

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

**Der Einfluss häufiger Therapiewechsel
auf die kognitive Leistungsfähigkeit
HIV-positiver Patienten in der cART-Ära**

Dissertation

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

vorgelegt von

Niki Kuzmicic

2022

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

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachterin: Prof. Dr. med. Gabriele Arendt

Zweitgutachterin: PD Dr. med. Eva Neuen-Jacob

Zusammenfassung

Trotz wirksamer Therapiemöglichkeiten der systemischen HIV-Infektion stellen die HIV-assoziierten neurokognitiven Störungen (HAND) weiterhin ein klinisches Problem dar, das mit teils schweren Alltagsbeeinträchtigungen der Patienten einhergeht. Dabei ist auch in der modernen cART-Ära (combined antiretroviral therapy) häufig eine Umstellung der Therapie erforderlich. Gründe hierfür sind hauptsächlich Medikamentennebenwirkungen, virologisches Versagen oder der Arztwunsch, Patienten mit den jeweils „modernsten“ Medikamenten zu versorgen. Die vorliegende Studie prüft, ob sich häufige Medikamentenumstellungen negativ auf das zentrale Nervensystem (ZNS) HIV-infizierter Patienten auswirken.

In einer retrospektiven Analyse wurden zwischen 2005 und 2017 gemäß den Frascati-Kriterien neuropsychologische und motorische Testergebnisse von 1301 Patienten (Gruppe A) mit einem oder zwei Therapiewechseln denen von 508 Patienten (Gruppe B) mit 3 und mehr Medikationsänderungen gegenübergestellt. Die Untersuchungen wurden spätestens 6 Monate nach einem Medikamentenwechsel durchgeführt. Die neuropsychologischen Tests beinhalteten Verbaltests, Testung der Informationsverarbeitung sowie Exekutivtests. Zur Testung der feinmotorischen Fähigkeiten wird eine motorische Testbatterie verwendet. So wurden über 8500 Einzeluntersuchungen ausgewertet.

Die Patienten der Gruppe B wiesen in allen Tests signifikant schlechtere Ergebnisse auf als die Patienten der Gruppe A. Besonders deutlich wurde dieser Unterschied bei den motorischen Messungen. Diese Tendenz wurde noch durch den Zeitfaktor beeinflusst. Je früher häufige Therapiewechsel erfolgten, desto schlechter waren die neurokognitiven Testresultate im Vergleich zur Gruppe A. So sollten Therapiewechsel bei HIV-infizierten Patienten im Hinblick auf die Auswirkungen auf das zentrale Nervensystem nur bei absoluter Notwendigkeit durchgeführt werden. Zudem ist in der Frühphase der Infektion sorgfältige Differentialdiagnostik erforderlich, um die optimale Therapie zu finden und die Wechselrate der Medikamente möglichst niedrig zu halten.

Abstract

Despite effective treatment options for systemic HIV-infection, HIV-associated neurocognitive disorders (HAND) continue to be a clinical problem which can be associated with severe impairment of patients' daily living. Even in the modern cART era (combined antiretroviral therapy) treatment changes often cannot be avoided. Reasons are mainly drug side effects, virological failure or the physician's intention to apply the newest antiretroviral drugs. This study intends to examine whether frequent drug switches have a negative effect on the central nervous system (CNS) of HIV-infected patients.

In a retrospective analysis neuropsychological and motor test results of 1301 patients (group A) with one or two therapy changes were compared to those of 508 patients (group B) with 3 or more medication changes between 2005 and 2017 according to the Frascati criteria (diagnostic nomenclature). Assessments were performed not later than 6 months after a medication change. Neuropsychological testing included testing of verbal fluency, information processing speed and executive skills. A motor test battery was used to test fine motor skills.

Patients of group B showed significantly worse results in all tests than the patients of group A. This difference was particularly evident in motor tests. This tendency was further influenced by the time factor. The earlier frequent therapy changes occurred, the worse neurocognitive test results were compared to group A.

Regarding the effects on the central nervous system treatment changes in HIV-infected patients should only be done when absolutely necessary. In addition careful differential diagnosis is required in the early phase of infection to find the optimal therapy and to keep the rate of drug changes as low as possible.

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AIDS	<i>Acquired immune deficiency syndrome</i>
ANI	<i>HIV-associated asymptomatic neurocognitive impairment</i>
AZT	Azidothymidin
cART	<i>Combined antiretroviral therapy</i>
CCR5	C-C-Motiv-Chemokin-Rezeptor 5
CD4⁺	<i>Cluster of differentiation 4 positive</i>
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
CT	Kontraktionszeit
CXCR4	CXC-Motiv-Chemokin-Rezeptor 4
CYP	Cytochrom
DAIG	Deutsche AIDS Gesellschaft e. V.
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DST	<i>Digit Symbol Test</i>
env	<i>Envelope</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FWIT	Farbe-Wort-Interferenztest
gag	<i>Group-specific antigen</i>
gp	Glykoprotein
GPT	<i>Grooved Pegboard Test</i>
GRID	<i>Gay related immune deficiency</i>
HAART	<i>Highly active antiretroviral therapy</i>
HAD	<i>HIV-associated dementia</i>
HAND	<i>HIV-associated neurocognitive disorders</i>
HAWIE	Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene
HIV	<i>Human immunodeficiency virus</i>
HLA	<i>Human leukocyte antigen</i>
HTLV	<i>Human T-lymphotropic virus</i>
INI	Integraseinhibitor
IQ	Intelligenzquotient
LTR	<i>Long terminal repeat</i>
MND	<i>HIV-associated mild neurocognitive disorder</i>
MRAM	<i>Most rapid alternating movement</i>
MRC	<i>Most rapid contractions</i>

MWT	Mehrfachwahl-Wortschatz-Test
NNRTI	Nicht-nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor
NRTI	Nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor
p	Protein
PI	Proteaseinhibitor
pol	<i>Polymerase</i>
PR	Prozentrang
RKI	Robert Koch-Institut
RNA	Ribonukleinsäure
RT	Reaktionszeit
RWT	Regensburger Wortflüssigkeitstest
SD	Standardabweichung
SPM	<i>Standard Progressive Matrices</i>
Tat	<i>Transactivator</i>
TMT	<i>Trail Making Test</i>
TNF	Tumornekrosefaktor
WHO	Weltgesundheitsorganisation
ZNS	Zentrales Nervensystem
RT-PCR	Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion

Maßeinheiten

μl	Mikroliter
%	Prozent
Hz	Hertz
kHz	Kilohertz
ml	Milliliter
ms	Millisekunden
nm	Nanometer

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Das HI-Virus.....	1
1.1.1 Geschichte des Virus.....	1
1.1.2 Epidemiologie.....	2
1.1.3 Aufbau und Replikationszyklus.....	2
1.1.4 Krankheitsverlauf und Klassifikation.....	5
1.2 Therapie der HIV-Infektion	7
1.2.1 Prinzipien der Therapie.....	7
1.2.2 Geschichte der antiretroviralen Therapie	7
1.2.3 Substanzklassen.....	8
1.2.4 Therapiestrategien	11
1.3 Neurologische Manifestation der HIV-Infektion	13
1.3.1 Neurotoxizität des Virus.....	13
1.3.2 HIV-1-assoziierte neurokognitive Störungen	14
1.4 Fragestellung der vorliegenden Dissertation	15
2. Patienten und Methoden	17
2.1 Patientenkollektiv	17
2.2 Neurokognitive Parameter.....	19
2.2.1 Neuropsychologische Tests	22
2.2.2 Motorische Messungen.....	25
2.3 Immunologische und virologische Parameter.....	26
2.4 Angaben zur Statistik	26
2.5 Ethikvotum	27

3. Ergebnisse	28
3.1 Einfluss von Therapiewechseln auf neurokognitive Parameter	28
3.2 Zusammenhang von Therapiewechseln und Erkrankungsdauer.....	36
3.3 Einfluss weiterer Faktoren auf neurokognitive Parameter	40
3.4 Zusammenfassung der Ergebnisse.....	44
4. Diskussion.....	45
4.1 Bewertung des Patientenkollektivs und der Methoden.....	45
4.1.1 Aussagekraft der Studienkohorte	45
4.1.2 Zuverlässigkeit der neurokognitiven Testbatterie	47
4.2 Kritische Beurteilung der Testergebnisse.....	50
4.3 Limitationen dieser Studie	52
4.4 Schlussfolgerung und Ausblick.....	53
5. Literaturverzeichnis.....	56

1. Einleitung

1.1 Das HI-Virus

1.1.1 Geschichte des Virus

Im Jahr 1980 gelang es erstmals, ein Menschen-pathogenes Retrovirus zu isolieren, welches in einem kutanen T-Zell-Lymphom entdeckt wurde und den Namen „*human T-lymphotropic virus type I*“ (HTLV-I) erhielt (Gallo, 2005). Es konnte nachgewiesen werden, dass das Virus ursächlich für die T-Zell-Leukämie des Erwachsenen war. Dieser Entdeckung folgte die Isolierung eines zweiten menschlichen Retrovirus aus einem Patienten, der an einer Haarzell-Leukämie erkrankt war, und wurde HTLV-II genannt (Kalyanaraman et al., 1982).

Zu Anfang wurde HTLV-I als Ursache einer bisher noch nicht beschriebenen Immunschwäche angenommen, die in einer Gruppe homosexueller Männer beobachtet wurde, bei denen es zur Häufung seltener Infektionen wie der *Pneumocystis jirovecii* (früher als *Pneumocystis carinii* bezeichnet) verursachten Lungenentzündung und *Candida*-Infektionen der Mundschleimhaut gekommen war (Gottlieb et al., 1981). Somit wurde zunächst von „*gay related immune deficiency*“ (GRID) gesprochen. Diese Bezeichnung wurde jedoch bald aufgrund neuerer epidemiologischer Erkenntnisse verworfen. Die CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*) beobachtete oben genannte Infektionen auch bei Hämophilie-Patienten und solchen mit intravenösem Drogenabusus (Marx, 1982). Daraufhin wurde der Name GRID durch den Begriff AIDS (*acquired immunodeficiency syndrome*) ersetzt (Kher, 2003).

Kurz darauf zeigte sich, dass nicht, wie zu Beginn vermutet, HTLV-I Ursache dieser Immunschwäche war, sondern ein bis zu diesem Zeitpunkt unbekanntes Virus. Die Arbeitsgruppe um Luc Montagnier isolierte aus einem Patienten mit Symptomen, die man AIDS zugeordnet hatte, erfolgreich ein drittes Retrovirus, welches mit den beiden anderen verwandt war, sich allerdings in einigen Punkten unterschied (Barré-Sinoussi et al., 1983) und bald darauf als „*human immunodeficiency virus 1*“ (HIV-1) bekannt wurde. Einige Jahre später wurde bei zwei westafrikanischen Patienten ein weiteres HI-Virus entdeckt, das „*human immunodeficiency virus 2*“ (HIV-2) (Clavel et al., 1986). Zwei Jahrzehnte später wurden im Jahr 2008 Luc Montagnier und Françoise Barré-Sinoussi für die Entdeckung des HI-Virus-1 mit dem Nobelpreis für Medizin ausgezeichnet.

1.1.2 Epidemiologie

Laut einer Schätzung der Weltgesundheitsorganisation WHO lebten zum Jahresende 2017 weltweit 36,9 Millionen Menschen mit einer HIV-Infektion, wobei 1,8 Millionen Neuinfektionen pro Jahr zu verzeichnen waren (WHO, abgerufen im Januar 2019). Im besagten Jahr verstarben schätzungsweise 940.000 Menschen an AIDS und seinen Folgen. Für Deutschland meldete das Robert Koch-Institut (RKI) für das gleiche Jahr bei einer Gesamtzahl von 86.100 HIV-infizierten Personen etwa 2.700 Neuinfektionen und 450 Todesfälle (RKI, abgerufen im Januar 2019). Bei dem Großteil dieser in Deutschland lebenden infizierten Personen handelt es sich mit einer geschätzten Zahl von 69.100 Personen um Männer. Die meisten Infektionen kamen durch sexuellen Kontakt zu Stande, dabei schätzt das RKI 53.000 Infizierte, die durch Sex unter Männern erkrankt waren. Lediglich 11.000 Personen erkrankten durch heterosexuelle Kontakte.

1.1.3 Aufbau und Replikationszyklus

Das HI-Virus zählt zur Gattung der Lentiviren und gehört damit zur Familie der Retroviren, die über virushaltige Körperflüssigkeiten wie z.B. Blut oder Sperma übertragen werden. Die häufigsten Übertragungswege sind somit ungeschützter Geschlechtsverkehr oder unter intravenös drogenabhängigen Personen das gemeinsame Nutzen von Spritzen. Auch eine Mutter-Kind-Übertragung ist sowohl prä-, peri- als auch postnatal möglich, wobei letzteres durch Stillen erfolgt (Hoffmann & Rockstroh, 2014).

Wie bereits in Kapitel 1.1.1 „Geschichte des Virus“ erwähnt, werden zwei Virus-Typen unterschieden, die sich morphologisch ähneln, aber in der Organisation ihrer regulatorischen Gene und dem Proteingewicht unterscheiden. Während HIV-1 vor allem in Europa und Amerika vorkommt und den Großteil aller weltweiten HIV-Infektionen ausmacht, ist HIV-2 in Westafrika endemisch und für weniger als ein Prozent der Infektionen verantwortlich (Hoffmann & Rockstroh, 2014).

Das HI-Virus Typ 1 ist von einer Lipoproteinhülle begrenzt, in der Ädhäsionsproteine, Wirtszellproteine, wie HLA-Moleküle der Klasse I und II, sowie mehrere 10 nm große env-Glykoproteinkomplexe eingearbeitet sind. Letztere bestehen aus zwei Anteilen: einem externen Glykoprotein gp120 und einem trans-

membranösen Glykoprotein gp41 (Zhu et al., 2006). An der Innenseite wird die Hülle durch das Matrixprotein p17 ausgekleidet. Weiterhin umgeben im Inneren mehrere zylindrisch-erscheinende Kapsid-Antigene p24, die auch unter dem Namen „*core antigen*“ bekannt sind, zwei einzelsträngige Kopien der HIV-RNA. Gebunden an die Virus-RNA sind das Nukleoprotein p7-gag und das Enzym Reverse Transkriptase p66, eines von drei der für die Virusreplikation essentiellen Enzyme. Hierzu zählen neben der Reversen Transkriptase die Integrase p32 und die Protease p11 (Hoffmann & Rockstroh, 2014).

Das Genom des HI-Virus setzt sich in erster Linie aus drei Genen zusammen: env, gag und pol. Die Glykoproteinkomplexe der Virushülle werden genau wie die Nukleokapside durch die Gene env und gag kodiert, das pol-Gen exprimiert das Enzym Reverse Transkriptase. So lautet die Genom-Sequenz wie folgt: 5'LTR-gag-pol-env-LTR3'. Entscheidend bei der Integration sind die beiden LTR-Regionen (*long terminal repeat*), die eine dauerhafte Einbringung in die DNA der Wirtszelle ermöglichen. Neben den drei erwähnten Genen enthält das Virus noch vier akzessorische und zwei regulatorische Gene, die Proteine kodieren, welche für die Steuerung der Replikation verantwortlich sind (Hoffmann & Rockstroh, 2014).

Abbildung 1 zeigt eine schematische Darstellung des Aufbaus eines HIV-Virions.

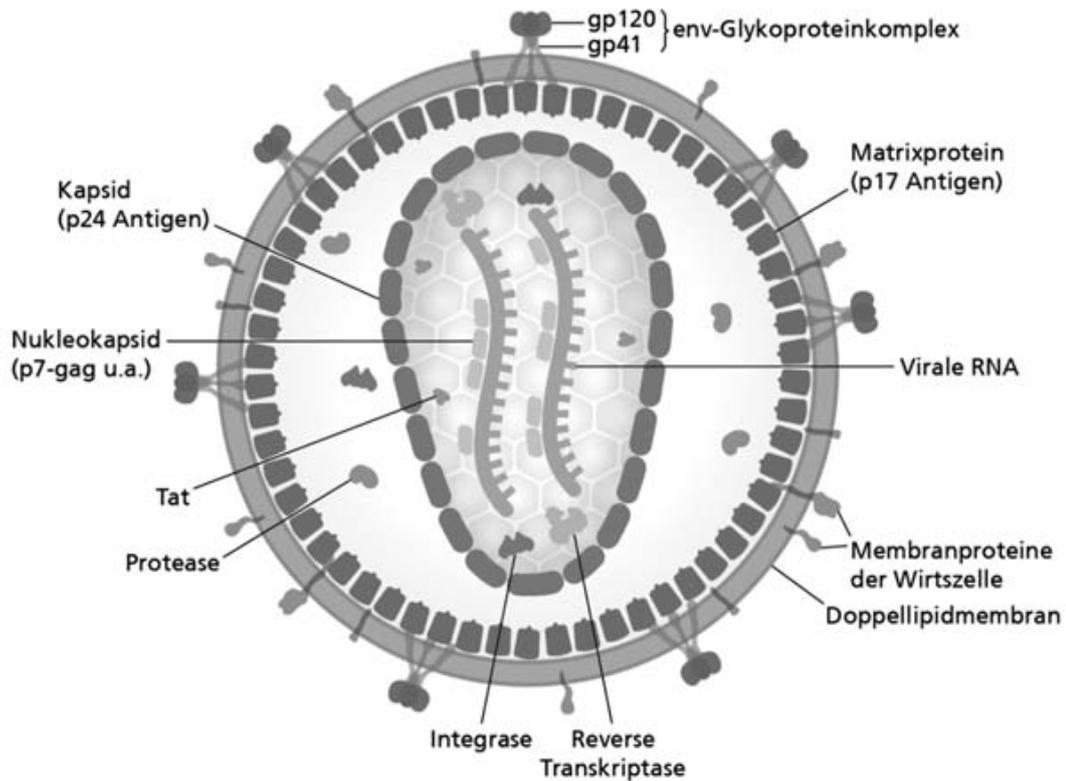


Abb. 1: **Aufbau eines HIV-Virions** (adaptiert nach Hoffmann & Rockstroh, 2014, die Abbildung wurde freundlicherweise zur Verfügung gestellt von Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Hoffmann, Medizin Fokus Verlag, Hamburg)
gp = Glykoprotein, p = Protein

Das HI-Virus ist in der Lage, CD4⁺-Zellen zu befallen, wie T-Lymphozyten, Makrophagen, Monozyten, eosinophile Granulozyten, dendritische Zellen und Mikrogliazellen des ZNS. Die Bindung an den erwähnten Rezeptor gelingt dem Virus durch das Glykoprotein gp120, dem äußeren Anteil des env-Komplexes, welcher danach eine Konformationsänderung erfährt. Diese Veränderung ermöglicht dem Glykoprotein über einen bestimmten Bereich, die V3-Schleife, an Korezeptoren zu binden, die sich neben den CD4⁺-Rezeptoren ebenfalls auf der Oberfläche der Wirtszelle befinden. Es handelt sich hierbei um Chemokin-Rezeptoren. Im Wesentlichen sind der CCR5- und der CXCR4-Korezeptor relevant und, abhängig von dem jeweiligen Korezeptor, der benutzt wird, wird zwischen R5- und X4-tropen Viren differenziert. Im nächsten Schritt erfährt nun auch der transmembranöse Anteil des env-Glykoproteinkomplexes gp41 eine Konformationsänderung, die zur Membranverschmelzung und dem eigentlichen Eindringen des Virus in die Zelle führt. Dieser Schritt wird „*uncoating*“ genannt (Hoffmann & Rockstroh, 2014).

Nach Umwandlung der Virus-RNA in provirale DNA mittels der Reversen Transkriptase erfolgt die Einschleusung des Virus durch das Enzym Integrase in die Zell-DNA. Anschließend beginnt die Transkription der Gene, die durch Faktoren reguliert wird. Bindungsstelle dieser Faktoren sind o.g. LTR-Regionen. Es entstehen virale Vorläuferproteine, welche durch das Protease-Enzym zunächst noch gespalten werden müssen. Dabei werden die späteren Membranproteine gp120 und gp41 aus einem Präkursorprotein gp160, die Proteine des gag-Gens in p24, p17, p9 und p7, separiert (Hoffmann & Rockstroh, 2014). Die Arbeitsgruppe um Nancy E. Kohl entdeckte 1988, dass gerade diese Auftrennung der gag-Proteine entscheidend für die Infektiosität des Virus ist (Kohl et al., 1988).

Die Virusreplikation ist ausgesprochen anfällig für Fehler, wodurch die Rate der genetischen Mutationen und die damit verbundene Virusvariabilität erhöht ist. In einem letzten Schritt sammeln sich die einzelnen Bestandteile und die fertigen Virionen werden abgeschnürt, was „*budding*“ genannt wird (Hoffmann & Rockstroh, 2014).

1.1.4 Krankheitsverlauf und Klassifikation

Kommt es zu einer HIV-Erstinfektion durchläuft der Betroffene mehrere Krankheitsphasen, wobei die Inkubationszeit variabel ist. Es folgt eine ca. sieben bis zehn Tage lange akute Phase mit unspezifischen Symptomen, wie z.B. Fieber, Lymphadenopathie, Exantheme oder Myalgien (Herold, 2014). Aufgrund der ähnlichen Symptome wird diese auch als Mononukleose-ähnlich beschrieben (Vanhems et al., 1997). Anschließend verläuft die Infektion asymptomatisch, was einige Jahre dauern kann und die Diagnose erschwert. Innerhalb dieser Phase wird das Immunsystem zunehmend geschwächt und es resultieren bei unbehandelter Infektion eine Reihe sog. „pre-AIDS-Infektionen“, bevor schließlich das Vollbild „AIDS“ erreicht wird. Bis dahin können mehr als zehn Jahre nach der Erstinfektion vergehen. Die Infektiosität ist in diesem Stadium und in den ersten Wochen der Infektion am höchsten (Herold, 2014).

Die CDC entwickelte 1993 eine internationale Klassifikation der systemischen HIV-Infektion, die CDC-Klassifikation, die zwei Parameter berücksichtigt, nämlich die Anzahl der CD4⁺-Lymphozyten (Kategorie 1, 2 und 3) sowie das klinische Erscheinungsbild (Kategorie A, B und C) und die betroffenen Personen in

insgesamt neun Stadien einteilt. Bei der Kategorie A handelt es sich um Patienten mit akuter HIV-Erkrankung, asymptomatische Patienten zu Beginn der Latenzphase und solche mit einem Lymphadenopathie-Syndrom. Die Kategorie B beinhaltet die „Nicht-AIDS-definierenden Erkrankungen“. Dazu zählen Symptome oder Erkrankungen, die in direktem Zusammenhang mit der HIV-Infektion und so entstandenen Immunschwäche stehen, allerdings noch nicht der Kategorie C, dem Vollbild „AIDS“, zugeordnet werden. Im Stadium B treten vor allem chronische Durchfälle, chronische subferile Temperaturen, Mundsoor, orale Haarleukoplakie, Herpes zoster und HIV-assoziierte periphere Neuropathien auf. Die Kategorie C umfasst die „AIDS-definierenden Erkrankungen“, wie z.B. die Pneumocystis-jiroveci-Pneumonie, das *Wasting*-Syndrom, die HIV-Enzephalopathie, die zerebrale Toxoplasmose, die Kryptokokkus-Meningoenzephalitis und AIDS-definierende Malignome wie z.B. das Kaposi-Sarkom oder Non-Hodgkin-Lymphome (Herold, 2014).

