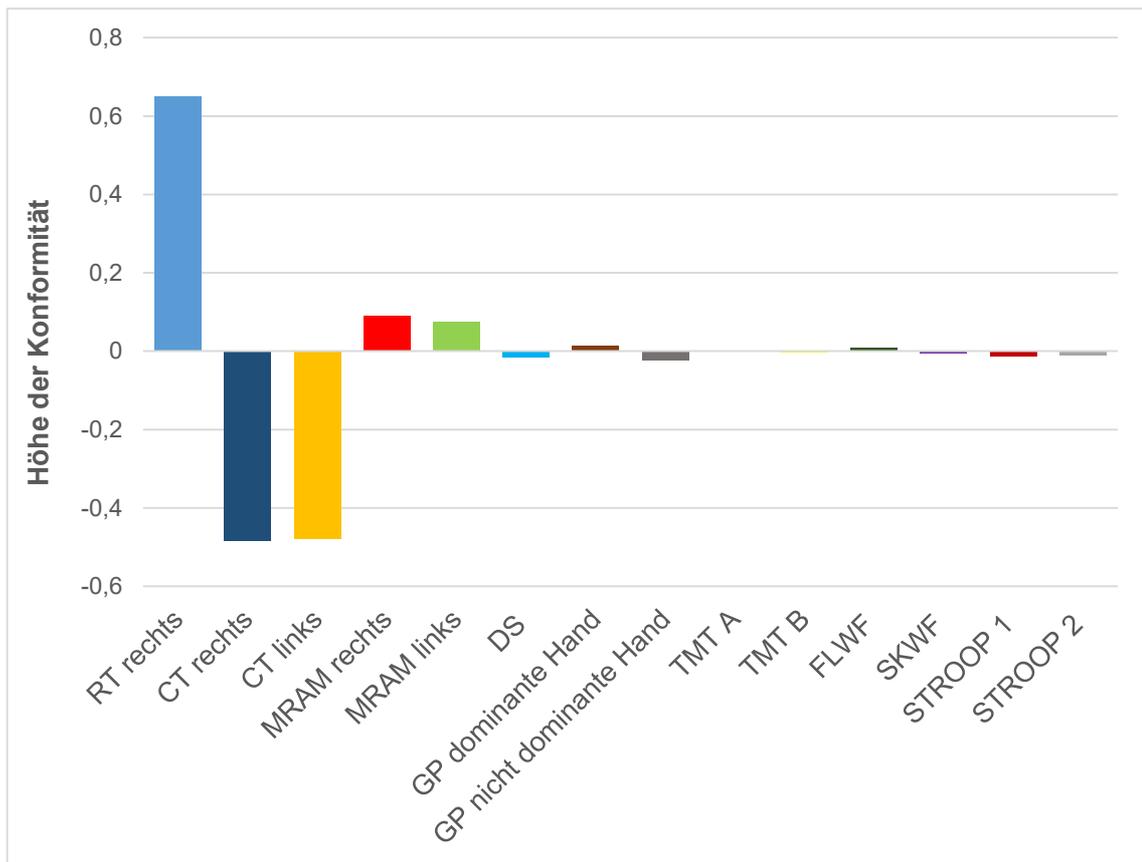


Abbildung 18: Konformität der RT links mit weiteren pathologischen Tests

Demgegenüber stehen die Beziehungen zur CT rechts (Abbildung 19). Die einzige stark positive Konformität besteht zur CT links (0,566). Negative Werte weisen die RT sowie die MRAMs beider Hände auf. Alle anderen Tests zeigen keine Konformität. Dies bestätigt sich auch für die CT links (siehe Abbildung 20). **Die CT beider Hände bilden eine eigenständige Konstellation; zum gleichen Zeitpunkt sind bei einem Patienten lediglich die CT beider Hände pathologisch.**

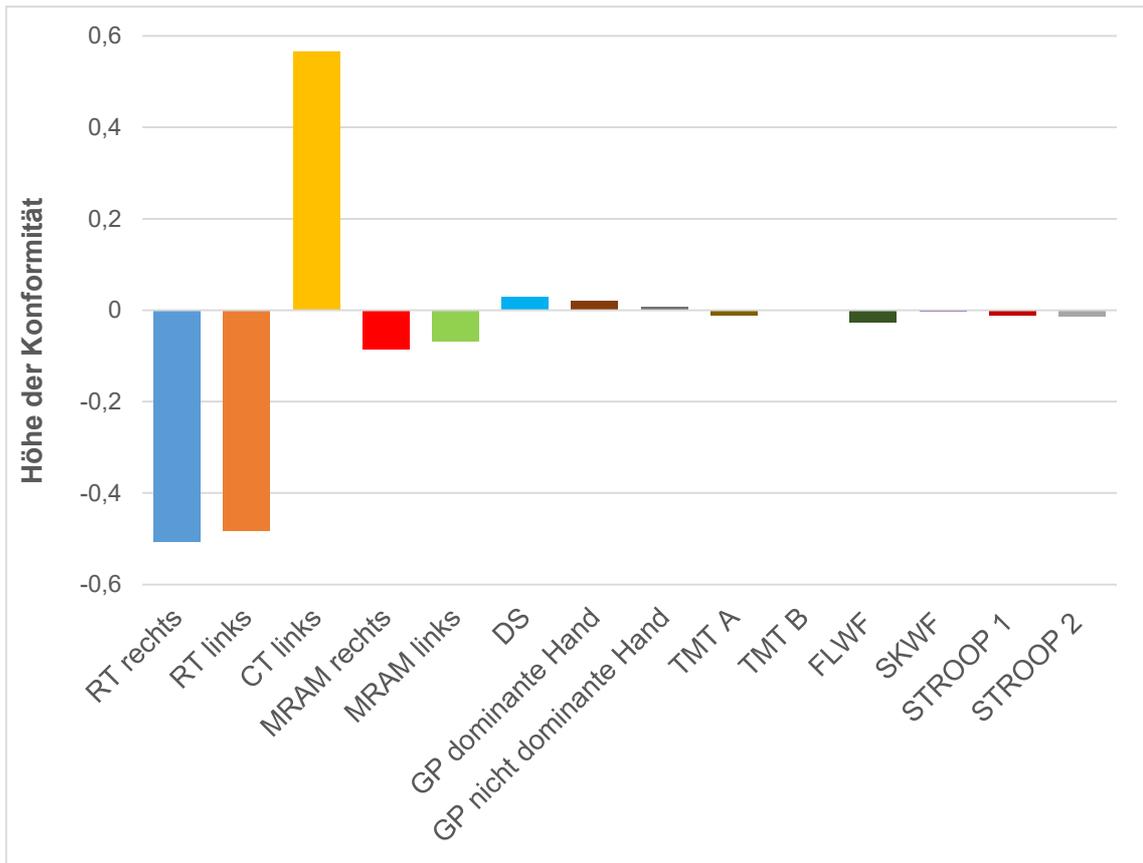


Abbildung 19: Konformität der CT rechts mit weiteren pathologischen Tests

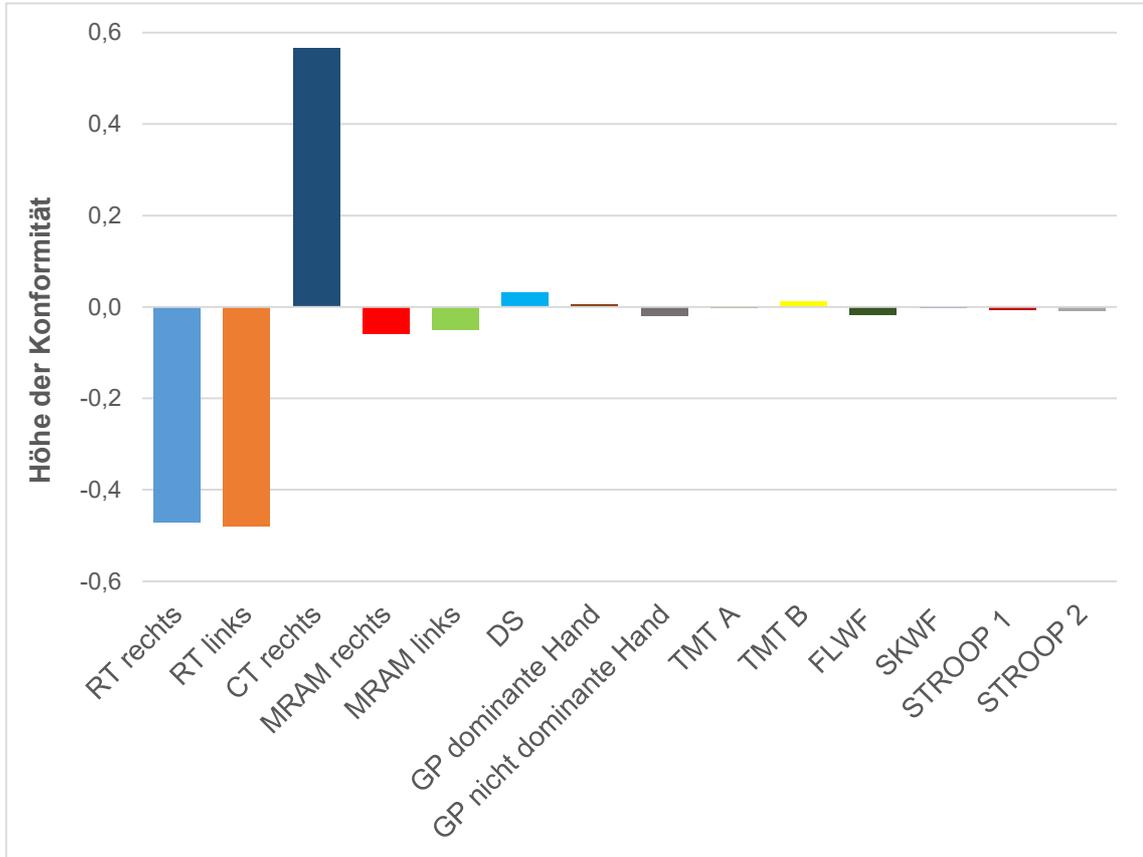


Abbildung 20: Konformität der CT links mit weiteren pathologischen Tests

Die nachfolgende Abbildung 21 zeigt die Konformitäten der MRAMS rechts. Die höchste Konformität zeigen die MRAMs links. Dahinter liegen die RT beider Hände (rechts 0,107; links 0,090). CT rechts und links weisen eine negative Konformität auf, hier ergibt sich die bereits zuvor gezeigte Gegensätzlichkeit.

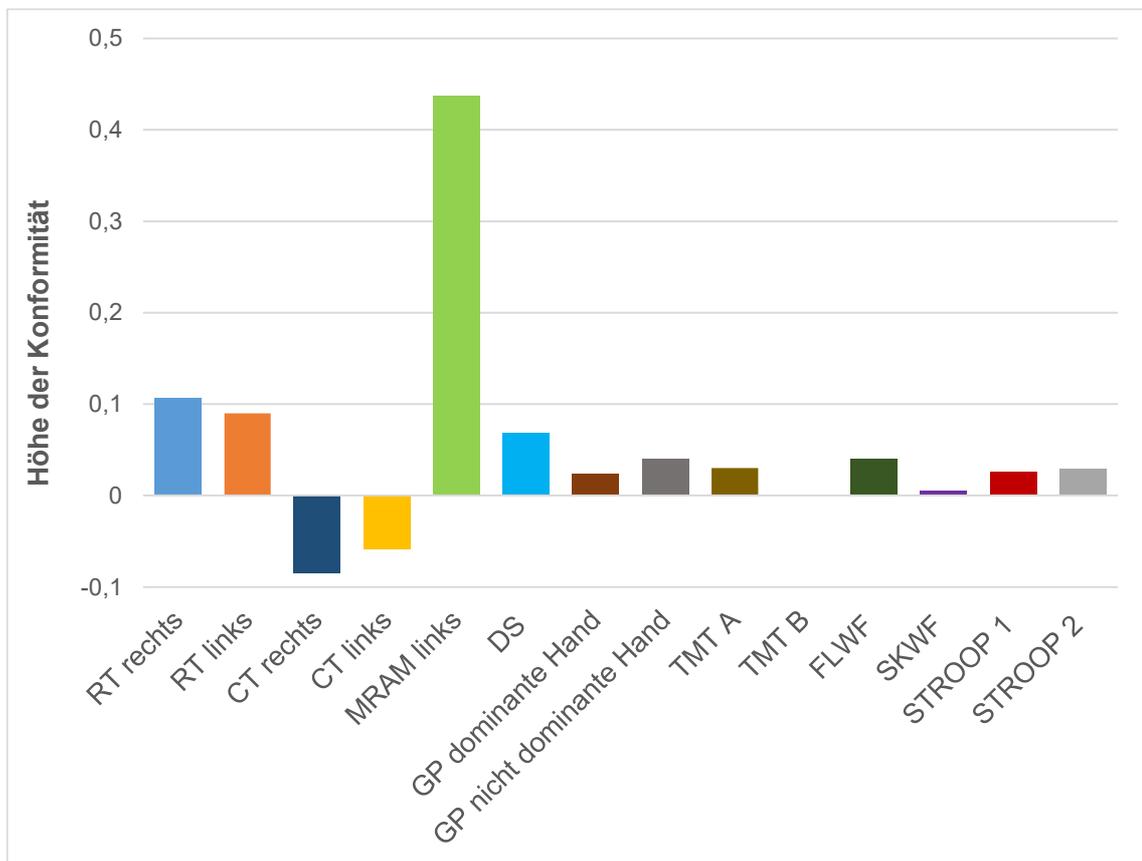


Abbildung 21: Konformität der MRAM rechts mit weiteren pathologischen Tests

Abbildung 22 bestätigt die Ausführungen aus Abbildung 21 für die MRAMs links.

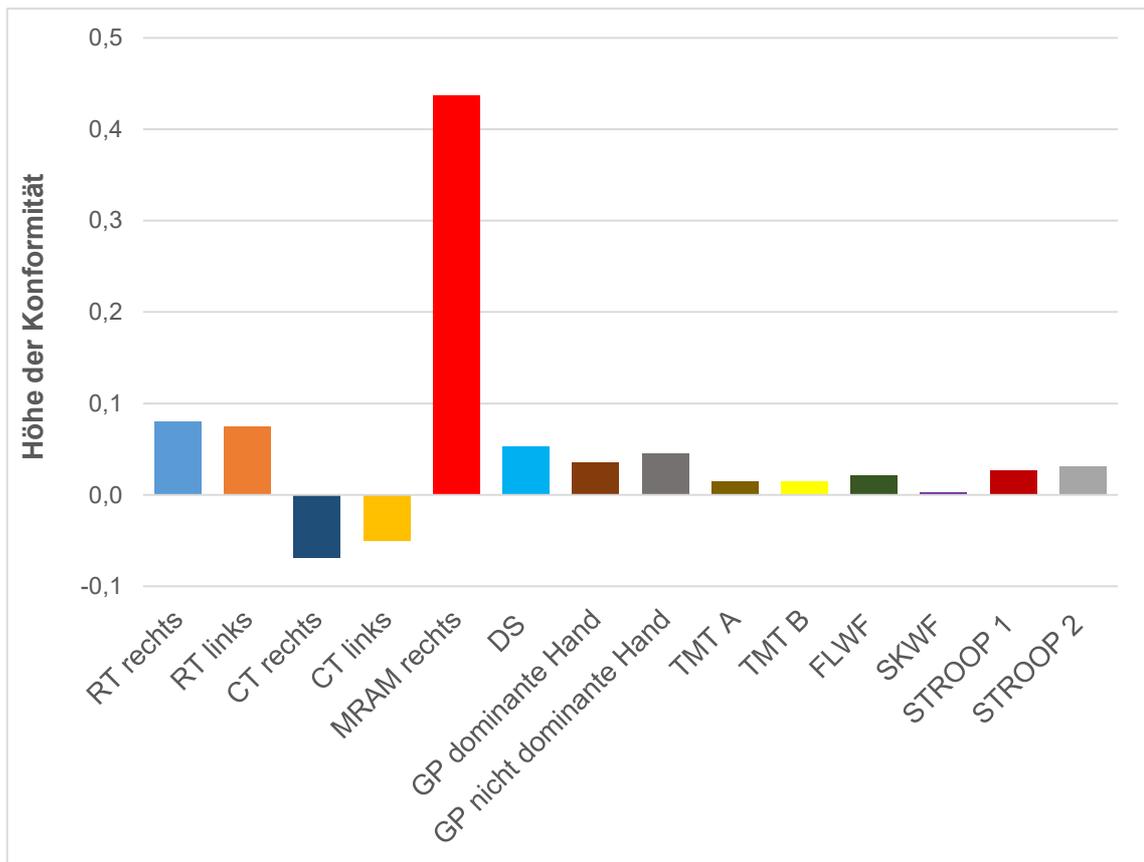


Abbildung 22: Konformität der MRAM links mit weiteren pathologischen Tests

Wie hoch die Konformitäten der einzelnen Tests zum DS ausfallen, macht Abbildung 23 deutlich. Hier zeigen sich die höchsten Korrelationen mit 0,330 und 0,167 für den GP der dominanten und der nicht dominanten Hand.

