

Aus dem Institut für Neuropathologie
der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Prof. Dr. med. Guido Reifenberger

**Alter bei Beginn einer antiretroviralen Therapie als
Outcomeprädiktor neurokognitiver Leistungen
bei Infektion mit HIV**

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

vorgelegt von
Jan-Henrik Rathjen
Im Jahr 2021

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

Gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachterin: Prof. Dr. med. Eva Neuen-Jacob

Zweitgutachterin: PD Dr. med. Jennifer Neubert

Meiner Familie

Zusammenfassung

Die HIV-Infektion gilt heute unter der modernen antiretroviralen Therapie als eine chronische Erkrankung. Somit werden Patienten mit HIV-Infektion immer älter. Mit der längeren Krankheitsdauer steigt die Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung HIV-assoziiierter neurokognitiver Einschränkungen, die von dem physiologischen Alterungsprozess abgegrenzt werden müssen.

Verschiedene Studien haben unterschiedliche Prädiktoren für neurokognitive Störungen herausgearbeitet. Dazu zählen unter anderem eben das höhere Alter, HIV-Infektionen im AIDS-Stadium sowie niedrige CD4⁺-Zellzahlen. Mit steigendem Alter der HIV-Positiven nehmen ferner „Volkskrankheiten“ zu, die nicht mit HIV assoziiert sind. Bei Vorliegen kardiovaskulärer Erkrankungen und deren Risikofaktoren steigt das Risiko für schlechtere neurokognitive Leistungen ebenfalls.

Ziel dieser Arbeit war es, das Alter bei Therapiebeginn als Prädiktor für spätere neurokognitive Störungen zu untersuchen.

Es zeigte sich, dass die Wahrscheinlichkeit für schlechtere Testergebnisse sowohl mit steigendem Alter bei Therapiebeginn als auch mit der Dauer der unbehandelten Infektion nach Diagnosestellung zunimmt. Die Dauer der unbehandelten Infektion von Diagnosestellung bis Therapiebeginn hat dabei einen größeren Einfluss und korreliert mit schlechteren Testergebnissen als das Alter bei Therapiebeginn. Bei der Bewertung des Alters bei Therapiebeginn als Prädiktor für spätere neurokognitive Störungen wurde in der vorliegenden Arbeit festgestellt, dass in motorischen Leistungstests bei Patienten im Alter über 50 Jahre mit lange unbehandelter Infektion das Risiko für schlechtere Testergebnisse signifikant ansteigt.

Neben den Empfehlungen auf dem Boden immunologischer Parameter sollten sowohl die Dauer der Infektion seit Diagnosestellung als auch das Alter der Patienten bei der Indikationsstellung zur Therapie berücksichtigt werden.

Zusammenfassend sind die Zeit, die eine HIV-Infektion unbehandelt bleibt und das Alter des Patienten bei Therapiebeginn entscheidendere Einflussgrößen hinsichtlich neurokognitiver Defizite als das Lebensalter an sich.

Summary

HIV infection is now considered a chronic disease under modern antiretroviral therapy. Thus, patients with HIV infection are getting older. The longer the disease lasts, the greater the likelihood of developing HIV-associated neurocognitive disorders, which must be distinguished from the physiological aging process.

Different studies have identified different predictors for neurocognitive disorders. These include old age, HIV infections in the AIDS stage and low CD4⁺- cell counts. As the age of the HIV-positive increases, “common diseases” not associated with HIV also increase. If cardiovascular diseases and their risk factors are present, the risk of poorer neurocognitive performance also increases.

The aim of this work was to examine the age at the start of therapy as a predictor for later neurocognitive disorders.

It was found that the likelihood of poorer test results increases both with increasing age at the start of therapy and with the duration of the untreated time of Infektion after diagnosis. The duration of the untreated infection from diagnosis to the start of therapy has a greater influence and correlates with poorer test results than the age at the start of therapy. When evaluating the age at the start of therapy as a predictor for later neurocognitive disorders, it was found in the present study that the risk of poor test results increases significantly in motor performance tests in patients over 50 years of age with long-term untreated infection.

In addition to the recommendations based on immunological parameters, both the duration of the infection since diagnosis and the age of the patient should be taken into account when determining the indication for therapy.

In summary, the time that an HIV infection remains untreated and the age of the patient at the start of therapy are more decisive influencing factors with regard to neurocognitive deficits than age itself.

Abkürzungsverzeichnis

3TC	Lamivudin
AIDS	erworbenes Immundefizienzsyndrom
ABC	Abacavir
AM	Kraftamplitude
ANPD	asymptomatisches HIV-assoziiertes neuropsychologisches Defizit
ATP	Efavirenz/ Tenofovir/ Emtricitabin
AZT	Zidovudin
BIC	Bictegravir/ Tenofovirafenamid/ Emtricitabin
Ca²⁺	Calcium
cART	kombinierte antiretrovirale Therapie
CBV	Azidothymidin/ Lamivudin
CCR5-Rezeptor	C-C-Motiv-Chemokin-Rezeptor 5
CD4⁺	Glykoprotein mit Cluster of differentiation 4
CDC	Centers for Disease Control
CMV	Zytomegalievirus
COB	Cobicistat
CPE	ZNS-Penetrationsfähigkeit
CT	Kontraktionszeit
CX3CL1	CX3C-chemokin Ligand 1
CXCR4-Rezeptor	CXC-Motiv-Chemokinrezeptor 4
CYP 3A4	Cytochrom P-450 Typ 3A4
Cyp p-450	Cytochrom P-450
DIN-A4	Deutsches Institut für Normung
DNA	deoxyribonucleic acid, engl.
DNS	Desoxyribonukleinsäure
DOR	Doravirin
DRV	Darunavir
DTG	Dolutegravir
DVY	Emtricitabin/Tenofovirafenamid
EFV	Efavirenz
Env	Envelope (retrovirales Gen)
et al.	und weitere
ETV	Etravirin
EVG	Elvitegravir
EVP	Tenofovir/ Emtricitabine/ Rilpivirin
FPV	Fosamprenavir
FTC	Emtricitabin
Gag	Gruppenspezifisches Antigen (retrovirales Gen)
Gp120	Glykoprotein 120
Gp41	Glykoprotein 41
HAD	HIV-assoziierte Demenz
HAMD	Hamilton Depressions Skala
HAND	HIV-assoziierte neurokognitive Störungen
HAWIE	Hamburg Wechsel Intelligenztest für Erwachsene

HBV	Hepatitis B Virus
HCV	Hepatitis C Virus
HIV	humanes Immundefizienzvirus
HTL-Virus	humanes T-lymphotropes Virus
IBA	Ibalizumab
INSIGHT	International Network for Strategic Initiatives in Global HIV Trials
KVX	Abacavir/ Lamivudin
LAS	Lymphadenopathiesyndrom
LPV	Lopinavir/ Ritonavir
MCP-1	monocyte chemotactic protein 1
Mg²⁺	Magnesium
µl	Mikroliter
ml	Milliliter
MNCD	HIV-assoziiertes, mildes neurokognitives Defizit
MRAM	Most Rapid Alternating Movements
MRC	Most Rapid Contraction
MVC	Maraviroc
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
NNRTI	Nicht-nukleosidische reverse-Transkriptase-Inhibitor
NRTI	Nukleosidische/ Nukleotidische reverse-Transkriptase-Inhibitor
NVP	Nevirapin
OHL	Orale Haarleukoplakie
p24	HI-Viruskapsidprotein p24
p53	Protein p53
PAF	Plättchenaktivierender Faktor
PI	Proteaseinhibitor
Pol	Polymerase (retrovirales Gen)
RAL	Raltegravir
RNA	Ribonukleinsäure
RPV	Rilpivirin
RRT= AM/RT	Geschwindigkeit des Spannungsanstiegs
RT	Reaktionszeit
RTV	Ritonavir
RWT	Regensburger Wortflüssigkeitstest
s.u.	siehe unten
SIV	simianes Immundefizienzvirus
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
SQV	Saquinavir
START-Studie	Strategic Timing of AntiRetroviral Treatment (START) study
STB	Elvitegravir / Cobicistat / Tenofovir/ Emtricitabin
T-20	Enfuvirtid
Tat	Transactivator of transcription
TDF	Tenofovir
TDF/FTC	Emtricitabin/ Tenofovir
TMQ	Abacavir/ Lamivudin/ Dolutegravir

TMT	Trail Making Test
TMT A	Trail Making Test A
TMT B	Trail Making Test B
TNF	Tumornekrosefaktor
TPV	Tipranavir
TZV	Azidothymidin/ Abacavir/ Lamivudin
Vpr	virales Protein R
z.B.	zum Beispiel
ZNS	Zentrales Nervensystem

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Historische Einführung	1
1.2	Epidemiologie	2
1.3	Das Humane Immundefizienz-Virus	3
1.3.1	Aufbau des Viruspartikels	3
1.3.2	Genom des HI-Virus	3
1.3.3	Replikationszyklus	4
1.3.4	Verlauf und Klinik der Infektion	5
1.4	Etablierte Prädiktoren:	7
1.4.1	CD4 ⁺ -Lymphozyten	7
1.4.2	Viruslast	8
1.5	Therapie	10
1.5.1	Virusreservoir	10
1.5.2	Wirkstoffgruppen antiretroviraler Therapie	10
1.5.3	Indikationen zum Beginn der Therapie	14
1.6	HIV-assoziierte neuro-kognitive Störungen	15
1.6.1	Einteilung, Epidemiologie und Klinik der HIV-assoziierten Demenz	15
1.6.2	Pathogenese	17
1.6.3	Therapie der neurokognitiven Störungen	20
1.6.4	Prädiktoren neurokognitiver Störungen	21
1.7	Fragestellung der Arbeit	23
2	Methodik	24
2.1	Patientenkollektiv	24
2.2	Testverfahren	25
2.3	Neuropsychologische Tests	25
2.3.1	„International HIV Dementia Scale“	25
2.3.2	Hamilton Depression Scale (HAMD)	26
2.3.3	Regensburger Wortflüssigkeitstest (RWT)	26
2.3.4	Digit Symbol Test	27
2.3.5	Grooved Pegboard Test	28
2.3.6	Trail Making Test A und B	28
2.3.7	Farbe-Wort-Interferenztest	29
2.4	Motorische Tests	30

2.4.1	Messung der schnellstmöglichen, willkürlichen, alternierenden Zeigefingerbewegungen (MRAM= <i>Most Rapid Alternating Movements</i>)	30
2.4.2	Messung der schnellstmöglichen, isometrischen Zeigefingerextensionsbewegungen (MRC= <i>Most Rapid Contraction</i>)	30
2.5	Statistische Methodik.....	31
3	Ergebnisse	32
3.1	Beschreibung des Patientenkollektivs	32
3.1.1	Altersverteilung bei Therapiebeginn.....	32
3.1.2	Dauer der HIV-Infektion nach Diagnose bis Therapiebeginn.....	34
3.1.3	CDC-Stadien bei Therapiebeginn	35
3.2	Einfluss des Alters bei Therapiebeginn auf die neurokognitiven Testergebnisse.....	36
3.2.1	Einfluss des Alters und der Infektionsdauer bei Therapiebeginn in der Regressionsanalyse	39
3.2.2	Vergleich der mittleren Testergebnisse von früh therapierten in jungem sowie im fortgeschrittenen Alter mit spät therapierten Älteren	43
3.3	Korrelation zwischen Alter, Alter bei Therapiebeginn und CD4 ⁺ -Zellen	48
	Korrelation zwischen Alter, Alter bei Therapiebeginn und CD4⁺-Zellen	48
5	Diskussion.....	49
5.1	Alter und Geschlecht bei Therapiebeginn.....	49
5.2	Motorische Tests:.....	50
5.3	Neuropsychologische Tests.....	51
5.4	Einfluss des Alters bei Therapiebeginn auf die Testergebnisse in Abhängigkeit von der bekannten Dauer der HIV-Infektion bis zum Therapiebeginn	51
5.5	Vergleich der Testergebnisse von früh Therapierten in jungen Jahren und im hohen Alter mit spät therapierten Älteren	52
5.6	Vergleich der Testergebnisse von früh Therapierten in jungen Jahren und im fortgeschrittenen Alter mit spät therapierten Älteren mittels Regressionsanalyse.....	52
5.7	Stärken der vorliegenden Arbeit.....	56
5.8	Schwächen der vorliegenden Arbeit	56
5.9	Fazit	57
6	Literaturverzeichnis:.....	58

1 Einleitung

1.1 Historische Einführung

Im Jahre 1981 wurden in den Vereinigten Staaten gehäuft Fälle von ungewöhnlichen Krankheiten wie Kaposi Sarkome und Pneumocystis carinii Pneumonien bei zuvor gesunden, homosexuellen Männern bekannt (Gottlieb et al., 1981, Masur et al., 1981). Gemeinsam war allen eine signifikante Verringerung der CD4⁺-Zellen, die zu einer Störung der zellvermittelten Immunität führte (Gottlieb et al., 1981, Masur et al., 1981).

Als zunehmend nicht nur homosexuelle Männer betroffen waren, sondern sich die Meldungen über betroffene Personen im gesamten Staatsgebiet mehrten, wurden erste Vermutungen geäußert, es könne sich um eine infektiöse Erkrankung handeln. Die Kombination von opportunistischen Infektionen und reduzierten CD4⁺-Zellen wurde 1981 als „*acquired immunodeficiency syndrome*“ (AIDS = erworbenes Immundefizienzsyndrom) bezeichnet (Siegal et al., 1981). Die Annahme einer ursächlichen Virusinfektion wurde 1983 von Montagnier und Barré-Sinoussi in Paris bestätigt. Ihnen gelang die Isolierung eines Retrovirus aus der Familie der HTL-Viren (Humanes T-lymphotropes Virus) (Barre-Sinoussi et al., 1983). 2008 wurden sie dafür mit dem Nobelpreis für Medizin ausgezeichnet. Auch in weiteren Fällen gelang der Nachweis dieser Viren aus dem Blut betroffener Personen (Levy et al., 1984).

Auf Vorschlag einer Kommission für Virus-Taxonomie wurde 1986 die Bezeichnung HIV „*Human Immunodeficiency Virus*“ für das AIDS-auslösende Virus festgelegt (Coffin et al., 1986).

Ein weiterer Typ von HIV, das HIV-2, wurde 1986 in Westafrika entdeckt. Dieser ist nur ungefähr zur Hälfte mit HIV-1 identisch (Clavel et al., 1986). Er hat Ähnlichkeiten mit SIV (simianes Immundefizienzvirus), das in Affen vorkommt (Gao et al., 1992). Heute geht man davon aus, dass auch HIV-1 ursprünglich eine Zoonose war und eher zufällig auf den Menschen übertragen wurde (Gao et al., 1999). Wie und wann genau die Übertragung auf den Menschen stattgefunden hat, ist allerdings bis heute ungeklärt.

1.2 Epidemiologie

2019 lebten weltweit 38 Millionen Menschen mit HIV. 1,7 Millionen infizierten sich jährlich neu mit dem Virus, die meisten von ihnen in afrikanischen Regionen südlich der Sahara. Lediglich 26 Millionen stehen unter adäquater Therapie. Das ist ein Fortschritt im Vergleich zu früheren Jahrzehnten. 2009 standen nur 6,4 Millionen Infizierte unter Therapie. 2019 standen 690.000 Todesfälle in Zusammenhang mit AIDS. Die Zahl der Neuinfektionen hat sich in 2019 um 40% im Vergleich zum Höhepunkt in 1998 mit 2,8 Millionen Neuinfektionen verringert. Es gibt jedoch auch Regionen, in denen sich dieser Trend nicht bestätigt. So zeigen sich ansteigende Inzidenzen in Osteuropa und Zentralasien, nachdem sie über längere Zeit konstant gewesen waren (UNAIDS, 2020).

Für Deutschland registrierte das Robert Koch-Institut im Jahr 2019 etwa 2.600 neu diagnostizierte HIV-Infektionen. 2.200 davon waren Männer. Unter diesen wiederum waren mit einer Anzahl von 1.600 Infektionen Männer, die Sex mit Männern haben, die am stärksten betroffene Gruppe. Im Jahr 2019 wurden etwa 34 % der HIV-Infektionen mit einem fortgeschrittenen Immundefekt ($CD4^+$ -Wert <200 Zellen/ μ l Blut) und etwa 15 % erst mit dem Vollbild AIDS diagnostiziert. Die Angaben dürfen nicht mit der Inzidenz gleichgesetzt werden. Wegen der Latenzzeit zwischen der Infektion und der Diagnose, die eine Zeitspanne bis zu mehreren Jahren betragen kann, liegt die Dunkelziffer wahrscheinlich sehr viel höher. Die geschätzte Gesamtzahl der Menschen, die mit HIV in Deutschland leben, wächst seit dem Jahr 2000 etwa linear an. Im Zeitraum bis Ende 2019 hat sie sich von unter 40.000 auf 90.700 mehr als verdoppelt. Von diesen waren 73.100 Männer und 17.600 Frauen. 76.800 Infizierte (85%) standen 2019 unter antiretroviraler Therapie. Nach Schätzungen des Robert Koch-Instituts starben im Jahr 2019 380 Menschen an den Folgen ihrer HIV-Infektion. Von den 90.700 HIV-Infizierten wussten geschätzte 10.800 nicht, dass sie HIV-positiv sind. Angesichts dieser Zahlen wird klar, dass die HIV-Epidemie nach wie vor eine der gesundheitlichen Herausforderungen unserer Zeit ist (an der Heiden et al., 2020).

1.3 Das Humane Immundefizienz-Virus

1.3.1 Aufbau des Viruspartikels

Das humane Immundefizienz-Virus ist ein komplexes Retrovirus und gehört zu der Gruppe der Lentiviren. Eingeteilt wird das HIV-1 in drei Gruppen: *M (major)*, *O (outlier)* und *N (non-major)*. Innerhalb der Gruppen werden weitere Subtypen differenziert (Modrow et al., 2010).

Ein Viruspartikel hat einen Durchmesser von ungefähr 100 Nanometer. In seinem Inneren enthält es das Kapsid, das das virale Genom enthält. Eine Hüllmembran umgibt das Kapsid und enthält die als Trimere vorliegenden externen bzw. transmembranösen Glycoproteine gp 120 und gp 41. Ebenfalls im Kapsid enthalten sind die drei Enzyme: die reverse Transkriptase, Integrase und Protease (Modrow et al., 2010).

1.3.2 Genom des HI-Virus

Das Genom des HI-Virus besteht aus zwei Molekülen identischer einzelsträngiger RNA, bestehend aus etwa 9200 Basen. Es liegt im Komplex mit Nukleokapsidproteinen vor und codiert für die Produkte *Gag* (Gruppenspezifisches Antigen), *Pol (Polymerase)* und *Env (Envelope)*. Außerdem enthält es akzessorische und regulatorische Proteine, die die Funktionen des Virus steuern.

Zu den gruppenspezifischen Antigenen gehören die Matrix-, Kapsid- und Nukleokapsidproteine. Sie werden als einheitliches Vorläuferprodukt gebildet und durch die Protease in die einzelnen Proteine gespalten. Sie sind wichtig für die Infektiosität und für die Strukturbildung des Virus. Sie erleichtern die reverse Transkription und den Transport des Virusgenoms in den Zellkern des Wirts.

Das *Pol*-Gen ist ebenfalls ein Vorläuferprodukt. Es codiert für die virale Protease, reverse Transkriptase und Integrase. Aufgabe der Protease ist die Spaltung der jeweiligen Vorläuferprodukte in ihre einzelnen aktiven Formen. Die reverse Transkriptase ist ein Dimer aus zwei Einheiten. Sie kann nicht nur als RNA-, sondern auch als DNS-abhängige Polymerase fungieren. Die Integrase kann zum einen als Endonuclease, zum anderen als Ligase funktionieren und fügt das Virusgenom in das Genom der Wirtszelle ein.

Im *Env*-Gen liegen die Informationen für die Membranproteine des Virus. Das externe Glycoprotein gp 120 wird benötigt, um an die CD4⁺-Rezeptoren der Zielzellen des Virus zu binden. Das transmembranöse Protein gp 41 ermöglicht anschließend die Fusion des Virus mit seiner Zielzelle (Modrow et al., 2010).

1.3.3 Replikationszyklus

Um in seine Zielzellen gelangen zu können, interagiert das Virus über das Hüllprotein gp120 mit dem Oberflächenrezeptor CD4⁺, beispielsweise auf CD4⁺ T-Lymphozyten, Monozyten, Makrophagen und weiteren antigenpräsentierenden Zellen, z.B. dendritischen Zellen (Dalglish et al., 1984, Klatzmann et al., 1984). Anschließend erfolgt eine Konformationsänderung des gp120, was zur Festigung der Bindung an die Zelle und zur Interaktion der V3-Region des gp120 auf der Virusoberfläche mit 7-transmembranösen Chemokinrezeptoren auf den Zielzellen führt (Wu et al., 1996). Diese Chemokinrezeptoren spielen eine entscheidende Rolle als Korezeptoren. Unterschieden werden lymphotrope HIV-Varianten, die bevorzugt T-Lymphozyten befallen und dafür den CXCR4-Rezeptor benötigen (Bleul et al., 1996) und solche, die bevorzugt Monozyten bzw. Makrophagen mit ihren CCR5-Rezeptoren befallen (Alkhatib et al., 1996, Deng et al., 1996, Dragic et al., 1996, Feng et al., 1996). Diese werden makrophagotrope Varianten genannt. Da die Bindung eine hohe Affinität aufweist, lagert sich das gp41 an die Zellmembran der Zielzelle an und bewirkt deren Fusion mit dem Virus. Nun kann das im Kapsid enthaltenen Protein reverse Transkriptase seine Arbeit aufnehmen. Es funktioniert sowohl als RNA- als auch als DNA-abhängige Polymerase und kann die als einzelsträngige RNA gespeicherte Erbinformation des Virus in einzelsträngige DNA umschreiben und komplementär ergänzen. Anschließend wird die nun vorliegende doppelsträngige Virus-DNA in den Zellkern transportiert, wo sie durch das Enzym Integrase in das Genom der befallenen Zelle eingegliedert wird. Von nun an wird die Virus-DNA von der RNA-Polymerase 2 der Wirtszelle transkribiert und die Virusproteine werden im Zytosol der Wirtszelle an den freien Ribosomen synthetisiert, zur Zellmembran transportiert und von dort freigesetzt. Der letzte Schritt der Virusreifung ist die Spaltung und damit die Aktivierung der *gag*- und *pol*-Vorläuferproteine in die funktionell aktiven Virusproteine durch die Protease (Modrow et al., 2010).

1.3.4 Verlauf und Klinik der Infektion

Nach der Infektion kommt es unbehandelt zu einer Virämie mit Werten von bis zu Millionen HIV-RNA Kopien pro Milliliter Blut. Während dieser Virämie verteilt sich das Virus besonders im lymphatischen Gewebe, aber auch anderswo im Körper. In dieser Phase repliziert sich das Virus enorm schnell. Die Patienten sind hochgradig infektiös, oftmals ohne Kenntnis darüber, dass sie infiziert sind (Kahn and Walker, 1998, Kassutto and Rosenberg, 2004).

In der Frühphase ist die Infektion klinisch schwer zu diagnostizieren. Das Krankheitsbild reicht von asymptomatischen Verläufen bis hin zu einer der Mononukleose ähnlichen Symptomatik, die dann akutes retrovirales Syndrom genannt wird. Ob sich ein akutes retrovirales Syndrom entwickelt, scheint von der Höhe der Viruslast und der initialen Potenz des Immunsystems abhängig zu sein. Die häufigsten Symptome sind Fieber, Nachtschweiß, Abgeschlagenheit, Diarrhöen, Gewichtsverlust, Myalgien und eine Lymphadenopathie. Laborchemisch können sich unspezifische Leuko- und Thrombozytopenien sowie erhöhte Transaminasen zeigen. Die akute Infektion dauert ungefähr zwei Wochen, kann aber auch länger als 10 Wochen anhalten (Schacker et al., 1996, Kassutto and Rosenberg, 2004).

Fieber gilt als das sensitivste Symptom zur Diagnose einer frühen Infektion, wohingegen Gewichtsverlust und orale Ulzerationen sowie die Kombination von Fieber und Exanthemen sehr spezifisch sind (Hecht et al., 2002).

Nach der akuten Phase mit einer hohen Anzahl von HIV-RNA Kopien im Blut fällt die Viruslast aufgrund der Immunreaktion zytotoxischer T-Zellen und mit Einsetzen der Serokonversion zunächst wieder ab. Die Bildung HIV-1-spezifischer Antikörper markiert den Abschluss der Serokonversion und das Ende der akuten HIV-Krankheit. Diese sind frühestens drei Wochen nach Infektion nachweisbar. Es kann aber auch mehrere Monate dauern, bis sie nachweisbar sind.

Es folgt eine für längere Zeit symptomfreie Latenzphase, in der die Viruslast auf einem konstanten Wert, dem viralen Setpoint, gehalten wird (Busch and Satten, 1997, Kahn and Walker, 1998, Kassutto and Rosenberg, 2004). Dann steigt sie jedoch wieder an und die Zahl an CD4⁺-T-Lymphozyten verringert sich kontinuierlich. Der Verlust von CD4⁺-Zellen führt schließlich zu Funktionseinbußen des Immunsystems und ohne

Therapie zum Tod am Vollbild AIDS, z.B. durch Infektionen mit opportunistischen Erregern.

Im Verlauf der Infektion können unterschiedliche Beschwerden auftreten. Diese werden nach der seit 1993 existierenden CDC-Klassifikation (CDC = Centers for Disease Control) in drei klinische Kategorien A bis C ein- und nach der aktuellen CD4⁺-Zellzahl im Blut zusätzlich in die Laborkategorien eins bis drei unterteilt. Rückstufungen im Verlauf sind nicht vorgesehen (s. Tabellen 1 und 2).

Klinische Kategorien A bis C nach der CDC-Klassifikation	
Kategorie A	Asymptomatische HIV-Infektion: • Akute, symptomatische (primäre) HIV-Infektion • Persistierende generalisierte, Lymphadenopathie (LAS)
Kategorie B	Krankheitssymptome oder Erkrankungen, die nicht in die Kategorie C fallen, dennoch aber der HIV-Infektion ursächlich zuzuordnen sind oder auf eine Störung der zellulären Immunabwehr hinweisen: • Bazilläre Angiomatose • Entzündungen des kleinen Beckens, besonders bei Komplikationen eines Tuben- oder Ovarialabszesses • Herpes Zoster bei Befall mehrerer Dermatome oder nach Rezidiven in einem Dermatome • Idiopathische thrombozytopenische Purpura • Konstitutionelle Symptome wie Fieber > 38.5 Grad oder eine > 1 Monat bestehende Diarrhoe • Listeriose • Orale Haarleukoplakie (OHL) • Oropharyngeale Candidose • Vulvovaginale Candidose, die entweder chronisch (> 1 Monat) oder nur schlecht therapierbar ist • Zervikale Dysplasien oder Carcinoma in situ • Periphere Neuropathie
Kategorie C	AIDS-definierende Erkrankungen: • Candidose von Bronchien, Trachea oder Lungen • Candidose, ösophageal • CMV-Infektion (außer Leber, Milz, Lymphknoten) • CMV-Retinitis (mit Visusverlust) • Enzephalopathie, HIV-bedingt • Herpes simplex-Infektionen: chronische Ulzera (> 1 Monat bestehend; oder Bronchitis, Pneumonie, Ösophagitis) • Histoplasmose, disseminiert oder extrapulmonal • Isosporiasis, chronisch, intestinal, > 1 Monat bestehend • Kaposi-Sarkom • Kokzidioidomykose, disseminiert oder extrapulmonal • Kryptokokkose, extrapulmonal

- Kryptosporidiose, chronisch, intestinal, > 1 Monat bestehend
- Lymphom, Burkitt
- Lymphom, immunoblastisches
- Lymphom, primär zerebral
- Mycobacterium avium complex oder M. kansasii, disseminiert oder extrapulmonal
- Mycobacterium, andere oder nicht identifizierte Spezies disseminiert oder extrapulmonal
- Pneumocystis-Pneumonie
- Pneumonien, bakteriell rezidivierend (> 2 innerhalb eines Jahres)
- Progressive multifokale Leukoencephalopathie
- Salmonellen-Septikämie, rezidivierend
- Tuberkulose
- Toxoplasmose, zerebral
- Wasting –Syndrom
- Zervixkarzinom, invasiv

Tabelle 1-1: Klinische Kategorien der CDC-Klassifikation

Stadieneinteilung nach CDC-Klassifikation			
Laborkategorie (CD4 ⁺ -Zellen/μl)	CDC Stadien		
	A	B	C
Kategorie 1 >500	A1	B1	C1
Kategorie 2 200 – 499	A2	B2	C2
Kategorie 3 <200	A3	B3	C3

Tabelle 1-2: Stadieneinteilung der HIV-Infektion nach CDC-Klassifikation

1.4 Etablierte Prädiktoren:

1.4.1 CD4⁺-Lymphozyten

Im klinischen Alltag ist es wünschenswert über prognostische Marker zu verfügen. Diese sollten mit gängigen Verfahren leicht zu bestimmen und spezifisch genug sein, um Patienten im Verlauf ihrer Erkrankung zu überwachen und gegebenenfalls rechtzeitig auf Veränderungen eingehen zu können. Aus einer Vielzahl verschiedener Marker, die auf ihre Prognoseeigenschaft untersucht worden sind (Tsoukas and Bernard, 1994), haben sich frühzeitig die CD4⁺-Zellzahl und die Viruslast im Blut für

den weiteren Verlauf der systemischen HIV-Infektion als prognostische Marker etabliert.

