

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

**Die Sensitivität motorischer und neuropsychologischer Tests in der
Detektion neurokognitiver Defizite HIV-positiver Patienten*innen in
Korrelation zu systemischen Krankheitssurrogatmarkern**

Dissertation
zur Erlangung des Grades
eines Doktors der Medizin

Der Medizinischen Fakultät der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
vorgelegt von

Celina Cieslak-Hauser
2023

Als Inauguraldissertation gedruckt mit 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. Ulrich Germing

*Für meine Eltern, meinen Mann und
meine Kinder Julius, Anton und Heidi*

Zusammenfassung

Auch heute ist HIV/AIDS noch eine tödliche Infektionskrankheit (WHO). Die Zahl der Menschen, die 2020 weltweit mit dem HI-Virus lebten, wurde auf rund 38 Mio. geschätzt (UNAIDS Global Fact Sheet 2021). In Deutschland kam es seit 2018 wieder zu einer Zunahme der Neuinfektionen, die Schätzung beläuft sich auf 2.600 in 2019. Damit erhöht sich die Zahl der HIV-infizierten Personen in Deutschland auf 90.700 (RKI, 2020).

Schon früh konnte das HI-Virus im Gehirn und im Liquor erkrankter Patienten nachgewiesen werden (Ho et al. 1985, Navia et al. 1986(a)). Von Snider et al. wurde 1983 entdeckt, dass das Virus das ZNS befällt. Die Patienten verlieren dabei einen Teil ihrer motorischen und kognitiven Fähigkeiten (McCutchan und Wu et al., 2007). Die charakteristischen neurokognitiven Störungen wurden unter dem Überbegriff 'HAND' zusammengefasst (Antinori et al., 2007).

Trotz der Einführung der antiretroviralen Kombinationstherapie kommt es weiterhin zum Auftreten von HAND. Heaton et al. verglichen in der CHARTER-Studie 2010 die Häufigkeit der HIV-assoziierten Demenz (HAD) in der Zeit vor und nach dem Einsatz der cART. Dabei stellte sich heraus, dass die Häufigkeit einer HAD insgesamt reduziert werden konnte. Es zeigte sich aber auch, dass es bei Studienteilnehmern weiterhin zu neurokognitiven Defiziten kommt.

Zur Erfassung der motorischen und kognitiven Leistungsfähigkeit wurden von 1987 bis zum 31.07.2020 in der HIV-Ambulanz der Neurologischen Klinik des UKD routinemäßig standardisierte Tests durchgeführt. Diese Testbatterie hat wiederholt gezeigt, dass sie ein höchst sensitives Verfahren zur Erfassung zerebraler Defizite bei HIV-Infizierten darstellt (von Giesen et al., 1994). Zudem erwies sich die Testung der psychomotorischen Fähigkeiten als ein besonders guter Verlaufsparemeter für den Therapieerfolg (Arendt et al., 1992).

In der vorliegenden Arbeit wurden neuropsychologische Testergebnisse von 4080 Patienten in Bezug zu Surrogatmarker (CD4⁺ Zellzahlen, Viruslast) Alter und Geschlecht gesetzt, und ihre Fähigkeit, Defizite früh zu erfassen, verglichen.

Die vorliegende Arbeit konnte bestätigen, dass HIV-Patienten in den regelmäßigen Testungen zuerst pathologische Ergebnisse in motorischen Testverfahren zeigen. Die Gruppe der jüngeren Patienten zeigte in einem höheren Prozentsatz Defizite als die älteren Studienteilnehmer.

Summary

Even today, HIV/AIDS is still a deadly infectious disease (WHO). The number of people living with the HI virus worldwide in 2020 was estimated at around 38 million (UNAIDS Global Fact Sheet 2021). In Germany there has been an increase in new infections since 2018, the estimate is 2,600 in 2019. This increases the number of people infected with HIV in Germany to 90,700 (RKI, 2020).

