

Aus der Klinik für Neurologie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Sven Meuth

Provoziert eine Langzeittherapie mit Efavirenz bei HIV-positiven Patienten
neurokognitive Defizite? – Ein Vergleich mit Nevirapin

Dissertation

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

vorgelegt von

Kim Karen Kutun

2021

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

gez.:

Dekan: Prof. med. Dr. Nikolaj Klöcker

Erstgutachterin: Prof. Dr. med. Gabriele Arendt

Zweitgutachterin: PD Dr. med. Eva Neuen-Jacob

Zusammenfassung

Das Humane-Immundefizienz-Virus (HIV) dringt in das Genom seiner Wirtszelle ein und löst beim Menschen das *Acquired Immunodeficiency Syndrome* (AIDS) aus (Barré-Sinoussi et al., 1983). Neben dem menschlichen Immunsystem befällt das HI-Virus Typ 1 auch das zentrale Nervensystem (ZNS). Die Affektion des ZNS geht von leichten neurokognitiven Störungen (*Mild neurocognitive Disorder*, MNCD) bis hin zu einer HIV-assoziierten Demenz (HAD) (Antinori et al., 2007).

Die *combination Antiretroviral Therapy* (cART) hat das Überleben HIV-positiver Menschen signifikant verbessert. Sie muss allerdings lebenslang eingenommen werden, was vielen Patienten wegen Nebenwirkungen einzelner Substanzen Probleme bereitet. Immer wieder wird auch eine eventuelle Neurotoxizität der cART diskutiert. Als Nebenwirkung von Efavirenz werden beispielsweise Schlafstörungen, Angstzustände und Depressionen beschrieben. Eine Studie von Clifford et al. wies nach, dass eine langfristige Einnahme von Efavirenz neurokognitive Defizite hervorruft (Clifford et al., 2009). Diese Aussage wurde bisher in anderen Untersuchungen nicht bestätigt.

Ziel dieser Arbeit war es herauszufinden, ob die langfristige Einnahme von Efavirenz bei HIV-positiven Patienten neurokognitive Defizite provoziert.

Dafür wurden die beiden nicht-nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTIs) Efavirenz (Sustiva) und Nevirapin (Viramune) verglichen, die beide lange Zeit Bestandteil der *First-line*-Therapie waren. Es existieren bereits Studien, die Efavirenz und Nevirapin hinsichtlich der virologischen und immunologischen Effektivität miteinander vergleichen (van den Berg et al., 2008), aber in Bezug auf das neurologische Outcome ist die Datenlage sehr begrenzt.

Die Patienten wurden hinsichtlich ihrer neuropsychologischen Testleistung in den Bereichen Motorik, Exekutivfunktionen, Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit und verbale Fähigkeiten untersucht. Außerdem wurden die Surrogatmarker der HIV-Infektion die CD4+-Zellzahl und die Viruslast, sowie demografische Daten erhoben. Es zeigte sich, dass es keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Medikamentengruppen in Bezug auf die pathologischen Ergebnisse in den neuropsychologischen Tests gab. Es hatte eher die Langzeiteinnahme von Nevirapin einen negativen Einfluss auf die neuropsychologische Leistungsfähigkeit der Patienten. Abhängig war diese außerdem von der Infektionsdauer, dem Alter und dem Geschlecht. Patienten, die länger mit dem HI-Virus infiziert waren, schnitten schlechter ab, ebenso Frauen. Besonders deutlich war dieser Effekt in der Domäne Motorik. Die vorliegende Datenanalyse lässt somit keinen Schluss auf eine negative Beeinflussung der Kognition HIV-positiver Menschen durch die Einnahme von Efavirenz über einen Zeitraum von über 5 Jahren zu.

Abstract

The human immunodeficiency virus (HIV) enters the genome of its host cell and triggers Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS) in humans (Barré-Sinoussi F. et al., 1983). In addition to the human immune system, HIV type 1 also attacks the central nervous system (CNS). The affection of the CNS ranges from mild neurocognitive disorders (MNCD) to HIV-associated dementia (HAD) (Antinori A. et al., 2007).

Combination antiretroviral therapy (cART) has significantly improved the survival of HIV-positive patients. However, it must be taken for a lifetime, which can cause problems for many patients due to severe side effects of individual substances. A possible neurotoxicity of cART is also repeatedly discussed. Side effects of Efavirenz are described as sleep disorders, anxiety and depression. A study by Clifford et al. showed that long-term use of Efavirenz causes neurocognitive deficits (Clifford et al., 2009). This observation has not yet been confirmed in other studies.

The aim of this study was to find out whether the long-term intake of Efavirenz provokes neurocognitive deficits in HIV-positive patients.

To this end, the two non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs) Efavirenz (Sustiva) and Nevirapine (Viramune), both of which were part of first-line therapy, were compared. There are already studies that compare Efavirenz and Nevirapine in terms of virological and immunological efficacy (van den Berg et al., 2008), but with regard to the neurological outcome the data situation is very limited. Patients were examined with regard to their neuropsychological test performance in the areas of motor skills, executive functions, information processing speed and verbal abilities. Furthermore, surrogate markers of HIV infection, CD4+ cell count and viral load, as well as demographic data were collected.

It was found that there was no significant difference between the two groups of drugs in terms of pathological outcomes in the neuropsychological tests. However, long-term use of Nevirapine had rather a slight negative impact on the neuropsychological performance of patients. This was also dependent on the duration of infection, age and sex. Patients who were infected with HIV for a longer period of time performed worse, as did women.

The present data analysis therefore does not allow any conclusion on a negative influence on the cognition of HIV-positive people by the intake of Efavirenz over a period of more than 5 years.

Abkürzungen

ABB.	Abbildung	i.v.	intravenös
AIDS	<i>Acquired Immunodeficiency Syndrome</i>	KE	Kein Einfluss
AM	Amplitude	kHz	Kilohertz
ANI	<i>Asymptomatic Neurocognitive Impairment</i>	MNCD	<i>Mild Neurocognitive Disorder</i>
ART	Antiretrovirale Therapie	MRAM	<i>Most Rapid Alternating Movement</i>
AZT	Azidothymidin / Zidovudin	MRC	<i>Most Rapid Contraction</i>
BLD	<i>Below Level of Detection</i>	ms	Millisekunden
cART	<i>combination Antiretroviral Therapy</i>	MWT-B	Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest Form B
CPE Score	<i>Central Nervous System Penetration Effectiveness Score</i>	NPV	Nevirapin
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>	NNRTI	Nicht nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor
CT	<i>Contraction Time (Kontraktionszeit)</i>	NRTI	Nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor
DDC	Zalcitabin	n.s	nicht signifikant
DDI	Didanosin	PI	Proteaseinhibitor
DNS	Desoxyribonukleinsäure	RKI	Robert Koch Institut
DST	Digit Symbol Test	RNS	Ribonukleinsäure
EFV	Efavirenz	RSPM	Raven Standard-Progressive-Matrizen-Test
ELISA	<i>Enzyme Linked Immunosorbent Assay</i>	RT	<i>Reaction Time (Reaktionszeit)</i>
GPT	<i>Grooved Pegboard Test</i>	SAE	Subkortikale arteriosklerotische Enzephalopathie
HAD	<i>HIV-Associated Dementia</i>	T	Tendenz
HAM-D	Hamilton Depressionsskala	TMT	<i>Trail-Making-Test</i>
HAND	<i>HIV-Associated-Neurocognitive Disorder</i>	UKD	Universitätsklinikum Düsseldorf
HCV	Hepatitis-C-Virus	UNAIDS	<i>Joint United Nations Programme on HIV/AIDS</i>
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus	UNG	Unter der Nachweisgrenze
Hz	Hertz	WHO	<i>World Health Organization</i>
IHDS	<i>International HIV-Dementia Scale</i>	ZNS	Zentrales Nervensystem
IQ	Intelligenzquotient		

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	1
1.1 Vorbemerkung	1
1.2 Kombinationstherapie.....	2
1.3 HIV-Infektion und Affektion des Nervensystems.....	4
1.4 Ziele der Arbeit und Fragestellung.....	9
2 Material und Methoden	10
2.1 Patienten	10
2.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien der Patienten	11
2.2 Mess-Methoden.....	11
2.2.1 Motorische Testung.....	11
2.2.2 Neuropsychologische Testung	13
2.3 Serologische Untersuchungen	16
2.4 Statistische Auswertung	17
2.5 Ethikvotum.....	17
3 Ergebnisse.....	18
3.1 Epidemiologie	18
3.2 Motorik.....	25
3.3 Neuropsychologische Tests	27
3.4 Zusammenfassung der Ergebnisse.....	29
4 Diskussion und Schlussfolgerung	34
4.1 Kritische Beurteilung der Testreihe.....	34
4.2 Diskussion der Einflussfaktoren	36
4.3 Langzeitwirkung der cART	38
4.4 Ausblick.....	40
5 Literaturverzeichnis.....	42

Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

Tabelle 1a. Einteilung von HIV-Patienten nach der Klassifikation des Centers for Disease Control and Prevention von 1993 (CDC, 1993)	5
Tabelle 1b. Einteilung von HIV-Patienten nach der Klassifikation des Centers for Disease Control and Prevention von 2008 (CDC, 2008), Lymphozytenzahl grau in Prozent	5
Tabelle 2. Internationale Nomenklatur der HIV-assoziierten neurokognitiven Störungen , American Academy of Neurology 1991, überarbeitet durch das National Institute of Mental Health und das National Institute of Neurological Diseases and Stroke 2007	6-7
Tabelle 3. Verteilung der Patienten auf die CDC Stadien unter Einnahme von Efavirenz. n= 145 Komplettdatensätze, Spätstadium grau unterlegt	221
Tabelle 4. Verteilung der Patienten auf die CDC Stadien unter Einnahme von Nevirapin. n= 87 Komplettdatensätze, Spätstadium grau unterlegt	221
Tabelle 5. Hauptbetroffenengruppenzugehörigkeit der Patienten. Angaben in Prozent, aufgeteilt auf beide Medikamentengruppen, n= 233 Komplettdatensätze: n= 145 Efavirenz, n= 88 Nevirapin.	24
Tabelle 6. Zusammenfassung der bivariaten Korrelation von Efavirenz. P-Werte der Variablen in Bezug auf die Abhängigen Variablen Motorik, Exekutivfunktionen, Informationsverarbeitung und Verbale Tests, r = Korrelationskoeffizient, p < 0,05 = statistisch signifikant zum Niveau 5% hier grau unterlegt, KE = Kein Einfluss, n.s.= nicht signifikant, T = Tendenz, n= 233 Komplettdatensätze.	30
Tabelle 7. Zusammenfassung der bivariaten Korrelation von Nevirapin. P-Werte der Variablen in Bezug auf die Abhängigen Variablen Motorik, Exekutivfunktionen, Informationsverarbeitung und Verbale Tests, r = Korrelationskoeffizient, p < 0,05 = statistisch signifikant zum Niveau 5% hier grau unterlegt, KE = Kein Einfluss, n.s.= nicht signifikant, T = Tendenz, n= 233 Komplettdatensätze.	31
Tabelle 8. Zusammenfassung der Ergebnisse der Regressionsanalyse. EFV = Efavirenz, NPV = Nevirapin, HCV = Hepatitis C-Virus, p < 0,05 = statistisch signifikant zum Niveau 5% hier grau unterlegt, KE = Kein Einfluss, n.s.= nicht signifikant, n= 233 Komplettdatensätze.	32-33
Abb. 1. Verteilung der Patienten der Studienkohorte auf die beiden Medikamentengruppen. EFV = Efavirenz Gruppe, NPV = Nevirapin Gruppe, 122 Patienten, n= 233 Fälle.	18
Abb. 2. Geschlechterverteilung der Patienten in beiden Medikamentengruppen. Angaben in Prozent, n= 233 Komplettdatensätze: n= 145 Efavirenz, n= 88 Nevirapin.	19
Abb. 3. Altersverteilung der Patienten, unterteilt in über und unter 50-Jährige in beiden Medikamentengruppen. Angaben in Prozent, n= 232 Komplettdatensätze: n= 144 Efavirenz, n= 88 Nevirapin.	20
Abb. 4. CD4+-Zellzahl der Studienkohorte in Zellen/μl Blut. Angaben in Prozent, n=227 Komplettdatensätze: n= 143 Efavirenz, n= 84 Nevirapin.	22

Abb. 5. Plasmaviruslast der Studienkohorte im Blut in Kopien/ml. Angaben in Prozent, n= 233 Komplettdatensätze: n= 145 Efavirenz, n= 88 Nevirapin. BLD = Below the level of detection, D = Detection. 23

Abb. 6. Entwicklung von HIV-assoziierter Demenz nach 5 Jahren unter EFV oder NPV Therapie. Angaben in Prozent, n= 233 Komplettdatensätze, n= 145 Efavirenz, n= 88 Nevirapin. ANI = asymptomatisches HIV-assoziertes neuropsychologisches Defizit, MNCD = HIV-assoziertes mildes neurokognitives Defizit, HAD = HIV-assozierte Demenz. 25

Abb. 7. Zusammenfassung der pathologischen Testergebnisse der Reaktionszeit nach >5 Jahren. Angaben in Prozent, n= 233 Komplettdatensätze. EFV = Efavirenz, NPV = Nevirapin, RT = Reaktionszeit. 26

Abb. 8. Zusammenfassung der pathologischen Testergebnisse der Kontraktionszeit nach >5 Jahren. Angaben in Prozent, n= 233 Komplettdatensätze. EFV = Efavirenz, NPV = Nevirapin, CT = Kontraktionszeit. 26

Abb. 9. Zusammenfassung der pathologischen Testergebnisse der neuropsychologischen Tests (I). EFV = Efavirenz, NPV = Nevirapin, GPDH = Grooved Pegboard Test dominante Hand, GPNDH = Grooved Pegboard Test nicht dominante Hand, TMT 1 +2 = Trail Making Test 1+2, n= 233 Komplettdatensätze. 28

Abb. 10. Zusammenfassung der pathologischen Testergebnisse der neuropsychologischen Tests (II). EFV = Efavirenz, NPV = Nevirapin, FLWF = Formal-lexikalischer Wortflüssigkeitstest, SKWF = Semantisch - kategorialer Wortflüssigkeitstest, n= 233 Komplettdatensätze. 28

1 Einleitung

1.1 Vorbemerkung

Die älteste positive Blutprobe in der das Humane Immundefizienz-Virus (HIV) nachgewiesen wurde stammt aus Kinshasa aus dem Jahr 1959 (Zaire, Demokratische Republik Kongo) (Zhu et al., 1998).

Heute, im Jahr 2020, gibt es trotz verschiedener therapeutischer und präventiver Ansätze kein Land mehr, das nicht von der Pandemie betroffen ist.

Das Auftreten der erworbenen Immunschwäche AIDS (*Acquired Immunodeficiency Syndrome*) ist seit den frühen 80er Jahren beschrieben und wurde zunächst vor allem bei jungen homosexuellen Männern beobachtet.

Schnell fand man heraus, dass diese Männer eine allgemeine Immunschwäche gemeinsam hatten – ihre CD4+- Zellzahl war stark erniedrigt (Ammann et al., 1983; Gottlieb et al., 1981). 1983 wurde das bisher unbekannte Retrovirus, heute als Humanes Immundefizienz-Virus (HIV) bekannt, erstmals isoliert und seine Wirkung auf das Immunsystem entdeckt (Barre-Sinoussi et al., 1983).

Die Hauptübertragungswege von HIV sind ungeschützter sexueller Kontakt, besonders zwischen Männern, sowie intravenöser Drogenkonsum. Seltener findet man heutzutage eine Übertragung durch Blutprodukte, Mutter-Kind-Transmissionen oder den Kontakt mit infizierten Wunden (Bartholomew et al., 2005; Robert Koch-Institut 2019).

Laut aktueller epidemiologischer Daten der *World Health Organization* (WHO) sind seit dem Beginn der HIV Pandemie mehr als 74,9 Millionen Menschen mit dem HI -Virus infiziert worden und ca. 32 Millionen Menschen starben an AIDS.

Ende 2018 lebten ca. 37,9 Millionen Menschen weltweit mit dem HI-Virus; es gab 2018 1,7 Millionen Neuinfektionen und 770.000 Menschen starben an AIDS (UNAIDS, 2019; WHO 2019).

Vor allem Dritte-Welt-Länder, beispielsweise Nigeria und Kenia, sind durch mangelnde Informationen über Prävention und Übertragung der Krankheit besonders schwer von der HIV Pandemie betroffen. Die Region mit den meisten HIV-Infizierten auf der Welt ist das subäquatoriale Afrika (UNAIDS 2019 ; WHO, 2019). In Deutschland lebten bis Ende 2018 circa 87.900 Menschen mit dem HI-Virus und es gab 2.400 Neuinfektionen (Robert Koch-Institut, 2019).

Von den 37,9 Millionen Infizierten weltweit hatten Mitte 2019 24,5 Millionen Zugang zu einer antiretroviralen Therapie (ART) (UNAIDS 2019).

1.2 Kombinationstherapie

1987 wurde das erste HIV Medikament Zidovudin (Azidothymidin, AZT), ein Nukleosidanalogen, als Therapie etabliert (Furman et al., 1986; Nakashima et al., 1986). Bis heute ist die Behandlung von HIV ein viel diskutiertes Thema.

Im Laufe der Jahre wurden über 30 verschiedene Präparate aus den Substanzklassen Protease- und Integraseinhibitoren, nukleosidische und nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren und Entryinhibitoren zugelassen, die alle am Replikationszyklus des HI-Virus ansetzen. Diese Substanzen können die Virusreplikation zwar hemmen und somit das Ausbrechen von AIDS verzögern, aber es gibt bis heute kein Präparat zur vollständigen Heilung der Infektion. Grund dafür ist unter anderem die ständige Änderung der molekularen Struktur der Virushülle, weshalb es bisher nicht möglich war einen wirksamen Impfstoff gegen das HI-Virus zu finden.

Eine Studie zeigte, dass das 1987 eingeführte AZT nach ersten Erfolgen keinen Überlebensvorteil als Monotherapie brachte, ebenso wie die bis 1994 hinzu gekommenen Nukleosidischen Reverse-Transkriptase Inhibitoren (NRTIs) Didanosin (DDI) und Zalcitabin (DDC) (Concorde Coordinating Committee, 1994).

1996 zeigten zwei Studien erstmals, dass die Kombination aus zwei Nukleosidanaloga effektiver ist als die Gabe von einem alleine. Auch das Überleben der Patienten konnte dadurch erfolgreich verlängert werden (Darbyshire, 1996; Hammer Scott et al., 1996).

Ein entscheidender Schritt war die Zulassung der Proteaseinhibitoren (PI) Ritonavir, Saquinavir und Indinavir 1996 sowie das Hinzukommen der nicht-nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTIs) als dritte Wirkstoffklasse.

Chemokin-Rezeptor-5-Antagonisten (Entryinhibitoren) wie Maraviroc und weitere neue Medikamente wie Integraseinhibitoren (Raltegravir, Dolutegravir und Elvitegravir) waren ebenfalls wirksam und haben die Auswahl an antiretroviralen Substanzen, vor allem bei pharmakologisch resistenten Viren, vergrößert (Armstrong-James et al., 2010; Eron et al., 2010; Gatell et al., 2010; Nozza et al., 2010).