Wie bereits weiter oben dargestellt, handelt es sich bei den CD4⁺-T-Lymphozyten um Zellen, die für die Virusreplikation wichtig sind. Ihre Reduktion spielt in der Pathogenese eine entscheidende Rolle. Bereits früh nach dem Ausbruch der Pandemie wurde erkannt, dass die Zellzahl außerdem Aufschlüsse darüber geben kann, wie sich die Infektion entwickelt. So wurde in einer Reihe von Publikationen festgestellt, dass eine starke Verringerung dieser Zellen ein höheres Risiko für das Auftreten opportunistischer Infektionen, für das Eintreten in das Krankheitsstadium „AIDS“ und damit auch für die höhere Letalität bedeutet (Fahey et al., 1990, O'Brien et al., 1996, Polk et al., 1987). Masur et al. stellten fest, dass eine kritische Grenze für das Auftreten opportunistischer Infektionen bei einem Wert kleiner als 200 CD4⁺-Zellen pro Mikroliter Blut liegt (Masur et al., 1989). Zu derselben Erkenntnis gelangen auch Egger et al. mit einer vergleichenden Analyse der „*ART Cohort Collaboration*“. Sie unterstreicht die Bedeutung der CD4⁺-Zellzahlen zu Beginn einer antiretroviralen Therapie als den wichtigsten prognostischen Faktor bezüglich der Progression der Erkrankung und des häufigeren Vorkommens des Endpunkts „Tod“ sowie in Bezug auf neu auftretende AIDS-definierende Erkrankungen bei initial weniger als 200 Zellen pro Mikroliter (Egger et al., 2002).

1.4.2 Viruslast

Neben der Messung der CD4⁺-Zellen gehört auch die Bestimmung der Viruslast zu den wichtigen Verlaufsparemtern. Sie bietet außerdem den Vorteil, dass sie zeitlich frühere Rückschlüsse zulässt als die CD4⁺-Zellzahlen und damit schon bevor es zu klinischen Manifestationen der AIDS-Erkrankung kommt.

In einer kleinen Kohortenstudie an homosexuellen, nicht therapierten Männern untersuchten Mellors et al. den Zusammenhang zwischen im Plasma nachgewiesener Virus-RNA und dem Auftreten von AIDS. Sie stellten fest, dass die RNA unabhängig von der CD4⁺-Zellzahl im Vergleich mit weiteren ausgewerteten Parametern (Neopterin, beta2-Microglobulin und HIV-1 p24) die beste prognostische Einflussgröße nach Serokonversion darstellt. Nach ihren Ergebnissen bedeutet eine Viruslast von über 10.000 Virusäquivalenten pro Milliliter Blut eine Einstufung in die Gruppe von

Hochrisikopatienten. Für 100.000 Kopien pro Milliliter Blut und mehr stellten sie ein um das 10-fache erhöhtes Risiko fest während des Studienzeitraums von fünf Jahren an AIDS zu erkranken, wohingegen Patienten mit unter 10.000 Kopien pro Milliliter eine deutlich bessere Prognose aufwiesen (Mellors et al., 1995).

Auch andere Publikationen betonten den Wert der Viruslast als den entscheidenden Parameter in der Verlaufskontrolle. Er lässt auch prädikative Aussagen zu, weil er mit dem Untergang der CD4⁺-Zellen und damit mit dem Auftreten opportunistischer Infektionen, mit der Zeit bis zum Ausbruch von AIDS und letztendlich mit dem Tod der Patienten zusammenhängt (Mellors et al., 1995, Mellors et al., 1996, O'Brien et al., 1996, Swindells et al., 2002).

Zusammenfassend ist die Viruslast im Plasma also der geeignetste einzelne Marker für den Verlauf der Infektion in Bezug auf die CD4⁺-Zellzahlreduktion sowie für das Auftreten von AIDS und dem Tod. Der zweitbeste Marker ist die CD4⁺-Lymphozytenzellzahl. Die besten prognostischen Aussagen kann man folglich treffen, indem man beide Werte gemeinsam in seine Beurteilung einfließen lässt (Mellors et al., 1997).

1.5 Therapie

1.5.1 Virusreservoir

Eine Heilung der Infektion ist nach wie vor nicht möglich. Das liegt unter anderem daran, dass das Virus persistierende Reservoir in hämatopoetischen Stamm- und Vorläuferzellen (Carter et al., 2010, McNamara et al., 2013) sowie in ruhenden CD4⁺-Gedächtniszellen (Bukrinsky et al., 1991, Chun et al., 1997, Finzi et al., 1997) bildet und sich dort replizieren kann, auch wenn im Blut keine Virusaktivität nachweisbar ist. Erkenntnisse über eine Untergruppe der Gedächtniszellen zeigen, dass diese die reproduktiven Eigenschaften einer Stammzelle besitzen (Gattinoni et al., 2011). Sie werden als weitere Zellgruppe, die für die Viruspersistenz verantwortlich ist, angesehen (Buzon et al., 2014).

1.5.2 Wirkstoffgruppen antiretroviraler Therapie

Weil es nach wie vor keinen Impfstoff gibt, werden Patienten mit einer lebenslangen antiretroviralen Kombinationstherapie (*Combination Antiretroviral Therapy*, cART) aus fünf Wirkstoffklassen behandelt.

Die erste nachweislich wirksame Substanz zur Therapie HIV-positiver Patienten war Zidovudin aus der Klasse der Nukleosidischen/ Nukleotidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTIs). Sie hemmt die reverse Transkriptase, indem sie nach Aktivierung durch Phosphorylierung als Analogon mit den physiologisch vorkommenden Nukleotiden um den Einbau in die virale DNA konkurriert und dort durch eine veränderte funktionelle Hydroxylgruppe eine Phosphorsäurediesterbindung verhindert. Dies führt zum Kettenabbruch und damit zur Hemmung der reversen Transkriptase (Mitsuya and Broder, 1986). Die Kombination von Zidovudin mit einem weiteren Wirkstoff ist der Monotherapie in Bezug auf die Krankheitsprogression und das Überleben der Patienten überlegen (Hammer et al., 1996).

Die zweite Wirkstoffklasse ist die der Nicht-nukleosidischen reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI). NNRTIs haben dasselbe virale Zielenzym wie NRTIs, jedoch einen anderen Wirkmechanismus. Sie binden in der Nähe des aktiven katalytischen Zentrums nichtkompetitiv an die reverse Transkriptase (Merluzzi et al., 1990) und bewirken dort eine Konformationsänderung, ohne die Substratbindung zu beeinträchtigen. Dadurch wird die reverse Transkriptase in ihrer Funktionsweise so

eingeschränkt, dass sie nur noch langsam und nicht ausreichend effektiv arbeitet (Spence et al., 1995). Die NNRTIs haben wegen ihres Metabolismus über unterschiedliche Cytochrom P 450 Enzyme eine hohe Neigung zur Interaktion mit einer Vielzahl anderer Medikamente (Ma et al., 2005).

Die dritte Wirkstoffklasse sind die Proteaseinhibitoren (PI). Für die Herstellung virulenter Viruspartikel ist das symmetrische Dimer Aspartyl-Enzym „Protease“ wichtig (Navia et al., 1989). Die Entdeckung, dass eine Leserasterverschiebung in der Proteaseregion auf dem *pol*-Gen eine Prozessierung des *gag*-Vorläuferpolypoteins verhindert (Kramer et al., 1986), führte zur Idee, die Protease als Ziel der Therapie zu nutzen. Nachweislich führt eine ausgeschaltete Protease zur Herstellung unreifer und nichtinfektöser Viruspartikel (Kohl et al., 1988, Peng et al., 1989). Die meisten der heute zur Verfügung stehenden PIs sind isostere Peptidomimetika, die sich als Übergangszustand-Analoga an die Protease anlagern und diese spezifisch hemmen. Sie enthalten nicht die Phenylalanin-Prolin-Dipeptidbindung, die das Enzym normalerweise schneidet, sondern eine nicht spaltbare Hydroxylgruppe (McQuade et al., 1990, Meek et al., 1990, Roberts et al., 1990). Auf Grund der Metabolisierung via CYP-450-3A kann es zu einer Vielzahl von Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten kommen (Piscitelli et al., 1996).

Eine besondere Rolle unter den PIs nimmt Ritonavir ein. Es wird im Rahmen der Biotransformation über Cytochrom P-450 Oxygenasen verstoffwechselt (Fitzsimmons and Collins, 1997) und hemmt besonders den Subtyp CYP-3A4 (Kumar et al., 1996). Diese Eigenschaft macht man sich beim sogenannten „*Boostern*“ zunutze. Dabei wird Ritonavir in subtherapeutischer Dosis mit einem weiteren PI in therapeutischer Dosis kombiniert, um dessen Bioverfügbarkeit und Wirkung durch Inhibition des Metabolismus zu verstärken (Moyle and Back, 2001). Neben der Verstoffwechselung spielen auch Auswirkungen auf zelluläre Transportsysteme wie P-Glykoproteine und Efflux-Pumpen eine Rolle (Drewe et al., 1999, Olson et al., 2002).

Die vierte Wirkstoffklasse sind die *Entry*-Inhibitoren. Zu ihnen gehören die zugelassenen Wirkstoffe Enfuvirtid (T-20) als Fusionsinhibitor und Maraviroc (MVC) als Corezeptorantagonist. Sie verhindern jeweils, dass das Virus in seine Zielzellen eindringen und diese infizieren kann. T-20 ist ein synthetisches Peptid aus 36 Aminosäuren. Wegen seiner molekularen Größe kann es nur subkutan appliziert werden. Es gleicht einer Heptadensequenz im C-terminalen gp41 und lagert sich an

deren N-terminales Gegenstück im selben Protein an. Beide Heptadensequenzen fügen sich normalerweise zu einer *coiled-coil*-Sekundärstruktur zusammen (Chen et al., 1995, Wild et al., 1995, Wild et al., 1994b), die für die Membranfusion entscheidend ist (Dubay et al., 1992, Wild et al., 1994a). T-20 unterbindet den letzten Schritt des Viruseintritts, indem es die für die Fusion entscheidende Konformationsänderung des gp 41 in dessen Übergangszustand blockiert, bevor die Membranen verschmelzen. Dadurch reduziert T-20 effektiv die Replikation des Virus und senkt die Viruslast im Blut der Patienten (Kilby et al., 1998, Kliger and Shai, 2000, Wild et al., 1993, Wild et al., 1994b, Chan et al., 1997).

Um seine Zielzellen zu infizieren, benötigt das Virus außerdem Co-Rezeptoren (Deng et al., 1996, Dragic et al., 1996, Feng et al., 1996). MVC ist ein kleines Molekül und als einziger selektiver Antagonist am Chemokinrezeptor CCR5 zugelassen. Es wirkt durch Anlagerung im transmembranösen Teil des Rezeptors und hemmt allosterisch die Interaktion mit gp-120 (Dorr et al., 2005, Dragic et al., 2000, Garcia-Perez et al., 2011, Maeda et al., 2006, Tsamis et al., 2003). MVC wirkt ausschließlich bei CCR5-tropen Viren und erfordert vor Therapiebeginn eine phäno- oder genotypische Testung auf Vorliegen des entsprechenden Virustropismus (Poveda et al., 2006, Rose et al., 2009).

Die fünfte Wirkstoffklasse sind die Integrase-Inhibitoren. Die Integration der viralen DNA in die der Zielzellen ist ein komplexer Vorgang aus Prozessierung und anschließendem Einbau, der zwei katalytische Schritte erfordert (Engelman et al., 1991). Integraseinhibitoren enthalten Diketosäuren oder Naphthyridin Carboxamid und verhindern den zweiten dieser katalytischen Schritte, den Strangtransfer (Hazuda et al., 2004, Hazuda et al., 2000). Sie lagern sich an den Komplex zwischen Integrase und DNA an und gehen mit Mg^{2+} -Ionen im aktiven Zentrum des Enzyms eine Chelatbindung ein, die das Enzym hemmt (Espeseth et al., 2000, Grobler et al., 2002).

Eine Übersicht über die in Deutschland zugelassenen und vertriebenen antiretroviralen Medikamente zeigt die folgende Tabelle:

Übersicht antiviraler Wirkstoffe		
Wirkstoff	Abkürzung	Handelsname
<u>Nukleos(t)idische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI)</u>		
Azidothymidin/ Lamivudin	CBV	Combivir®
Emtricitabin/Tenofovirafenamid	DVY	Descovy®
Emtricitabin	FTC	Emtriva®
Lamivudin	3TC	Epivir®

Abacavir/ Lamivudin	KVX	Kivexa®
Zidovudin	AZT	Retrovir®
Emtricitabin/ Tenofovir	TDF/FTC	Truvada®
Tenofovir	TDF	Viread®
Abacavir	ABC	Ziagen®
<u>Non-Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI)</u>		
Rilpivirin	RPV	Edurant®
Etravirin	ETV	Intelence®
Doravirin	DOR	Pifeltro®
Efavirenz	EFV	Sustiva®
Nevirapin	NVP	Viramune®
<u>Protease-Inhibitoren (PIs)</u>		
Tipranavir	TPV	Aptivus®
Saquinavir	SQV	Invirase®
Lopinavir/ Ritonavir	LPV	Kaletra®
Darunavir	DRV	Prezista®
Fosamprenavir	FPV	Telzir®
<u>Entryinhibitoren</u>		
Maraviroc	MVC	Celsentri®
Enfuvirtide	T-20	Fuzeon®
Ibalizumab	IBA	Trogarzo®
<u>Integraseinhibitoren</u>		
Raltegravir	RAL	Isentress®
Dolutegravir	DTG	Tivicay®
Elvitegravir	EVG	Vitekta®
<u>Single Tablet Regime</u>		
Efavirenz/ Tenofovir/ Emtricitabin	ATP	Atripla®
Bictegravir/ Tenofovirafenamid/ Emtricitabin	BIC	Biktarvy®
Doravirin/ Tenofoviridisoproxil/ Lamivudin		Delstrigo®
Dolutegravir/ Lamivudin		Dovato®
Tenofovir/ Emtricitabine/ Rilpivirin	EVP	Eviplera®
Emtricitabin/Tenofovirafenamid/ Elvitegravir/ Cobicistat		Genvoya®
Dolutegravir/ Rilpivirin		Juluca®
Emtricitabin/ Tenofovirafenamid/ Rilpivirin		Odefsey®
Elvitegravir / Cobicistat / Tenofovir/ Emtricitabin	STB	Stribild®
Darunavir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofovirafenamid		Symtuza®
Abacavir/ Lamivudin/ Dolutegravir	TMQ	Triumeq®
Azidothymidin/ Abacavir/ Lamivudin	TZV	Trizivir®
<u>„Booster“</u>		
Ritonavir	RTV	Norvir®

Cobicistat

COB

Tybost®

Tabelle 1-3 Übersicht über in Deutschland zugelassene und vertriebene antivirale Wirkstoffe

1.5.3 Indikationen zum Beginn der Therapie

Der optimale Zeitpunkt eine cART zu beginnen wurde in Fachkreisen kontrovers diskutiert. Ältere Studien verwiesen auf einen Vorteil für Patienten, die eine frühzeitige Therapie erhielten, gegenüber verzögert Behandelten (Kitahata et al., 2009, Sterne et al., 2009). Zwei Leitlinien für Europa und den deutschsprachigen Raum empfehlen einen Therapiebeginn bei einer CD4⁺-Zellzahl unter 350/μl. Diese Empfehlung wird durch Studien unterstützt, die ein deutlich erhöhtes Risiko der klinischen Progression bei Werten kleiner 200 CD4⁺-Zellen/ μl bewiesen (Egger et al., 2002). Auch bei einer Zellzahl größer 350/μl kann eine cART erfolgen. Liegt mindestens ein weiteres Therapiekriterium (Schwangerschaft, Alter >50 Jahre, HCV- und therapiebedürftige HBV-Koinfektion, hohes kardiovaskuläres Risiko, Absinken der CD4⁺-Zellzahl von >50–100 Zellen/μl/Jahr, Plasmavirämie >100.000 Kopien/ml) vor, sollte sie erfolgen. Ungeachtet der CD4⁺-Zellzahl sollte eine Therapie bei symptomatischen Patienten im CDC-Stadium C immer begonnen werden (Clumeck et al., 2008, DAIG, 2020). Die Daten der internationalen „START-Studie“ unter der Leitung des *International Network for Strategic Initiatives in Global HIV Trials* (INSIGHT), an der 4.685 HIV-infizierte Männer und Frauen teilnahmen, belegen, dass ein sofortiger Therapiebeginn bei Feststellung einer HIV-Infektion unabhängig von der CD4⁺-Zellzahl die Zahl der Komplikationen der HIV-Infektion halbiert. Die Ergebnisse waren so eindeutig, dass die Studie vorzeitig abgebrochen wurde (Babiker et al., 2013). Aufgrund dessen wurden die Deutsch-Österreichischen Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion überarbeitet und angepasst (DAIG, 2020).

Die Diagnose einer manifesten HIV-assoziierten Demenz (s.u.) ist ungeachtet der CD4⁺-Zahl eine neurologische Indikation zur Therapie (Arendt and Nolting, 2012).

Die cART führte dazu, dass Morbidität und Mortalität bei HIV-positiven Patienten deutlich gesunken sind (Palella et al., 1998). Manche Autoren sprechen sogar davon, dass die durchschnittliche Mortalitätsrate der Patienten halbiert wurde (Ray et al., 2010). HIV-Positive haben dadurch eine annähernd gleiche Lebenserwartung wie HIV-negative Menschen (Nakagawa et al., 2012). Voraussetzungen hierfür sind eine frühe Diagnose,

der Zugang zu antiretroviralen Medikamenten und eine lebenslängliche Einnahme der Medikamente (Garcia de Olalla et al., 2002, Wood et al., 2003).

1.6 HIV-assoziierte neuro-kognitive Störungen

1.6.1 Einteilung, Epidemiologie und Klinik der HIV-assoziierten Demenz

HIV ist mit einer Reihe neurologischer Komplikationen wie opportunistischen zerebralen Infektionen, zerebralen Lymphomen, neurokognitiven Einbußen und Neuro-, Myo- und Myelopathien assoziiert. In dieser Arbeit soll der Schwerpunkt auf die neurokognitiven Defizite gelegt werden, die in eine HIV-assoziierte Demenz, die HAD, münden können. Die HAD ist eine sich subakut bis chronisch entwickelnde, klinische Entität, die zu den subkortikalen Demenzen gezählt wird. Bis zur Jahrtausendwende imponierte sie als jugendliche Parkinsonerkrankung ohne Rigor, die sich im Verlauf zu einer schweren Demenz mit Tetraparese, Mutismus und Inkontinenz entwickelte (Arendt and Nolting, 2008). Die Symptome veränderten sich in den letzten Jahren und umfassen heute meist motorische, kognitive (Gedächtnis- und Konzentrationsstörungen, Verlangsamung von Auffassung und Reagibilität), emotionale (Verlust von Initiative und Antrieb, sozialer Rückzug mit Verlust sozialer Kompetenz, Depressivität, verminderte emotionale Schwingungsfähigkeit) und vegetative (Störung von Miktion und Libido, erektile Impotenz) Einbußen (Arendt and Nolting, 2012, Cysique et al., 2004, Eggers et al., 2017).

HIV-assoziierte, neurokognitive Störungen sind deshalb so bedeutsam, weil Querschnittstudien beschreiben, dass bis zu 50% aller therapierten HIV-Patienten betroffen sind (Heaton et al., 2010). Unter der cART sind seit Mitte der 90er Jahre des vergangenen Jahrhunderts zunächst auch die HIV-assoziierten zerebralen Manifestationen rückläufig gewesen. Das Vollbild der Demenz war unter Therapie seltener als ohne Behandlung. In den letzten Jahren zeigte sich jedoch trotz der cART wieder eine Zunahme der Prävalenz und Inzidenz insbesondere der milder verlaufenden Vorstufen der Erkrankung (s.u.) (Dore et al., 2003, Heaton et al., 2010, Robertson et al., 2007, Simioni et al., 2010). Neurokognitive Störungen führen zu einer Einschränkung in der Bewältigung alltäglicher Aufgaben und damit verbunden auch der Lebensqualität (Heaton et al., 2004, Tozzi et al., 2003). Die HAD ist weiterhin bei Betroffenen mit einer höheren Mortalität vergesellschaftet und gilt als eigener Prädiktor für ein

frühzeitiges Versterben (Ellis et al., 1997, Seigny et al., 2007, Vivithanaporn et al., 2010).

Die *American Academy of Neurology* veröffentlichte 1991 eine diagnostische Klassifikation HIV-assoziiierter neurokognitiver Störungen (American Academy of Neurology, 1991). Diese wurde 2007 wegen des Wandels der klinischen Erscheinungen überarbeitet und gilt als die bis heute aktuellste Nomenklatur bezüglich direkt virusassoziiierter zerebraler Erkrankungen (Antinori et al., 2007). Sie umfasst drei Stufen aufsteigenden Schweregrades, die auch als *HIV-1-associated neurocognitive disorders* (HIV-assoziierte neurokognitive Störungen, HAND) bezeichnet werden. Im Einzelnen sind dies das asymptomatische HIV-assoziierte neuropsychologische Defizit (ANPD), das HIV-assoziierte, milde neurokognitive Defizit (MNCD) und die HIV-assoziierte Demenz (HAD) (s. Tabelle 3):

Diagnosekriterien der HIV-assoziierten neurokognitiven Störungen
Erste Stufe der virusassoziierten Gehirnerkrankung (=HIV-assoziiertes neuropsychologisches Defizit (ANPD)): 1. Erworbenes Defizit in kognitiven Leistungen (in der verbalen Flüssigkeit, den Exekutivfunktionen, in der Geschwindigkeit der Informationsverarbeitung, der Aufmerksamkeit, dem Arbeitsgedächtnis, in verbalem und visuellem Lernen sowie in der visuellen Informationsverarbeitung); die Ergebnisse von mindestens zwei standardisierten Tests müssen außerhalb der einfachen Standardabweichung liegen. 2. Die Einbußen beeinträchtigen das Alltagsleben nicht. 3. Die Dauer der Defizite beträgt mehr als einen Monat. 4. Andere Gründe für ein ANPD müssen ausgeschlossen werden; das heißt, es dürfen keine schweren depressiven Episoden, keine Psychosen und kein chronischer Drogen- und/oder Alkoholgebrauch vorliegen.
Zweite Stufe der virusassoziierten Gehirnerkrankung (=HIV-assoziiertes, mildes neurokognitives Defizit (MNCD)): 1. Die Ergebnisse von mindestens zwei standardisierten Tests müssen außerhalb der einfachen Standardabweichung liegen. 2. Die kognitiven Einschränkungen machen sich im Alltag bemerkbar: a. Die Patienten klagen über reduzierte intellektuelle Präsenz, Ineffizienz im Beruf und eigenen Haushalt sowie Schwierigkeiten in der sozialen Interaktion. b. Die unter a. genannten Defizite müssen durch die Familie und/oder den Partner/die Partnerin von Betroffenen primär erwähnt oder bestätigt werden. 3. und 4. wie bei ANPD

Dritte Stufe der virusassoziierten Gehirnerkrankung (= HIV-assoziierte Demenz, HAD):

1. Erhebliche kognitive Beeinträchtigung in mindestens zwei psychometrischen Testverfahren in verschiedenen kognitiven Funktionsbereichen; die Testergebnisse liegen außerhalb der zweifachen Standardabweichung.
2. Das Alltagsleben ist ohne fremde Hilfe nicht zu bewältigen.
3. und 4. wie bei ANPD und MNCD

Abbildung 1-1 **Diagnosekriterien der HIV-assoziierten neurokognitiven Störungen**

Sollten sich die Symptome im Verlauf zurückbilden, wird bei ANPD und MNCD der Zusatz „in Remission“ angefügt. Die HAD ist irreversibel.

1.6.2 Pathogenese

Bereits wenige Tage nach der Infektion gelingt es dem Virus in das ZNS einzudringen (Davis et al., 1992, Resnick et al., 1988, Valcour et al., 2012). Es existieren verschiedene Theorien, wie HIV in das ZNS gelangt. Am weitesten verbreitet und akzeptiert ist die Hypothese des „Trojanischen Pferdes“, wie sie auch für andere Lentiviren beschrieben ist (Haase, 1986, Peluso et al., 1985). Dabei gelangt das Virus in infizierten Blutmono- und Lymphozyten im Rahmen physiologischer Austauschprozesse über die Bluthirnschranke, verteilt sich und kann nun weitere Zellen innerhalb des ZNS befallen. Daneben finden sich in vitro auch experimentelle Hinweise auf eine direkte Infektion von Bausteinen der Bluthirnschranke (Bobardt et al., 2004) und auf eine Aufnahme des Virus durch Pinozytose mit anschließender Verbreitung (Liu et al., 2002).

Innerhalb des ZNS befällt HIV hauptsächlich unter Nutzung des CD4⁺-Rezeptors und des β -Chemokinrezeptors CCR5 (Albright et al., 1999, He et al., 1997, Shieh et al., 1998) immunkompetente Zellen wie insbesondere Makrophagen und Mikrogliazellen und repliziert sich in diesen (Fischer-Smith et al., 2004, Koenig et al., 1986, Wiley et al., 1986, Cosenza et al., 2002). Histopathologisches Korrelat von HAND ist eine Enzephalitis in subkortikalen Hirnarealen mit ausgedünnter und demyelinisierter weißer Substanz. Histologisch imponiert die Enzephalitis als disseminierte, oft perivaskulär gelegene Herde von Mikroglia, Makrophagen und multinukleären Riesenzellen, die als Charakteristika der HAD gelten (Navia et al., 1986). Es herrscht weitestgehend Einigkeit darüber, dass Neurone als exekutive Zellen des ZNS nicht direkt von HIV befallen werden können, da sie keinen CD4⁺-Rezeptor exprimieren. Sie tragen jedoch

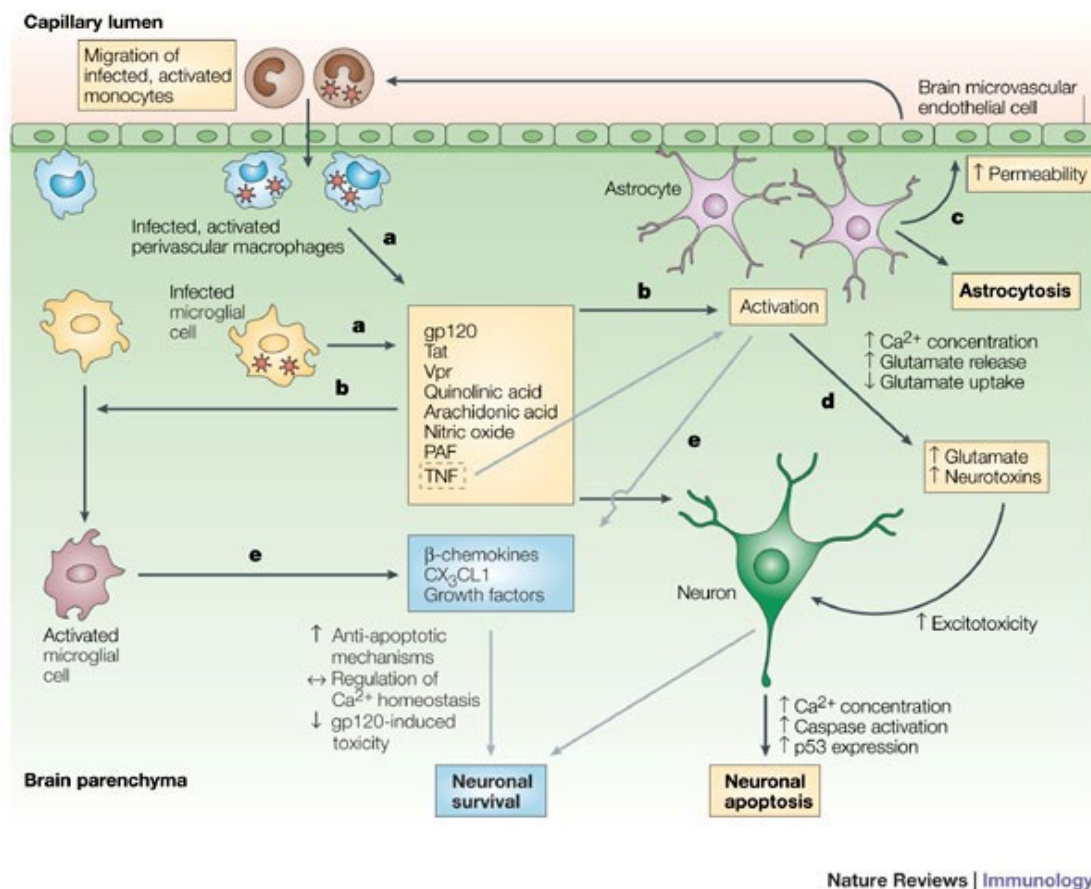
die Chemokinrezeptoren CXCR4 und CCR5 auf ihren Oberflächen (Lavi et al., 1997, Rottman et al., 1997). Obwohl Neurone nicht direkt infiziert werden, kann man bei HAND eine verringerte Dichte an Synapsen und Dendriten (Everall et al., 1999) sowie eine absolute Reduktion von Nervenzellen beobachten (Adle-Biassette et al., 1995, Petito and Roberts, 1995, Wiley et al., 1991).