Eine Einteilung in die drei numerischen Kategorien erlaubt die CD4⁺-Zellzahl: Kategorie 1 entspricht einer Zellzahl über 500/μl, Kategorie 2 200 bis 500 Zellen/μl und Kategorie 3 weniger als 200 Zellen/μl Plasma (Herold, 2014). Daraus ergibt sich folgende in Tabelle 1 dargestellte Klassifikation:

CD4 ⁺ -Lymphozyten	Kategorie A	Kategorie B	Kategorie C
> 500 Zellen/μl	A1	B1	C1
200-500 Zellen/μl	A2	B2	C2
< 200 Zellen/μl	A3	B3	C3

Tabelle 1: **Die CDC-Klassifikation der HIV-Infektion** (modifiziert nach Herold, 2014)

/μl = pro Mikroliter; die Kategorien A bis C beschreiben klinische Erscheinungsbilder: Kategorie A = akute, asymptomatische HIV-Erkrankung oder Lymphadenopathie-Syndrom, Kategorie B = Nicht-AIDS-definierenden Erkrankungen, Kategorie C = AIDS-definierenden Erkrankungen

Ein Parameter, der in diesem Klassifikationssystem nicht vertreten ist, aber von der Deutschen AIDS-Gesellschaft (DAIG) in den aktuellen Deutsch-Österreichischen Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion vom November 2017 als weiterer Indikator für einen Therapiebeginn verwendet wird, ist die Viruslast (DAIG, abgerufen im Januar 2019). Diese Leitlinien empfehlen neben der CD4⁺-T-Helferzahl die Viruslast (als HIV-1-RNA-Kopien/ml Plasma) zur Beurteilung des Therapieerfolgs als Verlaufparameter zu bestimmen.

1.2 Therapie der HIV-Infektion

1.2.1 Prinzipien der Therapie

Der Aufbau und Replikationszyklus des Virus macht medikamentöse Interventionen möglich. Einen ersten Ansatzpunkt stellen die drei Schlüsselenzyme der Virusreplikation dar. Es wird somit zwischen Proteaseinhibitoren (PI), Integraseinhibitoren (INI) und den Hemmern der Reversen Transkriptase unterschieden. Letztere unterteilen sich in nukleosidische (NRTI) und nicht-nukleosidische Reverse Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI). Auch das Eindringen des Virus in die Wirtszelle kann blockiert werden. *Attachment*-Inhibitoren verhindern die Bindung des Glykoproteins gp120 an dem CD4⁺-Rezeptor der Zelle, Korezeptorantagonisten hemmen die Bindung des CCR5- bzw. CXCR4-Rezeptors an der V3-Schleife des gp120. Je nachdem, welcher Rezeptor vorliegt, können CCR5- oder CXCR4-Antagonisten verwendet werden. Weiterhin werden zu dieser Gruppe, die unter *Entry*-Inhibitoren zusammengefasst werden, auch Fusionsinhibitoren gerechnet (Aktories et al., 2009).

1.2.2 Geschichte der antiretroviralen Therapie

Ein erster Behandlungsversuch der HIV-Infektion erfolgte im Jahr 1987. Am 20. März des genannten Jahres genehmigte die FDA (*Food and Drug Administration*) trotz unsicherer Studienlage die Monotherapie mit Azidothymidin (AZT), einem NRTI (Kolata, 1987). Die Therapiekosten beliefen sich jährlich zwischen 8.000 und 10.000 US-Dollar pro Patient. Erste in vitro Versuche mit positiven Ergebnissen wurden bereits ein Jahr zuvor publiziert (Nakashima et al., 1986). Die japanische Arbeitsgruppe belegte, wie effektiv AZT die Reverse Transkriptase des Virus und damit dessen Replikation hemmt. Schnell zeigte sich allerdings, dass die Erfolge nicht so vielversprechend waren wie erhofft, und die AZT-Gabe zudem mit schweren Nebenwirkungen verbunden war, sodass über eine Dosisreduktion nachgedacht wurde. Es konnte nachgewiesen werden, dass eine Verringerung der täglichen Standarddosis nicht nur die Nebenwirkungen reduzierte, sondern auch zu einer besseren Lebensqualität bei verlängerter Überlebenszeit führte (Fischl et al., 1990). Weitere NRTIs wurden in den darauffolgenden Jahren zugelassen und Untersuchungen zeigten, dass eine

Kombination aus zwei verschiedenen NRTIs zu einer verbesserten immunologischen Situation führte und den Eintritt in das AIDS-Stadium länger hinauszögerte als die alleinige Monotherapie (Hammer et al., 1996).

Mit der Einführung der Proteaseinhibitoren kam eine neue Substanzklasse auf den Markt und erweiterte das Therapiespektrum (Kitchen et al., 1995). Studien wiesen die überlegene Wirksamkeit der neuen Kombinationstherapie aus zwei NRTIs und einem PI nach (Hammer et al., 1997; Mocroft et al., 1998). Das Therapieschema wurde 1996 unter dem Namen „*highly active antiretroviral therapy*“ (HAART) bekannt (Williams, 1997). So wurde gezeigt, dass HAART sowohl die Mortalität der AIDS-Patienten und die Anzahl der opportunistischen Infektionen und Malignome senkte (Brodt et al., 1997), als auch die im Plasma gemessene HIV-RNA reduzierte (Havlir et al., 1998). Die Arbeitsgruppe um William Cameron wies nach, dass die zusätzliche Gabe von Ritonavir als sog. *Booster* der PIs die Mortalität bzw. das AIDS-Stadium von 38% auf 22% reduzierte (Cameron et al., 1998). Der *Booster*-Effekt beschreibt die Erhöhung des Substanzspiegels im Blut durch Hemmung des Cytochrom-P450 Isoenzym CYP3A4 (Koudriakova et al., 1998).

Als weitere Wirkstoffklasse wurde 1997 Nevirapin als Vertreter der NNRTIs eingeführt (Hoffmann & Rockstroh, 2014). Es folgten Versuche, deren Ergebnisse den positiven Effekt der Aufnahme eines NNRTI in das Schema mit zwei NRTIs belegten, aber auch nachwiesen, dass ein NNRTI in dieser Kombination ebenso effektiv ist wie ein PI (Conway, 2000; Montaner et al., 1998). Die Einführung der INI und *Entry*-Inhibitoren hat die Möglichkeiten der HIV-Therapie mittlerweile so erweitert, dass von einer etwa gleichen Lebenserwartung gegenüber nicht-positiven Personen gesprochen wird, auch wenn bisher keine Heilung durch vollständige Eradikation des Virus möglich ist (Hoffmann & Rockstroh, 2014). Heutzutage wird statt HAART im klinischen Alltag von „*combined antiretroviral therapy*“ (cART) gesprochen, um die Kombinationsmöglichkeiten der Medikamente zu verdeutlichen.

1.2.3 Substanzklassen

Tabelle 2 zeigt eine Übersicht aller momentan zur Behandlung in Deutschland zugelassenen Wirkstoffe und deren zugehörige Abkürzungen:

Substanzname	Abkürzung
Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTIs)	
Abacavir	ABC
Emtricitabin	FTC
Lamiduvir	3TC
Tenofoviralfenamidfumarat	TAF
Tenofoviridisoproxilfumarat	TDF
Zidovudin/Azidothymidin	AZT
Nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTIs)	
Doravirin	DOR
Efavirenz	EFV
Etravirin	ETV
Nevirapin	NVP
Rilpivirin	RPV
Proteaseinhibitoren (PIs)	
Atazanavir	ATV
Darunavir	DRV
Fosamprenavir	FPV
Lopinavir/Ritonavir	LPV
Saquinavir	SQV
Tipranavir	TPV
Integraseinhibitoren (INIs)	
Bictegravir	BIC
Dolutegravir	DTG
Elvitegravir	EVG
Raltegravir	RAL
Korezeptorantagonisten	
Maraviroc	MVC
Fusionshemmer	
Enfuviritide	T-20

Tabelle 2: Übersicht der antiretroviralen Medikamente (modifiziert nach Hoffmann & Rockstroh, 2014)

Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTIs)

Man unterscheidet Nukleosid- von Nukleotid-Analoga, deren Gemeinsamkeit im modifizierten Zuckerteil liegt. Nach Einbau in die DNA führen sie aufgrund des

Fehlens der 3'-Hydroxyl-Gruppe zum Kettenabbruch. Während die Nukleosid-Analoga durch entsprechende Kinasen vorher noch in Monophosphate umgewandelt werden müssen, besitzen Nukleotid-Analoga wie Tenofovir bereits eine Phosphat-Gruppe und die notwendige Phosphorylierung entfällt. Zu den Nebenwirkungen aller NRTIs zählen v.a. Kopfschmerzen, Benommenheit, Laktatazidose, Hepatomegalie, Transaminasenanstieg bis hin zu Hepatitis und Störungen des Magen-Darm-Trakts, wie z.B. Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe (Aktories et al., 2009).

Nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTIs)

Die Gruppe der NNRTIs führt nicht über einen Kettenabbruch zur Störung der DNA-Synthese, sondern über eine allosterische Enzyminhibition. Die Hemmstoffe binden an verschiedene Stellen der Reversen Transkriptase, die das aktive Zentrum des Enzyms beeinflussen und damit die Aktivität verändern. NNRTIs werden Cytochrom-P450-abhängig verstoffwechselt (Aktories et al., 2009).

Zu den Nebenwirkungen zählen vor allem verschiedene Hautreaktionen. Beispielsweise führt Nevirapin bei 30 bis 50% aller Patienten zu Exanthenen, in seltenen Fällen kann es zu einem Stevens-Johnson-Syndrom kommen. Weiterhin können Störungen des Magen-Darm-Trakts und Transaminasenerhöhung auftreten. Zu den Nebenwirkungen von Efavirenz zählen neben Hautausschlägen auch ZNS-Symptome, wie Schwindel, Benommenheit, Schlaflosigkeit und Alpträume. Außerdem darf es wegen möglicher Embryotoxizität während der Schwangerschaft nicht gegeben werden (Aktories et al., 2009).

Proteaseinhibitoren (PIs)

Die Protease des HI-Virus bildet aus den synthetisierten Polypeptiden die einzelnen funktionellen Proteine, welche dann als Enzyme oder Hüllproteine fungieren. Dieser Vorgang wird Prozessierung genannt. Die Proteaseinhibitoren verhindern genau diesen Vorgang, sodass nicht verwendbare Polypeptidverbindungen entstehen, die dem Virus keine Infektiosität verleihen können (Aktories et al., 2009).

Das Nebenwirkungsspektrum der PIs ist weitreichend. Am häufigsten werden Funktionsstörungen des Gastrointestinaltrakts (Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoen) angegeben. Darüber hinaus werden Transaminasenanstiege beobachtet, die vereinzelt zu einer Hepatitis führen können und eine erhebliche Störung des Lipidstoffwechsels mit erhöhten Triglycerid- und Cholesterin-Werten verursachen. Dies kann mit dem sog. Lipodystrophie-Syndrom einhergehen. Dermatologische Unverträglichkeitsreaktionen in Form von Exanthenen sowie Parästhesien und Kopfschmerzen zählen ebenfalls zu den Nebenwirkungen der PIs. Da Proteaseinhibitoren über Cytochrom-P450-Enzyme verstoffwechselt werden, muss dies bei der Therapie mit anderen Medikamenten bedacht werden, um mögliche negative Interaktionen zu vermeiden (Aktories et al., 2009).

Integraseinhibitoren (INIs)

Bevor die virale DNA durch die HIV-Integrase in das menschliche Genom eingebracht werden kann, entsteht im Zytoplasma zunächst ein Komplex mit dem viralen Enzym. Nun wird die DNA an beiden Enden so verändert, dass nach dem Transport aus dem Zytoplasma in den Zellkern die Integration stattfinden kann. Dieser Vorgang wird durch die INIs gehemmt (Aktories et al., 2009).

Korezeptorantagonisten

Das HI-Virus kann über zwei Korezeptoren in die Zellen des Menschen eindringen. Als derzeitiger Vertreter der Korezeptorantagonisten wirkt Maraviroc nur gegen die CCR5-tropen Viren, da er nur diesen Rezeptor antagonisiert. (Aktories et al., 2009).

1.2.4 Therapiestrategien

Eine Initialtherapie der HIV-Infektion wird durch die „Deutsch-Österreichischen Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion“ vom November 2017 festgelegt (DAIG, abgerufen im Januar 2019). Eine solche Therapie ist bei allen symptomatischen HIV-1-Infektionen, einer HIV-Nephropathie und einem symptomatischen HIV-assoziiertem neurokognitiven Defizit indiziert. Bei asymptomatischen Patienten müssen verschiedene Punkte und Kriterien abgewogen werden. Eine Indikation stellt ein Wert der CD4⁺-T-Zellen unter 350/μl dar. Bei Werten bis 500/μl wird im Allgemeinen auch zu einer Therapie

geraten, darüber hinaus müssen diverse Zusatzkriterien zur Rate gezogen werden, wie beispielsweise die Viruslast im Blut, eine chronische Hepatitis B und C, höheres Lebensalter und der Wunsch des Patienten. Die Ergebnisse der START-Studie besagen, allen Patienten ungeachtet klinischer oder laborchemischer Parameter aufgrund eines verbesserten klinischen Outcomes eine frühe antiretrovirale Therapie zu empfehlen (Lundgren et al., 2015).

Ziel der HIV-Therapie ist laut Leitlinien das Absenken der Plasmavirämie auf Werte unter 50 RNA-Kopien/ml, um die Vermehrung des Virus zu hemmen und dadurch den Krankheitsverlauf mit den entsprechenden Symptomen hinauszuzögern. Mit den heute zur Verfügung stehenden Medikamenten gelingt dies häufig, sodass HIV-assoziierte Komplikationen, Resistenzentwicklungen und auch die Infektiosität des Virus deutlich reduziert werden können. Somit ist eine Transmission unter konsequenter Therapie nicht anzunehmen. Vor jedem Therapiebeginn empfiehlt es sich, eine Resistenzprüfung vorzunehmen, da durch etwaige Primär-resistenzen der Erfolg der Behandlung verringert wird und folglich auf Alternativen ausgewichen werden müsste.

In der Regel besteht eine initiale Therapie aus zwei verschiedenen NRTIs („Nuke-Backbone“) kombiniert mit einem NNRTI, einem mit Ritonavir *geboosterten* PI oder einem INI. In jeder Therapie sollten die Nukleosidanaloga Emtricitabin oder Lamivudin enthalten sein, wobei Emtricitabin häufig mit einem Tenofovir-Prodrug als zweiten NRTI kombiniert wird bzw. Lamivudin mit Abacavir. Tabelle 3 zeigt eine Übersicht der durch die Leitlinien empfohlenen Kombinationsmöglichkeiten einer cART-Initialtherapie:

Kombinationspartner 1		Kombinationspartner 2
2 NRTIs („Nuke-Backbone“)		Eine dritte Substanz
TAF + FTC oder ABC + 3TC	+	NNRTI: RPV oder geboosteter PI: DRV oder INI: DTG, RAL, EVG
Alternativen: TDF + FTC oder TDF + 3TC		Alternative: PI: ATV

Tabelle 3: **Empfohlene Kombinationsmöglichkeiten der cART-Initialtherapie** (modifiziert nach DAIG, 2017)
TAF = Tenofoviralfenamidfumarat; FTC = Emtricitabin; ABC = Abacavir; 3TC = Lamiduvin; TDF = Tenofoviridisoproxilfumarat; RPV = Rilpivirin; DRV = Darunavir; DTG = Dolutegravir; RAL = Raltegravir; EVG = Elvitegravir; ATV = Atazanavir

Nach etwa drei bis vier, spätestens jedoch nach sechs Monaten, sollte die Viruslast den Zielwert von weniger als 50 Kopien/ml erreicht haben. Alle zwei bis vier Monate werden laut Leitlinien Kontrollen der Plasmavirämie empfohlen. Sollten diese Werte nicht erreicht werden, muss die Therapiekombination neu evaluiert werden.

1.3 Neurologische Manifestation der HIV-Infektion

Nach Einführung der HAART im Jahre 1996 wurde mit einem Rückgang aller HIV-assoziierten Erkrankungen gerechnet. Während der Übergang in das AIDS-Stadium hinausgezögert und die damit verbundene Mortalität reduziert werden konnte (Quinn, 2008), zeigte sich bei der neurologischen Systemmanifestation („Neuro-AIDS“) ein gegensätzlicher Trend. In den darauffolgenden Jahren wurde von steigenden Zahlen der HIV-assoziierten neurokognitiven Störungen berichtet (Dore et al., 2003; Martinella et al., 2015). Eine Erklärung hierfür ist die Neurotoxizität des HI-Virus, die trotz systematischen Suppressionen des Virus zu neurologischen Komplikationen führen kann (McArthur & Smith, 2013). In den folgenden Kapiteln wird diese Schädigung beschrieben, ebenso wird ein Überblick über die neurokognitiven Erkrankungen gegeben.

1.3.1 Neurotoxizität des Virus

Das HI-Virus kann schon früh nach Eindringen in den Wirtsorganismus im Liquor nachgewiesen werden (Kramer-Hammerle et al., 2005). Die Präsenz im ZNS lässt auf eine Öffnung der Blut-Hirn-Schranke schließen. Bis heute existieren mehrere Theorien hierzu, wobei das „Trojanische Pferd-Modell“ die akzeptierteste ist. Es beschreibt das Eindringen des Virus durch infizierte Zellen, wie Monozyten, Makrophagen und CD4⁺-Lymphozyten, die als Transporter dienen (Fischer-Smith & Rappaport, 2005; Ghafouri et al., 2006). Diese Studienergebnisse bestätigen diese Theorie, bspw. die Ansammlung von HIV-infizierten Leukozyten in infizierten Gehirnzellen sowie der Nachweis, dass HIV-infizierte Leukozyten die Expression von Adhäsionsproteinen steigern, die einen leichteren Befall von Gehirnzellen ermöglichen.

Die Neurotoxizität entsteht auf zwei Arten: Zum einen können virale Proteine die Zellen direkt schädigen, indem sie eine Apoptose induzieren. Zu diesen

Proteinen zählen u.a. das externe Membranproteine gp120 sowie das Regulatorprotein tat. Zum anderen beruht der indirekte Mechanismus auf einer Sekretion verschiedener Entzündungsmediatoren, Zytokine (wie TNF-alpha), Sauerstoffradikalen und anderen Neurotoxinen durch aktivierte Makrophagen und Mikrogliazellen. Diese Substanzen fungieren wachstumshemmend bis der Prozess ebenfalls in einer Apoptose endet (Kaul et al., 2001; Lipton & Gendelman, 1995).

1.3.2 HIV-1-assoziierte neurokognitive Störungen

Mitte der achtziger Jahre gelang es u.a. der Arbeitsgruppe um Navia, einen Zusammenhang zwischen der HIV-1-Infektion und neurokognitiven Störungen herzustellen. In einer Gruppe von AIDS-Patienten beobachteten die Forscher motorische und kognitive Defizite, sowie Depressionen und Verhaltensauffälligkeiten. Sie fassten die Symptome als „AIDS-Demenz-Komplex“ zusammen (Navia et al., 1986).

Im Jahr 2005 beschloss eine Konferenz in Frascati die Befunde als „HAND“ (*HIV-associated neurocognitive disorders*) zu bezeichnen, die seither auch als „Frascati-Kriterien“ bekannt sind. Diese werden wie in Tabelle 4 zu sehen zusammengefasst (Antinori et al., 2007).

HIV-assoziierte neurokognitive Störungen (<i>HIV-associated neurocognitive disorders</i> = HAND)
HIV-assoziiertes, asymptomatisches, neuropsychologisches Defizit = ANPD (<i>HIV-associated asymptomatic neurocognitive impairment</i> = ANI)
HIV-assoziiertes, mildes, neurokognitives Defizit = MNCD (<i>HIV-associated mild neurocognitive disorder</i> = MND)
HIV-assoziierte Demenz = HAD (<i>HIV-associated dementia</i> = HAD)

Tabelle 4: Übersicht der HIV-assoziierten neurokognitiven Störungen (modifiziert nach Antinori et al., 2007)

Zur Diagnostik stehen eine Reihe von Untersuchungen zur Verfügung, die verbale Fähigkeiten, Aufmerksamkeit, Abstraktionsvermögen, Gedächtnis, die Fähigkeit zur schnellen Informationsverarbeitung und Sensomotorik prüfen (Antinori et al., 2007). Im Vorfeld müssen relevante Faktoren wie z.B. Depressionen, Schädel-Hirn-Trauma, Alkohol- oder Drogenabusus, eine Koinfektion mit dem Hepatitis C-Virus sowie systemische Erkrankungen

ausgeschlossen werden (Arendt, 2007). Erreicht der Patient in zwei oder mehr von mindestens fünf Tests pathologische Ergebnisse, empfindet selber jedoch keine Beeinträchtigung im Alltagsleben, ist die Diagnose „HIV-assoziiertes, asymptomatisches, neuropsychologisches Defizit“ (ANI) zu stellen. Bei gleichen Testergebnissen aber Einschränkungen im Alltag kann bereits von einem „HIV-assoziierten, milden, neurokognitiven Defizit“ (MND) gesprochen werden. Ist die neurokognitive Störung so weit ausgebildet, dass in mindestens zwei Untersuchungen eine Diskrepanz von zwei Standardabweichungen bei massiver Alltagseinschränkung erreicht wird, handelt es sich um eine „HIV-assoziierte Demenz“ (HAD) (Antinori et al., 2007). Tabelle 5 zeigt eine Übersicht der genannten Definitionen.

Um das Voranschreiten der Erkrankung in eine HAD zu erfassen, sollten in bestimmten Abständen neuropsychologische Tests durchgeführt werden (Arendt et al., 1994).

	Vorbestehende Ursache	Erworbenes Defizit in ≥ 2 kognitiven Domänen	Beeinträchtigung im Alltag
ANI	Keine	Ja	Nein
MND	Keine	Ja	Mittel
HAD	Keine	Ja	Schwer

Tabelle 5: **Definitionen der HIV-assoziierten neurokognitiven Störungen** (modifiziert nach Arendt et al., 2015)
 ANI = HIV-assoziiertes, asymptomatisches, neuropsychologisches Defizit, MND = HIV-assoziiertes, mildes, neurokognitives Defizit, HAD = HIV-assoziierte Demenz

1.4 Fragestellung der vorliegenden Dissertation

Nach Einführung des ersten Medikaments gegen die HIV-Infektion im Jahre 1987 (Kolata, 1987), gibt es bis heute keine Therapie, die eine vollständige Ausheilung der Infektion möglich macht. Mit allen zur Verfügung stehenden Medikamenten wird versucht, den Übergang in das AIDS-Stadium und den Befall des Nervensystems zu verhindern.

Häufig muss die Medikation umgestellt werden. Gründe dafür sind u.a. Nebenwirkungen, unzuverlässige Medikamenteneinnahme, therapeutisches Versagen oder der Arztwunsch, Patienten mit den jeweils „modernsten“ Medikamenten zu versorgen (Husstedt et al., 2009; Robison et al., 2008).