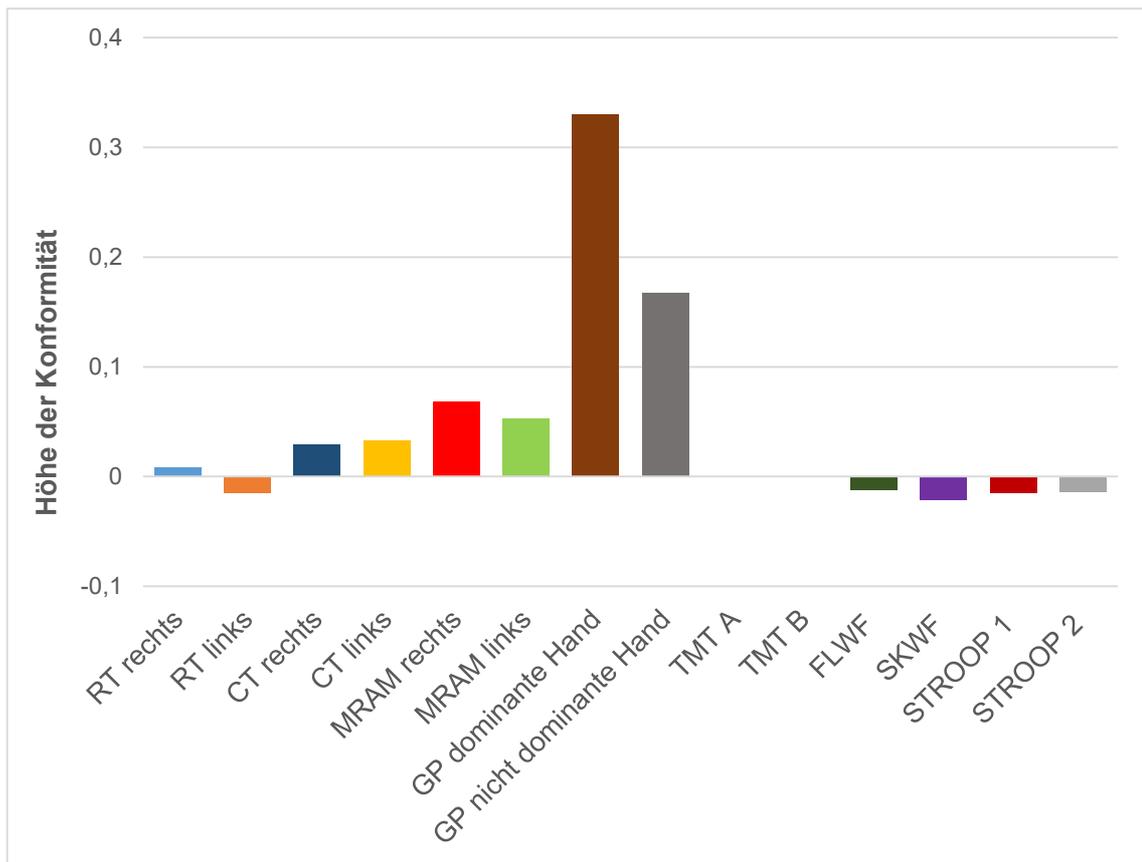


Abbildung 23: Konformität des DS mit weiteren pathologischen Tests

Abbildung 24 bestätigt deutlich die zuvor genannten Annahmen. Sie zeigt die Konformität des GP der dominanten Hand. Es sticht hervor, dass zum einen der GP der nicht-dominanten Hand und zum anderen der DS mit Werten von 0,458 (GP nicht dominante Hand) und 0,330 (DS) eine starke Konformität aufweisen.

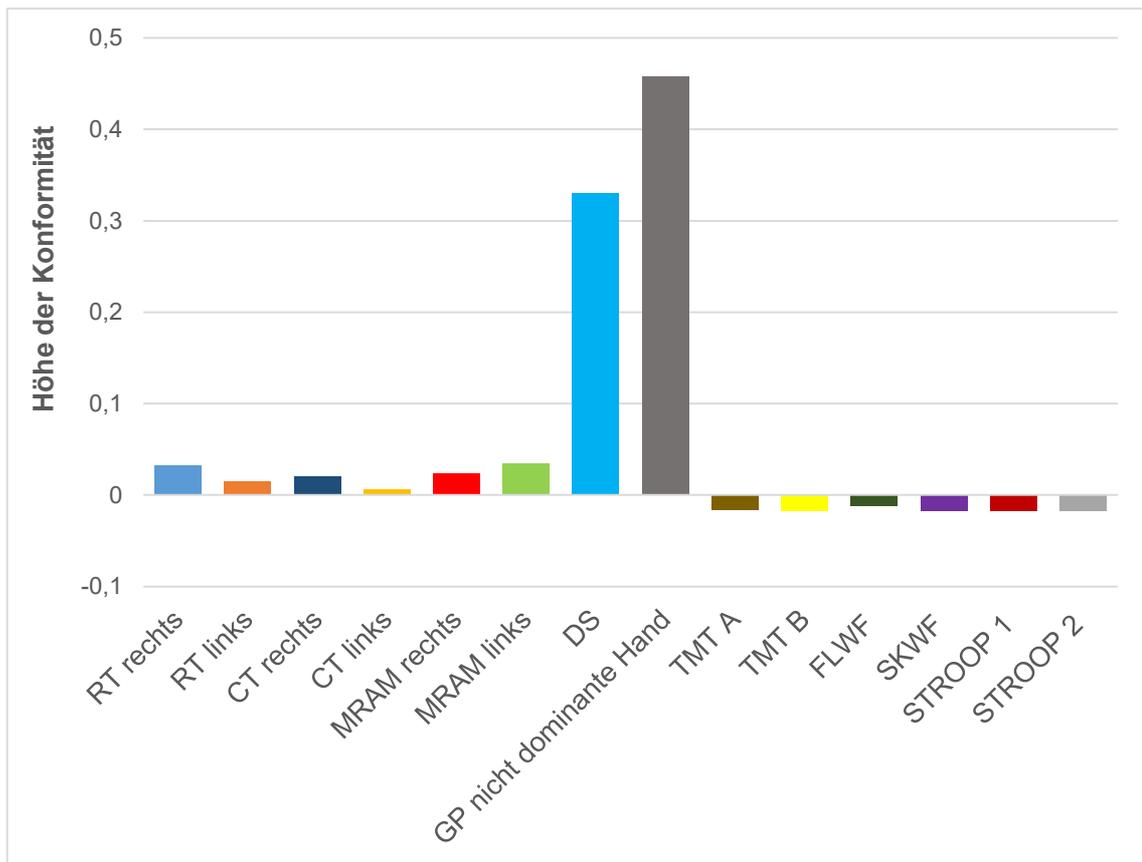


Abbildung 24: Konformität des GP dominante Hand mit anderen pathologischen Tests

Auch Abbildung 25 bestätigt die Ergebnisse für die Konformitäten des GP der nicht-dominanten Hand.

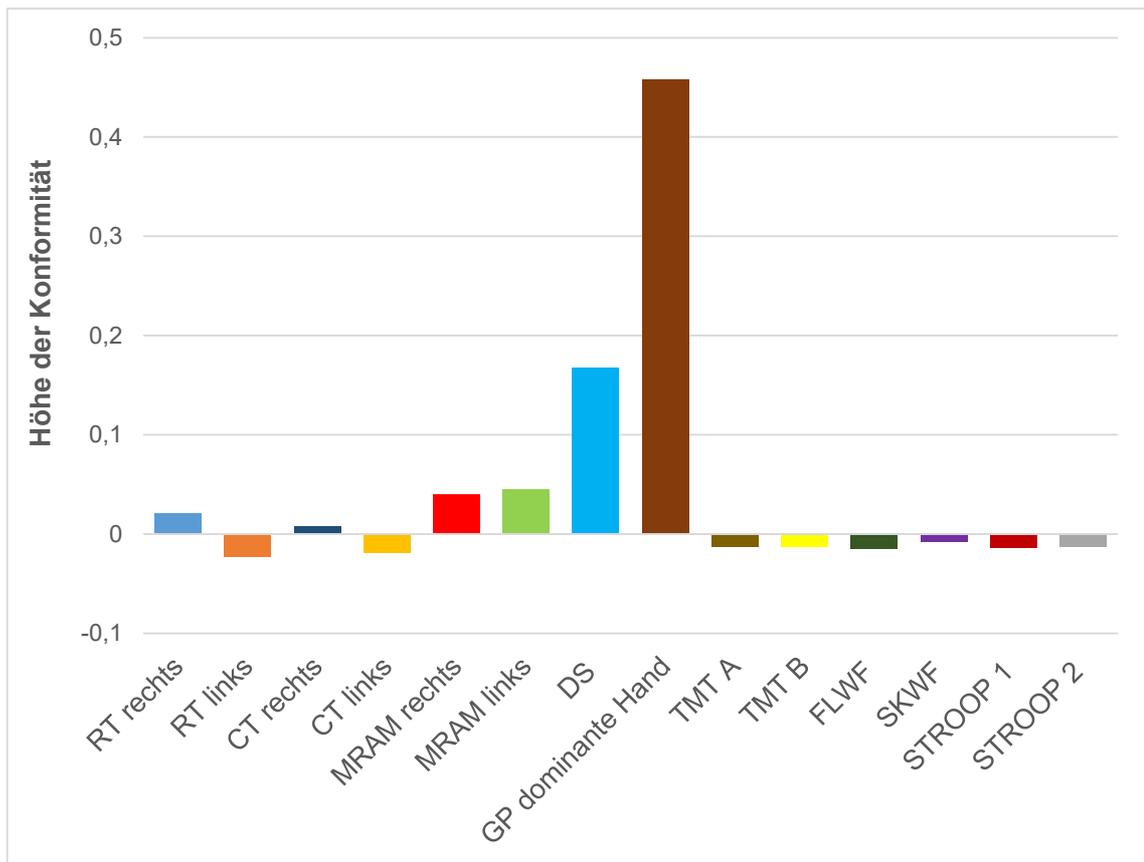


Abbildung 25: Konformität des GP nicht-dominante Hand mit pathologischen Tests

Aus Abbildung 26 werden die Verbindungen zum TMT A ersichtlich. Starke Konformitäten zeigen sich vor allem mit dem TMT B (0,549) und den Tests zur Wortflüssigkeit. Daran schließen sich etwas geringer positive Werte für den *Stroop Colour Test* an.

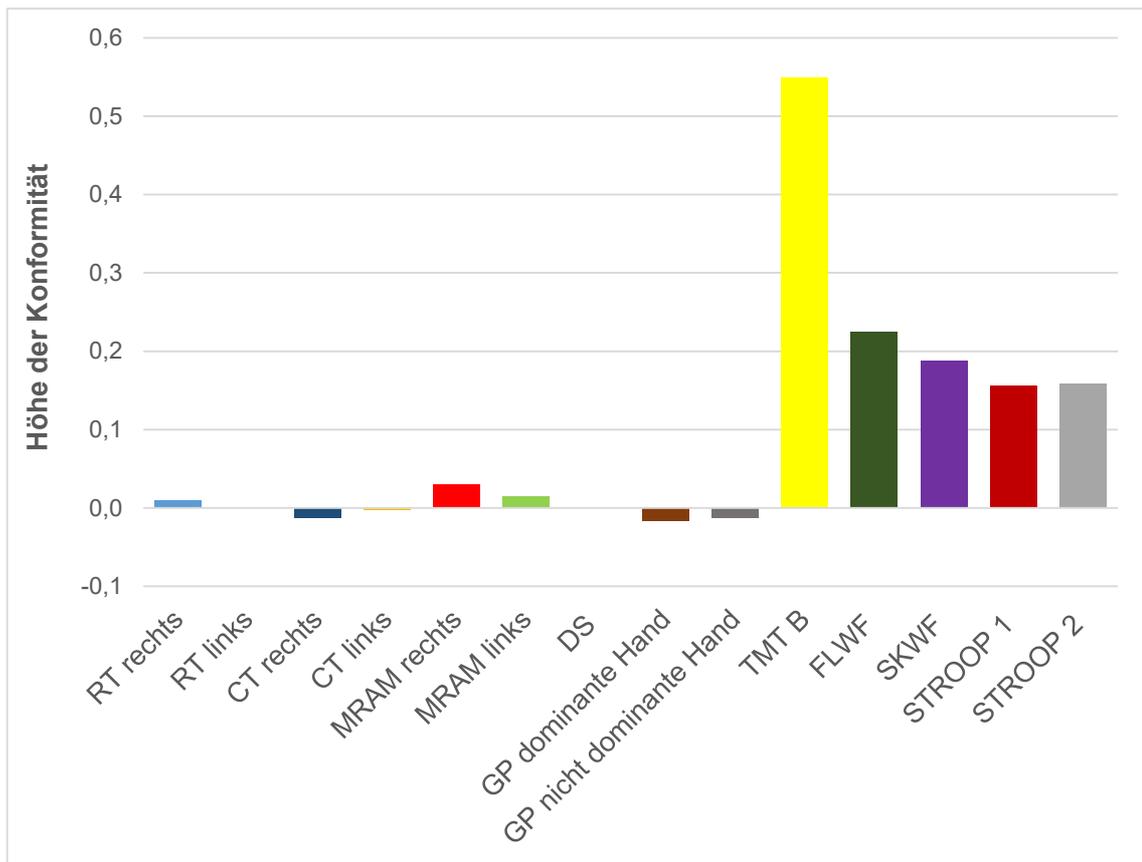


Abbildung 26: Konformität des TMT A mit anderen pathologischen Tests

Konformitäten des TMT B zeigt Abbildung 27. Es liegt eine ähnliche Konformität wie bei TMT A vor (siehe Abbildung 26).