Der genaue Pathomechanismus, wie HIV zur Neurodegeneration und damit zur Entstehung von HAND führt, ist hochkomplex und nach wie vor nicht vollständig aufgeklärt. An dieser Stelle kann deshalb nur eine vereinfachte Darstellung erfolgen. Die Pathogenese lässt sich als Kombination zweier Prozesse beschreiben. Dabei nehmen durch das Virus infizierte und aktivierte Makrophagen und Mikrogliazellen eine besondere Stellung ein.

Zum einen beruht der Neuronenuntergang auf direkt vom Virus selbst produzierten und von den befallenen Zellen sezernierten neurotoxischen Molekülen. So konnte gezeigt werden, dass das virale Oberflächenmolekül gp 120 über eine Interaktion mit Chemokinrezeptoren neurotoxisch wirkt (Kaul and Lipton, 1999, Meucci et al., 1998). Auch die regulatorischen Virusproteine Tat (Nath et al., 2000) und Vpr (Patel et al., 2000) können durch direkten Zellschaden zur Apoptose führen.

Zum anderen wird der Zelluntergang als indirekte Folge einer Immunkaskade gewertet, die als Reaktion auf die chronische Entzündungsreaktion im ZNS ausgelöst wird (siehe Abb. 1). Infizierte Makrophagen und Mikrogliazellen sezernieren eine große Anzahl löslicher Faktoren, wie unter anderem diverse Zytokine (z.B. Tumornekrosefaktoren, Interferone, Interleukine), Quinolinsäure, Arachidonsäure, plättchenaktivierender Faktor, Glutamat, Stickstoffmonoxide und freie Radikale (Achim et al., 1993, Bukrinsky et al., 1995, Giulian et al., 1990, Kaul and Lipton, 1999, Tyor et al., 1992, Wesselingh et al., 1993). Durch diese Faktoren werden wiederum weitere mononukleäre Phagozyten kaskadenartig aktiviert und über komplexe interzelluläre Regelschleifen zur Sekretion weiterer toxischer Metaboliten stimuliert. Eine dadurch bedingte Dysregulation von Astrozyten führt dann durch Hemmung der Glutamatwiederaufnahme und Steigerung der Glutamatsekretion zu einem erhöhten Glutamatspiegel (Genis et al., 1992). Die letztendliche Schädigung der Neurone beruht auf einer Überstimulation von NMDA-Rezeptor-gekoppelten Ionenkanälen, die für Calcium durchlässig sind. Deren Aktivierung führt zu einem Kalziumeinstrom in die

Neurone. Die intrazelluläre hohe Konzentration an Kalzium führt schließlich zur Einleitung der exzitotoxischen Apoptose (Bonfoco et al., 1995).



Nature Reviews | Immunology

Abbildung 1-2: **Mechanismen der Neurodegeneration bei HAD**, modifiziert nach (Gonzalez-Scarano and Martin-Garcia, 2005)

a) Infizierte Makrophagen und Mikroglia produzieren virale Proteine, die das ZNS (Zentrales Nervensystem) schädigen. Dazu zählen gp 120 (Glycoprotein 120), Tat (transactivator of transcription) und Vpr (virales Protein R). Daneben produzieren sie andere neurotoxische Faktoren: Cytokine wie TNF (Tumornekrosefaktor-alpha), Chinolin- und Arachidonsäure, PAF (Plättchenaktivierender Faktor) und Stickstoffmonoxid. **b)** Diese Faktoren führen zu einer weiteren Proliferation und Aktivierung von Makrophagen und Gliazellen sowie von Astrozyten. **c)** Aktivierte Astrozyten beeinflussen die Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke und führen zur gesteigerten Migration von infizierten Monozyten in das ZNS. **d)** Eine vermehrte Ausschüttung intrazellulären Kalziums und Glutamats und eine gleichzeitige Hemmung der Glutamatenaufnahme resultiert in einer exzitotoxischen Apoptose von Neuronen. **e)** Daneben führen eine Aktivierung von Makrophagen und Mikroglia sowie eine TNF-vermittelte Aktivierung von Astrozyten auch zur Ausschüttung von β -Chemokinen, CX₃CL1 (CX₃C-chemokin Ligand 1) und Wachstumsfaktoren. Diese regulieren die Ca^{2+} -Homöostase der Nervenzellen und begünstigen dadurch anti-apoptotische Signalwege, um den gp 120 vermittelten und exzitotoxischen Zelltod von Neuronen zu verringern.

1.6.3 Therapie der neurokognitiven Störungen

Die neurologischen Komplikationen einer HIV-Infektion können mit einer cART behandelt werden. Ziel einer Therapie bei HAND ist die Reduktion der Virusreplikation sowohl im Blut als auch im ZNS (McArthur et al., 2005). Die zur Anwendung kommenden Wirkstoffe unterscheiden sich nicht von den oben aufgeführten zur systemischen Therapie. Frühere Hinweise in der Literatur ließen auf eine Verbesserung der Hirnfunktionen hoffen (Arendt et al., 2001, von Giesen et al., 2002). Mittlerweile rechtfertigen Studien den Einsatz einer cART und belegen eine eindeutige Verbesserung der neuro-kognitiven Defizite in psychomotorischen Tests bald nach Beginn der Therapie (Cysique et al., 2009, Robertson et al., 2004). Allerdings gibt es Unterschiede in der Wirksamkeit der einzelnen Substanzen. Bei der Therapiewahl gilt es zu beachten, wie gut ein Wirkstoff durch die Blut-Hirn-Schranke in das ZNS gelangen kann. Aufgrund pharmakologischer und chemischer Eigenschaften sowie empirischer Erkenntnisse bietet der „*CNS penetration effectiveness (CPE) score*“ (Letendre et al., 2008) eine mögliche Einschätzung dieser Penetrationsfähigkeit. Je höher der CPE-Score, desto besser die zu erwartende Penetrationsfähigkeit und je niedriger die im Liquor nachweisbare Viruslast (Cusini et al., 2013). Die Bedeutung dieses Scores wurde kontrovers diskutiert. Einige Arbeiten führten die bessere Wirkung einer cART mit hohem Score auf die Suppression der Liquorviruslast sowie auf die Verbesserung neurokognitiver Leistungen zurück (Cysique et al., 2009, Letendre et al., 2008) und sahen in dem CPE-Score ein geeignetes Hilfsmittel in der Therapiewahl (Tozzi et al., 2009). Andere hingegen fanden keine signifikante Verbesserung neurokognitiver Leistungen (Marra et al., 2009). Es existiert keine Vorgabe welche Kombinationstherapie Anwendung finden muss. Es scheint jedoch plausibel, dass besser liquorgängige Substanzen verwendet werden sollten. Dazu zählen insbesondere: Zidovudin (AZT, Retrovir®), Abacavir (ABC, Ziagen®), Lamivudin (3TC, Epivir®), Nevirapin (NVP, Viramune®), Lopinavir/r (LPV, Kaletra®), Raltegravir (RAL Isentress®) und Dolutegravir (Tivicay®). Es empfiehlt sich, dass eine bis zwei dieser Substanzen in einer cART bei neurokognitiven Defiziten enthalten sein sollten, um die Virusreplikation im zentralen Nervensystem zu verhindern (Arendt and Nolting, 2008).

Heutzutage nimmt die Bedeutung des CPE-Scores ab, da nahezu alle „*first-line*“-Kombinationen seine Forderungen a priori erfüllen.

Es gibt zahlreiche Veröffentlichungen, die einen günstigen Effekt der cART auf die neurokognitiven Funktionen von Betroffenen beschreiben. Dennoch wird diskutiert, ob die medikamentösen Substanzen langfristig selbst direkt neurotoxisch sein könnten und somit zur Entwicklung und Unterhaltung von HAND beitragen. Untermuert wird diese Vermutung von Robertson et al. mit einer an 167 HIV-positiven, immunologisch und virologisch stabilen Patienten durchgeführten prospektiven Studie. Diese stellte eine Verbesserung der neurokognitiven Störungen im Verlauf von 96 Wochen nach Unterbrechung der Therapie dar (Robertson et al., 2010). Einige im Verlauf durchgeführte Untersuchungen demonstrierten eine steigende Evidenz für neurotoxische Effekte antiretroviraler Substanzen (Robertson et al., 2012, Tovar-y-Romo et al., 2012). Diese beschränkten sich allerdings auf *in vitro* Versuchsdurchführungen im Tiermodell. Dennoch sollten die gewonnenen Erkenntnisse nicht unbeachtet bleiben und weiter verfolgt werden.

1.6.4 Prädiktoren neurokognitiver Störungen

Angesichts der oben genannten Fakten stellen neurokognitive Störungen eine Herausforderung für die Versorgung Betroffener dar. Um frühestmöglich Patienten zu identifizieren, die ein höheres Risiko haben, zukünftig neurokognitive Defizite zu entwickeln, ist die Identifikation von Risikofaktoren hilfreich. Patienten, die ein hohes Risiko haben, könnten engermaschiger überwacht werden; auf Anzeichen neurokognitiver Störungen könnte früher reagiert werden.

In der Literatur sind einige Faktoren beschrieben, die auf ein erhöhtes Risiko für HAND hindeuten. Während ältere Studien herausfanden, dass die HIV-Demenz mit einer hohen Viruslast im Liquor (Ellis et al., 2002) und im Blut (Childs et al., 1999) einhergeht, stellte eine andere Studie im Zeitalter von cART die Unabhängigkeit von der Viruslast in den Körperkompartimenten fest. Vielmehr korrelieren demnach die Konzentrationen der proinflammatorischen Zytokine TNF- α und MCP-1 in Blut und Liquor mit dem Auftreten einer Demenz (Sevigny et al., 2004). Ein Risikofaktor ist ein höheres Lebensalter (Valcour et al., 2004). In der untersuchten Kohorte schien die Dauer der HIV-Infektion nicht mit der HAD zu korrelieren. Andere Autoren stellten fest, dass außerdem eine bereits länger andauernde HIV Infektion, ein niedrigeres Bildungsniveau sowie eine schwere Immunsuppression bzw. eine AIDS-definierende Erkrankung in der Anamnese, die nicht unbedingt das ZNS betreffen muss, eine Rolle spielen (Bhaskaran

et al., 2008, McCombe et al., 2013, Robertson et al., 2007, Tozzi et al., 2007b). Der Nadir der CD4⁺ T-Zellen ist als ein weiterer Prädiktor für das Auftreten von HAND beschrieben worden (Ellis et al., 2011b, Heaton et al., 2010). Wegen der heutzutage verlängerten Lebenserwartung HIV-Positiver spielen auch der natürliche Alterungsprozess und damit verbundene Komorbiditäten eine Rolle. Ein erhöhtes Risiko für schlechtere neuropsychologische Testleistungen ist auch bei Vorliegen kardiovaskulärer Risikofaktoren beschrieben worden (Foley et al., 2010, Wright et al., 2010), z.B. bei Vorliegen eines Diabetes mellitus (Valcour et al., 2005). Unklar bleibt dabei, ob diese Faktoren direkt mit den Mechanismen der ZNS-Infektion zusammenhängen oder nur unabhängige Kovariablen darstellen.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass es bisher keine Möglichkeit gibt Patienten sicher zu identifizieren, die neurokognitive Störungen entwickeln werden. Unter den vielen oben genannten Faktoren ist der in der Literatur am häufigsten übereinstimmend genannte Risikofaktor für HAND das Alter. Es bleibt daher unverzichtbar alle Patienten mit HIV regelmäßig neurologisch zu untersuchen und im Verlauf ihrer Erkrankung neuropsychologisch zu kontrollieren, insbesondere dann, wenn sie bereits älter als 50 Jahre sind.

1.7 Fragestellung der Arbeit

Eine HIV-assoziierte neurokognitive Störung in ihrer stärksten Ausprägung, der HIV-assoziierten Demenz, stellt immer eine Indikation zum Beginn einer antiretroviralen Therapie dar (Arendt and Nolting, 2012). Die Inzidenz und Prävalenz der HAD nahm jedoch seit Mitte der 90er Jahre des vergangenen Jahrhunderts mit Einführung der kombinierten antiretroviralen Therapie (cART) ab. Die milderen Vorstufen der Demenz bleiben dagegen nach wie vor ein weit verbreitetes Problem (Dore et al., 2003, Heaton et al., 2010, Robertson et al., 2007, Simioni et al., 2010), das im täglichen Leben und in der Lebensqualität deutlich einschränken kann (Heaton et al., 2004, Tozzi et al., 2003).

Den bestmöglichen Zeitpunkt zu finden, die Behandlung eines Patienten mit HIV zu beginnen, stellt eine Herausforderung dar. Leitlinien unterstützen bei der Entscheidung mit Empfehlungen, die auf der CD4⁺-Zellzahl und der Viruslast im Blut basieren.

Die vorliegende Arbeit geht der Frage nach, ob das Alter speziell bei Beginn einer antiretroviralen Therapie einen prädikativen Faktor für das Auftreten neurokognitiver Störungen darstellt. Untersucht wird, ob Patienten davon profitieren, wenn mit einer Therapie so früh wie möglich begonnen wird.

2 Methodik

2.1 Patientenkollektiv

Die für die vorliegende Arbeit notwendigen Daten wurden in der HIV-Ambulanz der Neurologischen Klinik der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf unter Leitung von Frau Prof. Dr. med. G. Arendt an einer seit 1987 etablierten Kohorte von HIV-positiven Patienten erhoben, in einer Datenbank gespeichert und für die vorliegende Arbeit retrospektiv ausgewertet. Die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität hat für das dieser Arbeit zugrunde liegende Studienprotokoll mit dem Titel „Neuro-AIDS in der cART-Ära“ die Studiennummer 3666 vergeben. Die Patienten wurden in regelmäßigen Abständen von sechs bis 12 Monaten untersucht. Dabei wurden mit ihnen in einem standardisierten Ablauf Tests auf neuro-kognitive Störungen durchgeführt. Geprüft wurden fünf Domänen; im Speziellen: Gedächtnis, Aufmerksamkeit, Psychomotorik, Wahrnehmung und Abstraktion. Die Klassifikation der Störungen erfolgte gemäß der Nosologie des *National Institute of Mental Health* von 2007. Anschließend wurden diese Angaben ausgewertet und mit dem zu untersuchenden Faktor „Alter bei Beginn der Therapie“ aus den Patientenakten in Zusammenhang gebracht. Dazu wurden aus der Datenbank nur solche Patienten herausgesucht, die bei ihrem Erstkontakt noch nicht unter antiretroviraler Therapie standen und mindestens zwei Mal an der Studie teilgenommen haben. So wurden 468 Patienten für die vorliegende Arbeit ausgewählt.

Im Verlauf ergab sich nach Auswertung der ersten Daten eine neue Fragestellung. Es kristallisierte sich neben dem bloßen Alter der Patienten ein bedeutenderer Einfluss der Dauer der unbehandelten HIV-Infektion auf die Testergebnisse heraus. Um diesen genauer zu untersuchen, war es notwendig das Patientenkollektiv zu erweitern, sodass zuvor ausgeschlossene Patienten eingeschlossen wurden.

Insgesamt waren nun 2.356 Patienten Teil des untersuchten Patientenkollektivs. Von diesen waren insgesamt 1949 Männer und 407 Frauen.

Durchschnittlich wurde 62,37 Monate nach Diagnosestellung mit einer cART begonnen.

Aufgeteilt nach CDC Stadien bei Therapiebeginn waren in Stadium A1: 195 Patienten, in Stadium A2: 394 Patienten, in Stadium A3: 198 Patienten; insgesamt im CDC Stadium A: 787 Patienten. In Stadium B1: 49 Patienten, B2: 304 Patienten, B3: 379

Patienten; insgesamt im CDC Stadium B: 732 Patienten. In Stadium C1: 11 Patienten, C2: 85 Patienten, C3: 739 Patienten; insgesamt im CDC Stadium C: 837 Patienten.

Es waren 389 Patienten bei Therapiebeginn 50 Jahre oder älter, 1.967 Patienten waren jünger als 50 Jahre.

Jeder Patient wurde durchschnittlich 4,85 Mal neuropsychologisch getestet.

Zum Vergleich wurden die Datensätze der Testergebnisse nach aktuellem Alter des Patienten zum Zeitpunkt der Testung und dem Alter bei Therapiebeginn in drei Gruppen eingeteilt.

Einteilung der Daten nach Alter und Alter bei Therapiebeginn			
	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3
Lebensalter in Jahren	<50	>50	>50
Alter bei Therapiebeginn in Jahren	<50	<50	>50

Tabelle 2-1: Gruppe 1 setzt sich aus den Datensätzen von jungen (<50 Jahre) und zu diesem Zeitpunkt therapierten Patienten zusammen. Gruppe 2 sind Ältere (>50 Jahre), aber bereits in jungen Jahren therapierte Betroffene (Therapiebeginn < 50 Jahren), Gruppe 3 sind Ältere (>50 Jahre alt) und dann erst (Therapiebeginn >50 Jahren) therapierte Patienten.

2.2 Testverfahren

2.3 Neuropsychologische Tests

2.3.1 „International HIV Dementia Scale“

Die „*International HIV Dementia Scale*“ nach Sacktor et al. (Sacktor et al., 2005) besteht aus drei Teilen. Beim ersten Teil wird die motorische Geschwindigkeit getestet. Der Patient spreizt Daumen und Zeigefinger der nicht-dominanten Hand so weit wie möglich ab und tippt sie innerhalb von fünf Sekunden abwechselnd so schnell wie möglich auf eine Tischplatte. Je nach erreichter Anzahl der „Fingertipps“ werden Punkte von null bis vier vergeben: 4 Punkte = 15 Anschläge; 3 Punkte = 11-14 Anschläge; 2 Punkte = 7-10 Anschläge; 1 Punkt = 3-6 Anschläge; 0 Punkte = 0-2 Anschläge.

Der zweite Teil testet die psychomotorische Geschwindigkeit. Dem Patienten wird die folgende dreiteilige Bewegungsabfolge (Luria-Sequenz (Golden et al., 1980)) vom Untersucher demonstriert: 1. die Hand zur Faust geballt auf die Tischplatte legen, 2. die flache Hand mit der Handfläche nach unten auf die Tischplatte legen, 3. die Handkante

mit dem kleinen Finger nach unten rechtwinklig auf die Tischplatte legen. Anschließend übt der Patient diese Bewegung zwei Mal und führt sie dann in 10 Sekunden so oft aus, wie er kann. Je nach Anzahl korrekter Übungen werden Punkte von null bis vier vergeben: 4 Punkte = 4 Sequenzen, 3 Punkte = 3 Sequenzen, 2 Punkte = 2 Sequenzen, 1 Punkt = 1 Sequenz, 0 Punkte = Patient kann die Sequenz nicht kopieren!

Der dritte Teil testet die Merkfähigkeit (korrekte Wiedergabe von zuvor genannten Begriffen). Die vier Begriffe Hund, Hut, Bohne und Rot werden dem Patienten vom Untersucher zu Beginn des Tests genannt. Er wird aufgefordert, diese zu wiederholen und sie sich einzuprägen. Nach Durchführung der oben beschriebenen Teile eins und zwei des Tests wird der Patient aufgefordert, die Worte zu wiederholen. Er erhält einen Punkt für jeden korrekt wiedergegebenen Begriff. Je einen halben Punkt erhält der Patient für die korrekte Wiedergabe nach Hilfestellung durch den Untersucher.

Insgesamt können in der „*International HIV Dementia Scale*“ 12 Punkte erreicht werden. Der zu erreichende Normwert liegt bei ≥ 11 Punkten. Ein Punktwert von ≤ 10 wird als pathologisch gewertet.

2.3.2 Hamilton Depression Scale (HAMD)

Die Hamilton-Skala ist eine klinische Beurteilungsskala, mit deren Hilfe das Vorliegen einer depressiven Störung ermittelt werden kann (Hamilton, 1960). Der Fragebogen fragt verschiedene Items ab (s. Anhang). In der HIV-Ambulanz werden folgende Items des Fragebogens abgefragt: 1. Depressive Stimmung, 2. Schuldgefühle, 3. Suizid, 4. Einschlafstörung, 5. Durchschlafstörung, 7. Arbeit und sonstige Tätigkeiten, 12. Körperliche Symptome – Gastrointestinale, 13. Körperliche Symptome – Allgemeine, 14. Genitalsymptome wie etwa: Libidoverlust, Menstruationsstörungen, etc., 16. Gewichtsverlust, 18. Tagesschwankungen. Je nach Ausprägung der für das jeweilige Item zur Auswahl stehenden Optionen werden vom Untersucher Punkte vergeben.

2.3.3 Regensburger Wortflüssigkeitstest (RWT)

Mit den Patienten in der Neuro-HIV-Ambulanz werden zwei Untertests des Regensburger Wortflüssigkeitstest RWT durchgeführt. Bei diesen handelt es sich um Problemlösetests. Getestet wird zum einen die formallexikalische, zum anderen die

semantisch-kategorielle Wortflüssigkeit. Beide Tests dienen in der neuropsychologischen Diagnostik der Bewertung divergenten Denkens. Darunter versteht man die Fähigkeit zur Produktion offener, unsystematischer Lösungen von Problemen.

Zur Beurteilung der formallexikalischen Wortflüssigkeit werden die Patienten aufgefordert innerhalb von zwei Minuten so viele unterschiedliche Wörter mit dem vorgegebenen Anfangsbuchstaben „S“ zu nennen wie möglich. Dabei sind Eigennamen und Wortreihen, die mit demselben Wortstamm beginnen (z.B. Sonne, Sonnenschirm), unzulässig.

Zur Beurteilung der semantisch-kategoriellen Flüssigkeit werden die Patienten aufgefordert, innerhalb von zwei Minuten so viele unterschiedliche Begriffe wie möglich aus vorgegebenen Kategorien wie z.B. „Vornamen“ zu nennen. Dabei sind voneinander ableitbare Vornamen (z.B. Michael, Michaela) nicht zulässig.

Gezählt wird die Anzahl richtig genannter Begriffe in der ersten und in der zweiten Minute. Gewertet wird die Anzahl korrekter Begriffe in der ersten Minute und die Summe korrekter Begriffe in der gesamten Zeit mit Hilfe einer alters- und geschlechtsnormierten Tabelle (siehe Anhang). Das Ergebnis wird als Prozentrang ausgedrückt. Als pathologisch gewertet wird ein Prozentrang von ≤ 16 .

2.3.4 Digit Symbol Test

Der *Digit Symbol Test* überprüft die psychomotorische Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit, die Abstraktion sowie die Aufmerksamkeit und die Merkfähigkeit. Dazu werden dem Patienten Ziffern und Symbolpaare auf einem Vordruck (siehe Anhang) vorgegeben. Jeder Ziffer von eins bis neun ist ein Symbol zugeordnet. Aufgabe des Patienten ist es, einer vorgegebenen Reihe von Ziffern so viele korrespondierende Symbole zuzuordnen wie möglich. Die ersten sieben Ziffern dienen dem Patienten zur Übung. Anschließend wird eine Stoppuhr gestartet. Nach 90 Sekunden wird der Test beendet. Der erreichten Anzahl korrekt notierter Paare werden ein Prozentrang und ein HAWIE (Hamburg Wechsler Intelligenztest für Erwachsene) Punktwert zugeordnet. Ein Prozentrang ≤ 16 und sieben Punkte oder weniger nach HAWIE gelten als pathologisch.

2.3.5 Grooved Pegboard Test

Der *Grooved Pegboard Test* ist ein komplexer Geschicklichkeitstest, der die visuomotorische Geschwindigkeit prüft. Er besteht aus einer Sammelmulde mit 25 Pins und einem Steckbrett mit 25 Löchern. Die Pins haben an einer Seite jeweils eine Kante und die Löcher eine entsprechende Aussparung, die bei jedem Loch in unterschiedliche Richtungen zeigt. Damit die Pins in die vorgegebenen Löcher passen, müssen sie richtig rotiert werden. Die Aufgabe des Patienten besteht darin alle 25 Pins mit einer Hand in die vorgegebenen Löcher zu stecken. Die benötigte Zeit wird vom Untersucher gestoppt. Anschließend wird der Test mit der anderen Hand wiederholt. Die Zeit wird altersnormiert bewertet. Eine Abweichung von $\geq$ zwei Standardabweichungen wird als pathologisch gewertet.

2.3.6 Trail Making Test A und B

Der *Trail Making Test* testet die Aufmerksamkeit, die visuomotorische Verarbeitungsgeschwindigkeit und höhere Exekutivfunktionen, wie z.B. die kognitive Flexibilität und das Arbeitsgedächtnis (Bowie and Harvey, 2006).

Beim TMT A sind Zahlen von eins bis 25 auf einem DIN-A4 Blatt ungeordnet gedruckt. Der Patient muss die Zahlen in numerisch korrekt aufsteigender Reihenfolge verbinden, so schnell er kann. Dabei soll er den Stift vom Blatt absetzen und die Verbindungslinien zwischen den Zahlen sollen sich nicht überschneiden.

Beim TMT B sind Zahlen von eins bis 13 auf einem DIN-A4 Blatt und Buchstaben von A bis L ungeordnet gedruckt. Der Patient muss alternierend Paare aus jeweils einer Zahl und dem korrespondierenden Buchstaben verbinden (1-A-2-B-3-C-usw.).

Bei beiden Tests stoppt der Untersucher die Zeit. Bei Auftreten von Fehlern wird der Patient direkt korrigiert und muss neu ansetzen. Fehler fließen dadurch in die Bewertung des Testergebnisses ein. Bei einer Überschreitung der vorgegebenen Höchstzeit von drei Minuten wird der Test abgebrochen. Der benötigten Zeit wird altersnormiert ein Prozentrang zugeordnet. Dabei gilt ein Prozentrang von kleiner/gleich 10% als pathologisch.

2.3.7 Farbe-Wort-Interferenztest

Mit dem Farbe-Wort-Interferenztest (Bäumler and Stroop, 1985) wird die selektive Aufmerksamkeit und Interferenzanfälligkeit erfasst. Er besteht aus neun Tafeln. Geprüft werden in drei Durchgängen mit je drei Tafeln die folgenden Aufgaben: 1. Lesen von Farbwörtern zur Erfassung der Lesegeschwindigkeit, 2. Benennen von Farbstrichen zur Erfassung der Nominationsgeschwindigkeit, 3. Benennen der Schriftfarbe bei inkongruenter Druckfarbe zur Erfassung des konzentrativen Widerstands gegenüber dominierenden Reaktionstendenzen (Selektivität bzw. Interferenzneigung).

Auf den drei Tafeln zu der ersten Aufgabe sind die Worte „Rot“, „Blau“, „Gelb“ und „Grün“ untereinander in drei Spalten mit je 24 Wörtern in schwarzer Schriftfarbe gedruckt. Der Patient soll die Worte spaltenweise von oben nach unten so schnell wie möglich vorlesen. Die benötigte Zeit wird gestoppt und notiert.

Die drei Tafeln der zweiten Aufgabe sind ähnlich aufgebaut. Sie enthalten Farbstriche in den Farben „Rot“, „Blau“, „Gelb“ und „Grün“. Der Patient soll die Farben spaltenweise von oben nach unten so schnell wie möglich benennen. Die benötigte Zeit wird gestoppt und notiert.

Auf den Tafeln der dritten Aufgabe sind die Worte „Rot“, „Blau“, „Gelb“ und „Grün“ untereinander in drei Spalten in inkongruenter Schriftfarbe gedruckt. Das heißt, die Farbe des geschriebenen Wortes entspricht nicht der Schriftfarbe (z.B. das Wort „Rot“ in blauer Schriftfarbe). Der Patient soll die Schriftfarben spaltenweise von oben nach unten so schnell wie möglich benennen und nicht die gedruckten Worte vorlesen. Die benötigte Zeit wird gestoppt und notiert.

Ein Durchgang besteht darin, nacheinander jeweils eine Tafel zu jeder Aufgabe vorzulesen. Es werden drei Durchgänge durchgeführt. Aus den notierten Einzelzeiten der Tafeln werden die Mittelwerte für die benötigte Zeit je Aufgabe bestimmt. Mit Hilfe von Normwerttabellen und einem Vordruck zur Normwertermittlung werden aus den erhobenen Werten der Benennungs- (T-NOM) und der Selektivitätsfaktor (T-SEL) gebildet und notiert.