Seit 1996 hat sich die *combined antiretroviral therapy* (cART) etabliert und trägt zu einer erfolgreichen und lebenslangen Kontrolle der HIV-Infektion bei. Sie besteht in der Regel aus mindestens drei antiretroviralen Wirkstoffen, häufige Kombinationen sind beispielsweise 2 NRTIs mit einem NNRTI, einem PI oder einem Integraseinhibitor. Aus virologischer Sicht können damit fast alle HIV-Patienten suffizient behandelt werden, auch wenn nach dem aktuellen Stand die Medikation ein Leben lang eingenommen werden muss.

Die Medikamente, auf die in dieser Arbeit Bezug genommen wird, sind Efavirenz (Sustiva) und Nevirapin (Viramune). Sie gehören zu der Gruppe der nicht-nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren, welche die reverse Transkriptase als Zielenzym haben. Sie binden als falsche Bausteine an dieses Enzym und bilden einen Komplex, der an das katalytische Zentrum der reversen Transkriptase bindet und sie blockiert. Die Virusreplikation wird dadurch gehemmt und das Fortschreiten der Erkrankung kann verhindert werden. Zwischen 1996 und 1998 kamen Nevirapin und Efavirenz als Erstgenerations-NNRTIs auf den Markt und sind bis heute ein wichtiger Bestandteil der antiretroviralen Kombinationstherapie, weil sie immunologisch-virologisch sehr effektiv sind (De Clercq, 2004; Torre et al., 2001).

Problematisch ist die hohe Gefahr einer Resistenzentwicklung, die mitunter sehr schnell auftreten kann (Cozzi-Lepri et al., 2012). Nevirapin, als erster zugelassener NNRTI, ist gut verträglich und wirkt sich günstig auf das Lipidprofil der Patienten aus. Zu den Nachteilen dieses Medikaments zählen als Nebenwirkungen eine häufig vorkommende Hepatotoxizität mit Leberwerterhöhung und eine bei ca. 20% der Patienten auftretende allergische Reaktion, der aber durch eine niedrige Anfangsdosis entgegengewirkt werden kann (Knobel et al., 2001; van Leth et al., 2006).

Efavirenz war der Zweite zugelassene NNRTI und galt wie auch Nevirapin bis vor Kurzem in einigen Leitlinien als Medikament der ersten Wahl (van Leth et al., 2004). Als Nebenwirkung treten bei 40% der Patienten, gehäuft zu Beginn der Therapie, ZNS-Symptome wie Schwindel, Benommenheit, Angstzustände und Schlafstörungen bis hin zu schweren Depressionen auf (Lochet et al., 2003; van Leth et al., 2006). In der Schwangerschaft ist Efavirenz wegen seiner Teratogenität kontraindiziert, wohingegen Nevirapin als Prophylaxe für die perinatale HIV-Transmission genutzt wird.

Beide Substanzen sind gut liquorgängig. Nevirapin hat einen CPE Score (*Central Nervous System Penetration Effectiveness Score*) von vier und Efavirenz von drei. Dieser Score gibt mit einer Abstufung von 1-4 die Wirksamkeit der ZNS Penetration eines Medikaments an, die mit einer Suppression der Viruslast im Liquor einhergeht (Letendre et al., 2009).

Medikamente mit einem hohen CPE-Score zeigen eine bessere Verteilung im ZNS und

könnten sich somit positiv auf die Entwicklung HIV-assoziiierter neuropsychologischer Defizite (*HIV-associated neurocognitive disorder*, HAND) auswirken (Letendre et al., 2010).

1.3 HIV-Infektion und Affektion des Nervensystems

Bisher wurden die humanen Immundefizienz-Viren eins und zwei mit verschiedenen Unterstämmen entdeckt, wobei HIV-1 deutlich häufiger vorkommt.

Das Virus infiziert die menschlichen CD4+- Zellen, die ihm als Zielzellen dienen, was zu deren Verlust führt.

Das HI-Virus zählt zu den Retroviren, die ihre RNS mit Hilfe des Enzyms Reverse Transkriptase in pro-virale DNS umschreiben und in das Genom der Wirtszelle integrieren. Die Reverse Transkriptase ist daher ein häufiges Ziel therapeutischer Interventionen.

Klinisch äußert sich das Fortschreiten der Infektion als unbehandelt tödlich verlaufendes *Acquired Immunodeficiency Syndrome* (AIDS), welches sich über Jahre entwickelt. Zu den typischen opportunistischen Infektionen bei AIDS gehören zum Beispiel die *Pneumocystis-jirovecii*-Pneumonie sowie Mykobakterien-Infektionen und das Karposi Sarkom.

Das *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) in den Vereinigten Staaten hat im Jahre 1993 verschiedene Stadien zur Einteilung der HIV-Infektion festgelegt (Tabelle 1a) (CDC, 1992).

Die CDC-Klassifikation erfasst den Schweregrad der Erkrankung und unterteilt die klinischen Symptome in drei Kategorien von A bis C und drei CD4+-Zellzahlbereiche von 1-3.

2008 wurde diese Klassifikation nochmals überarbeitet und eine vierte Kategorie für HIV-Infizierte in unbekanntem Stadium eingeführt, in der Patienten ohne bekannte CD4+-Zellzahl oder Krankheitsgeschichte aufgeführt werden (Tabelle 1b). Als "AIDS" gilt der Nachweis der HIV-Infektion und einer AIDS-definierenden Erkrankung oder eine CD4+-Zellzahl $< 200 /\mu\text{l}$ beziehungsweise $< 14\%$ Lymphozyten im Blut.

Tabelle 1a. Einteilung von HIV-Patienten nach der Klassifikation des Centers for Disease Control and Prevention von 1993 (CDC, 1992).

Laborkategorie	Klinische Kategorie		
	A	B	C
CD4+-Zellen/ μ l Blut	asymptomatische HIV-Infektion	Symptome, kein AIDS	AIDS definierende Erkrankung
1: ≥ 500	A1	B1	C1
2: 200-499	A2	B2	C2
3: < 200	A3	B3	C3

Tabelle 1b. Einteilung von HIV-Patienten nach der Klassifikation des Centers for Disease Control and Prevention von 2008 (CDC, 2008), Lymphozytenzahl grau in Prozent.

Stadium	AIDS Erkrankungen	CD4+-Zellzahl / μ l Blut % der Lymphozyten
1	Keine	≥ 500 oder $\geq 29\%$
2	Keine	200-499 oder 14-28%
3 (AIDS)	Dokumentierte AIDS Erkrankung	oder < 200 oder $< 14\%$
Unbekannt	keine Informationen vorhanden	keine Informationen vorhanden

Das HI-Virus lässt sich den Lentiviren zuordnen, die typischerweise eine lange klinische Latenzphase haben, eine persistierende Virämie aufweisen und neurotrop sind (Kanzer, 1990). Dadurch ist neben dem Immunsystem auch das zentrale Nervensystem eines der Hauptziele des HI-Virus Typ 1. Auswirkungen des Virus auf das zentrale und periphere Nervensystem zeigen sich bei ungefähr 50 % der infizierten Patienten in Form verschiedener neurologischer Symptome (Letendre et al., 2010).

Snider et al. beschrieben bereits 1983 eine Affektion des zentralen Nervensystems bei HIV-Infizierten, die mit kognitiver- und psychomotorischer Verlangsamung sowie depressiven Symptomen einherging (Snider et al., 1983).

Das durch HIV-1 hervorgerufene Krankheitsbild mit kognitiven-, motorischen- und vegetativen Symptomen (Arendt et al., 1990; McArthur et al., 1993; Navia et al., 1986) wurde im Laufe der Jahre unterschiedlich benannt und ist derzeit als HIV-1- *associated neurocognitive disorder* (HAND) (Antinori et al., 2007) bekannt.

Die zerebrale Manifestation ist mit verschiedenen schleichend auftretenden Symptomen wie Gedächtnis- und Konzentrationsstörungen, Störungen der Feinmotorik sowie Depressivität und sozialem Rückzug vergesellschaftet (Arendt et al. 1990).

Das Durchschnittsalter der HIV-Patienten ist in den vergangenen Jahren gestiegen und die höchste Prävalenz der HAND liegt in der Altersgruppe zwischen 45 und 50 Jahren.

Differentialdiagnostisch müssen auch virusunabhängige Krankheiten in Betracht gezogen werden, wie Morbus Alzheimer, die subkortikale arteriosklerotische Enzephalopathie (SAE) oder die Lewy-Körperchen-Demenz, die ähnliche Symptome hervorrufen können.

Für eine Einteilung der kognitiven und psychomotorischen Symptome, die unter dem Begriff HAND zusammengefasst werden, hat die *American Academy of Neurology* 1991 eine zweistufige Klassifikation erstellt (Janssen et al., 1991). Die zwei ursprünglichen Kategorien bestanden aus dem milden HIV-assoziierten neurokognitiven Defizit (*Mild Neurocognitive Disorder*, MNCD) und dem Vollbild der HIV-assoziierten Demenz (*HIV - Associated Dementia*, HAD). 2007 wurde durch das *National Institute of Mental Health* und das *National Institute of Neurological Diseases and Stroke* zusätzlich das asymptomatische HIV-assoziierte neuropsychologische Defizit (*Asymptomatic Neurocognitive Impairment*, ANI) eingeführt, da Patienten ohne subjektive Einschränkungen im Alltag pathologische Ergebnisse in der neuropsychologischen Testung aufwiesen (Antinori et al., 2007)(Tabelle 2). Auch wegen der Veränderung des Krankheitsverlaufs, durch die Einführung der cART, war diese Überarbeitung notwendig geworden.

Tabelle 2. Internationale Nomenklatur der HIV-assoziierten neurokognitiven Störungen, American Academy of Neurology 1991, überarbeitet durch das National Institute of Mental Health und das National Institute of Neurological Diseases and Stroke, 2007.

Asymptomatisches HIV-assoziiertes neuropsychologisches Defizit (<i>Asymptomatic</i>	1. Erworbene kognitive Funktionsstörung, mindestens zwei Fertigungsbereiche betreffend, erfasst durch mindestens 1.0 SD unter alters- und bildungsgerechter Norm in neuropsychologischen Tests. Die neuropsychologische Untersuchung muss mindestens folgende Fertigkeiten umfassen: Sprache; Aufmerksamkeit/Arbeitsgedächtnis;
--	--

Neurocognitive Impairment, ANI)	Abstraktion/Exekutive; Gedächtnis; Geschwindigkeit der Informationsverarbeitung; Sensorik; Motorik
	2. Die kognitive Einschränkung behindert nicht die Alltagsbewältigung
	3. Die kognitive Einschränkung zählt nicht zu den Symptomen eines Delirs oder einer Demenz
	4. Es gibt keinen Hinweis auf andere neurologische Krankheiten, die ANI bewirken
HIV-assoziiertes mildes neurokognitives Defizit (<i>Mild Neurocognitive Disorder, MNCD</i>)	1. Wie ANI
	2. Die kognitive Einschränkung behindert die Alltagsbewältigung leicht: a. Der Patient berichtet über reduzierte mentale Aktivität, Ineffektivität bei der Arbeit, Hausarbeit oder sozialer Kompetenz b. Angehörige des Patienten berichten über unter 2a genanntes
	3. Die kognitive Einschränkung zählt nicht zu den Symptomen eines Delirs oder einer Demenz
	4. Es gibt keinen Hinweis auf andere neurologische Krankheiten, die eine MCND bewirken
HIV-assoziierte Demenz (<i>HIV-Associated Dementia, HAD</i>)	1. Wie ANI, aber eine Abweichung um 2 SD
	2. Die kognitive Einschränkung behindert die Alltagsbewältigung stark (Arbeit, Privatleben, soziale Aktivitäten)
	3. Die kognitive Einschränkung zählt nicht zu den Symptomen eines Delirs, oder wenn aktuell ein Delir vorliegt, sollte die Diagnose einer HAD auf Untersuchungsergebnisse zurückgeführt werden, welche vor dem Auftreten des Delirs erfasst wurden
	4. Es gibt keinen Hinweis auf andere neurologische Krankheiten, die eine Demenz bewirken, wie andere ZNS Infektionen, ZNS Neoplasien, zerebrovaskuläre Erkrankungen oder starker Substanzabusus mit ZNS Einschränkungen

Obwohl die Zahl der Patienten mit dem Vollbild der HIV-assoziierten Demenz im Laufe der cART-Ära gesunken ist, ist die Zahl an Patienten mit dem asymptomatischen neuropsychologischen Defizit und der milden Form der neurokognitiven Störung gleichbleibend (Sacktor et al., 2001) oder sogar steigend (McArthur, 2004). Auffällig ist auch, dass dieses Krankheitsbild vorwiegend in einem frühen Infektionsstadium (Heaton et al., 2010; Heaton et al., 2011) und teils unabhängig von der Plasmaviruslast auftritt (Antinori et al., 2007; Brew, 2004). Im Vergleich zu anderen AIDS definierenden Erkrankungen ist der Rückgang der Krankheiten, die das ZNS betreffen, weniger ausgeprägt (Dore et al., 2003). Daher lag schon seit den achtziger Jahren ein Schwerpunkt darin, Testbatterien zu etablieren, die pathologische Veränderungen bei HIV-Patienten frühzeitig erkennen können. Allerdings gibt es außer dem Virus selbst Einflussfaktoren, die zur Manifestation neurokognitiver Defizite beitragen können wie zum Beispiel das Lebensalter. Aber auch für die cART wird ein solcher Einfluss insbesondere bei Langzeiteinnahme immer wieder diskutiert. Dazu gehört zum Beispiel der NNRTI Efavirenz, der kurz bis mittelfristig zahlreiche ZNS-Nebenwirkungen hat, so dass es interessant ist, eventuelle negative Langzeiteffekte zu prüfen.

1.4 Ziele der Arbeit und Fragestellung

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit HIV-Patienten, die mindestens fünf Jahre Efavirenz (EFV) eingenommen haben und untersucht die Frage, ob sie häufiger neurokognitive Defizite entwickeln als über den gleichen Zeitraum mit dem NNRTI Nevirapin (NPV) behandelte Patienten.

Selbst in milden Ausprägungen ist HAND mit sozialmedizinischen Problemen, wie einer niedrigeren Compliance (Albert et al., 1999) und Einschränkungen in der Alltagsbewältigung im Vergleich zu Nicht-Infizierten vergesellschaftet, außerdem mit einer kürzeren Überlebenszeit (Sevigny et al., 2007; Tozzi et al., 2007). Schon geringe Defizite haben Auswirkungen auf das Wohlbefinden der Patienten und damit auch auf den Therapieverlauf.

In einigen Studien wurde die Wirksamkeit einer Nevirapin versus einer Efavirenz basierten cART getestet, mit dem Ergebnis einer vergleichbaren virologischen Effektivität (van den Berg-Wolf et al., 2008). Auch wenn Efavirenz in einigen Studien überlegen schien, ist in Bezug auf die Entwicklung neurologischer Defizite die Datenlage sehr begrenzt (Keiser et al., 2002; van Leth et al., 2004). Zudem wies eine Studie von Clifford et al. 2009 nach, dass Efavirenz - über mehr als ein Jahrzehnt eingenommen - neurokognitive Defizite hervorruft (Clifford et al., 2009).

Patienten, die cART Kombinationen mit NPV oder EFV eingenommen hatten, wurden mit Hilfe standardisierter klinisch-neurologischer und psychomotorischer Tests verglichen (Sacktor et al., 1999; Sacktor et al., 2000). Für den aktuellen Vergleich wurden diese zwei NNRTIs gewählt, weil sie bis vor kurzem zu den sogenannten *First-line* Therapien gehörten und eine ausreichende ZNS-Penetration aufweisen (Letendre et al., 2008).

2 Material und Methoden

2.1 Patienten

Seit 1987 werden an der Neurologischen Klinik des Universitätsklinikums Düsseldorf (UKD) HIV-Patienten betreut und im Rahmen einer offenen, prospektiven, observativen Kohortenstudie untersucht. Alle Daten stammen aus einer digitalen Datenbank, die bis 2018 3263 Patienten umfasste. Jeder Patient wird alle 6 Monate klinisch-neurologisch, neuropsychologisch und elektrophysiologisch-motorisch untersucht.

Analysiert wurden zwei Gruppen. Die eine Gruppe bestand aus 71 HIV-positiven Patienten, die über fünf Jahre im Rahmen einer cART kontinuierlich Efavirenz (Sustiva) eingenommen hatten, die andere umfasste 41 Teilnehmer, die über denselben Zeitraum Nevirapin (Viramune) eingenommen hatten. In der Efavirenzgruppe waren 96% Männer und 4% Frauen, während die Patientengruppe mit Nevirapin-Einnahme zu 89% aus Männern und zu 11% aus Frauen bestand. Das Durchschnittsalter der Patienten lag in der Efavirenz Gruppe bei $47,6 \pm 9,9$ Jahren und in der Nevirapin Gruppe bei $45,9 \pm 8$ Jahren.

Zusätzlich zur klinischen Untersuchung wurden vor der neuropsychologischen Testung anamnestisch folgende Daten erfasst:

- Alter und Geschlecht
- Datum der HIV Erstdiagnose
- Erweitertes Basislabor mit CD4+-Zellzahl und Plasmaviruslast
- Medikamentenanamnese, vor allem die antiretrovirale Therapie
- Zugehörigkeit zu einer HIV- Hauptbetroffenengruppe

Zu den HIV-Hauptbetroffenengruppen zählten homo- und bisexuelle Männer, Heterosexuelle, Patienten mit intravenösem Drogenabusus und Hämophilie-Patienten.

Die Diagnose einer HIV-assozierten neurologischen Störung wurde anhand der durch das *National Institute of Mental Health* und das *National Institute of Neurological Diseases and Stroke* überarbeiteten Kriterien gestellt (Antinori et al., 2007).

Von den Patienten, die mehrere Untersuchungen innerhalb der fünf Jahre durchlaufen hatten, wurden die Parameter aller Untersuchungen in die Auswertung einbezogen.

2.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien der Patienten

Als Einschlusskriterien galten eine nachgewiesene HIV-Positivität und die regelmäßige Teilnahme an neuropsychologischen Kontrolluntersuchungen, außerdem die regelmäßige Einnahme von Nevirapin oder Efavirenz in Kombination mit zwei beliebigen NRTIs über 5 Jahre oder länger.

Ausschlusskriterien waren opportunistische zerebrale Infektionen, ZNS Neoplasien, zerebrovaskuläre Erkrankungen oder starker, auch nicht aktueller Drogen- bzw. Alkoholgebrauch. Differentialdiagnostisch musste eine depressive Störung ausgeschlossen werden, weil die Symptome psychiatrischer Erkrankungen sich mit denen hirngorganischer Leistungsschwächen überlappen könnten.

2.2 Mess-Methoden

Verschiedene Studien zeigten unabhängig voneinander, dass es möglich ist, neurokognitive Störungen von HIV-Patienten zu quantifizieren. Außerdem können subklinische neurologische Defizite frühzeitig entdeckt werden (Arendt, 1995).

Nicht alle HIV-Infizierten erkranken an HAND. Deshalb hat sich eine neurologische und psychomotorische Testreihe etabliert, die solche Störungen sensitiv erfasst. Unterteilt wird diese Testreihe in elektrophysiologisch-motorische und neuropsychologische Tests.