Die Neurologische Klinik des Universitätsklinikums Düsseldorf betreut eine Vielzahl von HIV-Patienten und untersucht die Auswirkungen der Infektion auf das zentrale und periphere Nervensystem. In der vorliegenden retrospektiven Studie soll geprüft werden, ob sich häufige Medikamentenumstellungen negativ auf das zentrale Nervensystem der HIV-Infizierten auswirken. Die Fragestellung lautet: „Sind häufige Therapiewechsel prädiktiv für eine negative neurokognitive Entwicklung?“

Dabei wurden in einem festgelegten Patientenkollektiv gemäß den Frascati-Kriterien mehrere Untersuchungen durchgeführt und nach 2005, dem Anfang der modernen cART-Ära, ausgewertet.

2. Patienten und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Seit 1987 wurden in der neurologischen HIV-Ambulanz des Universitätsklinikum Düsseldorf unter der Leitung von Frau Professor Arendt HIV-infizierte Patienten im Rahmen einer prospektiven Observation untersucht und in einer Datenbank erfasst. Bis Januar 2019 wurden 5031 Patienten in der Kohortenstudie aufgenommen. Aus dieser Kohorte wurde das Patientenkollektiv der vorliegenden Studie gebildet. Eingeschlossen wurden Patienten zwischen dem 01.01.2005 bis einschließlich 31.12.2017. Folgende Einschlusskriterien wurden dabei zur weiteren Selektion etabliert:

- Wenigstens ein Medikamentenwechsel fand im genannten Zeitraum statt.
- Die vollständige neurokognitive Testung erfolgte spätestens sechs Monate nach dem Zeitpunkt der Therapieumstellung.

Ein „Therapiewechsel“ ist hier als Austausch eines der Medikamente der cART durch ein anderes definiert, ungeachtet der Präparatgruppe. Dadurch entstand ein Patientenkollektiv von 1809 Patienten, das in zwei Gruppen unterteilt wurde. Tabelle 6 zeigt die beiden genannten Patientengruppen, die in der vorliegenden Studie miteinander verglichen werden.

Gruppe A	Gruppe B
1 oder 2 Medikamentenwechsel	≥ 3 Medikamentenwechsel
1301 Patienten	508 Patienten

Tabelle 6: Übersicht der Studiengruppen

Da Patienten der HIV-Ambulanz regelmäßig zur Kontrolle einbestellt werden, konnte eine hohe Anzahl an Untersuchungen ausgewertet werden: 8596 Einzeluntersuchungen wurden so analysiert. Eine tabellarische Übersicht der demographischen Patientendaten ist Tabelle 7 zu entnehmen.

	Gruppe A (1-2 Wechsel)	Gruppe B (≥ 3 Wechsel)
Patienten		
Gesamtanzahl	n = 1301	n = 508
Geschlecht		
Männlich	87,2% (n = 1134)	87,6% (n = 445)
Weiblich	12,8% (n = 167)	12,4% (n = 63)
Alter		
Mittelwert in Jahren (± SD)	43,1 (± 16,9)	45,9 (± 9,8)
Dauer der HIV-Positivität		
Mittelwert in Monaten (± SD)	82,9 (± 58,6)	119,6 (± 63,1)
Risikogruppenzugehörigkeit		
Homosexualität/MSM	68,9% (n = 897)	68,1% (n = 346)
Heterosexualität	18,5% (n = 241)	17,7% (n = 90)
Bisexualität	6,6% (n = 86)	9,1% (n = 46)
Intravenöser Drogenabusus	4,5% (n = 58)	3,7% (n = 19)
Hämophilie	1,2% (n = 15)	1,2% (n = 6)
Sonstiges	0,3% (n = 4)	0,2% (n = 1)
CDC-Stadium		
A1	6,6% (n = 86)	5,1% (n = 26)
A2	15,1% (n = 196)	11,4% (n = 58)
A3	8,3% (n = 108)	8,7% (n = 44)
B1	1,3% (n = 17)	0,8% (n = 4)
B2	11,3% (n = 147)	11,0% (n = 56)
B3	17,6% (n = 229)	17,9% (n = 91)
C1	0,2% (n = 3)	0,2% (n = 1)
C2	3,2% (n = 42)	2,6% (n = 13)
C3	35,5% (n = 462)	41,3% (n = 210)
Keine Angaben	0,8% (n = 11)	1,0% (n = 5)

Tabelle 7: **Demographische Daten des gesamten Patientenkollektivs, Teil 1**

Gruppe A = 1 oder 2 Therapiewechsel, Gruppe B = ≥ 3 Therapiewechsel, SD = Standardabweichung, HIV = Human immunodeficiency virus, MSM = Männer, die Sex mit Männern haben, CDC = Centers for Disease Control and Prevention; die Werte beziehen sich auf den Zeitpunkt der Erstvorstellung

	Gruppe A (1-2 Wechsel)	Gruppe B (≥ 3 Wechsel)
Patienten		
Anzahl	n = 1301	n = 508
CD4⁺-Zellzahl		
Mittelwert in Zellen/ μ l (\pm SD)	430,7 (\pm 290,5)	447,4 (\pm 311,4)
< 200 Zellen/ μ l	31,4% (n = 409)	20,1% (n = 102)
200-499 Zellen/ μ l	29,7% (n = 387)	33,3% (n = 169)
≥ 500 Zellen/ μ l	35,1% (n = 457)	43,9% (n = 223)
Keine Angaben	3,7% (n = 48)	2,8% (n = 14)
Viruslast		
Mittelwert in Kopien/ml (\pm SD)	8957,4 (\pm 51070,0)	17865,2 (\pm 98914,0)
< 50 Kopien/ml	59,3% (n = 772)	59,3% (n = 301)
50-499 Kopien/ml	12,4% (n = 161)	18,3% (n = 93)
500-10.000 Kopien/ml	4,0% (n = 52)	3,3% (n = 17)
> 10.000 Kopien/ml	2,3% (n = 30)	2,6% (n = 13)
Keine Angaben	22,0% (n = 286)	16,5% (n = 84)

Tabelle 7: **Demographische Daten des gesamten Patientenkollektivs, Teil 2**

Gruppe A = 1 oder 2 Therapiewechsel, Gruppe B = ≥ 3 Therapiewechsel, SD = Standardabweichung, / μ l = pro Mikroliter, /ml = pro Milliliter; die Werte beziehen sich auf den Zeitpunkt der Erstvorstellung

2.2 Neurokognitive Parameter

Um die HIV-assoziierten neurokognitiven Störungen untersuchen und klassifizieren zu können, müssen, wie bereits in Kapitel 1.3 beschrieben, Leistungen in möglichst vielen Funktionsdomänen überprüft werden. Dazu zählen verbale Fähigkeiten, Aufmerksamkeit, Abstraktionsvermögen, Gedächtnis, die Fähigkeit zur schnellen Informationsverarbeitung und Sensomotorik. Die Untersuchung sollte mindestens fünf Tests umfassen, wobei pathologische Ergebnisse in zwei Untersuchungen für ein neurokognitives Defizit sprechen (Antinori et al., 2007).

In der HIV-Ambulanz der Neurologischen Klinik des Universitätsklinikum Düsseldorf wurden Kontrolluntersuchungen im Abstand von sechs bis zwölf Monaten durchgeführt. Die Untersuchungsdauer betrug etwa 35-40 Minuten. Die Testung der neuropsychologischen und motorischen Fertigkeiten wurde durch wissenschaftliche Mitarbeiter der Klinik durchgeführt. Die Ergebnisse wurden in

einer Datenbank gespeichert. Stellt sich ein Patient zum ersten Mal in der Ambulanz vor, wurden einmalig zwei Intelligenztests durchgeführt.

Mehrfachwahl-Wortschatz-Test Form B (MWT-B)

Der MWT-B (nach Lehrl et al., 1995) erlaubt eine Einschätzung des prämorbidem Intelligenzniveaus und umfasst 37 Aufgaben, deren Schwierigkeit im Verlauf zunimmt. Pro Zeile sind fünf Wörter aufgelistet, wobei nur eines dieser Wörter im deutschen Sprachgebrauch existiert. Bei den Restlichen handelt es sich um Neologismen. Aufgrund dieser Tatsache ist der MWT-B nur bei deutschsprechenden Probanden sinnvoll. Die Aufgabe besteht darin, das existierende Wort zu erkennen und zu markieren. Die Anzahl der richtig gelösten Zeilen wird mit Hilfe einer standardisierten Tabelle einem IQ-Wert zugeordnet.

Standard Progressive Matrices (SPM)

Die SPM (nach Raven, 2000), auch bekannt als Ravens Matrizen test, bestehen aus fünf Sätzen mit je zwölf Mustern, sodass insgesamt 60 Aufgaben gelöst werden müssen. Die Schwierigkeit nimmt innerhalb eines Satzes zu. In einer rechteckigen Tafel ist ein schwarz-weißes Muster eingezeichnet, dieses ist unvollständig. Der Patient soll aus sechs möglichen Lösungsvorschlägen mit Hilfe des vorgegebenen Musters das fehlende Stück identifizieren. Anhand der richtig gelösten Grafiken, lässt sich ein IQ-Wert zuweisen. Die SPM überprüfen die nonverbale Intelligenz und können, im Gegensatz zum MWT-B, auch bei Fremdsprachlern angewandt werden.

Nach den Intelligenztestungen umfasste der reguläre Untersuchungsablauf eine Anamnese und anschließende Überprüfung der Neurokognition. Die Anamnese beinhaltete neben der Abfragung von allgemeinen Patientendaten eine in Tabelle 8 dargestellte Ermittlung der Alltagstüchtigkeit durch einen Fragebogen in Form einer Selbst- und Fremdeinschätzung (Arendt et al., 2015).

Fragenblock 1		
Bemerken Sie seit mehr als drei Monaten Konzentrationsdefizite bei der Arbeit oder im Alltag?	Ja	Nein
Fühlen Sie sich seit mehr als drei Monaten ohne offensichtlichen Grund (Änderung Ihrer Lebensumstände) deprimiert?	Ja	Nein
Sind Sie trotz Nachtschlafs tagsüber müde?	Ja	Nein
Haben Sie seit mehr als drei Monaten Ein- und/oder Durchschlafstörungen?	Ja	Nein
Fragenblock 2		
Äußern Freunde oder Verwandte spontan, Sie hätten sich in Ihrem Wesen verändert?	Ja	Nein
Sind Sie in den letzten zwölf Monaten ohne körperlich krank zu sein, Ihrer Arbeit ferngeblieben (Gefühl: „Ich kann nicht mehr“)?	Ja	Nein

Tabelle 8: Erfassungsbogen der Alltagstüchtigkeit (modifiziert nach Arendt et al., 2015)

Zur Beurteilung einer Depression wird die *Hamilton Depression Scale* verwendet (Hamilton, 1960). Dabei werden dem Patienten insgesamt vier Fragen zu jeweils einem der folgenden Faktoren gestellt: depressive Verstimmung, Schuldgefühle, Suizidgedanken und Arbeitsbeeinträchtigung. Jeder Frage sind fünf Antwortmöglichkeiten zugeordnet, die in ihrer Intensität zunehmen und jeweils mit einer Punktzahl von null bis vier bewertet sind. Null bedeutet „symptomfrei“, ein Score von vier entspricht „schwerwiegende Symptome oder maximale Beeinträchtigung“.

Depressionen gehören zu den häufigsten Komplikationen einer HIV-Infektion (Nanni et al., 2015) und können sich zudem negativ auf die neurokognitiven Fähigkeiten auswirken (Gibbie et al., 2006).

Tabelle 9 gibt eine Übersicht über alle verwendeten Tests zur Überprüfung des neurokognitiven Status, die im Folgenden erläutert werden.

Methoden zur Testung des neurokognitiven Status
Verbaltests
S-Wörter-Test (Subtest des RWT)
Vornamen-Test (Subtest des RWT)
Testung der Informationsverarbeitung
<i>Trail Making Test A</i>
<i>Digit Symbol Test</i>
<i>Grooved Pegboard Test</i>
Exekutivtests
<i>Trail Making Test B</i>
Benennungsversuch (Subtest des FWIT)
Interferenzversuch (Subtest des FWIT)
Testung der Motorik
Reaktionszeit (Teil der MRC)
Kontraktionszeit (Teil der MRC)

Tabelle 9: **Übersicht der Methoden zur Testung des Neurokognitiven Status**

RWT = Regensburger Wortflüssigkeitstest, FWIT = Farbe-Wort-Interferenztest, MRC = Most rapid contractions

2.2.1 Neuropsychologische Tests

Um möglichst viele Leistungskategorien zu erfassen, wurden die Patienten fünf verschiedenen neuropsychologischen Tests unterzogen, teilweise mit Subtests. Bei allen Untersuchungen wurde die Zeit gemessen. Die Auswertung der Ergebnisse erfolgte unter Berücksichtigung des Alters und Geschlechts anhand von Prozentrangtabellen (Arendt, 2007).

Regensburger Wortflüssigkeitstest (RWT)

Der RWT (nach Aschenbrenner et al., 2000) umfasst eine Vielzahl von verbalen Tests, die in verschiedene Gruppen eingeteilt werden können. In der neurologischen HIV-Ambulanz wurden zwei Teile des RWTs durchgeführt. Der S-Wörter-Test überprüft die formal-lexikalische Wortflüssigkeit: Die Aufgabe besteht darin, innerhalb von zwei Minuten so viele Wörter wie möglich mit dem Anfangsbuchstaben „S“ aufzuzählen, wobei Eigennamen nicht verwendet werden dürfen. Im Vornamen-Test wird die semantisch-kategorielle Wortflüssigkeit untersucht. In zwei Minuten sollen möglichst viele Vornamen genannt werden, unabhängig vom Anfangsbuchstaben. Beide Tests werden

getrennt voneinander anhand der Anzahl der aufgezählten Begriffe bzw. Vornamen ausgewertet und einem Prozentrang (PR) zugeordnet. Ein erreichter PR von ≤ 16 gilt dabei als pathologisch.

Trail Making Test (TMT)

Der TMT (nach Reitan, 1955) besteht aus zwei Subtests mit jeweils einem Übungsbeispiel. Der Patient soll so schnell wie möglich Zahlen zwischen Eins und 25 auf einem DIN A4-Blatt in der richtigen Reihenfolge verbinden. Teil B des TMT besteht aus Zahlen zwischen Eins und 13 sowie Buchstaben von A bis L. Die Aufgabe besteht darin, abwechselnd eine Zahl in aufsteigender Reihenfolge und einen Buchstaben entsprechend dem Alphabet miteinander zu verbinden (1A, 2B, 3C, usw.). Die benötigte Zeit wird gemessen. Ein PR von ≤ 10 gilt als pathologisch.

Während Teil A des TMT der Untersuchung der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit dient, überprüft Teil B die Exekutivfunktionen (Tombaugh, 2004).

Digit Symbol Test (DST)

Beim DST handelt es sich um einen Subtest des Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene (HAWIE), übernommen aus dem englischsprachigen Original (nach Wechsler, 1944). Mit Hilfe einer Legende, in der die Zahlen zwischen eins und neun verschiedenen Symbolen zugeordnet sind, sollen die entsprechenden Symbole unter die jeweilige Zahl notiert werden. Der Test untersucht die Geschwindigkeit der Informationsverarbeitung. Nachdem bei sieben Feldern geübt werden kann, wird die Anzahl der korrekt nacheinander notierten Symbole innerhalb von 90 Sekunden ausgewertet, wobei 93 Felder bearbeitet und ebenso viele Punkte erzielt werden können (Schellig et al., 2009). Ein PR von ≤ 16 ist als pathologisch anzusehen.

Grooved Pegboard Test (GPT)

Der GPT nach Klove dient der Erfassung der visuell-motorischen Verarbeitungsgeschwindigkeit und wurde schon früh bei HIV-Patienten verwendet (Honn et al., 1999). Benutzt wird eine Stecktafel der Firma „Lafayette Instrument“ (Model 32025), die aus 25 identischen Metallstiften und ebenso vielen in fünf Reihen

zufällig angeordneten passenden Löchern besteht. Der Patient wird aufgefordert, zunächst mit der dominanten, danach mit der nicht-dominanten Hand, die Stifte als eine Art Schlüssel zu verwenden und in eines der Löcher zu stecken. Die dafür benötigte Zeit wird gemessen, wobei ein Defizit von zwei oder mehr Standardabweichungen pathologisch ist.

Der Nutzen des GPT als motorisches Testinstrument konnte in mehreren Studien nachgewiesen werden (Bryden & Roy, 2005; Skogan et al., 2018).

Farbe-Wort-Interferenztest (FWIT)

Der FWIT (nach Bäuml, 1985), oder auch *Stroop-Color-Test*, untersucht die Exekutivfunktionen des Patienten und ist in drei Subtests gegliedert. Im ersten Teil „Farbwörterlesen“ sind die Wörter „Rot“, „Blau“, „Grün“ und „Gelb“ in schwarzer Tinte gedruckt und auf einem DIN A4-Blatt in drei Spalten mit jeweils 24 Wörtern zufällig angeordnet. Der Patient soll die Wörter so schnell wie möglich vorlesen, die benötigte Zeit wird notiert. Der zweite Durchgang „Farbstrichbenennen“ besteht aus ebenso vielen Farbbalken in den o.g. Farben, die unter Messung der Zeit korrekt wiedergegeben werden müssen. Im dritten Subtest sind die vier Farbwörter nicht in schwarzer, sondern andersfarbiger Tinte gedruckt (bspw. ist das Wort „Rot“ in grüner Farbe gedruckt). Der Patient wird aufgefordert, nicht das Wort vorzulesen, sondern die jeweilige Farbe richtig zu benennen. Hierbei handelt es sich um den „Interferenzversuch“.

Jeder der drei Subtests wird dreimal mit anders angeordneten Wörtern bzw. Farbbalken durchgeführt, sodass insgesamt neun Durchgänge erforderlich sind. Anschließend wird zu jedem Teil der Mittelwert in Sekunden bestimmt. Die Auswertung erfolgt anhand einer Normwerttabelle. Unter der Bildung verschiedener Zwischenwerte errechnen sich am Ende zwei Variablen: der Benennungswert (Benennungsgeschwindigkeit der ersten beiden Subtests) und der Selektivitätswert (Leistung im Interferenzversuch) (Schellig et al., 2009).

Der letzte Teil des FWIT greift den sog. „Stroop-Effekt“ auf. Dieser besagt, dass bei zwei gleichzeitig auftretenden Stimuli die ausgeübte Tätigkeit (in diesem Fall das Vorlesen des Wortes) nahezu automatisiert abläuft, während die ungewohnte Handlung (hier das Benennen der Farbe) ein höheres Maß an Konzentration erfordert und daher mit einer erhöhten Reaktionszeit verbunden ist (Stroop, 1935).

2.2.2 Motorische Messungen

Zur Testung der feinmotorischen Fähigkeiten wurde eine motorische Testbatterie verwendet. Arendt et al. führten diese in die Untersuchung von HIV-Patienten ein und wiesen den Nutzen der Testbatterie als wichtiges *Screening*-Instrument nach. Es konnte gezeigt werden, dass Patienten sowohl mit als auch ohne klinisch fassbare Störungen eine Verlangsamung der Feinmotorik aufwiesen. So wurde belegt, dass motorische Defizite sensible *Screening*-Parameter sind und sich zur Erfassung von subtilen zerebralen Funktionsstörungen bei HIV-Trägern eignen (Arendt et al., 1990, 1989). Eine Verschlechterung der motorischen Parameter gibt somit Hinweise auf eine beginnende HIV-assoziierte Demenz (Arendt et al., 1993).

MRC (*Most rapid contractions*)

In einer anderen Studie von Arendt et al. wurde mit Hilfe der motorischen Testbatterie die schnellstmögliche Zeigefingerextension (MRC) untersucht (Arendt et al., 1990). Fingerbewegungen eignen sich gut, da sie ein günstiges Verhältnis zwischen neuronalem und mechanischem Einfluss haben. Zur Messung wird der Zeigefinger des Patienten in einen im Durchmesser verstellbaren Plastikring gespannt, welcher mit einem Kraftaufnehmer verbunden ist. Über einen Kopfhörer erhält der Patient akustische Signale von 50 ms Dauer in unregelmäßigen Abständen. Nach Wahrnehmung des Signals soll eine kurze Extension des eingespannten Fingers erfolgen. Resultat ist eine sinusförmige Kontraktionskurve. Es werden 15 Kontraktionskurven mit einem kHz sowohl für den linken als auch den rechten Zeigefinger mit einer Aufzeichnungsdauer von einer Sekunde aufgenommen und im Anschluss ausgewertet. Der Beginn der Kontraktion wird vom Untersucher manuell ausgewählt und ist der Anfang der Kurve. Das Kontraktionsende wird automatisch bestimmt und ist das Kurvenmaximum. Zwei Parameter sind wesentlich, nämlich die Reaktionszeit (RT), definiert als Zeit zwischen dem akustischen Signal und dem Beginn der Zeigefingerextension und die Kontraktionszeit (CT) als Zeitspanne zwischen dem Kontraktionsbeginn und dem Erreichen des Maximums. Letztere zeigt meist deutliche Verlängerungen bei beginnender HIV-assoziiierter Demenz (Arendt et al., 1990). Die Normwerte der RT liegen zwischen 100 und 160 ms, die der CT zwischen 120 und 140 ms. Es konnte zudem nachgewiesen werden, dass eine

Verschlechterung der CT mit den CDC-Stadien der HIV-Infektion korreliert (Arendt et al., 1989).

2.3 Immunologische und virologische Parameter

Um eine gründliche Analyse und Interpretation der Daten zu ermöglichen, wurden auch die beiden Surrogatmarker der HIV-Infektion (Ghani et al., 2001), die CD4⁺-Zellzahl und die Viruslast, ausgewertet, um mögliche Zusammenhänge mit den neurokognitiven Parametern zu erkennen.

Anhand der T-Lymphozyten, die den CD4-Rezeptor tragen und auch T-Helfer-Zellen genannt werden, lässt sich das Immunsystems der HIV-Patienten gut beurteilen und ebenso das Risiko, an AIDS zu erkranken, abschätzen. Mittels Flowzytometrie wird die Anzahl der CD4⁺-T-Lymphozyten pro μl Plasma aus einer Blutprobe des Patienten bestimmt (Hoffmann & Rockstroh, 2014).

Die Viruslast wird durch eine RT-PCT (Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion) berechnet. Sie entspricht der Menge der im Blut bestimmten HIV-RNA pro ml und korreliert direkt mit der Anzahl der Viren (Hoffmann & Rockstroh, 2014). Eine hohe Viruslast erhöht das Risiko eines CD4⁺-Zellabfalls und somit der Progredienz der HIV-Infektion (Lyles et al., 2000).

2.4 Angaben zur Statistik

Die statistische Auswertung der Daten wurde mit „IBM SPSS *Statistics*, Version 21“ durchgeführt, die Bearbeitung der Datensätze und Erstellung der Grafiken erfolgte mit „Microsoft Excel für Mac, Version 16.16.2“.

