

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

Genderspezifische Unterschiede in der Entwicklung von Neuro-Aids unter cART

Dissertation

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

vorgelegt von
Susanne Beuser
2022

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

gez.:

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachterin: Prof. Dr. med. Gabriele Arendt

Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Roland Fenk

Meinen Eltern

Zusammenfassung

Im Hinblick auf die unter cART verbesserte Lebenserwartung HIV-Infizierter und einer immer stärker werdenden Feminisierung von AIDS gewinnt die Gendermedizin zunehmend an Bedeutung.

In der vorliegenden Arbeit wurden geschlechtsspezifische Unterschiede in Inzidenz und Prävalenz von zerebralen Manifestationen der HIV-Infektion analysiert.

Hierzu wurden neben motorfunktionellen und psychiatrischen Tests auch die HIV-Surrogatparameter CD4+-Zellen und Viruslast berücksichtigt.

Frauen sind bei Erstdiagnose signifikant jünger als Männer.

Es konnte gezeigt werden, dass bei Frauen im Vergleich zu Männern die Wahrscheinlichkeit HAND zu entwickeln mit zunehmender Immunschwäche steigt. Dies ist ebenfalls der Fall, wenn Komorbiditäten vorliegen.

Bei Männern hängt die Wahrscheinlichkeit, HAND zu entwickeln mit der Infektionsdauer und zunehmendem Alter zusammen.

Im Gegensatz zu Männern entwickeln Frauen signifikant häufiger Depressionen. Die Wahrscheinlichkeit, an einer Depression zu erkranken nimmt jedoch signifikant ab, wenn regelmäßig antiretrovirale Medikamente eingenommen werden.

Psychomotorisch konnten keine Unterschiede zwischen männlichen und weiblichen Probanden festgestellt werden.

Zusammenfassend gibt es bedeutende Genderunterschiede bei zerebralen Manifestationen der HIV-Infektion, so dass hier Forschungsbedarf besteht.

Abkürzungsverzeichnis

AIDS	<i>Acquired Immune Deficiency Syndrome</i> (erworbenes Immundefekt-Syndrom)
AM	Amplitudenmodulation
ANPD	Asymptomatisches neuropsychologisches Defizit
BRD	Bundesrepublik Deutschland
cART	<i>combined antiretroviral therapy</i> (kombinierte antiretrovirale Therapie), nach 2005
CCR3	C-C-Chemokinrezeptor Typ 3
CCR5	C-C-Chemokinrezeptor Typ 5
CDC	<i>Centers of Disease Control and Prevention</i>
CD4 / 8	<i>Cluster of differentiation 4 / 8</i>
CT	Kontraktionszeit
CRP	C-reaktives Protein
CXCR4	CXC-Motiv-Chemokinrezeptor 4
DNA	<i>Desoxyribonucleic Acid</i> (Desoxyribonukleinsäure)
Early HAART	Zeit vom 1996-2001
ECDC	<i>European Center of Disease Control</i>
env	<i>envelope</i> (Glykoproteine der Virushülle)
gag	<i>Group-specific antigen</i> (Gruppenspezifisches Antigen)
HAART	<i>Highly Active Anti-Retroviral Therapy</i> (hochaktive antiretrovirale Therapie)
HAND	<i>HIV-associated neuro-cognitiv disorders</i> HIV-assoziierte neurokognitive Störungen
HAD	HIV assoziierte Demenz
HIV	<i>Human Immunodeficiency Virus</i> (Humanes Immundefizienz Virus)
HTLV	Humanes T-lymphotropes Virus
Hz	Hertz
IgG	Immunglobulin G

i.v.	intravenös
IVD	Intravenös Drogen gebrauchende Menschen
kHz	Kilohertz
Late HAART	Zeit von 2001-2005
MNCD	Mildes neurokognitives Defizit
mRNA	<i>messenger RNA</i>
MRAM	<i>most rapid alternating movement</i>
msec	Millisekunde
MSM	Männer, die Sex mit Männern haben
NNRTI	Nichtnukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren
N.S.	nicht signifikant
PDC	<i>Plasmacytoid dendritic cells</i> (plasmazytoide dendritische Zellen)
PIP	Proximales Interphalangealgelenk
Pol	Polymerase
Pre-HAART	Zeit vor 1996
RKI	Robert-Koch Institut, Berlin
RNA	<i>Ribonucleic Acid</i> (Ribonukleinsäure)
RT	Reaktionszeit
SIV cpz	<i>Simian Immunodeficiency Virus Chimpanzee</i> (Simiane Immundefizienzvirus Schimpanse)
SIV sm	<i>Simian Immunodeficiency Virus</i> <i>Sooty Mangabey</i> (Simiane Immundefizienzvirus Rußmangabe)
TLR7	<i>Toll-like receptor 7</i>
TPF	<i>Tremor Peak frequency</i>
UNAIDS	<i>Joint United Nations Programme in HIV / AIDS</i>
VL	Viruslast
ZNS	Zentrales Nervensystem

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung.....	I
Abkürzungsverzeichnis	II
Inhaltsverzeichnis.....	III
1 Einleitung.....	1
1.1 HIV / AIDS.....	1
1.1.1 Virologie	1
1.1.2 Pathogenese	3
1.1.3 Der Lebenszyklus eines HIV	4
1.2 Epidemiologie.....	5
1.2.1 HIV-Pandemie.....	6
1.2.2 HIV-Infektion in Europa.....	7
1.2.3 Die HIV-Epidemie in Deutschland.....	7
1.3 Klinischer Verlauf einer HIV-Infektion.....	9
1.3.1 Einteilung / Klassifikation	10
1.3.2 Neurologische Erkrankungen.....	12
1.3.2.1 Frascati-Kriterien	13
1.3.2.2 HIV-assoziierte Demenz	13
1.3.2.3 Motorfunktionelle Tests zur Frühdiagnose der HIV-1-assoziierte Demenz	14
1.4 HIV / AIDS bei Frauen.....	15
1.4.1 Epidemiologie / Transmission	15
1.4.1.1 Europa	16
1.4.1.2 BRD	17
1.4.2 Verlauf der Infektion bei Frauen.....	18
1.4.3 Neurologische Manifestation bei Frauen mit HIV-Infektion	19
1.5 Gendermedizin	20
1.5.1 Gendermedizin HIV / AIDS	20
2 Fragestellung.....	22
3 Methodik.....	23
3.1 Studienziel.....	23
3.2 Patientenkollektiv	23

3.3	Datenerhebung.....	23
3.3.1	Schnellstmögliche Zeigefingerextension.....	23
3.3.2	Tremor.....	24
3.3.3	Schnellstmögliche alternierende Zeigefingerbewegung.....	25
3.3.4	Hamilton Depressionsskala.....	25
3.4	Statistik.....	26
3.5	Votum der Ethikkommission.....	26
4	Ergebnisse	27
4.1	Patientenkollektiv	27
4.1.1	Demografische Daten der Probanden.....	27
4.1.2	HIV-Surrogatparameter.....	28
4.2	Elektrophysiologische Untersuchungen	33
4.2.1.1	Ergebnisse der motorischen Untersuchungen.....	33
4.2.1.2	Kontraktionszeit	33
4.2.1.2.1	Rechte Hand	33
4.2.1.2.2	Linke Hand	34
4.2.1.3	Reaktionszeit	36
4.2.1.3.1	Rechte Hand	36
4.2.1.3.2	Linke Hand	37
4.3	HAND	38
4.4	Depressionen	41
4.5	Korrelationskoeffizient.....	42
5	Diskussion.....	44
	Literaturverzeichnis	52

1 Einleitung

1. 1 HIV / AIDS

1.1.1 Virologie

Retroviren, zu denen auch das HI-Virus gehört, haben als Hauptmerkmal die im Virion enthaltene Reverse Transkriptase.

Die im Virus diploid vorhandene Einzelstrang-RNA kann durch dieses Enzym in eine komplementäre DNA-Sequenz umgeschrieben werden. Das geschieht im Zytoplasma der Wirtszelle. Anschließend wird die DNA-Sequenz im Zellkern in das Genom integriert, wo sie in latenter Form erhalten bleibt.

Aus dem Tierreich sind Retroviren schon seit langer Zeit bekannt. Man unterscheidet aufgrund ihrer Eigenschaften Lentiviren, Onkoviren und Spumaviren.

Allen diesen Viren ist die Bezeichnung als HTL (human T-lymphotropic) gemein, was darauf zurückzuführen ist, dass sie einen ausgesprochenen Zelltropismus für eine Subpopulation der T-Lymphozyten (Helfer-T-Lymphozyten; T4-Lymphozyten; CD4-positive Zellen) haben.

Je nach Virusgruppe können HTL-Viren zu einer abnormen Proliferation von funktionell abnormen Helfer-T-Lymphozyten (z.B. HTLV I bei der T-Zell-Leukämie Erwachsener) oder aber zur Zerstörung dieses Zelltyps (Immunsuppression: HIV-1 und-2) führen (Wong-Staal / Gallo, 1985).

Das HIV gehört zu den Lentiviren. Die Komplexität ihres Genoms ist ein Merkmal, das die Lentiviren von den anderen Retroviren unterscheidet.

Im HIV-Genom finden sich nämlich neben den drei Genen gag, pol und env, die die meisten replikationsfähigen Retroviren enthalten, sechs weitere Gene, die der Regulation des Transports, der Transkription und der Translation dienen (Subbramianian / Cohen, 1994).

Medikamentös kann der virale Lebenszyklus entweder an der Reversen Transkriptase, durch proteolytische Spaltung der viralen Polypeptide oder durch

Verhinderung der Verschmelzung der Virushülle mit der Zellmembran unterbrochen werden.

Die Inhibitoren der Reversen Transkriptase, bei denen man nukleosidische, nukleotidische sowie nicht-nukleosidische unterscheidet, verhindern eine Neuinfektion von Zellen.

Leider kopiert die Reverse Transkriptase jedoch kaum ein Virus fehlerfrei, so dass im Körper der Infizierten unterschiedliche Mutanten entstehen, die wiederum zur Medikamentenresistenz und zu neuen pathogenen Varianten führen können. Im Gegensatz dazu hemmen Proteinase-Inhibitoren die Abspaltung der HIV-Strukturproteine, so dass es nicht zum Zusammenbau des infektiösen Virus kommt.

Die Wirkstoffklasse der Fusionsinhibitoren unterbindet das Eindringen von HIV in die menschliche Immunzelle und somit die Infektion der Zelle (Karow / Lang-Roth, 2005).

Man kennt heute zwei verschiedene Typen des humanen Immunschwächevirus

- HIV-Typ 1
- und
- HIV-Typ 2

Beide Viren stammen aus unterschiedlichen subhumanen Primatenspezies ab und unterscheiden sich genetisch.

Bei HIV-1 findet man als vermutliches Vorläufervirus SIV cpz (= Simian Immunodeficiency Virus-Chimpanzee), bei HIV-2 SIV sm (= Simian Immunodeficiency Virus-Sooty Mangabey).

Für HIV-1 ist wahrscheinlich die Schimpansenart *Pantroglodytes troglodytes* die Quellspezies (Gao et al., 1999).

Es gibt viele Hinweise darauf, dass Schimpansen der natürliche Wirt für diesen Virustypus sind, wenn auch die Durchseuchung mit SIV cpz wildlebender Populationen gering ist.

Beide HIV-Typen werden noch in weitere Untergruppen eingeteilt. Für HIV-Typ 1 gibt es zurzeit wegen unterschiedlicher Basensequenzen vier verschiedene, die mit M, N, O und P bezeichnet werden.

Gruppe M (major) ist weltweit mit 90 % am häufigsten und hat die Subtypen A-K. Während in Europa und USA HIV-1B vorherrscht, ist dies in Westafrika HIV-1A, in Südafrika HIV-1C und in Ostafrika HIV-1A und HIV-1D.

Gruppe N (Rarität)

Es waren lange Zeit nur fünf Fälle in Kamerun bekannt, im November 2011 trat das HI-Virus dieser Untergruppe erstmals außerhalb Kameruns, nämlich in Paris auf. Der Patient hatte sich aller Wahrscheinlichkeit nach 2011 im Togo infiziert.

Gruppe O (drei Subtypen) sind

außerhalb Kameruns, wo sie weniger als 5% der gesamten HIV-Infektion ausmachen, sehr selten. (Gürtler et al., 1994).

Gruppe P

Wenige Fälle, Übertragung vom Gorilla auf den Menschen. (Plantier, 2009)

Der Unterschied zwischen HIV-1/M und HIV-1/O beträgt auf Nukleinsäureebene ungefähr 40%. HIV-1/N liegt zwischen den beiden zuvor genannten, jedoch hat es zu HIV-1/M einen etwas geringeren Abstand.

Für die HIV-Pandemie sind die Subtypen des HIV-1/M (A, B, C, D, F, G, H, J, K) sowie rekombinante HIV-1/M Viren (AE, AG, AGI, AB) verantwortlich (Carr et al., 1998, Kirchhoff, 2010).

HIV-2 kommt mit sechs Subtypen vor (A-F). Der Ursprung dieses Virus liegt in Westafrika, es kommt heutzutage jedoch weltweit vor.

1.1.2 Pathogenese

Zielzellen des HI-Virus sind Zellen, die das CD4+-Oberflächenantigen tragen: T-Helfer-Lymphozyten (CD4+), Makrophagen, Monozyten, Langerhans-Zellen der Epidermis und Teile der Mikroglia.

Ebenso unerlässlich für das Eindringen von HIV-1 in die Zielzelle sind Korezeptoren.

Die beta-Chemokinrezeptoren CCR5 und CCR3 übernehmen diese Funktion für Makrophagen-trope Viren, für T-Lymphozyten-trope Viren hat der alpha-Chemokinrezeptor CXCR4 Korezeptorfunktion.

Personen, die wegen eines homozygoten Gendefekts den Rezeptor CCR-5 nicht exprimieren, haben somit einen relativen Schutz vor einer Infektion mit HIV-1.

Durch Zerstörung der T-Helferzellen kommt es zur Schädigung des Immunsystems. Der Quotient von T-Helferzellen zu T-Suppressorzellen erniedrigt sich durch Absinken der absoluten T-Helferzellzahl. Die Folge sind opportunistische Infektionen.

Im Zentralen Nervensystem proliferieren die HI-Viren in den Makrophagen, der Mikroglia, Astrozyten und Endothelzellen. Dabei entstehen Toxine (virale Proteine, proinflammatorische Zytokine etc.), die indirekt die Neurone schädigen und somit zur Apoptose von ganzen Zellverbänden führen (Mitchell, 2001).

Bemerkenswert ist, dass die Nervenzellen selbst nicht direkt angegriffen werden. Zeichen einer ZNS-Infektion sind oligoklonale Banden und eine intrathekale Produktion von IgG (Appleman et al., 1988).

1.1.3 Der Lebenszyklus des HIV

Der Lebenszyklus des HIV kann in zwei Phasen unterteilt werden. Zuerst muss die Infektion in der Wirtszelle abgeschlossen werden. Dies geschieht durch Bindung des Viruspartikels an die Zelloberfläche, die Fusion der Virushülle mit der Zellmembran, den Eintritt des Viruskapsids ins Zytoplasma, die Umwandlung der Virus-RNA in -DNA und den Eintritt dieser DNA in den Zellkern. Die virale DNA kann dann in die Wirts-DNA integriert werden oder eine stabile Ringform annehmen. Falls die Integration in die Wirts-DNA stattfindet, sind die Nachkommen dieser Zelle ebenfalls infiziert.

Mit der Transkription der viralen DNA in RNA durch die Polymerase II der Wirtszelle beginnt die zweite Phase des Lebenszyklus. In diesem produktiven

Lebensabschnitt des HIV wird die RNA weiter verarbeitet und ins Zytoplasma geschleust, wo die Translation in Virusproteine stattfindet.

Die komplette Virus-RNA wird dann von dem an der inneren Oberfläche zusammengesetzten Virus-Kapsid in die neu formierten Partikel aufgenommen. Durch sogenanntes „Budding“ durch die Zellmembran entstehen dann vollständige Viren. Dabei wird das Virus auch mit seinen Oberflächenproteinen versehen. Sowohl die Wirtszelle als auch die Virus-Gene kontrollieren diese Virusreplikation (Haseltine, 1991).