2.4 Motorische Tests

Eine Beeinträchtigung der Feinmotorik imponiert bereits früh im Verlauf der Infektion, auch wenn klinisch noch keine weiteren Anzeichen für HAND festzustellen sind. Daher dienen motorische Tests in der Neuro-AIDS-Diagnostik ähnlich wie bei Basalganglienerkrankungen (z.B. M. Parkinson, Chorea Huntington) als sensitive Screening- und Verlaufsparemeter (Arendt et al., 1989, Arendt et al., 1990, Arendt et al., 1994, von Giesen et al., 2005).

2.4.1 Messung der schnellstmöglichen, willkürlichen, alternierenden Zeigefingerbewegungen (MRAM= *Most Rapid Alternating Movements*)

Die Patienten werden bei diesem Test aufgefordert, aus dem Metakarpophalangealgelenk des Zeigefingers der rechten und linken Hand schnellstmöglich abwechselnd Extensions- und Flexionsbewegungen auszuführen. Mit einem Akzelerometer werden die Bewegungen aufgezeichnet. Das Aufzeichnungsintervall wird in 16 Segmente unterteilt, die anschließend spektralanalysiert werden. Für jedes Segment wird die höchste erreichte Frequenz bestimmt. Diese Frequenz wird als Maximalwert der alternierenden Zeigefingerbewegung bezeichnet (Arendt et al., 1990).

2.4.2 Messung der schnellstmöglichen, isometrischen Zeigefingerextensionsbewegungen (MRC= *Most Rapid Contraction*)

Zur Messung der Zeigefingerextensionsbewegungen wird der Zeigefinger des Patienten fest mit einem isometrischen Kraftaufnehmer verbunden. Über Kopfhörer hört der Patient 30 Sekunden lang in unregelmäßigen Abständen insgesamt 15 Tonsignale. Auf das akustische Signal hin soll er den Zeigefinger so schnell wie möglich gegen den Widerstand des Kraftaufnehmers extendieren. Der Kraftaufnehmer ist mit einem Computer verbunden, der die Extensionsbewegungen aufzeichnet. Gemessen wird die schnellstmögliche Zeigefingerextension mit den Parametern Reaktionszeit, die die Zeit zwischen Ton und Reaktion abbildet, und Kontraktionszeit, die die Zeit zwischen Beginn der Bewegung und ihrer maximalen Kraftentwicklung darstellt. Mit dem Zeigefinger der anderen Hand wird der Versuch wiederholt.

Gemessen werden dabei die Reaktionszeit (RT), die Kontraktionszeit (CT), die Kraftamplitude (AM) und die Geschwindigkeit des Spannungsanstiegs ($RRT = AM/RT$).

2.5 Statistische Methodik

Für die Bearbeitung der wesentlichen Daten sowie für die Erstellung von Abbildungen wurde mit Microsoft Excel 2013 gearbeitet. Die statistischen Berechnungen wurden mit dem Programm SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*) 20.0 erstellt. Für die Testungen wurde eine Normalverteilung der Variablen angenommen.

In einem weiteren Schritt wurde eine Regressionsanalyse durchgeführt, um zu prüfen, ob ein Unterschied in den Testergebnissen in Abhängigkeit von der Dauer zwischen Diagnosestellung und Therapiebeginn der HIV-Infektion existiert.

3 Ergebnisse

3.1 Beschreibung des Patientenkollektivs

3.1.1 Altersverteilung bei Therapiebeginn

Von den Patienten waren 82,40% (384) männlich und 17,6% (82) weiblich. Diese Geschlechterverteilung deckt sich ungefähr mit den vom Robert Koch Institut veröffentlichten Daten, wonach 79,2% aller HIV-positiven Menschen in Deutschland Männer sind (Robert Koch-Institut, 2013).

Die Patienten wurden entsprechend unten dargestellter Abbildung in vier Gruppen nach Alter bei Therapiebeginn eingeteilt. Gruppe 1: 20-29 Jahre, Gruppe 2: 30-39 Jahre, Gruppe 3: 40-49 Jahre, Gruppe 5: ≥ 50 Jahre.

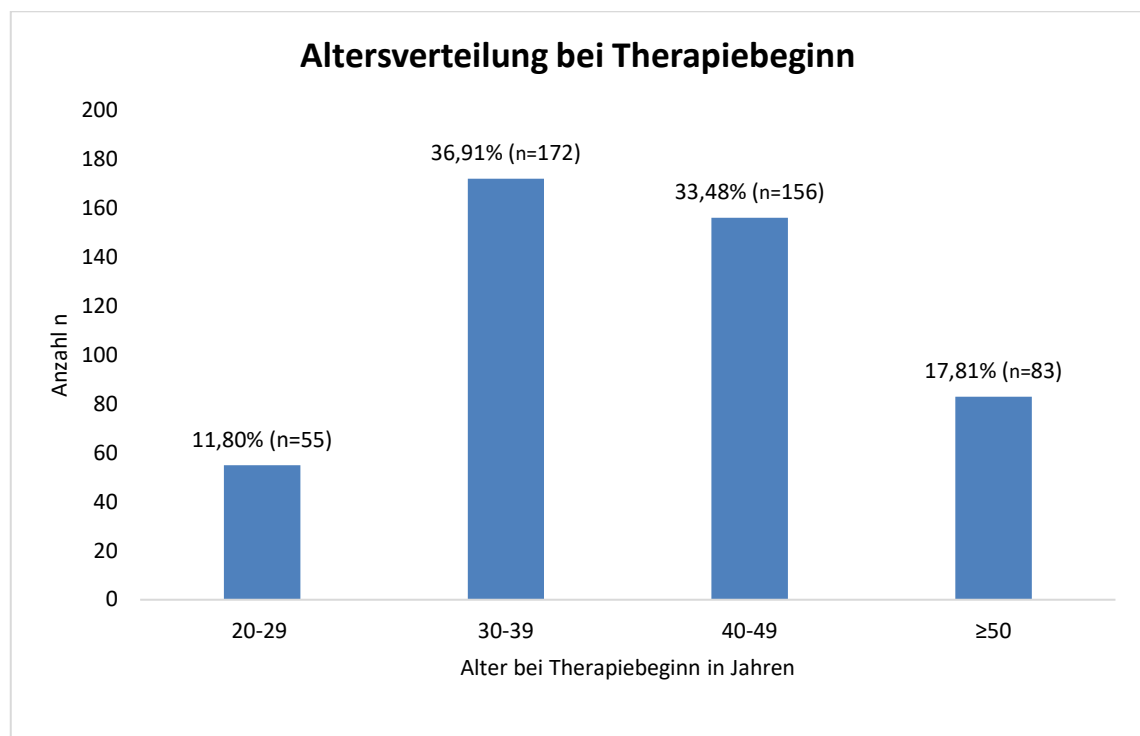


Abbildung 3-1 **Altersverteilung bei Therapiebeginn**

Die HIV-Infektion wird am häufigsten im mittleren Lebensalter diagnostiziert, daher waren die meisten Patienten bei Therapiebeginn zwischen 30 und 49 Jahren alt.

Ergebnisse

Die nachfolgende Darstellung bildet die Verteilung nach dem Geschlecht ab:

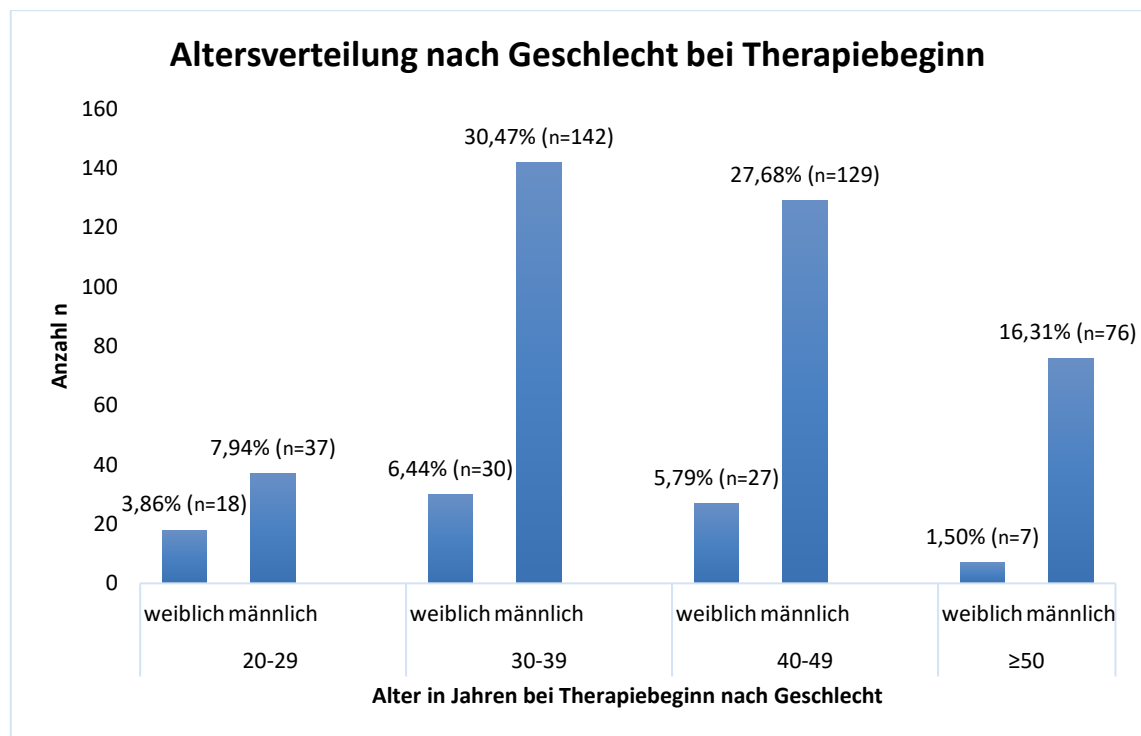


Abbildung 3-2 **Altersverteilung nach Geschlecht bei Therapiebeginn**

Das Durchschnittsalter bei Therapiebeginn in der initialen Kohorte betrug 40,77 Jahre. Männer waren bei Therapiebeginn durchschnittlich 41,42, Frauen 37,72 Jahre alt.

3.1.2 Dauer der HIV-Infektion nach Diagnose bis Therapiebeginn

Die nachfolgende Abbildung zeigt die Verteilung der Dauer der HIV-Infektion in Monaten nach Diagnosestellung bis zum Beginn einer cART in den einzelnen Altersklassen der Patientenkohorte:

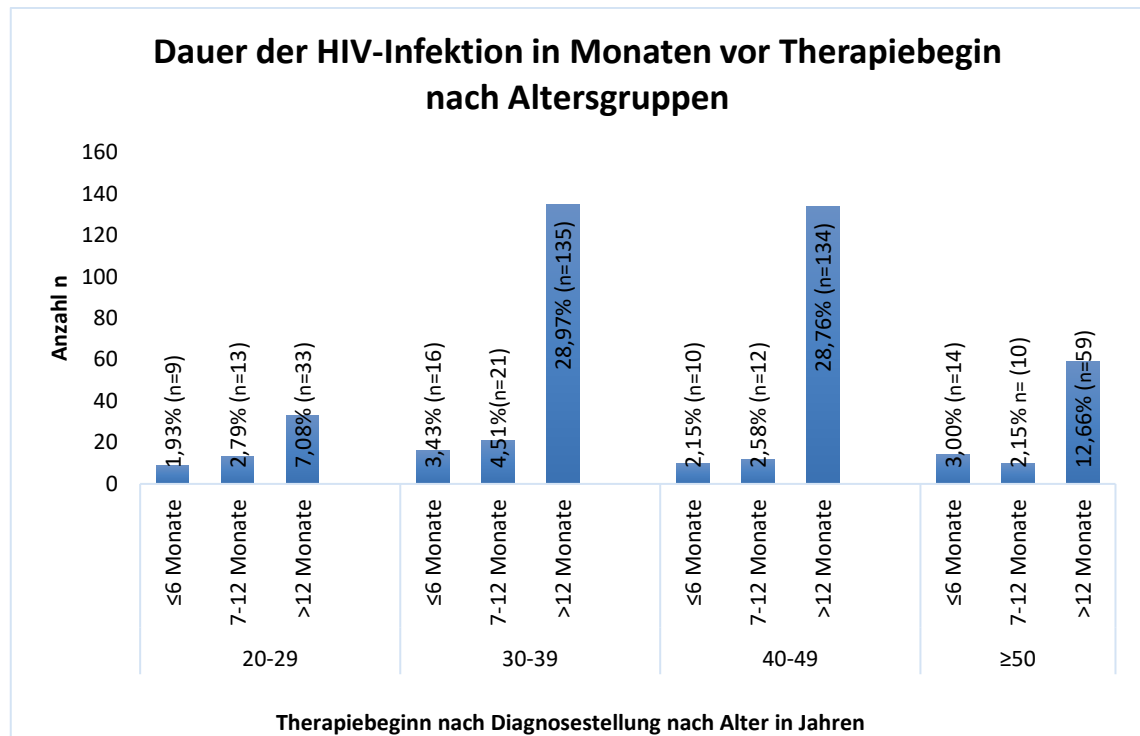


Abbildung 3-3 **Dauer der HIV-Infektion in Monaten vor Therapiebeginn nach Altersgruppen**

In jungen Jahren wird eine HIV-Infektion früher erkannt und therapiert. Im mittleren und höheren Alter bleibt eine HIV-Infektion länger unbehandelt.

3.1.3 CDC-Stadien bei Therapiebeginn

Da die CDC-Stadieneinteilung ein sich klinisch verändernder Parameter ist, wurde der Zeitpunkt des Therapiebeginns zur Darstellung ausgewählt. Im nachfolgenden Diagramm ist die Verteilung der Patienten auf die CDC-Stadien zu diesem Zeitpunkt dargestellt.

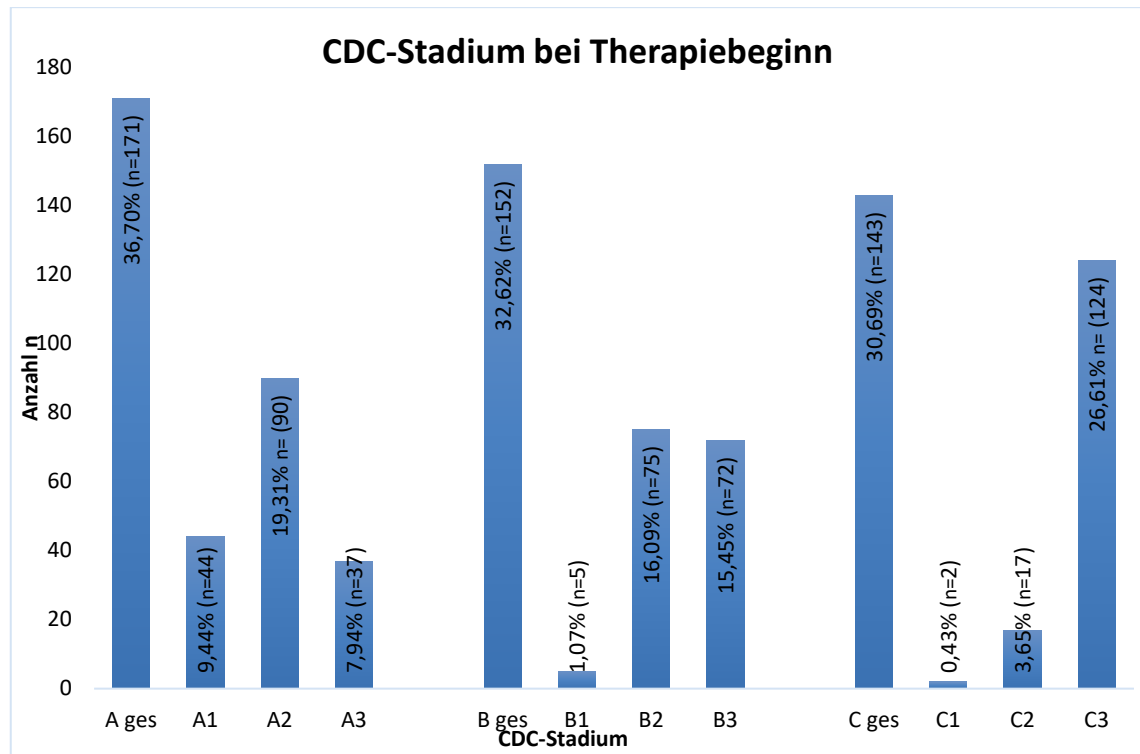


Abbildung 3-4: **CDC-Stadium bei Therapiebeginn**

Aus der Abbildung geht hervor, dass bei Therapiebeginn bei 30,69% (143) der Studienpopulation das CDC Stadium C und damit die Diagnose „AIDS“ vorlag. 120 Patienten davon waren männlich und 23 weiblich. Bei insgesamt neun Patienten (acht männlich, eine weiblich) war die vorliegende klinisch AIDS-definierende Erkrankung eine HIV-assoziierte Demenz.

Die folgende Abbildung zeigt die CDC-Stadien in den Altersgruppen:

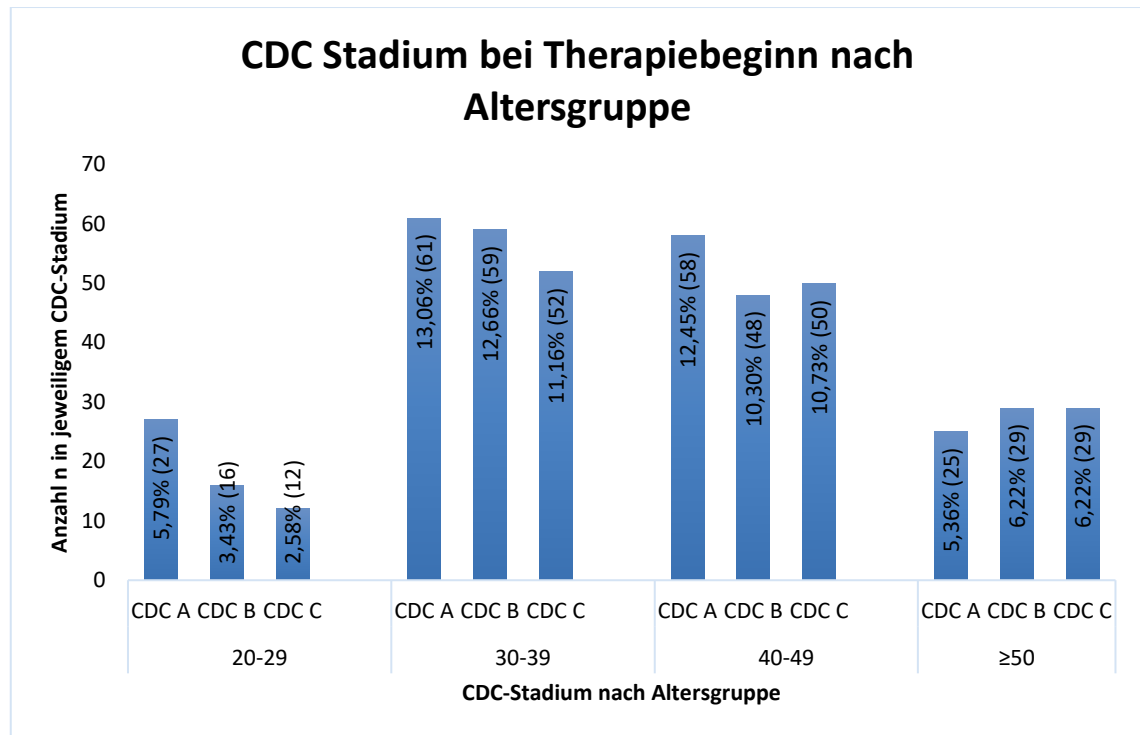


Abbildung 3-5: **CDC-Stadium bei Therapiebeginn nach Altersgruppe**

In den Gruppen 1-3 befanden sich die Patienten bei Therapiebeginn in den CDC-Stadien A und B. In der Altersgruppe 4 waren die meisten Patienten bei Therapiebeginn in den CDC-Stadien B und C.

3.2 Einfluss des Alters bei Therapiebeginn auf die neurokognitiven Testergebnisse

In Bezug auf das Alter bei Therapiebeginn als Einflussfaktor zeigten sich Unterschiede zwischen den Altersgruppen und den neuropsychologischen sowie neurophysiologischen Tests.

Ergebnisse

Für den MRC-Test ergaben sich folgende Mittelwerte in den Altersklassen:

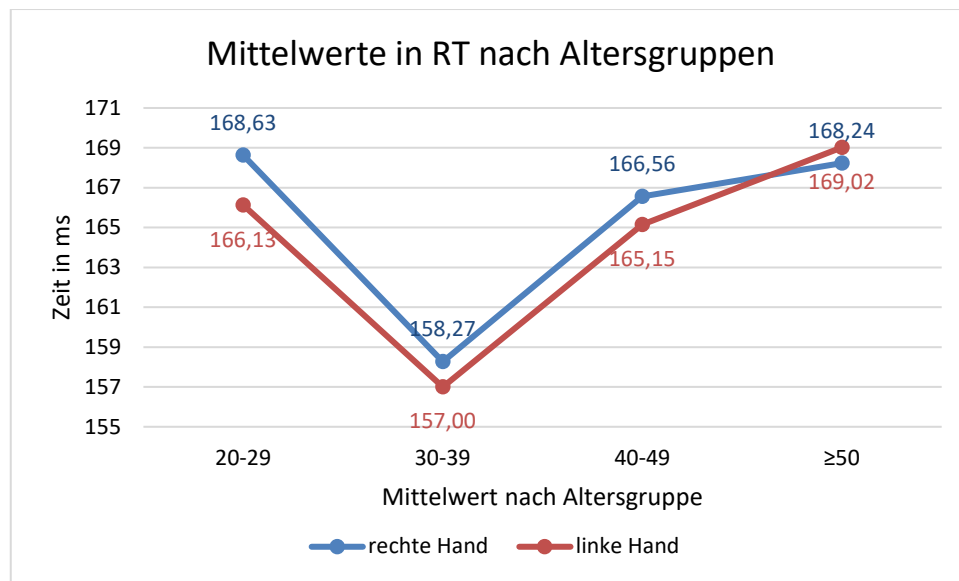


Abbildung 3-7 **Mittelwerte der Handaktionszeiten nach Altersgruppen**

Die Reaktionszeiten waren in jungen Jahren und ab einem Alter von 40 Jahren verlangsamt. Nur die Reaktionszeit der Gruppe 2 war nicht pathologisch. Der Einfluss des Alters bei Therapiebeginn auf die Ergebnisse war signifikant.

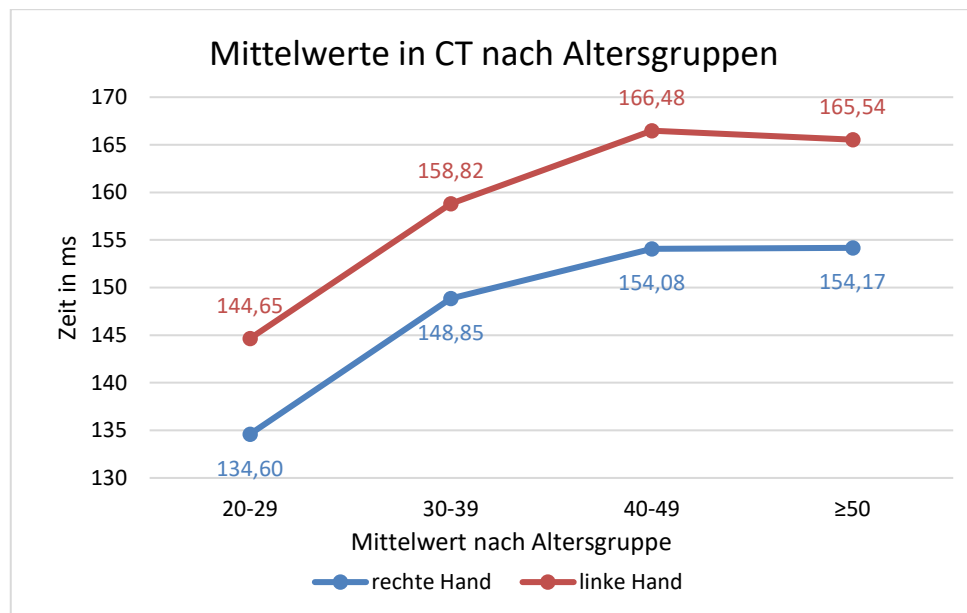


Abbildung 3-8 **Mittelwerte in MRC CT nach Altersgruppen**

Aus der Abbildung geht hervor, dass die Kontraktionszeiten mit steigendem Alter ebenfalls zunehmen. Der Einfluss des Alters bei Therapiebeginn auf die Kontraktionszeiten war signifikant.

Ergebnisse

Für den *Digit Symbol Test* ergaben sich folgende Mittelwerte in den Altersklassen:

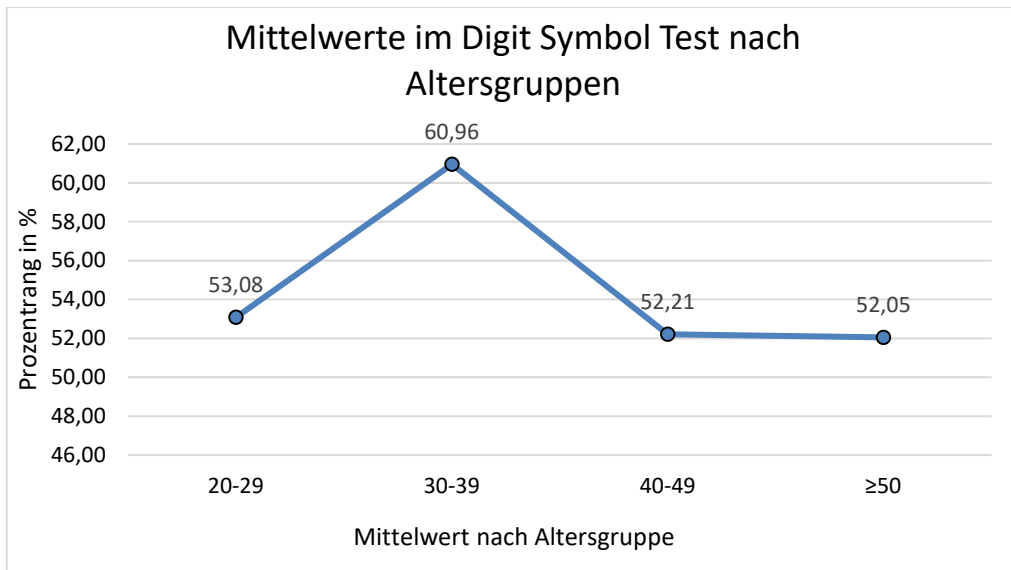


Abbildung 3-9 Mittelwerte in *Digit Symbol Test* nach Altersgruppen

Ebenso wie bei den Reaktionszeiten zuvor zeigte sich, dass nur die Ergebnisse der 30-39-jährigen nicht pathologisch waren und die der anderen Altersgruppen außerhalb der Norm lagen. Der Einfluss des Alters bei Therapiebeginn auf die Ergebnisse im *Digit Symbol Test* war signifikant.

Für den *Grooved Pegboard Test* ergaben sich folgende Mittelwerte in den Altersklassen:

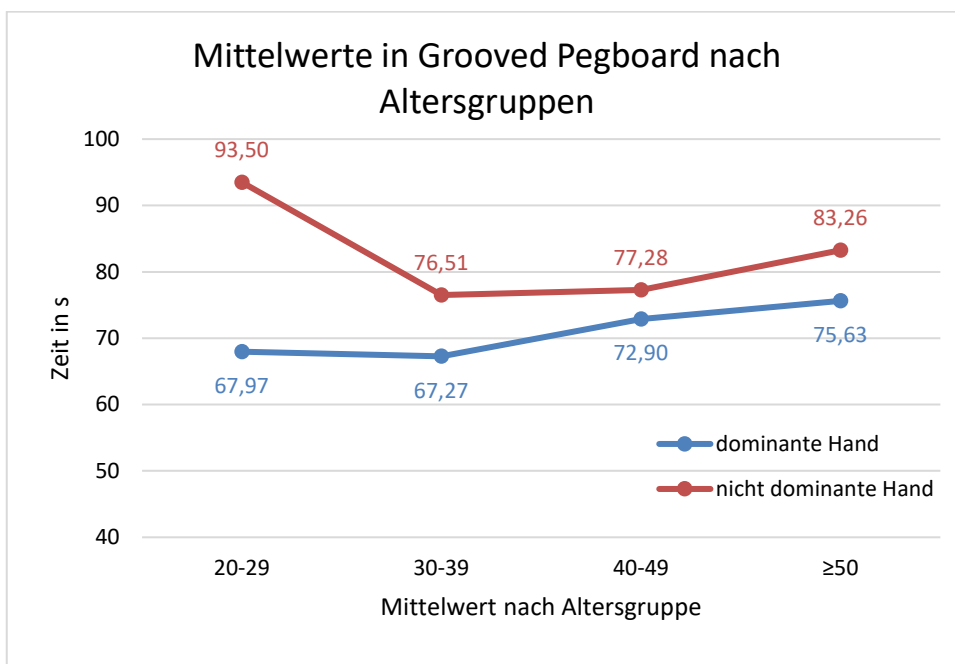


Abbildung 3-10 Mittelwerte im *Grooved Pegboard Test* nach Altersgruppen

Erneut lässt sich feststellen, dass die Ergebnisse ähnlich wie bei den Reaktionszeiten in jungen Jahren und im Alter über 40 Jahren am schlechtesten sind. Der Einfluss des Alters bei Therapiebeginn auf die Ergebnisse war signifikant.