2.2.1 Motorische Testung

Bei der elektrophysiologisch-motorischen Testbatterie wurden die Parameter Kontraktionszeit (*contraction time*, CT) und Reaktionszeit (*reaction time*, RT) der schnellstmöglichen isometrischen Zeigefingerextensionen (*most rapid contraction*, MRC) gemessen, außerdem die schnellstmöglichen, willkürlichen, alternierenden Zeigefingerbewegungen (*most rapid alternating movement*, MRAM), jeweils für beide Hände.

Im Weiteren werden die Testmethoden genauer erläutert.

Schnellstmögliche isometrische Zeigefingerextensionen (*Most rapid contraction, MRC*)

Der erste Teil der motorischen Testung besteht aus der Messung der schnellstmöglichen isometrischen Zeigefingerextensionen (MRC). Diese Messung hat sich über die Jahre als sensitivster Parameter hinsichtlich der Erfassung feinmotorischer Defizite erwiesen (Arendt et al., 1994; Karlsen et al., 1992).

Zur Messung der Kontraktionszeit wurde den Patienten nacheinander ihr rechter und linker Zeigefinger bis zum proximalen Interphalangealgelenk in einen Metallring eingespannt. Auf ein 50 Millisekunden (ms) andauerndes akustisches Signal hin, welches die Patienten in unregelmäßigen Abständen aus Kopfhörern hörten, mussten sie schnellstmöglich eine Dorsalextension des Fingers durchführen.

Der Metallring war mit einem Kraftaufnehmer verbunden, der das Kraftsignal mit 1 Kilohertz (kHz) aufzeichnete und auf einen Computer übertrug. Pro Patienten und Hand wurden 15 Kurven aufgezeichnet. Die Aufzeichnung begann zeitgleich mit dem ersten akustischen Signal.

Der Untersucher wertete die Kurven aus, indem er den Beginn der Beugung mit dem Anfang der Kontraktionskurve abglich, während der Computer als Ende der Kontraktion den höchsten Punkt der Kurve festlegte. Somit ließen sich für jede Kurve die Kontraktionszeit (CT) und Reaktionszeit (RT) berechnen.

Die RT ist die Zeit zwischen dem akustischen Signal und dem Beginn der Kontraktion, die CT die Zeit zwischen dem Beginn der Kontraktionskurve bis zu ihrem Maximum.

Außerdem berechnete der Computer die Höhe der Kraftamplitude (AM) (Arendt et al., 1990).

Die Einzelkontraktionen wurden addiert und es wurde jeweils ein Mittelwert für die Reaktions- und Kontraktionszeit sowie für die Amplitude berechnet.

Die Werte der Patienten wurden anschließend zur Dokumentation mit den Normwerten (Normwerte für RT: 100 - 160 ms, CT: 120 – 140 ms) verglichen.

Fehlerhafte Messungen wurden von der Wertung ausgeschlossen.

Bei HIV-positiven Patienten gibt es keinen Hinweis darauf, dass ein i.v.-Drogenabusus, eine Verlangsamung der peripheren Nervenleitgeschwindigkeit oder depressive Verstimmungen die Ergebnisse der motorischen Testung beeinflussen (Giesen et al., 1994; Giesen et al., 2001; Giesen et al., 2002). Da es zwischen Links- und Rechtshändern keine signifikanten Unterschiede in den Ergebnissen gab, wurde die Händigkeit ignoriert.

Schnellstmögliche, willkürliche, alternierende Zeigefingerbewegung (*most rapid alternating movement*, MRAM)

Weiterhin wurden die schnellstmöglichen, willkürlichen, alternierenden Zeigefingerbewegungen (MRAM) gemessen.

Hierzu befestigte man ein Akzelerometer zunächst auf dem rechten und anschließend auf dem linken ausgestreckten Zeigefinger. Der Untersucher demonstrierte, wie der Finger mit schnellstmöglicher Frequenz im Metakarpophalangeal-Gelenk bewegt werden sollte und startete ohne Testdurchlauf die 34 Sekunden lange Aufnahmeperiode. Für die Analyse wurde die Periode anschließend in 16 Segmente à 2 Sekunden unterteilt. Das Maximum dieser 16 Peak-Frequenzen wurde als „die schnellstmögliche Frequenz“ der MRAM definiert. Der Normalbereich liegt zwischen 6 und 8 Hertz (Hz) (Hefter et al., 1987), jedoch kann diese hohe Frequenz auch bei Gesunden nur wenige Sekunden beibehalten werden. Bei verschiedenen motorischen Erkrankungen beobachtet man eine Verlangsamung auf 4 bis 5 Hz.

2.2.2 Neuropsychologische Testung

Das HIV-assoziierte neurokognitive Defizit (HAND) und seine Vorstufen sind klinisch-neuropsychologische Diagnosen.

Symptome sind subakut bis chronisch auftretende Gedächtnis- und Konzentrationsstörungen, Störungen der Exekutivfunktionen, psychomotorische Verlangsamung und depressive Symptome (Eggers, 2014). Um die neurokognitiven Defizite zu quantifizieren, wurden verschiedene neuropsychologische Tests angewendet:

Internationale HIV-Demenz-Skala

Hamilton Depressionsskala

Trail-Making Test Form A und B

Digit Symbol Test

Grooved Pegboard Test

Stroop Colour Word Test

Semantisch-kategoriale und formal-lexikalische Wortflüssigkeit

Diese Tests wurden in drei Gruppen unterteilt: Tests der Verbalfunktionen (Semantisch-kategorielle und formal-lexikalische Wortflüssigkeit), der Exekutivfunktionen (*Grooved Pegboard Test*) sowie der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit (*Digit Symbol-, Stroop Colour- und Trail Making Test Form A und B*). Bei der Auswertung wurden alle Ergebnisse der Patienten berücksichtigt.

Es wurde zwischen Testergebnissen im pathologischen Bereich und Ergebnissen im Normalbereich differenziert. Zur Auswertung wurde das Maß der Abweichung von den alters- und bildungsadjustierten Normwerten herangezogen.

Intelligenzquotient (IQ)-Tests

Zur Erfassung des Intelligenzquotienten absolvierte jeder neue Patient in seiner Erstuntersuchung einmalig zwei standardisierte IQ-Tests:

Den Raven Standard-Progressive-Matrizen-Test (RSPM) (Raven, 1941), der besonders die aktuell verfügbare, non-verbale Intelligenz erfasst, und den Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest Form B (MWT-B) (Merz et al., 1975) zur Erfassung der prämorbid, verbalen Intelligenz. Die Ermittlung des IQ ist wichtig für die Beurteilung eines eventuellen Leistungsabfalls.

Internationale HIV-Demenz-Skala (IHDS)

Besonders wichtig für ein Screening und die Verlaufskontrolle neurokognitiver Defizite war die HIV-Demenz-Skala (IHDS).

Verwendet wurde eine modifizierte Form, die aus vier Aufgaben besteht, welche die Domänen Gedächtnis, Motorik und psychomotorische Geschwindigkeit testen (Sacktor et al., 2005). Im ersten Schritt müssen sich die Patienten vier Begriffe zwei Minuten lang merken und anschließend wiederholen. Für die motorische Testung werden die Patienten gebeten schnellstmöglich mit ausgestrecktem Daumen und Zeigefinger abwechselnd auf die Tischplatte zu tippen. Im letzten Teil müssen sie in 10 Sekunden so oft wie möglich die Luria Sequenz durchführen (Faust-Handkante-flache Hand), zweimaliges Üben war vor dieser Aufgabe erlaubt. Für jede Aufgabe gab es maximal 4 Punkte, somit konnte ein Punktescore von 12 Punkten erreicht werden.

Von Vorteil ist dabei die einfache und schnelle Durchführung, der Nachteil, dass milde Formen der HIV-assoziierten Gehirnbeteiligung nicht immer erfasst werden (Bottiggi et al., 2007).

Hamilton-Depressionsskala (HAM-D)

Die Hamilton-Depressionsskala (Hamilton, 1960) besteht aus einem halbstrukturierten Interview. Es werden 21 Symptome abgefragt und je nach Ausprägung mit einer Punkteskala von 0 bis 4 beziehungsweise 0 bis 2 Punkten bewertet. In die Auswertung gingen in diesem Fall nur die Punkte für die Items: Schuld, Suizidgedanken, Arbeitsbeeinträchtigung und Depression in die Wertung ein.

Grooved Pegboard Test (GPT)

Der *Grooved Pegboard Test* (Klove, 1963) untersucht die Fingerfertigkeit, die visuell-motorische Koordination und die motorische Geschwindigkeit der Patienten (Mitrushina et al., 1999). Es wird die Zeit gemessen, die ein Patient benötigt, um 25 Stifte in die gezahnten Löcher eines Steckbretts zu setzen. Es wird ein Durchgang mit der dominanten und einer mit der nicht-dominanten Hand durchgeführt. Die andere Hand darf dabei nicht helfen.

Digit Symbol Test (DST)

Bei dem *Digit Symbol Test* (DST) handelt es sich um einen Test, der die Domänen abstraktes Denken, Aufmerksamkeit, Gedächtnis und psychomotorische Geschwindigkeit erfasst. Dafür wird dem Patienten eine Beispielreihe aus den Zahlen 1-9 und den Zahlen zugeordneten Symbolen gezeigt. Auf den ersten 7 Federn darf geübt werden, danach muss einer Zufallsfolge aus Zahlen die korrekten Symbole zugeordnet werden. Die Testperson hat 90 Sekunden Zeit die maximal 93 Kästchen auszufüllen. Nach dem Ende der Zeit wird die Anzahl der korrekten Zahlen-Symbol Pärchen ausgewertet.

Formal-lexikalische und semantisch-kategorielle Wortflüssigkeit

Wortflüssigkeitstests fordern von den Patienten, innerhalb von zwei Minuten möglichst viele Begriffe einer festgelegten Kategorie zu nennen. In diesem Fall Wörter mit dem Anfangsbuchstaben „S“ (formal-lexikalische Wortflüssigkeit) oder Vornamen (semantisch-kategorielle Wortflüssigkeit).

Beide Tests gehören zum Regensburger Wortflüssigkeitstest und lassen Rückschlüsse auf die verbale Assoziationsfähigkeit und die sprachrelevanten Leistungen des Untersuchten zu (Aschenbrenner et al., 2000).

Trail-Making-Test (TMT) Part A und B

Der TMT Part A besteht aus einer DIN A4 Seite mit verstreut angeordneten Zahlen von 1-25. Unter Messung der Zeit wird der Patient angehalten, die Zahlen schnellstmöglich in der richtigen Reihenfolge zu verbinden.

Part B ist eine weitere Seite mit Zahlen von 1-13 und den Buchstaben A-L, die abwechselnd und in richtiger Reihenfolge ebenfalls so schnell wie möglich verbunden werden sollen (1-A, 2-B etc.). Part A lässt sich eher der Visuomotorik, kognitiver Verarbeitungsgeschwindigkeit und Aufmerksamkeit zuordnen, Part B hingegen vornehmlich der kognitiven Flexibilität und höheren kognitiven Funktionen (Tischler und Petermann, 2010; Reitan 1992).

Stroop Colour and Word Test

Abschließend absolvieren alle Patienten den *Stroop Colour and Word Test* (Stroop, 1935). Dieser Test besteht aus drei Tafeln mit je 72 Feldern, die sich aus den Farben und Farbwörtern ROT, GELB, GRÜN und BLAU zusammensetzen. Es gibt eine Worttafel mit in schwarz gedruckten Farbwörtern, eine Farbtabelle mit verschiedenfarbigen Balken und als Drittes eine Farb-Worttafel, auf der die Farbwörter der ersten Tafel in den Farben der zweiten Tafel gedruckt sind, wobei Wort und Farbe nicht übereinstimmen.

Jede Tafel musste drei Mal gelesen werden und die dafür benötigte Zeit wurde festgehalten. Aus den Zeiten konnte anschließend ein Mittelwert pro Tafel errechnet werden.

Die Dimensionen, die der *Stroop Test* evaluiert, sind der Umgang mit Stress, Aufmerksamkeit und die kognitive Flexibilität (Golden, 1976). Grundlage ist der „Stroop-Effekt“, der sich auf die dritte Tafel bezieht und besagt, dass das Gehirn Wörter schneller erfassen kann als Farben. Diese ungewohnte Art, die Farbe und nicht das Wort zu nennen, verlangt ein hohes Maß an Aufmerksamkeit (Cattell, 1886).

2.3 Serologische Untersuchungen

Wichtige Parameter für die Kontrolle des Erfolgs einer antiretroviralen Kombinationstherapie sind die CD4⁺-Zellzahl und die Plasmaviruslast, so genannte Surrogatparameter. Zusätzlich zu den klinischen Tests wurden diese serologischen Daten erfasst.

Die HIV Infektion selbst war mittels positivem Antikörpernachweis im *Enzyme-linked Immunosorbent Assay* (ELISA) und Westernblot nachgewiesen worden.

Bildgebende Verfahren und Liquoruntersuchungen sind nicht in der Frühdiagnostik, sondern zum Ausschluss anderer Ursachen hilfreich, sie wurden daher nicht bei allen Patienten durchgeführt.

2.4 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der klinischen und demographischen Daten erfolgte mit dem Programm SPSS *Statistics (Statistical Package for the Social Sciences)* für Windows/Mac (Version SPSS 24.0).

In einer einfaktoriellen Varianzanalyse (ANOVA) wurden Alter, CD4+-Zellzahl und die Viruslast unter der jeweiligen cART verglichen. Parametrische Daten wurden mittels ANOVA auf signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen untersucht.

Ein p-Wert kleiner 0,05 wurde als signifikant angesehen.

Absolute Häufigkeiten wurden mittels Kreuztabellen berechnet und mit dem Chi-Quadrat-Signifikanztest überprüft.

In einem zweiten Schritt wurden durch eine Regressionsanalyse die Zusammenhänge zwischen den einzelnen Testdomänen und den oben genannten Variablen berechnet und mit einer bivariaten Korrelation der Einfluss der Variablen für beide Medikamente einzeln betrachtet. Das Signifikanzniveau lag auch hier bei $p \leq 0,05$.

2.5 Ethikvotum

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

3 Ergebnisse

3.1 Epidemiologie

In die Analyse wurden die klinischen, neuropsychologischen und elektrophysiologisch-motorischen Testergebnisse von 112 Patienten eingeschlossen. Die Patienten wurden zwei Gruppen zugeordnet, einer Gruppe mit 71 Patienten, die mindestens 5 Jahre Efavirenz (EFV) eingenommen hatte, und einer zweiten Gruppe mit 41 Patienten, die über denselben Zeitraum mit Nevirapin (NPV) behandelt wurden. Aus der EFV-Gruppe lagen 145 und aus der NPV-Gruppe 88 Messergebnisse vor (Abb. 1). Die Beobachtungsebene basierte somit auf n=233 Messungen.

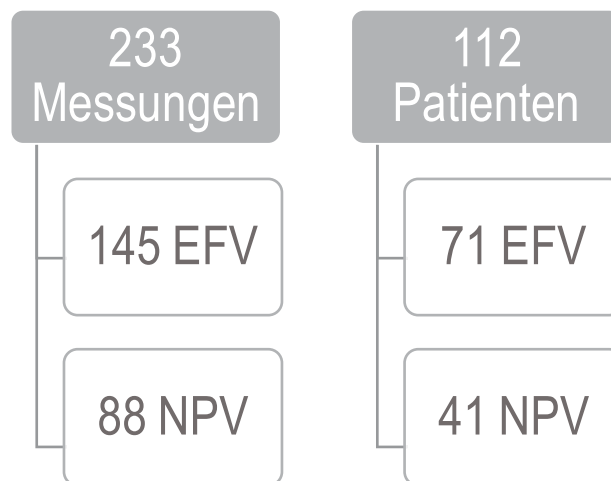


Abb. 1. Verteilung der Patienten der Studienkohorte auf die beiden Medikamentengruppen. EFV = Efavirenz Gruppe, NPV = Nevirapin Gruppe, 112 Patienten, n= 233 Fälle.

Hinsichtlich der Geschlechterverteilung gab es in beiden Gruppen deutlich mehr männliche als weibliche Patienten (Abb. 2). Aus der EFV-Gruppe waren 96% männlich und 4% weiblich. In der NPV-Gruppe gab es 89% männliche und 11% weibliche Patienten. Die Patienten, die Efavirenz einnahmen, waren im Durchschnitt $47,6 \pm 9,9$ Jahre alt und damit tendenziell älter als die Patienten unter Nevirapin, die durchschnittlich $45,9 \pm 8$ Jahre alt waren. Von den erfassten Komplettdatensätzen wurden 59% der Patienten in einem Alter

unter 50 Jahren mit Efavirenz behandelt, 41% waren über 50 Jahre alt. In der NPV-Gruppe waren 63,3% der Patienten unter 50 und 36,2% in einem Alter über 50 Jahre (Abb. 3).

Ein Fall aus der EFV-Gruppe wurde aufgrund eines Alters von über 80 Jahren von der Wertung ausgeschlossen.

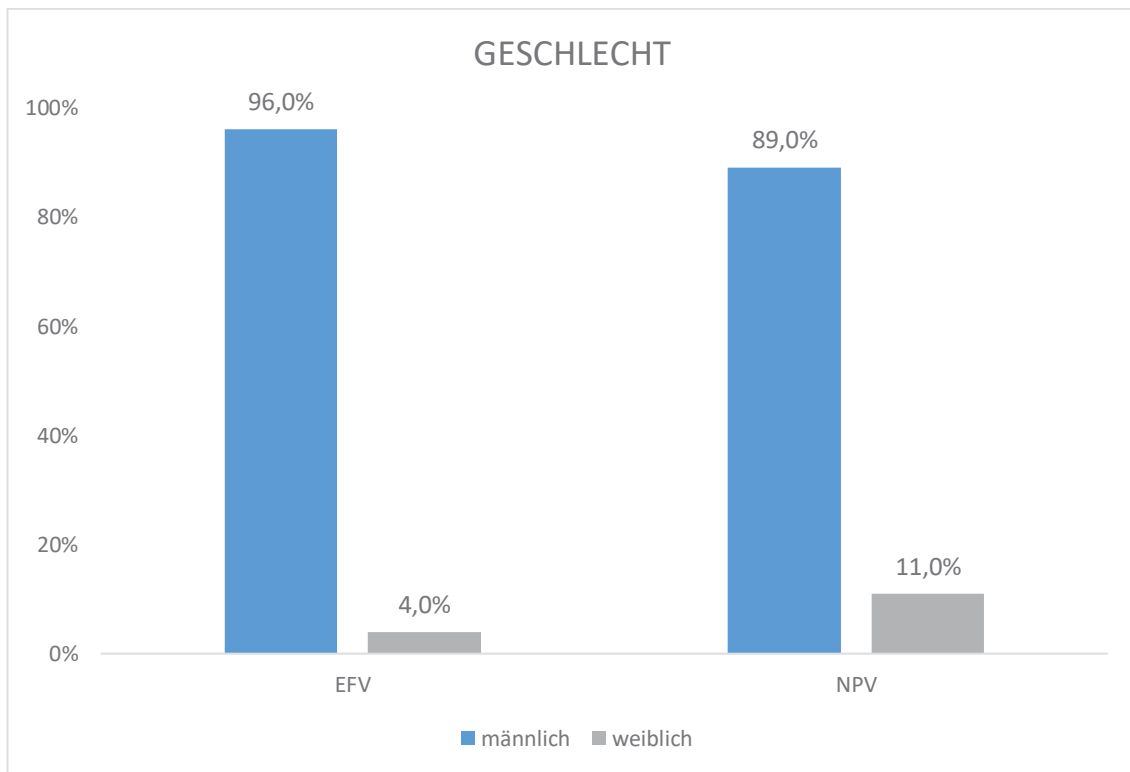


Abb. 2. Geschlechterverteilung der Patienten in den beiden Medikamentengruppen. Angaben in Prozent, n= 233 Komplettdatensätze: n= 145 Efavirenz, n= 88 Nevirapin.