Ein spezifisches Glykoprotein (gp120) an der Virusoberfläche ermöglicht die Bindung von HIV an die Wirtszelle und die Fusion von Virushülle und Zellmembran. Damit zeigt das HIV einen ausgesprochen selektiven Tropismus für ein Glykoprotein an der Oberfläche von T-Lymphozyten (CD4+). Genau dieses Glykoprotein ist es, das diese Zellen als Helfer-T-Zellen (T4-resp. CD4+-Zellen) charakterisiert (Habeshaw et al., 1990).

1.2 Epidemiologie

Im Jahr 1981 wurde AIDS erstmals bei jungen homosexuellen Männern beschrieben. Nur ein Jahr später beobachtete man erste AIDS-Fälle bei Kindern. So gab es schon damals Hinweise auf einen Übertragungsweg von Müttern auf ihre Kinder, obwohl erst im Jahre 1983 die Entdeckung des pathogenen Agens, dem Humanen Immundefizienz-Virus, durch Montagnier und seine Mitarbeiter gelang.

Bei erwachsenen Infizierten spielen die bekannten horizontalen Infektionswege wie etwa der ungeschützte Geschlechtsverkehr, gemeinsamer Nadelgebrauch bei intravenösem Drogenkonsum sowie Blut- oder Blutprodukte die Hauptrolle. Bei Kindern hingegen ist der wichtigste Übertragungsweg mit über 90 % die vertikale Transmission.

Dabei wird klar, dass die Inzidenz der vertikalen bzw. perinatalen Infektion mit der Anzahl HIV-infizierter Frauen korreliert und somit indirekt auch mit den wesentlichen Übertragungswegen der Erwachsenen.

In den frühen 90er Jahren schätzte die WHO, dass zur Jahrtausendwende weltweit mehr Frauen und Kinder als Männer infiziert sein werden, dass also ungeschützter Geschlechtsverkehr sowie gemeinsamer Nadelgebrauch bei i.v.-Drogenkonsum die häufigsten Übertragungswege sein werden.

Diese Prognose bestätigt sich heutzutage größtenteils, seit dem Jahr 2004 ist wiederum auch ein Anstieg der durch homosexuellen Geschlechtsverkehr infizierten Männer zu verzeichnen.

1.2.1 HIV-Pandemie

Nach den von UNAIDS veröffentlichten Daten lebten zum Jahresende 2015 weltweit 37 Millionen Menschen mit einer HIV-Infektion, mehr als 25 Millionen (ca. 69%) allein in afrikanischen Ländern südlich der Sahara, wo allerdings nur 10% der Weltbevölkerung beheimatet sind (UNAIDS, 2016).

Im subäquatorialen Afrika sind über 55% der Erwachsenen infizierte Frauen, so dass der größte Teil, nämlich fast 90% der neu mit HIV infizierten Kinder dort geboren wurde.

Im Nahen Osten sowie Süd-/ und Ostasien, in der Karibik und in Nordafrika ist der ungeschützte heterosexuelle Geschlechtsverkehr der wesentliche Übertragungsweg, hier liegt der Frauenanteil HIV-Infizierter zwischen 35% und 44%.

Seit Beginn der Pandemie 1981 verstarben nach Schätzungen von UNAIDS 35 Millionen Menschen an AIDS.

Es kam 2015 zu 2,1 Millionen HIV-Neuinfektionen, in diesem Jahr starben 1,1 Millionen an den Folgen der Erkrankung.

1.2.2 HIV-Infektion in Europa

Die Übertragungswege von HIV unterscheiden sich prozentual innerhalb Europas. Der Anteil homosexueller Männer unter den Infizierten nimmt von Nord- nach Südeuropa ab, während der Anteil intravenös Drogen Konsumierender ansteigt, so dass dieser Übertragungsweg in Spanien, Portugal und Italien überwiegt. Dadurch sind relativ und absolut mehr Frauen in Südeuropa HIV-infiziert und in Folge dessen auch mehr Kinder.

In Osteuropa wurde die HIV-Epidemie erst zu Anfang der 90er Jahre zum Problem, wobei mit Ausnahme von Rumänien, wo der Hauptinfektionsweg im Rahmen von Impfprogrammen durch kontaminierte Nadeln entstand, homosexueller Geschlechtsverkehr unter Männern sowie i.v.-Drogenkonsum die wesentlichen Übertragungswege darstellten.

Wegen der hohen Infektionsrate durch die Impfprogramme lebten zu Beginn der 90er Jahre die meisten HIV-infizierten Kinder Europas in Rumänien.

Verbesserungen der Hygienemaßnahmen konnten dort eine weitere Zunahme der HIV-Inzidenz bei Kindern abwenden (European Center for Disease Control, 2015).

Ein großer Anstieg von Neuinfektionen wird in den Staaten der ehemaligen Sowjetunion beobachtet. Die Zahl der HIV-Infizierten ist hier seit 2005 um 50 Prozent gestiegen.

Hauptinfektionsweg ist der ungeschützte heterosexuelle Geschlechtsverkehr und verunreinigtes Drogenbesteck.

1.2.3 Die HIV-Epidemie in Deutschland

Auch in Deutschland haben sich die Übertragungswege von HIV seit Beginn der Epidemie verändert.

Der Hauptanteil der Neuinfektionen ist zwar nach wie vor durch MSM (Männer, die mit Männern Sex haben) bedingt, es spielen aber auch nach wie vor der i.v.-Drogenkonsum und zunehmend auch die Übertragung durch heterosexuellen Verkehr eine Rolle.

MSM (Männer, die mit Männern Sex haben)

Mitte der 80er Jahre gab es in Deutschland in der Hauptbetroffenengruppe einen Peak an Neuinfektionen, gefolgt wurde dieser bis zum Ende der 90er Jahre durch einen deutlichen Rückgang von Neuinfektionen. In der Zeit von 1999 bis 2006 kam es wiederum zu einer signifikanten Zunahme, seitdem sinkt die Zahl der homosexuellen Neuinfizierten.

IVD (intravenöser Drogenabusus)

Bei den durch i.v.-Drogenkonsum infizierten Menschen ist zunächst ein ähnlicher Verlauf wie bei den MSM zu verzeichnen, es gab zunächst Mitte der 80er Jahre ein Infektionshoch, gefolgt von einem deutlichen Rückgang der Neuinfektionen bis Ende der 90er Jahre. Dieser Trend setzte sich im Gegensatz zur MSM-Gruppe bis 2010 mit weiterer Abnahme der Neuinfektionen fort. Seit 2010 ist jedoch auch in dieser Hauptbetroffenengruppe ein erneuter Anstieg der Anzahl Neuinfizierter zu dokumentieren. Hierbei sind vor allem Männer betroffen, die sich zum Teil auch im europäischen Ausland durch i.v. Drogenkonsum infiziert haben.

Heterosexuelle Übertragung

Im Vergleich mit den beiden erstgenannten Hauptbetroffenengruppen ist ein signifikant geringerer Anstieg der Neuinfektionen seit Beginn der Epidemie zu verzeichnen. 2005-2009 kam es zu einem leichten Rückgang der über heterosexuellen Kontakt Neu-Infizierten, seitdem ist wiederum ein erneuter Anstieg zu verzeichnen. Unterscheiden muss man hierbei weibliche und männliche Betroffene. So gab es bei den Frauen seit 2005-2009 einen deutlichen Anstieg an Neuinfektionen, die bis 2013 gleichbleibend waren. Seit 2013 ist ein erneuter Anstieg zu beobachten.

Bei Männern ist ein geringerer Anstieg an Neuinfektionen über heterosexuellen Verkehr zu verzeichnen und dieser bleibt konstant auf einem Niveau.

Laut Robert-Koch-Institut lebten Ende 2015 84.700 Menschen mit HIV / AIDS in Deutschland, davon 15.200 Frauen. Neu infiziert haben sich ca. 3200 Menschen. Die Anzahl an Neuinfektionen insgesamt hat sich damit erhöht.

Zurückzuführen ist dies zum einen auf eine bessere Datenerhebung, zum anderen auf die Migration von im Ausland infizierten Betroffenen (Robert-Koch-Institut, 2016).

1.3 Klinischer Verlauf einer HIV-Infektion

Die HIV-Infektion durchläuft, obwohl individuelle Unterschiede vorkommen, eine typische Abfolge verschiedener Stadien.

Drei bis sechs Wochen nach der Infektion erkranken rund zwei Drittel der Erwachsenen an einem Mononukleose-ähnlichem Syndrom (Herold, 2008). In dieser Zeit besteht eine ausgeprägte Virämie, die zu einer disseminierten Virus-Aussaat führt.

Innerhalb von einer Woche bis zu drei Monaten induziert die primäre Infektion eine humorale und zelluläre Immunantwort, die mit einer dramatischen Abnahme der Virämie einhergeht und eine lang dauernde Phase (in der Regel ca. 10 Jahre) scheinbarer Latenz einleitet. Die klinischen Symptome fehlen in dieser Phase. Es handelt sich jedoch nur um eine vorgetäuschte Latenz. Die sich entwickelnde Immunität ist nämlich keineswegs in der Lage, die Virusreplikation zu unterdrücken. In den Lymphknoten findet eine anhaltende Virusexpression statt, wiewohl die Plasmavirämie schwierig und virale messenger RNA in den Zellen des peripheren Blutes kaum nachweisbar ist.

Sämtliche Patienten erfahren in dieser Periode eine zunehmende Beeinträchtigung des Immunsystems, was sich besonders in einer kontinuierlichen Abnahme der CD4-Zellzahl manifestiert.

Zunächst treten, nach jahrelanger asymptomatischer HIV-Infektion, allgemeine „konstitutionelle“ Symptome auf (Gewichtsabnahme, Lymphknotenschwellung, Fieber, Durchfälle).

Dann kommt es zu opportunistischen (AIDS-definierenden) Erkrankungen, die vor der Einführung der modernen Behandlungsform innerhalb von zwei Jahren mit dem Tod der Betroffenen endeten.

In den späten Stadien der HIV-Infektion bzw. mit fortschreitender Entwicklung von klinischen Symptomen nimmt die Virämie wieder zu.

1.3.1 Einteilung / Klassifikation

Tab.1: Einteilung nach CDC (=Center for disease control / USA, 1993)

		3 klinische Kategorien		
		A	B	C
3 Bereiche der T-Helfer-Lymphozyten (/µl)		Asymptomatisch oder akute HIV-Krankheit oder LAS	Symptomatisch, aber nicht A oder C	AIDS-Indikator-Krankheiten
1	> 500	A1	B1	C1
2	200-499	A2	B2	C2
3	< 200	A3	B3	C3

Anm.: Es gilt für eine individuelle Stadienzuordnung die am weitesten fortgeschrittene Kategorie; eine Rückklassifizierung findet nicht statt. Diese unidirektionale Klassifizierung wird der antiretroviralen Therapie heutzutage nicht gerecht, unter der eine Immunrekonstitution möglich ist.

Es fehlt auch eine Berücksichtigung der prognostisch wichtigen Viruslast.

Tab.2: Klinische Einteilung der Kategorien

(nach Herold, Lehrbuch Innere Medizin 2008)

Kategorie A

1) akute HIV-Krankheit

3-6 Wochen nach Infektion erleiden ca. 2/3 der Betroffenen ein Mononukleose – ähnliches

Krankheitsbild mit Fieber, Lymphknotenschwellung, Splenomegalie, Angina, Exanthem, Myalgien

2) asymptomatische Latenzphase (im Mittel >10 Jahre)

Klinisch gesunde HIV-Träger , die ansteckungsfähig sind.

Pathologische Laborwerte sind möglich:-Lymphozyto-,Thrombozyto und Granulozytopenie

-T_H/T_S-Quotient n-↓ (aufgrund erhöhter T_S- bei normaler T_H -Zellzahl).

3) Lymphadenopathie-Syndrom

Anamnestisch durchlaufen ca.40% der AIDS-Patienten das LAS mit folgenden Symptomen

- generalisierte Lymphadenopathie (>3 Monate LK-Schwellung an mind. 2 extrainguinalen Stellen)

- 30% haben eine seborrhoische Dermatitis

- Allgemeinsymptome fehlen

Pathologische Laborwerte können vorkommen.

Kategorie B

Infektionen (nicht AIDS-definierend), die durch einen Immundefekt begünstigt werden:

Chronische Diarrhoe (>1Monat), subfebrile Temperaturen (>38,5°C), zervikale Dysplasien und Entzündungen des kleinen Beckens der Frau, HIV-assoziierte PNP, bazilläre Angiomatose, Candidosen (v.a. oropharyngeal, vulvovaginal), Listeriose, orale Haarleukoplakie, idiopathische thrombozytopenische Purpura.

Kategorie C

AIDS-Indikatorkrankheiten.

1) HIV-assoziierte Enzephalopathie

2) Opportunistische Infektionen (AIDS-definierend)

-durch Protozoen :Toxoplasmose, Kryptosporidiose

- Pilzinfekte :Pneumocystis carinii Pneumonie, Candida-Ösophagitis, Kryptokokkose

- bakterielle Infekte :Lungen-Tbc, Salmonellensepsis, atypische Mykobakterien

- Virusinfektionen :Zytomegalievirus, Herpes-Virus v.a.HSV-2, JC-Virus mit progressiver multifokaler Leukenzephalopathie

3) Malignome, die AIDS definieren

- ZNS-Lymphome

- Kaposi-Sarkom (4 verschiedene Formen)

- invasives Zervixkarzinom

- Non-Hodgkin-Lymphom vom B-Zelltyp (meist Männer betroffen)

4) Wasting syndrome: Gewichtsverlust(>10%), chronische Diarrhoe, Schwäche

1.3.2 Neurologische Erkrankungen

Neurologische Komplikationen wurden bereits in den ersten Jahren der HIV-Epidemie beschrieben (Britton et al., 1982 ; Snider et al., 1983).

Anhand neuropathologischer Studien konnte die Beeinträchtigung durch das HI-Virus bestätigt werden (Epstein et al., 1985 ; Gabuzda et al., 1987), und es wurde deutlich, dass sich, obwohl das HI-Virus bereits früh in das ZNS eintritt, erst im späten Verlauf der Erkrankung eine Beeinträchtigung des Gehirns manifestiert (Gabuzda / Wang, 1999).

Die neurologischen Veränderungen waren entweder Folge opportunistischer Erkrankungen durch Erreger wie zum Beispiel Zytomegalie-Virus, Toxoplasma gondii, Kryptokokkus neoformans (Davies et al., 1997) oder auf das Virus selbst zurückzuführen.

Ein weiterer Grund für das Auftreten neurologischer Komplikationen ist die bei HIV-Infizierten häufiger als in der übrigen Bevölkerung vorkommende zerebrovaskuläre Erkrankung, die unterschiedliche Ursachen haben kann (z.B. Vaskulitiden, Drogen induzierte Gefäßspasmen, Therapie induzierte metabolische Syndrome etc.).

Ebenso wurde festgestellt, dass bis zu 5% der an AIDS erkrankten Patienten ein primäres, zur B-Zellreihe gehörendes ZNS-Lymphom aufwiesen. Die Entstehung dessen ist aller Wahrscheinlichkeit nach mit dem Epstein-Barr-Virus vergesellschaftet und dessen klinisches Erscheinungsbild kann unter anderem von unspezifischen Symptomen bis zur Hirndrucksteigerung, fokalen Anfällen und Wesensveränderungen reichen.

Zu den häufigsten primär durch HIV-1-Infektion bedingten neurologischen Erkrankungen zählen die HIV-1-assoziierte Demenz, -Myelopathie, -Polyneuropathie sowie die -Myopathie.

In 5-10% aller AIDS-Fälle stellt die neurologische Erkrankung allein die AIDS-Definition dar.

Festzuhalten bleibt, dass insgesamt ca. 60% aller AIDS-erkrankten Patienten neurologische Komplikationen entwickeln (Bacellar et al., 1994).