3.2.1 Einfluss des Alters und der Infektionsdauer bei Therapiebeginn in der Regressionsanalyse

Bei multivariabler Betrachtung der Testergebnisse mittels Regressionsanalyse ergaben sich keine signifikanten linearen Einflüsse des Alters und der Infektionsdauer bei Therapiebeginn.

Es fand sich jedoch in allen neuropsychologischen Tests eine Tendenz mit unterschiedlich starker Ausprägung. Mit steigendem Alter und mit längerer Infektionsdauer bei Therapiebeginn stieg die Wahrscheinlichkeit für schlechtere Testergebnisse an.

Die nachfolgende Abbildung stellt die Wahrscheinlichkeiten für schlechtere Testergebnisse in den motorischen Tests in Abhängigkeit vom Alter bei Therapiebeginn dar:

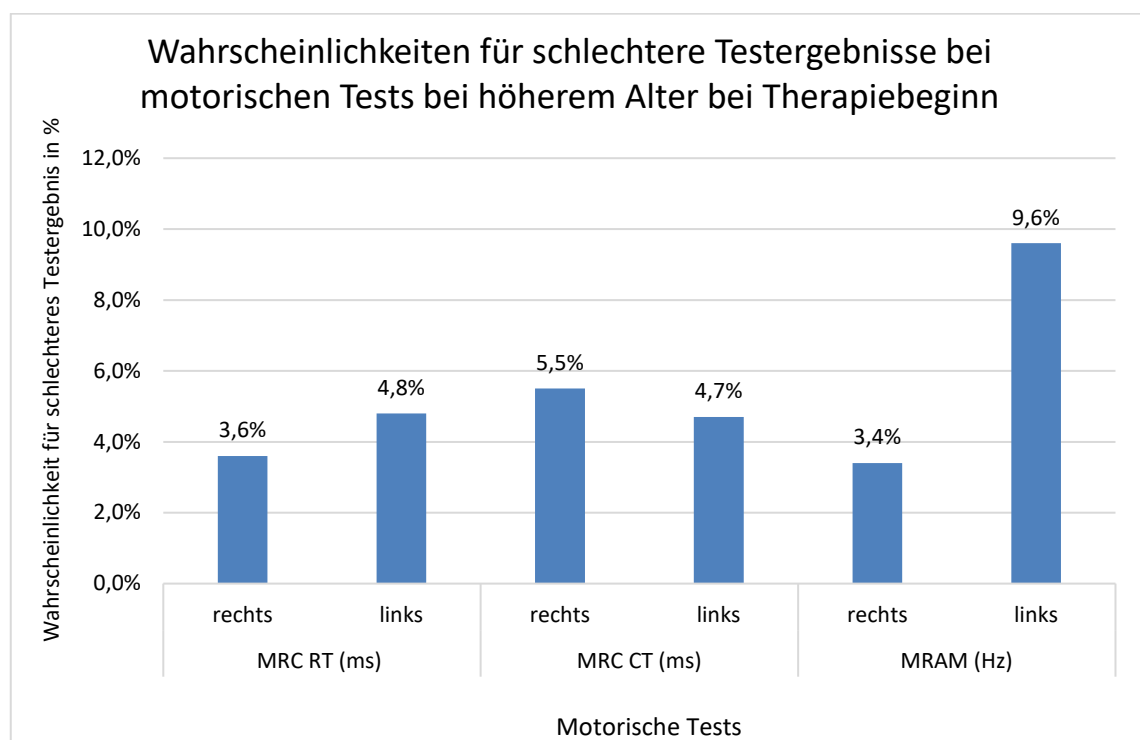


Abbildung 3-11: **Wahrscheinlichkeiten für schlechtere Testergebnisse bei motorischen Tests bei höherem Alter bei Therapiebeginn**

Ergebnisse

Die nachfolgende Abbildung stellt die Wahrscheinlichkeiten für schlechtere Testergebnisse in den motorischen Tests in Abhängigkeit von der Infektionsdauer bei Therapiebeginn dar:

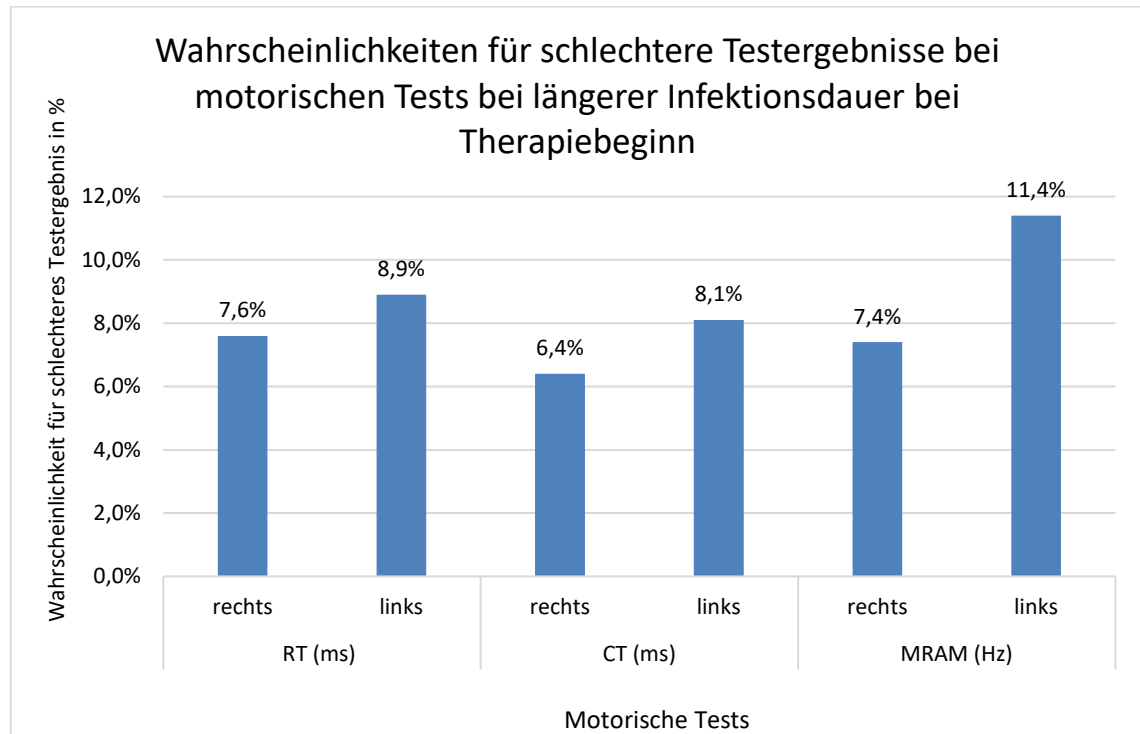


Abbildung 3-12: **Wahrscheinlichkeiten für schlechtere Testergebnisse bei motorischen Tests bei längerer Infektionsdauer bei Therapiebeginn**

Ergebnisse

Die nachfolgende Abbildung stellt die Wahrscheinlichkeiten für schlechtere Testergebnisse in den neuropsychologischen Tests in Abhängigkeit von der Infektionsdauer bei Therapiebeginn dar:

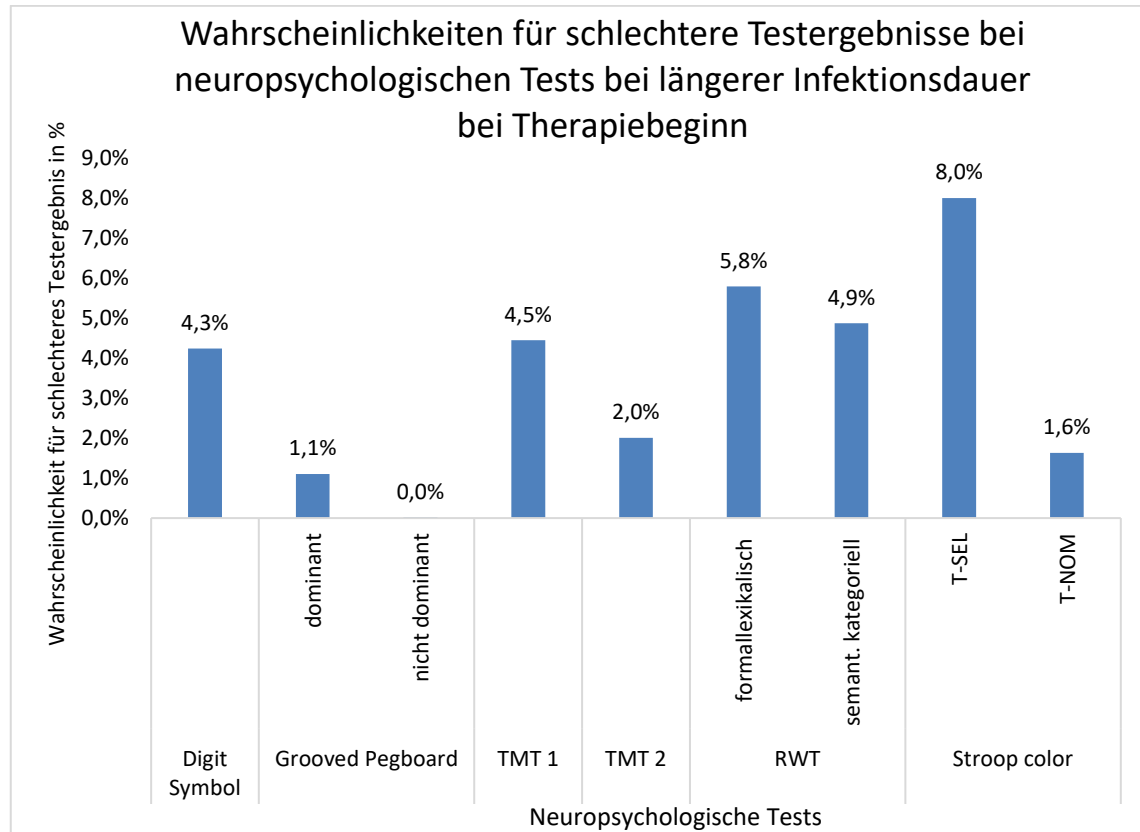


Abbildung 3-13: **Wahrscheinlichkeiten für schlechtere Testergebnisse bei neuropsychologischen Tests bei längerer Infektionsdauer bei Therapiebeginn**

Ergebnisse

Die nachfolgende Abbildung stellt die Wahrscheinlichkeiten für schlechtere Testergebnisse in den neuropsychologischen Tests in Abhängigkeit vom Alter bei Therapiebeginn dar:

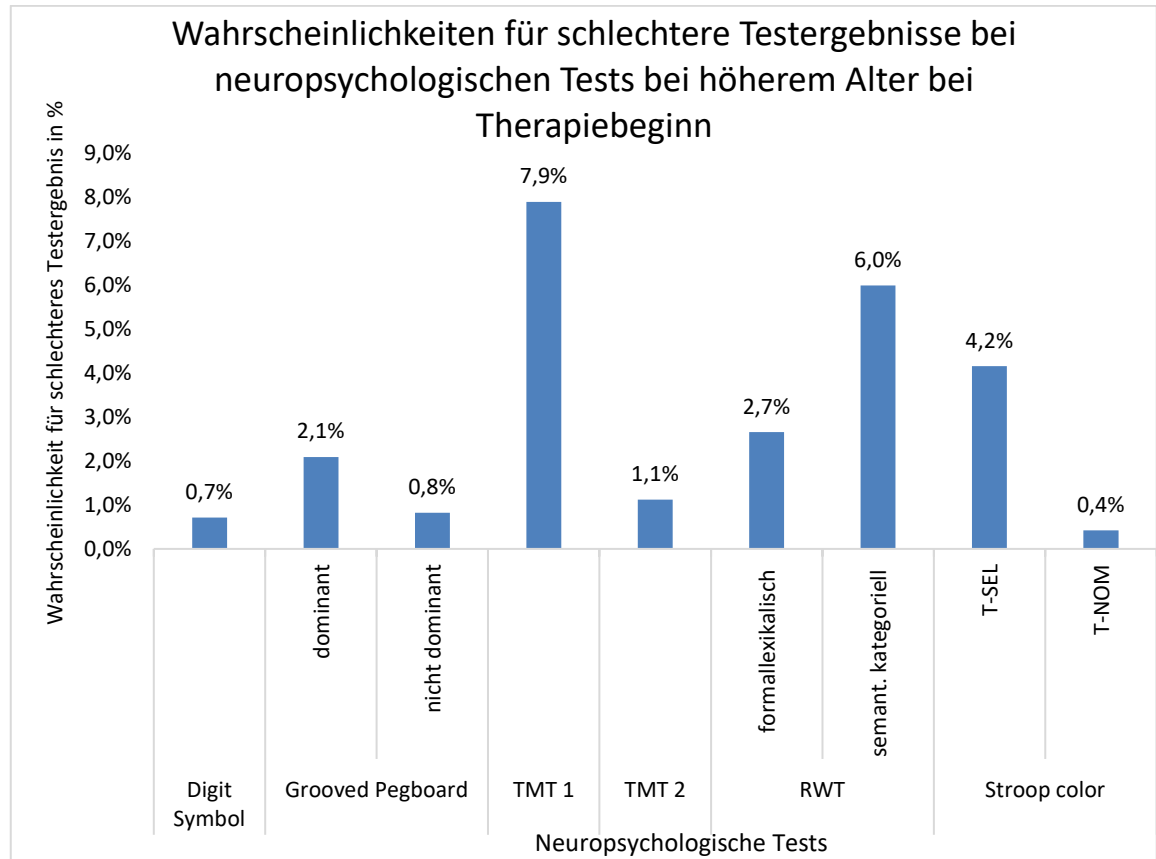


Abbildung 3-14: **Wahrscheinlichkeiten für schlechtere Testergebnisse bei neuropsychologischen Tests bei höherem Alter bei Therapiebeginn**

Ergebnisse

3.2.2 Vergleich der mittleren Testergebnisse von früh therapierten in jungem sowie im fortgeschrittenen Alter mit spät therapierten Älteren

Die folgende Abbildung stellt die Ergebnisse der motorischen Tests der Gruppen dar:

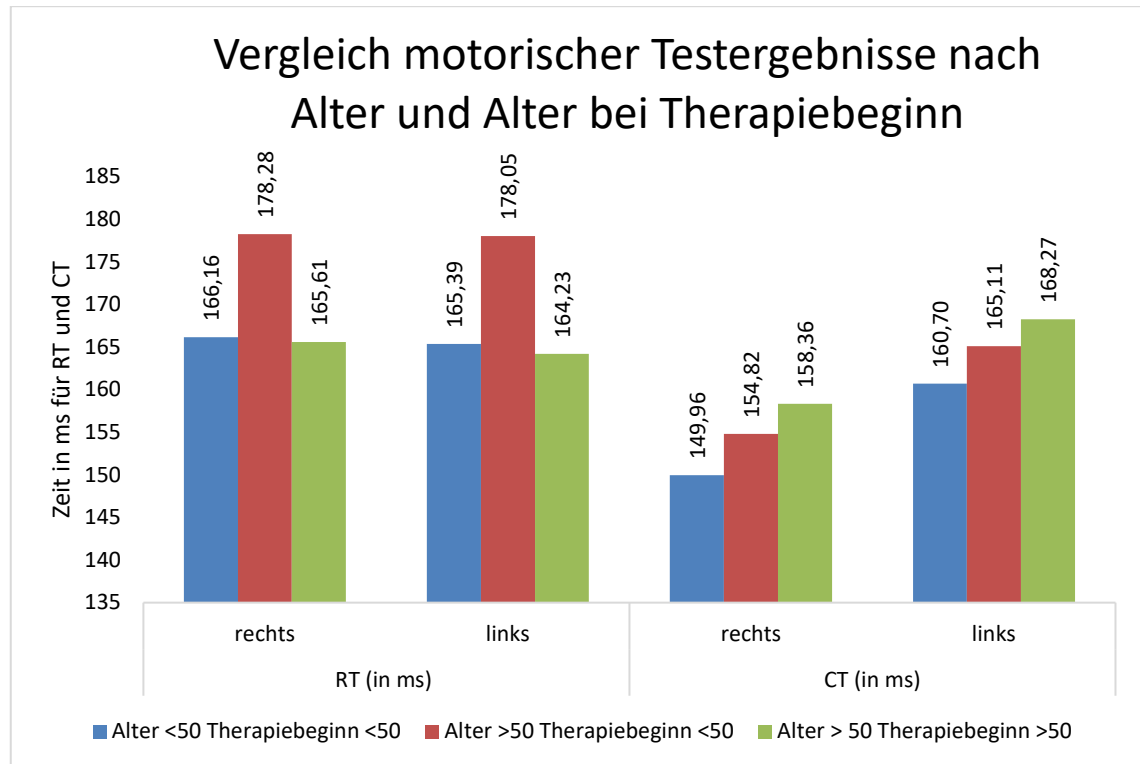


Abbildung 3-15: **Vergleich motorische Testergebnisse nach Alter und Alter Therapiebeginn**

Die CT war bei älteren Patienten mit früherem Therapiebeginn deutlich kürzer als die der gleichaltrigen Gruppe mit spätem Therapiebeginn.

Es zeigte sich über alle motorischen Tests hinweg, dass jüngere und früh therapierte Patienten in Relation zu älteren, früh therapierten besser abschnitten.

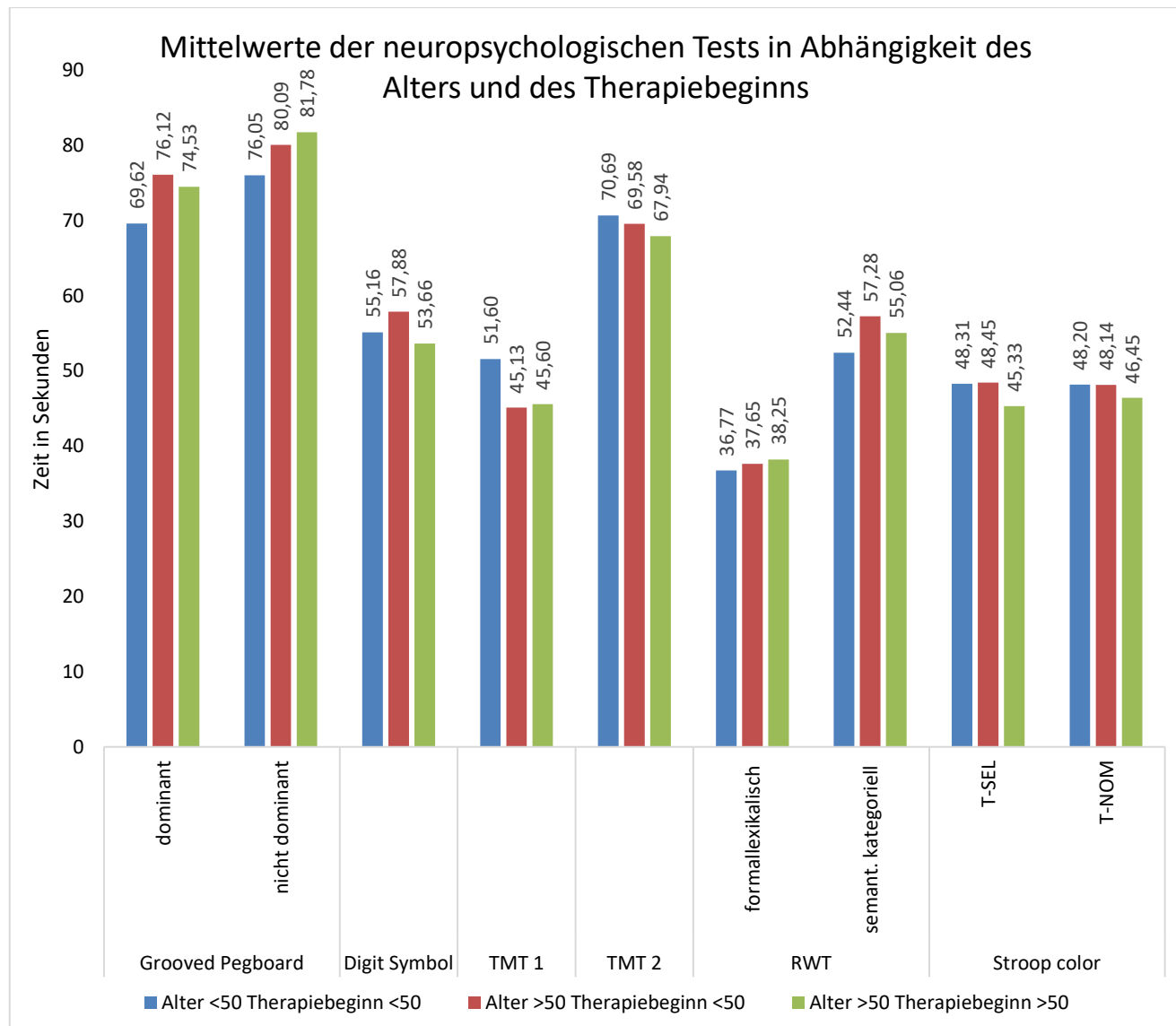


Abbildung 3-16: Mittelwerte der neuropsychologischen Tests in Abhängigkeit des Alters und des Therapiebeginns

Beim *Grooved Pegboard Test* sind die jüngeren und früh therapierten Patienten die schnellsten.

Die folgenden drei Diagramme stellen die Beta-Koeffizienten der Regressionsanalysen der ausgewerteten Testergebnisse in Abhängigkeit vom Alter bei Testdurchführung und vom Alter bei Therapiebeginn dar. Die Tests sind in vier Gruppen nach überprüfter Domäne eingeteilt: Verbalfunktion, Exekutivfunktion, Informationsverarbeitung und Motorik.

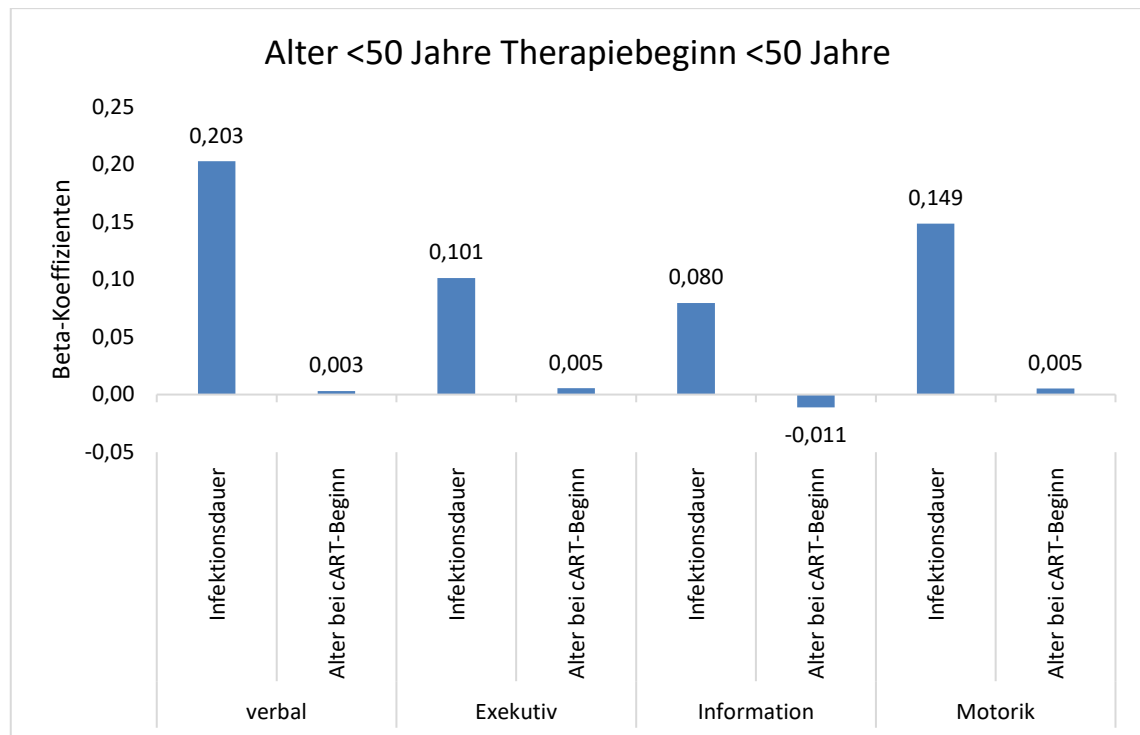


Abbildung 3-17: Beta-Koeffizienten des Kohortenkollektivs unter 50 Jahre alt mit Therapiebeginn im Alter unter 50 Jahren

Bei jungen Patienten, die auch in jungen Jahren therapiert wurden, ist die Zeit, die die Patienten unbehandelt waren, relevanter für die Testergebnisse als das Alter bei Therapiebeginn. Diese Feststellung trifft auf alle vier überprüften Domänen zu. Bei Verbalfunktionen und Motorik ist der Einfluss der Zeit, die die Patienten nicht behandelt waren, am stärksten ausgeprägt.

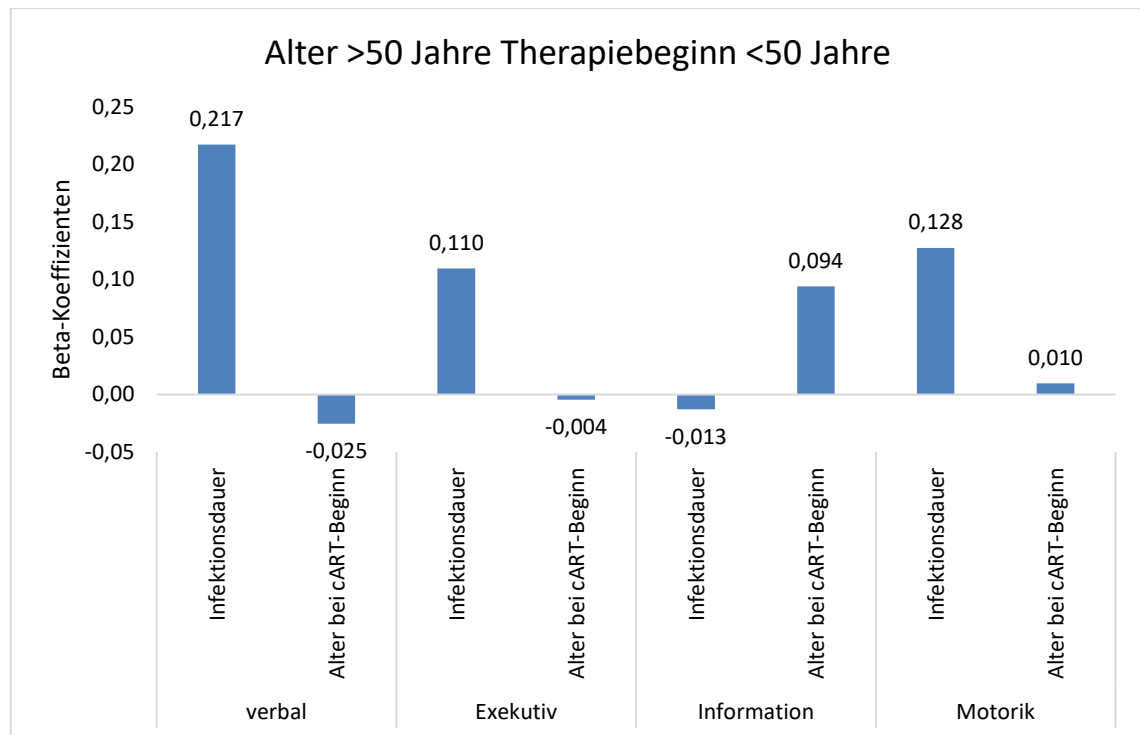


Abbildung 3-18: Beta-Koeffizienten des Kohortenkollektivs über 50 Jahre alt mit Therapiebeginn im Alter unter 50 Jahren

Bei den Patienten, die bereits jung therapiert wurden, ist die Zeit, die die Patienten unbehandelt waren in den Domänen Verbalfunktion, Exekutivfunktion, und Motorik ebenfalls entscheidender als das Alter bei Therapiebeginn. Lediglich bei der Informationsverarbeitung zeigt sich eine positive Korrelation der Testergebnisse mit dem Alter bei Therapiebeginn.