The HI virus was detected early on in the brain and in the cerebrospinal fluid of sick patients (Ho et al. 1985, Navia et al. 1986(a)). It was discovered by Snider et al. in 1983 that the virus affects the CNS. Patients lose part of their motor and cognitive abilities (McCutchan and Wu et al., 2007). The characteristic neurocognitive disorders were summarized under the umbrella term 'HAND' (Antinori et al., 2007).

Despite the introduction of combination antiretroviral therapy, HAND continues to occur. Heaton et al. compared the frequency of HIV-associated dementia (HAD) in the period before and after the use of cART in the 2010 CHARTER study. It turned out that the frequency of HAD could be reduced overall. However, it was also shown that the study participants continue to suffer from neurocognitive deficits.

To assess motor and cognitive performance, standardized tests were routinely performed in the HIV outpatient clinic of the UKD Neurology Department from 1987 to July 31, 2020. This battery of tests has repeatedly shown to be a highly sensitive method for assessing cerebral deficits in HIV-infected individuals (von Giesen et al., 1994). In addition, the testing of psychomotor skills proved to be a particularly follow up parameter for the success of therapy (Arendt et al., 1992).

In the present work, neuropsychological test results from 4080 patients were related to surrogate markers (CD4+ cell count, viral load), age and sex, and their ability to detect deficits early was compared.

The present work was able to confirm that HIV patients first show pathological results in the regular tests in motor test procedures. The group of younger patients showed deficits in a higher percentage than the older study participants.

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AIDS	Acquired Immunodeficiency Syndrom
ANI	asymptomatic neurocognitive impairment
AIDP	akut inflammatorisches demyelonisierende Polyneuritis
ANPD	Asymptomatisches, HIV-1-assoziiertes, neuropsychologisches Defizit
ART	Antiretrovirale-Therapie
cART	combined Anti-Retroviral Therapy
CCR5	CC-Motiv-Chemokin-Rezeptor 5
CD4	cluster of differentiation 4
CDC	Centers for Disease Control
cDNA	complementäre DANN
CMV	Cytomegalievirus
CT	Kontraktionszeit
CXCR4	CXC-Motiv-Chemokinrezeptor 4
DNA	Desoxyribonucleic acid
GBS	Guillain-Barre-Syndrom
GP dom.H.	Grooved Pegboard Test dominate Hand
GP non dom. H.	Grooved Pegboard Test non dominate Hand
HAART	Hochaktive antiretrovirale Therapie
HAD	HIV-associated dementia
HAND	HIV-associated neurocognitive Demnz
Env	envelope
HIV	Human immunodeficiency virus
HTLV	Human T-lymphotropic virus
Hz	Hertz (Einheit)
i.v.	intravenös
JCVirus	JC-Polyomavirus/ John-Cunningham Virus

kD	kiloDalton
μ l	Mikroliter
LTR	long terminal repeats
Mio	Million
MNCD	HIV-associated, mild, neurocognitive disorder
MRAM	most rapid alternating movement
MRC	most rapid contraction
ms	Millisekunde
nm	Nanometer
NNRTI	Non-Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitor
NRTI	Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitor
NWG	Nachweisgrenze
PI	Protease-Inhibitoren
PML	progressive multifokale Leukenzephalopathie
RKI	Robert Koch-Institut
RNA	Ribonucleic acid
RT	Reverse-Transkriptase
RT	Reaktionszeit
su	surface
Tab.	Tabelle
Tm	transmembrane
TMT	Trail-Making-Test
tRNA	transfer-RNA
UNAIDS	The Joint United Nations Programme on HIV/AIDS
UNG	unter der Nachweisgrenze
WHO	World Health Organization
z.B.	zum Beispiel
ZNS	Zentralnervensystem