Dies gilt - wie man heutzutage weiß - vor allem für unbehandelte Infizierte, da es zunächst nach Einführung der antiretroviralen Therapie zu einem signifikanten Rückgang von opportunistischen Infektionen, so auch der neurologischen Komplikationen kam (Dore et al., 1999, 2003).

1.3.2.1 Frascati Kriterien

Seit Beginn dieses Jahrtausends nehmen neurologische Komplikationen jedoch wieder zu (Dore et al., 2003), wobei es zu einer klinisch mildereren Verlaufsform im Vergleich zur Pre-HAART-Ära kommt. Dies machte eine neue Nomenklatur notwendig, die als Frascati-Kriterien bekannt wurde und sich in drei Stufen gliedert.

- Asymptomatisches neuropsychologisches Defizit (ANPD)
- Mildes neurokognitives Defizit (MNCD)
- HIV assoziierte Demenz (HAD)

Die Frascati Kriterien werden klinisch und neuropsychologisch definiert. Hierzu werden fünf neuropsychologische Tests, die Konzentration, Aufmerksamkeit, Wortflüssigkeit, Exekutivfunktion und Feinmotorik untersuchen, durchgeführt. Ein ANPD oder MNCD besteht dann, wenn zwei der Tests außerhalb der ersten Standardabweichung pathologisch ausfallen. Bei der HAD liegen die Leistungen außerhalb der zweiten Standardabweichung. Während Patienten mit einer ANPD nur durch die Testung auffallen, nehmen MNCD-Erkrankte die Leistungsminderung bereits wahr (Arendt et al., 2015).

1.3.2.2 HIV-assoziierte Demenz

Die Klinik der HIV-assoziierten Demenz ist subkortikal, das heißt, sie geht mit Störungen des Verhaltens, der Motorik und Kognition einher. Wesentliche klinische Symptome sind Nachlassen des Kurzzeitgedächtnisses, psychomotorische Verlangsamung und Gangunsicherheit sowie emotionale Symptome (Depression) (Navia / Jordan / Price, 1986).

Zur Klärung der Differentialdiagnosen setzt man Lumbalpunktionen und bildgebende Verfahren ein.

Typisch für den Liquorbefund sind oligoklonale Banden, eine Proteinerhöhung sowie eine leichte Pleozytose. Außerdem besteht meistens eine Korrelation zwischen der Viruslast im Liquor und der Schwere der Demenz (McArthur et al., 1997).

Die Bildgebung ist in der Frühphase unauffällig. Im späteren Verlauf finden sich unspezifische Zeichen der zentralen und kortikalen Atrophie mit Veränderungen der weißen Substanz und subkortikalen Kernstrukturen. Im Gegensatz zur progressiven multifokalen Enzephalopathie sind die subkortikalen Fasersysteme jedoch nicht betroffen (Broderick et al., 1993).

1.3.2.3 Motorfunktionelle Tests zur Frühdiagnose der HIV-1-assoziierten Demenz

Besonders früh werden bei der HIV-1-assoziierten Demenz Störungen der extrapyramidalen Motorik beschrieben (Nath / Jankovic / Pettigrew, 1987), die aus einer Affektion der Basalganglien resultieren. (Post et al., 1986).

1990 wurde von Arendt et al. eine Untersuchungsmethode, die bereits bei anderen Stammganglienerkrankungen (M. Parkinson, M. Huntington, M. Wilson) erfolgreich eingesetzt wurde (Hefter et al., 1987), im Hinblick auf die Verwendbarkeit bei HIV Patienten überprüft (Arendt et al., 1990).

Hierzu wurden 50 neurologisch unauffällige, HIV-positive Patienten hinsichtlich ihrer Feinmotorik untersucht und anschließend die Ergebnisse mit denen einer Kontrollgruppe, bestehend aus 43 seronegativen Personen, verglichen.

Es wurde festgestellt, dass die seropositiven Patienten, trotz klinisch nicht nachweisbarer neurologischer Defizite, in zwei der Messungen signifikant schlechter abschnitten als die Kontrollgruppe.

Diese zwei Messungen waren die Kontraktionszeit und die alternierenden Zeigefingerbewegungen (siehe Untersuchungsmethoden), die sich somit als

sensitive Testmethode zur Aufdeckung subklinischer motorischer Defizite erwiesen.

Ebenso wurde beobachtet, dass der Nachweis einer motorischen Störung eine prädiktive Bedeutung im Hinblick auf eine Demenz- und AIDS-Manifestation hat und somit eine bedeutende Rolle in der Einschätzung des Krankheitsverlaufes spielt.

Seit 1990 wurde daraufhin diese Testreihe als Screeninguntersuchung in der Neurologischen Klinik des Universitätsklinikums Düsseldorf eingeführt.

1.4 HIV / AIDS bei Frauen

1.4.1 Epidemiologie / Transmission

Der Anteil HIV infizierter Frauen an den weltweit ca. 37 Millionen Betroffenen, liegt mit 17,8 Millionen bei knapp 50 %, wobei es erhebliche geografische Unterschiede gibt. In Afrika südlich der Sahara beträgt der Anteil in etwa 60% , in Asien und Osteuropa immerhin 35 % bzw. 44%. Dabei ist ein Anstieg in den letzten 20 Jahren zu verzeichnen gewesen.

Tab.3: Anteil HIV-Infizierter (2015 nach UNAIDS)

Region	Bevölkerung insgesamt	Anteil Frauen
Asien / Pazifik	5.100 000 (4. 400 000 – 5. 900 000)	1. 800 000 (1.500 000 – 2.000 000)
Ost- / Süd-Afrika	19.000 000 (17.700 000 – 20.500 000)	10.700 000 (9.900 000 – 11.500 000)
Osteuropa / Zentralasien	1.500 000 (1.400 000 – 1. 700 000)	500 000 (460 000 – 540 000)
Lateinamerika / Karibik	2. 000 000 (1.700 000 – 2.300 000)	670 000 (570 000 – 800 000)
Mittelost - / Nordafrika	230 000 (160 000 – 330 000)	89 000 (63 000 – 130 000)
West- / Zentralafrika	6. 500 000 (5.300 000 – 7.800 000)	3.500 000 (2.900 000 – 4.300 000)
West- / Zentraleuropa Nordamerika	2.400 000 (2.200 000 – 2.700 000)	550 000 (490 000 – 620 000)
Gesamt	36. 700 000 (34.000 000 – 39.800 000)	17.800 000 (16.400 000 – 19.400 000)

Als Hauptübertragungsweg für Neuinfektionen bei Frauen gilt der ungeschützte heterosexuelle Geschlechtsverkehr. In der Subsahara besteht ein 8-fach erhöhtes Risiko, sich zu infizieren, insbesondere für junge Frauen im Vergleich zu Männern der gleichen Altersklasse.

Dies liegt vor allem an einer untergeordneten gesellschaftlichen Rolle, weniger Zugangsmöglichkeiten zu medizinischer Versorgung und den biologischen Unterschieden. Durch die größere Schleimhautoberfläche der Frauen im Vergleich zu Männern, die mit Körpersekreten in Berührung kommt, ist das Übertragungsrisiko um 50% erhöht. Bestehen zusätzlich Infekte im Genitalbereich ist die Infektionsgefahr noch höher. Heranwachsende Mädchen sind besonders gefährdet, da sie entwicklungsbedingt ein höheres Ansteckungsrisiko haben (UNAIDS, 2016).

Im Hinblick auf potentiell eintretende Schwangerschaften und dem damit verbundenen Risiko vertikaler Transmissionen auf die nächste Generation wird klar, welche wichtige Rolle hier die Gendermedizin für die Zukunft der Länder hat.

1.4.1.1 Europa

Innerhalb Europas muss man ebenfalls verschiedene Regionen unterscheiden, da sich der Anteil der infizierten Frauen dort maßgeblich unterscheidet.

Insgesamt steigt die Anzahl der Frauen mit HIV / AIDS in Europa kontinuierlich. Die stärkste Zunahme hat Osteuropa, vor allem Russland, zu verzeichnen, zumal eine nur ungenügende Dokumentation hier auch eine hohe Dunkelziffer vermuten lässt.

Ebenso wie bei den weltweit registrierten Fällen ist der heterosexuelle Geschlechtsverkehr bei Frauen in Europa ebenfalls der Hauptübertragungsweg. In Osteuropa führt außerdem der i.v. Drogenabusus, mit annähernd einem Drittel, zu einer erheblichen Infektionsrate (European Center for Disease Control, 2015).

Wichtig zu erwähnen ist, dass die Fälle aus Hochprävalenzländern durch Migration in den jeweils geführten Länderberichten der Asyl gewährenden Staaten erfasst werden.

1.4.1.2 BRD

In Deutschland leben etwa 15.200 Frauen mit HIV. Das beträgt bei insgesamt 84.700 Menschen mit HIV / AIDS etwa 18 % aller Infizierten.

Von den im Jahr 2015 3400 neu dokumentierten Infektionen waren 410 Frauen registriert, das macht 9,6% aus.

Wie bereits weiter oben für die Epidemiologie in Europa erwähnt, werden in dieser Berechnung auch schon die Frauen mit der Herkunft aus Hochprävalenzländern geführt. Die in Deutschland diagnostizierten Infektionen sind hauptsächlich im Herkunftsland durch heterosexuellen Kontakt erworben.

Weitere Infektionswege sind in Deutschland neben dem heterosexuellen Geschlechtsverkehr der i.v.-Drogengebrauch, wobei dieser Infektionsweg in den vergangenen Jahren zunehmend an Bedeutung verliert, da die Abhängigen andere Applikationsformen wählen.

Die Diagnose wird beinahe zur Hälfte im Alter zwischen 20 und 45 Jahren gestellt, so dass hier auch immer die Möglichkeit einer Schwangerschaft in Betracht gezogen werden muss.

1.4.2 Verlauf der Infektion bei Frauen

Es ist bekannt, dass Frauen und Männer unterschiedliche Immunantworten haben. Im Gegensatz zu Männern reagieren Frauen mit einer stärkeren Immunabwehr. Frauen haben im Anfangsstadium der Erkrankung oft eine niedrigere Viruslast und somit eine geringere HIV-1 Replikation (Sterling et al., 2001, Hewitt et al., 2001). Die anhaltende stärkere Immunaktivierung ist der Grund, weshalb AIDS ohne Zugang zu antiretroviraler Therapie im Verlauf der Erkrankung bei Frauen früher ausbricht als bei Männern.

Als Ursache für dieses Phänomen fanden Addo und Altfeld heraus, dass mehr plasmazytoide dendritische Zellen (PCD) bei Frauen, die eine Neuinfektion mit HIV haben, aktiviert werden, als es bei Männern der Fall ist.

Dies wurde mit In-vitro Experimenten gezeigt (Addo / Altfeld, 2014).

Die PCD sind antigen-präsentierende Zellen, die HIV mit dem Toll-like Rezeptor 7 (TLR7), einem Rezeptor der angeborenen Immunität, erkennen. Von den PCD wird Interferon-alpha freigesetzt. Diese Signalsubstanz wiederum hat eine vermehrte Aktivierung von CD-8-positiven Zellen zur Folge.

Diese Signalkette wird zusätzlich durch das weibliche Sexualhormon Progesteron verstärkt, so dass die Immunantwort bei prämenopausalen Frauen stärker ist als bei postmenopausalen.

Postmenopausale Frauen haben einen ähnlichen Krankheitsverlauf wie infizierte Männer.

Neuere Studien zeigten dann allerdings, dass es bei gleicher Viruslast und gleichem Zugang zu antiretroviraler Therapie keine signifikanten Unterschiede im Gender Vergleich gibt. (Kremer / Sonneberg-Schwan, 2003, Levine, 2002). Somit ist der Progress der Erkrankung bei Männern und Frauen gleich (Evans et al., 1997, Sterling et al., 2001). Die Verteilung auf die CDC Stadien unterscheidet sich ebenfalls nicht.

Was allerdings auffiel war, dass HIV positive Frauen bei Erstdiagnose signifikant jünger waren als Männer (Magde et al., 1997). Dies liegt vor allem daran, dass die Infektion häufig im Rahmen einer Schwangerschaftsvorsorgeuntersuchung diagnostiziert wird.

1.4.3 Neurologische Manifestationen bei Frauen mit HIV Infektion

Vor der prä-HAART Ära (vor 1996, Einführung der hochaktiven antiretroviralen Therapie) galt es als Risikofaktor für die Entwicklung einer HIV assoziierten Demenz, dem weiblichen Geschlecht anzugehören. (Chiesi et al., 1996).

Zu Beginn der Jahrtausendwende fanden Kremer et al jedoch heraus, dass es bei Frauen mit vergleichbarer Viruslast und gleichem Zugang zu medizinischer Versorgung nicht zu einem schnelleren Progress der Krankheit kam. (Kremer / Sonneberg-Schwan, 2003, Levine, 2002).

Dies gilt auch für die neurologischen Symptome. Vor Beginn der Haart Ära gab es mehr demente Frauen als nach Einführung der medikamentösen Therapie (Richardson et al., 2002). Das ist ebenso wie die Verteilung auf die einzelnen CDC Stadien heutzutage im Gendervergleich nicht verschieden.

Worin sich infizierte Frauen und Männer jedoch signifikant unterscheiden, ist die Entwicklung von Depressionen, die wiederum zu einer Pseudodemenz führen können.

Dies entspricht zwar der Tatsache, dass Frauen generell eine höhere Wahrscheinlichkeit haben, an einer Depression zu erkranken, aber HIV-positive Frauen sind in spezieller Weise psychosozial belastet, was wiederum eine Depression triggern kann. Es gibt Studien dazu, dass infizierte Frauen eine niedrigere Lebensqualität haben und somit höherem Stress ausgesetzt sind (te Vaarwerk et al., 2001). Die Mortalität chronisch depressiver HIV-Trägerinnen ist ebenfalls erhöht (Ickovics et al., 2001).

Dass chronisch depressive Menschen aus verschiedenen Gründen weniger compliant sind als Nicht-Erkrankte, macht den Zugang zu adäquater Therapie schwieriger und führt dazu, dass HIV-infizierte Frauen diesbezüglich benachteiligt sind.

1.5 Gender Medizin

Die Gendermedizin ist ein Teilbereich der Medizin, der seit den 90er Jahren zunehmend an Bedeutung gewinnt. Es geht zum einen darum, dass Frauen und Männer bedingt durch ihre verschiedene Anatomie / Genetik unterschiedliche Krankheitssymptome haben, zum anderen, um psychosoziale Unterschiede, die mitverantwortlich für die Entstehung von Krankheiten sind (Egger, 2011).

Neben der Ursachenforschung genderspezifischer Krankheiten geht es auch um unterschiedliche pharmakologische Wirkungen. So werden viele Medikamente von Frauen und Männern unterschiedlich verstoffwechselt, was wiederum eine unterschiedliche Wirkung hervorruft.

Marianne Legato, eine amerikanische Kardiologin, fand bereits in den 80er Jahren heraus, dass es geschlechtsspezifische Unterschiede in der Symptomatik von Herzerkrankungen gibt. Frauen sind deswegen lange Zeit unterversorgt und unbehandelt geblieben, da sie die für Männer typischen Symptome nicht aufwiesen.

Ebenso bekannt ist, dass Frauen eine stärkere Entzündungsreaktion haben als Männer, da sie eine ausgeprägtere Immunabwehr haben. Dies ist vor allem im Hinblick auf Autoimmunkrankheiten, die prozentual häufiger bei Frauen diagnostiziert werden, von Bedeutung. Bei Männern hingegen werden häufiger Suchtkrankheiten festgestellt, öfter in Behandlung wegen psychischer Erkrankungen, allen voran wegen Depressionen, sind jedoch Frauen.

1.5.1 Gender Medizin HIV / AIDS

Im Hinblick auf die Zunahme der Anzahl weiblicher HIV-Infizierter gewinnt die Gendermedizin in diesem Bereich ebenfalls zunehmend an Bedeutung. In Ländern, wo Frauen einen vergleichbaren Zugang zu medizinischer Betreuung haben wie Männer, sind die Erkrankungsverläufe annähernd gleich.