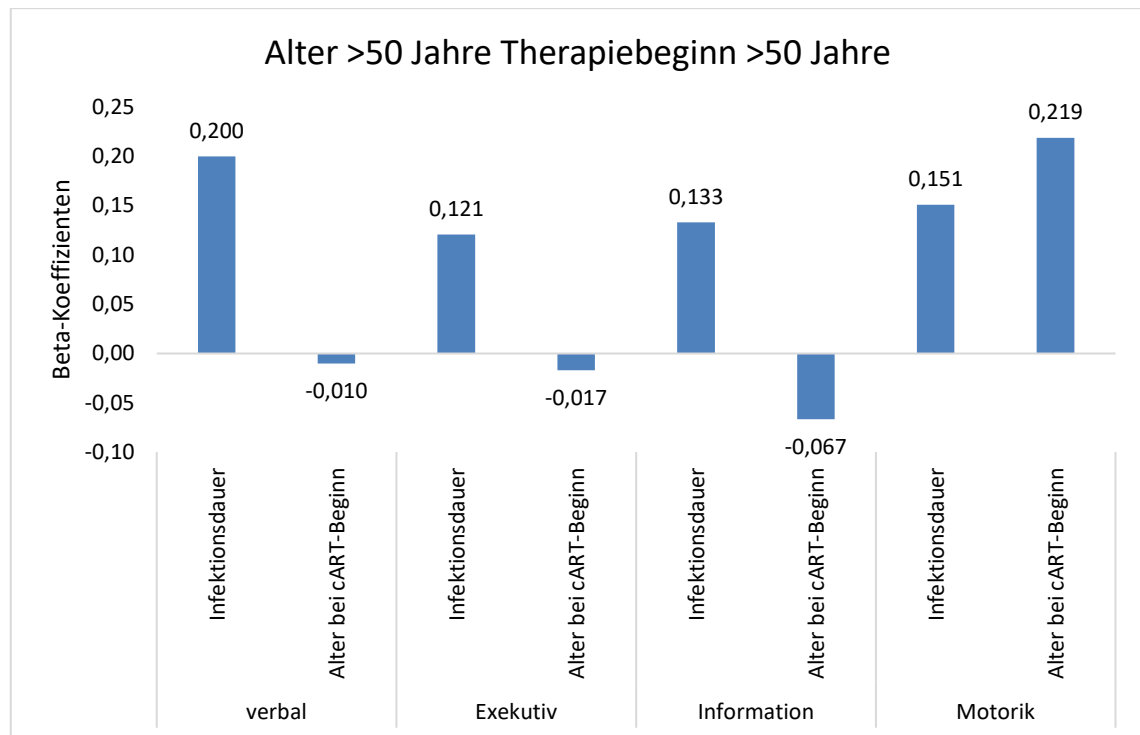


Abbildung 3-19: **Beta-Koeffizienten des Kohortenkollektivs über 50 Jahre alt mit Therapiebeginn im Alter über 50 Jahren**

Bei den Patienten über 50 Jahren, die auch erst nach dem 50. Lebensjahr behandelt wurden, war die Zeit ohne Therapie für die Verbal- und Exekutivfunktionen sowie für die Informationsverarbeitung entscheidend. Das Alter bei Therapiebeginn spielte mit jeweils negativen Beta-Koeffizienten keine Rolle.

Bei den motorischen Funktionen zeigte sich eine deutlich höhere Wahrscheinlichkeit mit höherem Alter bei Therapiebeginn schlechtere Testergebnisse zu erzielen.

Die nachfolgende Tabelle zeigt zusammenfassend den Einfluss der HIV-Infektion auf die Ergebnisse in den motorischen und neuropsychologischen Tests in Abhängigkeit von Alter und Alter bei Therapiebeginn.

Einfluss der HIV-Infektion auf die motorischen und neuropsychologischen Tests

	<u>Alter</u>		<u>Therapiebeginn</u>	
	<50 Jahre	>50 Jahre	<50 Jahre	>50 Jahre
Motorik	-	+	+	+
Neuropsychologie	-	-	+	+

Tabelle 3-1 **Einfluss der HIV-Infektion auf die motorischen und neuropsychologischen Tests in Abhängigkeit von Alter und Alter bei Therapiebeginn.**

Entscheidend für die Entstehung neurokognitiver Defizite ist die Dauer der unbehandelten HIV-Infektion gefolgt von dem Alter bei Therapiebeginn und dann erst das Lebensalter alleine.

3.3 Korrelation zwischen Alter, Alter bei Therapiebeginn und CD4⁺-Zellen

Korrelation zwischen Alter, Alter bei Therapiebeginn und CD4⁺-Zellen

		Alter bei Therapiebeginn	Alter	CD4 ⁺ -Zellen
Alter bei Therapiebeginn	Korrelation nach Pearson	1	1	-0,24
	Signifikanz		0,000	0,619
Alter	Korrelation nach Pearson	1	1	-0,24
	Signifikanz	0,000		0,619
CD4 ⁺ -Zellen	Korrelation nach Pearson	-0,24	-0,24	1
	Signifikanz	0,619	0,619	

Tabelle 3-2 **Korrelation zwischen Alter, Alter bei Therapiebeginn und CD4⁺-Zellen**

Je älter Patienten bei Therapiebeginn waren, desto geringer war die Anzahl der CD4⁺-Zellen.

5 Diskussion

5.1 Alter und Geschlecht bei Therapiebeginn

Aus den erhobenen Daten geht hervor, dass in der vorliegenden Studienpopulation die HIV-Infektion am häufigsten im mittleren Lebensalter diagnostiziert wird. Daher sind die meisten Patienten bei Therapiebeginn zwischen 30 und 49 Jahren alt. Die Ergebnisse decken sich mit den Angaben des Robert Koch-Instituts für Deutschland.

Nach Angaben des Robert Koch-Instituts lag der Altersmedian bei Neuinfektionen bei Männern im Jahr 2016 bei 37 Jahren, bei Frauen bei 34 Jahren. Im Jahr 2016 wiesen Männer in der Altersgruppe 30 – 39 Jahre mit 16,1 pro 100.000 Einwohnern die höchste Inzidenz auf, die zweithöchste Inzidenz lag mit 15,9 in der Altersgruppe 25 – 29 Jahre und die dritthöchste mit 10,8 in der Altersgruppe 40 – 49 Jahre. Bei den Frauen lag die höchste Inzidenz mit 4,9 auch in der Altersgruppe 30 – 39 Jahre, gefolgt von 4,6 in der Altersgruppe 25 – 29 Jahre und 3,3 in der Altersgruppe 20 – 24 Jahre (Robert-Koch-Institut, 2020).

In der Schweizer *HIV Cohort Study* lag der das mittlere Alter bei Therapiebeginn bei 32,9 Jahren. Die Zeit zwischen Diagnose der HIV-Infektion und Beginn der Therapie lag durchschnittlich bei 4,7 Jahren, sodass das durchschnittliche Alter bei Therapiebeginn 38,3 Jahre betrug (Schoeni-Affolter et al., 2010).

In der vergleichenden Betrachtung der Geschlechter fiel auf, dass bei Männern in jedem Alter eine HIV-Infektion diagnostiziert wird, wohingegen bei Frauen die Diagnose insbesondere in jungen und mittleren Jahren gestellt wird. Eine mögliche Erklärung dafür könnten die in Deutschland üblichen Vorsorgeuntersuchungen im Rahmen von Schwangerschaften sein. Diese Vermutung stärken die Daten vom Robert-Koch Institut. Demnach wird die Mehrheit der HIV-Diagnosen bei Frauen im Rahmen des routinemäßigen Schwangerenscreenings gestellt.

Nach den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit wird die HIV-Infektion in jungen Lebensjahren früher erkannt und dann entsprechend therapiert. Das könnte darin begründet sein, dass die Diagnose bei jüngeren Menschen invasiver und vollumfänglicher ist als bei älteren Menschen, beziehungsweise dass bei älteren Menschen zunächst andere Ursachen beispielsweise im onkologischen Fachgebiet für unklare allgemeine Symptome vermutet werden. Ältere Patienten befinden sich somit häufiger im Stadium „AIDS“, wenn eine HIV-Infektion festgestellt wird. Dieser

Sachverhalt wird auch vom CDC bestätigt, wonach in höherem Alter relativ gesehen häufiger das AIDS-Stadium einer HIV-Infektion vorliegt.

5.2 Motorische Tests:

Die milden neurokognitiven Defizite lassen sich anhand elektrophysiologischer motorischer Tests detektieren und quantifizieren, da die HIV-Infektion die Basalganglien schädigt und entsprechend zu Einschränkungen in der Feinmotorik führt. Daher dienen motorische Tests in der Neuro-AIDS-Diagnostik ähnlich wie bei Basalganglienerkrankungen (z.B. M. Parkinson, Chorea Huntington) als sensitive Screening- und Verlaufsparemeter (Arendt et al., 1989, Arendt et al., 1990, Arendt et al., 1994, von Giesen et al., 2005). Speziell die *most rapid alternating movements* (MRAM) des Zeigefingers sowie die *most rapid contractions* des Zeigefingers (MRC) haben sich als sensitive Parameter erwiesen, um psychomotorische Verlangsamungen bei HIV-positiven Patienten zu detektieren (Arendt et al., 1992, Arendt et al., 1990). Diese psychomotorische Verlangsamung geht im Verlauf mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer Demenz, das Erreichen des Endstadiums „AIDS“ und dem Tod einher (Arendt et al., 1994, Sacktor et al., 1996).

Bei der Auswertung der MRAMs ließ sich in allen Altersgruppen eine Variation innerhalb der Norm feststellen. Ein signifikanter Einfluss des Alters auf die Testleistung war nicht nachweisbar.

Bei Betrachtung der Reaktionszeit fiel auf, dass sie bei Jugendlichen und im Alter ab 40 Jahren pathologisch verlangsamt war. Nur die Reaktionszeiten der Altersgruppe 30-39 Jahre sind in der vorliegenden Untersuchung nicht pathologisch. Eine Erklärung dafür kann für die jungen Patienten in der Motivationsabhängigkeit liegen. Auf der anderen Seite ist bekannt, dass mit steigendem Alter die Reaktionszeit auch bei HIV-negativen Menschen abnimmt.

Die Kontraktionszeit (CT) gilt als der sensitivste Parameter zur Detektion motorischer Einschränkungen. Sie nimmt ebenfalls mit höherem Alter kontinuierlich zu (Arendt et al., 1990). Es ließ sich feststellen, dass die Ergebnisse wie bei den Reaktionszeiten in jungen Jahren und im Alter von über 40 Jahren am schlechtesten sind.

5.3 Neuropsychologische Tests

Für die neuropsychologischen Tests TMT, RWT und Farbe-Wort-Interferenz-Test war kein signifikanter Einfluss des Alters bei Therapiebeginn auf die Testergebnisse festzustellen.

Bei der Auswertung der Ergebnisse des *Grooved Pegboard Tests* nach Altersgruppen zeigte sich in der Altersgruppe der 20- bis 29-jährigen Patienten im Gegensatz zu den anderen Gruppen ein deutlicher Unterschied zwischen der dominanten und der nicht-dominanten Hand. Ein Einfluss der Häufigkeit insbesondere auf regelmäßig durchgeführte neuropsychologische Tests ist bekannt und sollte bei der Bewertung von Testergebnissen berücksichtigt werden (Heilbronner et al., 2010). Daneben zeigte sich mit zunehmendem Alter eine kontinuierliche Zunahme der benötigten Zeit. Das war zu erwarten, da mit steigendem Alter die Feinmotorik und die Auge-Hand-Koordination langsamer werden.

Es wurde eine ergänzende Betrachtung der Effektstärke (Eta-Quadrat) des Alters auf die Testergebnisse durchgeführt. Dabei zeigte sich ein stärkerer Einfluss auf den *Digit Symbol* und den *Grooved-Pegboard-Test* als auf die MRAMs und MRCs.

5.4 Einfluss des Alters bei Therapiebeginn auf die Testergebnisse in Abhängigkeit von der bekannten Dauer der HIV-Infektion bis zum Therapiebeginn

In der Literatur finden sich Hinweise darauf, dass der frühe Beginn einer cART das Risiko von „HAND“ reduziert (Crum-Cianflone et al., 2013). Auch die Dauer der unbehandelten Infektion und das höhere Lebensalter bei Serokonversion gehen mit höherem Risiko für „HAND“ einher (Bhaskaran et al., 2008).

In den vorliegenden Ergebnissen zeigte sich, dass in den neurokognitiven Tests die Wahrscheinlichkeit für ein schlechteres Abschneiden mit steigendem Alter und längerer Infektionsdauer steigt. Am stärksten ausgeprägt war dieses Phänomen bei den MRAMs. Bei monokausaler Betrachtung stellte sich heraus, dass das Alter für sich allein genommen zwar einen Einfluss auf ein schlechteres Abschneiden insbesondere in den motorischen Tests hat, dass dieser Einfluss jedoch bei multivariabler Betrachtung mit der Viruslast im Blut und der CD4⁺- Zellzahl an Bedeutung verliert und nicht signifikant ist.

Die ergänzende Regressionsanalyse zeigte, dass ein tendenziell positiver Effekt des Alters vorliegt; das bedeutet eine höhere Wahrscheinlichkeit für schlechtere Testergebnisse mit steigendem Alter. Ein hohes Signifikanzniveau fand sich jedoch nicht. Durchgehend zeigte sich aber eine deutlich höhere Wahrscheinlichkeit für ein schlechteres Abschneiden bei einem längeren Zeitintervall zwischen Diagnosestellung und Therapiebeginn.

5.5 Vergleich der Testergebnisse von früh Therapierten in jungen Jahren und im hohen Alter mit spät therapierten Älteren

Es zeigte sich, dass die Zeitspanne, die eine HIV-Infektion unbehandelt bleibt, von größerer Bedeutung für den Einfluss auf die Testergebnisse zu sein scheint als das Alter bei Therapiebeginn allein. Um diese These zu prüfen, wurden die Testergebnisse von über 50-jährigen, therapienaiven Patienten mit den Ergebnissen von Patienten in der gleichen Altersgruppe, die schon früh therapiert worden waren, verglichen.

Es wurden aus der Gesamtkohorte drei neue Gruppen von Patienten gebildet.

Auffällig bei der Betrachtung der CTs war, dass die älteren Patienten mit früherem Therapiebeginn noch einmal deutlich besser abschnitten als die gleichaltrige Gruppe mit späterem Therapiebeginn. Die Hypothese eines positiven Einflusses einer frühzeitigen antiretroviralen Therapie wird durch diese Ergebnisse bekräftigt.

Es zeigte sich über alle motorischen Tests hinweg, dass jüngere und früh therapierte Patienten im Vergleich zu älteren, aber ebenfalls früh therapierten besser abschnitten.

5.6 Vergleich der Testergebnisse von früh Therapierten in jungen Jahren und im fortgeschrittenen Alter mit spät therapierten Älteren mittels Regressionsanalyse

Es bestätigte sich der Trend, dass die Zeitspanne, die eine HIV-Infektion unbehandelt bleibt, in allen Altersgruppen eine größere Wahrscheinlichkeit für ein schlechteres Abschneiden sowohl in den neuropsychologischen als auch in den motorischen Tests birgt. Betrachtet man die jungen Patienten mit Therapiebeginn in jungen Jahren, fiel auf, dass die Beta-Koeffizienten für alle vier Testdomänen Verbalfunktion, Exekutivfunktion, Informationsverarbeitung und Motorik positiv waren, während sie bei Betrachtung des Alters bei Therapiebeginn gegen null tendierten oder sogar negativ waren. Das bedeutet, dass in dieser Patientengruppe die Zeitspanne ohne Behandlung

der entscheidende Faktor für das spätere Auftreten HIV-assoziiierter neurokognitiver Störungen ist.

Bei den Patienten, die bereits jung therapiert wurden und unter der cART gealtert sind, ist die unbehandelte Infektionsdauer in den Domänen Verbalfunktion, Exekutivfunktion, und Motorik ebenfalls entscheidender als das Alter bei Therapiebeginn. Eine Ausnahme stellte lediglich die Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit dar, bei der sich eine positive Korrelation schlechterer Testergebnisse mit zunehmenden Alter bei Therapiebeginn zeigte.

Bei den älteren Patienten mit Therapiebeginn über 50 Jahren zeigte sich der bedeutendste Unterschied zu den anderen Gruppen. Hier war festzustellen, dass je älter die Patienten bei Therapiebeginn waren, desto höher die Wahrscheinlichkeit für schlechtere Testergebnisse wurde.

In jüngeren Jahren spielte das Alter bei Therapiebeginn als Prädiktor für neurokognitive Störungen keine Rolle. Erst bei älteren Patienten gab es eine deutliche Risikosteigerung für schlechtere Ergebnisse insbesondere in den motorischen Tests. Das bedeutet, dass man insbesondere bei älteren Patienten schnellstmöglich mit einer antiretroviralen Behandlung beginnen sollte.

Sacktor et al. haben die psychomotorischen und exekutiven Leistungen HIV-positiver und HIV-negativer Patienten mit dem *Digit Symbol* und den *Trail Making Tests A* und *B* untersucht. Anschließend wurden wie in der vorliegenden Arbeit Unterschiede in verschiedenen Altersgruppen überprüft. Als Altersklassen wurden dabei ≤ 40 Jahre (35 HIV-positive Patienten), 40–50 Jahre (242 HIV-positive Patienten) und >50 Jahre (200 HIV-positive Patienten) gewählt und mit insgesamt 799 HIV-negativen Patienten aus der *Multicenter AIDS Cohort Study* (MACS) verglichen.

HIV-Positive in der jüngeren Gruppe zeigten im *Trail Making Test* eine signifikante Verbesserung der Leistung über die Zeit, während die Patienten mittleren und höheren Alters eine deutliche Verschlechterung aufwiesen. Es fand sich dabei ein signifikanter Einfluss von HIV-Serostatus, Alter und Zeit auf die Testergebnisse im zeitlichen Verlauf. Unter den HIV-Negativen wurde kein Effekt des Alters auf Langzeitergebnisse festgestellt.

Es wurde gezeigt, dass ältere HIV-positive Patienten über die Zeit eine deutlichere Verschlechterung im *Trail Making Test B* aufwiesen als jüngere. Daraus wurde gefolgert, dass sowohl der Serostatus als auch das Alter einen Einfluss auf die Testleistungen von HIV-Positiven im Verlauf haben.

Obwohl bei der Ausgangsuntersuchung im *Digit Symbol Test* die älteren Patienten schlechter als die jüngeren abschnitten, konnte kein signifikanter Einfluss von Serostatus oder Alter auf die Langzeitverläufe festgestellt werden (Sacktor et al., 2010).

Im Vergleich mit der Studie von Sacktor et al. zeigten auch die vorliegenden Ergebnisse, dass im *Digit Symbol Test*, der schwerpunktmäßig die Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit testet, grundsätzlich ein Einfluss des Alters auf die Testergebnisse vorliegt.

Im *Trail Making Test* zeigten sich in der vorliegenden Arbeit ebenso wie bei Sacktor et al. deutliche Einflüsse des Alters bei Therapiebeginn im Verlauf. Der *Trail Making Test* testet die Aufmerksamkeit, visuomotorische Verarbeitungsgeschwindigkeit und höhere Exekutivfunktionen, wie z.B. die kognitive Flexibilität und das Arbeitsgedächtnis (Bowie and Harvey, 2006). Es erscheint plausibel, dass mit zunehmender Schädigung des ZNS durch das HI-Virus insbesondere Beeinträchtigungen in den komplexen Verarbeitungsprozessen auftreten und dass diese Beeinträchtigungen dann durch geeignete Testverfahren erfasst werden. Übereinstimmend mit Sacktor et al. fällt die Wahrscheinlichkeit für schlechtere Testergebnisse unter den neuropsychologischen Tests in der vorliegenden Arbeit bei zunehmender Testkomplexität am deutlichsten aus. Die Ergebnisse wurden mit zunehmenden Alter schlechter. Die unbehandelte Infektionsdauer war in der vorliegenden Arbeit relevanter als das Alter, wurde von Sacktor et al. jedoch nicht untersucht.

In einer retrospektiven, postmortalen Beobachtungsstudie fanden Bryant et al. heraus, dass eine cART mit Virussuppression einen signifikant protektiven Einfluss in Bezug auf neurodegenerative Prozesse (fluoreszenzimmunohistochemisch gemessene Anzahl und Dichte von Synapsen und Dendriten) hat. Die Neurodegeneration war hochgradig assoziiert mit der Diagnose „HAND“. Eine cART senkte das Risiko für HAND deutlich. In ihrer Studie fanden Bryant et al. heraus, dass das Synaptophysin, ein transmembranäres Glykoprotein synaptischer Vesikel, welches in allen Neuronen

exprimiert und für die synaptische Transmission gebraucht wird, der stärkste Prädiktor für HAND war (Bryant et al., 2015).

Die Korrelation dieser Marker mit *in vivo* erhobenen Daten ist laut den Autoren ein vielversprechendes Forschungsgebiet. Daneben halten sie für wichtig, Faktoren zu identifizieren, die die Neurodegeneration zusätzlich beeinflussen. Als mögliche Kandidaten nennen sie den Zeitpunkt des Therapiebeginns der cART. Mit zunehmender Verbreitung einer effektiven cART und somit langfristiger Suppression der Viruslast bereits früh im Krankheitsverlauf wird zu prüfen sein, ob „HAND“ dadurch verhindert oder zumindest verzögert werden kann (Bryant et al., 2015). Ferner bleibt zu diskutieren, inwieweit die cART selbst durch oxidativen Stress eine neuronale und synaptische Toxizität verursachen kann (Crowell et al., 2015).

Es bleibt abzuwägen, einen Patienten früh zu therapieren, um ihm die bestmögliche Virussuppression zu ermöglichen oder aber wegen des potentiell neurotoxischen Effekts später zu therapieren. So haben Robertson et al. festgestellt, dass die neurokognitiven Einschränkungen sich nach Aussetzen einer Langzeit-cART sogar verbessern können (Robertson et al., 2010).

Fogel et al. (Fogel et al., 2015) führten eine Studie an 40 älteren (55–73 Jahre) und 30 jüngeren (32–50 Jahre) HIV-positiven Patienten durch. Absicht war es, aus klinisch routinemäßig gesammelten Variablen diejenigen herauszufinden, die in einer multiplen linearen Regressionsanalyse mit der abhängigen Variable „HAND“ die größte Vorhersagekraft für die Diagnose „HAND“ und für neurokognitive Einschränkungen haben. Diese Variablen wurden getrennt für die jüngeren und die älteren Patienten betrachtet.

Bei der Untersuchung der jungen Patienten waren eine positive Urintoxikologie für Kokain und Methamphetaminmissbrauch, Anzahl der Jahre mit bekannter HIV-Infektionsdauer, Alter und Hämoglobinwert prädiktiv für das Eintreten von „HAND“, wohingegen in der älteren Kohorte das Vorliegen einer Depression, Hyperlipidämie und Jahre bekannter HIV-Infektionsdauer signifikant prädiktiv waren.

Die Ergebnisse von Fogel et al. decken sich mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit. Die Autoren differenzierten die Patienten in jüngere und ältere. In dieser Arbeit wurden drei Gruppen nach Alter und Alter bei Therapiebeginn gebildet. Während hier die Dauer der unbehandelten Infektion ausgewertet wurde, prüften Fogel et al. die

gesamte Dauer der Infektion unabhängig vom Alter bei Therapiebeginn. Deutlich wird jedoch in beiden Arbeiten, dass die Infektionsdauer für das spätere neurokognitive Outcome eine wichtige Rolle zu spielen scheint. Insbesondere bei den älteren Patienten arbeiteten Fogel et al. außerdem die Bedeutung von altersbedingten Komorbiditäten, im speziellen Fall der Hyperlipidämie, heraus. Auf den Einfluss von Komorbiditäten geht die vorliegende Arbeit nicht ein. Dieses Thema ist jedoch Gegenstand aktueller Untersuchungen. Dies ist nicht überraschend, wenn man bedenkt, dass HIV-Positive unter der modernen cART immer älter werden. Damit einhergehend steigt natürlich auch die Wahrscheinlichkeit für den Erwerb sogenannter „Volkskrankheiten“, die auch einen Einfluss auf die neurokognitive Funktion haben und die HI-Virusschäden verschärfen könnten (Foley et al., 2010).

5.7 Stärken der vorliegenden Arbeit

Eine Stärke der vorliegenden Arbeit ist die große Anzahl an Patienten aus einer seit 1987 existierenden prospektiven, observativen Kohortenstudie. Darüber hinaus wurde jeder Patient durchschnittlich 4,85 Mal motorisch und neuropsychologisch getestet, wodurch eine Aussage im Verlauf möglich wird.

5.8 Schwächen der vorliegenden Arbeit

Das größte Problem liegt darin, dass das Alter bei Therapiebeginn keine Aussage über die Dauer der unbehandelten Infektion zulässt. Die Betrachtung der Infektionsdauer ohne Therapie enthält einen relevanten Fehler. Eine exakte Bestimmung des genauen Zeitpunktes der Infektion lässt sich nicht feststellen. In der Frühphase ist sie klinisch oft schwer zu diagnostizieren. Unter Umständen liegt ein klinisch asymptomatischer Verlauf ohne Entwicklung eines akuten retroviralen Syndroms vor, an den sich eine für längere Zeit symptomfreie Latenzphase anschließt. Bis zur laborchemischen oder klinischen Diagnose können Monate bis Jahre vergehen. Die Angabe der Infektionsdauer steht folglich immer nur näherungsweise zur Verfügung.

5.9 Fazit

Die HIV-Infektion ist unter der modernen antiretroviralen Therapie eine chronische Erkrankung geworden. Damit steigt auch die Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung HIV-assoziiierter neurokognitiver Einschränkungen (Valcour et al., 2004).

Diverse Untersuchungen und Studien haben unterschiedlichste Prädiktoren für neurokognitive Störungen entdeckt. Dazu zählen unter anderem ein niedriges Bildungsniveau, höheres Alter, eine HIV-Infektion im AIDS-Stadium und ein niedriger CD4⁺-Zell Nadir (Bhaskaran et al., 2008, Ellis et al., 2011a, Robertson et al., 2007, Seigny et al., 2004, Tozzi et al., 2007a). Mit steigendem Alter der HIV-Positiven nimmt das Auftreten von „Volkskrankheiten“ zu, die nicht mit HIV assoziiert sind. Mit auftretenden kardiovaskulärer Erkrankungen und deren Risikofaktoren steigt das Risiko für schlechtere neurokognitive Leistungen (Wright et al., 2010).

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, das Alter bei Therapiebeginn als Prädiktor für spätere neurokognitive Störungen zu untersuchen.

Es zeigte sich für alle ausgewerteten Testergebnisse, dass die Wahrscheinlichkeit für schlechtere Testergebnisse sowohl mit steigendem Alter als auch mit der Dauer einer unbehandelten Infektion zunimmt. Die Dauer der Infektion von der Diagnosestellung bis zum Therapiebeginn hat dabei einen größeren Einfluss und korreliert mit schlechteren Testergebnissen als das Alter bei Therapiebeginn allein. Bei Bewertung des Alters bei Therapiebeginn als Prädiktor für spätere neurokognitive Störungen wurde in der vorliegenden Arbeit festgestellt, dass in den Motoriktests bei Patienten über 50 Jahre mit lange unbehandelter Infektion das Risiko für schlechtere Testergebnisse signifikant ansteigt.

Die Ergebnisse der START-Studie belegen den positiven Einfluss eines frühzeitigen Therapiebeginns (CD4⁺-Zellzahl >500 Zellen/mm³) (Babiker et al., 2013). Neben den gängigen Empfehlungen auf dem Boden immunologischer Parameter sollten sowohl die Dauer der Infektion seit Diagnosestellung als auch das Alter der Patienten berücksichtigt werden.

Zusammenfassend sind die Zeit, die eine HIV-Infektion unbehandelt bleibt und das Alter bei Therapiebeginn entscheidendere Einflussgrößen hinsichtlich neurokognitiver Defizite als das Lebensalter an sich.