Die beiden Gruppen A und B wurden mittels Chi-Quadrat-Test nach Pearson auf Unterschiede und Gemeinsamkeiten untersucht. Im weiteren Verlauf wurde mit Hilfe der linearen Regressionsanalyse der Einfluss verschiedener Faktoren auf die Testergebnisse ermittelt. Zur Überprüfung der Signifikanz wurde der p-Wert bestimmt. War dieser kleiner als 0,05 ($p < 0,05$) kann von einer statistischen Signifikanz ausgegangen werden. Ein p-Wert von kleiner als 0,01 ($p < 0,01$) spricht für ein sehr signifikantes Ergebnis, ein p-Wert von kleiner als 0,001 ($p < 0,001$) für ein hoch signifikantes Ergebnis.

2.5 Ethikvotum

Das Aktenzeichen des Ethikvotums, welches von der Ethikkommission der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf im Rahmen der ethischen und rechtlichen Beratung im Juli 2011 vergeben wurde, lautet 3666.

3. Ergebnisse

3.1 Einfluss von Therapiewechseln auf neurokognitive Parameter

Im folgenden Kapitel wird die Auswirkung von Therapiewechseln auf die Ergebnisse der neurokognitiven Tests beschrieben. Dabei werden die beiden Studiengruppen miteinander verglichen: Studiengruppe A wird aus Patienten mit einer oder zwei Medikamentenumstellungen gebildet, Studiengruppe B aus Patienten mit drei oder mehr Therapiewechseln.

Zunächst werden die einzelnen neuropsychologischen und motorischen Tests betrachtet, geordnet nach der zu untersuchenden Funktionsdomäne. Die folgenden Säulendiagramme zeigen, wie häufig es bei den Untersuchungen der jeweiligen Gruppe zu pathologischen Ergebnissen gekommen ist.

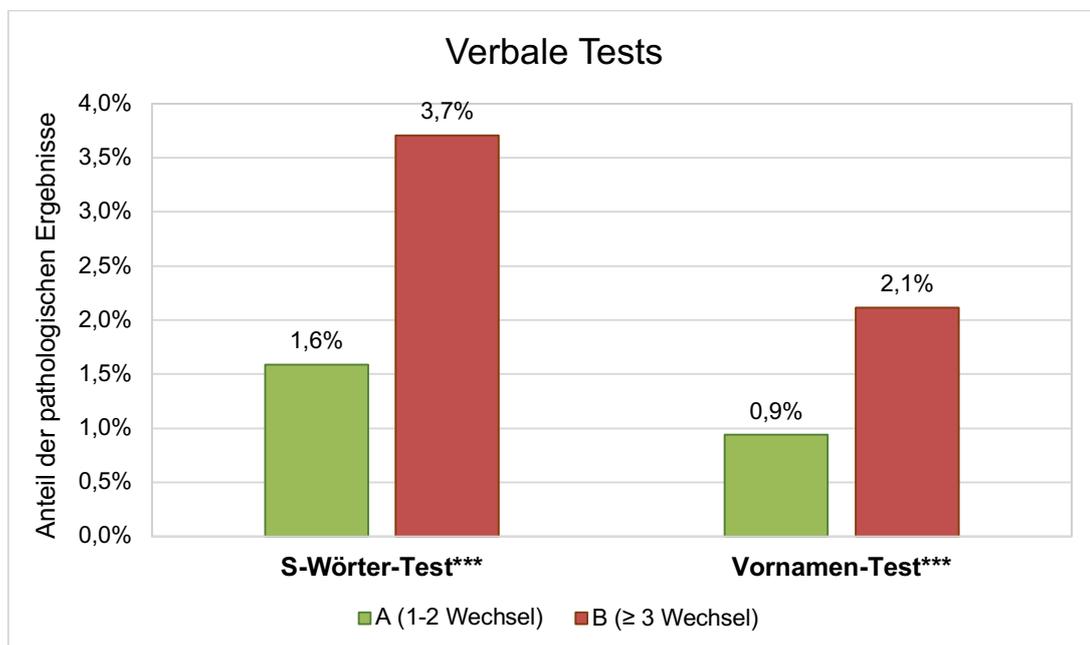


Abb. 2: Einfluss von Therapiewechseln auf Ergebnisse der verbalen Tests

Gruppe A = 1 oder 2 Therapiewechsel, Gruppe B = ≥ 3 Therapiewechsel, RWT = Regensburger Wortflüssigkeitstest; der S-Wörter-Test des RWT untersucht die formal-lexikalische Wortflüssigkeit, der Vornamen-Test des RWT untersucht die semantisch-kategoriale Wortflüssigkeit; Signifikanztestung: *** = $p < 0,001$

Die Ergebnisse des verbalen Regensburger Wortflüssigkeitstests in Abbildung 2 lassen erkennen, dass Gruppe B sowohl bei dem S-Wörter- als auch Vornamen-Test prozentual häufiger ein pathologisches Ergebnis hatte als Gruppe A. Der Unterschied war hoch signifikant ($p < 0,001$).

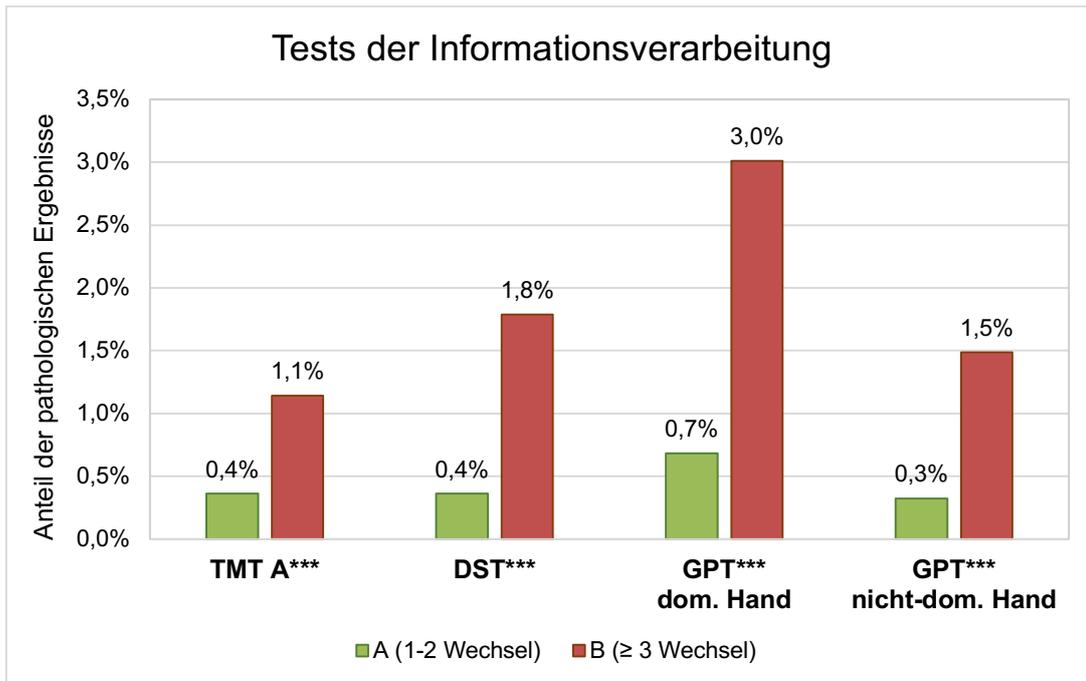


Abb. 3: Einfluss von Therapiewechseln auf Ergebnisse der Tests zur Informationsverarbeitung

Gruppe A = 1 oder 2 Therapiewechsel, Gruppe B = ≥ 3 Therapiewechsel, TMT A = *Trail Making Test A*, DST = *Digit Symbol Test*; GPT = *Grooved Pegboard Test*, dom. = dominante; der *Grooved Pegboard Test* wird getrennt für die dominante und nicht-dominante Hand durchgeführt; Signifikanztestung: *** = $p < 0,001$

In Abbildung 3 sind die Ergebnisse des *Trail Making Tests A*, des *Digit Symbol Tests* und des *Grooved Pegboard Tests* beider Hände dargestellt, die die Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit untersuchen. Bei allen drei Tests ergibt sich ein höherer Anteil an pathologischen Testergebnissen für die Gruppe B im Vergleich zur Gruppe A. Die Signifikanztestung wies einen hoch signifikanten Unterschied ($p < 0,001$) nach.

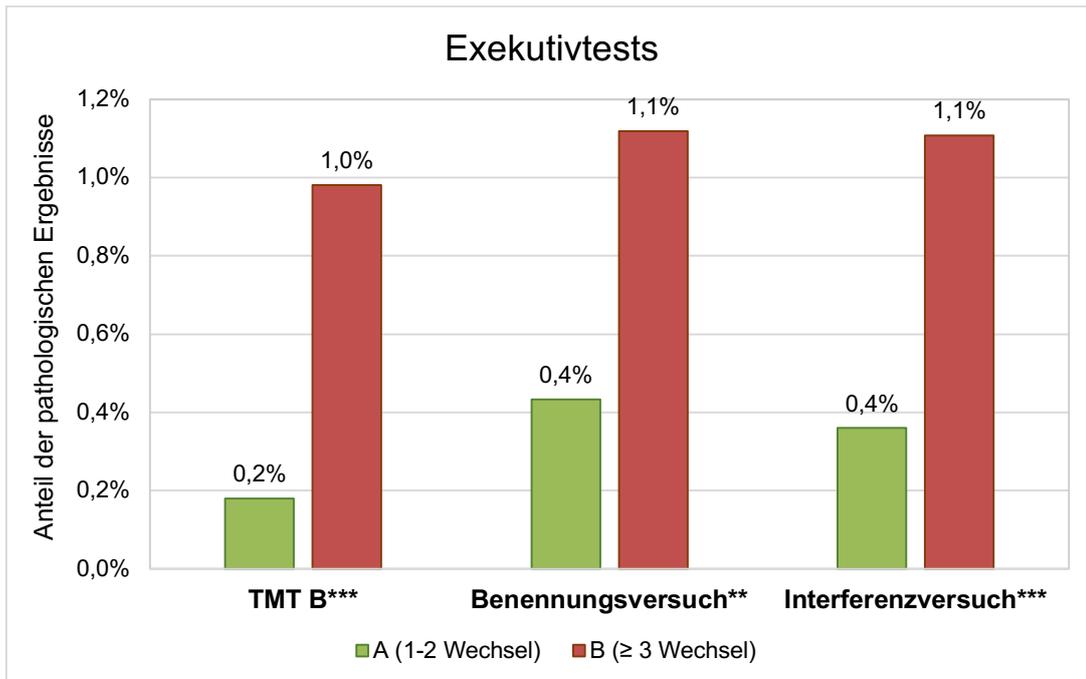


Abb. 4: Einfluss von Therapiewechseln auf Ergebnisse der Exekutivtests

Gruppe A = 1 oder 2 Therapiewechsel, Gruppe B = ≥ 3 Therapiewechsel; TMT = *Trail Making Test B*; der Benennungs- und der Interferenzversuch bilden den Farbe-Wort-Interferenztest; Signifikanztestung: *** = $p < 0,001$; ** = $p < 0,01$

Die in Abbildung 4 gezeigten Diagramme beschreiben die Ergebnisse der Exekutivtests: *Trail Making Test B* (TMT B), Benennungs- und Interferenzversuch des Farbe-Wort-Interferenztests. Die Studiengruppe B mit drei oder mehr Therapiewechseln weist bei allen drei Untersuchungen häufiger Resultate außerhalb des Normbereichs auf als Gruppe A mit zwei oder weniger Medikamentenwechseln. Der Chi-Quadrat-Test ergab einen hoch signifikanten Unterschied ($p < 0,001$) für den TMT B und den Interferenzversuch, die Testung des Benennungsversuchs ergab einen ebenfalls signifikanten Unterschied ($p < 0,01$).

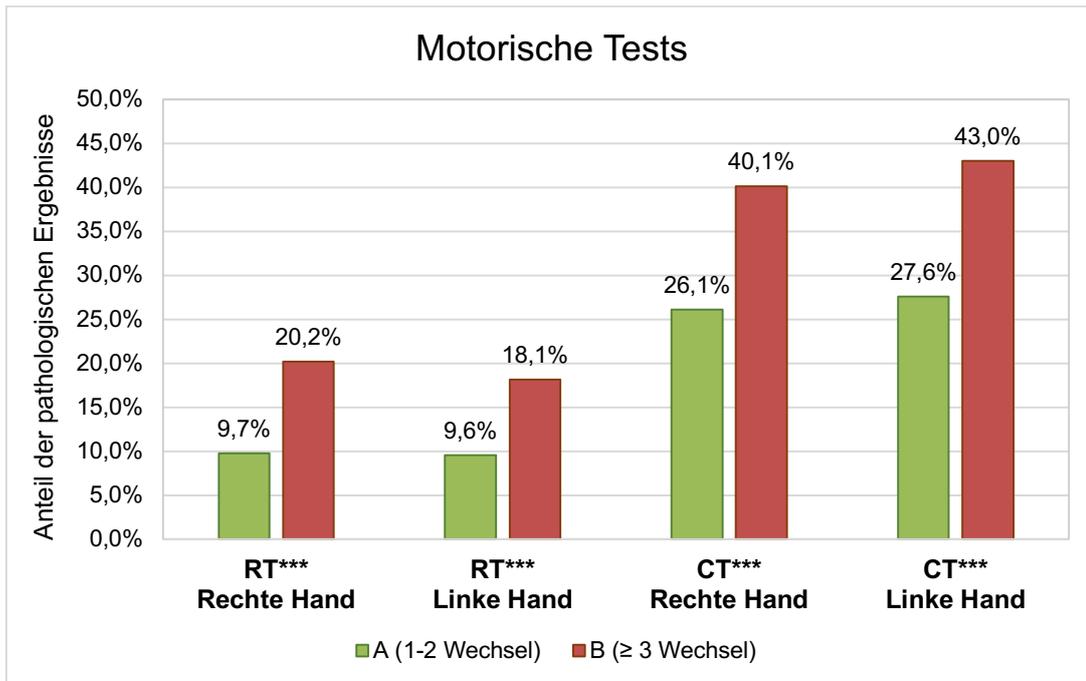


Abb. 5: Einfluss von Therapiewechseln auf Ergebnisse der motorischen Tests

Gruppe A = 1 oder 2 Therapiewechsel, Gruppe B = ≥ 3 Therapiewechsel, RT = Reaktionszeit, CT = Kontraktionszeit; die Reaktions- und Kontraktionszeitmessungen sind Teil der MRC (*most rapid contractions*) und werden getrennt für die rechte und linke Hand durchgeführt; Signifikanztestung: *** = $p < 0,001$

Abbildung 5 zeigt die Messergebnisse der Reaktions- (RT) und Kontraktionszeit (CT). Bei der Reaktionszeit ließen sich prozentual häufiger pathologische Ergebnisse in der Gruppe B nachweisen. Während Gruppe A für beide Hände pathologische Werte um 9% zeigt, verdoppeln diese sich bei Gruppe B auf annähernd 20%.

Auch die Untersuchungsergebnisse der Kontraktionszeit zeigen ein deutliches Ergebnis: Über 40% der Patienten mit drei oder mehr Therapieumstellungen erreichen Werte außerhalb des Normbereichs, während es bei Patienten der Gruppe A ca. 25% sind. Die Signifikanztestung ergab für beide Messungen einen hoch signifikanten Unterschied ($p < 0,001$).

Die folgenden Diagramme fassen nun alle Tests der einzelnen Funktionsdomänen zusammen. Betrachtet werden die Verbalfunktionen, die Geschwindigkeit der Informationsverarbeitung, die Exekutivfunktionen und die Motorik. Die Diagramme zeigen, wie hoch der Anteil der jeweiligen Studiengruppe ist, die einen, zwei, drei oder alle Tests der zu untersuchenden Funktionsdomäne mit einem pathologischen Ergebnis abgeschlossen haben. Ziel dieser Auswertung war es, zu untersuchen, ob häufige Therapiewechsel mit schweren Formen von neurokognitiven Defiziten assoziiert sind, die als erworbene Defizite in mindestens zwei Domänen definiert sind.

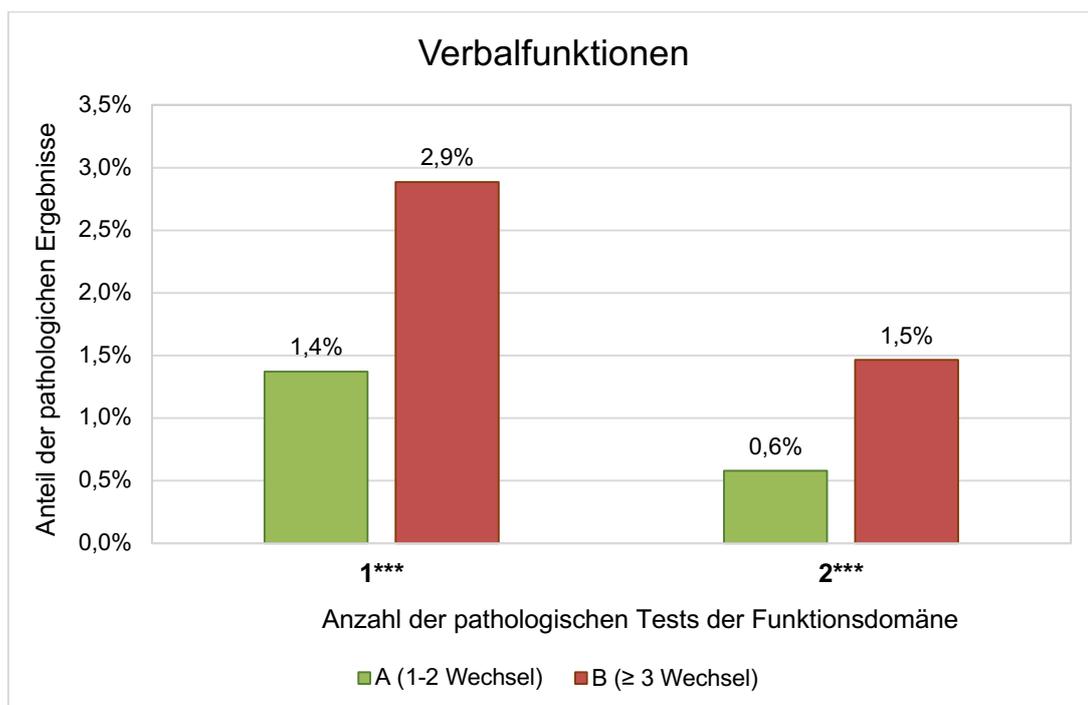


Abb. 6: Einfluss von Therapiewechseln auf die Testungen der Verbalfunktionen
 Gruppe A = 1 oder 2 Therapiewechsel, Gruppe B = ≥ 3 Therapiewechsel; Verbalfunktionen werden untersucht durch den Regensburger Wortflüssigkeitstest (RWT), bestehend aus dem S-Wörter- und den Vornamen-Test; Signifikanztestung: *** = $p < 0,001$

Die Verbalfunktionen, in Abbildung 6 dargestellt, werden durch den RWT bestimmt. Seine beiden Subtests untersuchen die formal-lexikalische und die semantisch-kategorielle Wortflüssigkeit. Studiengruppe B erzielte sowohl bei einem der beiden als auch bei beiden Tests prozentual häufiger Werte außerhalb des Normbereichs im Vergleich zu Gruppe A. Die Chi-Quadrat-Testung ergab hoch signifikante Unterschiede ($p < 0,001$).

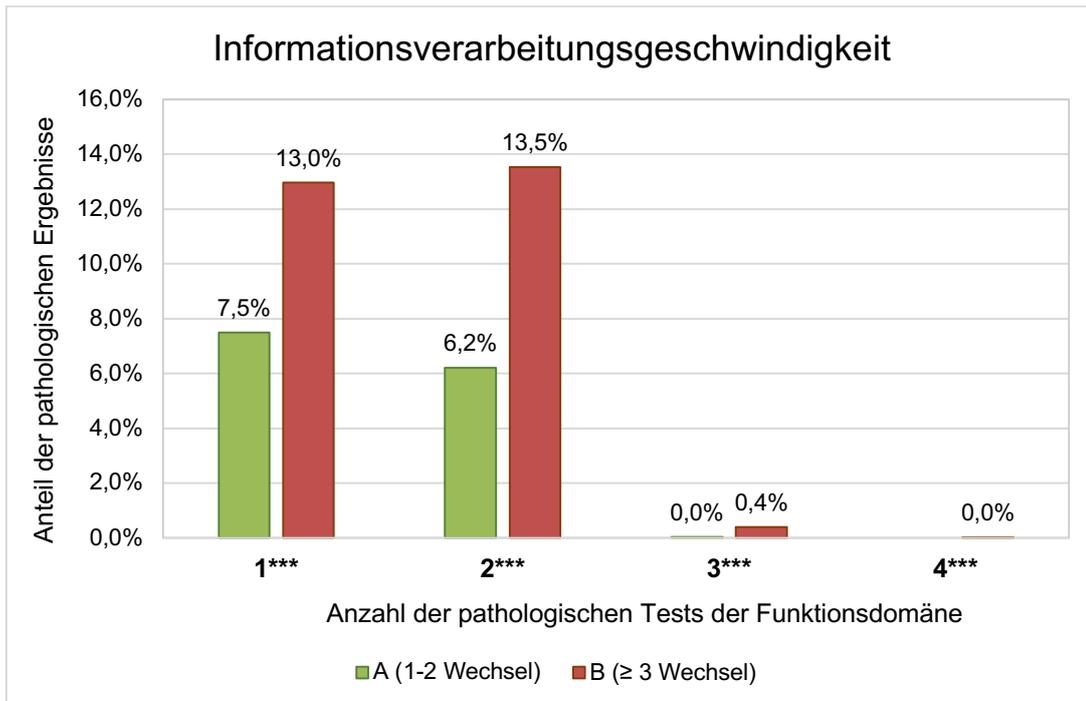


Abb. 7: **Einfluss von Therapiewechseln auf die Testungen der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit**
 Gruppe A = 1 oder 2 Therapiewechsel, Gruppe B = ≥ 3 Therapiewechsel; die Geschwindigkeit der Informationsverarbeitung wird untersucht durch den *Trail Making Test A*, den *Digit Symbol Test* und den *Grooved Pegboard Test* der dominanten und nicht-dominanten Hand; Signifikanztestung: *** = $p < 0,001$

Abbildung 7 lässt erkennen, dass Studiengruppe B sowohl bei einer als auch bei zwei der genannten vier Untersuchungen häufiger ein pathologisches Ergebnis erreicht als Gruppe A. Die Werte verdoppeln sich annähernd. Hierbei konnte ein hoch signifikanter Unterschied ($p < 0,001$) festgestellt werden. Zwei der vier Tests zeigten bei allen Untersuchten eine sehr geringe Anzahl an pathologischen Tests, sodass sie nicht weiter ausgewertet werden.