Es gibt viele Studien, die dies belegen (Levine et al., 2002, Kremer / Sonneberg-Schwan, 2003).

Im Hinblick auf die geografische Verteilung der HIV Infektion und die Geschlechterverteilung muss man neben den medizinischen Unterschieden auch soziale Aspekte berücksichtigen, die sich wiederum auch auf den Krankheitsverlauf auswirken können.

So sind es vor allem Frauen, die eine sozial schwächere Stellung haben, wirtschaftlich abhängig und oftmals diejenigen sind, die Angehörige pflegen. Dies gilt insbesondere für die Regionen in Afrika südlich der Sahara. Fehlendes Wissen und fehlende medizinische Versorgung sowie zusätzlich noch das Risiko der vertikalen Transmission stellen neben den bereits genannten Faktoren wesentliche Risiken für den Krankheitsverlauf dar.

2 Fragestellung

Die retrospektive klinische Studie aus der Klinik für Neurologie des Universitätsklinikums Düsseldorf befasst sich mit geschlechtsspezifischen Unterschieden von HIV Patienten.

Die Fragestellung lautet:

Gibt es genderspezifische Unterschiede in der Entwicklung
von Neuro-AIDS unter cART?

Die Gendermedizin befasst sich mit geschlechtsspezifischen Unterschieden in der Entstehung und Entwicklung von Krankheiten. Neben psychosozialen Aspekten haben vor allem biologische Unterschiede eine Bedeutung.

Vor dem Hintergrund der unter cART verbesserten Lebenserwartung HIV-Infizierter und einer immer stärkeren Feminisierung von AIDS soll diese Studie einen Beitrag zur Optimierung der Versorgung leisten. Die Entdeckung geschlechtsspezifischer Unterschiede in Inzidenz und Prävalenz von neurologischen Komplikationen soll zu einer Optimierung der Therapie und letztendlich zu einer besseren Lebensqualität HIV-Infizierter führen.

3 Methodik

3.1 Studienziel

Die Gendermedizin befasst sich mit geschlechtsspezifischen Unterschieden in der Entstehung und Entwicklung von Krankheiten.

Ziel dieser Studie war es, geschlechtsspezifische Unterschiede in Inzidenz und Prävalenz von Neuro AIDS zu analysieren.

Hierzu wurden neben motorfunktionellen und psychiatrischen Tests auch die HIV Surrogatmarker CD4+-Zellzahl und Viruslast berücksichtigt. Das ist, da mit Progredienz der HIV-Infektion die Neuromanifestationen zunehmen, von Bedeutung.

3.2 Patientenkollektiv

Es handelt sich um eine retrospektive Studie. In der Neurologischen Klinik des Universitätsklinikums Düsseldorf werden seit 1987 Screeninguntersuchungen durchgeführt, die eine HIV-1 assoziierte Demenz und andere HIV assoziierte Erkrankungen detektieren sollen.

Die Daten für diese Studie wurden den Akten und der digitalen Datenbank der neurologischen HIV-Ambulanz des Universitätsklinikums Düsseldorf entnommen.

3.3 Datenerhebung

Motorfunktionelle Tests zur Detektierung HIV-assoziierter-Demenz und subklinischer Vorstufen

3.3.1 Schnellstmögliche Zeigefingerextension

Bei dieser Untersuchung sollten die Probanden den Zeigefinger bis zum proximalen Interphalangealgelenk (PIP) durch einen im Durchmesser

verstellbaren Metallring stecken. Die übrigen Finger sollten dabei ausgestreckt und entspannt daneben liegen.

Wichtig hierbei war, dass der Zeigefinger gut fixiert war, ohne jedoch den Probanden Schmerzen zuzufügen.

Auf ein akustisches Signal hin, welches in unterschiedlichen Abständen immer 50ms andauerte, sollten die Probanden so schnell es ging den Finger gegen Widerstand nach oben bewegen. Anschließend sollte der Finger wieder in die Ausgangslage gebracht werden. Dadurch, dass der Metallring mit einem Kraftaufnehmer verbunden war, konnten die Messungen aufgezeichnet und an einen Computer weitergeleitet werden.

Die Übung dauerte insgesamt 30 Sekunden, wobei insgesamt fünfzehn Kontraktionskurven aufgezeichnet werden konnten.

Die Aufnahmefrequenz betrug dabei für das Kraftsignal 1kHz, die Aufzeichnung dauerte eine Sekunde.

Die Messung wurde sowohl mit der rechten als auch mit der linken Hand durchgeführt und anschließend am Computer ausgewertet.

Hierbei wurde für jede Kontraktion die Zeit zwischen Beginn des Tons und Beginn der Kontraktion (Reaktionszeit=RT, msec) sowie die Zeit zwischen dem Beginn des Tons und dem Maximum der darauf erfolgten Extensionsbewegung (Kontraktionszeit = CT, msec) bestimmt.

Als Letztes wurde daraus die Kraftamplitude (AM,Newton), die den maximalen Ausschlag nach oben angibt, und der mittlere Kraftzuwachs während der Kontraktionsphase berechnet ($RRT = AM / CT$).

3.3.2 Tremor

Zur Erfassung der Feinmotorik wurde der Haltetremor bei den Probanden mittels eines auf dem Zeigefinger befestigten Akzelerometers (PCB 308 B ; Piezotonic) registriert. Hierzu wurden die Probanden angewiesen, Arm und Finger in pronierter Position so ruhig wie möglich über einen Zeitraum von 25 Sekunden nach vorne auszustrecken. Das Akzelerometer registrierte während dieser Übung die Schwingungen, die trotz des Ruhighaltens des Armes entstanden und leitete

sie zur Aufzeichnung an den angeschlossenen Computer weiter. Während der Analyse wurde die Gesamteinheit in 8 Segmente unterteilt, welche mit einem FFT-Algorithmus spektralanalysiert wurden. Die dabei entstandenen Spektren wurden gemittelt und die Frequenz des errechneten dominanten Spitzenwertes wurde als „Tremor peak frequency“ (TPF) bezeichnet (Arendt et al., 1990)

3.3.3 Schnellstmögliche alternierende Zeigefingerbewegung

Um die schnellstmögliche alternierende Zeigefingerbewegung zu messen, wurde das Akzelerometer am Zeigefinger der Probanden belassen. Sie wurden nun aufgefordert in einem Zeitraum von 34 Sekunden ihren Zeigefinger so schnell wie möglich, alternierend zu bewegen. Dazu sollten sie die Hand bequem auf einer Unterlage mit der Handkante nach unten legen, wobei nur der Zeigefinger ausgestreckt werden sollte (wie bei einer Pistole).

Wichtig war, dass die Bewegung im Metacarpophalangealgelenk stattfand, wobei abwechselnd flektiert und extendiert werden sollte.

Das Akzelerometer leitete die Werte hierbei wieder an den Computer weiter, wobei die Verstärkung im Vergleich zur Tremormessung um den Faktor 100 herabgesetzt wurde. Die Aufzeichnung wurde in 16, jeweils 2 Sekunden dauernde, Subsegmente unterteilt, die spektralanalysiert und berechnet wurden.

Das Maximum dieser Einheiten wurde als „most rapid alternating movement“ (MRAM, Hz) bezeichnet.

Da die höchste Durchschnittsfrequenz meist zu Beginn erreicht wurde, wurde die Übung lediglich demonstriert und nicht geübt sowie am Ende der Testreihe durchgeführt.

3.3.4. Hamilton Depressionsskala

Zur Erfassung einer Depression und deren Verlaufskontrolle wurde die Hamilton Depressionsskala angewendet.

3.4 Statistik

Die angewandten statistischen Methoden der vorliegenden Arbeit beginnen mit einer deskriptiven Auswertung der gruppenrelevanten demografischen Daten.

Dafür werden relative Häufigkeiten miteinander verglichen.

Die dann folgenden Auswertungen der Testergebnisse werden mit einem temporären Mittelwertvergleich im Verlauf dargestellt.

Die abschließenden Korrelationsmatrizen nach Pearson behandeln die Zusammenhänge auf einem Signifikanzniveau von 0,05.

Die Analysen wurden mit SPSS21 durchgeführt und in Excel 2013 visualisiert.

3.5 Votum der Ethikkommission

Unter dem Aktenzeichen 3666 (vom 08.07.2011) hat die Ethikkommission der Heinrich-Heine-Universität die Zustimmung zur Durchführung der Untersuchungen erteilt, auf denen diese Arbeit beruht.

4 Ergebnisse

4.1 Patientenkollektiv

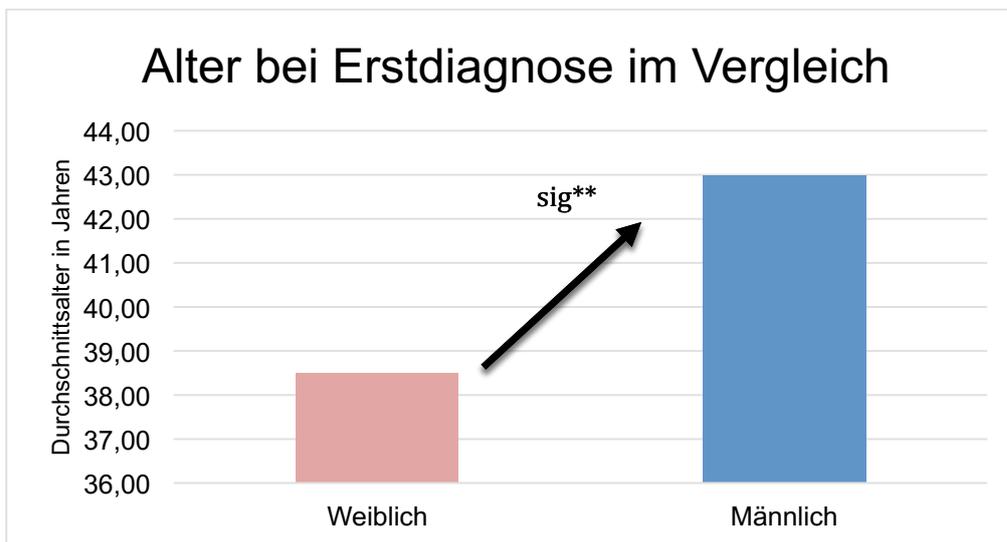
4.1.1 Demografische Daten (Gesamtkohorte)

In der vorliegenden Studie wurden 4431 Patienten / -innen untersucht, 811 ($\pm 18,3\%$) weibliche und 3620 ($\pm 81,7\%$) männliche.

Die Patientinnen waren im Durchschnitt bei der Erstdiagnose $38,5 \pm 10$ Jahre alt und die Patienten hatten ein Durchschnittsalter von 43 ± 16 Jahre. Somit waren die Patientinnen hochsignifikant jünger als die Patienten.

Der Unterschied wird in Abbildung 1 veranschaulicht.

Abb.1: Alter bei Erstdiagnose



Die Dauer der HIV Infektion betrug bei den Frauen $72,34 \pm 60$ Monate, bei den Männern $83,49 \pm 64,1$ Monate.

Die Ansteckung mit HIV erfolgte bei den Frauen überwiegend über heterosexuellen Geschlechtsverkehr (82,3 %), der zweithäufigste Übertragungsweg war mit 15,2 % der i.v. Drogenabusus. Die übrigen Infektionswege hatten somit eine nachrangige Bedeutung.

Bei den Männern überwog ebenfalls die Ansteckung über ungeschützten Geschlechtsverkehr, in 79,2 % erfolgte sie über gleichgeschlechtlichen, in 7,7 % über heterosexuellen Verkehr, bei 9,2 % der Infizierten handelt es sich um bisexuelle Männer.

Der i.v. Drogenkonsum als Infektionsweg betrug bei den Männern 2,3% , 1,5 % der Patienten steckten sich aufgrund einer Hämophilie durch eine Bluttransfusion an.

Gemäß den CDC Klassifikationskriterien waren 292 Frauen (36%) im Frühstadium der Erkrankung, 519 (64%) Frauen befanden sich im Spätstadium.

Bei den Männern waren 1195 (33%) im Früh- , 2424 (67%) im Spätstadium.

Die Verteilung der CDC-Stadien unterschied sich somit zwischen Frauen und Männern nicht.

Es standen mehr Frauen als Männer unter antiretroviraler Therapie, so erhielten 706 Frauen (± 87,1 %) und 2925 Männer (± 80,8 %) eine antiretrovirale Therapie, wohingegen 105 Frauen (± 12,9 %) und 695 Männer (± 19,2 %) keine Medikamente einnahmen.

Diese Zahlen sind in Tabelle 4 aufgelistet.

4.1.2 HIV-Surrogatparameter

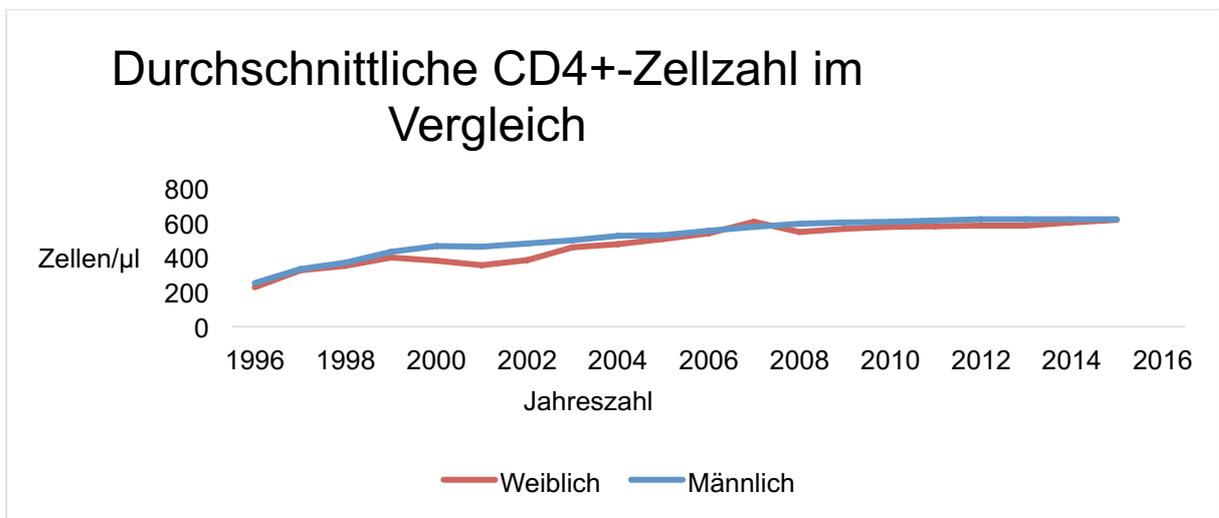
CD4+-Zellzahlen und die Viruslast sind Surrogatmarker der HIV-Infektion. Es bestand eine negative Korrelation zwischen den beiden Parametern, bei hoher Viruslast waren die CD4+-Zellzahlen erniedrigt und umgekehrt.

CD4+ Zellzahlen

Wie man der Tabelle 4 entnehmen kann, betragen die mittleren CD4+-Zellzahlen für die Patientinnen 405 ± 300 Zellen/ μ l und 304 ± 433 Zellen/ μ l für die Patienten.

Es bestand in Bezug auf die CD4+-Zellzahlen kein signifikanter Unterschied zwischen Männern und Frauen. Die folgende Abbildung soll dies veranschaulichen.