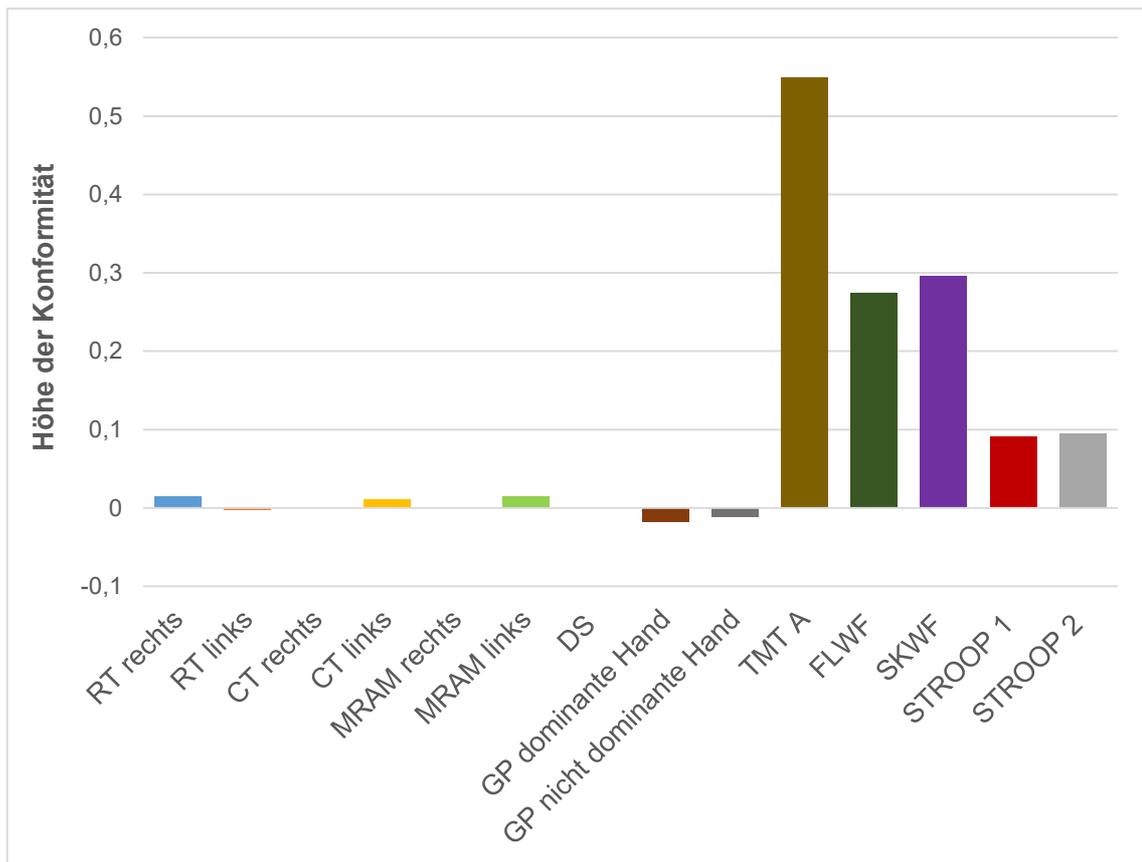


Abbildung 27: Konformität des TMT B mit anderen pathologischen Tests

Abbildung 28 gibt die Konformität der FLWF wieder. Die SKWF geht am stärksten mit der FLWF einher (0,508). Sie bestätigt die TMT A+B-Analysen und erscheint erneut in der Abbildung 29 zur Konformität der SKWF.

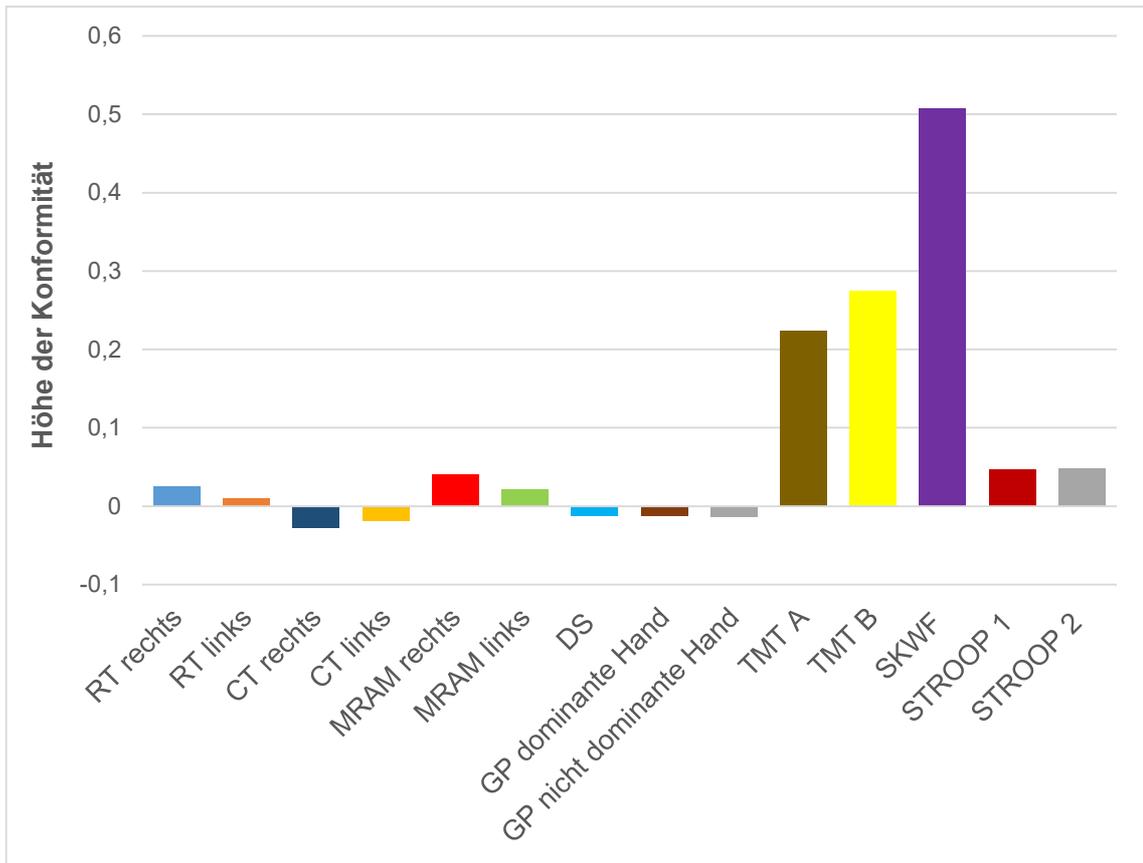


Abbildung 28: Konformität des FLWF mit anderen pathologischen Tests

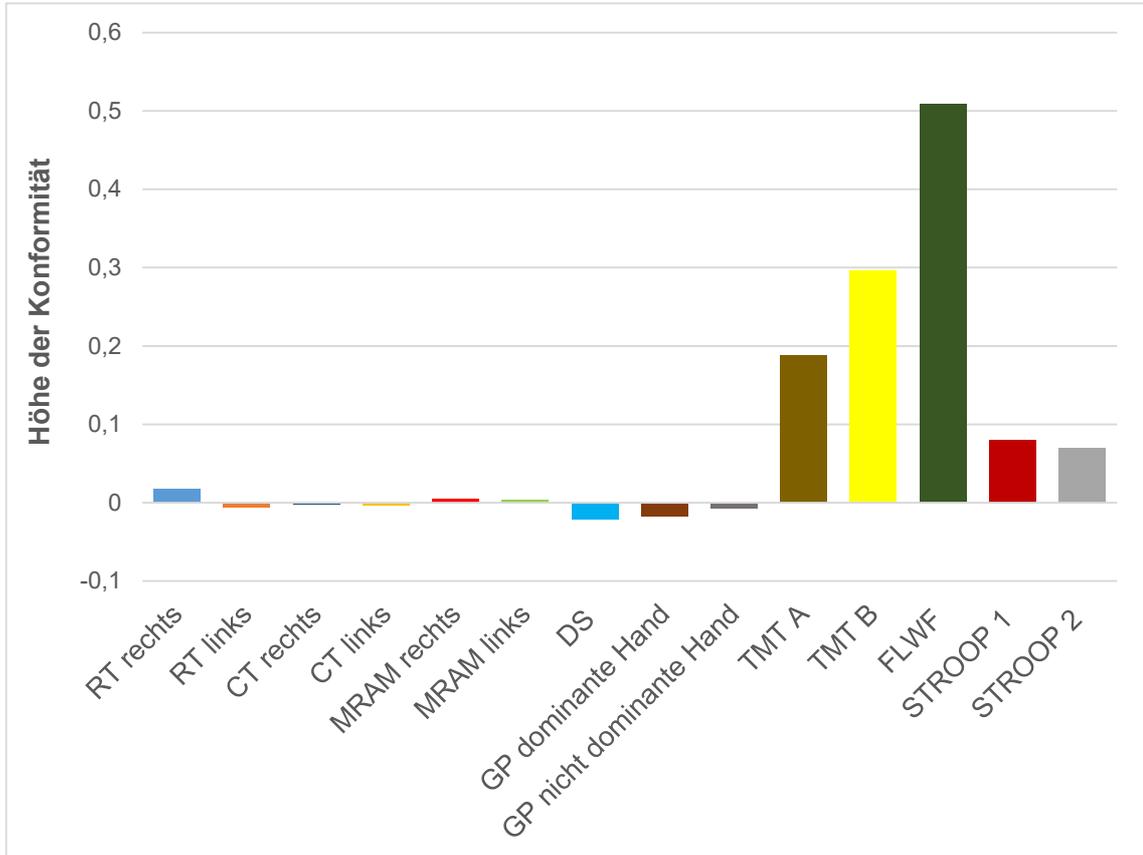


Abbildung 29: Konformität der SKWF mit anderen pathologischen Tests

Abbildung 30 und Abbildung 31 geben die Konformitäten des STROOP 1 und 2 wieder. Diese beide sind miteinander konform, alle übrigen Tests weisen keine erhöhte Konformität auf.

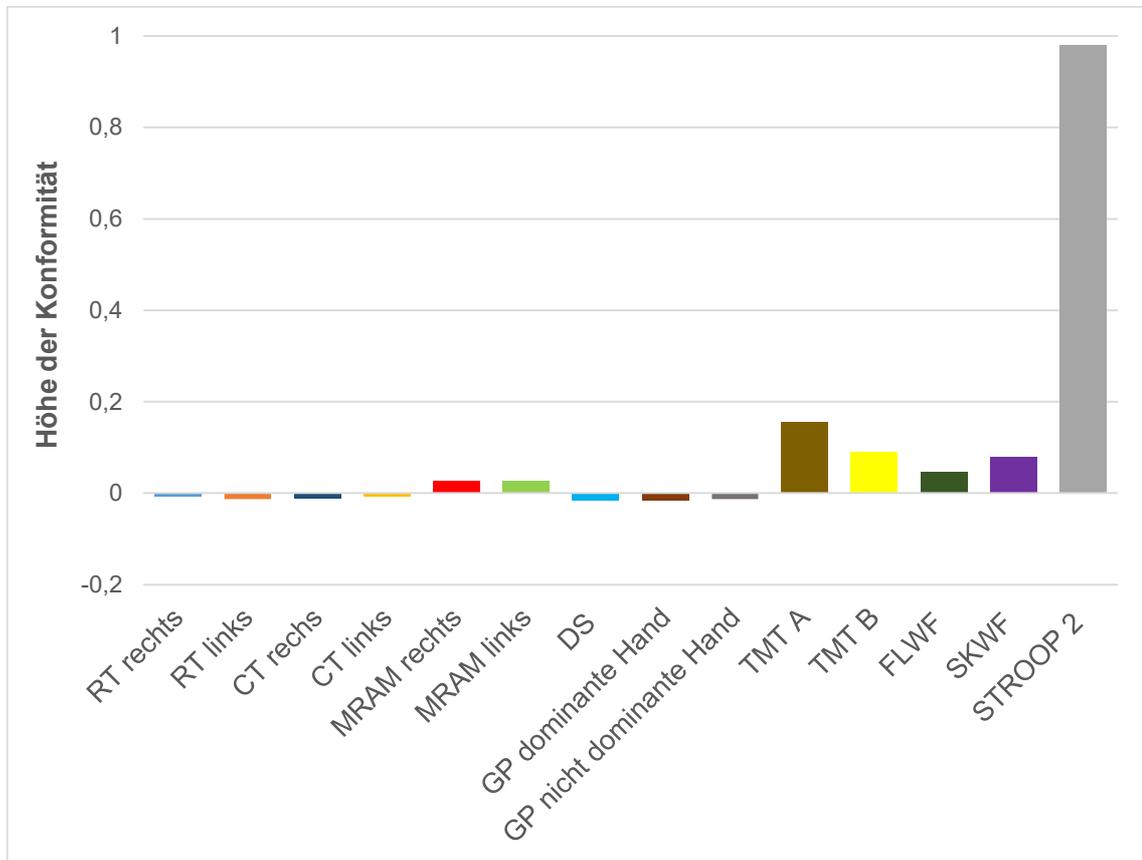


Abbildung 30: Konformität des STROOP 1 mit anderen pathologischen Tests

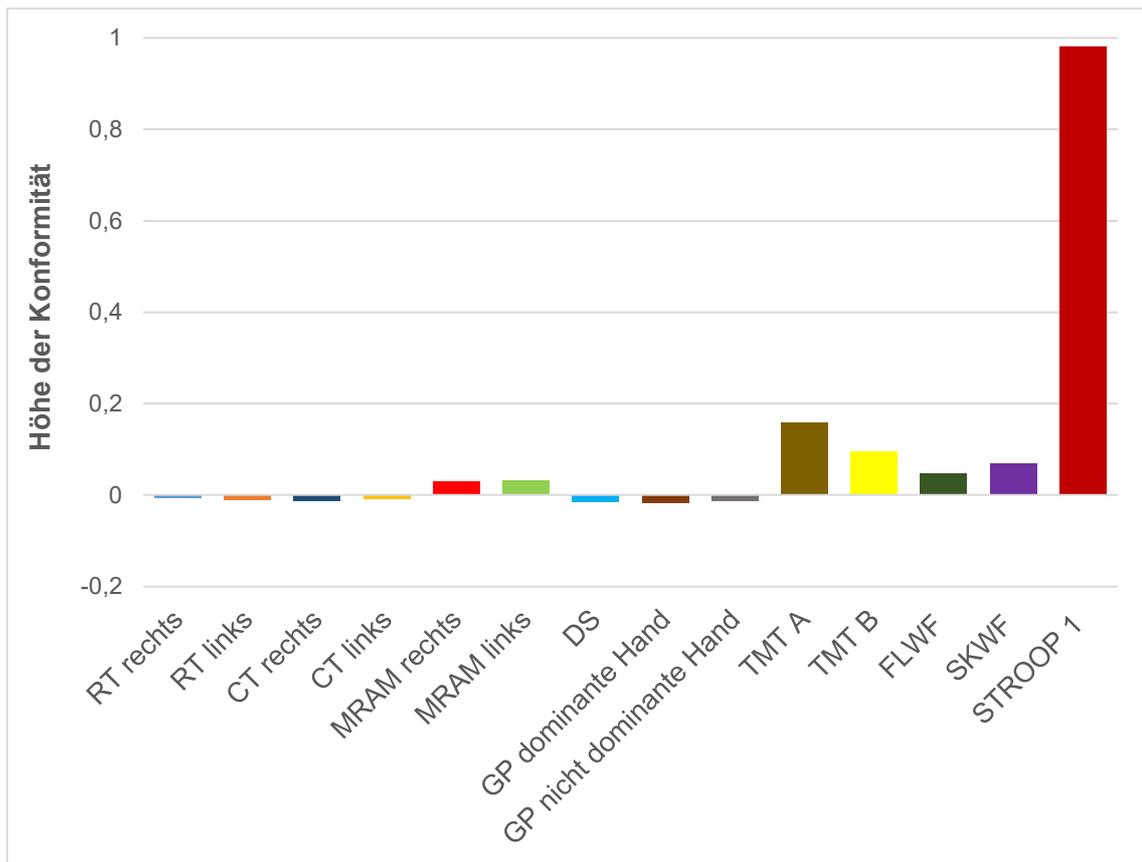


Abbildung 31: Konformität des STROOP 2 mit anderen pathologischen Tests

Insgesamt konnten also fünf Gruppen ausgemacht werden:

- RT und MRAM
- CT
- DS und GP
- TMT A/B und FLWF/SKWF
- *Stroop Colour Test*.