6 Literaturverzeichnis:

- ACHIM, C. L., HEYES, M. P. & WILEY, C. A. 1993. Quantitation of human immunodeficiency virus, immune activation factors, and quinolinic acid in AIDS brains. *J Clin Invest*, 91, 2769-75.
- ADLE-BIASSETTE, H., LEVY, Y., COLOMBEL, M., PORON, F., NATCHEV, S., KEOHANE, C. & GRAY, F. 1995. Neuronal apoptosis in HIV infection in adults. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 21, 218-27.
- ALBRIGHT, A. V., SHIEH, J. T., ITOH, T., LEE, B., PLEASURE, D., O'CONNOR, M. J., DOMS, R. W. & GONZALEZ-SCARANO, F. 1999. Microglia express CCR5, CXCR4, and CCR3, but of these, CCR5 is the principal coreceptor for human immunodeficiency virus type 1 dementia isolates. *J Virol*, 73, 205-13.
- ALKHATIB, G., COMBADIÈRE, C., BRODER, C. C., FENG, Y., KENNEDY, P. E., MURPHY, P. M. & BERGER, E. A. 1996. CC CKR5: a RANTES, MIP-1alpha, MIP-1beta receptor as a fusion cofactor for macrophage-tropic HIV-1. *Science*, 272, 1955-8.
- AMERICAN ACADEMY OF NEUROLOGY 1991. Nomenclature and research case definitions for neurologic manifestations of human immunodeficiency virus-type 1 (HIV-1) infection. Report of a Working Group of the American Academy of Neurology AIDS Task Force. *Neurology*, 41, 778-85.
- AN DER HEIDEN, M., MARCUS, U., C, K., SCHMIDT, D., B, G.-B. & BREMER, V. 2020. Schätzung der Zahl der HIV-Neuinfektionen und der Gesamtzahl von Menschen mit HIV in Deutschland, Stand Ende 2019. *Epidemiologisches Bulletin*, 48, 3–16.
- 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. & WOJNA, V. E. 2007. Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders. *Neurology*, 69, 1789-99.
- ARENDT, G., HEFTER, H., BUESCHER, L., HILPERATH, F., ELSING, C. & FREUND, H. J. 1992. Improvement of motor performance of HIV-positive patients under AZT therapy. *Neurology*, 42, 891-6.
- ARENDT, G., HEFTER, H., ELSING, C., NEUEN-JAKOB, E., STROHMEYER, G. & FREUND, H. J. 1989. [New electrophysiological findings on the incidence of brain involvement in clinically and neurologically asymptomatic HIV infections]. *EEG EMG Z Elektroenzephalogr Elektromyogr Verwandte Geb*, 20, 280-7.
- ARENDT, G., HEFTER, H., ELSING, C., STROHMEYER, G. & FREUND, H. J. 1990. Motor dysfunction in HIV-infected patients without clinically detectable central-nervous deficit. *J Neurol*, 237, 362-8.
- ARENDT, G., HEFTER, H., HILPERATH, F., VON GIESEN, H. J., STROHMEYER, G. & FREUND, H. J. 1994. Motor analysis predicts progression in HIV-associated brain disease. *J Neurol Sci*, 123, 180-5.
- ARENDT, G. & NOLTING, T. 2008. [Neurological complications of HIV infection]. *Nervenarzt*, 79, 1449-62; 1463.
- ARENDT, G. & NOLTING, T. 2012. [Neuro-AIDS in the cART era]. *Fortschr Neurol Psychiatr*, 80, 450-7.
- ARENDT, G., VON GIESEN, H. J., HEFTER, H. & THEISEN, A. 2001. Therapeutic effects of nucleoside analogues on psychomotor slowing in HIV infection. *Aids*, 15, 493-500.
- BABIKER, A. G., EMERY, S., FATKENHEUER, G., GORDIN, F. M., GRUND, B., LUNDGREN, J. D., NEATON, J. D., PETT, S. L., PHILLIPS, A., TOULLOUMI, G. & VJECHAJ, M. J. 2013. Considerations in the rationale, design and methods of the Strategic Timing of AntiRetroviral Treatment (START) study. *Clin Trials*, 10, S5-S36.

- BARRE-SINOUSI, F., CHERMANN, J. C., REY, F., NUGEYRE, M. T., CHAMARET, S., GRUEST, J., DAUGUET, C., AXLER-BLIN, C., VEZINET-BRUN, F., ROUZIOUX, C., ROZENBAUM, W. & MONTAGNIER, L. 1983. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science*, 220, 868-71.
- BÄUMLER, G. & STROOP, J. R. 1985. *Farbe-Wort-Interferenztest (FWIT) nach J. R. Stroop*, Göttingen u.a., Verlag für Psychologie, Hogrefe
- BHASKARAN, K., MUSSINI, C., ANTINORI, A., WALKER, A. S., DORRUCCI, M., SABIN, C., PHILLIPS, A. & PORTER, K. 2008. Changes in the incidence and predictors of human immunodeficiency virus-associated dementia in the era of highly active antiretroviral therapy. *Annals of Neurology*, 63, 213-221.
- BLEUL, C. C., FARZAN, M., CHOE, H., PAROLIN, C., CLARK-LEWIS, I., SODROSKI, J. & SPRINGER, T. A. 1996. The lymphocyte chemoattractant SDF-1 is a ligand for LESTR/fusin and blocks HIV-1 entry. *Nature*, 382, 829-33.
- BOBARDT, M. D., SALMON, P., WANG, L., ESKO, J. D., GABUZDA, D., FIALA, M., TRONO, D., VAN DER SCHUEREN, B., DAVID, G. & GALLAY, P. A. 2004. Contribution of proteoglycans to human immunodeficiency virus type 1 brain invasion. *J Virol*, 78, 6567-84.
- BONFOCO, E., KRAINIC, D., ANKARCORONA, M., NICOTERA, P. & LIPTON, S. A. 1995. Apoptosis and necrosis: two distinct events induced, respectively, by mild and intense insults with N-methyl-D-aspartate or nitric oxide/superoxide in cortical cell cultures. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 92, 7162-6.
- BOWIE, C. R. & HARVEY, P. D. 2006. Administration and interpretation of the Trail Making Test. *Nat. Protocols*, 1, 2277-2281.
- BRYANT, A. K., ELLIS, R. J., UMLAUF, A., GOUAUX, B., SOONTORNNIYOMKIJ, V., LETENDRE, S. L., ACHIM, C. L., MASLIAH, E., GRANT, I. & MOORE, D. J. 2015. Antiretroviral therapy reduces neurodegeneration in human immunodeficiency virus infection. *AIDS (London, England)*, 29, 323-330.
- BUKRINSKY, M., STANWICK, T., DEMPSEY, M. & STEVENSON, M. 1991. Quiescent T lymphocytes as an inducible virus reservoir in HIV-1 infection. *Science*, 254, 423-427.
- BUKRINSKY, M. I., NOTTET, H. S., SCHMIDTMAYEROVA, H., DUBROVSKY, L., FLANAGAN, C. R., MULLINS, M. E., LIPTON, S. A. & GENDELMAN, H. E. 1995. Regulation of nitric oxide synthase activity in human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1)-infected monocytes: implications for HIV-associated neurological disease. *J Exp Med*, 181, 735-45.
- BUSCH, M. P. & SATTEN, G. A. 1997. Time course of viremia and antibody seroconversion following human immunodeficiency virus exposure. *Am J Med*, 102, 117-24; discussion 125-6.
- BUZON, M. J., SUN, H., LI, C., SHAW, A., SEISS, K., OUYANG, Z., MARTIN-GAYO, E., LENG, J., HENRICH, T. J., LI, J. Z., PEREYRA, F., ZURAKOWSKI, R., WALKER, B. D., ROSENBERG, E. S., YU, X. G. & LICHTERFELD, M. 2014. HIV-1 persistence in CD4+ T cells with stem cell-like properties. *Nat Med*, 20, 139-142.
- CARTER, C. C., ONAFUWA-NUGA, A., MCNAMARA, L. A., RIDDELL, J. T., BIXBY, D., SAVONA, M. R. & COLLINS, K. L. 2010. HIV-1 infects multipotent progenitor cells causing cell death and establishing latent cellular reservoirs. *Nat Med*, 16, 446-51.
- CHAN, D. C., FASS, D., BERGER, J. M. & KIM, P. S. 1997. Core structure of gp41 from the HIV envelope glycoprotein. *Cell*, 89, 263-73.
- CHEN, C. H., MATTHEWS, T. J., MCDANAL, C. B., BOLOGNESI, D. P. & GREENBERG, M. L. 1995. A molecular clasp in the human immunodeficiency virus (HIV) type 1 TM protein determines the anti-HIV activity of gp41 derivatives: implication for viral fusion. *J Virol*, 69, 3771-7.
- CHILDS, E. A., LYLES, R. H., SELNES, O. A., CHEN, B., MILLER, E. N., COHEN, B. A., BECKER, J. T., MELLORS, J. & MCARTHUR, J. C. 1999. Plasma viral load and CD4 lymphocytes predict HIV-associated dementia and sensory neuropathy. *Neurology*, 52, 607-13.
- CHUN, T. W., CARRUTH, L., FINZI, D., SHEN, X., DIGIUSEPPE, J. A., TAYLOR, H., HERMANKOVA, M., CHADWICK, K., MARGOLICK, J., QUINN, T. C., KUO, Y. H., BROOKMEYER, R., ZEIGER,

- M. A., BARDITCH-CROVO, P. & SILICIANO, R. F. 1997. Quantification of latent tissue reservoirs and total body viral load in HIV-1 infection. *Nature*, 387, 183-8.
- CLAVEL, F., GUYADER, M., GUETARD, D., SALLE, M., MONTAGNIER, L. & ALIZON, M. 1986. Molecular cloning and polymorphism of the human immune deficiency virus type 2. *Nature*, 324, 691-695.
- CLUMECK, N., POZNIAK, A., RAFFI, F. & COMMITTEE, E. E. 2008. European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines for the clinical management and treatment of HIV-infected adults. *HIV Med*, 9, 65-71.
- COFFIN, J., HAASE, A., LEVY, J. A., MONTAGNIER, L., OROSZLAN, S., TEICH, N., TEMIN, H., TOYOSHIMA, K., VARMUS, H., VOGT, P. & ET AL. 1986. Human immunodeficiency viruses. *Science*, 232, 697.
- COSENZA, M. A., ZHAO, M. L., SI, Q. S. & LEE, S. C. 2002. Human brain parenchymal microglia express CD14 and CD45 and are productively infected by HIV-1 in HIV-1 encephalitis. *Brain Pathology*, 12, 442-455.
- CROWELL, C. S., HUO, Y., TASSIOPOULOS, K., MALEE, K. M., YOGEV, R., HAZRA, R., RUTSTEIN, R. M., NICHOLS, S. L., SMITH, R. A., WILLIAMS, P. L., OLESKE, J. & MULLER, W. J. 2015. Early viral suppression improves neurocognitive outcomes in HIV-infected children. *Aids*, 29, 295-304.
- 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. & HALE, B. R. 2013. Low prevalence of neurocognitive impairment in early diagnosed and managed HIV-infected persons. *Neurology*, 80, 371-9.
- CUSINI, A., VERNAZZA, P. L., YERLY, S., DECOSTERD, L. A., LEDERGERBER, B., FUX, C. A., ROHRBACH, J., WIDMER, N., HIRSCH, B., GAUDENZ, R., CAVASSINI, M., KLIMKAIT, T., ZENGER, F., GUTMANN, C., OPRAVIL, M. & GUNTARD, H. F. 2013. Higher CNS penetration-effectiveness of long-term combination antiretroviral therapy is associated with better HIV-1 viral suppression in cerebrospinal fluid. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 62, 28-35.
- CYSIQUE, L. A., MARUFF, P. & BREW, B. J. 2004. Prevalence and pattern of neuropsychological impairment in human immunodeficiency virus-infected/acquired immunodeficiency syndrome (HIV/AIDS) patients across pre- and post-highly active antiretroviral therapy eras: a combined study of two cohorts. *J Neurovirol*, 10, 350-7.
- CYSIQUE, L. A., VAIDA, F., LETENDRE, S., GIBSON, S., CHERNER, M., WOODS, S. P., MCCUTCHAN, J. A., HEATON, R. K. & ELLIS, R. J. 2009. Dynamics of cognitive change in impaired HIV-positive patients initiating antiretroviral therapy. *Neurology*, 73, 342-8.
- DAIG. 2020. *Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-1-Infektion* [Online]. Available: <https://daignet.de/site-content/hiv-leitlinien/leitlinien-1/deutsch-oesterreichische-leitlinien-zur-antiretroviralen-therapie-der-hiv-infektion> [Accessed 21.02.2021].
- DALGLEISH, A. G., BEVERLEY, P. C., CLAPHAM, P. R., CRAWFORD, D. H., GREAVES, M. F. & WEISS, R. A. 1984. The CD4 (T4) antigen is an essential component of the receptor for the AIDS retrovirus. *Nature*, 312, 763-7.
- DAVIS, L. E., HJELLE, B. L., MILLER, V. E., PALMER, D. L., LLEWELLYN, A. L., MERLIN, T. L., YOUNG, S. A., MILLS, R. G., WACHSMAN, W. & WILEY, C. A. 1992. Early viral brain invasion in iatrogenic human immunodeficiency virus infection. *Neurology*, 42, 1736-9.
- DENG, H., LIU, R., ELLMEIER, W., CHOE, S., UNUTMAZ, D., BURKHART, M., DI MARZIO, P., MARMON, S., SUTTON, R. E., HILL, C. M., DAVIS, C. B., PEIPER, S. C., SCHALL, T. J., LITTMAN, D. R. & LANDAU, N. R. 1996. Identification of a major co-receptor for primary isolates of HIV-1. *Nature*, 381, 661-6.
- DORE, G. J., MCDONALD, A., LI, Y., KALDOR, J. M. & BREW, B. J. 2003. Marked improvement in survival following AIDS dementia complex in the era of highly active antiretroviral therapy. *Aids*, 17, 1539-45.

Literaturverzeichnis:

- DORR, P., WESTBY, M., DOBBS, S., GRIFFIN, P., IRVINE, B., MACARTNEY, M., MORI, J., RICKETT, G., SMITH-BURCHNELL, C., NAPIER, C., WEBSTER, R., ARMOUR, D., PRICE, D., STAMMEN, B., WOOD, A. & PERROS, M. 2005. Maraviroc (UK-427,857), a potent, orally bioavailable, and selective small-molecule inhibitor of chemokine receptor CCR5 with broad-spectrum anti-human immunodeficiency virus type 1 activity. *Antimicrob Agents Chemother*, 49, 4721-32.
- DRAGIC, T., LITWIN, V., ALLAWAY, G. P., MARTIN, S. R., HUANG, Y., NAGASHIMA, K. A., CAYANAN, C., MADDON, P. J., KOUP, R. A., MOORE, J. P. & PAXTON, W. A. 1996. HIV-1 entry into CD4+ cells is mediated by the chemokine receptor CC-CKR-5. *Nature*, 381, 667-73.
- DRAGIC, T., TRKOLA, A., THOMPSON, D. A., CORMIER, E. G., KAJUMO, F. A., MAXWELL, E., LIN, S. W., YING, W., SMITH, S. O., SAKMAR, T. P. & MOORE, J. P. 2000. A binding pocket for a small molecule inhibitor of HIV-1 entry within the transmembrane helices of CCR5. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 97, 5639-44.
- DREWE, J., GUTMANN, H., FRICKER, G., TOROK, M., BEGLINGER, C. & HUWYLER, J. 1999. HIV protease inhibitor ritonavir: a more potent inhibitor of P-glycoprotein than the cyclosporine analog SDZ PSC 833. *Biochem Pharmacol*, 57, 1147-52.
- DUBAY, J. W., ROBERTS, S. J., BRODY, B. & HUNTER, E. 1992. Mutations in the leucine zipper of the human immunodeficiency virus type 1 transmembrane glycoprotein affect fusion and infectivity. *J Virol*, 66, 4748-56.
- EGGER, M., MAY, M., CHÊNE, G., PHILLIPS, A. N., LEDERGERBER, B., DABIS, F., COSTAGLIOLA, D., MONFORTE, A. D. A., DE WOLF, F., REISS, P., LUNDGREN, J. D., JUSTICE, A. C., STASZEWSKI, S., LEPORT, C., HOGG, R. S., SABIN, C. A., GILL, M. J., SALZBERGER, B. & STERNE, J. A. C. 2002. Prognosis of HIV-1-infected patients starting highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis of prospective studies. *The Lancet*, 360, 119-129.
- EGGERS, C., ARENDT, G., HAHN, K., HUSSTEDT, I. W., MASCHKE, M., NEUEN-JACOB, E., OBERMANN, M., ROSENKRANZ, T., SCHIELKE, E. & STRAUBE, E. 2017. HIV-1-associated neurocognitive disorder: epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *J Neurol*, 264, 1715-1727.
- 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. & GRANT, I. 2011a. CD4 nadir is a predictor of HIV neurocognitive impairment in the era of combination antiretroviral therapy. *AIDS*, 25, 1747-51.
- 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. & GRANT, I. 2011b. CD4 nadir is a predictor of HIV neurocognitive impairment in the era of combination antiretroviral therapy. *AIDS (London, England)*, 25, 10.1097/QAD.0b013e32834a40cd.
- ELLIS, R. J., DEUTSCH, R., HEATON, R. K., MARCOTTE, T. D., MCCUTCHAN, J. A., NELSON, J. A., ABRAMSON, I., THAL, L. J., ATKINSON, J. H., WALLACE, M. R. & GRANT, I. 1997. Neurocognitive impairment is an independent risk factor for death in HIV infection. San Diego HIV Neurobehavioral Research Center Group. *Arch Neurol*, 54, 416-24.
- ELLIS, R. J., MOORE, D. J., CHILDERS, M. E., LETENDRE, S., MCCUTCHAN, J. A., WOLFSON, T., SPECTOR, S. A., HSIA, K., HEATON, R. K. & GRANT, I. 2002. Progression to neuropsychological impairment in human immunodeficiency virus infection predicted by elevated cerebrospinal fluid levels of human immunodeficiency virus RNA. *Arch Neurol*, 59, 923-8.
- ENGELMAN, A., MIZUUCHI, K. & CRAIGIE, R. 1991. HIV-1 DNA integration: mechanism of viral DNA cleavage and DNA strand transfer. *Cell*, 67, 1211-21.
- ESPESETH, A. S., FELOCK, P., WOLFE, A., WITMER, M., GROBLER, J., ANTHONY, N., EGBERTSON, M., MELAMED, J. Y., YOUNG, S., HAMILL, T., COLE, J. L. & HAZUDA, D. J. 2000. HIV-1 integrase inhibitors that compete with the target DNA substrate define a unique strand transfer conformation for integrase. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 97, 11244-9.

Literaturverzeichnis:

- EVERALL, I. P., HEATON, R. K., MARCOTTE, T. D., ELLIS, R. J., MCCUTCHAN, J. A., ATKINSON, J. H., GRANT, I., MALLORY, M. & MASLIAH, E. 1999. Cortical synaptic density is reduced in mild to moderate human immunodeficiency virus neurocognitive disorder. HNRC Group. HIV Neurobehavioral Research Center. *Brain Pathol*, 9, 209-17.
- FAHEY, J. L., TAYLOR, J. M., DETELS, R., HOFMANN, B., MELMED, R., NISHANIAN, P. & GIORGI, J. V. 1990. The prognostic value of cellular and serologic markers in infection with human immunodeficiency virus type 1. *N Engl J Med*, 322, 166-72.
- FENG, Y., BRODER, C. C., KENNEDY, P. E. & BERGER, E. A. 1996. HIV-1 Entry Cofactor: Functional cDNA Cloning of a Seven-Transmembrane, G Protein-Coupled Receptor. *Science*, 272, 872-877.
- FINZI, D., HERMANKOVA, M., PIERSON, T., CARRUTH, L. M., BUCK, C., CHAISSON, R. E., QUINN, T. C., CHADWICK, K., MARGOLICK, J., BROOKMEYER, R., GALLANT, J., MARKOWITZ, M., HO, D. D., RICHMAN, D. D. & SILICIANO, R. F. 1997. Identification of a reservoir for HIV-1 in patients on highly active antiretroviral therapy. *Science*, 278, 1295-300.
- FISCHER-SMITH, T., CROUL, S., ADENIYI, A., RYBICKA, K., MORGELLO, S., KHALILI, K. & RAPPAPORT, J. 2004. Macrophage/microglial accumulation and proliferating cell nuclear antigen expression in the central nervous system in human immunodeficiency virus encephalopathy. *Am J Pathol*, 164, 2089-99.
- FITZSIMMONS, M. E. & COLLINS, J. M. 1997. Selective Biotransformation of the Human Immunodeficiency Virus Protease Inhibitor Saquinavir by Human Small-Intestinal Cytochrome P4503A4: Potential Contribution to High First-Pass Metabolism. *Drug Metabolism and Disposition*, 25, 256-266.
- FOGEL, G. B., LAMERS, S. L., LEVINE, A. J., VALDES-SUEIRAS, M., MCGRATH, M. S., SHAPSHAK, P. & SINGER, E. J. 2015. Factors Related to HIV-Associated Neurocognitive Impairment Differ With Age. *Journal of neurovirology*, 21, 56-65.
- FOLEY, J., ETTENHOFER, M., WRIGHT, M. J., SIDDIQI, I., CHOI, M., THAMES, A. D., MASON, K., CASTELLON, S. & HINKIN, C. H. 2010. Neurocognitive functioning in HIV-1 infection: effects of cerebrovascular risk factors and age. *Clin Neuropsychol*, 24, 265-85.
- GAO, F., BAILES, E., ROBERTSON, D. L., CHEN, Y., RODENBURG, C. M., MICHAEL, S. F., CUMMINS, L. B., ARTHUR, L. O., PEETERS, M., SHAW, G. M., SHARP, P. M. & HAHN, B. H. 1999. Origin of HIV-1 in the chimpanzee *Pan troglodytes troglodytes*. *Nature*, 397, 436-441.
- GAO, F., YUE, L., WHITE, A. T., PAPPAS, P. G., BARCHUE, J., HANSON, A. P., GREENE, B. M., SHARP, P. M., SHAW, G. M. & HAHN, B. H. 1992. Human infection by genetically diverse SIVSM-related HIV-2 in West Africa. *Nature*, 358, 495-499.
- GARCIA-PEREZ, J., RUEDA, P., ALCAMI, J., ROGNAN, D., ARENZANA-SEISDEDOS, F., LAGANE, B. & KELLENBERGER, E. 2011. Allosteric Model of Maraviroc Binding to CC Chemokine Receptor 5 (CCR5). *Journal of Biological Chemistry*, 286, 33409-33421.
- GARCIA DE OLALLA, P., KNOBEL, H., CARMONA, A., GUELAR, A., LOPEZ-COLOMES, J. L. & CAYLA, J. A. 2002. Impact of adherence and highly active antiretroviral therapy on survival in HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 30, 105-10.
- GATTINONI, L., LUGLI, E., JI, Y., POS, Z., PAULO, C. M., QUIGLEY, M. F., ALMEIDA, J. R., GOSTICK, E., YU, Z., CARPENITO, C., WANG, E., DOUEK, D. C., PRICE, D. A., JUNE, C. H., MARINCOLA, F. M., ROEDERER, M. & RESTIFO, N. P. 2011. A human memory T cell subset with stem cell-like properties. *Nat Med*, 17, 1290-7.
- GENIS, P., JETT, M., BERNTON, E. W., BOYLE, T., GELBARD, H. A., DZENKO, K., KEANE, R. W., RESNICK, L., MIZRACHI, Y., VOLSKY, D. J. & ET AL. 1992. Cytokines and arachidonic metabolites produced during human immunodeficiency virus (HIV)-infected macrophage-astroglia interactions: implications for the neuropathogenesis of HIV disease. *J Exp Med*, 176, 1703-18.
- GIULIAN, D., VACA, K. & NOONAN, C. A. 1990. Secretion of neurotoxins by mononuclear phagocytes infected with HIV-1. *Science*, 250, 1593-6.

- GOLDEN, C. J., SWEET, J., HAMMEKE, T., PURISCH, A., GRABER, B. & OSMON, D. 1980. Factor analysis of the Luria-Nebraska Neuropsychological Battery. I. Motor, rhythm, and tactile scales. *Int J Neurosci*, 11, 91-9.
- GONZALEZ-SCARANO, F. & MARTIN-GARCIA, J. 2005. The neuropathogenesis of AIDS. *Nat Rev Immunol*, 5, 69-81.
- GOTTLIEB, M. S., SCHROFF, R., SCHANKER, H. M., WEISMAN, J. D., FAN, P. T., WOLF, R. A. & SAXON, A. 1981. Pneumocystis carinii pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men: evidence of a new acquired cellular immunodeficiency. *N Engl J Med*, 305, 1425-31.
- GROBLER, J. A., STILLMOCK, K., HU, B., WITMER, M., FELOCK, P., ESPESETH, A. S., WOLFE, A., EGBERTSON, M., BOURGEOIS, M., MELAMED, J., WAI, J. S., YOUNG, S., VACCA, J. & HAZUDA, D. J. 2002. Diketo acid inhibitor mechanism and HIV-1 integrase: implications for metal binding in the active site of phosphotransferase enzymes. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 99, 6661-6.
- HAASE, A. T. 1986. Pathogenesis of lentivirus infections. *Nature*, 322, 130-6.
- HAMILTON, M. 1960. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 23, 56-62.
- HAMMER, S. M., KATZENSTEIN, D. A., HUGHES, M. D., GUNDACKER, H., SCHOOLEY, R. T., HAUBRICH, R. H., HENRY, W. K., LEDERMAN, M. M., PHAIR, J. P., NIU, M., HIRSCH, M. S. & MERIGAN, T. 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. AIDS Clinical Trials Group Study 175 Study Team. *N Engl J Med*, 335, 1081-90.
- HAZUDA, D. J., ANTHONY, N. J., GOMEZ, R. P., JOLLY, S. M., WAI, J. S., ZHUANG, L., FISHER, T. E., EMBREY, M., GUARE, J. P., JR., EGBERTSON, M. S., VACCA, J. P., HUFF, J. R., FELOCK, P. J., WITMER, M. V., STILLMOCK, K. A., DANOVICH, R., GROBLER, J., MILLER, M. D., ESPESETH, A. S., JIN, L., CHEN, I. W., LIN, J. H., KASSAHUN, K., ELLIS, J. D., WONG, B. K., XU, W., PEARSON, P. G., SCHLEIF, W. A., CORTESE, R., EMINI, E., SUMMA, V., HOLLOWAY, M. K. & YOUNG, S. D. 2004. A naphthyridine carboxamide provides evidence for discordant resistance between mechanistically identical inhibitors of HIV-1 integrase. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 101, 11233-8.
- HAZUDA, D. J., FELOCK, P., WITMER, M., WOLFE, A., STILLMOCK, K., GROBLER, J. A., ESPESETH, A., GABRYELSKI, L., SCHLEIF, W., BLAU, C. & MILLER, M. D. 2000. Inhibitors of strand transfer that prevent integration and inhibit HIV-1 replication in cells. *Science*, 287, 646-50.
- HE, J., CHEN, Y., FARZAN, M., CHOE, H., OHAGEN, A., GARTNER, S., BUSCIGLIO, J., YANG, X., HOFMANN, W., NEWMAN, W., MACKAY, C. R., SODROSKI, J. & GABUZDA, D. 1997. CCR3 and CCR5 are co-receptors for HIV-1 infection of microglia. *Nature*, 385, 645-9.
- HEATON, R. K., CLIFFORD, D. B., FRANKLIN, D. R., JR., 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. & GRANT, I. 2010. HIV-associated neurocognitive disorders persist in the era of potent antiretroviral therapy: CHARTER Study. *Neurology*, 75, 2087-96.
- HEATON, R. K., MARCOTTE, T. D., MINDT, M. R., SADEK, J., MOORE, D. J., BENTLEY, H., MCCUTCHAN, J. A., REICKS, C. & GRANT, I. 2004. The impact of HIV-associated neuropsychological impairment on everyday functioning. *J Int Neuropsychol Soc*, 10, 317-31.
- HECHT, F. M., BUSCH, M. P., RAWAL, B., WEBB, M., ROSENBERG, E., SWANSON, M., CHESNEY, M., ANDERSON, J., LEVY, J. & KAHN, J. O. 2002. Use of laboratory tests and clinical symptoms for identification of primary HIV infection. *Aids*, 16, 1119-29.
- HEILBRONNER, R. L., SWEET, J. J., ATTIX, D. K., KRULL, K. R., HENRY, G. K. & HART, R. P. 2010. Official position of the American Academy of Clinical Neuropsychology on serial