Abb. 2 : CD4+-Zellzahlen

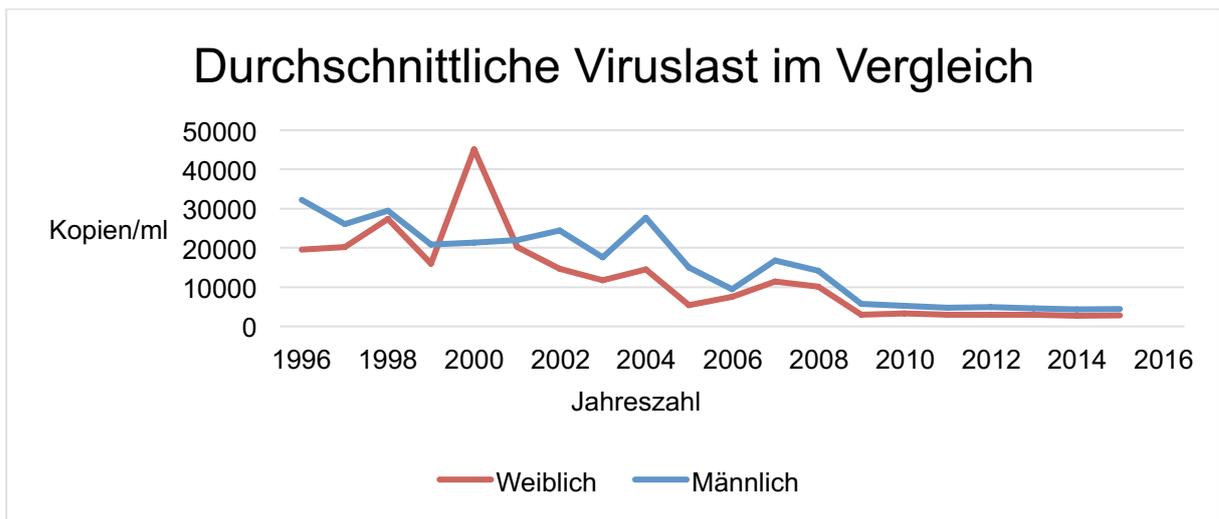


Viruslast

Die Daten zur Viruslast sind ebenfalls Tabelle 4 zu entnehmen.

Abbildung 4 soll verdeutlichen, dass es keinen signifikanten Unterschied bezüglich der Viruslast im Gendervergleich gibt.

Abb. 3: Viruslast



CD4+ Zellzahlen beim Eintritt ins AIDS Stadium

Die durchschnittlichen CD4+-Zellzahlen beim Eintritt ins AIDS Stadium betragen bei den Probandinnen 212,29 Zellen/ μ l und bei den Probanden 232,04 Zellen/ μ l , somit bestanden keine signifikanten Unterschiede (siehe Abb .5)

Abb. 4 : CD4+ Zellzahlen AIDS Stadium

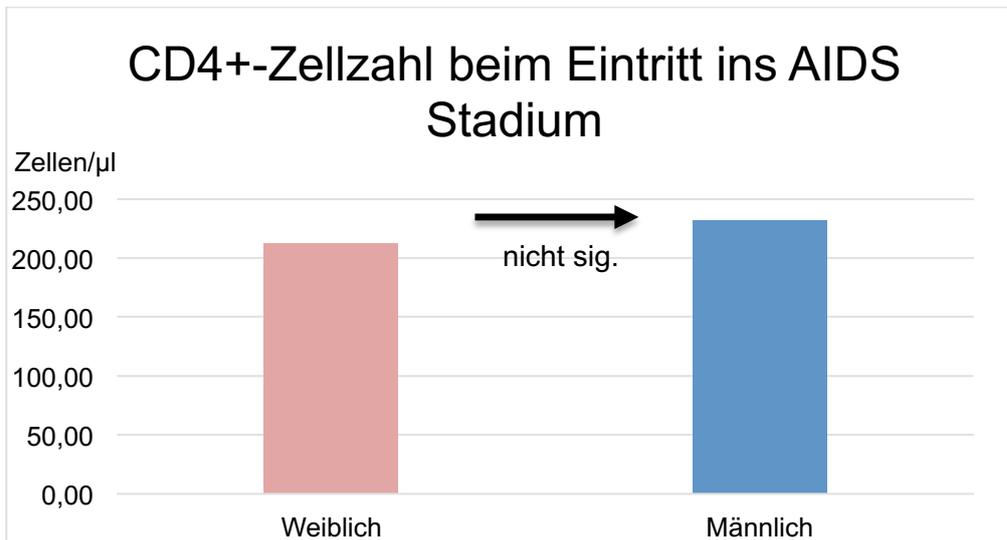


Tabelle 4 : Demografische Daten / Gesamtkohorte (bis einschließlich 2016)

		Gesamt		Männlich		Weiblich	
Patienten	n	4431		3620		811	
Alter							
Gesamt Mittelwert±SD	J	42,97	16,0	42,97	16,6	38,48	10,0
Dauer HIV-Erkrankung							
Mittelwert±SD	Mon	82,1	63,7	83,49	64,1	72,34	60,0
Risikoruppen							
Homosexuelle (MSM)	n/%	2867	64,7	2866	79,2	1	0,2
Heterosexuelle	n/%	945	21,3	278	7,7	667	82,3
Bisexuelle	n/%	334	7,5	332	9,2	2	0,2
Drogenabhängige	n/%	206	4,6	83	2,3	123	15,2
Hämophile	n/%	69	1,6	54	1,5	15	1,8
Andere	n/%	10	0,2	7	0,2	3	0,4
CDC-Stadien							
Frühstadien (A1 + 2, B1 + 2)	n/%	1487	33,6	1195	33	292	36
Spätstadien (A3, B3, C1–3)	n/%	2944	66,4	2425	67	519	64
CD4+-Zellzahl							
Mittelwert±SD	Zellen/µl	430	304	433	305	405	300
<200 Zellen/µl	n/%	1039	23,4	840	23,2	199	24,5
200-499 Zellen/µl	n/%	1871	42,2	1499	41,4	372	45,9
≥500 Zellen/µl	n/%	1521	34,4	1281	35,4	240	29,6
Viruslast HIV-RNA							
Mittelwert±SD	Kopien/ml	2049 5	12315 2	2062 4	12856 3	1964 4	7852 1
<50 Kopien/ml	n/%	2552	57,6	2125	58,7	427	52,6
50-500 Kopien/ml	n/%	386	8,7	300	8,3	86	10,6
>500-10000 Kopien/ml	n/%	719	16,2	565	15,6	154	19
>10000 Kopien/ml	n/%	774	17,4	630	17,4	144	17,7
Therapie							
Therapie	n/%	3631	82,0	2925	80,8	706	87,1
Ohne Therapie	n/%	800	8,0	695	19,2	105	12,9

4.2 Elektrophysiologische Untersuchungen

4.2.1 Ergebnisse der motorischen Untersuchungen

4.2.1.1 Kontraktionszeit

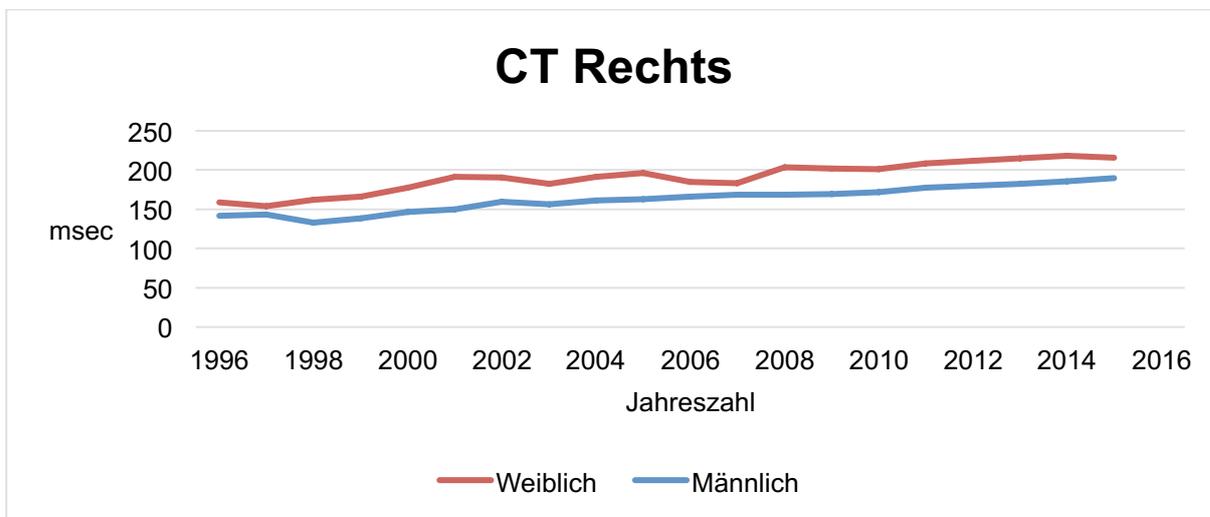
4.2.1.1.1 Rechte Hand

In der folgenden Tabelle sind die Kontraktionszeiten nach Geschlecht und unterschiedlichen Therapieepochen unterteilt.

Tab.5: CT rechts

	M	W
Pre HAART (vor 1996)	138,217	155,254
Early HAART (1996-2001)	138,549	165,116
Late HAART (2001-2005)	156,951	190,365
cART (nach 2005)	167,241	186,954

Abb. 6: CT rechts

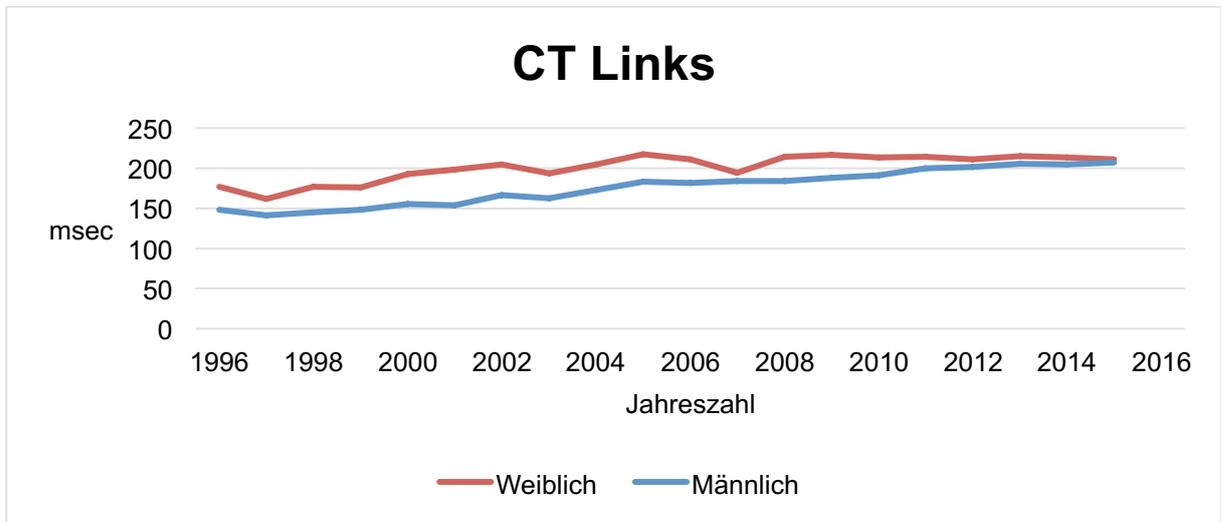


4.2.1.1.2 Linke Hand

Tab. 6: CT links

	M	W
Pre HAART	146,522	166,738
Early HAART	147,988	178,393
Late HAART	167,712	203,611
cART	182,758	204,017

Abb. 8: CT links



Die durchschnittliche Kontraktionszeit der rechten Hand unterschied sich dabei als einziger Parameter signifikant zwischen Frauen und Männern.

4.2.1.2 Reaktionszeit

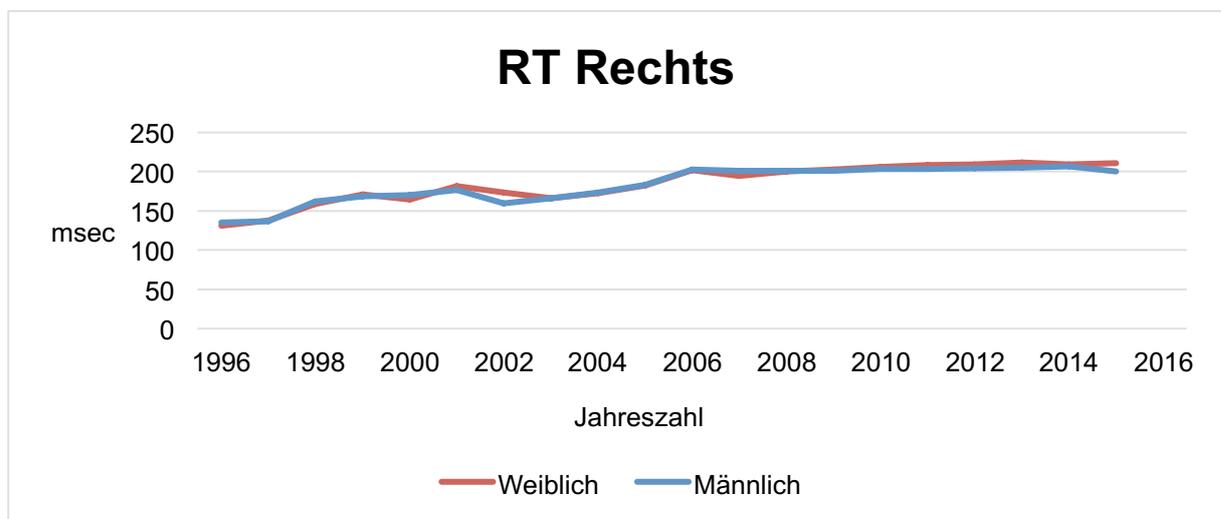
4.2.1.2.1 Rechte Hand

Die Zahlen sind in Tabelle 7 aufgelistet und in Abbildung 9 veranschaulicht.

Tab. 7: RT rechte Hand

	M	W
Pre HAART	148,72	145,138
Early HAART	157,448	156,077
Late HAART	171,409	174,968
cART	200,827	199,116

Abb. 9: RT rechte Hand



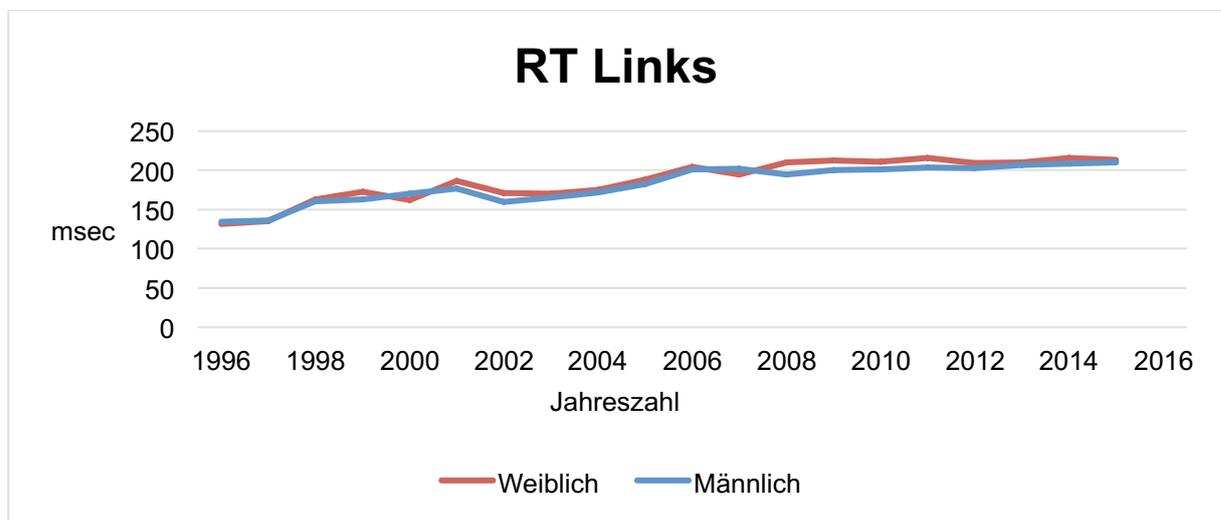
4.2.1.2.2 Linke Hand

Die Ergebnisse sind in Tabelle 8 und Abbildung 11 zusammengefasst.