Diese fünf Gruppen werden in Kapitel 3.3 in Hinblick auf die Eigenschaften der Patienten innerhalb ihrer Gruppen näher betrachtet.

3.3 Bezug zu den demografischen Daten

Es soll geprüft werden, welchen Bezug die jeweiligen Tests, die in Verbindung miteinander häufig auffällig sind, zu Patienten-eigenen Daten haben. Dabei setzt sich die Gesamtanzahl aus allen Untersuchungen zusammen. Wenn ein Patient zum Beispiel lange in TMT und Regensburger Wortflüssigkeitstests Auffälligkeiten zeigte, fallen diese Ergebnisse ins Gewicht, sobald allerdings ein weiterer

Test pathologisch wird oder aber eine andere Kombination zugrunde liegt, wird die Testreihe ausgeschlossen.

In Abbildung 32 wird ersichtlich, wie sich die Häufigkeiten verteilen. Grundlage dieses Diagramms ist Tabelle 28 im Anhang. Die CT beider Hände tritt mit ca. 47% deutlich am häufigsten auf. Auch RT und MRAM bilden mit annähernden 12% noch einen relativ hohen Prozentsatz ab. Die Tests der neuropsychologischen Reihe sind dagegen mit Werten unter 1% deutlich seltener.

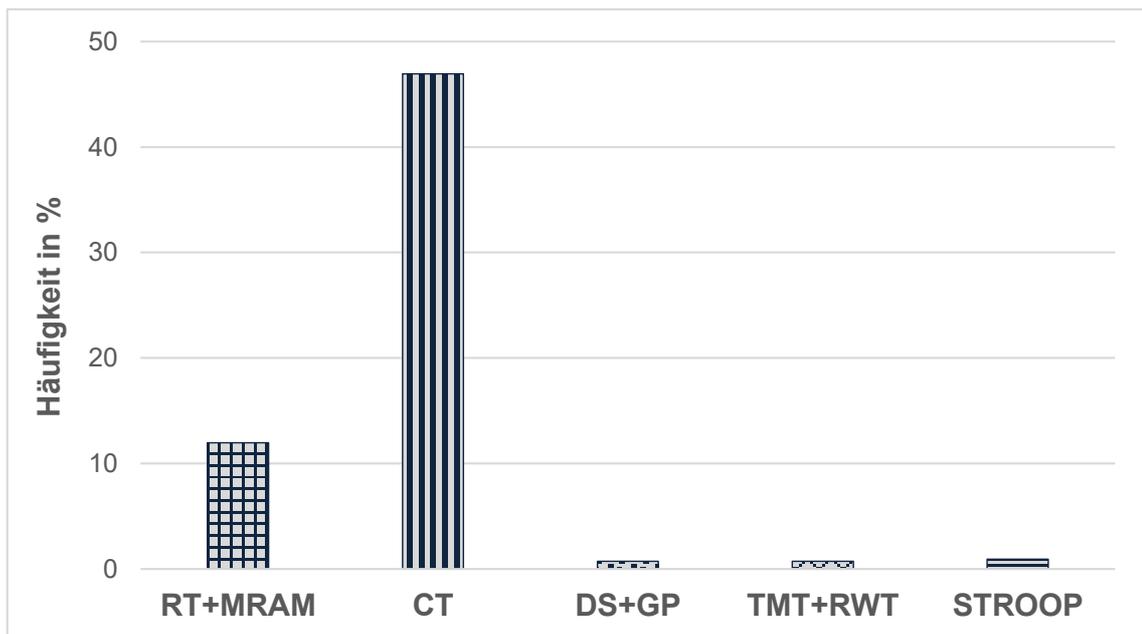


Abbildung 32: Häufigkeiten korrelierter Tests

Tabelle 2 listet den Altersdurchschnitt in Jahren in den unterschiedlichen Gruppen auf. Die Patienten, deren neuropsychologische Tests miteinander korrelieren, sind etwa 2 Jahre älter. Die Standardabweichung von RT+MRAM sowie CT ist dabei mehr als doppelt so groß wie die der anderen Gruppen. Somit ergibt sich eine breitere Streuung für die zwei erstgenannten Bereiche.

Tabelle 2: Mittleres Alter in Jahren

	Mittelwert	SD
RT+MRAM	43,2	26,1
CT	43,2	20,3
DS+GP	41,9	7,0
TMT+RWT	45,6	10,1
STROOP	45,3	9,9

Zur besseren Übersicht sollen nun die motorische und neuropsychologische Testreihe hinsichtlich ihrer weiteren demografischen Unterschiede getrennt betrachtet werden.

Der Vergleich der korrelierenden Tests mit dem Immunstatus und der Viruslast im Blut erbrachte keine besonderen Gesichtspunkte.

In Abbildung 33 wird die unterschiedliche Dauer der HIV-Positivität der Patienten erfasst, die im Bereich Motorik pathologische Ergebnisse bieten. Tabelle 29 im Anhang zeigt die entsprechenden Werte. Es zeigt sich ein deutlicher Unterschied: CT sowie DS+GP liegen mit einer durchschnittlichen Erkrankungsdauer von rund 85 Monaten etwa gleichauf; die Patienten der Gruppe RT+MRAM sind dagegen 98 Monate HIV-positiv.

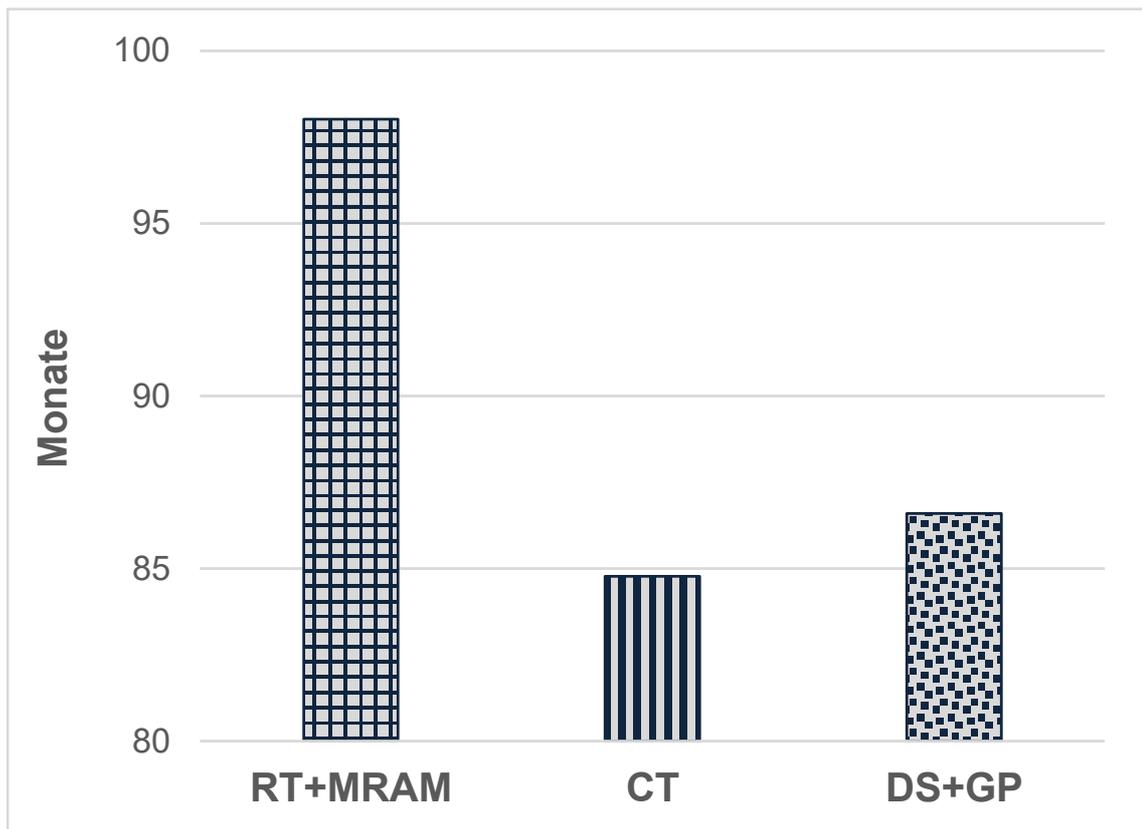


Abbildung 33: Erkrankungsdauer in Monaten bei den motorischen Tests

Zuletzt ist in Abbildung 34 die durchschnittliche Dauer der HIV-Positivität bei den Patienten dargestellt, die im TMT, den Wortflüssigkeitstests und *Stroop Colour Test* Auffälligkeiten zeigen. Die Basis bildet die Tabelle 30 im Anhang. Beide Gruppen, sowohl die Patienten, die bei TMT+RWT auffällig werden als auch die Patienten, die bei STROOP pathologische Ergebnisse aufweisen, haben eine deutlich längere Erkrankungsdauer als die Patienten mit auffälligen motorischen Tests. Bei der Gruppe TMT+RWT liegt die mittlere Erkrankungsdauer bei ca. 146 Monaten; bei der mit pathologischen STROOP liegt sie bei etwa 131 Monaten.

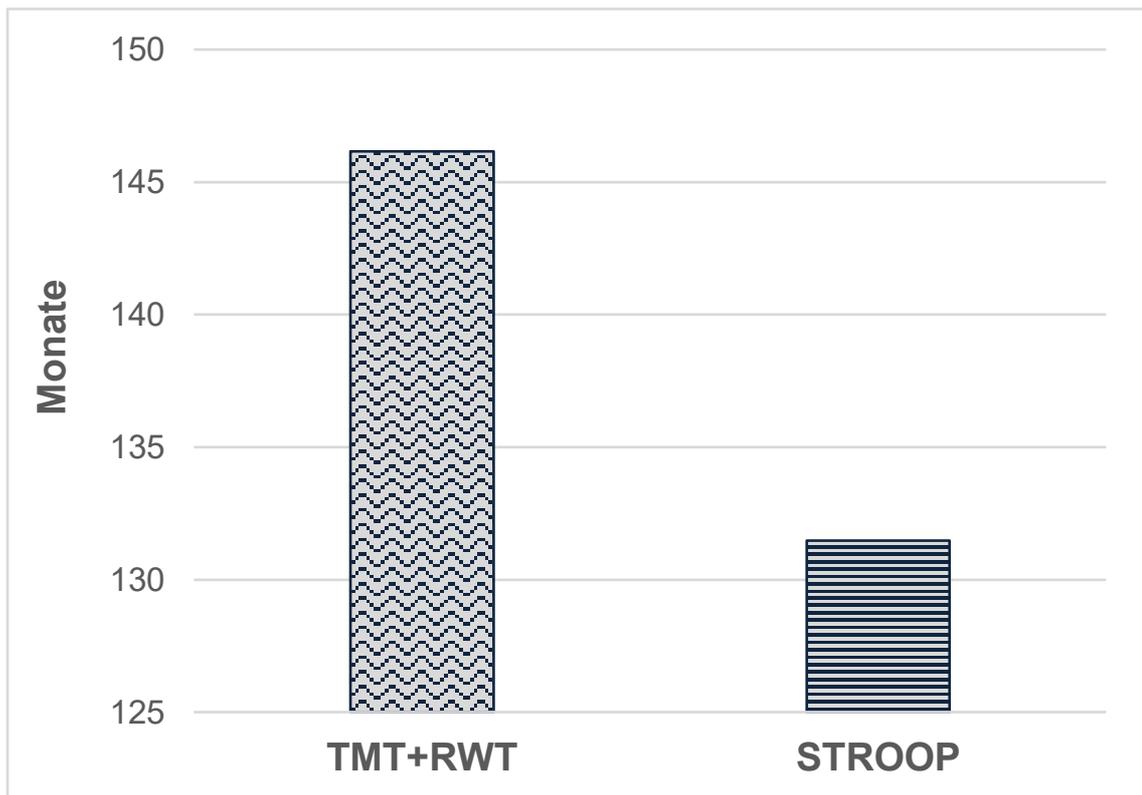


Abbildung 34: Erkrankungsdauer in Monaten bei den neuropsychologischen Tests

3.4 Zusammenfassung

Sehr deutlich wird, dass die motorischen Tests am häufigsten und als erste pathologische Ergebnisse zeigen. Zu den unterschiedlichen Zeitpunkten wird das noch einmal bestätigt, denn die neuropsychologischen Tests zeigen erst nach mehr als 12 Monaten auffällige Werte. Bei den Betrachtungen nach 48 Monaten kristallisiert sich heraus, dass auch der *Digit Symbol Test* ähnlich häufig pathologisch ist wie die motorischen Tests; dies spiegelt sich im Folgenden bei den Korrelationen der Tests (DS+GP) wider.

Die üblichen neuropsychologischen Tests spielen mit 10-20% pathologischer Resultate nach 48 Monaten eine untergeordnete Rolle.

Die Gruppierungen RT+MRAM, CT, DS+GP, TMT+RWT und STROOP lassen sich deutlich herauslösen. Tabelle 3 zeigt zusammenfassend die zueinander konformen Tests und die ihnen zugeordneten kognitiven Funktionen.

Tabelle 3: Konformitäten und Grundlagen

Konforme Tests		Grundlagen
RT bds.	MRAM bds.	Motorik
CT rechts	CT links	Motorik
DS	GPT bds.	Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit, Auge-Hand-Koordination
TMT A/B	FLWF/SKWF	Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit, Exekutivfunktion, Wortflüssigkeit
STROOP 1	STROOP 2	Exekutivfunktion

Durch diese Gruppenbildung war die Betrachtung der demografischen Daten der Patientengruppen einfacher. Auch bei den korrelierten Tests sind die motorischen in allen Untersuchungen am häufigsten vertreten, vor allem die CT ist führend.

Die mittlere Erkrankungsdauer staffelt sich von ca. 85 Monaten bei CT und DS+GP über 98 Monate bei RT+MRAM, STROOP mit 131 Monaten; die längste Erkrankungsdauer weisen Patienten auf, die mit 146 Monaten mittlerer Erkrankungsdauer im TMT+RWT pathologische Testergebnisse bieten.

4 Diskussion

Die HIV-assoziierte Demenz und ihre Vorstufen werden im klinischen Alltag immer relevanter, da die cART die Lebenserwartung von HIV-positiven Patienten deutlich verbessert hat. In der Diagnostik von „HAND“ sind unterschiedliche Testverfahren etabliert. Ganz generell zeigten schon Studien zuvor, dass einzelne Tests für ein Screening auf HAND nicht ausreichend sind, sondern immer mehrere miteinander durchgeführt werden müssen (Do et al. 2018). In der vorliegenden Arbeit wurde darüber hinaus die Konformität unterschiedlicher neuropsychologischer Tests gezeigt. Es bildeten sich fünf verschiedene Gruppen mit konformen Tests, d.h., wenn einer der Tests pathologisch ist, hat der Patient auch Auffälligkeiten im anderen. Die folgenden Konformitäten wurden sichtbar: RT und MRAM; CT rechts und links; DS und GP; TMT und RWT; STROOP.

In Hinblick auf die Stärken und Limitationen der hier vorliegenden Arbeit lassen sich folgende Punkte nennen: Als ein relevanter Vorteil gegenüber anderen Studien ist die große Fallzahl an Patienten aufzuführen, die hier eingeschlossen werden konnte. Durch die Untersuchung von 4431 Patienten gelingt eine breite Streuung der demografischen Daten. Das führt jedoch auch zu einem Nachteil innerhalb der Arbeit: Die Veranschaulichung der demografischen Unterschiede der Patienten in Hinblick auf die fünf konformen Gruppen ist hier nur begrenzt dargestellt. Zudem zeigt sich in Kapitel 2.1, dass die Verteilung bei den Geschlechtern sehr unterschiedlich ausfällt; der Hauptanteil der Studienkohorte besteht aus Männern. In zukünftigen Untersuchungen könnte auf die Exploration der demografischen Unterschiede oder des Geschlechts größeres Gewicht gelegt werden.