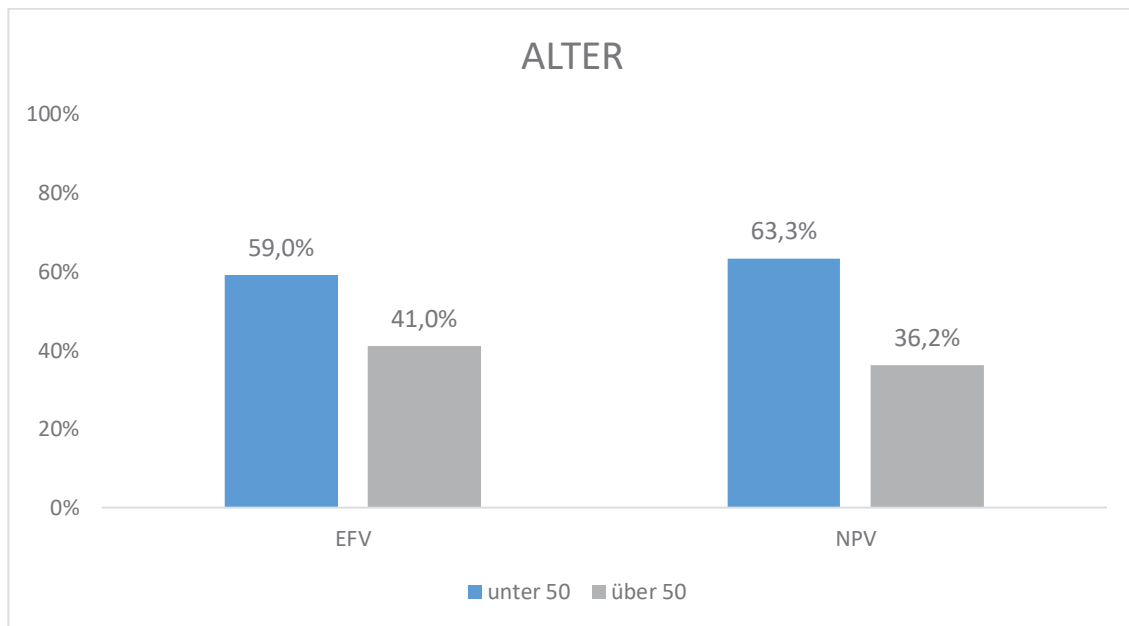


Abb. 3. Altersverteilung der Patienten, unterteilt in über und unter 50-Jährige in den beiden Medikamentengruppen. Angaben in Prozent, n= 232 Komplettdatensätze: n= 144 Efavirenz, n= 88 Nevirapin.

Die Dauer der HIV-Infektion betrug bei den Patienten mindestens fünf Jahre. Unterschieden wurde zwischen Patienten mit einer Infektionsdauer zwischen 5 und 10 Jahren und Patienten, die seit über 10 Jahren infiziert waren.

Innerhalb der Efavirenz Gruppe war die Dauer der HIV-Positivität ausgeglichen. Es gab 49% mit einer Infektionsdauer zwischen 5 und 10 Jahren und 51% mit einer Dauer über 10 Jahre. In der Gruppe mit Nevirapin Einnahme gab es deutlich mehr Patienten mit einer Infektionsdauer zwischen 5-10 Jahren (61,6%) als mit 10 Jahren oder mehr (38,4%). Folglich waren Patienten aus der EFV-Gruppe länger HIV-positiv als die Patienten der NPV-Gruppe.

Anhand der von der CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*) festgelegten Kriterien wurde der Schweregrad der HIV-Infektion der Patienten eingeteilt. Die CDC Stadien A1, A2, B1 und B2 sind als Frühstadien definiert, die Stadien A3, B3 und C1-C3 als Spät- oder AIDS-definierende Stadien (siehe auch Tabelle 1a). In beiden Medikamentengruppen waren über die Hälfte aller Patienten in Spätstadien, aus der EFV-Gruppe 62,8% und aus der NPV-Gruppe 56,2%. In Frühstadien waren 37,2% der EFV bzw. 44,1% der NPV Fälle. Die entsprechenden Ergebnisse sind in den Tabellen 3 und 4 aufgeführt.

Tabelle 3. Verteilung der Patienten auf die CDC Stadien unter Einnahme von Efavirenz. n= 145
 Komplettdatensätze, Spätstadium grau unterlegt.

CD4+ Zellzahl / μ l Blut	A	B	C
% der Lymphozyten	Asymptomatisches Stadium	Symptomatisches Stadium ohne AIDS	AIDS definierende Erkrankungen
1: \geq 500 oder \geq 29%	A1: 12	B1: 6	C1: 0
2: 200-499 oder 14-28%	A2: 18	B2: 18	C2: 0
3: < 200 oder < 14%	A3: 11	B3: 31	C3: 49
Insgesamt [n]	41	55	49

Tabelle 4. Verteilung der Patienten auf die CDC Stadien unter Einnahme von Nevirapin. n= 87
 Komplettdatensätze, Spätstadium grau unterlegt.

CD4+ Zellzahl / μ l Blut	A	B	C
% der Lymphozyten	Asymptomatisches Stadium	Symptomatisches Stadium ohne AIDS	AIDS definierende Erkrankungen
1: \geq 500 oder \geq 29%	A1: 12	B1: 3	C1: 0
2: 200-499 oder 14-28%	A2: 9	B2: 14	C2: 1
3: < 200 oder < 14%	A3: 8	B3: 16	C3: 24
Insgesamt [n]	29	33	25

Zusätzlich zu den jährlichen neuropsychologischen und elektrophysiologisch-motorischen Tests haben die Patienten auch Angaben zu ihrer Plasmaviruslast und der CD4+-Zellzahl gemacht.

Ein Großteil der Patienten aus beiden Gruppen lag in einem guten immunologischen Bereich über 500 CD4+-Zellen/ μ l. Tendenziell gab es in der EFV-Gruppe mit 77,6% mehr Patienten mit einer hohen CD4+-Zellzahl als in der NPV-Gruppe, bei der es nur 61,9% waren (Abb. 4). Sechs Fälle mussten wegen fehlender Angaben von der Wertung ausgeschlossen werden.

Die Viruslast der Patienten lag bei beiden Gruppen in über 90% der Fälle unter der Nachweisgrenze oder in einem Bereich unter 1000 Kopien/ml (Abb. 5). In der Efavirenz Gruppe traf dies für 91,7 % zu, in der Nevirapin Gruppe waren es 94,3%. Signifikante Unterschiede zwischen beiden Patientengruppen fanden sich auch hier nicht.

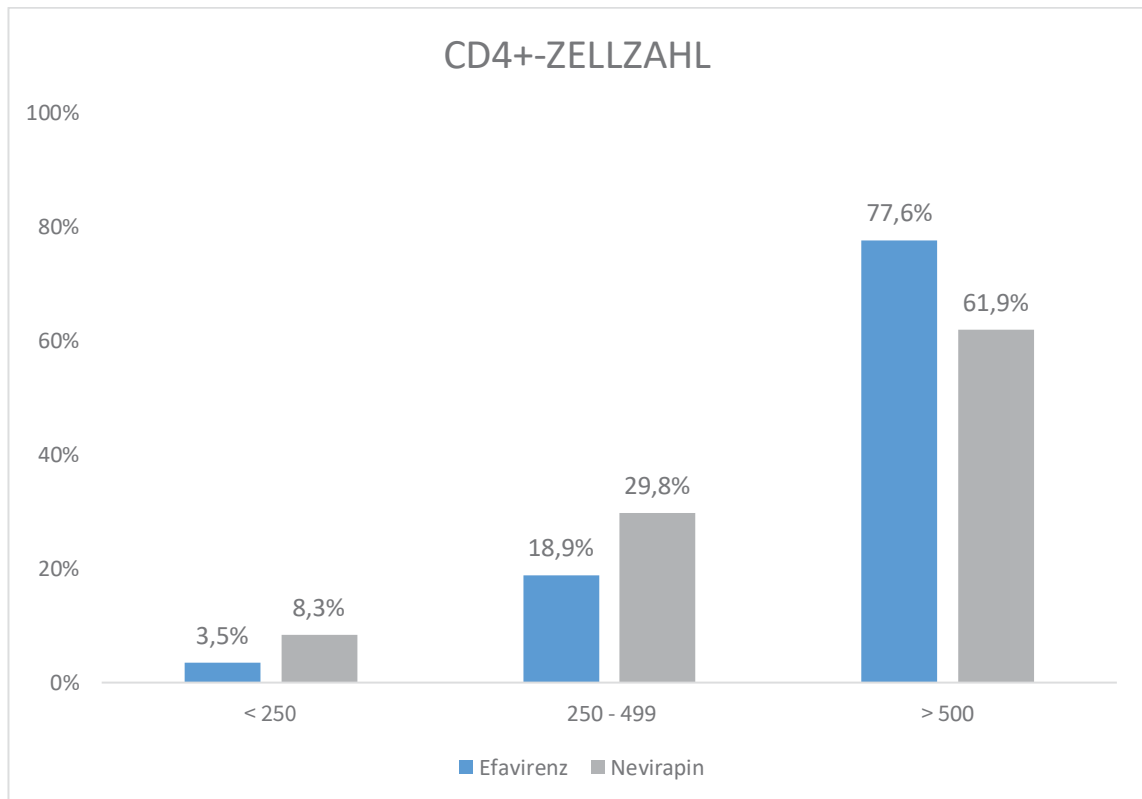


Abb. 4. CD4+-Zellzahl der Studienkohorte in Zellen/µl Blut. Angaben in Prozent, n= 227 Komplettdatensätze: n= 143 Efavirenz, n= 84 Nevirapin.

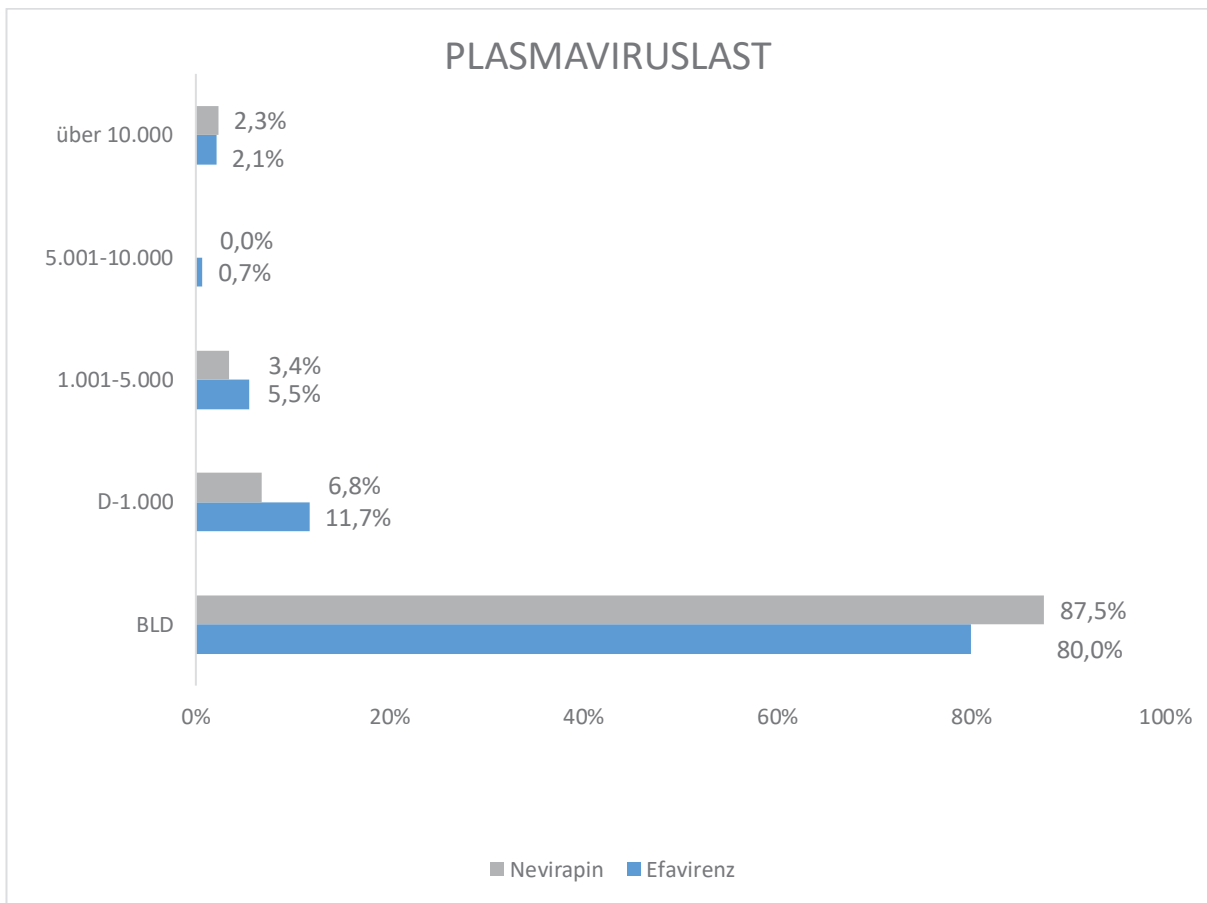


Abb. 5. Plasmaviruslast der Studienkohorte im Blut in Kopien/ml. Angaben in Prozent, n= 233
 Komplettdatensätze: n= 145 Efavirenz, n= 88 Nevirapin. BLD = Below the level of detection, D = Detection.

Es gab zwischen den Gruppen keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Hauptbetroffenengruppenverteilung. Aus den insgesamt 233 Komplettdatensätzen infizierten sich in beiden Gruppen ein Großteil der Patienten über homosexuelle Kontakte (EFV: 75,2%, NPV: 70,5%). Weitere 13,1% (EFV) sowie 14,8% der Infektionen (NPV) waren ebenfalls auf ungeschützten hetero- oder bisexuellen Kontakt zurückzuführen. Der Rest der Patienten verteilte sich auf eine Übertragung durch verunreinigte Blutprodukte oder unklare Infektionswege (Tabelle 5).

Tabelle 5. Hauptbetroffenengruppenzugehörigkeit der Patienten. Angaben in Prozent, aufgeteilt auf beide Medikamentengruppen, n= 233 Komplettdatensätze: n= 145 Efavirenz, n= 88 Nevirapin.

Risikogruppe	Efavirenz	Nevirapin
Homosexuelle Männer	75,2%	70,5%
Heterosexuelle Männer und Frauen	13,1%	14,8%
Bisexuelle Männer	7,6%	9,1%
i.v.-Drogenkonsumenten	-	-
Hämophile und Bluttransfusionsempfänger	3,4%	5,6%
Mutter-Kind-Transmission	-	-
Unklare Zugehörigkeit	0,7%	0%

Die Patienten wurden außerdem nach dem Beobachtungszeitraum von 5 Jahren unter EFV oder NPV Therapie anhand der internationalen Nomenklatur der HIV-assozierten neurokognitiven Störungen (s. Tabelle 2) in die Stadien ANI, MNCD und HAD unterteilt.

In Summe entwickelten in beiden Gruppen nach >5 Jahren etwa die Hälfte der Patienten eine HIV- assoziierte neurokognitive Störung (50,4% EFV, 53,4 % NPV), unabhängig davon, mit welchem Medikament sie behandelt wurden.

Den größten Unterschied gab es in der Krankheitsschwere, fast doppelt so viele Patienten entwickelten unter NPV-Therapie eine HAD als unter der Therapie mit EFV (Abb. 6). In den weniger schweren Krankheitsstadien gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Medikamentengruppen.

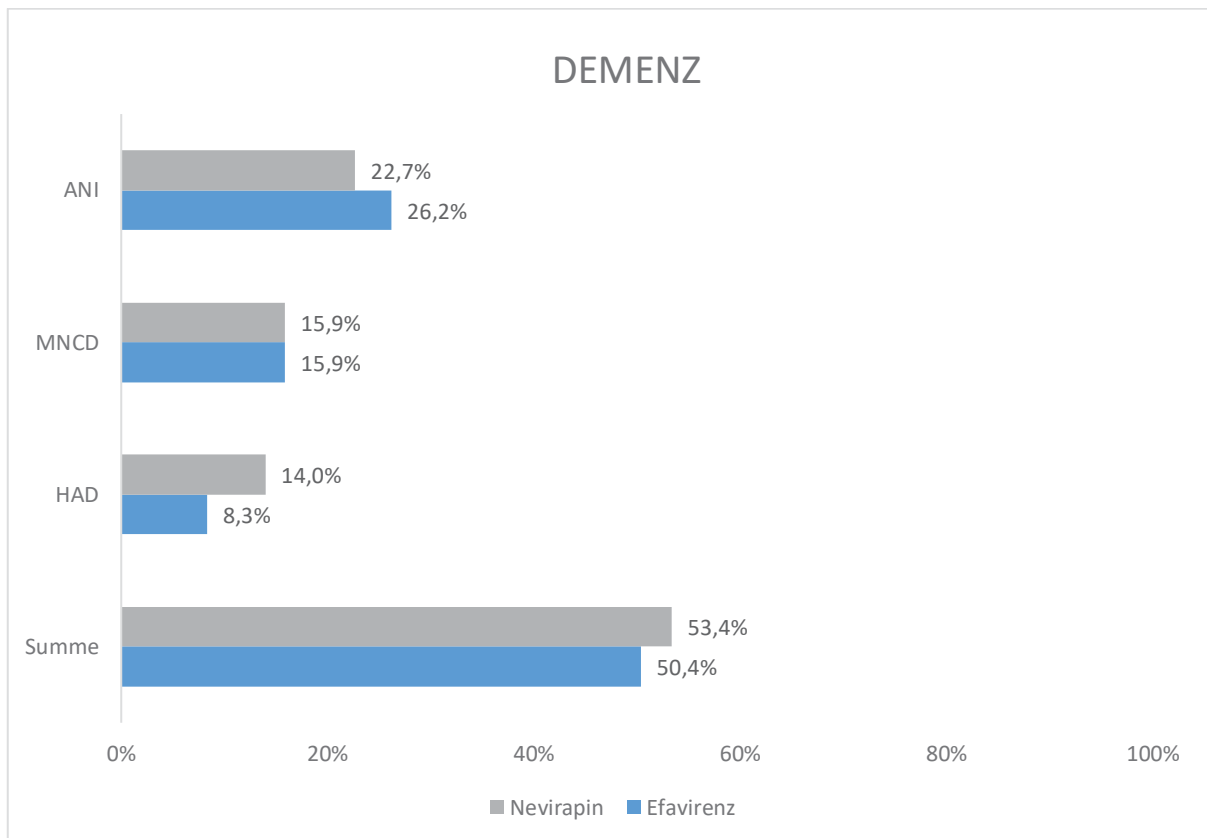


Abb. 6. Entwicklung von HIV-assoziiertes Demenz nach 5 Jahren unter EFV oder NPV Therapie. Angaben in Prozent, $n = 233$ Komplettdatensätze, $n = 145$ Efavirenz, $n = 88$ Nevirapin. AN I= asymptomatisches HIV-assoziiertes neuropsychologisches Defizit, MNCD = HIV-assoziiertes mildes neurokognitives Defizit, HAD = HIV-assoziierte Demenz.