Tab. 8: RT linke Hand

	M	W
Pre HAART	147,342	146,706
Early HAART	155,275	156,652
Late HAART	170,658	177,703
cART	200,51	200,843

Abb. 11: RT linke Hand

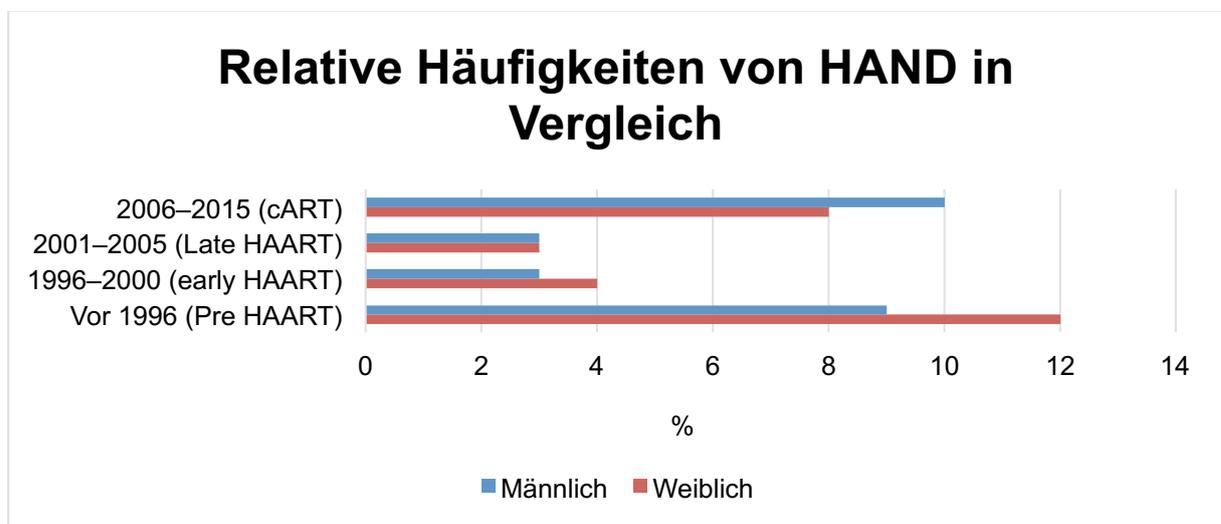


Die durchschnittliche Reaktionszeit unterschied sich sowohl bei der rechten als auch bei der linken Hand nicht zwischen Frauen und Männern.

4.3 HIV associated neurocognitive disorder (HAND)

In unserer Kohorte hatten vor 1996 nach den später etablierten Frascati-Kriterien 12 % der Frauen und 9 % der Männer HIV assoziierte neurokognitive Störungen, von 1996-2000 waren es 4 % der Frauen und 3 % der Männer, von 2001-2005 waren es 3 % der Frauen und 3 % der Männer und in der Zeit von 2006-2015 waren es 8 % der Frauen und 10 % der Männer, die eine HIV assoziierte neurokognitive Störung entwickelten.

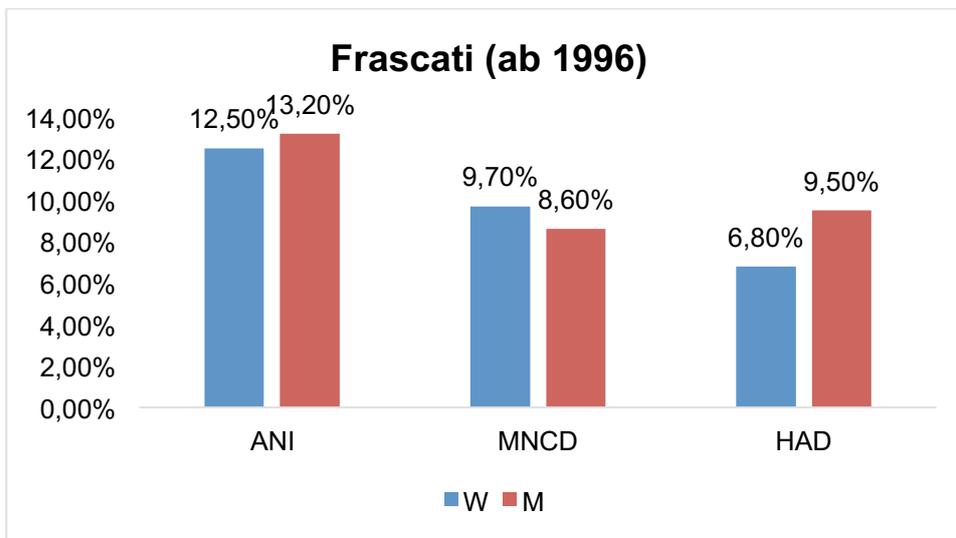
Abb. 13: Häufigkeit von HAND



Frascati nach 1996

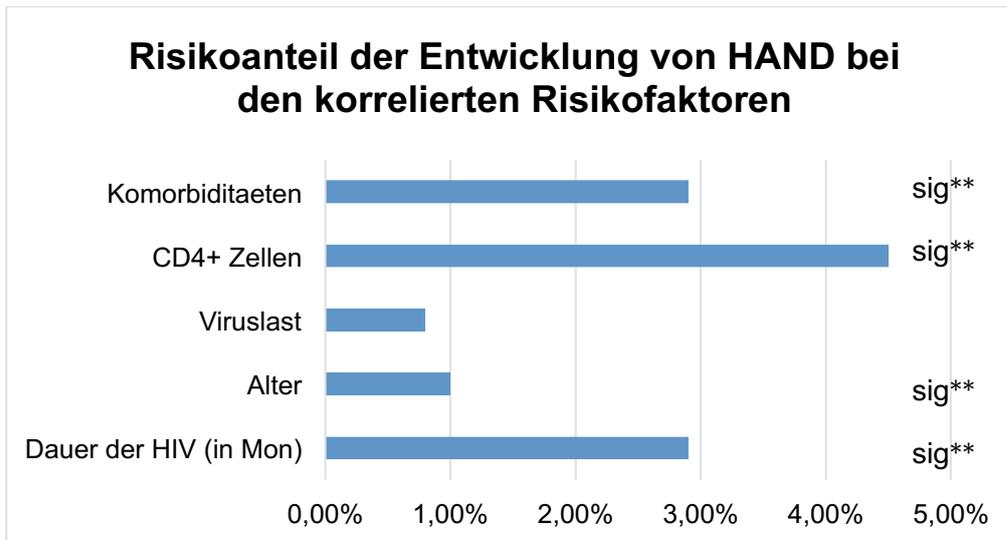
In unserer Kohorte leiden nach den Frascati Kriterien 12,5 % der Frauen und 13,2 % der Männer unter einem ANPD, 9,7 % der Frauen und 8,6% der Männer unter MNCD und 6,8% der Frauen und 9,5 % der Männer unter HAD.

Abb: 14: Frascati



Es wurden verschiedene Parameter auf HAND- Prädiktivität geprüft. Die Wahrscheinlichkeit von HAND stieg mit zunehmender Dauer der Infektion und steigendem Alter der Patienten / -innen signifikant an. Ebenso gab es einen signifikanten Zusammenhang zwischen niedrigen CD4+ Zellzahlen und der Entwicklung von HAND sowie dem Auftreten von Komorbiditäten (z.B. Hepatitis-C Ko-Infektion, psychische Erkrankungen) und der Entstehung von HAND. Dieser Zusammenhang wird in Abbildung 15 verdeutlicht.

Abb.15: Risikoanteil der Entwicklung von HAND bei korrelierten Risikofaktoren

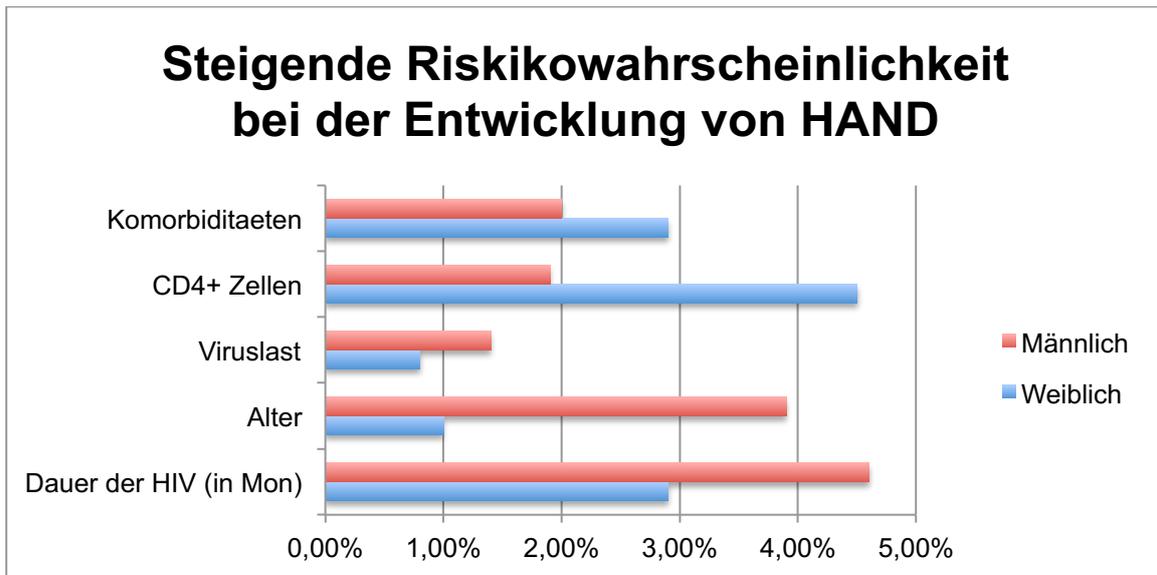


Im Gendervergleich stieg bei Frauen im Vergleich zu Männern die Wahrscheinlichkeit HAND zu entwickeln mit niedriger CD4+-Zellzahl an. Das traf auch zu, wenn Komorbiditäten bestanden.

Bei den Männern gab es im Vergleich zu den Frauen eine höhere Wahrscheinlichkeit HAND zu entwickeln je länger die HIV Infektion bestand und je älter die Probanden waren.

Dargestellt sind diese Zusammenhänge in Abbildung 16.

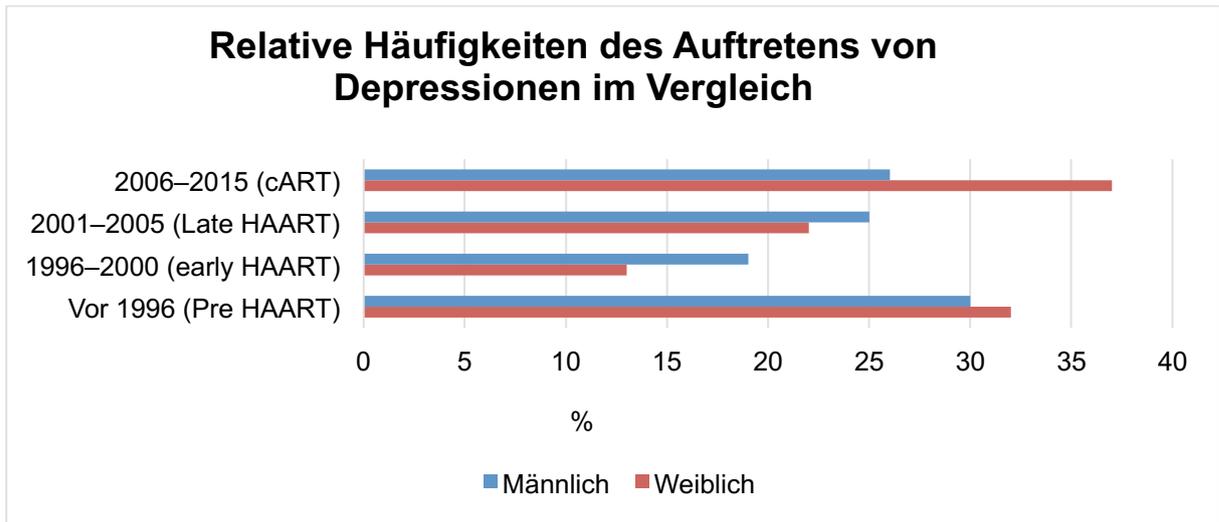
Abb.16: Risikowahrscheinlichkeit bei der Entwicklung von HAND/ Gendervergleich



4.4 Depressionen

In den Jahren vor 1996 (Pre HAART) entwickelten 32 % der Frauen und 30 % der Männer eine Depression, von 1996-2000 (Early HAART) waren es 13 % der Frauen und 19% der Männer, von 2001-2005 (Late HAART) waren es 22 % der Frauen und 25 % der Männer, von 2006-2015 (cART) waren es 37 % der Frauen und 26 % der Männer, die eine Depression entwickelten.

Abb.17 : Häufigkeit von Depressionen im Gendervergleich



Es besteht ein signifikanter Unterschied im Auftreten von Depressionen im Gendervergleich. Während es zu Beginn der HAART Ära noch signifikant mehr Männer als Frauen waren, die eine Depression entwickelten, kam es dann zu einer allmählichen Angleichung und heute sind signifikant mehr Frauen als Männer betroffen.

4.5. Korrelationskoeffizient

Es ist wahrscheinlich, dass die Compliance bezüglich der Medikamenteneinnahme und gesundheitlichen Vorsorge mit dem Auftreten von Depressionen abnimmt. Es wurde geprüft, ob die Wahrscheinlichkeit, an einer Depression zu erkranken, mit regelmäßiger Einnahme der antiretroviralen Therapie sinkt. Dazu wurde eine bivariate Korrelation angewandt.

Die Wahrscheinlichkeit, an einer Depression zu erkranken, nahm signifikant mit der regelmäßigen Einnahme antiretroviraler Medikamente ab.

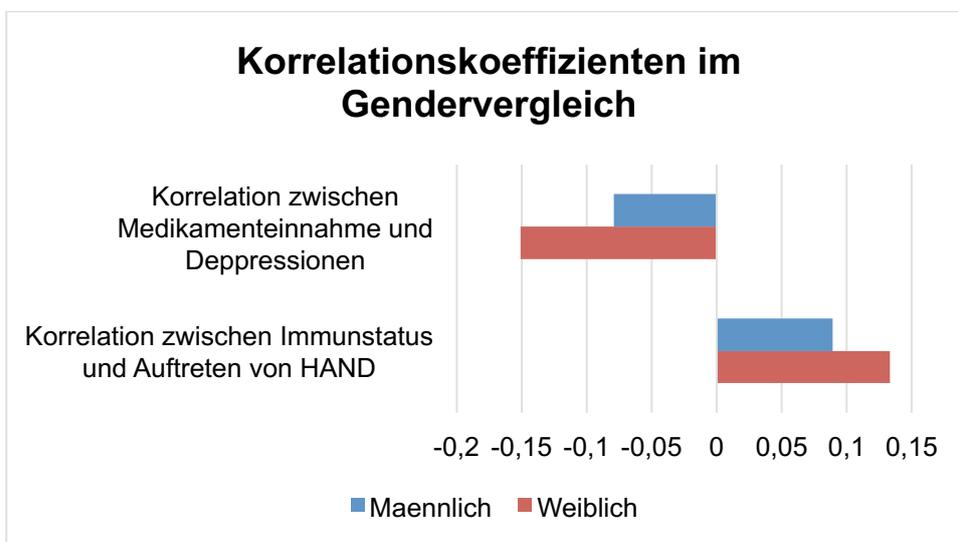
Im Gendervergleich unterschieden sich die Patientinnen signifikant von den Patienten in dieser Hinsicht, die Abnahme depressiver Erkrankungen bei regelmäßiger Medikamenteneinnahme wurde deutlich.

Es ist bekannt, dass mit zunehmender Immunschwäche die Wahrscheinlichkeit von HAND signifikant größer wird.

Es wurde geprüft, ob es diesbezüglich auch genderspezifische Unterschiede gibt, weshalb auch hier die bivariate Korrelation angewendet wurde.

Im Gendervergleich unterschieden sich die Frauen signifikant von den Männern. So war die Wahrscheinlichkeit, an HAND zu erkranken, für Frauen signifikant höher als für Männer, wenn ein schlechter Immunstatus vorlag.

Abb. 18: Bivariate Korrelation zwischen Depression / Medikamente und Immunstatus / HAND



5 Diskussion

Alter der Frauen bei Erstdiagnose

Weltweit sind etwa gleich viele Frauen und Männer mit dem HI-Virus infiziert. Durchschnittlich sind Frauen bei der Erstdiagnose signifikant jünger als Männer. Dies liegt wahrscheinlich daran, dass die Erstdiagnose häufig im Rahmen der Schwangerschaftsvorsorge gestellt wird.