Ein Nachteil ist die Länge der gesamten Testbatterie, für diese werden 35 Minuten benötigt. Jedoch ergibt sich durch diese sechs Tests auch eine breite Varianz der abgefragten Bereiche (Motorik, Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit, Auge-Hand-Koordination, Wortflüssigkeit und Exekutivfunktion). Durch die sich ergebenden Konformitäten der Tests könnte sich nun für zukünftige Untersuchungen des jeweiligen Patienten ein deutlich verkürztes Verfahren ergeben, was ein Vorteil wäre.

In Kapitel 3.1 wird der lange Beobachtungszeitraum dieser Studie deutlich: Es können Aussagen zu einem Zeitraum von 12 Monaten, aber auch zu vier Jahren getätigt werden.

Ein wichtiger Punkt ist der Zusammenhang zur antiretroviralen Medikation der Patienten, darauf wurde nicht eingegangen. Es wurde lediglich erwähnt, ob ein Patient eine cART erhält oder nicht. Eine Auflistung der unterschiedlichen Substanzgruppen innerhalb der fünf miteinander konformen Gruppen wäre ein möglicher Ansatzpunkt für zukünftige Untersuchungen. Hieraus könnten sich vor allem für die Beratung der Patienten für eine auf sie zugeschnittene Therapie noch Optionen ergeben.

Eine relevante Limitation dieser Studie ist die Tatsache, dass innerhalb der Arbeit nicht auf mögliche Cofaktoren eingegangen wurde. Somit ist nicht klar, inwiefern diese die Eingliederung eines Patienten in die konformen Gruppen beeinflussen; Hepatitis C ist beispielsweise eine häufige Coinfektion, die ebenfalls neurotrop ist. Zusätzlich spielt im Bereich neurokognitiver Verschlechterung ganz allgemein auch der normale Alterungsprozess eine Rolle. Die Altersverteilung hier umfasst vor allem Patienten mittleren Alters von im Mittel 40 Jahren. Patienten, die bereits sehr jung infiziert wurden und eine deutlich längere Erkrankungsdauer als sechs Jahre aufweisen, fallen aus der vorliegenden Studie heraus.

Moore et al. untersuchten die Kombinationen verschiedener neurokognitiver Tests in Hinblick auf ihre Sensitivität und Spezifität für die Detektion von HAND, speziell der milderer Formen. Dabei ergab sich, dass die sensitivsten Kombinationen die Tests der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit und Wortflüssigkeit bzw. Lerngeschwindigkeit waren (Moore et al. 2012). In der vorliegenden Arbeit spiegelt sich dieser Aspekt darin wider, dass der TMT A und der Regensburger Wortflüssigkeitstest eine Konformität aufweisen (siehe Kapitel 3.2).

Der Zusammenhang zwischen Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit und kognitiver Verschlechterung wurde mittels DS sowie TMT A und B bereits in anderen Studien gezeigt. Fellows et al. nutzten ebenfalls die o.g. Tests, um vor allem Verschlechterungen in der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit nachzuweisen. Dabei postulierten sie, dass auch motorische Auffälligkeiten mit der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit in Zusammenhang stehen (Fellows et al. 2014). Ähnliches wird in den Ergebnissen dieser Arbeit durch die Konformität von DS und GP deutlich. Letzterer testet die Auge/Hand-Koordination wie in Kapitel 2.2.1 erläutert. Durch die Konformität von DS und GP ergibt sich somit ebenfalls eine Verbindung zwischen Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit und Motorik. Diese Kombination wurde auch in einer anderen Studie verwendet, um

eine Zusammenstellung von drei Tests als *Screening*-Instrument zu etablieren (Almeida et al. 2017).

Wie wichtig die Aufdeckung von Verschlechterungen im Bereich der Motorik bei HIV-positiven Patienten ist, zeigten auch Elicer et al: Sie nutzten in ihrer Studie die *HIV Dementia Motor Scale*, um Veränderungen aufzudecken. Dabei hat diese gegenüber den hier benutzten Verfahren CT, MRAM und RT den Vorteil der einfachen Anwendbarkeit, da keine spezielle Ausrüstung benötigt wird. (M Elicer et al. 2018) Dass die elektrophysiologische Messung jedoch einen hohen Stellenwert im Bereich der Aufdeckung von Dysfunktionen hat, wurde bereits in der Beziehung zur *Hamilton Rating Scale for Depression* deutlich. Es wurde gezeigt, dass HIV-assoziierte Depressionen und Veränderungen der psychomotorischen Geschwindigkeit unabhängig voneinander sind (Giesen et al. 2001; Arendt et al. 1990). Zudem wurde deutlich, dass die motorische Testbatterie unabhängig von Alter, Intelligenz oder Dauer der HIV-Erkrankung ist (Giesen et al. 2005). Dabei wurden die motorischen Subtests jedoch nicht untereinander verglichen, wie es in dieser Arbeit geschehen ist. Valcour et al. machten anhand eines Tests, der auch für die Einschätzung des Verlaufs einer Parkinson-Erkrankung eingesetzt wird, deutlich, wie sich die extrapyramidale Motorik HIV-positiver Patienten verschlechtert (Valcour et al. 2008). Dieses Verfahren hat durch Beobachten und Einschätzen jedoch den Nachteil, dass womöglich die Objektivität nicht gewahrt ist, anders als bei den hier genutzten elektrophysiologischen Messungen. Dennoch unterstützt es die in Kapitel 3.1 getätigten Aussagen, dass vor allem die Motorikergebnisse Verschlechterungen erfassen.

Bei HIV-positiven Patienten kann es durch normale Alterungsprozesse oder auch Begleiterkrankungen wie die Alzheimer-Demenz dazu kommen, dass „HAND“ sich vermeintlich verschlechtert (Antinori et al. 2007). Zudem stellt sich die Frage, ob sich ähnliche Konformitäten pathologischer Tests auch bei anderen Erkrankungen finden lassen. Vor allem im Bereich der Haupt-Demenzformen wurden folgende Aussagen getroffen: Ewers et al. untersuchten die Entwicklung von Alzheimer-Demenzen anhand von Biomarkern und neuropsychologischen Tests; vor allem TMT B und der DS-Test sowie die der Wortflüssigkeit waren in Kombination die besten Möglichkeiten, die Entwicklung einer Alzheimer-Demenz bei bereits bestehender kognitiver Verschlechterung zu demaskieren (Ewers et al. 2012). Um die Exekutivfunktionen näher zu betrachten, wurden ebenfalls der DS sowie TMT A/B genutzt. Dabei zeigte sich bei an Alzheimer-Demenz-Erkrankten eine

Konformität dieser Tests, d.h. die Patienten schnitten in den genannten Tests gleichzeitig pathologisch ab (Marshall et al. 2011). In der hier vorliegenden Arbeit besteht eine Konformität von TMT A/B sowie der Wortflüssigkeitstests (siehe Kapitel 3.2), bzw. des DS mit dem *Grooved Pegboard Test*.

Bruun et al. untersuchten die unterschiedlichen diagnostischen Möglichkeiten bei verschiedenen Demenzformen, wobei sich ergab, dass vor allem Patienten mit einer vaskulären Demenz im TMT A und B schlechter abschnitten. Die Wortflüssigkeit wurde mit einem kategorialen Wortflüssigkeitstest geprüft: Da dieser anders als in der vorliegenden Arbeit jedoch nicht mit den TMT kombiniert wurde, lässt sich eine Aussage zu einer möglichen Konformität der Tests nicht treffen (Bruun et al. 2018).

Auch Reul et al. nutzten neben weiteren Testverfahren die RWT und den TMT A und B, um zwischen frontotemporaler und Alzheimer-Demenz unterscheiden zu können. Dabei schnitten beide Patientengruppen zu etwa einem Drittel schlechter in den Wortflüssigkeitstests ab, während sich der TMT A/B vor allem bei an Alzheimer-Demenz erkrankten Patienten als pathologisch erwies (Reul et al. 2017). Dies ließe sich für differentialdiagnostische Überlegungen zur Abgrenzung HIV-assoziiertes Demenz und Demenzen vom Alzheimer-Typ nutzen.

Die frontotemporale Demenz lässt sich schwieriger in Hinblick auf diagnostische Testverfahren einschätzen, da sich häufig ein schlechteres Ergebnis bei Exekutivfunktionen zeigt, das dann mit Verhaltensauffälligkeiten kombiniert ist (Schroeter et al. 2018). Schroeter et al. zeigten, dass hauptsächlich die Tests der Wortflüssigkeit Auffälligkeiten zeigten, STROOP und TMT A/B waren dann zweitrangig. Hierin lässt sich ein Unterschied zu den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit aufzeigen, die Konformitäten, die sich in Kapitel 3.2 ergeben, sind im Bereich der frontotemporalen Demenz nicht ausgeprägt.

Die Kombination von Verschlechterung in Exekutivfunktionen und Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit konnte auch in einer Arbeit von Santiago et al. gezeigt werden: Sie untersuchten das Abschneiden von Patienten mit einem Risiko für vaskuläre Demenzen in unterschiedlichen Testverfahren, wie *Digit Symbol Test*, TMT A/B, *Stroop Colour Test* und Wortflüssigkeitstests. Vor allem die Tests zur Beurteilung der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit und von Exekutivfunktion erwiesen sich gleichzeitig mit einem Wortflüssigkeitstest als auffällig

(Santiago et al. 2015). In dieser Arbeit ist es die Gruppierung von RWT und TMT A/B, sodass eine Parallele sichtbar wird.

In Bezug auf den STROOP zeigten Park et al., dass dieser Test bei der Lewy-Body-Demenz pathologische Ergebnisse aufweist; Patienten mit einer Alzheimer-Demenz hatten bessere Ergebnisse. Bei der Lewy-Body-Demenz sind häufig auch die Exekutivfunktionen betroffen (Park et al. 2011). Bereits vor Auftreten demenzieller Symptome war der STROOP bei Patienten mit subkortikalen vaskulären Veränderungen auffällig (Kramer et al. 2002).

Ein Ausblick auf zukünftige Studien könnte die Untersuchung der Konformitäten aus Kapitel 3.2 in Hinblick auf unterschiedliche medikamentöse Therapien der Patienten sein. Je nachdem, welche antiretrovirale Substanzen genutzt werden, könnte es zukünftig auch möglich sein, unterschiedliche Defizit-Bereiche der Patienten besser anzusprechen und zu vermindern.

Zusammenfassend wurde in dieser Arbeit gezeigt, dass es bei HIV-positiven Patienten unterschiedliche Konformitäten neuropsychologischer Tests gibt. Diese Gruppierungen beziehen sich nicht wie ursprünglich gedacht nur auf jeweils einen Bereich, sondern decken meist zwei ab, wie zum Beispiel Exekutivfunktion und Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit.

Die Konformitäten eröffnen vor allem differenzierte diagnostische Möglichkeiten, da nach der Literatur Patienten mit anderen Demenzformen unterschiedliche Testkonformitäten aufweisen. Das ist insbesondere im Hinblick auf die weltweit alternde HIV-Kohorte von Bedeutung, die in steigendem Maße differential-diagnostische Überlegungen erforderlich machen wird.

5 Literaturverzeichnis

- Almeida, Sérgio Monteiro de; Kamat, Rujvi; Cherner, Mariana; Umlauf, Anya; Ribeiro, Clea E.; Pereira, Ana Paula de et al. (2017): Improving Detection of HIV-Associated Cognitive Impairment: Comparison of the International HIV Dementia Scale and a Brief Screening Battery. In: *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)* 74 (3), S. 332–338. DOI: 10.1097/QAI.0000000000001224.
- Antinori, A.; Arendt, G.; Becker, J. T.; Brew, B. J.; Byrd, D. A.; Cherner, M. et al. (2007): Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders. In: *Neurology* 69 (18), S. 1789–1799. DOI: 10.1212/01.WNL.0000287431.88658.8b.
- Arendt, G.; Hefter, H.; Elsing, C.; Strohmeyer, G.; Freund, H.-J. (1990): Motor dysfunction in HIV-infected patients without clinically detectable central-nervous deficit. In: *J Neurol* 237 (6), S. 362–368. DOI: 10.1007/BF00315660.
- 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* 220 (4599), S. 868–871. DOI: 10.1126/science.6189183.
- Bonnet, Fabrice; Amieva, Hélène; Marquant, Fabienne; Bernard, Charlotte; Bruyand, Mathias; Dauchy, Frédéric-Antoine et al. (2013): Cognitive disorders in HIV-infected patients: are they HIV-related? In: *AIDS* 27 (3). Online verfügbar unter http://journals.lww.com/aidsonline/Fulltext/2013/01280/Cognitive_disorders_in_HIV_infected_patients___are.9.aspx.
- Bruun, Marie; Rhodius-Meester, Hanneke F. M.; Koikkalainen, Juha; Baroni, Marta; Le Gjerum; Lemstra, Afina W. et al. (2018): Evaluating combinations of diagnostic tests to discriminate different dementia types. In: *Alzheimer's & dementia (Amsterdam, Netherlands)* 10, S. 509–518. DOI: 10.1016/j.dadm.2018.07.003.
- Chalermchai, Thep; Valcour, Victor; Sithinamsuwan, Pasiri; Pinyakorn, Suteeraporn; Clifford, David; Paul, Robert H. et al. (2013): Trail Making Test A improves performance characteristics of the International HIV Dementia Scale to identify symptomatic HAND. In: *Journal of NeuroVirology* 19 (2), S. 137–143. DOI: 10.1007/s13365-013-0151-4.

- Clavel, Francois; Guyader, Mireille; Guetard, Denise; Salle, Mireille; Montagnier, Luc; Alizon, Marc (1986): Molecular cloning and polymorphism of the human immune deficiency virus type 2. In: *Nature* 324 (6098), S. 691–695. DOI: 10.1038/324691a0.
- Darai, Gholamreza; Handermann, Michaela; Sonntag, Hans-Günther (2012): Lexikon der Infektionskrankheiten des Menschen. Dordrecht: Springer. Online verfügbar unter <http://gbv.ebib.com/patron/FullRecord.aspx?p=884885>.
- Do, Tanya C.; Kerr, Stephen J.; Avihingsanon, Anchalee; Suksawek, Saowaluk; Klungkang, Supalak; Changam, Taweesak et al. (2018): HIV-associated cognitive performance and psychomotor impairment in a Thai cohort on long-term cART. In: *Journal of virus eradication* 4 (1), S. 41–47.
- Ewers, Michael; Walsh, Cathal; Trojanowski, John Q.; Shaw, Leslie M.; Petersen, Ronald C.; Jack, Clifford R. et al. (2012): Prediction of conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease dementia based upon biomarkers and neuropsychological test performance. In: *Neurobiology of aging* 33 (7), S. 1203–1214. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2010.10.019.
- Fellows, Robert P.; Byrd, Desiree A.; Morgello, Susan (2014): Effects of information processing speed on learning, memory, and executive functioning in people living with HIV/AIDS. In: *Journal of clinical and experimental neuropsychology* 36 (8), S. 806–817. DOI: 10.1080/13803395.2014.943696.
- Foca, E.; Magro, P.; Motta, D.; Compostella, S.; Casari, S.; Bonito, A. et al. (2016): Screening for Neurocognitive Impairment in HIV-Infected Individuals at First Contact after HIV Diagnosis: The Experience of a Large Clinical Center in Northern Italy. In: *International journal of molecular sciences* 17 (4). DOI: 10.3390/ijms17040434.
- Giesen, H. J. von; Bäcker, R.; Hefter, H.; Arendt, G. (2001): Depression does not influence basal ganglia-mediated psychomotor speed in HIV-1 infection. In: *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences* 13 (1), S. 88–94. DOI: 10.1176/jnp.13.1.88.
- Giesen, Hans-Jürgen von; Haslinger, Bernhard A.; Rohe, Simone; Köller, Hubertus; Arendt, Gabriele (2005): HIV Dementia Scale and psychomotor slowing--the best methods in screening for neuro-AIDS. In: *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences* 17 (2), S. 185–191. DOI: 10.1176/jnp.17.2.185.