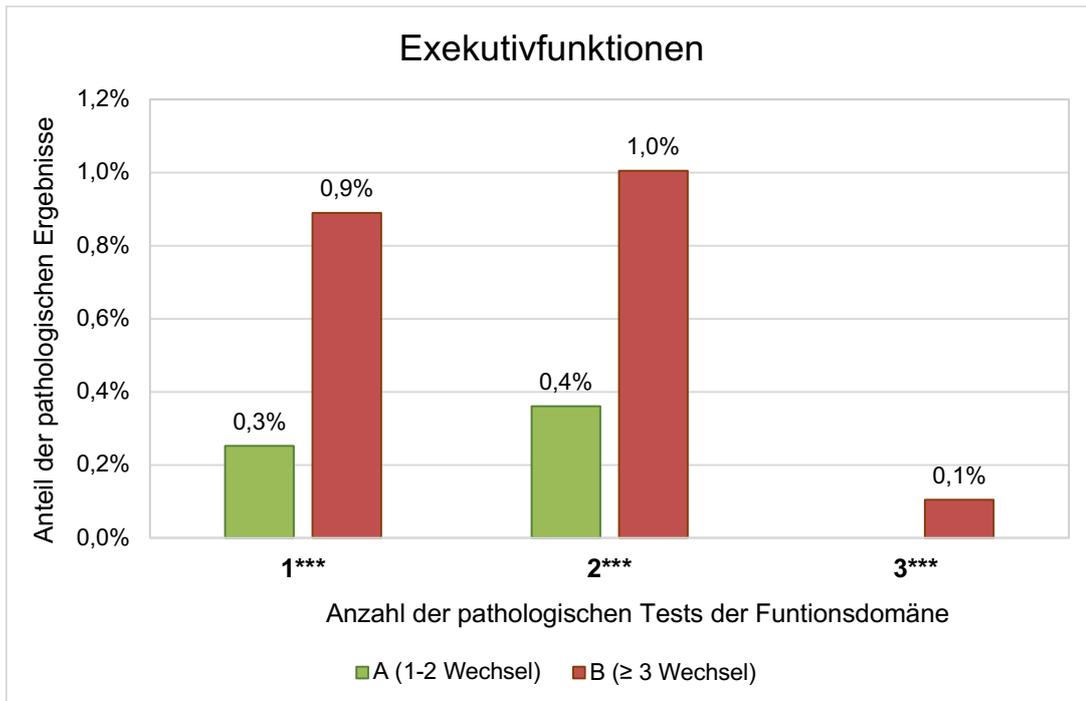


Abb. 8: Einfluss von Therapiewechseln auf die Testungen der Exekutivfunktionen

Gruppe A = 1 oder 2 Therapiewechsel, Gruppe B = ≥ 3 Therapiewechsel; Exekutivfunktionen werden untersucht durch den *Trail Making Test B*, den Benennungs- und Interferenzversuch des Farbe-Wort-Interferenztests; Signifikanztestung: *** = $p < 0,001$

Patienten der Gruppe B zeigten in Abbildung 8 mit steigender Anzahl an abnormen Untersuchungen einen deutlichen Unterschied im Vergleich zu Gruppe A ($p < 0,001$).

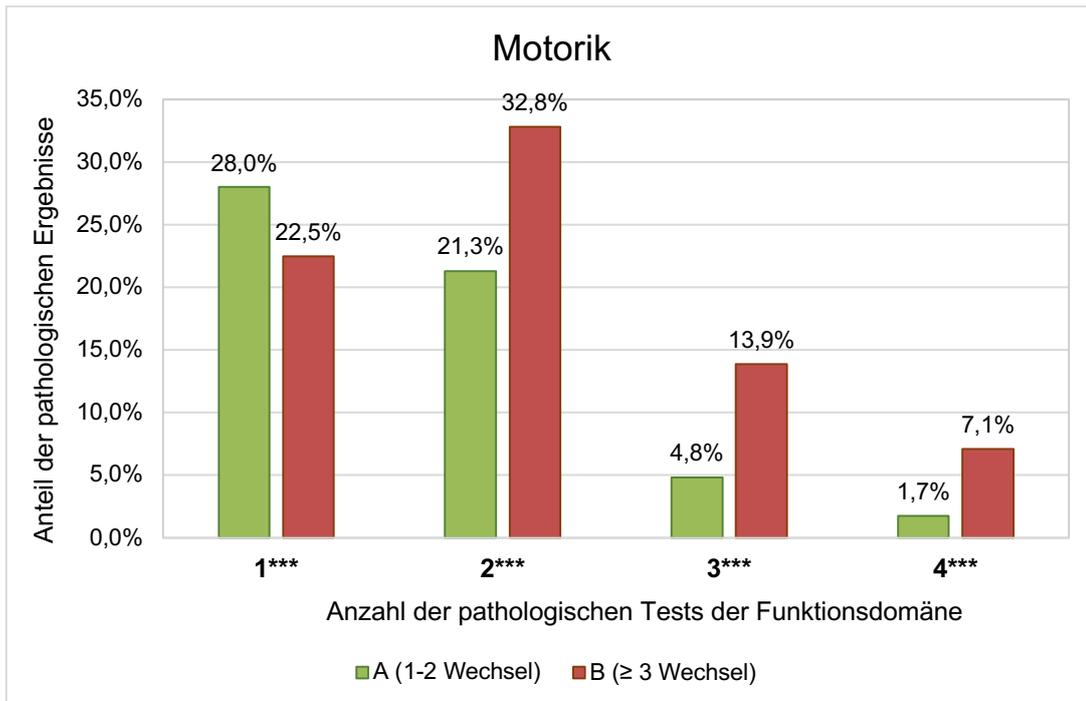


Abb. 9: Einfluss von Therapiewechseln auf die Testungen der Motorik

Gruppe A = 1 oder 2 Therapiewechsel, Gruppe B = ≥ 3 Therapiewechsel; die Motorik wird untersucht durch die *most rapid contractions*, bestehend aus der Reaktions- und Kontraktionszeit für die linke und rechte Hand; Signifikanztestung: *** = $p < 0,001$

Die letzte zu untersuchende Funktionsdomäne „Motorik“ ist in Abbildung 9 dargestellt.

Bei der Betrachtung der ersten beiden Säulen des Diagramms fiel auf, dass Gruppe A (ein oder zwei Therapiewechsel) einen höheren Anteil an pathologischen Ergebnissen erzielt als Gruppe B (drei oder mehr Therapiewechsel), bezogen auf das Erreichen von einem von vier Testresultaten außerhalb der Norm. Mit steigender Anzahl pathologischer Tests ist jedoch deutlich zu erkennen, dass die Studiengruppe B im Vergleich zu Gruppe A häufiger abnorme Messresultate erreicht. Der Chi-Quadrat-Test nach Pearson ergab einen hoch signifikanten Unterschied ($p < 0,001$).

3.2 Zusammenhang von Therapiewechseln und Erkrankungsdauer

Im folgenden Kapitel wird der Zeitfaktor bei Therapiewechseln in Bezug zur Erkrankungsdauer der Patienten gesetzt. Die Abszisse der nachfolgenden Diagramme beschreibt dabei die Erkrankungsdauer (Dauer der bekannten HIV-Positivität) und wurde in drei Gruppen unterteilt: bis zu fünf Jahren, zwischen fünf und zehn Jahren und über zehn Jahre. Die Therapiewechsel fanden folglich in einem der drei Zeitintervalle statt. Es sollte untersucht werden, ob neben der Anzahl der Therapiewechsel auch der Zeitpunkt, zu dem sie erfolgen, einen Einfluss auf Ergebnisse der neurokognitiven Tests nimmt. Sobald nur ein Test der zu untersuchenden Funktionsdomäne ein Resultat außerhalb des Normbereichs aufwies, wurde dies in folgender Auswertung als pathologisches Ergebnis definiert.

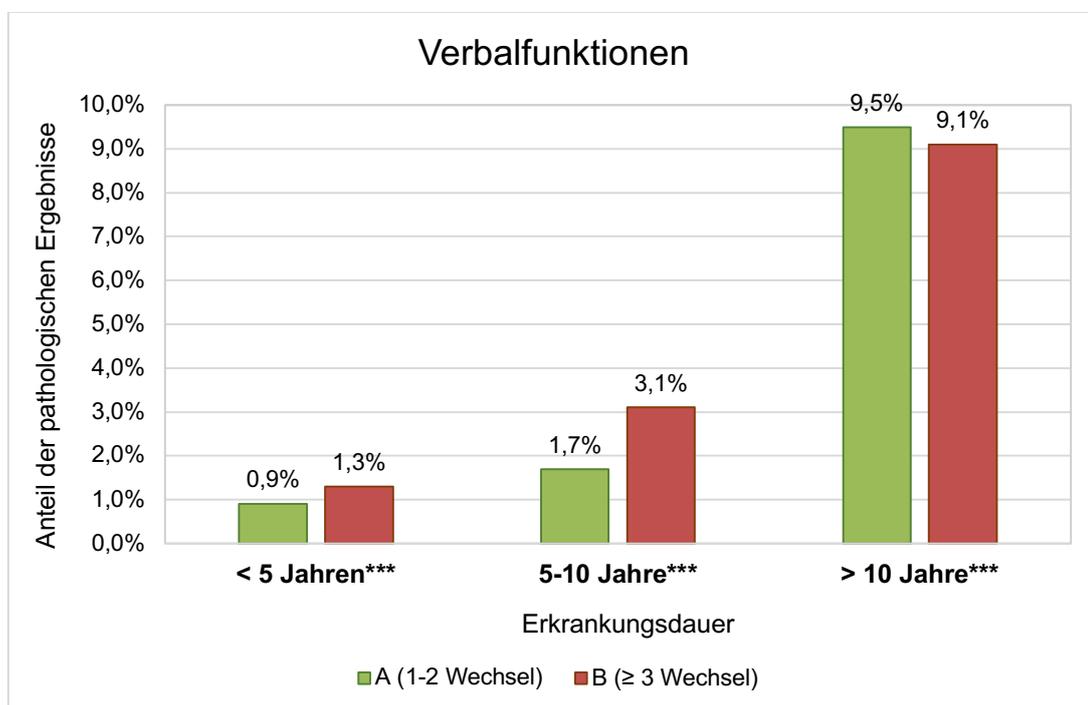


Abb. 10: Zusammenhang von Therapiewechseln und Erkrankungsdauer und deren Einflüsse auf Testungen der Verbalfunktionen

Gruppe A = 1 oder 2 Therapiewechsel, Gruppe B = ≥ 3 Therapiewechsel; Verbalfunktionen werden untersucht durch den Regensburger Wortflüssigkeitstest (RWT), bestehend aus dem S-Wörter- und den Vornamen-Test; Signifikanztestung: *** = $p < 0,001$

In Abbildung 10 ist die Testung der Verbalfunktionen durch den S-Wörter- und Vornamen-Test des Regensburger Wortflüssigkeitstests zu sehen. Der Zeitfaktor des Therapiewechsels scheint in der mittleren Phase (fünf bis zehn Jahre) einen Effekt zu haben; Gruppe B weist hier einen höheren Anteil an pathologischen

Tests auf als Gruppe A. Die Signifikanztestung ergab einen hoch signifikanten Unterschied ($p < 0,001$). Nach zehn Jahren gleichen sich die Ergebnisse der pathologisch erzielten Tests in beiden Gruppen an.

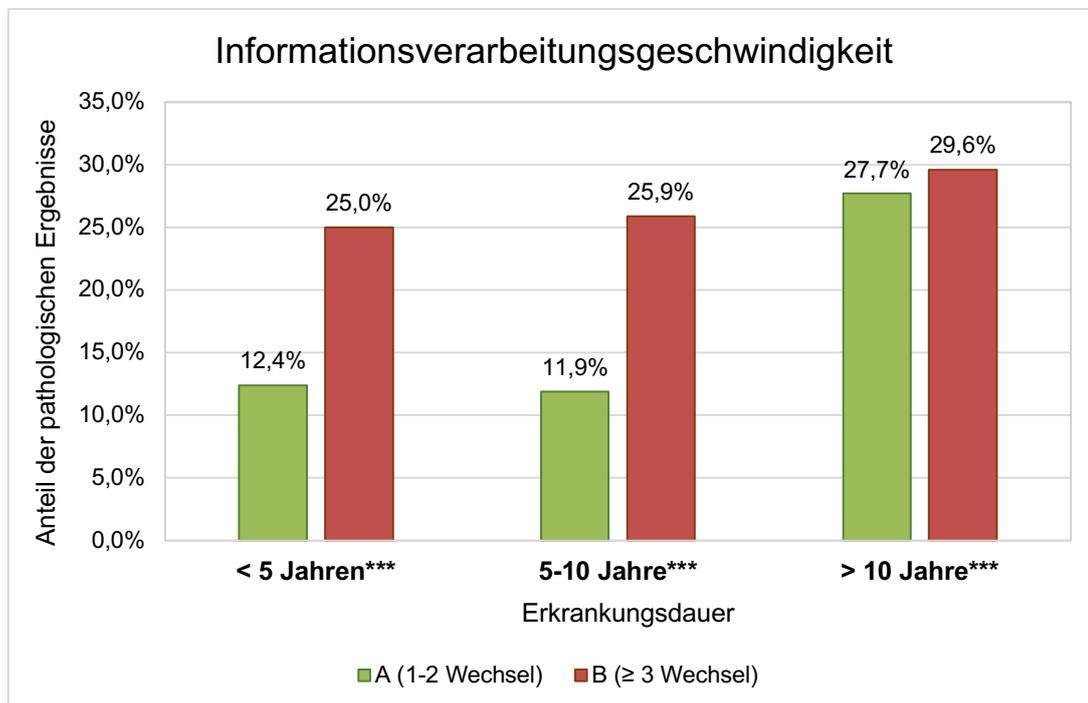


Abb. 11: Zusammenhang von Therapiewechseln und Erkrankungsdauer und deren Einflüsse auf Testungen der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit

Gruppe A = 1 oder 2 Therapiewechsel, Gruppe B = ≥ 3 Therapiewechsel; die Geschwindigkeit der Informationsverarbeitung wird untersucht durch den *Trail Making Test A*, den *Digit Symbol Test* und den *Grooved Pegboard Test* der dominanten und nicht-dominanten Hand; Signifikanztestung: *** = $p < 0,001$

Die Funktionsdomäne „Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit“ wurde in Abbildung 11 veranschaulicht. Sie wurde durch den *Trail Making Test A*, den *Digit Symbol* und den *Grooved Pegboard Test* beider Hände untersucht. Es ist deutlich zu erkennen, dass Studiengruppe B innerhalb der ersten zehn Jahre der Erkrankung häufiger bei mindestens einer der drei Untersuchungen ein abnormes Ergebnis im Vergleich zu Gruppe A erzielt. Später ist kein Unterschied mehr zu erkennen, beide Gruppen erzielen ähnliche Resultate. Der Chi-Quadrat-Test wies einen hoch signifikanten Unterschied nach ($p < 0,001$).

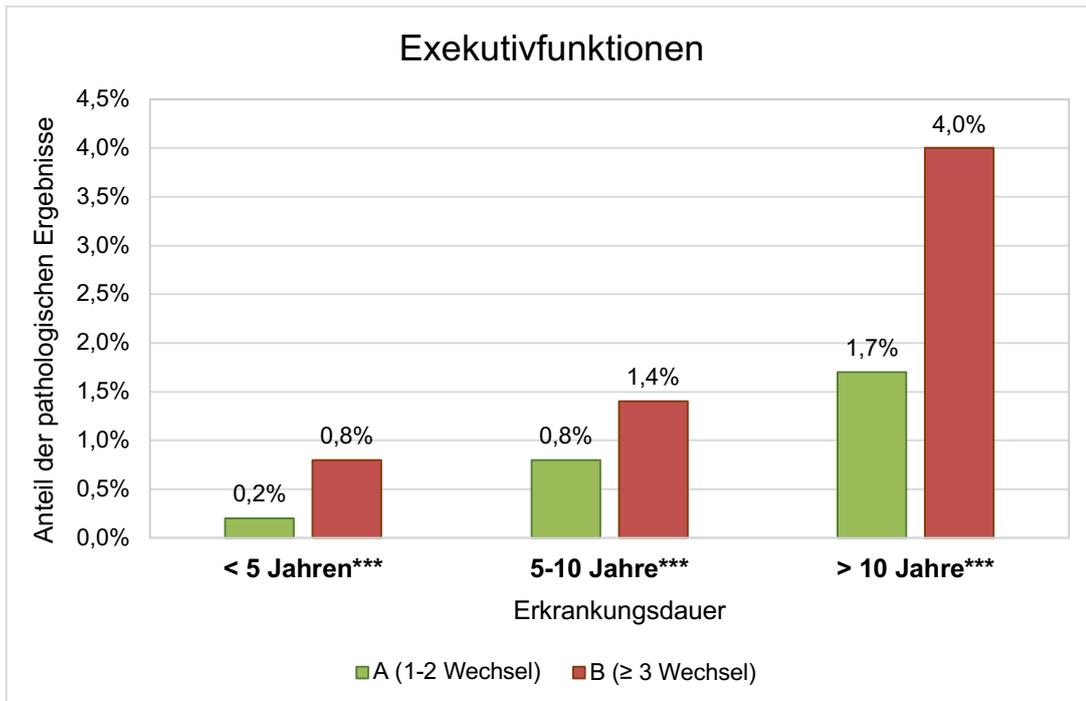


Abb. 12: Zusammenhang von Therapiewechseln und Erkrankungsdauer und deren Einflüsse auf Testungen der Exekutivfunktionen

Gruppe A = 1 oder 2 Therapiewechsel, Gruppe B = ≥ 3 Therapiewechsel; Exekutivfunktionen werden untersucht durch den *Trail Making Test B*, den Benennungs- und Interferenzversuch des Farbe-Wort-Interferenztests; Signifikanztestung: *** = $p < 0,001$

In Abbildung 12 ist die Untersuchung der Exekutivfunktionen dargestellt (*Trail Making Test B* und die beiden Durchläufe des Farbe-Wort-Interferenztests). Mit steigender Erkrankungsdauer und entsprechender Medikamentenumstellung in der jeweiligen Zeitspanne hat Gruppe B häufiger pathologische Ergebnisse erzielt als Gruppe A. Es fand sich ein hoch signifikanter Unterschied ($p < 0,001$).

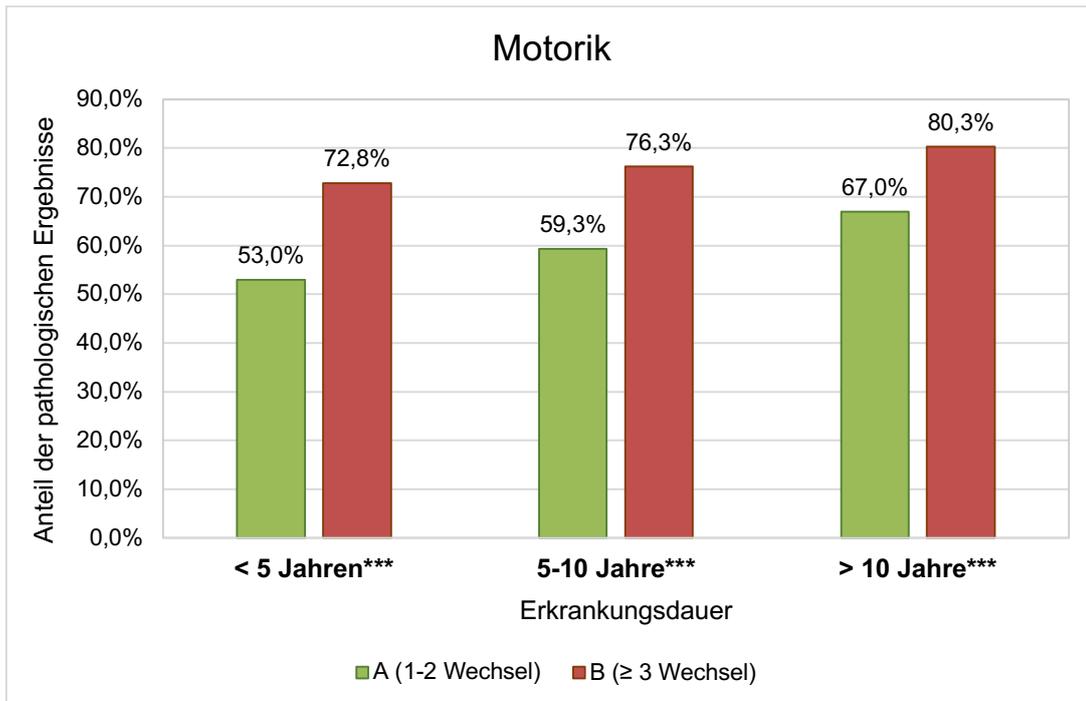


Abb. 13: Zusammenhang von Therapiewechseln und Erkrankungsdauer und deren Einflüsse auf Testungen der Motorik

Gruppe A = 1 oder 2 Therapiewechsel, Gruppe B = ≥ 3 Therapiewechsel; die Motorik wird untersucht durch die *most rapid contractions*, bestehend aus der Reaktions- und Kontraktionszeit für die linke und rechte Hand; Signifikanztestung: *** = $p < 0,001$

Abschließend wurden die Reaktions- und Kontraktionszeiten beider Hände untersucht. Abbildung 13 lässt eindeutig erkennen, dass bei allen drei Therapiewechseln bei beiden Gruppen mindestens die Hälfte aller Patienten bei einem Test pathologisch abschnitt, Gruppe B jedoch deutlicher mit 15-20% mehr pathologischen Werten als Gruppe A. Mit zunehmender Erkrankungsdauer wurden auch die Werte beider Studiengruppen deutlicher pathologisch, wobei der Unterschied zwischen beiden Gruppen kleiner wurde: Während er innerhalb der ersten fünf Jahre ca. 20% betrug, waren es nach zehn Jahren noch etwa 13%. Die Signifikanz-Testung zeigte einen hoch signifikanten Unterschied ($p < 0,001$).

3.3 Einfluss weiterer Faktoren auf neurokognitive Parameter

Im folgenden Teil wurde mittels linearer Regressionsanalyse überprüft, welchen Einfluss verschiedene Faktoren auf Testungen der einzelnen Funktionsdomänen haben. Zu den ausgewählten Faktoren zählt die CD4⁺-Zellzahl, die Viruslast im Blut, das Alter, die Infektionsdauer und die Anzahl der Therapiewechsel. Auf der Abszisse ist der Regressionskoeffizient dargestellt. Ist dieser kleiner als Null, besteht ein negativer Zusammenhang. Werte über Null sprechen für einen positiven Zusammenhang, wobei die Zahl Eins eine perfekte lineare Korrelation darstellt. Wie auch in den Analysen zuvor wurden die Tests der einzelnen Funktionsdomänen zusammengefasst.