Zwei Drittel aller weltweit infizierten Frauen leben in Afrika.

Laut Unicef Report sind 2017 weltweit zwei Drittel aller neuinfizierten Jugendlichen Mädchen gewesen (UNICEF, 2018)

Vor allem in afrikanischen Ländern ist AIDS die Haupttodesursache für Jugendliche. Oft haben Mädchen und Frauen dort nicht das Recht über ihren Körper zu bestimmen, so dass es zu zahlreichen Ansteckungen kommt. Darüber hinaus gibt es selten Anlaufstellen für die betroffenen Mädchen, so dass viele weibliche Infizierte medizinisch und sozial nicht versorgt sind.

Wenn man bedenkt, dass durch junge infizierte Frauen, insbesondere in den Hochprävalenzländern wiederum auch die vertikale Transmissionsrate steigt, wird deutlich, dass dringender Handlungsbedarf an genderspezifischer Forschung und Aufklärung besteht.

HIV Surrogatparameter

Wie bereits im Ergebnisteil beschrieben unterscheiden sich Männer und Frauen hinsichtlich der Surrogatparameter CD4+-Zellzahlen und Viruslast nicht.

In älteren Studien wird jedoch das Gegenteil beschrieben. So fanden Sterling et al. und Hewitt et al. heraus, dass Frauen zu Beginn der Erkrankung mit einer stärkeren Immunabwehr reagieren. Frauen haben im Anfangsstadium oft eine niedrigere Viruslast und somit eine geringere HIV-1 Replikation (Sterling et al., 2001, Hewitt et al., 2001).

Die anhaltende stärkere Immunaktivierung ist aber der Grund, weshalb es ohne antiretrovirale Therapie im Verlauf der Erkrankung schneller zu AIDS definierenden Symptomen kommt als bei Männern.

Addo und Altfeld zeigten in in-vitro-Versuchen, dass bei einer Neuinfektion bei Frauen mehr plasmazytoide dendritische Zellen (PCD) aktiviert werden als es bei Männern der Fall ist. Die PCD sind antigen-präsentierende Zellen, die das HI-Virus erkennen und Interferon-alpha freisetzen, das eine Aktivierung von CD-8 positiven Zellen hervorruft.

Hinzu kommt, dass Progesteron diese Signalkette verstärkt, so dass es ebenfalls zu unterschiedlichen Immunantworten zwischen prä- und postmenopausalen Frauen kommt. Postmenopausale Frauen hatten in dieser Studie einen ähnlichen Krankheitsverlauf wie Männer (Addo / Altfeld, 2014).

Mit dem zunehmend gleichen Zugang zu antiretroviraler Therapie glichen sich diese Unterschiede dann aus. Levine (2002) und Kremer / Sonneberg-Schwan (2003) fanden heraus, dass es bei gleicher Viruslast und gleichem Zugang zu antiretroviraler Therapie keinen signifikanten Unterschied im Gendervergleich gibt. Das deckt sich mit unseren Ergebnissen und gilt ebenso für die Verteilung auf die CDC-Stadien.

Es stellt sich die Frage, ob die Angleichung der Genderunterschiede allein der Tatsache geschuldet ist, dass man von gleicher Viruslast und gleichem Zugang zu

Medikamenten ausgegangen ist oder ob es andere Parameter gibt, die den Geschlechtsunterschied wieder verstärken.

Hierzu erbrachte die „Swiss-HIV-Cohort-Study“ wertvolle Erkenntnisse. Es wurden retrospektiv Daten über 14 Jahre analysiert (1998-2011), die sich auf Gender - Unterschiede unter antiretroviraler Therapie bezogen. Voraussetzung für den Einschluss in die Studie war eine effiziente Viruslast Suppression (unter 50 Kopien/ml). Zunächst schien eine Dreifachkombinationstherapie für Frauen weniger erfolgsversprechend als für Männer zu sein. Trotz höherer CD4+-Zellzahlen und niedrigerer Viruslast erreichten die Frauen weniger häufig das Therapieziel. Es fand öfter ein Abbruch oder Wechsel der antiretroviralen Therapie statt als bei den Männern.

In einer Multivarianzanalyse wurden soziodemografische Faktoren berücksichtigt und man fand heraus, dass vor allem Drogenkonsum, ein Migrationshintergrund und eine hohe Viruslast zu Beginn der Therapie eine negative Auswirkung auf den Erfolg haben (Rosin et al., 2015).

Depressionen

In unserer Studie entwickelten mehr Frauen als Männer im Verlauf eine Depression. Zu Beginn der HAART Ära war dieses Verhältnis umgekehrt.

Generell haben Frauen eine höhere Wahrscheinlichkeit, an einer Depression zu erkranken. Laut dem Bundesgesundheitsurvey von 1998 / 99 sind es doppelt so viele Frauen wie Männer, die Symptome einer depressiven Störung aufweisen. Die Gründe hierfür sind multifaktoriell. Neben hormonellen und psychischen Faktoren, spielen insbesondere auch soziale Faktoren eine Rolle (Bellach / Knopf / Thefeld, 1998).

Unabhängig vom Geschlecht erkranken Menschen mit niedrigem sozialen Status häufiger an einer Depression als Personen, die einen höheren Sozialstatus haben.

Ebenso ist die Wahrscheinlichkeit, im Rahmen einer HIV-Infektion eine Depression zu entwickeln gegenüber Nicht-Infizierten deutlich erhöht (Evans et al., 2002, Rabkin / Rabkin,1997).

Da HIV-positive Frauen gegenüber HIV positiven Männern psychosozial benachteiligt sind, entwickeln sie im Krankheitsverlauf eher Depressionen bzw. kann sich dies negativ auf eine bereits bestehende Depression auswirken.

Es gibt Studien, die beschreiben, dass infizierte Frauen eine niedrigere Lebensqualität haben und somit höherem Stress ausgesetzt sind (te Vaarwerk et al., 2001). Die Mortalität chronisch depressiver HIV-Trägerinnen ist ebenfalls erhöht (Ickovics et al., 2001).

Symptome depressiver Episoden sind unter anderem Antriebslosigkeit, Konzentrationsstörungen, Schlafstörungen, Erschöpfung, Freudlosigkeit und fehlende Zukunftsperspektiven. Diese Symptome erschweren einen adäquaten Zugang zu antiretroviraler Therapie und führen nicht selten zum Abbruch einer Behandlung.

Dass psychosoziale Aspekte direkt Auswirkung auf immunologische Faktoren haben, konnte in verschiedenen Studien belegt werden. So fanden Ironson et al. 2005 heraus, dass es zu höherer Viruslast kommt, Leserman et al. konnten 2002 in diesem Kontext eine sinkende CD4+-Zellzahl belegen. Im gleichen Jahr fanden Starace et al. (2002) heraus, dass die Mortalität bei psychosozialer Belastung erhöht ist. De Lorenze et al. fanden außerdem heraus, dass unbehandelte HIV-positive Menschen mit Depressionen oder anderen psychischen Erkrankungen eine deutlich höhere Mortalität gegenüber Patienten aufweisen, die wegen der psychischen Erkrankungen Medikamente einnehmen (de Lorenze et al., 2010).

Ein weiterer Grund, weshalb es genderspezifische Unterschiede in der Entwicklung von Depressionen HIV-positiver Menschen gibt, ist die Tatsache, dass immer mehr Frauen durch die antiretrovirale Therapie das Menopausenalter erreichen. Typische Symptome, die Frauen ungeachtet ihres Infektionsstatus in der Menopause haben, sind vegetative Symptome wie Hitzewallungen und (nächtliches) Schwitzen. Oft resultieren daraus erhebliche Schlafstörungen.

Viele menopausale Frauen leiden unter psychischen Beschwerden, allen voran Depressionen und Angststörungen. HIV-positive Frauen sind stärker von diesen Symptomen betroffen, eine Abgrenzung zu HIV-assoziierten Beschwerden ist nicht selten schwierig, und sie können ineinander übergehen (Looby et al., 2014).

Da depressive Phasen als „Pseudodemenz“ eine HIV-assoziierte Demenz simulieren können, muss man diagnostisch genau differenzieren.

Ebenso abzugrenzen sind depressive Episoden, die durch die antiretrovirale Therapie ausgelöst werden. Hier gilt Efavirenz (NNRTI) als Trigger, aber auch Integrasehemmer sind als Verursacher möglich.

Eine erhebliche Verbesserung der Compliance und dadurch letztlich der Lebensqualität kann durch das Verschreiben von Antidepressiva und Psychotherapien erreicht werden.

Berücksichtigt werden sollten in diesem Kontext auch die Lebensumstände der Patientinnen und Patienten, die oft durch Substanzmissbrauch und Stigmatisierung der Infektion selbst oder der Lebensumstände, die zur Infektion geführt haben, geprägt sind.

Motorik

Männer sind häufig in motorischen Testaufgaben Frauen überlegen (Heaton et al., 1994) .

Männer und Frauen schneiden unterschiedlich in den motorischen Untersuchungen ab. Das ist in allen Therapie-Episoden zu sehen. Dafür gibt es verschiedene Gründe. Schon in der frühen Embryonalentwicklung findet man Unterschiede zwischen weiblichen und männlichen Gehirnen. Das Human Connectome Project, ein US-amerikanisches Förderprogramm, das gesunde menschliche Gehirne erforscht, hat mit Hilfe von speziellen MRT Untersuchungen Gehirnkarten erstellt, die zeigen, dass die Nervenfasern nicht willkürlich, sondern

parallel und in senkrecht zueinander stehenden Bündeln verlaufen (van Wedeen et al., 2012).

Frauen haben im Vergleich zu Männern mehr neuronale Verbindungen zwischen beiden Gehirnhälften wohingegen bei Männern mehr Verbindungen innerhalb der Hemisphären gefunden wurden (Ingallhalikar et al., 2014). Mit zunehmendem Alter werden diese Unterschiede noch deutlicher.

Die stärkere Vernetzung innerhalb einer Hemisphäre macht eine bessere Handlungskoordination möglich, das heißt, dass Männer von einem Impuls ausgehend schneller handeln können. Diese Tatsache belegen die Ergebnisse unserer Untersuchungen.

Die durchschnittliche Kontraktionszeit der rechten Hand unterschied sich als einziger Parameter signifikant zwischen Frauen und Männern zugunsten schnellerer Reaktion und Ausführung bei Männern und ist mutmaßlich weder mit der HIV-Infektion noch mit den Nebenwirkungen der antiretroviralen Therapie kontextuell zu sehen.

ANPD, MNCD und HAD

Während in der prä-HAART Zeit der Anteil der an Demenz erkrankten HIV-Infizierten signifikant deutlicher beim weiblichen Geschlecht lag, verteilen sich heutzutage die neurokognitiven Defizite nach den Frascati Kriterien geschlechtsunabhängig.

Cohen et al. haben eine Verbesserung unter antiretroviraler Therapie, insbesondere für Frauen mit einem ausgeprägtem Immundefekt festgestellt (Cohen et al., 2001). Auch die Ergebnisse von Richardsen et al. zeigten einen positiven Effekt von HAART auf die neurokognitiven Fähigkeiten (Richardsen et al., 2002)

Durch die antiretrovirale Therapie konnten die schweren Demenzformen deutlich reduziert werden, es werden aber zunehmend mildere Formen neurologischer Affektionen festgestellt.

Hierbei handelt es sich vor allem um Aufmerksamkeitsstörungen, Gedächtnisverluste, Verlust geistiger Flexibilität, Verminderung und Verlust von räumlich gestalterischen Fähigkeiten, die den Betroffenen Probleme im Alltag bereiten können und die oft zur Arbeitsunfähigkeit führen. Es ist eine Gratwanderung, einerseits so viele Patienten wie möglich zu behandeln und andererseits so wenige Medikamente wie möglich zu verordnen, um unerwünschte Nebenwirkungen und Resistenzen zu vermeiden. Alter über 50 Jahre und eine unzureichende Virussuppression gelten als Risikofaktor für kognitive Beeinträchtigungen HIV-positiver Menschen, wohingegen eine antiretrovirale Therapie protektiv ist (Kinai et al., 2017). Wenn man diesen Ansatz verfolgt, sollte man frühzeitig antiretroviral therapieren. Unklar ist jedoch heutzutage noch, ob die Medikamente selbst nicht auch neurotoxisch sind und so auch wiederum neurologische Symptome verursachen können. Dies würde ebenso wie die Sorge um Resistenzen gegen eine (zu) frühe Therapie sprechen.

Unterschiede in den Risikokonstellationen für HAND

Frauen hatten eine höhere Wahrscheinlichkeit, an HAND zu erkranken, wenn sie niedrige CD4+-Zellzahlen hatten. Niedrige CD4+-Zellzahlen gehen meist mit einer erhöhten Viruslast einher. Bei einer andauernden Virusreplikation kommt es bei Frauen im Gegensatz zu Männern zu einer ausgeprägteren Immunaktivierung, die wiederum zu einem schnelleren Voranschreiten der Infektion bis hin zum Vollbild AIDS führt (Addo / Altfeld, 2014).

Im Gegensatz zu Männern schreitet die Erkrankung bei Frauen auch bei gleichbleibender Viruslast unbehandelt schneller voran. Ursächlich sind unterschiedliche Rezeptorantworten von plasmazellähnlichen dendritischen Zellen. Diese reagieren bei Frauen stärker auf HIV-1, infolgedessen wird über den Toll-like Rezeptor 7 mehr Interferon Alpha gebildet. Interferon Alpha wiederum aktiviert T-Zellen, die für die Immunantwort verantwortlich sind. (Addo / Altfeld, 2014).

Progesteron verstärkt zusätzlich die Bildung von Interferon Alpha, so dass bei unbehandelten prämenopausalen Frauen häufig ein schnellerer Progress zu verzeichnen ist.

Außerdem bestand eine signifikante Erhöhung der Wahrscheinlichkeit für Frauen an HAND zu erkranken, wenn Komorbiditäten vorlagen. Dies erklärt sich ebenfalls durch die stärkere Immunaktivierung mit Auslösen der oben beschriebenen Kaskade.

In unseren Untersuchungen konnten wir zeigen, dass Männer je länger die Infektion besteht und je älter sie sind im Vergleich zu Frauen häufiger HAND entwickeln. Das kann daran liegen, dass das HI-Virus selbst pathologische Immunkaskaden im Gehirn auslöst und zum anderen immunologischen Einfluss hat, der sich dann durch neurologische Symptome manifestiert. Auch Patienten mit guten CD4+-Zellzahlen und niedriger Viruslast im Blut sind davon betroffen und die Wahrscheinlichkeit steigt mit dem Lebensalter und der Dauer der Infektion.

Indirekt kommt es zusätzlich mit steigendem Lebensalter durch die antiretrovirale Therapie auch zu Komorbiditäten, die ihrerseits Einfluss auf die HIV-Infektion haben.

Zusammenfassend gibt es bedeutende Genderunterschiede bei zerebralen Manifestationen der HIV-Infektion, so dass hier Forschungsbedarf besteht.

Literaturverzeichnis

A

Addo MM, Altfeld M

Sex-Based Differences in HIV Type 1 Pathogenesis

J Infect Dis. **2014** Jul 15; 209(Suppl 3): S86–S92.

doi: 10.1093/infdis/jiu175 PMID: PMC4157516

Appleman ME, Marshall DW, Brey RL, Houk RW, Beatty DC, Winn RE, Melcher GP, Wise MG, Sumaya CV, Boswell RN

Cerebrospinal fluid abnormalities in patients without AIDS who are seropositive for the human immunodeficiency virus

J Infect Dis **1988** Jul;158(1):193-9.

doi: 10.1093/infdis/158.1.193.