- neuropsychological assessments: the utility and challenges of repeat test administrations in clinical and forensic contexts. *Clin Neuropsychol*, 24, 1267-78.
- KAHN, J. O. & WALKER, B. D. 1998. Acute human immunodeficiency virus type 1 infection. *N Engl J Med*, 339, 33-9.
- KASSUTTO, S. & ROSENBERG, E. S. 2004. Primary HIV type 1 infection. *Clin Infect Dis*, 38, 1447-53.
- KAUL, M. & LIPTON, S. A. 1999. Chemokines and activated macrophages in HIV gp120-induced neuronal apoptosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 96, 8212-6.
- KILBY, J. M., HOPKINS, S., VENETTA, T. M., DIMASSIMO, B., CLOUD, G. A., LEE, J. Y., ALLDREDGE, L., HUNTER, E., LAMBERT, D., BOLOGNESI, D., MATTHEWS, T., JOHNSON, M. R., NOWAK, M. A., SHAW, G. M. & SAAG, M. S. 1998. Potent suppression of HIV-1 replication in humans by T-20, a peptide inhibitor of gp41-mediated virus entry. *Nat Med*, 4, 1302-7.
- KITAHATA, M. M., GANGE, S. J., ABRAHAM, A. G., MERRIMAN, B., SAAG, M. S., JUSTICE, A. C., HOGG, R. S., DEEKS, S. G., ERON, J. J., BROOKS, J. T., ROURKE, S. B., GILL, M. J., BOSCH, R. J., MARTIN, J. N., KLEIN, M. B., JACOBSON, L. P., RODRIGUEZ, B., STERLING, T. R., KIRK, G. D., NAPRAVNIK, S., RACHLIS, A. R., CALZAVARA, L. M., HORBERG, M. A., SILVERBERG, M. J., GEBO, K. A., GOEDERT, J. J., BENSON, C. A., COLLIER, A. C., VAN ROMPAEY, S. E., CRANE, H. M., MCKAIG, R. G., LAU, B., FREEMAN, A. M. & MOORE, R. D. 2009. Effect of early versus deferred antiretroviral therapy for HIV on survival. *N Engl J Med*, 360, 1815-26.
- KLATZMANN, D., CHAMPAGNE, E., CHAMARET, S., GRUEST, J., GUETARD, D., HERCEND, T., GLUCKMAN, J. C. & MONTAGNIER, L. 1984. T-lymphocyte T4 molecule behaves as the receptor for human retrovirus LAV. *Nature*, 312, 767-8.
- KLIGER, Y. & SHAI, Y. 2000. Inhibition of HIV-1 entry before gp41 folds into its fusion-active conformation. *J Mol Biol*, 295, 163-8.
- KOENIG, S., GENDELMAN, H., ORENSTEIN, J., DAL CANTO, M., PEZESHKPOUR, G., YUNGBLUTH, M., JANOTTA, F., AKSAMIT, A., MARTIN, M. & FAUCI, A. 1986. Detection of AIDS virus in macrophages in brain tissue from AIDS patients with encephalopathy. *Science*, 233, 1089-1093.
- KOHL, N. E., EMINI, E. A., SCHLEIF, W. A., DAVIS, L. J., HEIMBACH, J. C., DIXON, R. A., SCOLNICK, E. M. & SIGAL, I. S. 1988. Active human immunodeficiency virus protease is required for viral infectivity. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 85, 4686-90.
- KRAMER, R. A., SCHABER, M. D., SKALKA, A. M., GANGULY, K., WONG-STAAAL, F. & REDDY, E. P. 1986. HTLV-III gag protein is processed in yeast cells by the virus pol-protease. *Science*, 231, 1580-4.
- KUMAR, G. N., RODRIGUES, A. D., BUKO, A. M. & DENISSEN, J. F. 1996. Cytochrome P450-mediated metabolism of the HIV-1 protease inhibitor ritonavir (ABT-538) in human liver microsomes. *J Pharmacol Exp Ther*, 277, 423-31.
- LAVI, E., STRIZKI, J. M., ULRICH, A. M., ZHANG, W., FU, L., WANG, Q., O'CONNOR, M., HOXIE, J. A. & GONZALEZ-SCARANO, F. 1997. CXCR-4 (Fusin), a co-receptor for the type 1 human immunodeficiency virus (HIV-1), is expressed in the human brain in a variety of cell types, including microglia and neurons. *Am J Pathol*, 151, 1035-42.
- 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. & ELLIS, R. J. 2008. Validation of the CNS Penetration-Effectiveness rank for quantifying antiretroviral penetration into the central nervous system. *Arch Neurol*, 65, 65-70.
- LEVY, J. A., HOFFMAN, A. D., KRAMER, S. M., LANDIS, J. A., SHIMABUKURO, J. M. & OSHIRO, L. S. 1984. Isolation of lymphocytopathic retroviruses from San Francisco patients with AIDS. *Science*, 225, 840-2.
- LIU, N. Q., LOSSINSKY, A. S., POPIK, W., LI, X., GUJULUVA, C., KRIEDERMAN, B., ROBERTS, J., PUSHKARSKY, T., BUKRINSKY, M., WITTE, M., WEINAND, M. & FIALA, M. 2002. Human

- immunodeficiency virus type 1 enters brain microvascular endothelia by macropinocytosis dependent on lipid rafts and the mitogen-activated protein kinase signaling pathway. *J Virol*, 76, 6689-700.
- MA, Q., OKUSANYA, O. O., SMITH, P. F., DICENZO, R., SLISH, J. C., CATANZARO, L. M., FORREST, A. & MORSE, G. D. 2005. Pharmacokinetic drug interactions with non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 1, 473-85.
- MAEDA, K., DAS, D., OGATA-AOKI, H., NAKATA, H., MIYAKAWA, T., TOJO, Y., NORMAN, R., TAKAOKA, Y., DING, J., ARNOLD, G. F., ARNOLD, E. & MITSUYA, H. 2006. Structural and molecular interactions of CCR5 inhibitors with CCR5. *J Biol Chem*, 281, 12688-98.
- MARRA, C. M., ZHAO, Y., CLIFFORD, D. B., LETENDRE, S., EVANS, S., HENRY, K., ELLIS, R. J., RODRIGUEZ, B., COOMBS, R. W., SCHIFITTO, G., MCARTHUR, J. C. & ROBERTSON, K. 2009. Impact of combination antiretroviral therapy on cerebrospinal fluid HIV RNA and neurocognitive performance. *Aids*, 23, 1359-66.
- MASUR, H., MICHELIS, M. A., GREENE, J. B., ONORATO, I., STOUWE, R. A., HOLZMAN, R. S., WORMSER, G., BRETTMAN, L., LANGE, M., MURRAY, H. W. & CUNNINGHAM-RUNDLES, S. 1981. An outbreak of community-acquired *Pneumocystis carinii* pneumonia: initial manifestation of cellular immune dysfunction. *N Engl J Med*, 305, 1431-8.
- MASUR, H., OGNIBENE, F. P., YARCHOAN, R., SHELHAMER, J. H., BAIRD, B. F., TRAVIS, W., SUFFREDINI, A. F., DEYTON, L., KOVACS, J. A., FALLOON, J. & ET AL. 1989. CD4 counts as predictors of opportunistic pneumonias in human immunodeficiency virus (HIV) infection. *Ann Intern Med*, 111, 223-31.
- MCARTHUR, J. C., BREW, B. J. & NATH, A. 2005. Neurological complications of HIV infection. *The Lancet Neurology*, 4, 543-555.
- MCCOMBE, J. A., VIVITHANAPORN, P., GILL, M. J. & POWER, C. 2013. Predictors of symptomatic HIV-associated neurocognitive disorders in universal health care. *HIV Med*, 14, 99-107.
- MCNAMARA, L. A., ONAFUWA-NUGA, A., SEBASTIAN, N. T., RIDDELL, J., BIXBY, D. & COLLINS, K. L. 2013. CD133+ Hematopoietic Progenitor Cells Harbor HIV Genomes in a Subset of Optimally Treated People With Long-Term Viral Suppression. *Journal of Infectious Diseases*, 207, 1807-1816.
- MCQUADE, T. J., TOMASSELLI, A. G., LIU, L., KARACOSTAS, V., MOSS, B., SAWYER, T. K., HEINRIKSON, R. L. & TARPLEY, W. G. 1990. A synthetic HIV-1 protease inhibitor with antiviral activity arrests HIV-like particle maturation. *Science*, 247, 454-6.
- MEEK, T. D., LAMBERT, D. M., DREYER, G. B., CARR, T. J., TOMASZEK, T. A., JR., MOORE, M. L., STRICKLER, J. E., DEBOUCK, C., HYLAND, L. J., MATTHEWS, T. J. & ET AL. 1990. Inhibition of HIV-1 protease in infected T-lymphocytes by synthetic peptide analogues. *Nature*, 343, 90-2.
- MELLORS, J. W., KINGSLEY, L. A., RINALDO, C. R., JR., TODD, J. A., HOO, B. S., KOKKA, R. P. & GUPTA, P. 1995. Quantitation of HIV-1 RNA in plasma predicts outcome after seroconversion. *Ann Intern Med*, 122, 573-9.
- MELLORS, J. W., MUNOZ, A., GIORGI, J. V., MARGOLICK, J. B., TASSONI, C. J., GUPTA, P., KINGSLEY, L. A., TODD, J. A., SAAH, A. J., DETELS, R., PHAIR, J. P. & RINALDO, C. R., JR. 1997. Plasma viral load and CD4+ lymphocytes as prognostic markers of HIV-1 infection. *Ann Intern Med*, 126, 946-54.
- MELLORS, J. W., RINALDO, C. R., JR., GUPTA, P., WHITE, R. M., TODD, J. A. & KINGSLEY, L. A. 1996. Prognosis in HIV-1 infection predicted by the quantity of virus in plasma. *Science*, 272, 1167-70.
- MERLUZZI, V. J., HARGRAVE, K. D., LABADIA, M., GROZINGER, K., SKOOG, M., WU, J. C., SHIH, C. K., ECKNER, K., HATTOX, S., ADAMS, J. & ET AL. 1990. Inhibition of HIV-1 replication by a nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor. *Science*, 250, 1411-3.
- MEUCCI, O., FATATIS, A., SIMEN, A. A., BUSHELL, T. J., GRAY, P. W. & MILLER, R. J. 1998. Chemokines regulate hippocampal neuronal signaling and gp120 neurotoxicity. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 95, 14500-5.

Literaturverzeichnis:

- MITSUYA, H. & BRODER, S. 1986. Inhibition of the in vitro infectivity and cytopathic effect of human T-lymphotrophic virus type III/lymphadenopathy-associated virus (HTLV-III/LAV) by 2',3'-dideoxynucleosides. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 83, 1911-5.
- MODROW, S., FALKE, D., TRUYEN, U. & SCHÄTZL, H. 2010. Viren mit einzelsträngigem RNA-Genom und doppelsträngiger DNA als Zwischenprodukt. *Molekulare Virologie*. Springer Spektrum.
- MOYLE, G. J. & BACK, D. 2001. Principles and practice of HIV-protease inhibitor pharmacoenhancement. *HIV Med*, 2, 105-13.
- NAKAGAWA, F., LODWICK, R. K., SMITH, C. J., SMITH, R., CAMBIANO, V., LUNDGREN, J. D., DELPECH, V. & PHILLIPS, A. N. 2012. Projected life expectancy of people with HIV according to timing of diagnosis. *Aids*, 26, 335-43.
- NATH, A., HAUGHEY, N. J., JONES, M., ANDERSON, C., BELL, J. E. & GEIGER, J. D. 2000. Synergistic neurotoxicity by human immunodeficiency virus proteins Tat and gp120: protection by memantine. *Ann Neurol*, 47, 186-94.
- NAVIA, B. A., CHO, E. S., PETITO, C. K. & PRICE, R. W. 1986. The AIDS dementia complex: II. Neuropathology. *Ann Neurol*, 19, 525-35.
- NAVIA, M. A., FITZGERALD, P. M., MCKEEVER, B. M., LEU, C. T., HEIMBACH, J. C., HERBER, W. K., SIGAL, I. S., DARKE, P. L. & SPRINGER, J. P. 1989. Three-dimensional structure of aspartyl protease from human immunodeficiency virus HIV-1. *Nature*, 337, 615-20.
- O'BRIEN, W. A., HARTIGAN, P. M., MARTIN, D., ESINHART, J., HILL, A., BENOIT, S., RUBIN, M., SIMBERKOFF, M. S. & HAMILTON, J. D. 1996. Changes in Plasma HIV-1 RNA and CD4+ Lymphocyte Counts and the Risk of Progression to AIDS. *New England Journal of Medicine*, 334, 426-431.
- OLSON, D. P., SCADDEN, D. T., D'AQUILA, R. T. & DE PASQUALE, M. P. 2002. The protease inhibitor ritonavir inhibits the functional activity of the multidrug resistance related-protein 1 (MRP-1). *Aids*, 16, 1743-7.
- PALELLA, F. J., JR., DELANEY, K. M., MOORMAN, A. C., LOVELESS, M. O., FUHRER, J., SATTEN, G. A., ASCHMAN, D. J. & HOLMBERG, S. D. 1998. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med*, 338, 853-60.
- PATEL, C. A., MUKHTAR, M. & POMERANTZ, R. J. 2000. Human immunodeficiency virus type 1 Vpr induces apoptosis in human neuronal cells. *J Virol*, 74, 9717-26.
- PELUSO, R., HAASE, A., STOWRING, L., EDWARDS, M. & VENTURA, P. 1985. A Trojan Horse mechanism for the spread of visna virus in monocytes. *Virology*, 147, 231-6.
- PENG, C., HO, B. K., CHANG, T. W. & CHANG, N. T. 1989. Role of human immunodeficiency virus type 1-specific protease in core protein maturation and viral infectivity. *J Virol*, 63, 2550-6.
- PETITO, C. K. & ROBERTS, B. 1995. Evidence of apoptotic cell death in HIV encephalitis. *Am J Pathol*, 146, 1121-30.
- PISCITELLI, S. C., FLEXNER, C., MINOR, J. R., POLIS, M. A. & MASUR, H. 1996. Drug interactions in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis*, 23, 685-93.
- POLK, B. F., FOX, R., BROOKMEYER, R., KANCHANARAKSA, S., KASLOW, R., VISSCHER, B., RINALDO, C. & PHAIR, J. 1987. Predictors of the Acquired Immunodeficiency Syndrome Developing in a Cohort of Seropositive Homosexual Men. *New England Journal of Medicine*, 316, 61-66.
- POVEDA, E., BRIZ, V., QUINONES-MATEU, M. & SORIANO, V. 2006. HIV tropism: diagnostic tools and implications for disease progression and treatment with entry inhibitors. *Aids*, 20, 1359-67.
- RAY, M., LOGAN, R., STERNE, J. A., HERNANDEZ-DIAZ, S., ROBINS, J. M., SABIN, C., BANSI, L., VAN SIGHEM, A., DE WOLF, F., COSTAGLIOLA, D., LANOY, E., BUCHER, H. C., VON WYL, V., ESTEVE, A., CASBONA, J., DEL AMO, J., MORENO, S., JUSTICE, A., GOULET, J., LODI, S., PHILLIPS, A., SENG, R., MEYER, L., PEREZ-HOYOS, S., GARCIA DE OLALLA, P. &

- HERNAN, M. A. 2010. The effect of combined antiretroviral therapy on the overall mortality of HIV-infected individuals. *Aids*, 24, 123-37.
- RESNICK, L., BERGER, J. R., SHAPSHAK, P. & TOURTELLOTT, W. W. 1988. Early penetration of the blood-brain-barrier by HIV. *Neurology*, 38, 9-14.
- ROBERT-KOCH-INSTITUT 2020. HIV im Jahr 2019 in Deutschland: Neuinfektionen und Gesamtkrankheitslast. *Epidemiologisches Bulletin* 2020/ Nr. 48 Robert Koch Institut.
- ROBERT KOCH-INSTITUT 2013. Epidemiologisches Bulletin Nr. 24. Robert-Koch-Institut.
- ROBERTS, N. A., MARTIN, J. A., KINCHINGTON, D., BROADHURST, A. V., CRAIG, J. C., DUNCAN, I. B., GALPIN, S. A., HANDA, B. K., KAY, J., KROHN, A. & ET AL. 1990. Rational design of peptide-based HIV proteinase inhibitors. *Science*, 248, 358-61.
- ROBERTSON, K., LINER, J. & MEEKER, R. B. 2012. Antiretroviral neurotoxicity. *J Neurovirol*, 18, 388-99.
- ROBERTSON, K. R., ROBERTSON, W. T., FORD, S., WATSON, D., FISCUS, S., HARP, A. G. & HALL, C. D. 2004. Highly active antiretroviral therapy improves neurocognitive functioning. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 36, 562-6.
- ROBERTSON, K. R., SMURZYNSKI, M., PARSONS, T. D., WU, K., BOSCH, R. J., WU, J., MCARTHUR, J. C., COLLIER, A. C., EVANS, S. R. & ELLIS, R. J. 2007. The prevalence and incidence of neurocognitive impairment in the HAART era. *Aids*, 21, 1915-21.
- ROBERTSON, K. R., SU, Z., MARGOLIS, D. M., KRAMBRINK, A., HAVLIR, D. V., EVANS, S. & SKIEST, D. J. 2010. Neurocognitive effects of treatment interruption in stable HIV-positive patients in an observational cohort. *Neurology*, 74, 1260-6.
- ROSE, J. D., RHEA, A. M., WEBER, J. & QUINONES-MATEU, M. E. 2009. Current tests to evaluate HIV-1 coreceptor tropism. *Curr Opin HIV AIDS*, 4, 136-42.
- ROTTMAN, J. B., GANLEY, K. P., WILLIAMS, K., WU, L., MACKAY, C. R. & RINGLER, D. J. 1997. Cellular localization of the chemokine receptor CCR5. Correlation to cellular targets of HIV-1 infection. *Am J Pathol*, 151, 1341-51.
- SACKTOR, N., SKOLASKY, R. L., COX, C., SELNES, O., BECKER, J. T., COHEN, B., MARTIN, E., MILLER, E. N. & THE MULTICENTER, A. C. S. 2010. Longitudinal psychomotor speed performance in human immunodeficiency virus-seropositive individuals: impact of age and serostatus. *Journal of Neurovirology*, 16, 335-341.
- SACKTOR, N. C., BACELLAR, H., HOOVER, D. R., NANCE-SPROSON, T. E., SELNES, O. A., MILLER, E. N., DAL PAN, G. J., KLEEBERGER, C., BROWN, A., SAAH, A. & MCARTHUR, J. C. 1996. Psychomotor slowing in HIV infection: a predictor of dementia, AIDS and death. *J Neurovirol*, 2, 404-10.
- SACKTOR, N. C., WONG, M., NAKASUJJA, N., SKOLASKY, R. L., SELNES, O. A., MUSISI, S., ROBERTSON, K., MCARTHUR, J. C., RONALD, A. & KATABIRA, E. 2005. The International HIV Dementia Scale: a new rapid screening test for HIV dementia. *Aids*, 19, 1367-74.
- SCHACKER, T., COLLIER, A. C., HUGHES, J., SHEA, T. & COREY, L. 1996. Clinical and epidemiologic features of primary HIV infection. *Ann Intern Med*, 125, 257-64.
- SCHOENI-AFFOLTER, F., LEDERGERBER, B., RICKENBACH, M., RUDIN, C., GÜNTARD, H. F., TELENTI, A., FURRER, H., YERLY, S. & FRANCIOLI, P. 2010. Cohort Profile: The Swiss HIV Cohort Study. *International Journal of Epidemiology*, 39, 1179-1189.
- SEVIGNY, J. J., ALBERT, S. M., MCDERMOTT, M. P., MCARTHUR, J. C., SACKTOR, N., CONANT, K., SCHIFITTO, G., SELNES, O. A., STERN, Y., MCCLERNON, D. R., PALUMBO, D., KIEBURTZ, K., RIGGS, G., COHEN, B., EPSTEIN, L. G. & MARDER, K. 2004. Evaluation of HIV RNA and markers of immune activation as predictors of HIV-associated dementia. *Neurology*, 63, 2084-90.
- 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. & EPSTEIN, L. G. 2007. An evaluation of neurocognitive status and markers of immune activation as predictors of time to death in advanced HIV infection. *Arch Neurol*, 64, 97-102.

Literaturverzeichnis:

- SHIEH, J. T., ALBRIGHT, A. V., SHARRON, M., GARTNER, S., STRIZKI, J., DOMS, R. W. & GONZALEZ-SCARANO, F. 1998. Chemokine receptor utilization by human immunodeficiency virus type 1 isolates that replicate in microglia. *J Virol*, 72, 4243-9.
- SIEGAL, F. P., LOPEZ, C., HAMMER, G. S., BROWN, A. E., KORNFELD, S. J., GOLD, J., HASSETT, J., HIRSCHMAN, S. Z., CUNNINGHAM-RUNDLES, C., ADELSBERG, B. R. & ET AL. 1981. Severe acquired immunodeficiency in male homosexuals, manifested by chronic perianal ulcerative herpes simplex lesions. *N Engl J Med*, 305, 1439-44.
- SIMIONI, S., CAVASSINI, M., ANNONI, J. M., RIMBAULT ABRAHAM, A., BOURQUIN, I., SCHIFFER, V., CALMY, A., CHAVE, J. P., GIACOBINI, E., HIRSCH, B. & DU PASQUIER, R. A. 2010. Cognitive dysfunction in HIV patients despite long-standing suppression of viremia. *Aids*, 24, 1243-50.
- SPENCE, R. A., KATI, W. M., ANDERSON, K. S. & JOHNSON, K. A. 1995. Mechanism of inhibition of HIV-1 reverse transcriptase by nonnucleoside inhibitors. *Science*, 267, 988-93.
- STERNE, J. A., MAY, M., COSTAGLIOLA, D., DE WOLF, F., PHILLIPS, A. N., HARRIS, R., FUNK, M. J., GESKUS, R. B., GILL, J., DABIS, F., MIRO, J. M., JUSTICE, A. C., LEDERGERBER, B., FATKENHEUER, G., HOGG, R. S., MONFORTE, A. D., SAAG, M., SMITH, C., STASZEWSKI, S., EGGER, M. & COLE, S. R. 2009. Timing of initiation of antiretroviral therapy in AIDS-free HIV-1-infected patients: a collaborative analysis of 18 HIV cohort studies. *Lancet*, 373, 1352-63.
- SWINDELLS, S., EVANS, S., ZACKIN, R., GOLDMAN, M., HAUBRICH, R., FILLER, S. G. & BALFOUR, H. H., JR. 2002. Predictive value of HIV-1 viral load on risk for opportunistic infection. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 30, 154-8.
- TOVAR-Y-ROMO, L. B., BUMPUS, N. N., POMERANTZ, D., AVERY, L. B., SACKTOR, N., MCARTHUR, J. C. & HAUGHEY, N. J. 2012. Dendritic spine injury induced by the 8-hydroxy metabolite of efavirenz. *J Pharmacol Exp Ther*, 343, 696-703.
- TOZZI, V., BALESTRA, P., BELLAGAMBA, R., CORPOLONGO, A., SALVATORI, M. F., VISCO-COMANDINI, U., VLASSI, C., GIULIANELLI, M., GALGANI, S., ANTINORI, A. & NARCISO, P. 2007a. Persistence of neuropsychologic deficits despite long-term highly active antiretroviral therapy in patients with HIV-related neurocognitive impairment: prevalence and risk factors. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 45, 174-82.
- TOZZI, V., BALESTRA, P., BELLAGAMBA, R., CORPOLONGO, A., SALVATORI, M. F., VISCO-COMANDINI, U., VLASSI, C., GIULIANELLI, M., GALGANI, S., ANTINORI, A. & NARCISO, P. 2007b. Persistence of Neuropsychologic Deficits Despite Long-Term Highly Active Antiretroviral Therapy in Patients With HIV-Related Neurocognitive Impairment: Prevalence and Risk Factors. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 45, 174-182.
- TOZZI, V., BALESTRA, P., GALGANI, S., MURRI, R., BELLAGAMBA, R., NARCISO, P., ANTINORI, A., GIULIANELLI, M., TOSI, G., COSTA, M., SAMPAOLES, A., FANTONI, M., NOTO, P., IPPOLITO, G. & WU, A. W. 2003. Neurocognitive performance and quality of life in patients with HIV infection. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 19, 643-52.
- TOZZI, V., BALESTRA, P., SALVATORI, M. F., VLASSI, C., LIUZZI, G., GIANCOLA, M. L., GIULIANELLI, M., NARCISO, P. & ANTINORI, A. 2009. Changes in cognition during antiretroviral therapy: comparison of 2 different ranking systems to measure antiretroviral drug efficacy on HIV-associated neurocognitive disorders. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 52, 56-63.
- TSAMIS, F., GAVRILOV, S., KAJUMO, F., SEIBERT, C., KUHMANN, S., KETAS, T., TRKOLA, A., PALANI, A., CLADER, J. W., TAGAT, J. R., MCCOMBIE, S., BAROUDY, B., MOORE, J. P., SAKMAR, T. P. & DRAGIC, T. 2003. Analysis of the mechanism by which the small-molecule CCR5 antagonists SCH-351125 and SCH-350581 inhibit human immunodeficiency virus type 1 entry. *J Virol*, 77, 5201-8.
- TSOUKAS, C. M. & BERNARD, N. F. 1994. Markers predicting progression of human immunodeficiency virus-related disease. *Clin Microbiol Rev*, 7, 14-28.

- TYOR, W. R., GLASS, J. D., GRIFFIN, J. W., BECKER, P. S., MCARTHUR, J. C., BEZMAN, L. & GRIFFIN, D. E. 1992. Cytokine expression in the brain during the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Neurol*, 31, 349-60.
- UNAIDS 2020. UNAIDS Data 2020 2nd edition Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS).
- VALCOUR, V., CHALERMCHAI, T., SAILASUTA, N., MAROVICH, M., LERDLUM, S., SUTTICHOM, D., SUWANWELA, N. C., JAGODZINSKI, L., MICHAEL, N., SPUDICH, S., VAN GRIENSVEN, F., DE SOUZA, M., KIM, J. & ANANWORANICH, J. 2012. Central nervous system viral invasion and inflammation during acute HIV infection. *J Infect Dis*, 206, 275-82.
- VALCOUR, V., SHIKUMA, C., SHIRAMIZU, B., WATTERS, M., POFF, P., SELNES, O., HOLCK, P., GROVE, J. & SACKTOR, N. 2004. Higher frequency of dementia in older HIV-1 individuals: The Hawaii Aging with HIV-1 Cohort. *Neurology*, 63, 822-827.
- VALCOUR, V. G., SHIKUMA, C. M., SHIRAMIZU, B. T., WILLIAMS, A. E., WATTERS, M. R., POFF, P. W., GROVE, J. S., SELNES, O. A. & SACKTOR, N. C. 2005. Diabetes, insulin resistance, and dementia among HIV-1-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 38, 31-6.
- VIVITHANAPORN, P., HEO, G., GAMBLE, J., KRENTZ, H. B., HOKE, A., GILL, M. J. & POWER, C. 2010. Neurologic disease burden in treated HIV/AIDS predicts survival: a population-based study. *Neurology*, 75, 1150-8.
- VON GIESEN, H. J., HASLINGER, B. A., ROHE, S., KOLLER, H. & ARENDT, G. 2005. HIV Dementia Scale and psychomotor slowing--the best methods in screening for neuro-AIDS. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 17, 185-91.
- VON GIESEN, H. J., KOLLER, H., THEISEN, A. & ARENDT, G. 2002. Therapeutic effects of nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors on the central nervous system in HIV-1-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 29, 363-7.
- WESSELINGH, S. L., POWER, C., GLASS, J. D., TYOR, W. R., MCARTHUR, J. C., FARBER, J. M., GRIFFIN, J. W. & GRIFFIN, D. E. 1993. Intracerebral cytokine messenger RNA expression in acquired immunodeficiency syndrome dementia. *Ann Neurol*, 33, 576-82.
- WILD, C., DUBAY, J. W., GREENWELL, T., BAIRD, T., JR., OAS, T. G., MCDANAL, C., HUNTER, E. & MATTHEWS, T. 1994a. Propensity for a leucine zipper-like domain of human immunodeficiency virus type 1 gp41 to form oligomers correlates with a role in virus-induced fusion rather than assembly of the glycoprotein complex. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 91, 12676-80.
- WILD, C., GREENWELL, T. & MATTHEWS, T. 1993. A synthetic peptide from HIV-1 gp41 is a potent inhibitor of virus-mediated cell-cell fusion. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 9, 1051-3.
- WILD, C., GREENWELL, T., SHUGARS, D., RIMSKY-CLARKE, L. & MATTHEWS, T. 1995. The inhibitory activity of an HIV type 1 peptide correlates with its ability to interact with a leucine zipper structure. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 11, 323-5.
- WILD, C. T., SHUGARS, D. C., GREENWELL, T. K., MCDANAL, C. B. & MATTHEWS, T. J. 1994b. Peptides corresponding to a predictive alpha-helical domain of human immunodeficiency virus type 1 gp41 are potent inhibitors of virus infection. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 91, 9770-4.
- WILEY, C. A., MASLIAH, E., MOREY, M., LEMERE, C., DETERESA, R., GRAFE, M., HANSEN, L. & TERRY, R. 1991. Neocortical damage during HIV infection. *Ann Neurol*, 29, 651-7.
- WILEY, C. A., SCHRIER, R. D., NELSON, J. A., LAMPERT, P. W. & OLDSTONE, M. B. 1986. Cellular localization of human immunodeficiency virus infection within the brains of acquired immune deficiency syndrome patients. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 83, 7089-93.
- WOOD, E., HOGG, R. S., YIP, B., HARRIGAN, P. R., O'SHAUGHNESSY, M. V. & MONTANER, J. S. 2003. Effect of medication adherence on survival of HIV-infected adults who start highly active antiretroviral therapy when the CD4+ cell count is 0.200 to 0.350 x 10⁹ cells/L. *Ann Intern Med*, 139, 810-6.
- WRIGHT, E. J., GRUND, B., ROBERTSON, K., BREW, B. J., ROEDIGER, M., BAIN, M. P., DRUMMOND, F., VJECHA, M. J., HOY, J., MILLER, C., PENALVA DE OLIVEIRA, A. C.,

Literaturverzeichnis:

- PUMPRADIT, W., SHLAY, J. C., EL-SADR, W. & PRICE, R. W. 2010. Cardiovascular risk factors associated with lower baseline cognitive performance in HIV-positive persons. *Neurology*, 75, 864-73.
- WU, L., GERARD, N. P., WYATT, R., CHOE, H., PAROLIN, C., RUFFING, N., BORSETTI, A., CARDOSO, A. A., DESJARDIN, E., NEWMAN, W., GERARD, C. & SODROSKI, J. 1996. CD4-induced interaction of primary HIV-1 gp120 glycoproteins with the chemokine receptor CCR-5. *Nature*, 384, 179-83.