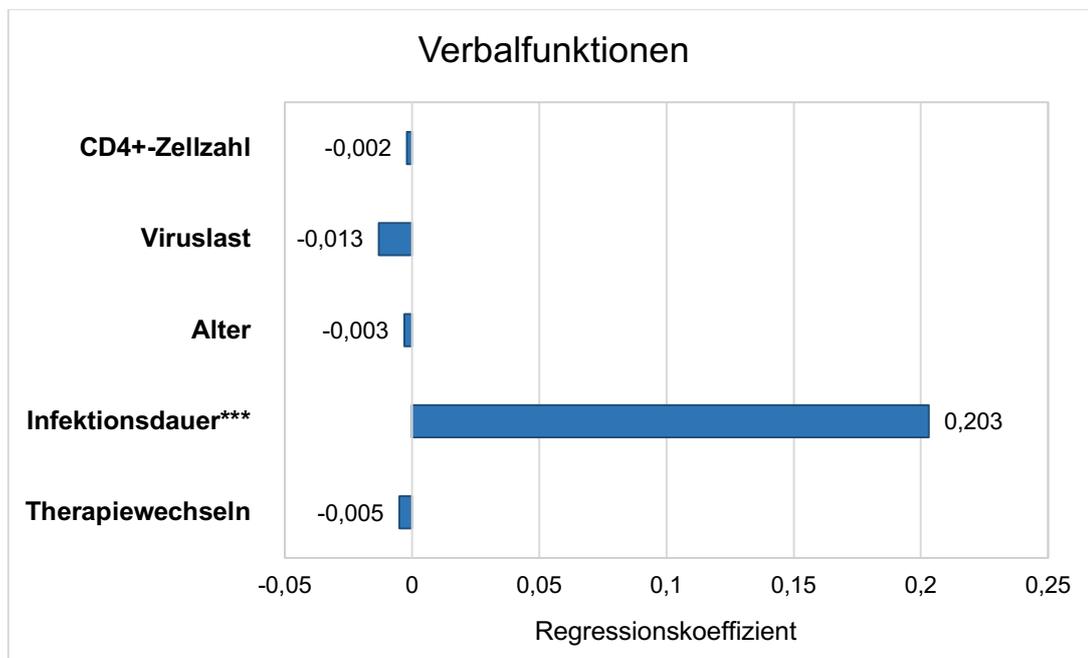


Abb. 14: Einfluss von verschiedenen Faktoren auf die Testungen der Verbalfunktionen

Verbalfunktionen werden untersucht durch den Regensburger Wortflüssigkeitstest (RWT), bestehend aus dem S-Wörter- und den Vornamen-Test; Regressionskoeffizient < 0 = negativer Zusammenhang, Regressionskoeffizient > 0 = positiver Zusammenhang Signifikanztestung: *** = $p < 0,001$

Bei der Untersuchung der Verbalfunktionen (Abbildung 14) scheint lediglich die Infektionsdauer einen Einfluss auf die Ergebnisse zu nehmen. Hier ergab sich ein hoch signifikanter Unterschied ($p < 0,001$). Je länger die Infektionsdauer war, desto häufiger wurden pathologische Ergebnisse bei den verbalen Tests erreicht. Die restlichen Faktoren nahmen aufgrund fehlender Signifikanz und Werten um die Zahl Null keinen nennenswerten Einfluss.

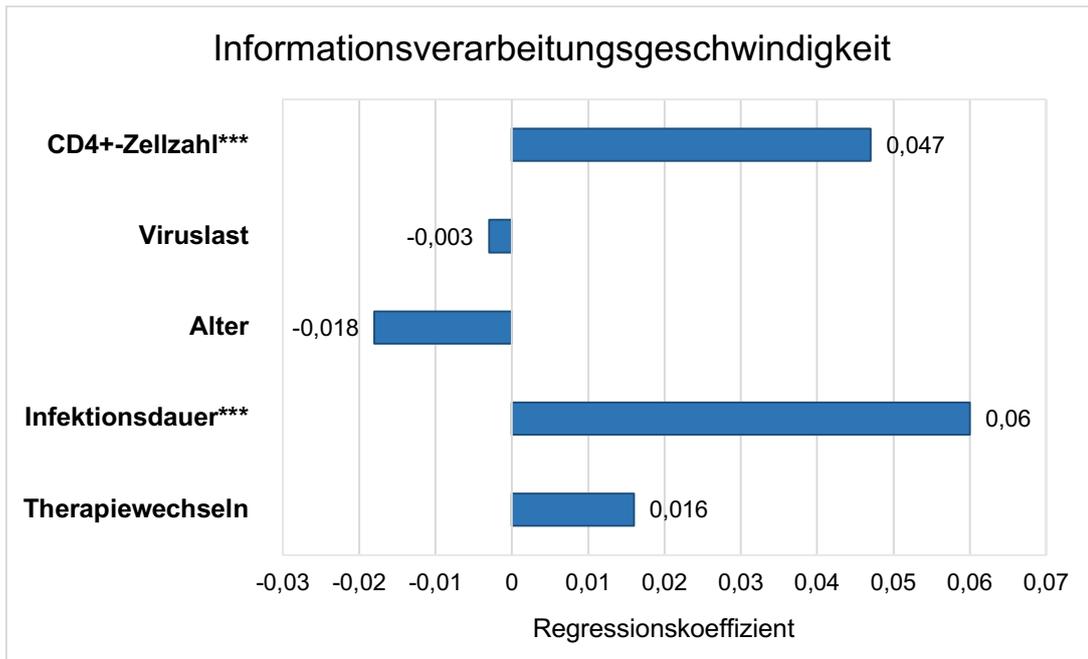


Abb. 15: Einfluss von verschiedenen Faktoren auf die Testungen der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit

Die Geschwindigkeit der Informationsverarbeitung wird untersucht durch den *Trail Making Test A*, den *Digit Symbol Test* und den *Grooved Pegboard Test* der dominanten und nicht-dominanten Hand; Regressionskoeffizient < 0 = negativer Zusammenhang, Regressionskoeffizient > 0 = positiver Zusammenhang Signifikanztestung: *** = $p < 0,001$

Auf die Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit (Abbildung 15) haben zwei Faktoren einen hoch signifikanten ($p < 0,001$) Einfluss: die CD4⁺-Zellzahl und die Infektionsdauer. Je höher die Werte beider Faktoren werden, desto häufiger erzielen die Patienten Ergebnisse außerhalb des Normbereichs in der untersuchten Domäne.

Auch die Anzahl der Therapiewechsel wirkt sich auf die Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit aus, das Alter nimmt einen inversen Einfluss dazu. Keiner der letzten Zusammenhänge war signifikant.

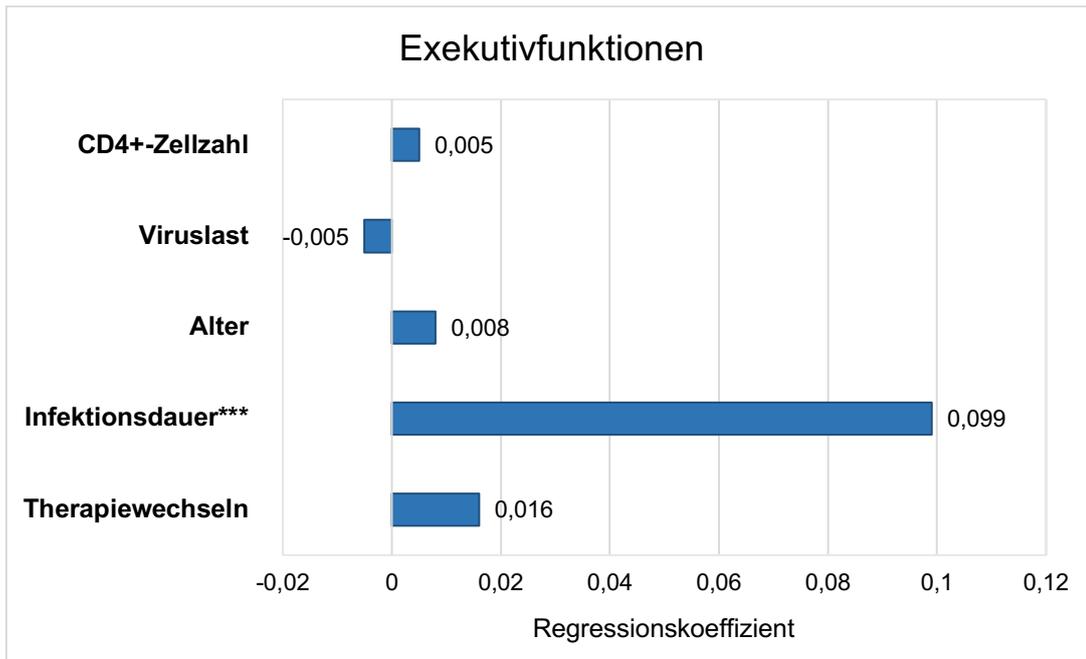


Abb. 16: Einfluss von verschiedenen Faktoren auf die Testungen der Exekutivfunktionen

Exekutivfunktionen werden untersucht durch den *Trail Making Test B*, den Benennungs- und Interferenzversuch des Farbe-Wort-Interferenztests; Regressionskoeffizient < 0 = negativer Zusammenhang, Regressionskoeffizient > 0 = positiver Zusammenhang Signifikanztestung: *** = $p < 0,001$

Auch bei den Testungen der Exekutivfunktionen hatte die Dauer der HIV-Positivität den größten Einfluss. Dies ist in Abbildung 16 dargestellt. Der Regressionskoeffizient erreicht in diesem Fall sogar nahezu einen Wert von Eins. Ein hoch signifikanter Unterschied konnte festgestellt werden ($p < 0,001$). Damit konnte ein annähernd linearer bzw. monotoner Zusammenhang nachgewiesen werden.

Auch die anderen getesteten Faktoren zeigten eine geringfügig positive Korrelation auf die exekutiven Tests mit pathologischen Ergebnissen. Lediglich die Viruslast zeigte eine negative Korrelation (alle Faktoren ohne getestete Signifikanz).

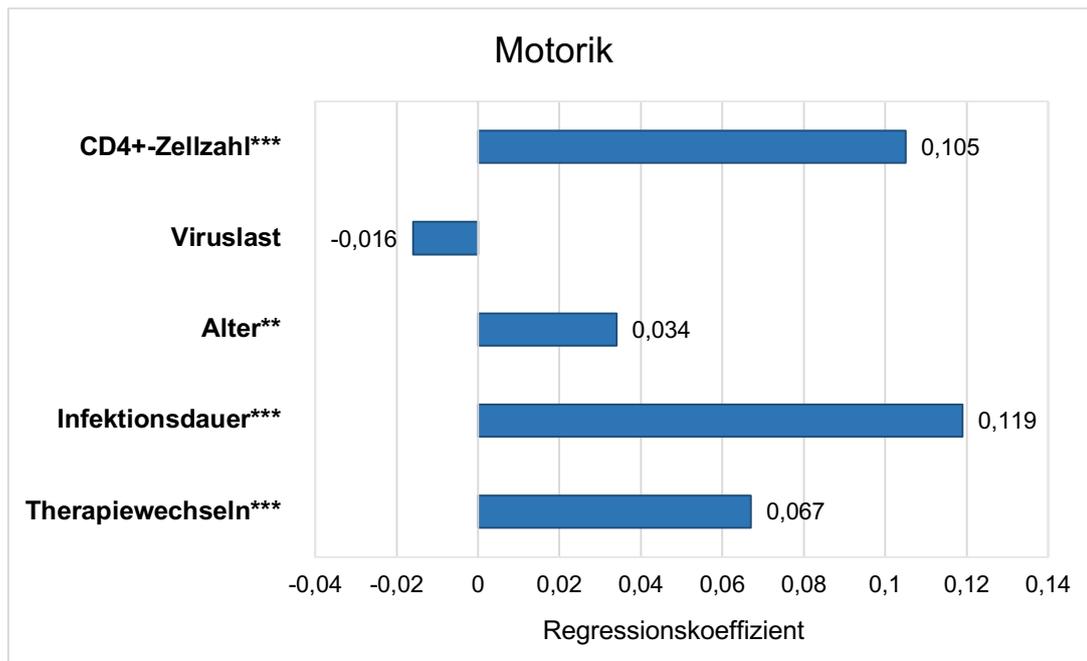


Abb. 17: Einfluss von verschiedenen Faktoren auf die Testungen der Motorik

Die Motorik wird untersucht durch die *most rapid contractions*, bestehend aus der Reaktions- und Kontraktionszeit für die linke und rechte Hand; Regressionskoeffizient < 0 = negativer Zusammenhang, Regressionskoeffizient > 0 = positiver Zusammenhang; Signifikanztestung: *** = $p < 0,001$; ** = $p < 0,01$

Die Resultate der motorischen Messungen sind in Abbildung 17 zu sehen. Wie auch in den vorherigen Kapiteln sind die Ergebnisse der Motorik am deutlichsten: Sowohl die CD4⁺-Zellzahl als auch die Infektionsdauer und die Anzahl der Therapiewechsel stehen in positivem Zusammenhang mit pathologischen motorischen Messungen. Die Signifikanztestung ergab einen hoch signifikanten Zusammenhang ($p < 0,001$). Auch das Alter hat in der Analyse einen positiven Einfluss auf pathologische Motorikmessergebnisse, das Signifikanzniveau lag bei $p < 0,01$.

Lediglich die Viruslast zeigte, wie auch in den Untersuchungen davor, einen negativen Wert als Regressionskoeffizient ohne Signifikanz.

3.4 Zusammenfassung der Ergebnisse

Im ersten Teil der Ergebnisse ist zu erkennen, dass Patienten mit häufigen Therapiewechseln der Studiengruppe B in allen neurokognitiven Untersuchungen im Vergleich zu Studiengruppe A mehr abnorme Werte erzielen. Während sich die Resultate der pathologischen neuropsychologischen Messungen im einstelligen Prozentbereich bewegen, sind die motorischen Messergebnisse deutlicher. Ca. 20% der Patienten der Gruppe B erzielen pathologische Ergebnisse bei den Reaktionszeitmessungen beider Hände, wohingegen die pathologischen Werte der Gruppe A bei ca. 10% liegen. Zudem erzielt nahezu die Hälfte aller Patienten der Studiengruppe B (ca. 40%) Resultate außerhalb des Normbereichs in der Kontraktionszeitmessung. Der Anteil an pathologischen Ergebnissen dieser Messung liegt für die Gruppe A bei ca. 25%. Ferner konnte gezeigt werden, dass häufiges Wechseln der antiretroviralen Kombinationen in allen untersuchten Funktionsdomänen zu einer hohen Anzahl an Testdefiziten in der jeweiligen Domäne führt.

Es folgte die Untersuchung des Zeitfaktors der Therapiewechsel. Vor allem in der Frühphase der Erkrankung ist ein Effekt zu erkennen. Finden in diesem Zeitraum Therapiewechsel statt, erreicht Gruppe B signifikant häufiger pathologische Messergebnisse im Vergleich zu Gruppe A. Signifikante Ergebnisse zeigten die Funktionsdomänen „Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit“ und „Motorik“. Später findet jedoch ein Angleichungsprozess statt, sodass beide Gruppen ähnliche Werte erreichen.

Schließlich wurde mittels linearer Regressionsanalyse der Einfluss verschiedener Faktoren auf die Testungen der Funktionsdomänen geprüft. Die Ergebnisse zeigen eindeutig, dass eine lange Infektionsdauer häufig zu abnormen Ergebnissen führt. Somit hat die Dauer der HIV-Positivität den größten Einfluss auf die Messergebnisse. Auch in dieser Untersuchung zeigt die Funktionsdomäne „Motorik“ die deutlichsten Werte. Neben der Infektionsdauer stehen auch die CD4⁺-Zellzahl, das Alter und die Anzahl der Wechsel im positiven Zusammenhang mit pathologischen Untersuchungsergebnissen.

4. Diskussion

4.1 Bewertung des Patientenkollektivs und der Methoden

4.1.1 Aussagekraft der Studienkohorte

Eine grundlegende Bewertung der in der vorliegenden retrospektiven Studie eingeschlossenen Patientenkohorte beruht auf dem internen Vergleich der Verteilungen beider Stichproben, einer Beurteilung von möglichen populationsbezogenen Verzerrungseffekten und dem Vergleich der Therapie-wechselhäufigkeit mit anderen Studiengruppen.

Mit einer Stichprobe von 1809 Patienten und damit über 8500 Einzeluntersuchungen ist die Aussagekraft dieser Studie zuverlässig. Die Gegenüberstellung der demographischen Patientendaten beider Gruppen (vgl. Kapitel 2.1 „Patientenkollektiv“, Seite 18, Tabelle 7) zeigt zwar eine höhere Patientenzahl in der Gruppe A, jedoch ein ausgeglichenes Verhältnis aller Merkmale. Beide Gruppen erzielen im direkten Vergleich ähnliche Verteilungen in allen Kategorien. Lediglich die Dauer der HIV-Positivität und die Anzahl an AIDS-definiert erkrankten Patienten zeigen Unterschiede. Gruppe B, bestehend aus Patienten mit häufigen Therapiewechseln, ist im Durchschnitt etwa drei Jahre länger an HIV erkrankt als die Patienten der Gruppe A. Zusätzlich besteht Gruppe B zu 41,3% aus Patienten im CDC-Stadium C3, während es bei Gruppe A nur 35,3% sind. Diese Zahlen lassen folgende Überlegungen zu: Mehr AIDS-definiert erkrankte Patienten mit konsekutiv schlechtem Immunstatus könnten in der Gruppe B zu pathologischen Testergebnissen geführt haben, sicher bedingen sie die häufigen Therapiewechsel. Ebenso zeigen die Auswertungen der vorliegenden Arbeit, dass die Infektionsdauer einen relevanten Einfluss auf die Messungen nimmt. Diese beiden Merkmale unterscheiden die Gruppen jedoch nur geringfügig, sodass sie, wenn überhaupt, nur minimale Auswirkungen auf die Ergebnisse haben. Weiterhin könnten populationsbezogene Verzerrungseffekte, die gelegentlich in retrospektiven Studien auftauchen (Sessler & Imrey, 2015a), die Repräsentativität dieser Studie schwächen. Tabelle 10 vergleicht die Geschlechter- und Hauptbetroffenengruppenverteilung der in der Bundesrepublik Deutschland und Nordrhein-Westfalen lebenden HIV-Infizierten mit der in dieser Studie untersuchten Patientenpopulation. Die Daten

entsprechen den Schätzungen des Robert Koch-Instituts vom Ende 2017 (RKI, abgerufen im Januar 2019).

	Anteil in der BRD (n = 86100)	Anteil in NRW (n = 18600)	Anteil in der Studienkohorte (n = 1809)
Geschlecht			
Männlich	80,3%	80,6%	87,3%
Weiblich	19,7%	19,4%	12,7%
Hauptbetroffenzugehörigkeit			
Homosexualität/MSM	61,6%	64,0%	68,7%
Heterosexualität	12,8%	12,9%	18,3%
Intravenöser Drogenabusus	9,4%	8,6%	4,3%
Hämophilie	0,5%	Keine Angabe	1,2%

Tabelle 10: **Demographischer Vergleich der Population in der BRD und in NRW mit der Studienkohorte** (Epidemiologische Daten des Robert Koch-Instituts für Ende 2017, abgerufen im Januar 2019)
BRD = Bundesrepublik Deutschland, NRW = Nordrhein-Westfalen, MSM = Männer, die Sex mit Männern haben

Die Verteilung der Gesamtpopulation in Deutschland ist im Vergleich zu der in Nordrhein-Westfalen lebenden Population nahezu gleich. Bei der Gegenüberstellung mit der Studienkohorte ist zu sehen, dass sowohl die Geschlechter- als auch Hauptbetroffengruppenverteilung ebenfalls in etwa übereinstimmt.

Des Weiteren entspricht die Anzahl an Therapiewechseln des in der vorliegenden Arbeit untersuchten Patientenkollektivs in etwa der Häufigkeit an Umstellungen in anderen Kohorten, die ebenfalls die Auswirkungen von Medikamentenwechseln untersucht haben (Oette et al., 2012; Penna Braga et al., 2017; Reekie et al., 2010).

Einige Studien kommen zu dem Ergebnis, dass ein hohes Alter mit einem erhöhten Risiko für HIV-assoziierte neurokognitive Störungen korreliert (Bhaskaran et al., 2008; Larussa et al., 2006). Die Arbeitsgruppe um Larussa geht davon aus, dass die Wahrscheinlichkeit vor allem ab einem Alter von über 50 Jahren steigt. Das durchschnittliche Alter der Studienkohorte beträgt 43 (\pm 16,9) Jahre für Gruppe A und 46 (\pm 9,8) Jahre für Gruppe B. Man kann somit

davon ausgehen, dass in der vorliegenden Arbeit das Lebensalter keinen erheblich negativen Effekt auf die Ergebnisse genommen hat.

Schließlich können Symptomausprägung und *Compliance* des Patientenkollektivs diskutiert werden. Zum einen ist es möglich, dass das Aufsuchen einer neurologischen Schwerpunktärztin mit ausgeprägten Symptomen und einem hohen Leidensdruck assoziiert ist. Zum anderen spricht diese Eigenschaft, nämlich die regelmäßige Inanspruchnahme von Kontrolluntersuchungen für eine hohe *Compliance* der Patienten. Diese ist für einen positiven Krankheitsverlauf maßgeblich (Mannheimer et al., 2002; Turner, 2002). Beide Faktoren könnten die Ergebnisse beeinflusst haben.

Zusammenfassend ist zu sagen, dass mögliche Verzerrungseffekte vermutlich nur geringe Auswirkungen auf die Ergebnisse haben und die untersuchte Kohorte durch Patientenzahl, Kongruenz beider Gruppen miteinander und Übereinstimmung verschiedener Merkmale mit der Population in Deutschland bzw. Nordrhein-Westfalen aussagekräftig ist.

4.1.2 Zuverlässigkeit der neurokognitiven Testbatterie

In dieser Arbeit wurden eine Reihe von neuropsychologischen und motorischen Tests verwendet. Eine kritische Beurteilung basiert auf verschiedenen Faktoren. Da gegenwärtig lediglich Empfehlungen zur Diagnostik von HIV-assoziierten neurokognitiven Störungen (HAND) existieren, werden die derzeit in der Klinik angewandten Tests von einigen Forschern in ihrer Aussagefähigkeit angezweifelt. Die sich daraus ergebende Frage lautet: „Ist das Vorgehen in dieser Arbeit durch die benutzten Methoden nach derzeitigem Forschungsstand generell sinnvoll?“. Mit diesem Problem setzte sich die „*Mind Exchange Working Group*“ auseinander, eine Gruppe von 66 Spezialisten verschiedener Disziplinen aus 30 Ländern, die ein Programm starteten, welches helfen soll, Vorgehensweisen in Diagnostik und Therapie von HAND festzulegen und die Kommunikation zwischen Forschern und Klinikärzten zu erleichtern. Die „*Mind Exchange Working Group*“ sprach zur Frage der Diagnostik ganz eindeutig die Empfehlung aus, eine Testbatterie aus mindestens fünf Tests zu verwenden, die alle relevanten Funktionsdomänen erfassen (*Mind Exchange Working Group*, 2013). Dies stimmt mit den Überlegungen und Ergebnissen von Antinori et al. überein (Antinori et al., 2007) und ebenso mit dem Vorgehen in der vorliegenden

Studie. Die Spezialisten empfahlen weiterhin, ein *HAND-Screening* spätestens sechs Monate nach der Erstdiagnose einer HIV-Positivität und im Idealfall vor Beginn der cART-Therapie durchzuführen. Die Kontrolluntersuchungen sollten danach jährlich, bei einigen Patientengruppen auch häufiger stattfinden, wie es auch in der neurologischen HIV-Ambulanz des Universitätsklinikums Düsseldorf praktiziert und somit in dieser Arbeit angewandt wurde.