3.2 Motorik

Bei der Reaktions- (RT) und Kontraktionszeit (CT) sowohl für die rechte- als auch für die linke Hand schnitten Patienten unter Efavirenz Einnahme besser ab als die Nevirapin Patienten (Abb. 7. und 8.). Es ergab sich aber für alle motorischen Tests (RT, CT, MRAM) ein Signifikanzniveau von $p \geq 0,05$, somit konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Medikamentengruppen nachgewiesen werden.

Aus den anschließenden Berechnungen der bivariaten Korrelation ließ sich ein Zusammenhang zwischen dem Alter und dem Geschlecht der Patienten sowie ihren motorischen Testergebnissen in der NPV-Gruppe erkennen. Die Variable Alter zeigte eine Tendenz, das Geschlecht wies einen signifikanten Zusammenhang mit den Testergebnissen auf. Ältere Patienten und Frauen schnitten tendenziell schlechter ab.

In der EFV-Gruppe hatten die Höhe der CD4+-Zellen einen signifikanten Einfluss auf die Testergebnisse. Je höher die CD4+-Zellzahl war desto schlechter schnitten die Patienten ab. Auch dieser Zusammenhang war zu einem Niveau von 5% signifikant.

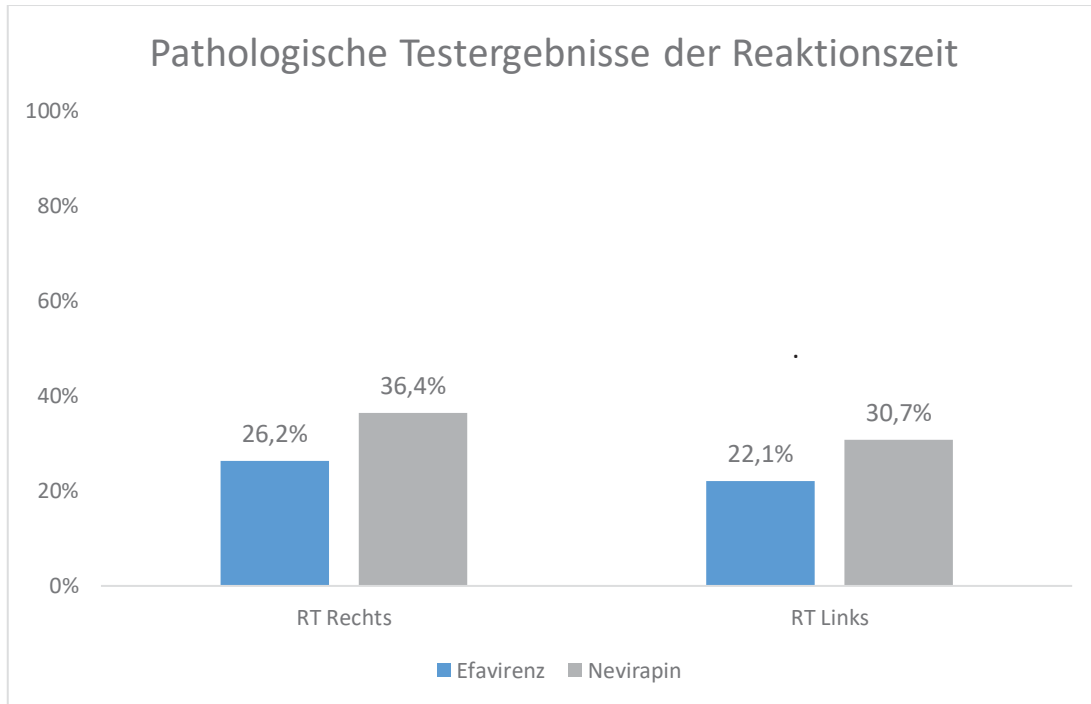


Abb. 7. Zusammenfassung der pathologischen Testergebnisse der Reaktionszeit nach >5 Jahren. Angaben in Prozent, n= 233 Komplettdatensätze. EFV = Efavirenz, NPV = Nevirapin, RT = Reaktionszeit.

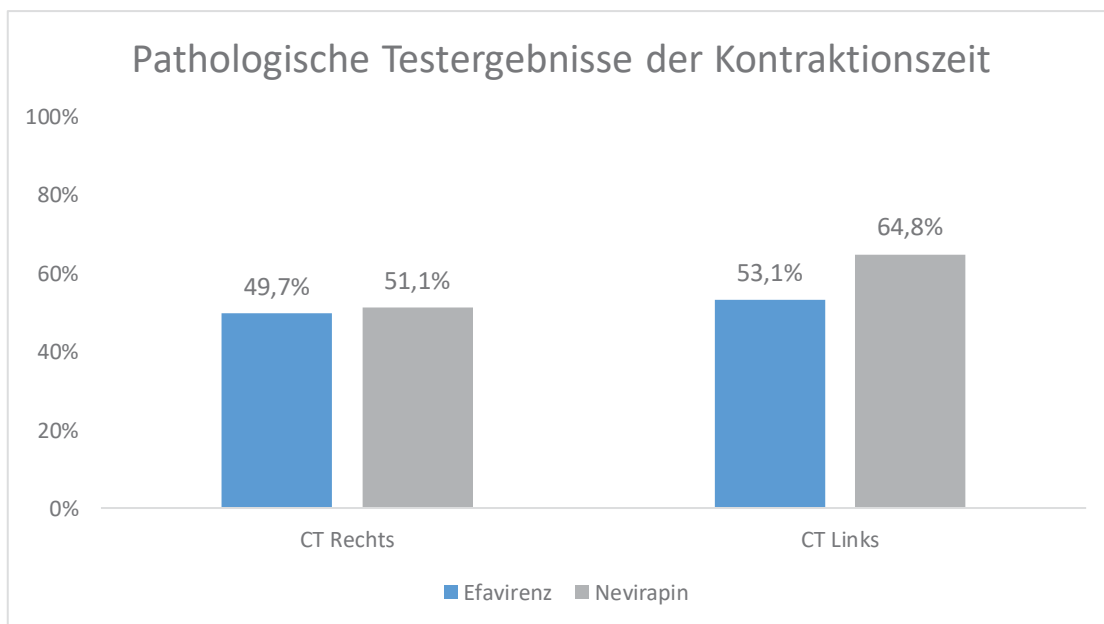


Abb. 8. Zusammenfassung der pathologischen Testergebnisse der Kontraktionszeit nach >5 Jahren. Angaben in Prozent, n= 233 Komplettdatensätze. EFV = Efavirenz, NPV = Nevirapin, CT = Kontraktionszeit.

3.3 Neuropsychologische Tests

Exekutivfunktionen

Bei dem GPT gab es in den Ergebnissen der dominanten Hand keinen Unterschied zwischen beiden Gruppen. Für die nicht-dominante Hand bestand ein sehr geringer Unterschied. Die statistische Analyse ergab, dass in beiden Medikamentengruppen außer der Infektionsdauer keine der genannten Variablen einen Einfluss auf die Testergebnisse hatte.

Je länger die Patienten erkrankt waren, desto schlechter schnitten sie in dieser Untersuchung ab.

Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit

Die NPV-Gruppe schnitt im *Digit Symbol Test* sowie im TMT 1 und 2 schlechter ab, im *Stroop Colour Test* war sie gegenüber der EFV-Gruppe leicht überlegen (Abb. 9). Die EFV-Gruppe wurde in dieser Domäne durch keine der aufgeführten Variablen beeinflusst.

Für Nevirapin zeigten das Geschlecht und die CD4+-Zellzahl eine Tendenz. Patienten mit hoher CD4+-Zellzahl schnitten in den Tests schlechter ab, ebenso weibliche Probanden. Dieser Zusammenhang war nicht signifikant.

Verbale Tests

Die Patienten der EFV-Gruppe schnitten in der formal lexikalischen Wortflüssigkeit deutlich besser ab als die NPV-Gruppe. Mit nur 2,8% pathologischen Ergebnissen war die EFV-Gruppe den Nevirapin Patienten mit 6,8% pathologischen Ergebnissen überlegen (Abb. 10). Bei der semantisch kategoriellen Wortflüssigkeit zeigte sich kein deutlicher Unterschied. Die bivariate Korrelation ergab sowohl für die EFV- als auch die NPV-Gruppe einen Einfluss der Infektionsdauer auf die Ergebnisse. In der EFV-Gruppe war dieser Zusammenhang statistisch signifikant. Außerdem zeigte sich ein Einfluss der CD4+-Zellzahl, auch wenn dieses Ergebnis nicht statistisch signifikant war.

Je länger die Patienten erkrankt waren, desto schlechter schnitten sie ab. Patienten mit einer niedrigen CD4+-Zellzahl hatten tendenziell schlechtere Testergebnisse.

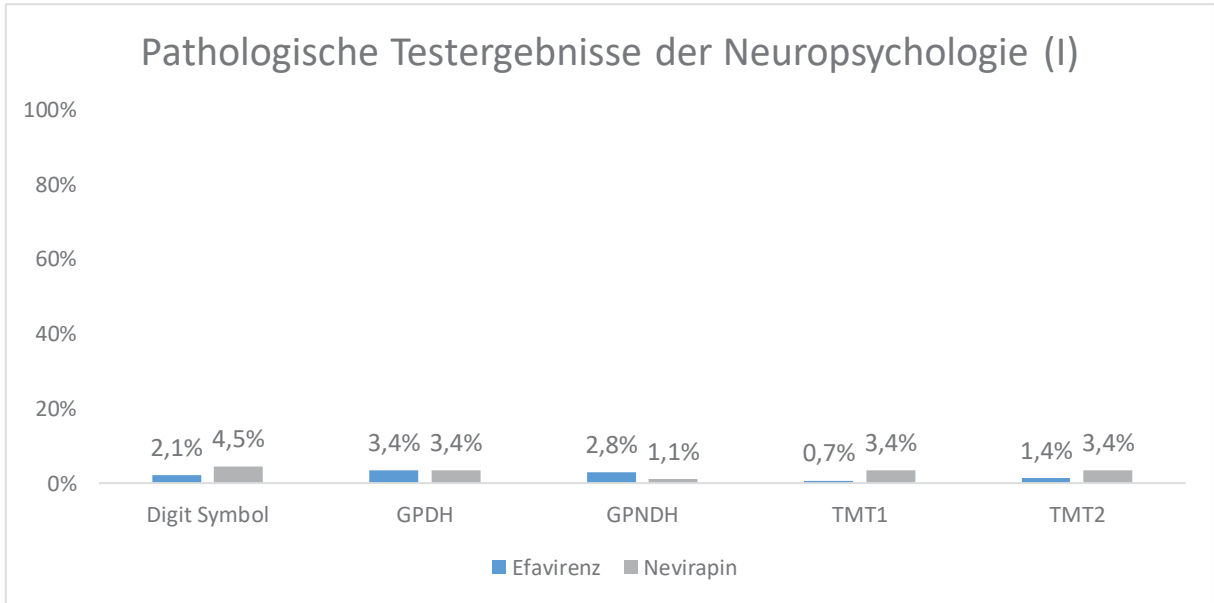


Abb. 9. Zusammenfassung der pathologischen Testergebnisse der neuropsychologischen Tests (I). EFV = Efavirenz, NPV = Nevirapin, GPDH = Grooved Pegboard Test dominante Hand, GPNDH = Grooved Pegboard Test nicht dominante Hand, TMT 1 +2 = Trail Making Test 1+2, n= 233 Komplettdatensätze.

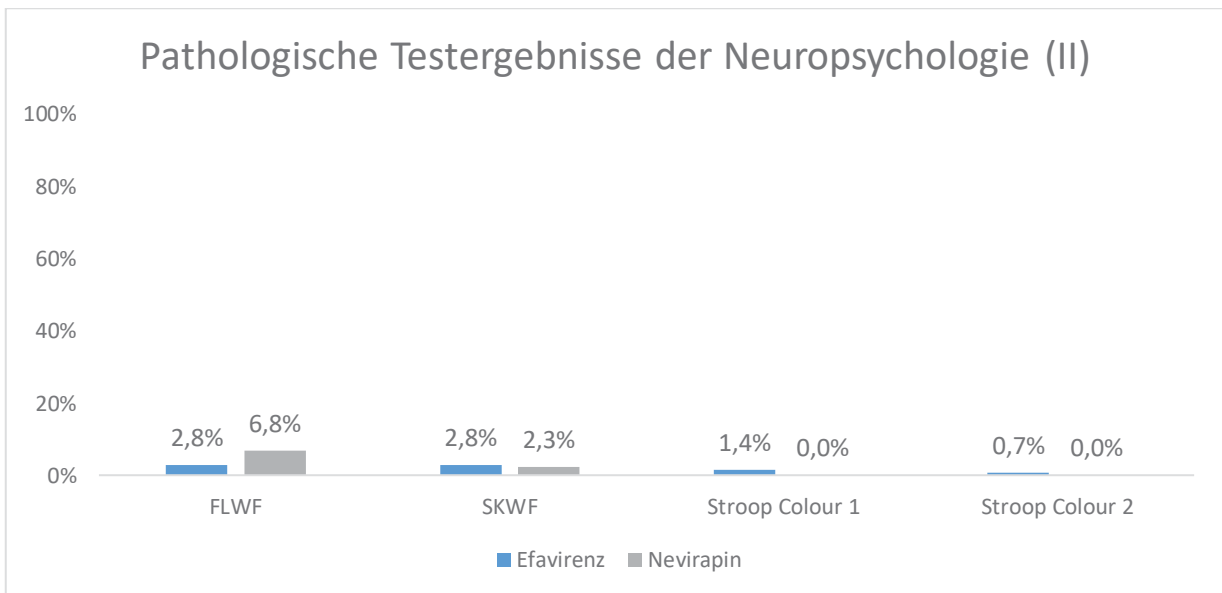


Abb. 10. Zusammenfassung der pathologischen Testergebnisse der neuropsychologischen Tests (II). EFV = Efavirenz, NPV = Nevirapin, FLWF = Formal-lexikalischer Wortflüssigkeitstest, SKWF = Semantisch- kategorialer Wortflüssigkeitstest, n= 233 Komplettdatensätze.

3.4 Zusammenfassung der Ergebnisse

In Bezug auf die Häufigkeit der pathologischen Ergebnisse zeigte der direkte Vergleich, dass es keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Medikamentengruppen gab (Abbildungen 7,8,9 und 10). Tendenziell schnitten die NPV-Patienten sowohl in der neuropsychologischen als auch in der elektrophysiologisch-motorischen Testung eher schlechter ab als die Patienten der EFV-Gruppe.

In einer bivariaten Korrelation wurden die Testergebnisse der beiden Medikamentengruppen analysiert und in Zusammenhang mit den Einflussvariablen: Alter, Geschlecht, CD4+-Zellzahl, Plasmaviruslast und HIV-Dauer gesetzt. Zusammenfassend können folgende Ergebnisse festgehalten werden (Tabellen 6 und 7):

Für Efavirenz waren die Dauer der HIV Infektion und die Höhe der CD4+-Zellzahl wichtige Einflussvariablen. Es zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Infektionsdauer und den Ergebnissen in den verbalen Tests ($p=0,02$), Patienten, die länger mit dem HI-Virus infiziert waren, schnitten schlechter ab.

Auch bei den Exekutivfunktionen zeigte sich eine Tendenz für den Einfluss der Infektionsdauer auf den Testerfolg. Langzeitpatienten hatten in allen Testbereichen schlechtere Ergebnisse.

Außerdem gab es einen signifikanten Zusammenhang zwischen der CD4+-Zellzahl und den Testergebnissen in der Domäne Motorik ($p=0,01$). Patienten mit einer hohen CD4+-Zellzahl, das heißt mit einem guten Immunstatus, schnitten entgegen der Erwartung schlechter ab. Auf dem Gebiet der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit gab es keinen erkennbaren Einfluss auf die Ergebnisse durch eine der untersuchten Variablen.

Die Testergebnisse der Nevirapin Gruppe waren ebenfalls abhängig von einzelnen Einflussvariablen. Die statistische Auswertung ergab auch hier einen Einfluss der Infektionsdauer und der CD4+-Zellzahl auf die Ergebnisse der neuropsychologischen Tests. Langzeitpatienten sowie Patienten mit einer hohen CD4+-Zellzahl schnitten tendenziell schlechter ab. Signifikant waren diese Zusammenhänge in der NPV-Gruppe in keinem der Testbereiche. Zusätzlich hatten in dieser Gruppe das Geschlecht und das Alter der Patienten eine Relevanz.

Frauen schnitten in den Domänen Informationsverarbeitung und Motorik schlechter ab als Männer, für den Bereich Motorik war dieser Zusammenhang signifikant ($p=0,02$).

Je älter die Patienten der NPV-Gruppe waren, desto schlechter schnitten sie in den elektrophysiologisch-motorischen Testungen ab.

Tabelle 6. Zusammenfassung der bivariaten Korrelation bei EFV Einnahme >5 Jahre. P-Werte der Variablen in Bezug auf die Abhängigen Variablen Motorik, Exekutivfunktionen, Informationsverarbeitung und Verbale Tests, r = Korrelationskoeffizienz, $p < 0,05$ = statistisch signifikant zum Niveau 5% hier grau unterlegt, KE = Kein Einfluss, n.s.= nicht signifikant, T = Tendenz, $n = 233$ Komplettdatensätze.

Variable	R	Signifikant	Kommentar
<i>Verbalfunktionen</i>			
Alter	0	n.s.	KE
Dauer HIV	0,172	$p < 0,05$	signifikant
Geschlecht	0,041	n.s.	KE
Plasmaviruslast	-0,023	n.s.	KE
CD4+-Zellzahl	-0,073	n.s.	KE
<i>Exekutivfunktionen</i>			
Alter	0,009	n.s.	KE
Dauer HIV	0,058	n.s.	T
Geschlecht	0,033	n.s.	KE
Plasmaviruslast	-0,019	n.s.	KE
CD4+-Zellzahl	-0,016	n.s.	KE
<i>Informationsverarbeitung</i>			
Alter	-0,092	n.s.	KE
Dauer HIV	-0,043	n.s.	KE
Geschlecht	0,047	n.s.	KE
Plasmaviruslast	-0,061	n.s.	KE
CD4+-Zellzahl	0,029	n.s.	KE
<i>Motorik</i>			
Alter	0,092	n.s.	KE
Dauer HIV	0,028	n.s.	KE
Geschlecht	0,018	n.s.	KE
Plasmaviruslast	-0,008	n.s.	KE
CD4+-Zellzahl	0,177	$p < 0,05$	signifikant

Tabelle 7. Zusammenfassung der Bivariaten Korrelation bei NPV Einnahme >5 Jahre. P-Werte der Variablen in Bezug auf die Abhängigen Variablen Motorik, Exekutivfunktionen, Informationsverarbeitung und Verbale Tests, r = Korrelationskoeffizient, $p < 0,05$ = statistisch signifikant zum Niveau 5%, hier grau unterlegt, KE = Kein Einfluss, n.s. = nicht signifikant, T = Tendenz, $n = 233$ Komplettdatensätze.