- Heaton, Rk; Clifford, Db; Franklin; Woods, Sp; Ake, C.; Vaida, F. et al. (2010): HIV-associated neurocognitive disorders persist in the era of potent antiretroviral therapy: CHARTER Study. In: *Neurology* 75 (23), S. 2087–2096. DOI: 10.1212/WNL.0b013e318200d727.
- Heaton, Robert K.; Franklin, Donald R.; Ellis, Ronald J.; McCutchan, J. Allen; Letendre, Scott L.; LeBlanc, Shannon et al. (2011): HIV-associated neurocognitive disorders before and during the era of combination antiretroviral therapy. Differences in rates, nature, and predictors. In: *J. Neurovirol.* 17 (1), S. 3–16. DOI: 10.1007/s13365-010-0006-1.
- Kamminga, Jody; Cysique, Lucette A.; Lu, Grace; Batchelor, Jennifer; Brew, Bruce J. (2013): Validity of cognitive screens for HIV-associated neurocognitive disorder: a systematic review and an informed screen selection guide. In: *Current HIV/AIDS reports* 10 (4), S. 342–355. DOI: 10.1007/s11904-013-0176-6.
- Kramer, J. H.; Reed, B. R.; Mungas, D.; Weiner, M. W.; Chui, H. C. (2002): Executive dysfunction in subcortical ischaemic vascular disease. In: *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 72 (2), S. 217–220.
- Llinas-Regla, Jordi; Vilalta-Franch, Joan; Lopez-Pousa, Secundino; Calvo-Perxas, Laia; Torrents Rodas, David; Garre-Olmo, Josep (2015): The Trail Making Test: Association With Other Neuropsychological Measures and Normative Values for Adults Aged 55 Years and Older From a Spanish-Speaking Population-Based Sample. In: *Assessment*. DOI: 10.1177/1073191115602552.
- M Elicer, Isabel; Byrd, Desiree; Clark, Uraina S.; Morgello, Susan; Robinson-Papp, Jessica (2018): Motor function declines over time in human immunodeficiency virus and is associated with cerebrovascular disease, while HIV-associated neurocognitive disorder remains stable. In: *Journal of NeuroVirology* 24 (4), S. 514–522. DOI: 10.1007/s13365-018-0640-6.
- Marshall, Gad A.; Rentz, Dorene M.; Frey, Meghan T.; Locascio, Joseph J.; Johnson, Keith A.; Sperling, Reisa A. (2011): Executive function and instrumental activities of daily living in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. In: *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association* 7 (3), S. 300–308. DOI: 10.1016/j.jalz.2010.04.005.

- McArthur, Justin C. (2004): HIV dementia: an evolving disease. In: *Molecular Markers and Mechanisms of HIV-Induced Nervous System Disease* 157 (1–2), S. 3–10. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2004.08.042.
- Moore, David J.; Roediger, Mollie J. P.; Eberly, Lynn E.; Blackstone, Kaitlin; Hale, Braden; Weintrob, Amy et al. (2012): Identification of an abbreviated test battery for detection of HIV-associated neurocognitive impairment in an early-managed HIV-infected cohort. In: *PloS one* 7 (11), S. e47310. DOI: 10.1371/journal.pone.0047310.
- Nath, Avindra; Schiess, Noline; Venkatesan, Arun; Rumbaugh, Jeffrey; Sacktor, Ned; McArthur, Justin (2008): Evolution of HIV dementia with HIV infection. In: *International Review of Psychiatry* 20 (1), S. 25–31. DOI: 10.1080/09540260701861930.
- Park, Kyung Won; Kim, Hyun Sook; Cheon, Sang-Myung; Cha, Jae-Kwan; Kim, Sang-Ho; Kim, Jae Woo (2011): Dementia with Lewy Bodies versus Alzheimer's Disease and Parkinson's Disease Dementia: A Comparison of Cognitive Profiles. In: *Journal of clinical neurology (Seoul, Korea)* 7 (1), S. 19–24. DOI: 10.3988/jcn.2011.7.1.19.
- Post, Mj; Tate, Lg; Quencer, Rm; Hensley, Gt; Berger; Sheremata, Wa; Maul, G. (1988): CT, MR, and pathology in HIV encephalitis and meningitis. In: *American Journal of Roentgenology* 151 (2), S. 373–380. DOI: 10.2214/ajr.151.2.373.
- Price, Richard W. (1996): Neurological complications of HIV infection. In: *The Lancet* 348 (9025), S. 445–452. DOI: 10.1016/S0140-6736(95)11035-6.
- Reul, Sophia; Lohmann, Hubertus; Wiendl, Heinz; Duning, Thomas; Johnen, Andreas (2017): Can cognitive assessment really discriminate early stages of Alzheimer's and behavioural variant frontotemporal dementia at initial clinical presentation? In: *Alzheimer's research & therapy* 9 (1), S. 61. DOI: 10.1186/s13195-017-0287-1.
- Robertson, Kevin R.; Smurzynski, Marlene; Parsons, Thomas D.; Wu, Kunling; Bosch, Ronald J.; Wu, Julia et al. (2007): The prevalence and incidence of neurocognitive impairment in the HAART era. In: *AIDS* 21 (14). Online verfügbar unter http://journals.lww.com/aidsonline/Fulltext/2007/09120/The_prevalence_and_incidence_of_neurocognitive.11.aspx.

- Rosano, Caterina; Perera, Subashan; Inzitari, Marco; Newman, Anne B.; Longstreth, William T.; Studenski, Stephanie (2016): Digit Symbol Substitution test and future clinical and subclinical disorders of cognition, mobility and mood in older adults. In: *Age and ageing* 45 (5), S. 688–695. DOI: 10.1093/ageing/afw116.
- Sacktor, Ned; Skolasky, Richard L.; Seaberg, Eric; Munro, Cynthia; Becker, James T.; Martin, Eileen et al. (2016): Prevalence of HIV-associated neurocognitive disorders in the Multicenter AIDS Cohort Study. In: *Neurology* 86 (4), S. 334–340. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002277.
- Santiago, Calvin; Herrmann, Nathan; Swardfager, Walter; Saleem, Mahwesh; Oh, Paul I.; Black, Sandra E.; Lanctôt, Krista L. (2015): White Matter Microstructural Integrity Is Associated with Executive Function and Processing Speed in Older Adults with Coronary Artery Disease. In: *The American journal of geriatric psychiatry : official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry* 23 (7), S. 754–763. DOI: 10.1016/j.jagp.2014.09.008.
- Schroeter, Matthias L.; Pawelke, Sarah; Bisenius, Sandrine; Kynast, Jana; Schuemberg, Katharina; Polyakova, Maryna et al. (2018): A Modified Reading the Mind in the Eyes Test Predicts Behavioral Variant Frontotemporal Dementia Better Than Executive Function Tests. In: *Frontiers in aging neuroscience* 10, S. 11. DOI: 10.3389/fnagi.2018.00011.
- Simioni, Samanta; Cavassini, Matthias; Annoni, Jean-Marie; Rimbault Abraham, Aline; Bourquin, Isabelle; Schiffer, Véronique et al. (2010): Cognitive dysfunction in HIV patients despite long-standing suppression of viremia. In: *AIDS* 24 (9). Online verfügbar unter http://journals.lww.com/aidsonline/Full-text/2010/06010/Cognitive_dysfunction_in_HIV_patients_despite.2.aspx.
- Valcour, Victor; Watters, Michael R.; Williams, Andrew E.; Sacktor, Ned; McMurtray, Aaron; Shikuma, Cecilia (2008): Aging exacerbates extrapyramidal motor signs in the era of highly active antiretroviral therapy. In: *Journal of NeuroVirology* 14 (5), S. 362–367. DOI: 10.1080/13550280802216494.
- Woods, Steven Paul; Moore, David J.; Weber, Erica; Grant, Igor (2009): Cognitive neuropsychology of HIV-associated neurocognitive disorders. In: *Neuropsychology review* 19 (2), S. 152–168. DOI: 10.1007/s11065-009-9102-5.

6 Anhang

Die folgende Tabelle 4 ist die Grundlage für die Abbildung 1 in Kapitel 2.1.

Tabelle 4: Geschlechterverteilung Gesamtkohorte

Gesamt	4431
Männlich	3620
Weiblich	811

Tabelle 5 liefert die Werte für Abbildung 2 in Kapitel 2.1.

Tabelle 5: Durchschnittliche Dauer der HIV-Erkrankung in Monaten

	Mittelwert	SD
Gesamt	82,1	63,7
Männlich	83,49	64,1
Weiblich	72,34	60,0

Die Abbildung 3 aus Kapitel 2.1 begründet sich auf Tabelle 6.

Tabelle 6: Risikogruppen

	Gesamt		Männlich		Weiblich	
	n	%	n	%	n	%
Homosexuell	2867	64,7	2866	79,2	1	0,2
Heterosexuell	945	21,3	278	7,7	667	82,3
Bisexuell	334	7,5	332	9,2	2	0,2
Drogenabhängig	206	4,6	83	2,3	123	15,2
Hämophil	69	1,6	54	1,5	15	1,8
Andere	10	0,2	7	0,2	3	0,4

Tabelle 7 dient als Grundlage für Abbildung 4 in Kapitel 2.1.

Tabelle 7: CDC-Stadien

	Gesamt		Männlich		Weiblich	
	n	%	n	%	n	%
Frühstadien (A1 + 2, B1 + 2)	1487	33,6	1195	33,0	292	36,0
Spätstadien (A3, B3, C1–3)	2944	66,4	2425	67,0	519	64,0

Die folgende Tabelle 8 beinhaltet die Werte für Abbildung 5 in Kapitel 2.1.

Tabelle 8: CD4+-Zellzahlen

Zellen/ μ l	Gesamt		Männlich		Weiblich	
	n	%	n	%	n	%
<200	1039	23,4	840	23,2	199	24,5
200-499	1871	42,2	1499	41,4	372	45,9
\geq 500	1521	34,4	1281	35,4	240	29,6

Tabelle 9 liefert die Werte für Abbildung 6 in Kapitel 2.1.

Tabelle 9: Viruslast HIV-RNA

Kopien/ml	Gesamt		Männlich		Weiblich	
	n	%	n	%	n	%
<50	2552	57,6	2125	58,7	427	52,6
50-500	386	8,7	300	8,3	86	10,6
>500-10000	719	16,2	565	15,6	154	19,0
>10000	774	17,4	630	17,4	144	17,7

Abbildung 7 aus Kapitel 2.1 ist aus Tabelle 10 generiert.

Tabelle 10: Therapiestatus

	Gesamt		Männlich		Weiblich	
	n	%	n	%	n	%
In Therapie	3631	82,0	2925	80,8	706	87,1
Ohne Therapie	800	18,0	695	19,2	105	12,9

Die nachfolgende Tabelle 11 beinhaltet die Werte für Abbildung 8 in Kapitel 3.1.

Tabelle 11: Kumulierte Häufigkeiten pathologischer Tests in %

Test	Häufigkeit
RT rechts	30,5
RT links	27,9
CT rechts	49,3
CT links	52,3
MRAM rechts	37,5
MRAM links	50,3
DS	5,3
GP dominante Hand	7,1
GP nicht dominante Hand	3,4
TMT A	3,4
TMT B	3,0
FLWF	9,5
SKWF	6,2
STROOP 1	3,6
STROOP 2	3,6

Tabelle 12, Tabelle 13, Tabelle 14, Tabelle 15, Tabelle 16, Tabelle 17, Tabelle 18, Tabelle 19 dienen als Grundlage für die Abbildung 9 sowie Abbildung 13 in Kapitel 3.1.

Tabelle 12: RT rechts

Monat	Häufigkeit	Prozente	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
0	8	0,2	0,8	0,8
1	28	0,9	2,8	3,6
2	25	0,8	2,5	6,1
3	24	0,7	2,4	8,6
4	17	0,5	1,7	10,3
5	13	0,4	1,3	11,6
6	13	0,4	1,3	12,9
7	16	0,5	1,6	14,5
8	16	0,5	1,6	16,1
9	16	0,5	1,6	17,7
10	12	0,4	1,2	18,9
11	8	0,2	0,8	19,7
12	9	0,3	0,9	20,6
13	8	0,2	0,8	21,4
14	10	0,3	1,0	22,4
15	8	0,2	0,8	23,2
16	6	0,2	0,6	23,8
17	6	0,2	0,6	24,4
18	7	0,2	0,7	25,2
19	10	0,3	1,0	26,2
20	5	0,2	0,5	26,7
21	9	0,3	0,9	27,6
22	6	0,2	0,6	28,2
23	5	0,2	0,5	28,7
24	11	0,3	1,1	29,8
25	9	0,3	0,9	30,7
26	9	0,3	0,9	31,6
27	4	0,1	0,4	32,0
28	5	0,2	0,5	32,5
29	7	0,2	0,7	33,2
30	9	0,3	0,9	34,1
31	11	0,3	1,1	35,2
32	5	0,2	0,5	35,7
33	8	0,2	0,8	36,5
34	10	0,3	1,0	37,5
35	9	0,3	0,9	38,4
36	9	0,3	0,9	39,3
37	7	0,2	0,7	40,0
38	7	0,2	0,7	40,7
39	5	0,2	0,5	41,2
40	6	0,2	0,6	41,9
41	1	0,0	0,1	42,0
42	5	0,2	0,5	42,5
43	8	0,2	0,8	43,3
44	5	0,2	0,5	43,8
45	9	0,3	0,9	44,7
46	5	0,2	0,5	45,2
47	3	0,1	0,3	45,5
48	7	0,2	0,7	46,2

Tabelle 13: RT links

Monat	Häufigkeit	Prozente	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
0	14	0,4	1,5	1,5
1	27	0,8	3,0	4,5
2	29	0,9	3,2	7,7
3	20	0,6	2,2	9,9
4	13	0,4	1,4	11,3
5	13	0,4	1,4	12,7
6	9	0,3	1,0	13,7
7	15	0,5	1,6	15,4
8	13	0,4	1,4	16,8
9	13	0,4	1,4	18,2
10	11	0,3	1,2	19,4
11	4	0,1	0,4	19,8
12	10	0,3	1,1	20,9
13	10	0,3	1,1	22,0
14	10	0,3	1,1	23,1
15	11	0,3	1,2	24,3
16	4	0,1	0,4	24,8
17	5	0,2	0,5	25,3
18	5	0,2	0,5	25,9
19	6	0,2	0,7	26,5
20	3	0,1	0,3	26,9
21	3	0,1	0,3	27,2
22	4	0,1	0,4	27,6
23	8	0,2	0,9	28,5
24	8	0,2	0,9	29,4
25	6	0,2	0,7	30,0
26	6	0,2	0,7	30,7
27	5	0,2	0,5	31,3
28	6	0,2	0,7	31,9
29	9	0,3	1,0	32,9
30	4	0,1	0,4	33,3
31	10	0,3	1,1	34,4
32	7	0,2	0,8	35,2
33	8	0,2	0,9	36,1
34	11	0,3	1,2	37,3
35	6	0,2	0,7	37,9
36	8	0,2	0,9	38,8
37	4	0,1	0,4	39,3
38	8	0,2	0,9	40,1
39	7	0,2	0,8	40,9
40	7	0,2	0,8	41,7
41	4	0,1	0,4	42,1
42	4	0,1	0,4	42,5
43	2	0,1	0,2	42,8
44	9	0,3	1,0	43,8
45	8	0,2	0,9	44,6
46	3	0,1	0,3	45,0
47	4	0,1	0,4	45,4
48	4	0,1	0,4	45,8