Es folgt die Betrachtung der einzelnen neuropsychologischen und motorischen Untersuchungen. Vor allem die neuropsychologischen Tests werden häufig diskutiert. Kritikpunkt ist eine zu geringe Sensitivität, die eine grundlegende Überprüfung der Funktionsdomänen nicht möglich macht, und zudem milde Formen nicht erfasst (Gates & Cysique, 2016; Skinner et al., 2009). Eine große Metaanalyse aus 31 Studien hat jedoch gerade diese kritisierte Sensitivität überprüft und widerlegte die Ergebnisse, indem sie beispielsweise für den *Digit Symbol Test* eine Sensitivität von über 75%, beim *Grooved Pegboard Test* sogar einen Wert von über 90% erreichte (Zipursky et al., 2013). Die Arbeitsgruppe um Chalermchai verdeutlichte am Beispiel des *Trail Making Tests A*, dass durch die Kombination mehrerer neuropsychologischer Tests nicht nur die Sensitivität, sondern auch die Spezifität des *HAND-Screenings* erhöht wird, sodass der zuverlässige Nachweis eines neurokognitiven Defizits möglich gemacht wird (Chalermchai et al., 2013).

Eine weitere kritische Überlegung stellt die stetige Wiederholung der neuropsychologischen Tests bei den regelmäßigen Kontrollen dar. Von einem gewissen Trainingseffekt ist auszugehen, sodass sich mit steigender Anzahl an Kontrolluntersuchungen die Testergebnisse der Patienten verbessern könnten. Eine Möglichkeit wäre, die Tests zu verändern oder gegen ähnliche auszutauschen. Allerdings wäre es dann nicht möglich, von einer exakt äquivalenten Untersuchung auszugehen, was die Ergebnisse gleichermaßen verfälschen würde (Grant, 2008). Die Dauer der Untersuchung, die im Schnitt etwa 30-40 Minuten beträgt, könnte einen Ermüdungseffekt zur Folge haben, was die Resultate ebenfalls beeinflussen würde. Zwei weitere Punkte, die die Ergebnisse verzerren könnten, sind Depressionen und der sozioökonomische Status des einzelnen Patienten. Eine Depression, eine häufige Komplikation der HIV-Infektion, könnte ein Störfaktor sein, da durch Symptome wie Antriebsmangel und allgemeine Verlangsamung häufiger pathologische

Ergebnisse erzielt werden (Nanni et al., 2015). In der neurologischen HIV-Ambulanz wurde dies mit der *Hamilton Depression Scale* beurteilt (Hamilton, 1960). Ebenso haben der sozioökonomische Status und der Bildungsgrad Auswirkungen auf die Ergebnisse der neuropsychologischen Tests. Ein geringer Bildungsgrad führt vermehrt zu falsch-positiven Werten (Musso et al., 2018). Um diese Patienten zu selektieren, wurden in der HIV-Ambulanz bei jeder Erstvorstellung einmalig zwei Intelligenztests durchgeführt, um die Auswertungen besser interpretieren zu können. Bei den genannten Tests handelt es sich um den Mehrfachwahl-Wortschatz-Test Form B (nach Lehrl et al., 1995) und die *Standard Progressive Matrices* (nach Raven, 2000).

Die motorischen Messungen wurden in der vorliegenden Studie mit der motorischen Testbatterie nach Arendt et al. durchgeführt (Arendt et al., 1990). Nicht nur die Gruppe um Arendt, sondern auch viele weitere Arbeitsgruppen bestätigten den großen Nutzen dieser motorischen Testbatterie, die sich als sensitive Methode zur Untersuchung von psychomotorischen Verlangsamungen und damit zur Detektion von HIV-assoziierten neurokognitiven Störungen erwiesen hat (Ogunrin et al., 2007; Parsons et al., 2007; Sacktor et al., 1996). Regelmäßige motorische Testungen dieser Form haben einen prognostischen Aussagewert für die Entstehung einer HIV-assoziierten Demenz (Arendt et al., 1994). Die Testbatterie fällt durch eine besonders hohe Sensitivität und Spezifität (v.a. auch bei milden Formen) auf und ist im Gegensatz zu den neuropsychologischen Tests unabhängig von Intelligenzniveau, Sprache und anderen Faktoren (Parsons et al., 2007). Deswegen empfiehlt es sich, beide Methoden miteinander zu kombinieren, wie auch in der hier vorliegenden Studie, und damit ein wertvolles Instrument für die Erfassung neurokognitiver Störungen zu haben (Grant, 2008; von Giesen et al., 1994).

Gewisse Störfaktoren und Verzerrungseffekte können in dieser Studie bei der Methodik sicherlich nicht ausgeschlossen werden. Betrachtet man allerdings die Vielzahl und Vielfalt der verwendeten Untersuchungen, die derzeit empfohlen werden, kann angenommen werden, dass das Nachweisen eines neurokognitiven Defizits zutreffend gelungen ist.

4.2 Kritische Beurteilung der Testergebnisse

Die analysierten Ergebnisse im ersten Teil der Arbeit lassen eindeutig erkennen, dass Gruppe B sowohl in den neuropsychologischen als auch in den motorischen Tests deutlich häufiger pathologische Ergebnisse erzielt als Gruppe A. Daraus ergibt sich die im Folgenden diskutierte Aussage: „Häufige Therapiewechsel gehen mit einer Verschlechterung der Neurokognition einher.“

Durch die hohe Anzahl an Untersuchungen, die in dieser Studie ausgewertet wurden, ist die Aussagekraft der Ergebnisse statistisch gesehen zuverlässig, da nahezu jedes Ergebnis mit einer hohen Signifikanz getestet wurde. Zudem ist klar zu erkennen, dass die Untersuchung der Motorik wesentlich deutlichere Unterschiede ergeben hat als die neuropsychologischen Tests. Dies deckt sich mit dem derzeitigen Forschungsstand, dass motorische Messungen in der Lage sind, subtile psychomotorische Verlangsamungen zu registrieren und damit neurokognitive Defizite bei HIV-Trägern sensibler erfassen zu können (Arendt et al., 1990; von Giesen et al., 1994; Sacktor et al., 1996; Ogunrin et al., 2007; Parsons et al., 2007). Es wäre eine mögliche Konsequenz, dass die neuropsychologischen Parameter, die zwar auch hoch signifikant getestet wurden, aber nicht so eindeutige Werte erzielten wie die motorischen, sich in Zukunft weiter verschlechtern werden. Hier könnte eine neue prospektive Studie ansetzen.

Der zweite Teil der Ergebnisse erläutert, dass ein Therapiewechsel vor allem in der frühen Krankheitsphase einen erheblichen Einfluss auf die Messungen nimmt. Fanden in diesem Zeitraum häufige Therapiewechsel statt, erzielten Patienten der Gruppe B wesentlich häufiger abnorme Resultate als die der Gruppe A. In späten Phasen (nach über zehn Jahren) findet ein Angleichungsprozess statt, sodass die Häufigkeit der Wechsel keinen entscheidenden Effekt mehr auf die Untersuchung der Neurokognition nimmt. In allen vier Funktionsdomänen wurden dafür signifikante Unterschiede gefunden. Abermals zeigten die motorischen Tests die eindeutigsten Ergebnisse, gefolgt von der „Informationsverarbeitung“. Die lineare Regressionsanalyse erbrachte ähnliche Resultate: In jeder Funktionsdomäne nimmt die Dauer der HIV-Positivität den größten Einfluss auf die Untersuchungsergebnisse. Dies entspricht auch der Meinung von Bhaskaran et al., die lange Infektionszeiten mit

einem großen Risiko für die Entwicklung von neurokognitiven Störungen in Verbindung brachten (Bhaskaran et al., 2008).

Bei der gleichen Analyse in der vorliegenden Arbeit wurde in der motorischen Domäne außerdem eine Auswirkung des Alters auf die Neurokognition nachgewiesen, was mit den Ergebnissen anderer Studien übereinstimmt (Bhaskaran et al., 2008; Larussa et al., 2006). Ebenso wurde ein Einfluss der Therapiewechselhäufigkeit ermittelt. Auch diese Auswertung verdeutlicht die Empfindlichkeit der Motorik im Vergleich zu den anderen Funktionsdomänen. Die CD4⁺-Zellzahl zeigt bei der Motorik und Informationsverarbeitung eine inverse Korrelation: Mit steigender Zellzahl und damit gutem Immunstatus wurden häufiger pathologische Ergebnisse erzielt. Dieser zunächst paradox erscheinende Effekt hängt mit dem hohen Einfluss der Infektionsdauer zusammen. Denn mit steigender Dauer der Erkrankung verbessert sich bei erfolgreicher Therapie in der Regel auch der Immunstatus der betroffenen Patienten, also steigt die CD4⁺-Zellzahl; die neurokognitiven Defizite werden nicht in gleichem Ausmaß positiv beeinflusst. Die Viruslast scheint im Vergleich zu den Ergebnissen anderer Studien keinen Einfluss auf die neuropsychologischen Testungen zu nehmen.

Auch wenn durch die Gesamtheit der ausgewerteten Untersuchungsergebnisse der Effekt der Therapiewechselhäufigkeit und Infektionsdauer auf die Neurokognition eindeutig belegt ist, konnte der Grund des Medikamentenwechsels aufgrund des retrospektiven Charakters nicht in die Analyse einfließen. Bekannt ist, dass sowohl virologisches Versagen als auch Nebenwirkungen, aber auch willkürliche ärztliche Entscheidungen Ursache der häufigen Therapiewechsel waren (Eggers et al., 2017). In diversen anderen Studien waren Medikamentenunverträglichkeiten die häufigste Ursache des Wechsels (Elzi et al., 2010; Torres et al., 2014). Nebenwirkungen können zu einer Non-Adhärenz führen (Kiguba et al., 2007), die in einer weiteren Studie als häufigster Grund dafür identifiziert wurde (Vo et al., 2008). Die „*Mind Exchange Working Group*“ ging davon aus, dass gerade HIV-assoziierte neurokognitive Störungen mit einer Non-Adhärenz verbunden sind (Mind Exchange Working Group, 2013). Viele Untersuchungen zeigen, dass nur bei einer Adhärenz von mindestens 90-95% ein Therapieerfolg gewährleistet werden kann (Turner, 2002; Iacob et al., 2017).

Die Arbeitsgruppe um Chao stellte in ihrer Studie fest, dass häufige Therapiewechsel ein Indikator für virologisches Versagen sind (Chao et al., 2012).

Es gibt somit mehrere Gründe, die eine Medikamentenumstellung notwendig machen können.

4.3 Limitationen dieser Studie

Die vorliegende Arbeit weist die üblichen Nachteile einer retrospektiven Studie auf. Diese können mögliche Kausalzusammenhänge oft nur andeuten, ohne sie letztendlich zu beweisen. Zudem werden die Effekte im Vergleich zu randomisiert kontrollierten Studien häufig über- oder unterschätzt (Sessler & Imrey, 2015b). Außerdem kann es bei diesem Studientyp zu einer Stichprobenverzerrung kommen (Sessler & Imrey, 2015a). Dies wurde bereits in Kapitel 4.1 „Bewertung des Patientenkollektivs und der Methoden“ diskutiert. Weiterhin sind zusätzliche Einflussfaktoren in Beobachtungsstudien des Öfteren unzureichend erfasst (Sessler & Imrey, 2015a). Jedoch sind diese allgemein formulierten Nachteile retrospektiver Studien nicht immer zutreffend. Eine große Übersichtsstudie, in der zwischen 1990 und 2013 Metaanalysen von 1583 Studien ausgewertet wurden, beschäftigt sich mit der Aussagekraft von Beobachtungsstudien im Vergleich zu randomisiert kontrollierten Studien. Das Ergebnis dieser Untersuchung zeigte, dass die Unterschiede oft so unbedeutend sind, dass eher die Ausführung jeder einzelnen Studie genau betrachtet werden sollte, anstatt sich lediglich am Studientyp zu orientieren (Anglemyer et al., 2014).

Wie bei allen klinischen Arbeiten, die die Auswirkungen einer Therapie untersuchen, muss auch in dieser Studie eine hohe Therapieadhärenz der Patienten angenommen werden, da eine Kontrolle der Medikamenteneinnahme routinemäßig nicht möglich ist. Denn nur, wenn diese Adhärenz nahezu 100% beträgt, ist ein Therapieerfolg gewährleistet (Turner, 2002).

Eine konkrete Schwachstelle der vorliegenden Arbeit liegt in der fehlenden Angabe des Grundes für den jeweiligen Medikamentenwechsel. Zwar ist bekannt, dass es in dieser Kohorte Gründe für Therapiewechsel gibt, nämlich virologisches Versagen, Nebenwirkungen und die Arztentscheidung. Allerdings war bei dem einzelnen Patienten der jeweilige Wechselgrund nicht bekannt. Es

konnte aus diesem Grund keine Selektion der Patienten stattfinden. Somit wurden auch Patienten in die Studie eingeschlossen, die aufgrund von neurokognitiven Beschwerden die Therapie gewechselt hatten mit Einsatz eines liquorgängigen Medikaments. Diese Patienten hätten unabhängig von der Medikamentenumstellung vermutlich pathologische Ergebnisse erreicht. Gerade diese Vorauswahl hätte geholfen, eine Untersuchung der Auswirkung von Therapiewechseln auf die Neurokognition vorzunehmen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die vorliegende Arbeit einige Schwachstellen aufweist, denen in nachfolgenden prospektiven Studien nachgegangen werden kann. Jedoch sind die Ergebnisse so eindeutig, nicht zuletzt durch die hohe Gesamtanzahl an Untersuchungen und die eindrucksvollen Signifikanz-Testungen, dass sie trotz dieser Kritikpunkte aussagekräftig sind.

4.4 Schlussfolgerung und Ausblick

Die HIV-assozierten neurokognitiven Störungen (HAND) sind sowohl bei Neurologen als auch bei (Neuro-)Infektiologen weiterhin ein relevantes Thema. Während schwere Formen seltener werden, steigt die Zahl milder Formen an (Dore et al., 2003; Heaton et al., 2010, 2011). Auch aktuellere Studien bestätigen diesen Trend (Eggers et al., 2017; Sacktor et al., 2016), der sich auch unter laufender kombinierter antiretroviraler Therapie (cART), die nachweislich zu einer Verbesserung der neurokognitiven Störungen führt, fortsetzt (Joska et al., 2010). So gehört die HIV-Infektion in den USA und in Europa neben der Alzheimer-Krankheit und der vaskulären Demenz mittlerweile zu den führenden Ursachen für eine Demenz (Sacktor, 2002). Die dabei entstehenden Defizite sind mit massiven Problemen im Alltag assoziiert (Albert et al., 1995), welche zu einer stark reduzierten Lebensqualität und massivem Leidensdruck der betroffenen Patienten führen (Tozzi et al., 2007, 2003). Zudem zeigen Studien, dass HAND auch mit einer reduzierten Lebenserwartung verbunden ist (Eggers et al., 2017; Tozzi et al., 2007).

Nach sorgfältiger Analyse und Erörterung der Ergebnisse kann die in der Einleitung formulierte Fragestellung „Sind häufige Therapiewechsel prädiktiv für eine negative neurokognitive Entwicklung?“ bejaht werden. Eine weitere

Erkenntnis war die Auswirkung der Infektionsdauer. Vor allem in der frühen Krankheitsphase nimmt häufiges Therapiewechseln einen erheblich negativen Einfluss auf die Entstehung neurokognitiver Defizite. In späten Erkrankungsphasen (> 10 Jahren) sind Therapiewechsel genauso wie weitere in dieser Arbeit untersuchte Faktoren nicht mehr entscheidend und die neurokognitive Leistung nimmt ab. Zudem ist in der Frühphase der Infektion sorgfältige Differentialdiagnostik erforderlich, um die für den Patienten optimale Therapie zu finden und die Wechselrate möglichst niedrig zu halten. Diese Erkenntnis deckt sich mit den Ergebnissen anderer Studien (Elzi et al., 2010; Pantazis et al., 2015). Eine frühe Diagnose von HAND scheint also eine entscheidende Rolle zu spielen. Ebenso wirkt sich ein frühzeitiger Therapiebeginn günstig aus und senkt das Risiko der Entwicklung von HAND (Crum-Cianflone et al., 2013; Larussa et al., 2006; Tozzi et al., 2007). Eine retrospektive Studie in den Vereinigten Staaten untersuchte die Auswirkungen von häufigen Therapiewechseln bei HIV-Patienten auf das Gesundheitswesen und kam zu dem Ergebnis, dass die Umstellungen mit erheblichen Kosten verbunden sind (Korsnes et al., 2016). Dieser Punkt betrifft vor allem die – nicht seltene – Vorgehensweise, die cART umzustellen, weil es „modernere“ oder „bessere“ Therapien gibt.

Der cART-Therapieerfolg wird als multifaktoriell beschrieben (Cysique & Brew, 2009). Somit wäre ein Ausweiten des Blickfelds in Zukunft denkbar und sinnvoll. Auch wenn die quantitative neurokognitive Testung den derzeitigen Goldstandard darstellt, wird von einigen Autoren gefordert, die Diagnostik in Form von z.B. EEGs und MRTs zu erweitern, um andere Ursachen neurologischer Defizite besser ausschließen zu können (Eggers et al., 2017). Eine weitere Studie fordert zusätzlich zu der Bestimmung der Viruslast im Blut auch Messungen im Liquor und die Anpassung der Therapie anhand dieser Untersuchung (Nath & Sacktor, 2006). Weiterhin hat die Arbeitsgruppe um Nightingale die Auswirkung diverser Komorbiditäten, wie beispielsweise eine Hepatitis-Virus-C-Koinfektion, untersucht und empfiehlt, in Zukunft auch diese Faktoren in die Therapieplanung mit einfließen zu lassen (Nightingale et al., 2014).

Gegenwärtig stellt die cART die einzig bekannte Therapie dar, um nicht nur die HIV-Infektion mit konsekutiver Beeinträchtigung des Immunsystems zu

therapieren, sondern auch um die Entstehung von neurokognitiven Störungen positiv zu beeinflussen. Und bei weiterhin steigenden Zahlen milder neurokognitiver Defizite, ist die Forderung diverser Forschungsgruppen, alle HIV-Träger auf Neuro-AIDS zu *screenen*, durchaus überzeugend (Eggers et al., 2017; Nightingale et al., 2014). Dies empfiehlt auch die „*Mind Exchange Working Group*“, demnach sollte ein *Screening* sechs Monate nach der Erstdiagnose einer HIV-Infektion, spätestens aber vor Therapiebeginn stattfinden (Mind Exchange Working Group, 2013). Denn nur wenn direkt zu Beginn der Erkrankung diagnostische und therapeutische Konsequenz gezeigt wird, kann eine optimale Therapie gefunden und die Anzahl der Therapiewechsel klein gehalten werden, um den Patienten die bestmögliche Prognose zu sichern.

Damit bleibt die HIV-Forschung auf allen Gebieten weiterhin ein überaus interessantes und relevantes Thema. Denn es bedarf noch intensiver Forschung, um für die betroffenen Patienten effektive therapeutische Strategien zu finden, die Selbstständigkeit der Betroffenen zu erhalten und die Bewältigung des alltäglichen Lebens zu ermöglichen.

5. Literaturverzeichnis

- Aktories, K., Förstermann, U., Hofmann, F., Starke, K., 2009. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, 10. Auflag. ed. Urban & Fischer, München.
- Albert, S.M., Marder, K., Dooneief, G., Bell, K., Sano, M., Todak, G., Stern, Y., 1995. Neuropsychologic Impairment in Early Hiv Infection: A Risk Factor for Work Disability. *Arch. Neurol.* 52, 525–530.
- Anglemyer, A., Horvath, H.T., Bero, L., 2014. Healthcare outcomes assessed with observational study designs compared with those assessed in randomized trials. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014.
- 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, 1789–1799.
- Arendt, G., 2007. Neurologische und neuropsychiatrische Aspekte der HIV-Infektion, 1st ed. Kohlhammer Verlag, Stuttgart.
- Arendt, G., Grauer, O., Hahn, K., Maschke, M., Obermann, M., Husstedt, I.W., 2015. Neues bei HIV und Neuro-AIDS. *Aktuelle Neurol.* 42, 445–455.
- 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, 280–287.

- Arendt, G., Hefter, H., Elsing, C., Strohmeyer, G., Freund, J., 1990. Motor dysfunction in HIV-infected patients without clinically detectable central-nervous deficit. *J Neurol* 237, 362–368.
- Arendt, G., Hefter, H., Hilperath, F., von Giesen, H.J., Strohmeyer, G., Freund, H.J., 1994. Motor analysis predicts progression in HIV-associated brain disease. *J. Neurol. Sci.* 123, 180–185.
- Arendt, G., Hefter, H., Neuen-Jacob, E., Wist, S., Kuhlmann, H., Strohmeyer, G., Freund, H.J., 1993. Electrophysiological motor testing, MRI findings and clinical course in AIDS patients with dementia. *J. Neurol.* 240, 439–445.
- Aschenbrenner, S., Tucha, O., Lange, K., 2000. Regensburger Wortflüssigkeitstest (RWT). Hogrefe, Verlag für Psychologie, Göttingen.
- Barré-Sinoussi, F., Chermann, J.-C., Rey, F., Nugeyre, M.T., Chamaret, S., Gruest, J., Dauguet, C., Axler-Blin, C., Vézinet-Brun, F., Rouzioux, C., 1983. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science* (80-). 220, 868–871.
- Bäumler, G., 1985. Farbe-Wort-Interferenztest (FWIT) nach J.R. Stroop. Hogrefe, Verlag für Psychologie, Göttingen.
- Bhaskaran, K., Mussini, C., Antinori, A., Walker, A.S., Dorrucchi, 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. *Ann. Neurol.* 63, 213–221.
- Brodth, H.R., Kamps, B.S., Gute, P., Knupp, B., Staszewski, S., Helm, E.B., 1997. Changing incidence of AIDS-defining illnesses in the era of antiretroviral combination therapy. *AIDS* 11, 1731–1738.

- Bryden, P.J., Roy, E.A., 2005. A new method of administering the Grooved Pegboard Test: Performance as a function of handedness and sex. *Brain Cogn.* 58, 258–268.
- Cameron, D.W., Heath-Chiozzi, M., Danner, S., Cohen, C., Kravcik, S., Maurath, C., Sun, E., Henry, D., Rode, R., Potthoff, A., Leonard, J., 1998. Randomised placebo-controlled trial of ritonavir in advanced HIV-1 disease. *Lancet* 351, 543–549.
- Chalermchai, T., Valcour, V., Sithinamsuwan, P., Pinyakorn, S., Clifford, D., Paul, R.H., Tipsuk, S., Fletcher, J.L.K., Degruittola, V., Ratto-Kim, S., Hutchings, N., Shikuma, C., Ananworanich, J., 2013. Trail Making Test A improves performance characteristics of the International HIV Dementia Scale to identify symptomatic HAND. *J. Neurovirol.* 19, 137–143.
- Chao, C., Tang, B., Hurley, L., Silverberg, M.J., Towner, W., Preciado, M., Horberg, M., 2012. Risk Factors for Short-Term Virologic Outcomes Among HIV-Infected Patients Undergoing Regimen Switch of Combination Antiretroviral Therapy. *AIDS Res. Hum. Retroviruses* 28, 1630–1636.
- Clavel, F., Guétard, D., Brun-Vézinet, F., Chamaret, S., Rey, M.A., Santos-Ferreira, M.O., 1986. Isolation of a new human retrovirus from West African patients with AIDS. *Science.* 233, 343–6.
- Conway, B., 2000. Initial Therapy with Protease Inhibitor-Sparing Regimens: Evaluation of Nevirapine and Delavirdine. *Clin. Infect. Dis.* 30, S130–S134.
- Crum-Cianflone, N.F., Moore, D.J., Letendre, S., Roediger, M.P., Eberly, L., Weintrob, A., Ganesan, A., Johnson, E., Rosario, R. Del, Agan, B.K., Hale, B.R., 2013. Low prevalence of neurocognitive impairment in early diagnosed and managed HIV-infected persons. *Neurology* 80, 371–379.
- Cysique, L.A., Brew, B.J., 2009. Neuropsychological functioning and antiretroviral treatment in HIV/AIDS: A review. *Neuropsychol. Rev.*

Deutsche AIDS-Gesellschaft (DAIG), 2017. Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-1-Infektion. Abgerufen am 19.01.2019 unter www.daignet.de:

<https://www.daignet.de/site-content/hiv-leitlinien/hiv-leitlinien>

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, 1539–1545.