Variable	r	Signifikant	Kommentar
<i>Verbalfunktionen</i>			
Alter	0,044	n.s.	KE
Dauer HIV	0,184	n.s.	T
Geschlecht	-0,009	n.s.	KE
Plasmaviruslast	-0,026	n.s.	KE
CD4+-Zellzahl	-0,145	n.s.	T
<i>Exekutivfunktionen</i>			
Alter	-0,005	n.s.	KE
Dauer HIV	0,198	n.s.	T
Geschlecht	0,067	n.s.	KE
Plasmaviruslast	-0,025	n.s.	KE
CD4+-Zellzahl	0,018	n.s.	KE
<i>Informationsverarbeitung</i>			
Alter	0,031	n.s.	KE
Dauer HIV	0,042	n.s.	KE
Geschlecht	-0,157	n.s.	T
Plasmaviruslast	-0,099	n.s.	KE
CD4+-Zellzahl	0,115	n.s.	T
<i>Motorik</i>			
Alter	0,14	n.s.	T
Dauer HIV	0	n.s.	KE
Geschlecht	-0,34	$p < 0,05$	signifikant
Plasmaviruslast	0,089	n.s.	KE
CD4+-Zellzahl	-0,096	n.s.	KE

In den bisher aufgeführten Analysen wurden die beiden Medikamentengruppen getrennt voneinander untersucht. Um in einem abschließenden Schritt genauer zu untersuchen, ob die

Ergebnisse der Patienten von der Medikamenteneinnahme abhängig sind, wurde eine weitere Regressionsanalyse durchgeführt, in der beide Medikamentengruppen miteinander verglichen wurden.

Dafür wurden die Daten der EFV- und NPV- Gruppe nochmals auf die bereits oben genannten Einflussvariablen Alter, Geschlecht, Infektionsdauer, CD4+-Zellzahl und Plasmaviruslast in den 4 Testdomänen untersucht. Außerdem wurden eine Koinfektion mit dem Hepatitis C Virus (HCV) und ein intravenöser Drogenabusus als Kontrollvariable hinzugenommen.

Nach der gemeinsamen Analyse zeigte sich erstmals ein Einfluss der Medikamenteneinnahme auf die Testergebnisse zu Gunsten von Efavirenz. Je eher die Patienten Nevirapin einnahmen, desto schlechter schnitten sie in den Tests ab. Signifikant war dieser Einfluss in den Testdomänen Motorik und Informationsverarbeitung ($p=0,001$).

Einen ebenso großen Einfluss hatte weiterhin die Dauer der HIV-Positivität. In 3 von 4 Testdomänen hatten Patienten mit einer längeren Infektionsdauer signifikant schlechtere Ergebnisse ($p=0,001$). Für das Geschlecht gab es in dieser Analyse einen signifikanten Einfluss auf die Ergebnisse der motorischen Tests ($p=0,05$).

Patienten mit einer HCV-Koinfektion schnitten signifikant schlechter ab als nicht betroffene Patienten. Ein intravenöser Drogenkonsum hingegen schien keinen negativen Effekt auf die Testergebnisse zu haben (Tabelle 8).

Zusammenfassend konnte diese Korrelation zeigen, dass die Testergebnisse von mehreren Variablen abhängig zu sein schienen. Besonders die Domäne Motorik schien stark abhängig von den untersuchten Parametern zu sein, 8 von 9 der untersuchten Einflussvariablen zeigten einen signifikanten Effekt.

Tabelle 8. Zusammenfassung der Ergebnisse der Regressionsanalyse. EFV = Efavirenz, NPV = Nevirapin, HCV = Hepatitis C-Virus, $p < 0,05$ = statistisch signifikant zum Niveau 5% hier grau unterlegt, KE= Kein Einfluss, n.s. = nicht signifikant, $n = 233$ Komplettdatensätze.

Variable	Beta	Signifikant	Kommentar
	<i>Verbalfunktionen</i>		
EFV vs. NPV	0,003	n.s.	KE
Alter	0,01	n.s.	KE
Dauer HIV	0,191	$p = 0,001$	signifikant
Geschlecht	-0,011	n.s.	KE
Plasmaviruslast	-0,014	n.s.	KE
CD4+-Zellzahl	0,021	n.s.	KE

i.v. Drogenabusus	-0,024	n.s.	KE
HCV Koinfektion	0,016	n.s.	KE
<i>Exekutivfunktionen</i>			
EFV vs. NPV	0,004	n.s.	KE
Alter	0,029	n.s.	KE
Dauer HIV	0,115	p = 0,001	signifikant
Geschlecht	-0,008	n.s.	KE
Plasmaviruslast	0,006	n.s.	KE
CD4+-Zellzahl	0,012	n.s.	KE
i.v. Drogenabusus	-0,025	n.s.	KE
HCV Koinfektion	0,015	n.s.	KE
<i>Informationsverarbeitung</i>			
EFV vs. NPV	0,056	p = 0,001	signifikant
Alter	-0,03	n.s.	KE
Dauer HIV	-0,016	n.s.	KE
Geschlecht	-0,008	n.s.	KE
Plasmaviruslast	-0,008	n.s.	KE
CD4+-Zellzahl	0,01	n.s.	KE
i.v. Drogenabusus	-0,028	n.s.	KE
HCV Koinfektion	-0,006	n.s.	KE
<i>Motorik</i>			
EFV vs. NPV	0,045	p = 0,001	signifikant
Alter	0,091	p = 0,001	signifikant
Dauer HIV	0,066	p = 0,001	signifikant
Geschlecht	-0,032	p < 0,05	signifikant
Plasmaviruslast	-0,021	n.s.	KE
CD4+-Zellzahl	0,098	p = 0,001	signifikant
i.v. Drogenabusus	-0,071	p = 0,001	signifikant
HCV Koinfektion	0,049	p = 0,001	signifikant

4 Diskussion und Schlussfolgerung

4.1 Kritische Beurteilung der Testreihe

Neurologische Komplikationen einer Infektion mit dem HI-Virus führen zu schwerwiegenden Einschränkungen, die auf eine primäre Schädigung des ZNS durch das Virus selbst zurückzuführen sind. Diese neurokognitiven Störungen münden häufig in dem Krankheitsbild der *HIV-associated neurocognitive disorder* (HAND), das motorische, kognitive und emotionale Defizite umfasst.

Die beiden antiretroviralen Medikamente Efavirenz und Nevirapin (NNRTIs) waren lange Zeit fester Bestandteil der HIV-Therapie. Antiretrovirale Medikamente werden immer wieder auch wegen potenziell neurotoxischer Nebenwirkungen als Ursache kognitiver Defizite diskutiert und wurden in der vorliegenden Studie diesbezüglich geprüft.

Für die Untersuchung wurden die Daten der neurologischen HIV-Ambulanz des UKD genutzt. Voraussetzung war, dass die Patienten über einen Zeitraum von 5 Jahren oder mehr Efavirenz oder Nevirapin als *First-line*-Therapie eingenommen haben mussten. Die 233 Datensätze von 112 Patienten wurden retrospektiv ausgewertet. Es wurden verschiedene demografische Daten wie Herkunft, Alter oder Infektionsweg erfasst. Ein Vergleich mit den Daten des Robert-Koch-Institutes zeigte, dass das Auftreten der einzelnen Merkmale größtenteils mit der Population in Deutschland übereinstimmt (Robert Koch-Institut, 2019). Bei den untersuchten Patienten wurde nicht berücksichtigt zu welchem Zeitpunkt der Infektion sie mit der Behandlung begonnen hatten oder welche Präparate sie mit dem jeweiligen NNRTI kombinierten. Es wurden nur Patienten einbezogen, die regelmäßig zu Kontrolluntersuchungen erschienen sind, was eine hohe Compliance voraussetzt.

Untersucht wurden die Ergebnisse einer etablierten neuropsychologischen und elektrophysiologisch-motorischen Testreihe, die verschiedene neurokognitive Domänen umfasst. Für eine gruppenstatistische Validierung wurden Tests mit normiertem Ansatz und einfachem Aufbau sowie möglichst geringer Abhängigkeit von sprachlichen Barrieren und Intelligenzniveau gewählt.

Die motorische Testbatterie, ist ein empfindlicher Parameter für die Detektion HIV-assoziierter zerebraler Defizite. Die Beeinträchtigung durch HIV kann mit diesen Tests unabhängig von äußeren Einflussfaktoren wie Bildung oder neurologischen Begleiterkrankungen quantifiziert werden. Des Weiteren eignet sich die Testung als potenter

Verlaufparameter in Hinblick auf die Medikamentenwirkung (Giesen et al., 2001; Giesen et al., 2005).

Für die neuropsychologische Testreihe war eine hohe Sensitivität von großer Bedeutung. Zu kritisieren ist, dass nicht alle Untersuchungen gleich zuverlässig in Bezug auf die Aufdeckung neurologischer Defizite waren. Vor allem bei milden Formen der HAD hatten einzelne Tests ihre Schwächen. Zipursky et al. zeigten in ihrer Metaanalyse, dass die internationale HIV-Demenz-Skala (IHDS) im Gegensatz zu anderen Testungen eine niedrige Sensitivität (ca. 62%) aufweist (Zipursky et al., 2013). Auch aktuelle Studien zeigen, dass mit der IHDS zwar das Vollbild der HAD relativ sicher diagnostiziert werden kann, sie aber unzureichend für die Untersuchung der Vorstufen einer HIV assoziierten Demenz ist (Molinaro et al., 2020; Smith et al., 2003).

Der *Grooved Pegboard* und der *Digit Symbol Test*, vor allem in Kombination, zeigten im Vergleich eine deutlich höhere Sensitivität (>75%) (Carey et al., 2004). Wegen der schnellen und von dem Patientenklintel unabhängigen Durchführung der IHDS zusammen mit den validen Ergebnissen bei stark ausgeprägten neurokognitiven Defiziten bleibt sie dennoch in vielen Ansätzen ein fester Bestandteil der Testreihe. Ähnlich problematisch zu sehen ist die Hamilton-Depressionsskala (HAM-D). Der verwendete Fragebogen ist stark abhängig von dem subjektiven Empfinden des einzelnen Patienten und von der Einschätzung des Untersuchers. Eine Depression als *Confounder* muss auch bei anderen neuropsychologischen Tests in Betracht gezogen werden.

Ein weiteres Beispiel für einen Test mit hoher Sensitivität für neurologische Veränderungen und einer einfachen Durchführbarkeit ist der *Trail Making Test* (TMT) (Tischler und Petermann, 2010). Die Testbatterie umfasst inklusive der motorischen Testung über zehn verschiedene Tests, was einen Ermüdungseffekt für die Untersuchungen am Ende der Versuchsreihe unterstellen könnte.

Zusammenfassend ist anzumerken, dass die Kombination von mehreren Testdomänen nachweislich die Sensitivität und Spezifität erhöht. In der Testbatterie der vorliegenden Arbeit war die Kombination von vier verschiedenen Testdomänen der Standard.

4.2 Diskussion der Einflussfaktoren

Testergebnisse hängen von vielen verschiedenen Faktoren ab. Daher wurden die vorliegenden Ergebnisse auf den Einfluss der Variablen Alter, Infektionsdauer, Geschlecht, CD4+-Zellzahl, Plasmaviruslast und der Medikamenteneinnahme untersucht. Außerdem wurden der Einfluss einer HCV-Koinfektion und ein intravenöser Drogenabusus als Kontrollvariablen hinzugezogen. Die Erkenntnisse wurden mit der aktuellen Literatur verglichen.

Verglichen wurden die motorischen und neuropsychologischen Testergebnisse in Bezug auf das Alter der Patienten, um altersbedingte Veränderungen in den Leistungen zu demaskieren. Die Variable Alter zeigte bei den untersuchten Patienten einen Einfluss auf die motorischen Testergebnisse. In der NPV-Gruppe war dieser Einfluss tendenziell am größten, jedoch nicht signifikant. Wie auch von Seider et al. beschrieben, verschlechtern sich die Resultate mit zunehmendem Alter (Seider et al., 2014). Andere Autoren diskutierten die Frage, ob HIV und das Alter einen negativen Effekt auf die Ergebnisse hätten und ein Zusammenhang zwischen den beiden Faktoren bestünde bis hin zu der Aussage, dass es keinen Zusammenhang zwischen dem Alter und den neurokognitiven Leistungen gäbe (Ciccarelli et al., 2012; Valcour et al., 2011; Vance et al., 2016).

Die neuropsychologischen Testdomänen zeigten in der bivariaten Korrelation einen Zusammenhang mit der HIV-Infektionsdauer. Dieser Zusammenhang war in beiden Medikamentengruppen erkennbar. Signifikant war dies nur in der EFV-Gruppe für die Verbalfunktionen. In dem Bereich der Exekutivfunktionen zeigte die Infektionsdauer eine Tendenz. Für die NPV-Gruppe zeigte sich ebenfalls ein tendenzieller Einfluss auf die Ergebnisse der Verbal- und Exekutivfunktionen. Je länger Patienten unter der Erkrankung litten, desto schlechter schnitten sie ab. Ein früher Therapiebeginn limitiert die neurokognitiven Ausfälle und senkt die Inzidenz der HAD (Crum-Cianflone et al., 2013; Jevtovic et al., 2009).

Kritisch zu sehen ist, dass die Patienten unserer Kohorte durch das Einschlusskriterium der Einnahme von einem der zwei Medikamente über 5 Jahre eine Infektionsdauer von mindestens 5 Jahren hatten. Da die Infektionsdauer in beiden Medikamentengruppen einen Einfluss auf zwei der vier Bereiche hat, scheint diese Variable ein besonders wichtiger Faktor zu sein.

Hinsichtlich der Variable Geschlecht zeigte die Analyse, dass besonders in der Domäne Motorik der Geschlechterunterschied einen Einfluss auf die Ergebnisse hat. In der NPV-

Gruppe war dieser Einfluss signifikant. Männer schnitten besser ab als Frauen. In der Informationsverarbeitung hatte das Geschlecht tendenziell einen Einfluss auf die Testergebnisse. Andere Arbeiten wie die von Robertson et al. beschrieben diesen Zusammenhang nicht (Robertson et al., 2004). Die Auswertungen dieser Studie stützen die Aussage, dass es keinen Unterschied zwischen den Testergebnissen beider Geschlechter gibt, jedoch war die Grundlage der Untersuchungen eine andere Testbatterie als in der vorliegenden Arbeit. Berücksichtigt werden muss auch, dass vor der cART-Ära HIV-positive Frauen häufiger unter einer HAD litten als HIV-positive Männer (Chiesi et al., 1996) und im Krankheitsverlauf ein schlechteres Outcome hatten (Carvour et al., 2015).

Als weiterer Einflussfaktor wurde die CD4⁺-Zellzahl geprüft. Patienten mit einer niedrigen CD4⁺-Zellzahl zeigten der Literatur zufolge häufiger neurokognitive Auffälligkeiten als Patienten mit einer höheren Zellzahl. Bestätigt wurden diese Beobachtungen von verschiedenen Studien, in denen gezeigt werden konnte, dass mit einem Abfall der CD4⁺-Zellzahl die neurokognitive Leistung der Patienten schlechter wird (Ogunrin et al., 2007). Eine andere Arbeit quantifizierte die neurologische Leistungsminderung von klinisch unbeeinträchtigten HIV-Patienten. Auch hier trat ein Abfall der CD4⁺-Zellen parallel zu einer Verschlechterung der Testergebnisse auf (Garvey et al., 2011).

In der vorliegenden Arbeit verschlechterten sich die Testergebnisse der Motorik parallel zu einer hohen CD4⁺-Zellzahl. Dieser Effekt kann dadurch erklärt werden, dass die vorliegende Kohorte einen hohen Anteil an Langzeitpatienten aufweist. Diese haben laborchemisch nach mehr als 5-jähriger Behandlung zwar einen guten immunologischen Status mit einer hohen CD4⁺-Zellzahl, was die neurokognitive Leistungsminderung aber scheinbar nicht verhindern kann. Die Krankheitsdauer scheint hier einen größeren Einfluss auf die Entwicklung der Defizite zu haben als die CD4⁺-Zellzahl.

Die Plasmaviruslast ist ein prognostischer Marker für den Verlauf der systemischen HIV Infektion und das Ansprechen auf die Therapie. Nach 5 Jahren suffizienter Behandlung mit einem der beiden NNRTIs, meist in Kombination mit zwei NRTIs, zeigte sich bei fast allen Patienten eine Suppression der Plasmaviruslast. Zwar schnitten Patienten mit einer niedrigen Plasmaviruslast besser ab, aber in der Kohorte führte dieser Erfolg nicht nachweislich zu einer Verbesserung der neurokognitiven Leistung. Auch die statistische Analyse ergab keinen Zusammenhang zwischen den Ergebnissen der Patienten und ihrer Plasmaviruslast. Daher könnte man vermuten, dass der virologische Erfolg nicht mit den Testergebnissen zusammenhängt. Die Querschnittsstudie von Jevtovic et al. bekräftigt diese Aussage. Hier sah

man ebenfalls keinen Vorteil für Patienten mit einer niedrigen Plasmaviruslast (Jevtovic et al., 2009). Dies kann daran liegen, dass eine supprimierte Plasmaviruslast nicht mit einer supprimierten Viruslast im ZNS gleichzusetzen ist. In der vorliegenden Kohorte wurde die Plasmaviruslast bestimmt, nicht die HIV-RNS im Liquor. Robertson et al. sahen entsprechend einen Zusammenhang zwischen der neurokognitiven Dysfunktion in Bezug auf die im Liquor gemessene Viruslast alleine (Robertson et al., 1998). In der Arbeit von Sacktor et al. wurde hingegen eine positive Korrelation zwischen der Plasmaviruslast und den Ergebnissen der psychomotorischen Testreihe beschrieben (Sacktor et al., 2003). Insgesamt scheinen die klassischen HIV Surrogatmarker CD4+-Zellzahl und Plasmaviruslast nicht signifikant prädiktiv für das Auftreten neurokognitiver Defizite zu sein.

Von allen untersuchten Testdomänen waren die Ergebnisse der Motorik besonders stark durch die getesteten Variablen beeinflusst. Die neurokognitiven Tests scheinen nicht in diesem Maße von den getesteten Variablen abhängig zu sein.

4.3 Langzeitwirkung der cART

In der heutigen Zeit mit einer wirksamen und weit verbreiteten cART haben ungefähr 24,5 Millionen Patienten Zugang zu einer antiretroviralen Therapie (UNAIDS, 2019). HIV-positive Patienten werden dadurch immer älter und HIV wird zunehmend zu einer chronischen Erkrankung.

Verschiedene Langzeitstudien konnten zeigen, dass eine stabile Einnahme der cART einen positiven Effekt auf die neurokognitiven Fähigkeiten der Patienten hat (Ferrando et al., 2003; Tozzi et al., 1999). Die Auswertung der vorliegenden klinischen Untersuchungsdaten bestätigte das ebenfalls. Die Querschnittsstudie von Jevtovic et al. zeigte einen protektiven Effekt der beiden NNRTIS auf die Entwicklung einer HAD (Jevtovic et al., 2009).