Tabelle 14: CT rechts

Monat	Häufigkeit	Prozente	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
0	30	0,9	1,9	1,9
1	84	2,6	5,2	7,1
2	71	2,2	4,4	11,5
3	35	1,1	2,2	13,7
4	32	1,0	2,0	15,7
5	31	1,0	1,9	17,6
6	26	0,8	1,6	19,2
7	29	0,9	1,8	21,0
8	25	0,8	1,6	22,5
9	21	0,6	1,3	23,9
10	21	0,6	1,3	25,2
11	18	0,6	1,1	26,3
12	15	0,5	0,9	27,2
13	15	0,5	0,9	28,1
14	14	0,4	0,9	29,0
15	21	0,6	1,3	30,3
16	14	0,4	0,9	31,2
17	12	0,4	0,7	31,9
18	12	0,4	0,7	32,7
19	16	0,5	1,0	33,7
20	8	0,2	0,5	34,2
21	8	0,2	0,5	34,7
22	15	0,5	0,9	35,6
23	8	0,2	0,5	36,1
24	18	0,6	1,1	37,2
25	11	0,3	0,7	37,9
26	15	0,5	0,9	38,8
27	5	0,2	0,3	39,1
28	10	0,3	0,6	39,8
29	9	0,3	0,6	40,3
30	17	0,5	1,1	41,4
31	12	0,4	0,7	42,1
32	10	0,3	0,6	42,7
33	12	0,4	0,7	43,5
34	16	0,5	1,0	44,5
35	9	0,3	0,6	45,0
36	12	0,4	0,7	45,8
37	13	0,4	0,8	46,6
38	12	0,4	0,7	47,3
39	9	0,3	0,6	47,9
40	7	0,2	0,4	48,3
41	6	0,2	0,4	48,7
42	7	0,2	0,4	49,1
43	10	0,3	0,6	49,8
44	16	0,5	1,0	50,7
45	7	0,2	0,4	51,2
46	7	0,2	0,4	51,6
47	10	0,3	0,6	52,2
48	12	0,4	0,7	53,0

Tabelle 15: CT links

Monat	Häufigkeit	Prozente	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
0	30	0,9	1,8	1,8
1	94	2,9	5,5	7,3
2	63	1,9	3,7	11,0
3	47	1,4	2,8	13,7
4	39	1,2	2,3	16,0
5	33	1,0	1,9	17,9
6	22	0,7	1,3	19,2
7	27	0,8	1,6	20,8
8	24	0,7	1,4	22,2
9	19	0,6	1,1	23,3
10	19	0,6	1,1	24,4
11	19	0,6	1,1	25,6
12	19	0,6	1,1	26,7
13	18	0,6	1,1	27,7
14	16	0,5	0,9	28,7
15	14	0,4	0,8	29,5
16	15	0,5	0,9	30,4
17	14	0,4	0,8	31,2
18	12	0,4	0,7	31,9
19	17	0,5	1,0	32,9
20	11	0,3	0,6	33,5
21	10	0,3	0,6	34,1
22	14	0,4	0,8	34,9
23	8	0,2	0,5	35,4
24	22	0,7	1,3	36,7
25	13	0,4	0,8	37,5
26	18	0,6	1,1	38,5
27	12	0,4	0,7	39,2
28	6	0,2	0,4	39,6
29	9	0,3	0,5	40,1
30	17	0,5	1,0	41,1
31	16	0,5	0,9	42,0
32	9	0,3	0,5	42,6
33	17	0,5	1,0	43,6
34	13	0,4	0,8	44,3
35	15	0,5	0,9	45,2
36	10	0,3	0,6	45,8
37	12	0,4	0,7	46,5
38	11	0,3	0,6	47,1
39	9	0,3	0,5	47,7
40	7	0,2	0,4	48,1
41	6	0,2	0,4	48,4
42	9	0,3	0,5	48,9
43	12	0,4	0,7	49,6
44	15	0,5	0,9	50,5
45	7	0,2	0,4	50,9
46	12	0,4	0,7	51,6
47	9	0,3	0,5	52,2
48	8	0,2	0,5	52,6

Tabelle 16: MRAM rechts

Monat	Häufigkeit	Prozente	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
0	16	0,5	1,3	1,3
1	38	1,2	3,1	4,4
2	27	0,8	2,2	6,6
3	26	0,8	2,1	8,7
4	22	0,7	1,8	10,5
5	11	0,3	0,9	11,4
6	16	0,5	1,3	12,7
7	15	0,5	1,2	14,0
8	18	0,6	1,5	15,4
9	19	0,6	1,6	17,0
10	12	0,4	1,0	18,0
11	15	0,5	1,2	19,2
12	12	0,4	1,0	20,2
13	10	0,3	0,8	21,0
14	11	0,3	0,9	21,9
15	9	0,3	0,7	22,6
16	8	0,2	0,7	23,3
17	9	0,3	0,7	24,0
18	15	0,5	1,2	25,2
19	6	0,2	0,5	25,7
20	11	0,3	0,9	26,6
21	7	0,2	0,6	27,2
22	6	0,2	0,5	27,7
23	8	0,2	0,7	28,3
24	9	0,3	0,7	29,1
25	6	0,2	0,5	29,6
26	9	0,3	0,7	30,3
27	8	0,2	0,7	30,9
28	4	0,1	0,3	31,3
29	8	0,2	0,7	31,9
30	10	0,3	0,8	32,7
31	13	0,4	1,1	33,8
32	10	0,3	0,8	34,6
33	4	0,1	0,3	34,9
34	12	0,4	1,0	35,9
35	13	0,4	1,1	37,0
36	11	0,3	0,9	37,9
37	5	0,2	0,4	38,3
38	7	0,2	0,6	38,9
39	7	0,2	0,6	39,4
40	8	0,2	0,7	40,1
41	6	0,2	0,5	40,6
42	8	0,2	0,7	41,2
43	8	0,2	0,7	41,9
44	3	0,1	0,2	42,1
45	6	0,2	0,5	42,6
46	8	0,2	0,7	43,3
47	9	0,3	0,7	44,0
48	6	0,2	0,5	44,5

Tabelle 17: MRAM links

Monat	Häufigkeit	Prozente	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
0	22	0,7	1,3	1,3
1	80	2,5	4,9	6,2
2	65	2,0	4,0	10,2
3	41	1,3	2,5	12,7
4	30	0,9	1,8	14,5
5	21	0,6	1,3	15,8
6	25	0,8	1,5	17,3
7	23	0,7	1,4	18,7
8	22	0,7	1,3	20,1
9	27	0,8	1,6	21,7
10	21	0,6	1,3	23,0
11	17	0,5	1,0	24,0
12	11	0,3	0,7	24,7
13	15	0,5	0,9	25,6
14	15	0,5	0,9	26,5
15	12	0,4	0,7	27,3
16	15	0,5	0,9	28,2
17	16	0,5	1,0	29,1
18	19	0,6	1,2	30,3
19	11	0,3	0,7	31,0
20	14	0,4	0,9	31,8
21	14	0,4	0,9	32,7
22	7	0,2	0,4	33,1
23	12	0,4	0,7	33,8
24	12	0,4	0,7	34,6
25	11	0,3	0,7	35,2
26	12	0,4	0,7	36,0
27	8	0,2	0,5	36,5
28	6	0,2	0,4	36,8
29	13	0,4	0,8	37,6
30	11	0,3	0,7	38,3
31	14	0,4	0,9	39,1
32	10	0,3	0,6	39,8
33	11	0,3	0,7	40,4
34	7	0,2	0,4	40,9
35	14	0,4	0,9	41,7
36	17	0,5	1,0	42,7
37	11	0,3	0,7	43,4
38	11	0,3	0,7	44,1
39	11	0,3	0,7	44,8
40	12	0,4	0,7	45,5
41	8	0,2	0,5	46,0
42	9	0,3	0,5	46,5
43	7	0,2	0,4	47,0
44	8	0,2	0,5	47,4
45	7	0,2	0,4	47,9
46	11	0,3	0,7	48,5
47	8	0,2	0,5	49,0
48	15	0,5	0,9	49,9

Tabelle 18: GP dominante Hand

Monat	Häufigkeit	Prozente	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
0	1	0,0	0,4	0,4
1	3	0,1	1,3	1,7
2	3	0,1	1,3	3,0
3	8	0,2	3,4	6,4
4	1	0,0	0,4	6,9
5	3	0,1	1,3	8,2
6	5	0,2	2,1	10,3
7	3	0,1	1,3	11,6
8	5	0,2	2,1	13,7
9	4	0,1	1,7	15,5
10	1	0,0	0,4	15,9
11	4	0,1	1,7	17,6
12	1	0,0	0,4	18,0
13	1	0,0	0,4	18,5
14	0	0,0	0,0	18,5
15	1	0,0	0,4	18,9
16	2	0,1	0,9	19,7
17	1	0,0	0,4	20,2
18	3	0,1	1,3	21,5
19	2	0,1	0,9	22,3
20	0	0,0	0,0	22,3
21	0	0,0	0,0	22,3
22	3	0,1	1,3	23,6
23	0	0,0	0,0	23,6
24	2	0,1	0,9	24,5
25	2	0,1	0,9	25,3
26	2	0,1	0,9	26,2
27	2	0,1	0,9	27,0
28	1	0,0	0,4	27,5
29	2	0,1	0,9	28,3
30	3	0,1	1,3	29,6
31	2	0,1	0,9	30,5
32	0	0,0	0,0	30,5
33	0	0,0	0,0	30,5
34	3	0,1	1,3	31,8
35	2	0,1	0,9	32,6
36	1	0,0	0,4	33,0
37	0	0,0	0,0	33,0
38	1	0,0	0,4	33,5
39	4	0,1	1,7	35,2
40	3	0,1	1,3	36,5
41	3	0,1	1,3	37,8
42	1	0,0	0,4	38,2
43	2	0,1	0,9	39,1
44	0	0,0	0,0	39,1
45	3	0,1	1,3	40,3
46	0	0,0	0,0	40,3
47	0	0,0	0,0	40,3
48	3	0,1	1,3	41,6

Tabelle 19: GP nicht dominante Hand

Monat	Häufigkeit	Prozente	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
0	0	0,0	0,0	0,0
1	3	0,1	2,7	2,7
2	2	0,1	1,8	4,5
3	4	0,1	3,6	8,0
4	0	0,0	0,0	8,0
5	2	0,1	1,8	9,8
6	2	0,1	1,8	11,6
7	0	0,0	0,0	11,6
8	2	0,1	1,8	13,4
9	2	0,1	1,8	15,2
10	0	0,0	0,0	15,2
11	2	0,1	1,8	17,0
12	0	0,0	0,0	17,0
13	1	0,0	0,9	17,9
14	2	0,1	1,8	19,6
15	0	0,0	0,0	19,6
16	0	0,0	0,0	19,6
17	0	0,0	0,0	19,6
18	1	0,0	0,9	20,5
19	1	0,0	0,9	21,4
20	0	0,0	0,0	21,4
21	0	0,0	0,0	21,4
22	0	0,0	0,0	21,4
23	0	0,0	0,0	21,4
24	1	0,0	0,9	22,3
25	2	0,1	1,8	24,1
26	0	0,0	0,0	24,1
27	1	0,0	0,9	25,0
28	0	0,0	0,0	25,0
29	1	0,0	0,9	25,9
30	1	0,0	0,9	26,8
31	1	0,0	0,9	27,7
32	0	0,0	0,0	27,7
33	0	0,0	0,0	27,7
34	1	0,0	0,9	28,6
35	1	0,0	0,9	29,5
36	0	0,0	0,0	29,5
37	0	0,0	0,0	29,5
38	0	0,0	0,0	29,5
39	0	0,0	0,0	29,5
40	0	0,0	0,0	29,5
41	0	0,0	0,0	29,5
42	0	0,0	0,0	29,5
43	1	0,0	0,9	30,4
44	0	0,0	0,0	30,4
45	2	0,1	1,8	32,1
46	0	0,0	0,0	32,1
47	0	0,0	0,0	32,1
48	1	0,0	0,9	33,0

Für die Abbildung 10 und die Abbildung 14 aus Kapitel 3.1 können die Daten aus Tabelle 20 und Tabelle 21 entnommen werden.

Tabelle 20: DS

Monat	Häufigkeit	Prozente	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
0	1	0,0	0,6	0,6
1	5	0,2	2,9	3,5
2	2	0,1	1,2	4,6
3	6	0,2	3,5	8,1
4	3	0,1	1,7	9,8
5	0	0,0	0,0	9,8
6	6	0,2	3,5	13,3
7	2	0,1	1,2	14,5
8	2	0,1	1,2	15,6
9	6	0,2	3,5	19,1
10	0	0,0	0,0	19,1
11	1	0,0	0,6	19,7
12	2	0,1	1,2	20,8
13	1	0,0	0,6	21,4
14	1	0,0	0,6	22,0
15	4	0,1	2,3	24,3
16	1	0,0	0,6	24,9
17	0	0,0	0,0	24,9
18	0	0,0	0,0	24,9
19	1	0,0	0,6	25,4
20	0	0,0	0,0	25,4
21	2	0,1	1,2	26,6
22	2	0,1	1,2	27,7
23	1	0,0	0,6	28,3
24	3	0,1	1,7	30,1
25	2	0,1	1,2	31,2
26	0	0,0	0,0	31,2
27	0	0,0	0,0	31,2
28	1	0,0	0,6	31,8
29	0	0,0	0,0	31,8
30	5	0,2	2,9	34,7
31	1	0,0	0,6	35,3
32	2	0,1	1,2	36,4
33	0	0,0	0,0	36,4
34	1	0,0	0,6	37,0
35	1	0,0	0,6	37,6
36	1	0,0	0,6	38,2
37	0	0,0	0,0	38,2
38	0	0,0	0,0	38,2
39	4	0,1	2,3	40,5
40	1	0,0	0,6	41,0
41	1	0,0	0,6	41,6
42	1	0,0	0,6	42,2
43	3	0,1	1,7	43,9
44	0	0,0	0,0	43,9
45	2	0,1	1,2	45,1
46	0	0,0	0,0	45,1
47	1	0,0	0,6	45,7
48	1	0,0	0,6	46,2

Tabelle 21: TMT A

Monat	Häufigkeit	Prozente	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
0	0	0,0	0,0	0,0
1	0	0,0	0,0	0,0
2	0	0,0	0,0	0,0
3	0	0,0	0,0	0,0
4	0	0,0	0,0	0,0
5	0	0,0	0,0	0,0
6	0	0,0	0,0	0,0
7	0	0,0	0,0	0,0
8	0	0,0	0,0	0,0
9	0	0,0	0,0	0,0
10	0	0,0	0,0	0,0
11	0	0,0	0,0	0,0
12	0	0,0	0,0	0,0
13	1	0,0	0,9	0,9
14	0	0,0	0,0	0,9
15	0	0,0	0,0	0,9
16	0	0,0	0,0	0,9
17	0	0,0	0,0	0,9
18	0	0,0	0,0	0,9
19	0	0,0	0,0	0,9
20	0	0,0	0,0	0,9
21	0	0,0	0,0	0,9
22	0	0,0	0,0	0,9
23	0	0,0	0,0	0,9
24	3	0,1	2,7	3,6
25	0	0,0	0,0	3,6
26	0	0,0	0,0	3,6
27	0	0,0	0,0	3,6
28	3	0,1	2,7	6,4
29	0	0,0	0,0	6,4
30	0	0,0	0,0	6,4
31	0	0,0	0,0	6,4
32	1	0,0	0,9	7,3
33	0	0,0	0,0	7,3
34	0	0,0	0,0	7,3
35	0	0,0	0,0	7,3
36	0	0,0	0,0	7,3
37	1	0,0	0,9	8,2
38	1	0,0	0,9	9,1
39	0	0,0	0,0	9,1
40	1	0,0	0,9	10,0
41	0	0,0	0,0	10,0
42	0	0,0	0,0	10,0
43	0	0,0	0,0	10,0
44	0	0,0	0,0	10,0
45	0	0,0	0,0	10,0
46	0	0,0	0,0	10,0
47	0	0,0	0,0	10,0
48	1	0,0	0,9	10,9

Tabelle 22, Tabelle 23 und Tabelle 24 liefern die Werte für die Abbildung 11, sowie Abbildung 15 in Kapitel 3.1.