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.

Elzi, L., Marzolini, C., Furrer, H., Ledergerber, B., Cavassini, M., Hirschel, B., Vernazza, P., Bernasconi, E., Weber, R., Battegay, M., 2010. Treatment modification in human immunodeficiency virus-infected individuals starting combination antiretroviral therapy between 2005 and 2008. *Arch. Intern. Med.* 170, 57–65.

Fischer-Smith, T., Rappaport, J., 2005. Evolving paradigms in the pathogenesis of HIV-1-associated dementia. *Expert Rev. Mol. Med.*

Fischl, M.A., Parker, C.B., Pettinelli, C., Wulfsohn, M., Hirsch, M.S., Collier, A.C., Antoniskis, D., Ho, M., Richman, D.D., Fuchs, E., 1990. A randomized controlled trial of a reduced daily dose of zidovudine in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *N. Engl. J. Med.* 323, 1009–14.

Gallo, R.C., 2005. History of the discoveries of the first human retroviruses: HTLV-1 and HTLV-2. *Oncogene* 24, 5926–5930.

Gates, T.M., Cysique, L.A., 2016. The Chronicity of HIV Infection Should Drive the Research Strategy of NeuroHIV Treatment Studies: A Critical Review.

CNS Drugs.

- Ghafouri, M., Amini, S., Khalili, K., Sawaya, B.E., 2006. HIV-1 associated dementia: Symptoms and causes. *Retrovirology*.
- Ghani, A.C., De Wolf, F., Ferguson, N.M., Donnelly, C.A., Coutinho, R., Miedema, F., Goudsmit, J., Anderson, R.M., 2001. Surrogate markers for disease progression in treated HIV infection. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 28, 226–231.
- Gibbie, T., Mijch, A., Ellen, S., Hoy, J., Hutchison, C., Wright, E., Chua, P., Judd, F., 2006. Depression and neurocognitive performance in individuals with HIV/AIDS: 2-year follow-up. *HIV Med.* 7, 112–121.
- 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.
- Grant, I., 2008. Neurocognitive disturbances in HIV. *Int. Rev. Psychiatry*.
- 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. *N. Engl. J. Med.* 335, 1081–1090.
- Hammer, S.M., Squires, K.E., Hughes, M.D., Grimes, J.M., Demeter, L.M., Currier, J.S., Eron Jr., J.J., Feinberg, J.E., Balfour Jr., H.H., Deyton, L.R., Chodakewitz, J.A., Fischl, M.A., Phair, J.P., Pedneault, L., Nguyen, B.-Y.,

Cook, J.C., 1997. A Controlled Trial of Two Nucleoside Analogues plus Indinavir in Persons with Human Immunodeficiency Virus Infection and CD4 Cell Counts of 200 per Cubic Millimeter or Less. *N. Engl. J. Med.* 337, 725–733.

Havlir, D. V., Marschner, I.C., Hirsch, M.S., Collier, A.C., Tebas, P., Bassett, R.L., Ioannidis, J.P.A., Holohan, M.K., Leavitt, R., Boone, G., Richman, D.D., 1998. Maintenance Antiretroviral Therapies in HIV-Infected Subjects with Undetectable Plasma HIV RNA after Triple-Drug Therapy. *N. Engl. J. Med.* 339, 1261–1268.

Heaton, R.K., Clifford, D.B., Franklin, D.R., Woods, S.P., Ake, C., Vaida, F., Ellis, R.J., Letendre, S.L., Marcotte, T.D., Atkinson, J.H., Rivera-Mindt, M., Vigil, O.R., Taylor, M.J., Collier, A.C., Marra, C.M., Gelman, B.B., McArthur, J.C., Morgello, S., Simpson, D.M., McCutchan, J.A., Abramson, I., Gamst, A., Fennema-Notestine, C., Jernigan, T.L., Wong, J., Grant, I., 2010. HIV-associated neurocognitive disorders persist in the era of potent antiretroviral therapy: Charter Study. *Neurology* 75, 2087–2096.

Heaton, R.K., Franklin, D.R., Ellis, R.J., McCutchan, J.A., Letendre, S.L., LeBlanc, S., Corkran, S.H., Duarte, N.A., Clifford, D.B., Woods, S.P., Collier, A.C., Marra, C.M., Morgello, S., Rivera Mindt, M., Taylor, M.J., Marcotte, T.D., Atkinson, J.H., Wolfson, T., Gelman, B.B., McArthur, J.C., Simpson, D.M., Abramson, I., Gamst, A., Fennema-Notestine, C., Jernigan, T.L., Wong, J., Grant, I., 2011. HIV-associated neurocognitive disorders before and during the era of combination antiretroviral therapy: Differences in rates, nature, and predictors. *J. Neurovirol.* 17, 3–16.

Herold, G., 2014. *Innere Medizin 2014*, 2014th ed. Dr. med. Gerd Herold, Köln.

Hoffmann, C., Rockstroh, J.K., 2014. *Hiv 2014/2015*, 2014/2015. ed. Medizin Fokus Verlag, Hamburg.

Honn, V.J., Para, M.F., Whitacre, C.C., Bornstein, R.A., 1999. Effect of exercise

on neuropsychological performance in asymptomatic HIV infection. *AIDS Behav.* 3, 67–74.

Husstedt, I.W., Reichelt, D., Neuen-Jakob, E., Hahn, K., Kästner, F., von Einsiedel, R., Vielhaber, B., Arendt, G., Evers, S., 2009. Highly active antiretroviral therapy of neuro-AIDS. Side effects on the nervous system and interactions. *Nervenarzt* 80, 1133–4, 1136–8, 1140–2.

Iacob, S.A., Iacob, D.G., Jugulete, G., 2017. Improving the adherence to antiretroviral therapy, a difficult but essential task for a successful HIV treatment-clinical points of view and practical considerations. *Front. Pharmacol.*

Joska, J.A., Gouse, H., Paul, R.H., Stein, D.J., Flisher, A.J., 2010. Does highly active antiretroviral therapy improve neurocognitive function? A systematic review. *J. Neurovirol.*

Kalyanaraman, V.S., Sarngadharan, M.G., Robert-Guroff, M., Miyoshi, I., Blayney, D., Golde, D., Gallo, R.C., 1982. A New Subtype of Human T-Cell Leukemia Virus (HTLV-II) Associated with a T-Cell Variant of Hairy Cell Leukemia. *Source Sci. New Ser.* 218, 571–573.

Kaul, M., Garden, G.A., Lipton, S.A., 2001. Pathways to neuronal injury and apoptosis in HIV-associated dementia. *Nature.*

Kher, U., 2003. A Name for the Plague - 80 Days That Changed the World - *TIME.* Time 63.

Kiguba, R., Byakika-Tusiime, J., Karamagi, C., Ssali, F., Mugenyi, P., Katabira, E., 2007. Discontinuation and modification of highly active antiretroviral therapy in HIV-infected Ugandans: Prevalence and associated factors. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 45, 218–223.

Kitchen, V.S., Skinner, C., Ariyoshi, K., Weber, J.N., Pinching, A.J., Lane, E.A.,

- Duncan, I.B., Burckhardt, J., Burger, H.U., Bragman, K., 1995. Safety and activity of saquinavir in HIV infection. *Lancet* 345, 952–955.
- Kohl, N.E., Emini, E.A., Schleif, W.A., Davis, L.J., Heimbach, J.C., Dixon, R.A.F., Scolnick, E.M., Sigal, I.S., 1988. Active human immunodeficiency virus protease is required for viral infectivity. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 85, 4686–4690.
- Kolata, G., 1987. FDA approves AZT. *Science* 235, 1570.
- Korsnes, J.S., Goodwin, B.B., Murray, M., Candrilli, S.D., 2016. Antiretroviral Treatment Switching and Its Association With Economic Outcomes and Adverse Treatment Effects Among Commercially Insured and Medicaid-Enrolled Patients With HIV in the United States. *Ann. Pharmacother.* 50, 989–1000.
- Koudriakova, T., Iatsimirskaya, E., Utkin, I., Gangl, E., Vouros, P., Storozhuk, E., Orza, D., Marinina, J., Gerber, N., 1998. Metabolism of the human immunodeficiency virus protease inhibitors indinavir and ritonavir by human intestinal microsomes and expressed cytochrome P4503A4/3A5: Mechanism-based inactivation of cytochrome P4503A by ritonavir. *Drug Metab. Dispos.* 26, 552–561.
- Kramer-Hammerle, S., Rothenaigner, I., Wolff, H., Bell, J.E., Brack-Werner, R., 2005. Cells of the central nervous system as targets and reservoirs of the human immunodeficiency virus. *Virus Res.* 111, 194–213.
- Larussa, D., Lorenzini, P., Cingolani, A., Bossolasco, S., Grisetti, S., Bongiovanni, M., Moretti, F., Uccella, I., Zannoni, P., Foresti, S., Mazzarello, G., Arcidiacono, M.I., Pedale, R., Ammassari, A., Tozzi, V., Perno, C.F., Monforte, A.D., Cinque, P., Antinori, A., 2006. Highly Active Antiretroviral Therapy Reduces the Age-Associated Risk of Dementia in a Cohort of Older HIV-1-Infected Patients. *AIDS Res. Hum. Retroviruses* 22, 386–392.

- Lehrl, S., Triebig, G., Fischer, B., 1995. Multiple choice vocabulary test MWT as a valid and short test to estimate premorbid intelligence. *Acta Neurol. Scand.* 91, 335–345.
- Lipton, S.A., Gendelman, H.E., 1995. Seminars in medicine of the Beth Israel Hospital, Boston. Dementia associated with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 332, 934–940.
- Lundgren, J.D., Babiker, A.G., Gordin, F., Emery, S., Grund, B., Sharma, S., Avihingsanon, A.-C., Cooper, D.A., Fätkenheuer, G., Llibre, J.M., Moli-Na, J.-M., Munderi, P., Schechter, M., Wood, R., Klingman, K.L., Collins, S., Clifford Lane, H., Phil-Lips, A.N., Neaton, J.D., 2015. Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. *N. Engl. J. Med.* 373, 795–807.
- Lyles, R.H., Muñoz, A., Yamashita, T.E., Bazmi, H., Detels, R., Rinaldo, C.R., Margolick, J.B., Phair, J.P., Mellors, J.W., 2000. Natural History of Human Immunodeficiency Virus Type 1 Viremia after Seroconversion and Proximal to AIDS in a Large Cohort of Homosexual Men. *J. Infect. Dis.* 181, 872–880.
- Mannheimer, S., Friedland, G., Matts, J., Child, C., Chesney, M., 2002. The Consistency of Adherence to Antiretroviral Therapy Predicts Biologic Outcomes for Human Immunodeficiency Virus–Infected Persons in Clinical Trials. *Clin. Infect. Dis.* 34, 1115–1121.
- Marx, J.L., 1982. New disease baffles medical community. *Science* (80-.). 217, 618–621.
- Matinella, A., Lanzafame, M., Bonometti, M.A., Gajofatto, A., Concia, E., Vento, S., Monaco, S., Ferrari, S., 2015. Neurological complications of HIV infection in pre-HAART and HAART era: a retrospective study. *J. Neurol.* 262, 1317–1327.

- McArthur, J., Smith, B., 2013. Neurologic complications and considerations in HIV-infected persons. *Curr. Infect. Dis. Rep.*
- Mind Exchange Working Group, Antinori, A., Arendt, G., Grant, I., Latendre, S., 2013. Assessment, diagnosis, and treatment of HIV-associated neurocognitive disorder: a consensus report of the mind exchange program. *Clin. Infect. Dis.* 56, 1004–17.
- Mocroft, A., Vella, S., Benfield, T., Chiesi, A., Miller, V., Gargalianos, P., Monforte, A. d'Arminio, Yust, I., Bruun, J., Phillips, A., Lundgren, J., 1998. Changing patterns of mortality across Europe in patients infected with HIV-1. *Lancet* 352, 1725–1730.
- Montaner, J.S., Reiss, P., Cooper, D., Vella, S., Harris, M., Conway, B., Wainberg, M.A., Smith, D., Robinson, P., Hall, D., Myers, M., Lange, J.M., 1998. A randomized, double-blind trial comparing combinations of nevirapine, didanosine, and zidovudine for HIV-infected patients: the INCAS Trial. Italy, The Netherlands, Canada and Australia Study. *JAMA* 279, 930–7.
- Musso, M.W., Cosgrove, S.J., Peltier, M.R., McGee, B.L., Jones, G.N., 2018. Problems screening for HAND among the educationally disadvantaged. *Appl. Neuropsychol.* 25, 120–125.
- Nakashima, H., Matsui, T., Harada, S., Kobayashi, N., Matsuda, A., Ueda, T., Yamamoto, N., Weinhold, K.J., Furman, P.A., Clair, H.S., Lehrman, S.N., Gallo, R.C., Bolognesi, D., Barry, D.W., Broder, S., 1986. Inhibition of Replication and Cytopathic Effect of Human T Cell Lymphotropic Virus Type III/Lymphadenopathy-Associated Virus by 3'-Azido-3'-Deoxythymidine In Vitro. *Antimicrob. Agents Chemother.* 933–937.
- Nanni, M.G., Caruso, R., Mitchell, A.J., Meggiolaro, E., Grassi, L., 2015. Depression in HIV Infected Patients: A Review. *Curr. Psychiatry Rep.*

- Nath, A., Sacktor, N., 2006. Influence of highly active antiretroviral therapy on persistence of HIV in the central nervous system. *Curr. Opin. Neurol.*
- Navia, B.A., Jordan, B.D., Price, R.W., 1986. The AIDS dementia complex: I. Clinical features. *Ann. Neurol.* 19, 517–524.
- Nightingale, S., Winston, A., Letendre, S., Michael, B.D., McArthur, J.C., Khoo, S., Solomon, T., 2014. Controversies in HIV-associated neurocognitive disorders. *Lancet Neurol.* 13, 1139–1151.
- Oette, M., Schülter, E., Rosen-Zvi, M., Peres, Y., Zazzi, M., Sönnnerborg, A., Struck, D., Altmann, A., Kaiser, R., 2012. Efficacy of antiretroviral therapy switch in HIV-infected patients: A 10-year analysis of the EuResist cohort. *Intervirology* 55, 160–166.
- Ogunrin, A.O., Odiase, F.E., Ogunniyi, A., 2007. Reaction time in patients with HIV/AIDS and correlation with CD4 count: a case-control study. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 101, 517–522.
- Pantazis, N., Psychogiou, M., Papparizos, V., Gargalianos, P., Chini, M., Protopapas, K., Sipsas, N. V, Panos, G., Chrysos, G., Sambatakou, H., Katsarou, O., Touloumi, G., 2015. Treatment Modifications and Treatment-Limiting Toxicities or Side Effects: Risk Factors and Temporal Trends. *AIDS Res. Hum. Retroviruses* 31, 707–717.
- Parsons, T.D., Rogers, S., Hall, C., Robertson, K., 2007. Motor based assessment of neurocognitive functioning in resource-limited international settings. *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* 29, 59–66.
- Penna Braga, L., Pinto Mendicino, C.C., Reis, E.A., Carmo, R.A., Menezes De Pádua, C., 2017. Incidence and Predictors of Antiretroviral Treatment Modification in HIV-Infected Adults: A Brazilian Historical Cohort from 2001 to 2010. *J. Trop. Med.* 2017, 1–10.

- Quinn, T.C., 2008. HIV epidemiology and the effects of antiviral therapy on long-term consequences. *AIDS*.
- Raven, J., 2000. The Raven's Progressive Matrices: Change and Stability over Culture and Time. *Cogn. Psychol.* 41, 1–48.
- Reekie, J., Mocroft, A., Ledergerber, B., Beniowski, M., Clotet, B., van Lunzen, J., Chiesi, A., Pradier, C., Machala, L., Lundgren, J.D., 2010. History of viral suppression on combination antiretroviral therapy as a predictor of virological failure after a treatment change. *HIV Med.* 11, 469–478.
- Reitan, R.M., 1955. The relation of the Trail Making Test to organic brain damage. *J. Consult. Psychol.* 19, 393–394.
- Robert-Koch-Institut, 2019. Schätzung der Zahl der HIV-Neuinfektionen und der Gesamtzahl von Menschen, die mit HIV in Deutschland leben. *Epidemiol. Bull.* 11, 483–504.
- Robison, L.S., Westfall, A.O., Mugavero, M.J., Kempf, M.C., Cole, S.R., Allison, J.J., Willig, J.H., Raper, J.L., Wilcox, C.M., Saag, M.S., 2008. Short-Term Discontinuation of HAART Regimens More Common in Vulnerable Patient Populations. *AIDS Res. Hum. Retroviruses* 24, 1347–1355.
- Sacktor, N., 2002. The epidemiology of human immunodeficiency virus-associated neurological disease in the era of highly active antiretroviral therapy. *J. Neurovirol.* 8, 115–121.
- Sacktor, N., Skolasky, R.L., Seaberg, E., Munro, C., Becker, J.T., Martin, E., Ragin, A., Levine, A., Miller, E., 2016. Prevalence of HIV-associated neurocognitive disorders in the Multicenter AIDS Cohort Study. *Neurology* 86, 334–340.
- 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, 404–410.
- Schellig, D., Drechsler, R., Heinemann, D., Sturm, W., 2009. *Handbuch neuropsychologischer Testverfahren*. Hogrefe Verlag, Göttingen.
- Sessler, D.I., Imrey, P.B., 2015a. Clinical research methodology 1: Study designs and methodologic sources of error. *Anesth. Analg.*
- Sessler, D.I., Imrey, P.B., 2015b. Clinical research methodology 2: Observational clinical research. *Anesth. Analg.*
- Skinner, S., Adewale, A.J., Deblock, L., Gill, M.J., Power, C., 2009. Neurocognitive screening tools in HIV/AIDS: Comparative performance among patients exposed to antiretroviral therapy. *HIV Med.* 10, 246–252.
- Skogan, A.H., Oerbeck, B., Christiansen, C., Lande, H.L., Egeland, J., 2018. Updated developmental norms for fine motor functions as measured by finger tapping speed and the Grooved Pegboard Test. *Dev. Neuropsychol.* 1–15.
- Stroop, J.R., 1935. Studies of interference in serial verbal reactions. *J. Exp. Psychol.* 18, 643–662.
- Tombaugh, T.N., 2004. Trail Making Test A and B: Normative data stratified by age and education. *Arch. Clin. Neuropsychol.* 19, 203–214.
- Torres, T.S., Cardoso, S.W., Velasque, L.S., Veloso, V.G., Grinsztejn, B., 2014. Incidence rate of modifying or discontinuing first combined antiretroviral therapy regimen due to toxicity during the first year of treatment stratified by age. *Brazilian J. Infect. Dis.* 18, 34–41.
- Tozzi, V., Balestra, P., Bellagamba, R., Corpolongo, A., Salvatori, M.F., Visco-Comandini, U., Vlassi, C., Giulianelli, M., Galgani, S., Antinori, A., Narciso,

- P., 2007. Persistence of Neuropsychologic Deficits Despite Long-Term Highly Active Antiretroviral Therapy in Patients With HIV-Related Neurocognitive Impairment. *JAIDS J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 45, 174–182.
- Tozzi, V., Balestra, P., Galgani, S., Murri, R., Bellagamba, R., Narciso, P., Antinori, A., Giulianelli, M., Tosi, G., Costa, M., Sampaolesi, 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, 643–652.
- Turner, B.J., 2002. Adherence to Antiretroviral Therapy by Human Immunodeficiency Virus–Infected Patients. *J. Infect. Dis.* 185, S143–S151.
- Vanhems, P., Allard, R., Cooper, D.A., Perrin, L., Vizzard, J., Hirschel, B., Kinloch-de Lões, S., Carr, A., Lambert, J., 1997. Acute human immunodeficiency virus type 1 disease as a mononucleosis-like illness: is the diagnosis too restrictive? *Clin. Infect. Dis.* 24, 965–70.
- Vo, T.T.N., Ledergerber, B., Keiser, O., Hirschel, B., Furrer, H., Battegay, M., Cavassini, M., Bernasconi, E., Vernazza, P., Weber, R., 2008. Durability and Outcome of Initial Antiretroviral Treatments Received during 2000–2005 by Patients in the Swiss HIV Cohort Study. *J. Infect. Dis.* 197, 1685–1694.
- von Giesen, H.J., Hefter, H., Roick, H., Mauss, S., Arendt, G., 1994. HIV-specific changes in the motor performance of HIV-positive intravenous drug abusers. *J. Neurol.* 242, 20–25.
- Wechsler, D., 1944. The measurement of adult intelligence, Psychological Science. The Williams & Wilkins Company.
- Williams, A.B., 1997. New horizons: antiretroviral therapy in 1997. *J. Assoc. Nurses AIDS Care* 8, 26–38.

World Health Organisation (WHO), 2017: Number of people (all ages) living with HIV. Abgerufen am 19.01.2019 unter www.who.int:
[https://www.who.int/data/gho/data/themes/topics/indicator-groups/indicator-group-details/GHO/number-of-people-\(all-ages\)-living-with-hiv](https://www.who.int/data/gho/data/themes/topics/indicator-groups/indicator-group-details/GHO/number-of-people-(all-ages)-living-with-hiv)

Zhu, P., Liu, J., Bess, J., Chertova, E., Lifson, J.D., Grisé, H., Ofek, G.A., Taylor, K.A., Roux, K.H., 2006. Distribution and three-dimensional structure of AIDS virus envelope spikes. *Nature* 441, 847–852.

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

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Frau Prof. Arendt für die Überlassung dieser interessanten Fragestellung, ihren wissenschaftlichen Beistand und ihre Betreuung bei der Umsetzung der gesamten Arbeit.

Bei Frau Dr. Neuen-Jacob bedanke ich mich für die Übernahme der Zweitbegutachtung.

Frau Höver und Herrn Orhan danke ich für die gute Zusammenarbeit und für die produktiven Gespräche während des gesamten Bearbeitungszeitraums.

Nicht zuletzt möchte ich mich bei meinen Eltern, meiner Schwester und Kirsten für die bedingungslose Unterstützung und Ermutigung während dieser Arbeit und auch während meines gesamten Lebens bedanken.