Problematisch zu sehen sind jedoch die Nebenwirkungen, die eine dauerhafte Behandlung mit einer cART mit sich bringt. Die Langzeitauswirkungen von Efavirenz wurden in mehreren Arbeiten untersucht. Für die EFV- Einnahme wird in einer Studie diskutiert, ob das Medikament langfristig eingenommen neurotoxisch wirkt und mit schlechteren neurokognitiven Fähigkeiten assoziiert ist (Clifford et al., 2009). Zwar besserten sich die Testergebnisse, aber mit der Zeit nahmen in der genannten Arbeit auch die EFV-assozierten

ZNS-Symptome wie Angstzustände, Depressionen und Schlafstörungen zu. Die Studie von Clifford et al. zeigte, dass die neuropsychologischen Testergebnisse auch abhängig von der Höhe des Medikamentenspiegels waren. Zu hohe EFV-Spiegel verschlechterten die Ergebnisse in den neuropsychologischen Testungen leicht.

In der vorliegenden Arbeit konnten diese Aussagen nicht bestätigt werden. Vergleicht man diese Kohorte mit dem Setting der Studie von Clifford et al., fallen Unterschiede auf. Die Auswirkungen der EFV-Therapie auf die neuropsychologische Leistungsfähigkeit wurden über einen Zeitraum von 3 Jahren untersucht, wohingegen in der vorliegenden Arbeit der Beobachtungszeitraum mindestens 5 Jahre betrug. Da die Nebenwirkungen der EFV-Einnahme in der Studie von 2009 vor allem zu Beginn der Therapie auftraten, könnte das eine erste Erklärung für die schlechteren Ergebnisse sein. Die Größe der Studienpopulation war ähnlich, jedoch gibt es deutliche Unterschiede bei der Herkunft der Patienten. Fast die Hälfte der HIV-positiven Patienten in der Studie von Clifford et al. waren Afro-Amerikaner oder stammten aus Lateinamerika. In der vorliegenden Studie stammten über 75% der Patienten aus Europa.

Auch Nevirapin zeigte in einigen Studien schwere Nebenwirkungen, die jedoch nicht das ZNS betrafen, aber häufig zu einem Therapieabbruch führten. Dazu gehören Hepatotoxizität, Hypersensitivitätsreaktionen der Haut und Neutropenie (Mbuagbaw et al., 2016; Shubber et al., 2013).

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass eine Langzeiteinnahme der cART einen Einfluss auf die neuropsychologische Leistungsfähigkeit der Patienten hatte. Für die Langzeiteinnahme von Efavirenz konnte kein negativer Einfluss auf die neurologischen Tests gezeigt werden. Im Gegensatz dazu schnitten Patienten unter Nevirapin Langzeittherapie eher schlechter ab als die Kontrollgruppe. Dieser Unterschied war in der motorischen Testbatterie und den Tests der Informationsverarbeitung signifikant. Ebenso hatten die Infektionsdauer, das Alter und das Geschlecht einen Einfluss auf die Testergebnisse. Langzeitpatienten, Frauen und ältere Patienten schnitten in fast allen Testdomänen deutlich schlechter ab.

Es konnte gezeigt werden, dass das Risiko für die Entwicklung neurokognitiver Defizite von mehreren Faktoren abhängt. Die vorliegende Datenanalyse lässt somit keinen Schluss auf eine negative Beeinflussung der Kognition HIV-positiver Patienten durch eine Langzeittherapie mit Efavirenz über 5 Jahre zu.

4.4 Ausblick

Aktuell leiden schätzungsweise 20-50% aller HIV-positiven Patienten unter neurokognitiven Defiziten (Sacktor et al., 2016), deshalb ist eine neuropsychologische Untersuchung wichtig für diese Patienten. Vor der Einführung der cART lag die Inzidenz für diese Erkrankung im Leben eines HIV-Patienten bei ungefähr 4% (McArthur et al., 1993). Die cART hat das Leben HIV-positiver Patienten signifikant verlängert. Mit dem längeren Überleben der Patienten durch eine suffiziente Therapie nahm die Inzidenz ab, die Prävalenz insbesondere milder neurokognitiver Defizite jedoch zu. Da die Medikamente ein Leben lang eingenommen werden müssen, ist die potenzielle Langzeittoxizität einzelner Medikamente ein wichtiger Faktor. Aktuell ist die Datenlage dazu beschränkt.

Es gibt Patienten, die unabhängig von ihrer CD4+-Zellzahl oder Plasmaviruslast nie solche Defizite entwickeln. Andererseits ist auch bei effektiv therapierten Patienten das Auftreten neurokognitiver Beeinträchtigungen möglich. Daran gemessen, scheint die cART, so wirksam sie auch ist, keinen vollständigen Schutz zu bieten.

In Zukunft könnte eine Fortführung dieser Studie mit größeren Patientenzahlen und einem längeren Beobachtungszeitraum eindeutigere Ergebnisse liefern. Darüber hinaus könnte man den Einfluss von in dieser Arbeit nicht untersuchten Störvariablen genauer betrachten. Beispielsweise könnte man das Intelligenzniveau der Patienten in die Beurteilung einbeziehen.

Andere Autoren beschreiben eine Koinfektion mit dem Hepatitis C Virus oder i.v. Drogenkonsum als Risikofaktoren für die Entwicklung neurokognitiver Defizite, diese Variablen dienten in der vorliegenden Arbeit nur als Kontrollvariablen (Clifford et al., 2005; Dougherty et al., 2002).

Zusammenfassend ist als Stärke dieser Arbeit der lange Beobachtungszeitraum zu nennen. In dieser Studienkohorte wurden andere Gründe für eine neurologische Beeinträchtigung wie opportunistische zerebrale Infektionen, ZNS Neoplasien, zerebrovaskuläre - und psychiatrische Erkrankungen vor Einschluss der jeweiligen Patienten ausgeschlossen, um eine Interferenz mit ähnlichen Symptomen der HAD auszuschließen.

Die vorliegenden Ergebnisse decken sich mit denen der aktuellen Literatur. Als Risikofaktoren für kognitive Störungen werden in anderen Arbeiten zum Beispiel ein hohes Alter, eine längere Dauer der HIV Infektion oder die CD4+-Zellzahl genannt (Ellis et al.,

2011; Goodkin et al., 2017; Heaton et al., 2010). Dass das Alter einen zum Teil signifikanten Effekt auf die neurokognitive Leistung der Patienten hat, ist auch eine der Kernaussagen dieser Arbeit. Die Arbeit von Goodkin et al. zeigte, dass dieser Effekt vor allem in der Domäne Motorik stark ausgeprägt war, in der vorliegenden Kohorte konnte dies reproduziert werden (Goodkin et al., 2017).

Schwächen dieser Arbeit sind die retrospektive Studienlage. *Confounder*, wie das Stadium der HIV Infektion in dem mit der cART begonnen wurde, wurden nicht berücksichtigt. Das könnte Auswirkungen auf die neurokognitiven Leistungen haben, da ein früher Therapiebeginn die Inzidenz von HAD deutlich mindert (Crum-Cianflone et al., 2013). Für therapienaive Patienten konnte sogar gezeigt werden, dass sie nach 12 Wochen Behandlung eine ähnliche Leistung in den neuropsychologischen Tests zeigten wie Nicht-Infizierte (Zhuang et al., 2017). Zwischen Therapie naiven und bereits medikamentös behandelten Patienten wurde in dieser Arbeit ebenfalls nicht unterschieden. Marzolini et al zeigten, dass ZNS-Nebenwirkungen häufig mit hohen Plasmaspiegeln von Efavirenz assoziiert sind (Marzolini et al., 2001). Der Plasmaspiegel der Medikamente wurde in dieser Arbeit nicht mit einbezogen, weswegen weitere Untersuchungen sinnvoll wären.

5 Literaturverzeichnis

- Albert, S. M., Weber, C. M., Todak, G., Polanco, C., Clouse, R., McElhiney, M., Rabkin, J., Stern, Y. and Marder, K. (1999): An Observed Performance Test of Medication Management Ability in HIV: Relation to Neuropsychological Status and Medication Adherence Outcomes. In: *AIDS and Behavior* 3 (2), S. 121–128.
- Ammann, A. J., Cowan, M. J., Wara, D. W., Weintrub, P., Dritz, S., Goldman, H. and Perkins, H. A. (1983): Acquired immunodeficiency in an infant: possible transmission by means of blood products. In: *Lancet (London, England)* 1 (8331), S. 956–958.
- Antinori, A., Arendt, G., Becker, J. T., Brew, B. J., Byrd, D. A., Cherner, M., Clifford, D. B., Cinque, P., Epstein, L. G., Goodkin, K., Gisslen, M., Grant, I., Heaton, R. K., Joseph, J., Marder, K., Marra, C. M., McArthur, J. C., Nunn, M., Price, R. W., Pulliam, L., Robertson, K. R., Sacktor, N., Valcour, V. and Wojna, V. E. (2007): Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders. In: *Neurology* 69 (18), S. 1789–1799.
- Arendt, G., Hefter, H., Elsing, C., Strohmeyer, G. and Freund, H.-J. (1990): Motor dysfunction in HIV-infected patients without clinically detectable central-nervous deficit. In: *Journal of Neurology* 237 (6), S. 362–368.
- Arendt, G., Hefter, H., Hilperath, F., Giesen, H.-J. von, Strohmeyer, G. and Freund, H.-J. (1994): Motor analysis predicts progression in HIV-associated brain disease. In: *Journal of the Neurological Sciences* 123 (1-2), S. 180–185.
- Arendt, G. (1995): HIV-assozierte cerebrale Erkrankungen: Bedeutung quantifizierender elektrophysiologischer Messungen für die Erforschung der Verlaufskinetik.
- Armstrong-James, D., Stebbing, J., Scourfield, A., Smit, E., Ferns, B., Pillay, D. and Nelson, M. (2010): Clinical outcome in resistant HIV-2 infection treated with raltegravir and maraviroc. In: *Antiviral research* 86 (2), S. 224–226.
- Aschenbrenner, S., Tucha, O. und Lange, K. W. (2000): *Regensburger Wortflüssigkeits-Test: RWT*. Hogrefe, Verlag für Psychologie.
- Barre-Sinoussi, F., Chermann, J., Rey, F., Nugeyre, M., Chamaret, S., Gruest, J., Dauguet, C., Axler-Blin, C., Vezinet-Brun, F., Rouzioux, C., Rozenbaum, W. and Montagnier, L. (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.
- Bartholomew, C., Bartholomew, M. and Jones, A. (2005): HIV transmission from surrogate breastfeeding. In: *The Lancet* 366 (9500), S. 1902.
- Bottiggi, K. A., Chang, J. J., Schmitt, F. A., Avison, M. J., Mootoor, Y., Nath, A. and Berger, J. R. (2007): The HIV Dementia Scale: predictive power in mild dementia and HAART. In: *Journal of the Neurological Sciences* 260 (1-2), S. 11–15.
- Brew, B. J. (2004): Evidence for a change in AIDS dementia complex in the era of highly active antiretroviral therapy and the possibility of new forms of AIDS dementia complex. In: *AIDS (London, England)*, 18 (1), S.8.
- Carey, C. L., Woods, S. P., Rippeth, J. D., Gonzalez, R., Moore, D. J., Marcotte, T. D., Grant, I. and Heaton, R. K. (2004): Initial validation of a screening battery for the detection of HIV-associated cognitive impairment. In: *The clinical neuropsychologist* 18 (2), S. 234–248.

- Carvour, M. L., Harms, J. P., Lynch, C. F., Mayer, R. R., Meier, J. L., Liu, D. and Torner, J. C. (2015): Differential Survival for Men and Women with HIV/AIDS-Related Neurologic Diagnoses. In: *PloS one* 10 (6), e0123119.
- Cattell, J. M. (1886): The Time it Takes to See and Name Objects. In: *Mind* 11 (41), S. 63–65.
- Chiesi, A., Vella, S., Dally, L. G., Pedersen, C., Danner, S., Johnson, A. M., Schwander, S., Goebel, F. D., Glauser, M. and Antunes, F. (1996): Epidemiology of AIDS dementia complex in Europe. AIDS in Europe Study Group. In: *Journal of acquired immune deficiency syndromes and human retrovirology* 11 (1), S. 39–44.
- Ciccarelli, N., Fabbiani, M., Baldonero, E., Fanti, I., Cauda, R., Di Giambenedetto, S. and Silveri, M. C. (2012): Effect of aging and human immunodeficiency virus infection on cognitive abilities. In: *Journal of the American Geriatrics Society* 60 (11), S. 2048–2055.
- Clifford, D. B., Evans, S. R., Yang, Y. and Gulick, R. M. (2005): The neuropsychological and neurological impact of hepatitis C virus co-infection in HIV-infected subjects. In: *AIDS (London, England)* 19 (3), S. 64–71.
- Clifford, D. B., Evans, S., Yang, Y., Acosta, E. P., Ribaldo, H. and Gulick, R. M. (2009): Long-term impact of efavirenz on neuropsychological performance and symptoms in HIV-infected individuals (ACTG 5097s). In: *HIV clinical trials* 10 (6), S. 343–355.
- Concorde Coordinating Committee (1994): MRC/ANRS randomised double-blind controlled trial of immediate and deferred zidovudine in symptom-free HIV infection. Concorde Coordinating Committee. In: *Lancet (London, England)* 343 (8902), S. 871–881.
- Cozzi-Lepri, A., Paredes, Phillips, A. N., Clotet, B., Kjaer, J., Wyl, V. von, Kronborg, G., Castagna, A., Bogner, J. R. and Lundgren, J. D. (2012): The rate of accumulation of nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI) resistance in patients kept on a virologically failing regimen containing an NNRTI. In: *HIV medicine* 13 (1), S. 62–72.
- Crum-Cianflone, N. F., Moore, D. J., Letendre, S., Poehlman Roediger, M., Eberly, L., Weintrob, A., Ganesan, A., Johnson, E., Del Rosario, R., Agan, B. K. and Hale, B. R. (2013): Low prevalence of neurocognitive impairment in early diagnosed and managed HIV-infected persons. In: *Neurology* 80 (4), S. 371–379.
- Darbyshire, J. H. (1996): Delta: A randomised double-blind controlled trial comparing combinations of zidovudine plus didanosine or zalcitabine with zidovudine alone in HIV-infected individuals. In: *The Lancet* 348 (9023), S. 283–291.
- De Clercq, E. (2004): Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs): Past, present, and future. In: *Chemistry & biodiversity* 1 (1), S. 44–64.
- Dore, G. J., McDonald, A., Li, Y., Kaldor, J. M. and Brew, B. J. (2003): Marked improvement in survival following AIDS dementia complex in the era of highly active antiretroviral therapy. In: *AIDS (London, England)* 17 (10), S. 1539–1545.
- Dougherty, R. H., Skolasky, R. L., JR and McArthur, J. C. (2002): Progression of HIV-associated dementia treated with HAART. In: *The AIDS reader* 12 (2), S. 69–74.
- Eggers, C. (2014), für die Deutsche Neuro-AIDS-Arbeitsgemeinschaft (DNAA): HIV-1-assoziierte neurokognitive Störung. Aktuelle Epidemiologie, Pathogenese, Diagnostik und Therapie. In: *Der Nervenarzt* 85, S. 1280-1290.
- Ellis, R. J., Badiee, J., Vaida, F., Letendre, S., Heaton, R. K., Clifford, D., Collier, A. C., Gelman, B., McArthur, J., Morgello, S., McCutchan, J. A. and Grant, I. (2011): CD4 nadir is a predictor of HIV neurocognitive impairment in the era of combination antiretroviral therapy. In: *AIDS (London, England)* 25 (14), S. 1747–1751.

- Eron, J. J., Young, B., Cooper, D. A., Youle, M., DeJesus, E., Andrade-Villanueva, J., Workman, C., Zajdenverg, R., Fätkenheuer, G., Berger, D. S., Kumar, P. N., Rodgers, A. J., Shaughnessy, M. A., Walker, M. L., Barnard, R. J. O., Miller, M. D., DiNubile, M. J., Nguyen, B.-Y., Leavitt, R., Xu, X. and Sklar, P. (2010): Switch to a raltegravir-based regimen versus continuation of a lopinavir-ritonavir-based regimen in stable HIV-infected patients with suppressed viraemia (SWITCHMRK 1 and 2): Two multicentre, double-blind, randomised controlled trials. In: *The Lancet* 375 (9712), S. 396–407.
- Ferrando, S. J., Rabkin, J. G., van Gorp, W., Lin, S.-H. and McElhiney, M. (2003): Longitudinal improvement in psychomotor processing speed is associated with potent combination antiretroviral therapy in HIV-1 infection. In: *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences* 15 (2), S. 208–214.
- Furman, P. A., Fyfe, J. A., St Clair, M. H., Weinhold, K., Rideout, J. L., Freeman, G. A., Lehrman, S. N., Bolognesi, D. P., Broder, S. and Mitsuya, H. (1986): Phosphorylation of 3'-azido-3'-deoxythymidine and selective interaction of the 5'-triphosphate with human immunodeficiency virus reverse transcriptase. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 83 (21), S. 8333–8337.
- Garvey, L., Surendrakumar, V. and Winston, A. (2011): Low rates of neurocognitive impairment are observed in neuro-asymptomatic HIV-infected subjects on effective antiretroviral therapy. In: *HIV clinical trials* 12 (6), S. 333–338.
- Gatell, J. M., Katlama, C., Grinsztejn, B., Eron, J. J., Lazzarin, A., Vittecoq, D., Gonzalez, C. J., Danovich, R. M., Wan, H., Zhao, J., Meibohm, A. R., Strohmaier, K. M., Harvey, C. M., Isaacs, R. D. and Nguyen, B.-Y. T. (2010): Long-Term Efficacy and Safety of the HIV Integrase Inhibitor Raltegravir in Patients With Limited Treatment Options in a Phase II Study. In: *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 53 (4), S. 456–463.
- Golden, C. J. (1976): Identification of brain disorders by the Stroop Color and Word Test. In: *Journal of clinical psychology* 32 (3), S. 654–658.
- Goodkin, K., Miller, E. N., Cox, C., Reynolds, S., Becker, J. T., Martin, E., Selnes, O. A., Ostrow, D. G. and Sacktor, N. C. (2017): Effect of ageing on neurocognitive function by stage of HIV infection: Evidence from the Multicenter AIDS Cohort Study. In: *The Lancet HIV* 4 (9), S. 411-422.
- Gottlieb, M. S., Schroff, R., Schanker, H. M., Weisman, J. D., Fan, P. T., Wolf, R. A. and Saxon, A. (1981): Pneumocystis carinii Pneumonia and Mucosal Candidiasis in Previously Healthy Homosexual Men. In: *New England Journal of Medicine* 305 (24), S. 1425–1431.
- Hamilton, M. (1960): A rating scale for depression. In: *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 23, S. 56–62.
- Hammer Scott M., Katzenstein David A., Hughes Michael D., Gundacker Holly, Schooley Robert T., Haubrich Richard H., Henry W. Keith, Lederman Michael M., Phair John P., Niu Manette, Hirsch Martin S. and Merigan Thomas C. (1996): A Trial Comparing Nucleoside Monotherapy with Combination Therapy in HIV-Infected Adults with CD4 Cell Counts from 200 to 500 per Cubic Millimeter. In: *New England Journal Med* 335, S. 1081-1090.
- Heaton, R. K., Clifford, D. B., Franklin, D. R., Woods, S. P., Ake, C., Vaida, F., Ellis, R. J., Letendre, S. L., Marcotte, T. D., Atkinson, J. H., Rivera-Mindt, M., Vigil, O. R., Taylor, M. J., Collier, A. C., Marra, C. M., Gelman, B. B., McArthur, J. C., Morgello, S., Simpson, D. M., McCutchan, J. A., Abramson, I., Gamst, A., Fennema-Notestine, C., Jernigan, T. L., Wong, J. and Grant, I. (2010): HIV-associated neurocognitive disorders persist in the era of potent antiretroviral therapy: CHARTER Study. In: *Neurology* 75 (23), S. 2087–2096.
- Heaton, R. K., Franklin, D. R., Ellis, R. J., McCutchan, J. A., Letendre, S. L., LeBlanc, S., Corkran, S. H., Duarte, N. A., Clifford, D. B., Woods, S. P., Collier, A. C., Marra, C. M., Morgello, S., Mindt, M. R., Taylor, M. J., Marcotte, T. D., Atkinson, J. H., Wolfson, T., Gelman, B. B., McArthur, J. C., Simpson, D.