Tabelle 22: TMT B

Monat	Häufigkeit	Prozente	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
0	0	0,0	0,0	0,0
1	0	0,0	0,0	0,0
2	0	0,0	0,0	0,0
3	0	0,0	0,0	0,0
4	0	0,0	0,0	0,0
5	0	0,0	0,0	0,0
6	0	0,0	0,0	0,0
7	0	0,0	0,0	0,0
8	0	0,0	0,0	0,0
9	0	0,0	0,0	0,0
10	0	0,0	0,0	0,0
11	0	0,0	0,0	0,0
12	0	0,0	0,0	0,0
13	0	0,0	0,0	0,0
14	0	0,0	0,0	0,0
15	0	0,0	0,0	0,0
16	0	0,0	0,0	0,0
17	0	0,0	0,0	0,0
18	0	0,0	0,0	0,0
19	0	0,0	0,0	0,0
20	0	0,0	0,0	0,0
21	1	0,0	1,0	1,0
22	0	0,0	0,0	1,0
23	0	0,0	0,0	1,0
24	1	0,0	1,0	2,1
25	0	0,0	0,0	2,1
26	0	0,0	0,0	2,1
27	0	0,0	0,0	2,1
28	0	0,0	0,0	2,1
29	0	0,0	0,0	2,1
30	1	0,0	1,0	3,1
31	0	0,0	0,0	3,1
32	0	0,0	0,0	3,1
33	1	0,0	1,0	4,1
34	0	0,0	0,0	4,1
35	0	0,0	0,0	4,1
36	0	0,0	0,0	4,1
37	0	0,0	0,0	4,1
38	0	0,0	0,0	4,1
39	0	0,0	0,0	4,1
40	1	0,0	1,0	5,2
41	0	0,0	0,0	5,2
42	1	0,0	1,0	6,2
43	0	0,0	0,0	6,2
44	1	0,0	1,0	7,2
45	0	0,0	0,0	7,2
46	0	0,0	0,0	7,2
47	0	0,0	0,0	7,2
48	2	0,1	2,1	9,3

Tabelle 23: STROOP 1

Monat	Häufigkeit	Prozente	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
0	0	0,0	0,0	0,0
1	0	0,0	0,0	0,0
2	0	0,0	0,0	0,0
3	3	0,1	2,5	2,5
4	0	0,0	0,0	2,5
5	0	0,0	0,0	2,5
6	0	0,0	0,0	2,5
7	0	0,0	0,0	2,5
8	0	0,0	0,0	2,5
9	0	0,0	0,0	2,5
10	2	0,1	1,7	4,2
11	0	0,0	0,0	4,2
12	0	0,0	0,0	4,2
13	1	0,0	0,8	5,0
14	0	0,0	0,0	5,0
15	1	0,0	0,8	5,9
16	0	0,0	0,0	5,9
17	0	0,0	0,0	5,9
18	0	0,0	0,0	5,9
19	0	0,0	0,0	5,9
20	0	0,0	0,0	5,9
21	1	0,0	0,8	6,7
22	0	0,0	0,0	6,7
23	0	0,0	0,0	6,7
24	0	0,0	0,0	6,7
25	0	0,0	0,0	6,7
26	3	0,1	2,5	9,2
27	1	0,0	0,8	10,1
28	0	0,0	0,0	10,1
29	0	0,0	0,0	10,1
30	1	0,0	0,8	10,9
31	0	0,0	0,0	10,9
32	1	0,0	0,8	11,8
33	1	0,0	0,8	12,6
34	0	0,0	0,0	12,6
35	0	0,0	0,0	12,6
36	0	0,0	0,0	12,6
37	2	0,1	1,7	14,3
38	0	0,0	0,0	14,3
39	0	0,0	0,0	14,3
40	0	0,0	0,0	14,3
41	1	0,0	0,8	15,1
42	2	0,1	1,7	16,8
43	1	0,0	0,8	17,6
44	1	0,0	0,8	18,5
45	0	0,0	0,0	18,5
46	0	0,0	0,0	18,5
47	0	0,0	0,0	18,5
48	2	0,1	1,7	20,2

Tabelle 24: STROOP 2

Monat	Häufigkeit	Prozente	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
0	0	0,0	0,0	0,0
1	0	0,0	0,0	0,0
2	0	0,0	0,0	0,0
3	3	0,1	2,6	2,6
4	0	0,0	0,0	2,6
5	0	0,0	0,0	2,6
6	0	0,0	0,0	2,6
7	0	0,0	0,0	2,6
8	0	0,0	0,0	2,6
9	0	0,0	0,0	2,6
10	2	0,1	1,7	4,3
11	0	0,0	0,0	4,3
12	0	0,0	0,0	4,3
13	1	0,0	0,9	5,1
14	0	0,0	0,0	5,1
15	1	0,0	0,9	6,0
16	0	0,0	0,0	6,0
17	0	0,0	0,0	6,0
18	0	0,0	0,0	6,0
19	0	0,0	0,0	6,0
20	0	0,0	0,0	6,0
21	1	0,0	0,9	6,8
22	0	0,0	0,0	6,8
23	0	0,0	0,0	6,8
24	0	0,0	0,0	6,8
25	0	0,0	0,0	6,8
26	3	0,1	2,6	9,4
27	1	0,0	0,9	10,3
28	0	0,0	0,0	10,3
29	0	0,0	0,0	10,3
30	1	0,0	0,9	11,1
31	0	0,0	0,0	11,1
32	1	0,0	0,9	12,0
33	1	0,0	0,9	12,8
34	0	0,0	0,0	12,8
35	0	0,0	0,0	12,8
36	0	0,0	0,0	12,8
37	2	0,1	1,7	14,5
38	0	0,0	0,0	14,5
39	0	0,0	0,0	14,5
40	0	0,0	0,0	14,5
41	1	0,0	0,9	15,4
42	2	0,1	1,7	17,1
43	1	0,0	0,9	17,9
44	1	0,0	0,9	18,8
45	0	0,0	0,0	18,8
46	0	0,0	0,0	18,8
47	0	0,0	0,0	18,8
48	2	0,1	1,7	20,5

Tabelle 25 und Tabelle 26 beinhalten die Daten für die Abbildung 12 und die Abbildung 16 aus Kapitel 3.1.

Tabelle 25: FLWF

Monat	Häufigkeit	Prozente	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
0	0	0,0	0,0	0,0
1	0	0,0	0,0	0,0
2	3	0,1	1,0	1,0
3	0	0,0	0,0	1,0
4	0	0,0	0,0	1,0
5	0	0,0	0,0	1,0
6	0	0,0	0,0	1,0
7	0	0,0	0,0	1,0
8	0	0,0	0,0	1,0
9	4	0,1	1,3	2,3
10	0	0,0	0,0	2,3
11	0	0,0	0,0	2,3
12	0	0,0	0,0	2,3
13	0	0,0	0,0	2,3
14	0	0,0	0,0	2,3
15	0	0,0	0,0	2,3
16	0	0,0	0,0	2,3
17	1	0,0	0,3	2,6
18	0	0,0	0,0	2,6
19	0	0,0	0,0	2,6
20	0	0,0	0,0	2,6
21	0	0,0	0,0	2,6
22	1	0,0	0,3	2,9
23	0	0,0	0,0	2,9
24	6	0,2	1,9	4,8
25	2	0,1	0,6	5,5
26	2	0,1	0,6	6,1
27	0	0,0	0,0	6,1
28	4	0,1	1,3	7,4
29	0	0,0	0,0	7,4
30	2	0,1	0,6	8,1
31	0	0,0	0,0	8,1
32	1	0,0	0,3	8,4
33	0	0,0	0,0	8,4
34	0	0,0	0,0	8,4
35	0	0,0	0,0	8,4
36	0	0,0	0,0	8,4
37	3	0,1	1,0	9,4
38	2	0,1	0,6	10,0
39	2	0,1	0,6	10,6
40	0	0,0	0,0	10,6
41	0	0,0	0,0	10,6
42	0	0,0	0,0	10,6
43	1	0,0	0,3	11,0
44	1	0,0	0,3	11,3
45	1	0,0	0,3	11,6
46	3	0,1	1,0	12,6
47	1	0,0	0,3	12,9
48	0	0,0	0,0	12,9

Tabelle 26: SKWF

Monat	Häufigkeit	Prozente	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
0	0	0,0	0,0	0,0
1	0	0,0	0,0	0,0
2	1	0,0	0,5	0,5
3	0	0,0	0,0	0,5
4	0	0,0	0,0	0,5
5	0	0,0	0,0	0,5
6	0	0,0	0,0	0,5
7	0	0,0	0,0	0,5
8	1	0,0	0,5	1,0
9	0	0,0	0,0	1,0
10	1	0,0	0,5	1,5
11	0	0,0	0,0	1,5
12	0	0,0	0,0	1,5
13	0	0,0	0,0	1,5
14	0	0,0	0,0	1,5
15	0	0,0	0,0	1,5
16	0	0,0	0,0	1,5
17	0	0,0	0,0	1,5
18	0	0,0	0,0	1,5
19	0	0,0	0,0	1,5
20	0	0,0	0,0	1,5
21	1	0,0	0,5	2,0
22	1	0,0	0,5	2,5
23	0	0,0	0,0	2,5
24	6	0,2	3,0	5,4
25	0	0,0	0,0	5,4
26	0	0,0	0,0	5,4
27	0	0,0	0,0	5,4
28	2	0,1	1,0	6,4
29	1	0,0	0,5	6,9
30	1	0,0	0,5	7,4
31	1	0,0	0,5	7,9
32	1	0,0	0,5	8,4
33	1	0,0	0,5	8,9
34	0	0,0	0,0	8,9
35	0	0,0	0,0	8,9
36	1	0,0	0,5	9,4
37	0	0,0	0,0	9,4
38	1	0,0	0,5	9,9
39	2	0,1	1,0	10,8
40	0	0,0	0,0	10,8
41	2	0,1	1,0	11,8
42	0	0,0	0,0	11,8
43	0	0,0	0,0	11,8
44	0	0,0	0,0	11,8
45	0	0,0	0,0	11,8
46	2	0,1	1,0	12,8
47	0	0,0	0,0	12,8
48	2	0,1	1,0	13,8

Tabelle 27 liefert die zugrunde liegenden Daten für die Diagramme in Kapitel 3.2.

Tabelle 27: Konformitäten pathologischer Tests

	RT rechts	RT links	CT rechts	CT links	MRAM rechts	MRAM links	DS	GP dominante Hand	GP nicht dominante Hand	TMT A	TMT B	FLWF	SKWF	STROOP 1	STROOP 2
RT rechts		0,651	-0,507	-0,470	0,107	0,080	0,008	0,033	0,021	0,010	0,014	0,025	0,017	-0,008	-0,005
RT links	0,651		-0,484	-0,480	0,090	0,075	-0,015	0,015	-0,023	0,000	-0,003	0,009	-0,006	-0,013	-0,010
CT rechts	-0,507	-0,484		0,566	-0,085	-0,069	0,029	0,020	0,008	-0,012	0,000	-0,027	-0,002	-0,011	-0,013
CT links	-0,470	-0,480	0,566		-0,058	-0,050	0,033	0,006	-0,019	-0,002	0,011	-0,018	-0,003	-0,007	-0,008
MRAM rechts	0,107	0,090	-0,085	-0,058		0,437	0,068	0,023	0,040	0,030	0,000	0,040	0,005	0,026	0,029
MRAM links	0,080	0,075	-0,069	-0,050	0,437		0,053	0,035	0,045	0,015	0,015	0,021	0,003	0,027	0,031
DS	0,008	-0,015	0,029	0,033	0,068	0,053		0,330	0,167	0,000	0,000	-0,012	-0,021	-0,015	-0,014
GP dominante Hand	0,033	0,015	0,020	0,006	0,023	0,035	0,330		0,458	-0,016	-0,017	-0,012	-0,017	-0,017	-0,017
GP nicht dominante Hand	0,021	-0,023	0,008	-0,019	0,040	0,045	0,167	0,458		-0,012	-0,012	-0,014	-0,007	-0,013	-0,012
TMT A	0,010	0,000	-0,012	-0,002	0,030	0,015	0,000	-0,016	-0,012		0,549	0,224	0,188	0,156	0,159
TMT B	0,014	-0,003	0,000	0,011	0,000	0,015	0,000	-0,017	-0,012	0,549		0,274	0,296	0,091	0,094
FLWF	0,025	0,009	-0,027	-0,018	0,040	0,021	-0,012	-0,012	-0,014	0,224	0,274		0,508	0,046	0,048
SKWF	0,017	-0,006	-0,002	-0,003	0,005	0,003	-0,021	-0,017	-0,007	0,188	0,296	0,508		0,080	0,069
STROOP 1	-0,008	-0,013	-0,011	-0,007	0,026	0,027	-0,015	-0,017	-0,013	0,156	0,091	0,046	0,080		0,980
STROOP 2	-0,005	-0,010	-0,013	-0,008	0,029	0,031	-0,014	-0,017	-0,012	0,159	0,094	0,048	0,069	0,980	

Der Abbildung 32 liegt Tabelle 28 zugrunde.

Tabelle 28: Häufigkeiten korrelierter Tests

	RT+MRAM	CT	DS+GP	TMT+RWT	STROOP
Häufigkeit in %	11,94	46,95	0,71	0,73	0,92

Die Daten für Abbildung 33 liefert die Tabelle 29.

Tabelle 29: Dauer der Erkrankung in Monaten bei den motorischen Tests

	Mittelwert	SD
RT+MRAM	98,0	68,9
CT	84,8	65,1
DS+GP	86,6	74,0

In der Tabelle 30 sind die Daten für die Abbildung 34 hinterlegt.

Tabelle 30: Dauer der Erkrankung in Monaten bei den neuropsychologischen Tests

	Mittelwert	SD
TMT+RWT	146,2	73,7
STROOP	131,5	70,7

Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich bei Frau Prof. Dr. Gabriele Arendt für die Überlassung des interessanten Themas und ihre intensive Begleitung bedanken. Sie ist eine hervorragende Doktormutter, auch die außerfachlichen Gespräche waren spannend und bereichernd.

Zudem bedanke ich mich bei Frau PD Dr. Neuen-Jacob für die Übernahme der Co-Betreuung.

Dankbar anerkennen möchte ich auch die Hilfsbereitschaft von Herrn Eser Orhan, der mir wesentlich im Bereich der statistischen Auswertung beiseite stand.

Weiterhin möchte ich mich bei Frau Höver für die Organisation „drumherum“ und die guten Unterhaltungen bedanken.

Schließlich danke ich auch meiner Familie und meinem Freund Jochen; sie haben mich alle stets motiviert und zu gegebenem Zeitpunkt Ausgleich geschaffen.