Arendt G, Hefter H, Elsing C, Strohmeyer G, Freund HJ et al.:

Motor dysfunction in HIV-infected patients without clinically detectable central-nervous deficit. J Neurol 237 (6): 362-368 (**1990**).

doi: 10.1007/BF00315660

Arendt G, Grauer O, Hahn K, Maschke M, Obermann M, Husstedt IW

Neues bei HIV und Neuro-AIDS

Update HIV-Infektion an Neuro-AIDS

<https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/pdf/10.1055/s-0035-1552692.pdf> DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0035-1552692>

Akt Neurol **2015**; 42: 445–455

B

Bacellar H, Muñoz A, Miller EN, Cohen BA, Besley D, Selnes OA, Becker JT, McArthur JC: Temporal trends in the incidence of HIV-1-related neurologic diseases: Multicenter AIDS Cohort Study, 1985-1992
Neurology **1994** Oct;44(10):1892-900.
doi: 10.1212/wnl.44.10.1892. PMID: 7936243

Bellach BM, Knopf H, Thefeld W (1998):
Der **Bundes-Gesundheitssurvey 1997/98**
Gesundheitswesen 60 (Sonderheft 2): S59-68.

Britton CB, Marquardt MD, Koppel B, Garvey G, Miller JR (**1982**) Neurological complications of the Gay immunosuppressed Syndrome: Clinical and pathological features. Ann Neurol 12: 80

Broderick, D.; Wippold, F.; Clifford, D.; et al.: White Matter Lesions and Cerebral Atrophy on MR Images in Patients With and Without AIDS Dementia Complex. AJR 161: 177-181 (**1993**).

C

Carr, Jean K.; Salminen M.O.; Albert J.; Sanders-Buell E.; et al. 1998. "Full Genome Sequences of Human Immunodeficiency Virus Type 1 Subtypes G and A/G Intersubtype Recombinants."

Virology. 247, 22±31 (1998) Article No.VY989211

Center for Disease Control

1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults

MWR Recomm Rep1992 Dec 18;41(RR-17):1-19.

Chiesi A, Vella S, Dally LG, Pedersen C, Danner S, Johnson AM, Schwander S, Goebel D, Glauser M, Antunes F et al.

Epidemiology of AIDS dementia complex in Europe. AIDS in Europe Study Group
J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol. **1996** Jan 1;11(1):39-44.

doi: 10.1097/00042560-199601010-00005.

Cohen RA, Boland R, Paul R, Tashima KT, Schoenbaum EE, Celentano DD, Schuman P, Smith DK, Carpenter CC

Neurocognitive performance enhanced by highly active antiretroviral therapy in HIV-infected women

AIDS. **2001** Feb 16;15(3):341-5.

doi: 10.1097/00002030-200102160-00007.

D

Davies HJ, Everall IP, Weich S, McLaughlin J, Scaravilli F, Lantos PL
HIV-associated brain pathology in the United kingdom: an epidemiological Study
AIDS. **1997** Jul 15;11(9):1145-50.
Doi:10.1097/00002030-199709000-00010.

Dore GJ, Corell PK, Li Y, Kaldor JM, Cooper DA, Brew BJ
Changes to AIDS dementia complex in the era of highly active antiretroviral
therapy
AIDS, 13 , 1249 **1999**

Dore GJ, Mc Donald A, Li Y, Kaldor JM, Brew BJ
Marked improvement in survival following AIDS dementia complex in the era of
highly active antiretroviral therapy
AIDS **2003**; 17: 1539ff

E

Egger JW
Das biopsychosoziale Modell
August **2018** Bulletin des Médecins Suisses
DOI: 10.4414/bms.2018.06861

Epstein LG, Sharer LR, Joshi W et al. (1985)

Progressive encephalopathy in children with acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Neurol* 17:488–494

European Center for Disease Control

Surveillance Report

Epidemiological Report for **2015** HIV and AIDS

https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/AER_for_2015-HIV-AIDS.pdf

Evans DL, Ten Have TR, Douglas SD, Gettes DR, Morrison M, Chiappini MS, Brinker-Spence P, Job C, Mercer DE, Wang YL, Cruess D, Dube B, Dalen EA, Brown T, Bauer R, Petitto JM

Association of depression with viral load, CD8 T lymphocytes, and natural killer cells in women with HIV infection

Am J Psychiatry **2002** Oct;159(10):1752-9.

doi: 10.1176/appi.ajp.159.10.1752.

G

Gabuzda DH, Sobel RA

HIV antigen in brains of patients with AIDS

Ann Neurol. **1987** Nov;22(5):668.

doi: 10.1002/ana.410220526.

Gabuzda DH, Hirsch MS

Neurologic manifestations of infection with human immunodeficiency virus. Clinical features and pathogenesis

Ann Intern Med. **1987** Sep;107(3):383-91.

doi: 10.7326/0003-4819-107-2-383.

Gabuzda D, Wang J (1999):

Chemokine receptors and virus entry in the central nervous system. *J Neurovirol* 5(6): 643-658

Gao F , Bailes E, Robertson DL, Chen Y, Rodenburg CM, Michael SF, Cummins LB, Arthur LO, Peeters M, Shaw GM, Sharp PM, Hahn BH

Origin of HIV-1 in the chimpanzee *Pan troglodytes troglodytes*

Nature **1999** Feb 4;397(6718):436-41.

doi: 10.1038/17130.

Gürtler LG , Hauser PH, Eberle J, von Brunn A, Knapp S, Zekeng L, Tsague JM, Kaptue L

A new subtype of human immunodeficiency virus type 1 (MVP-5180) from Cameroon

Virology. **1994** Mar;68(3):1581-5.

doi: 10.1128/JVI.68.3.1581-1585.1994.

H

Habeshaw JA, Dalglish AG, Bountiff L, Newell AL, Wilks D, Walker LC, Manca F
AIDS pathogenesis: HIV envelope and its interaction with cell proteins

Immunol Today **1990** Nov;11(11):418-25

doi: 10.1016/0167-5699(90)90162-3

Hamilton M

A rating scale for depression

Neurol Neurosurg Psychiatry

1960 Feb;23(1):56-62.

doi: 10.1136/jnnp.23.1.56.

Haseltine WA (1991).

Molecular biology of the human immunodeficiency virus type 1.

Faseb J. **5**: 2349-2360.

Heaton RK, Velin RA, McCutchan JA, Gulevich SJ, Atkinson JH, Wallace

MR, Godfrey HP, Kirson DA, Grant I

Neuropsychological impairment in human immunodeficiency virus-infection:

implications for employment. HNRC Group. HIV Neurobehavioral Research Center

Psychosom Med Jan-Feb **1994**;56(1):8-17.

doi: 10.1097/00006842-199401000-00001.

Hefter H, Hömberg V, Lange HW, Freund HJ

Impairment of rapid movement in Huntington's disease

Brain **1987** Jun;110 (Pt 3):585-612.

doi: 10.1093/brain/110.3.585.

Herold G und Mitarbeiter

Innere Medizin

2008 (Gerd Herold Verlag)

Hewitt RG, Parsa N, Gugino L

Women's health. The role of gender in HIV progression

AIDS Read **2001** Jan;11(1):29-33.

I

Ickovics JR, Hamburger M.E., Vlahov D.; Schoenbaum E.E.; Schumann P.; Boland R.J.; Moore J. et al:
Mortality, CD4 cell count decline, and depressive symptoms among HIV-seropositive women: longitudinal analysis from the HIV Epidemiology Research Study Group.
JAMA **2001** Mar 21;285(11):1466-74.
doi: 10.1001/jama.285.11.1466.

Ingalhalikar M, Smith A, Parker D, Satterthwaite TD, Elliott MA, Ruparel K, Hakonarson H, Gur RE, Gur RC, Verma R
Sex differences in the structural connectome of the human brain
Proc Natl Acad Sci U S A. **2014** Jan 14;111(2):823-8.
doi: 10.1073/pnas.1316909110. Epub 2013 Dec 2.

Ironson G, O' Cleirigh C, Fletcher MA, Laurenceau JP, Balbin E, Klimas N, Schneiderman N, Solomon G
Psychosocial factors predict CD4 and viral load change in men and women with human immunodeficiency virus in the era of highly active antiretroviral treatment
Psychosom Med. Nov-Dec **2005**;67(6):1013-21.
doi: 10.1097/01.psy.0000188569.58998.c8.

K

Karow T und Lang-Roth R

Allgemeinen und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie

2005 (Thomas Karow Verlag)

Kinai E, Komatsu K, Sakamoto M, Taniguchi T, Nakao A, Igari H, Takada K, Watanabe A, Takahashi-Nakazato A, Takano M, Kikuchi J, Oka S, for HIV-Associated Neurocognitive Disorders in Japanese (J-HAND study group)
Association of age and time of disease with HIV-associated neurocognitive disorders: a Japanese nationwide multicenter study

Neurovirol **2017** Dec;23(6):864-874.

doi: 10.1007/s13365-017-0580-6.Epub 2017 Oct 2.

Kirchhoff, F

„Optimale“ Anpassung pandemischer HIV-1-Stämme an den Menschen.

BIOspektrum. 2, **2010**, S. 144-148.

https://www.biospektrum.de/system/files/magazine_article/2010/03/files/83214/83214.pdf

Kremer H., Sonneberg-Schwan U.

Women living with HIV- does sex and gender matter?

Eur J Med **2003** Jan 28; 8(1): 8-16

L

Leserman J, Petitto JM, Gu H, Gaynes BN, Barroso J, Golden RN, Perkins DO, Folds JD, Evans DL

Progression to AIDS, a clinical AIDS condition and mortality: psychosocial and physiological predictors

Psychol Med. **2002** Aug;32(6):1059-73.

doi: 10.1017/s0033291702005949.

Levine AM

Evaluation and management of HIV-infected women

Ann Intern Med **2002** Feb 5;136(3):228-42.

doi: 10.7326/0003-4819-136-3-200202050-00011.

Looby SE, Shifren J, Corless I, Rope A, Pedersen MC, Joffe H, Grinspoon S

Increased hot flash severity and related interference in perimenopausal human immunodeficiency virus-infected women

Menopause. **2014** Apr;21(4):403-9.

doi: 10.1097/GME.0b013e31829d4c4c.

de Lorenze GN, Satre DD, Quesenberry CP, Tsai A-L, Weisner CM

Mortality after diagnosis of psychiatric disorders and co-occurring substance use disorders among HIV-infected patients

AIDS Patient Care STDS **2010** Nov;24(11):705-12.

doi: 10.1089/apc.2010.0139.Epub 2010 Oct 23.

M

Magde S, Olaitan A, Mocroft A, Phillips A, Johnson M

Access to medical care one year prior to diagnosis in 100 HIV-positive women

Fam Pract **1997** Jun;14(3):255-7.

doi: 10.1093/fampra/14.3.255.

Manca F, Habeshaw JA, Dalglish AG

HIV envelope glycoprotein, antigen specific T-cell responses, and soluble CD4

Lancet. **1990** Apr 7;335(8693):811-5.

doi: 10.1016/0140-6736(90)90935-x.

McArthur JC, McClernon DR, Cronin MF, Nance-Sproson TE, Saah AJ, St Clair M, Lanier ER

Relationship between human immunodeficiency virus-associated dementia and viral load in cerebrospinal fluid and brain

Ann Neurol **1997** Nov;42(5):689-98.

doi: 10.1002/ana.410420504.

Mitchell, W.

Neurological and developmental effects of HIV and AIDS in children and adolescents.

Ment. Retard. Dev. Disabil. Res. Rev. 7, 211-216 August **2001**

doi: 10.1002/mrdd.1029

N

Navia BA, Jordan BD, Price RW (1986).

The AIDS dementia complex: I. Clinical features.

Ann Neurol, 19(6), 517-524.

doi:10.1002/ana.410190602

Nath A, Jankovic J, Pettigrew LC (1987) Movement disorders and AIDS.

Neurology 1987 Jan;37 (1):37–41.

doi: 10.1212/wnl.37.1.37. PMID: 3796836

P

Plantier JC, Leoz M, Dickerson JE, De Oliveira F, Cordonnier F, Lemée

V, Damond F, Robertson DL, Simon F

A new human immunodeficiency virus derived from gorillas

Nat Med 2009 Aug;15(8):871-2.

doi: 10.1038/nm.2016. Epub 2009 Aug 2.

Post MJ, Sheldon JJ, Hensley GT, Soila K, Tobias JA, Chan JC, Quencer RM,
Moskowitz LB

Central nervous system disease in acquired immunodeficiency syndrome:
prospective correlation using CT, MR imaging, and pathologic studies

Radiology 1986 Jan;158(1):141-8.

doi: 10.1148/radiology.158.1.3940372.

R

Rabkin J, Rabkin R

Depression and HIV

Sidahora. Oct-Nov 1997;19-22.

PMID: 11364948

Richardson JL, Martin EM, Jimenez N, Danley K, Cohen M, Carson VL, Sinclair B, Racenstein JM, Reed RA, Levine AM

Neuropsychological functioning in a cohort of HIV infected women: importance of antiretroviral therapy

J Int Neuropsychol Soc. **2002** Sep;8(6):781-93.

doi: 10.1017/s1355617702860064.

Robert-Koch-Institut

Epidemiologisches Bulletin 14. November **2016** / Nr. 45

doi: 10.17886/EpiBull-2016-066.2

Robert-Koch-Institut

Bundesgesundheitsurvey

https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Studien/Degs/bgs98/psych_e_inhalt.html

Rosin C, Elzi L, Thurnheer C, Fehr J, Cavassini M, Calmy A, Schmid P, Bernasconi E, Battegay M

Swiss Cohort Study

Gender inequalities in the response to combination antiretroviral therapy over time: the Swiss HIV Cohort Study

HIV Med. **2015** May;16(5):319-25.

doi: 10.1111/hiv.12203.Epub 2014 Oct 20.

S

Snider WD, Simpson DM, Nielsen S, Gold JW, Metroka CE, Posner JB
Neurological complications of acquired immune deficiency syndrome: analysis of 50 patients“,
Ann Neurol. **1983** Oct;14(4):403-18.
doi: 10.1002/ana.410140404.

Starace F, Ammassari A, Trotta MP, Murri R, De Longis P, Izzo C, Scalzini A, d'Arminio Monforte A, Wu AW, Antinori A
AdICoNA Study Group. NeuroICoNA Study Group
Depression is a risk factor for suboptimal adherence to highly active antiretroviral therapy
J Acquir Immune Defic Syndr. **2002** Dec 15;31 Suppl 3:S136-9.
doi: 10.1097/00126334-200212153-00010.

Sterling TR , Vlahov D, Astemborski J, Hoover DR, Margolick JB, Quinn TC
Initial plasma HIV-1 RNA levels and progression to AIDS in women and men
The New England journal of medicine **2001** Mar 8;344(10):720-5.
doi: 10.1056/NEJM200103083441003.

Subbramanian RA , Cohen EA
Molecular biology of the human immunodeficiency virus accessory proteins
J Virol**1994** Nov;68(11):6831-5.
doi: 10.1128/JVI.68.11.6831-6835.1994

Swiss HIV Cohort Study (SHCS)

Die SHCS ist eine Langzeitstudie (seit 1988), die HIV-infizierte Menschen in der Schweiz einschliesst.

U

UNAIDS

Global AIDS Update **2016**

https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/global-AIDS-update-2016_en.pdf

UNICEF

„Women: at the Heart of the HIV Response for Children“; July 2018

Fact Sheets **2018**

<http://www.unicef.de/blob/171552/bcbb3451d2ea085888f938b6821446cb/factsheet-auf-deutsch-data.pdf>

V

te Vaarwerk MJ, Gaal EA

Psychological distress and quality of life in drug-using and non-drug-using HIV-infected women

Eur J Public Health. **2001** Mar;11(1):109-15.

doi: 10.1093/eurpub/11.1.109.

W

van **Wedeer J**, Rosene DL, Wang R, Dai G, Mortazavi F, Hagmann P, Kaas JH, Tseng W-YI

The geometric structure of the brain fiber pathways,

Science (2012 Mar 30; 335(6076): 1628-1634

doi: 10.1126/science.1215280

Wong-Staal F, Gallo RC

Human T-lymphotropic retroviruses

Nature 1985 Oct 3-9;317(6036):395-403.

doi: 10.1038/317395a0.