M., Abramson, I., Gamst, A., Fennema-Notestine, C., Jernigan, T. L., Wong, J. and Grant, I. (2011): HIV-associated neurocognitive disorders before and during the era of combination antiretroviral therapy: differences in rates, nature, and predictors. In: *Journal of neurovirology* 17 (1), S.3–16.

Hefter, H., Hömberg, V., Lange, H. W. and Freund, H. J. (1987): Impairment of rapid movement in Huntington's disease. In: *Brain: a journal of neurology* 110 (3), S. 585–612.

Janssen, R. S., Cornblath, D. R., Epstein, L. G. and Foa, R. P. (1991): Nomenclature and research case definitions for neurologic manifestations of human immunodeficiency virus-type 1 (HIV-1) infection. In: *Neurology* 41 (6), S. 778-785.

Jevtovic, D., Vanovac, V., Veselinovic, M., Salemovic, D., Ranin, J. and Stefanova, E. (2009): The incidence of and risk factors for HIV-associated cognitive-motor complex among patients on HAART. In: *Biomedicine & pharmacotherapy* 63 (8), S. 561–565.

Kanzer, M. D. (1990): Neuropathology of AIDS. In: *Critical reviews in neurobiology* 5 (4), S. 313–362.

Karlsen, N. R., Reinvang, I. and Frøland, S. S. (1992): Slowed reaction time in asymptomatic HIV-positive patients. In: *Acta Neurologica Scandinavica* 86 (3), S. 242–246.

Keiser, P., Nassar, N., White, C., Koen, G. and Moreno, S. (2002): Comparison of nevirapine- and efavirenz-containing antiretroviral regimens in antiretroviral-naïve patients: a cohort study. In: *HIV clinical trials* 3 (4), S. 296–303.

Klove, H. (1963): Clinical Neuropsychology. In: *The Medical clinics of North America* 47, S. 1647–1658.

Knobel, H., Miró, J. M., Domingo, P., Rivero, A., Márquez, M., Force, L., González, A., Miguel, V. de, Sanz, J., Boix, V., Blanco, J. L. and Locutura, J. (2001): Failure of a short-term prednisone regimen to prevent nevirapine-associated rash: a double-blind placebo-controlled trial: the GESIDA 09/99 study. In: *Journal of acquired immune deficiency syndromes* 28 (1), S. 14–18.

Letendre, S., Marquie-Beck, J., Capparelli, E., Best, B., Clifford, D., Collier, A. C., Gelman, B. B., McArthur, J. C., McCutchan, J. A., Morgello, S., Simpson, D., Grant, I. and Ellis, R. J. (2008): Validation of the CNS Penetration-Effectiveness rank for quantifying antiretroviral penetration into the central nervous system. In: *Archives of neurology* 65 (1), S. 65–70.

Letendre, S., Ellis, R., Best, B., Bhatt, A., Marquie-Beck, J., LeBlanc, S., Rossi, S., Capparelli, E. and McCutchan, J. (2009): Penetration and Effectiveness of Antiretroviral Therapy in the Central Nervous System. In: *Anti-Inflammatory & Anti-Allergy Agents in Medicinal Chemistry* 8 (2), S. 169–183.

Letendre, S., Ellis, R., Ances, B. and McCutchan, J. (2010): Neurologic complications of HIV disease and their treatment. In: *Topics in HIV medicine : a publication of the International AIDS Society* 18 (2), S. 45–55.

Lochet, P., Peyrière, H., Lotthé, A., Mauboussin, J. M., Delmas, B. and Reynes, J. (2003): Long-term assessment of neuropsychiatric adverse reactions associated with efavirenz. In: *HIV medicine* 4 (1), S. 62–66.

Ma, Q., Vaida, F., Wong, J., Sanders, C. A., Kao, Y.-t., Croteau, D., Clifford, D. B., Collier, A. C., Gelman, B. B., Marra, C. M., McArthur, J. C., Morgello, S., Simpson, D. M., Heaton, R. K., Grant, I. and Letendre, S. L. (2016): Long-term efavirenz use is associated with worse neurocognitive functioning in HIV-infected patients. In: *Journal of neurovirology* 22 (2), S. 170–178.

Marzolini, C., Telenti, A., Decosterd, L. A., Greub, G., Biollaz, J. and Buclin, T. (2001): Efavirenz plasma levels can predict treatment failure and central nervous system side effects in HIV-1-infected patients. In: *AIDS (London, England)* 15 (1), S. 71–75.

Mbuagbaw, L., Mursleen, S., Irlam, J. H., Spaulding, A. B., Rutherford, G. W. and Siegfried, N. (2016): Efavirenz or nevirapine in three-drug combination therapy with two nucleoside or nucleotide-reverse transcriptase inhibitors for initial treatment of HIV infection in antiretroviral-naïve individuals. In: *The Cochrane database of systematic reviews* 12, Art. No.: CD004246.

- McArthur, J. C., Hoover, D. R., Bacellar, H., Miller, E. N., Cohen, B. A., Becker, J. T., Graham, N. M., McArthur, J. H., Selnes, O. A. and Jacobson, L. P. (1993): Dementia in AIDS patients: incidence and risk factors. Multicenter AIDS Cohort Study. In: *Neurology* 43 (11), S. 2245–2252.
- McArthur, J. C. (2004): HIV dementia: an evolving disease. In: *Journal of neuroimmunology* 157 (1-2), S. 3–10.
- Merz, J., Lehl, S., Galster, V. and Erzigkeit, H. (1975): MWT-B-ein Intelligenzkurztest. In: *Psychiatrie, Neurologie, und medizinische Psychologie* 27 (7), S. 423–428.
- Mitrushina, M. N., Boone, K. B. and D'Elia, L. F. (1999): Grooved pegboard test. In: *Handbook of normative data for neuropsychological assessment*, S. 428-447.
- Molinaro, M., Sacktor, N., Nakigozi, G., Anok, A., Batte, J., Kisakye, A., Myanja, R., Nakasujja, N., Robertson, K. R., Gray, R. H., Wawer, M. J. and Saylor, D. (2020): Utility of the International HIV Dementia Scale for HIV-Associated Neurocognitive Disorder. In: *Journal of acquired immune deficiency syndromes* 83 (3), S. 278–283.
- Nakashima, H., Matsui, T., Harada, S., Kobayashi, N., Matsuda, A., Ueda, T. and Yamamoto, N. (1986): Inhibition of replication and cytopathic effect of human T cell lymphotropic virus type III/lymphadenopathy-associated virus by 3'-azido-3'-deoxythymidine in vitro. In: *Antimicrobial agents and chemotherapy* 30 (6), S. 933–937.
- Navia, B. A., Jordan, B. D. and Price, R. W. (1986): The AIDS dementia complex: I. Clinical features. In: *Annals of neurology* 19 (6), S. 517–524.
- Nozza, S., Galli, L., Visco, F., Soria, A., Canducci, F., Salpietro, S., Gianotti, N., Bigoloni, A., Della Torre, L., Tambussi, G., Lazzarin, A. and Castagna, A. (2010): Raltegravir, maraviroc, etravirine: an effective protease inhibitor and nucleoside reverse transcriptase inhibitor-sparing regimen for salvage therapy in HIV-infected patients with triple-class experience. In: *AIDS (London, England)* 24 (6), S. 924–928.
- Ogunrin, A. O., Odiase, F. E. and Ogunniyi, A. (2007): Reaction time in patients with HIV/AIDS and correlation with CD4 count: a case-control study. In: *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 101 (5), S. 517–522.
- Raven, J. C. (1941): Standardization of progressive matrices. In: *British Journal of Medical Psychology* 19 (1), S. 137–150.
- Reitan, R. M. (1992): Trail making test (TMT). In: Reitan Neuropsychology Laboratory.
- Robert Koch-Institut (2019): Robert Koch Institut, Epidemiologisches Bulletin 46/2019, URL: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2019/Ausgaben/46_19.pdf? blob=publicationFile, zuletzt aufgerufen am: 06.01.2020.
- Robertson, K., Fiscus, S., Kapoor, C., Robertson, W., Schneider, G., Shepard, R., Howe, L., Silva, S. and Hall, C. (1998): CSF, plasma viral load and HIV associated dementia. In: *Journal of neurovirology* 4 (1), S. 90–94.
- Robertson, K., Kapoor, C., Robertson, W. T., Fiscus, S., Ford, S. and Hall, C. D. (2004): No gender differences in the progression of nervous system disease in HIV infection. In: *Journal of acquired immune deficiency syndromes* 36 (3), S. 817–822.
- Sacktor, N., Lyles, R., Skolasky, R., Anderson, D., McArthur, J., McFarlane, G., Selnes, O., Becker, J., Cohen, B. and Wesch, J. (1999): Combination antiretroviral therapy improves psychomotor speed performance in HIV-seropositive homosexual men. In: *Neurology* 52 (8), S. 1640.
- Sacktor, N., Skolasky, R., Lyles, R., Esposito, D., Selnes, O. and McArthur, J. (2000): Improvement in HIV-associated motor slowing after antiretroviral therapy including protease inhibitors. In: *Journal of Neurovirology* 6 (1), S. 84–88.

- Sacktor, N., Lyles, R. H., Skolasky, R., Kleeberger, C., Selnes, O. A., Miller, E. N., Becker, J. T., Cohen, B. and McArthur, J. C. (2001): HIV-associated neurologic disease incidence changes: Multicenter AIDS Cohort Study, 1990-1998. In: *Neurology* 56 (2), S. 257–260.
- Sacktor, N., Skolasky, R. L., Tarwater, P. M., McArthur, J. C., Selnes, O. A., Becker, J., Cohen, B., Visscher, B. and Miller, E. N. (2003): Response to systemic HIV viral load suppression correlates with psychomotor speed performance. In: *Neurology* 61 (4), S. 567–569.
- Sacktor, N., Wong, M., Nakasujja, N., Skolasky, R. L., Selnes, O. A., Musisi, S., Robertson, K., McArthur, J. C., Ronald, A. and Katabira, E. (2005): The International HIV Dementia Scale: A new rapid screening test for HIV dementia. In: *AIDS (London, England)* 19 (13), S. 1367–1374.
- Sacktor, N., Skolasky, R. L., Seaberg, E., Munro, C., Becker, J. T., Martin, E., Ragin, A., Levine, A. and Miller, E. (2016): Prevalence of HIV-associated neurocognitive disorders in the Multicenter AIDS Cohort Study. In: *Neurology* 86 (4), S. 334–340.
- Seider, T. R., Luo, X., Gongvatana, A., Devlin, K. N., La Monte, S. M. de, Chasman, J. D., Yan, P., Tashima, K. T., Navia, B. and Cohen, R. A. (2014): Verbal memory declines more rapidly with age in HIV infected versus uninfected adults. In: *Journal of clinical and experimental neuropsychology* 36 (4), S. 356–367.
- Sevigny, J. J., Albert, S. M., McDermott, M. P., Schifitto, G., McArthur, J. C., Sacktor, N., Conant, K., Selnes, O. A., Stern, Y., McClernon, D. R., Palumbo, D., Kieburtz, K., Riggs, G., Cohen, B., Marder, K. and Epstein, L. G. (2007): An evaluation of neurocognitive status and markers of immune activation as predictors of time to death in advanced HIV infection. In: *Archives of neurology* 64 (1), S. 97–102.
- Shubber, Z., Calmy, A., Andrieux-Meyer, I., Vitoria, M., Renaud-Thery, F., Shaffer, N., Hargreaves, S., Mills, E. J. and Ford, N. (2013): Adverse events associated with nevirapine and efavirenz-based first-line antiretroviral therapy: A systematic review and meta-analysis. In: *AIDS (London, England)* 27 (9), S. 1403–1412.
- Smith, C. A., van Gorp, W. G., Ryan, E. R., Ferrando, S. J. and Rabkin, J. (2003): Screening subtle HIV-related cognitive dysfunction: the clinical utility of the HIV dementia scale. In: *Journal of acquired immune deficiency syndromes* 33 (1), S. 116–118.
- Snider, W. D., Simpson, D. M., Nielsen, S., Gold, J. W., Metroka, C. E. and Posner, J. B. (1983): Neurological complications of acquired immune deficiency syndrome: analysis of 50 patients. In: *Annals of neurology* 14 (4), S. 403–418.
- Stroop, J. R. (1935): Studies of interference in serial verbal reactions. In: *Journal of experimental psychology* 18 (6), S. 643.
- Tischler, L. und Petermann, F. (2010): Trail making test (TMT). In: *Zeitschrift für Psychiatrie, Psychologie und Psychotherapie* 58 (1), S. 79–81.
- Torre, D., Tambini, R. und Speranza, F. (2001): Nevirapine or efavirenz combined with two nucleoside reverse transcriptase inhibitors compared to HAART: A meta-analysis of randomized clinical trials. In: *HIV clinical trials* 2 (2), S. 113–121.
- Tozzi, V., Balestra, P., Galgani, S., Narciso, P., Ferri, F., Sebastiani, G., D'Amato, C., Affricano, C., Pigorini, F., Pau, F. M., Felici, A. de and Benedetto, A. (1999): Positive and sustained effects of highly active antiretroviral therapy on HIV-1-associated neurocognitive impairment. In: *AIDS (London, England)* 13 (14), S. 1889–1897.
- Tozzi, V., Balestra, P., Bellagamba, R., Corpolongo, A., Salvatori, M. F., Visco-Comandini, U., Vlassi, C., Giulianelli, M., Galgani, S., Antinori, A. and Narciso, P. (2007): Persistence of neuropsychologic deficits despite long-term highly active antiretroviral therapy in patients with HIV-related neurocognitive impairment: prevalence and risk factors. In: *Journal of acquired immune deficiency syndromes* 45 (2), S. 174–182.

UNAIDS (2019): The Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS), Fact-Sheet - World AIDS Day 2019 - Global HIV Statistics, URL: https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_FactSheet_en.pdf, zuletzt aufgerufen am: 30.03.2020.

Valcour, V., Paul, R., Neuhaus, J. and Shikuma, C. (2011): The Effects of Age and HIV on Neuropsychological Performance. In: *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS* 17 (1), S. 190–195.

van den Berg-Wolf, M., Hullsiek, K. H., Peng, G., Kozal, M. J., Novak, R. M., Chen, L., Crane, L. R. and MacArthur, R. D. (2008): Virologic, immunologic, clinical, safety, and resistance outcomes from a long-term comparison of efavirenz-based versus nevirapine-based antiretroviral regimens as initial therapy in HIV-1-infected persons. In: *HIV clinical trials* 9 (5), S. 324–336.

van Leth, F., Phanuphak, P., Ruxrungtham, K., Baraldi, E., Miller, S., Gazzard, B., Cahn, P., Lalloo, U. G., van der Westhuizen, I. P., Malan, D. R., Johnson, M. A., Santos, B. R., Mulcahy, F., Wood, R., Levi, G. C., Reboredo, G., Squires, K., Cassetti, I., Petit, D., Raffi, F., Katlama, C., Murphy, R. L., Horban, A., Dam, J. P., Hassink, E., van Leeuwen, R., Robinson, P., Wit, F. W. and Lange, J. M. A. (2004): Comparison of first-line antiretroviral therapy with regimens including nevirapine, efavirenz, or both drugs, plus stavudine and lamivudine: A randomised open-label trial, the 2NN Study. In: *Lancet* 363 (9417), S. 1253–1263.

van Leth, F. und Lange, J. M. (2006): Use of non-nucleoside reverse transkriptase inhibitors nevirapine and efavirenz in the treatment of patients with chronic HIV I infection. In: *Nederlands tijdschrift voor geneeskunde* 150 (31), S. 1719–1722.

Vance, D. E., Rubin, L. H., Valcour, V., Waldrop-Valverde, D. and Maki, P. M. (2016): Aging and Neurocognitive Functioning in HIV-Infected Women: a Review of the Literature Involving the Women's Interagency HIV Study. In: *Current HIV/AIDS reports* 13 (6), S. 399–411.

von Giesen, H. J., Hefter, H., Roick, H., Mauss, S. and Arendt, G. (1994): HIV-specific changes in the motor performance of HIV-positive intravenous drug abusers. In: *Journal of neurology* 242 (1), S. 20–25.

von Giesen, H. J., Bäcker, R., Hefter, H. and 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.

von Giesen, H.J., Köller, H., Hefter, H. and Arendt, G. (2002): Central and peripheral nervous system functions are independently disturbed in HIV-1 infected patients. In: *Journal of neurology* 249 (6), S. 754–758.

von Giesen, H.J., Haslinger, B. A., Rohe, S., Koller, H. and Arendt, G. (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.

World Health Organization (WHO) (2019a): HIV/AIDS Data and Statistics, URL: <http://www.who.int/hiv/data/en/>, zuletzt aufgerufen am: 06.01.2020.

World Health Organization (WHO) (2019b): HIV/AIDS Fact Sheets, Key Facts, URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids>, zuletzt aufgerufen am: 06.01.2020.

Zhu, T., Korber, B. T., Nahmias, A. J., Hooper, E., Sharp, P. M. and Ho, D. D. (1998): An African HIV-1 sequence from 1959 and implications for the origin of the epidemic. In: *Nature* 391 (6667), S. 594–597.

Zhuang, Y., Qiu, X., Wang, L., Ma, Q., Mapstone, M., Luque, A., Weber, M., Tivarus, M., Miller, E., Arduino, R. C., Zhong, J. and Schifitto, G. (2017): Combination antiretroviral therapy improves

cognitive performance and functional connectivity in treatment-naïve HIV-infected individuals. In: *Journal of neurovirology* 23 (5), S. 704–712.

Zipursky, A. R., Gogolishvili, D., Rueda, S., Brunetta, J., Carvalhal, A., McCombe, J. A., Gill, M. J., Rachlis, A., Rosenes, R., Arbess, G., Marcotte, T. and Rourke, S. B. (2013): Evaluation of brief screening tools for neurocognitive impairment in HIV/AIDS: a systematic review of the literature. In: *AIDS (London, England)* 27 (15), S. 2385–2401.