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Schematische Darstellung eines HI-Virus (Hoffmann, Rockstroh, 2011)	3
Abbildung 2 Replikationszyklus von HIV (Harrisons Innere Medizin, 18. Auflage, S. 1496)	5
Abbildung 3 Typischer Verlauf einer HIV-Infektion (Harrisons Innere Medizin, 19. Auflage, S. 1507)	7
Abbildung 4 Neuropathogenes der HIV-Infektion (Kaul et al., 2001)	16
Abbildung 5 Geschlechterverteilung, n=4080	29
Abbildung 6 Altersverteilung, n=4080	29
Abbildung 7 Verteilung der Patienten auf die Hauptbetroffenengruppen, n=4080	30
Abbildung 8 Zugehörigkeit zu den Medikamentenkombinationen n=19250	31
Abbildung 9 Viruslast in Kopien pro ml Blutplasma, n=4080	32
Abbildung 10 CD4+ Zellzahlen pro µl Blut, n=4080	33
Abbildung 11 CDC-Status, n= 4080	34
Abbildung 12a Durchschnittliche Dauer bis zum Auftreten von Auffälligkeiten in motorischen Tests in Monaten, n=4080	35
Abbildung 12b Durchschnittliche Dauer bis zum Auftreten von Auffälligkeiten in neurokognitiven Tests in Monaten, n=4080	35
Abbildung 13a Durchschnittliche Dauer bis zum Auftreten von Auffälligkeiten in motorische Testverfahren, in Monaten; Vergleich des Geschlechts	36
Abbildung 13b Durchschnittliche Dauer bis zum Auftreten von Auffälligkeiten in neurokognitiven Tests, in Monaten; Vergleich des Geschlechts	36
Abbildung 14a Durchschnittliche Dauer bis zum Auftreten von Auffälligkeiten in motorischen Tests, in Kopien pro ml Blutplasma; Korrelation mit der Viruslast	38
Abbildung 14b Durchschnittliche Dauer bis zum Auftreten von Auffälligkeiten in neurokognitiven Tests, in Kopien pro ml Blutplasma; Korrelation mit der Viruslast	38
Abbildung 15a Durchschnittliche Dauer bis zum Auftreten von Auffälligkeiten in motorischen Tests, in Monaten; Korrelation mit dem Alter	40
Abbildung 15b Durchschnittliche Dauer bis zum Auftreten von Auffälligkeiten in neurokognitiven Tests, in Monaten; Korrelation mit dem Alter	40
Abbildung 16a Durchschnittliche Dauer bis zum Auftreten von Auffälligkeiten in motorischen Tests, in Monaten; Korrelation mit den CD4 ⁺ Zellzahlen	42
Abbildung 16b Durchschnittliche Dauer bis zum Auftreten von Auffälligkeiten in neurokognitiven Tests, in Monaten; Korrelation mit den CD4 ⁺ Zellzahlen	42

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 CDC-Stadieneinteilung der HIV-Infektion (USA, 2008)	6
Tabelle 2 CDC-Stadieneinteilung der HIV-Infektion (USA, 1993)	6
Tabelle 3 Risiko für Krankheitsprogression in Abhängigkeit der CD4 ⁺ Zellzahl	9
Tabelle 4 NRTI mit Abkürzungen und Handelsnamen (HIVandmore.de, 04/2014)	11
Tabelle 5 NNRTI mit Abkürzung und Handelsnamen (HIVandmore.de, 04/2014)	11
Tabelle 6 PI mit Abkürzung und Handelsnamen (HIVandmore.de, 04/2014)	12
Tabelle 7 Integraseinhibitoren mit Abkürzung und Handelsnamen (HIVandmore.de, 04/2014)	13
Tabelle 8 Kombinationspräparate (HIVandmore.de, 04/2014)	14
Tabelle 9 Zeitpunkt des Therapiebeginns (Deutsch-Österreichische Leitlinien, 11.12.2015)	15
Tabelle 10 Klassifikation der HAND	17
Tabelle 11 Wichtige neuropsychologische Test in der Diagnostik HIV-assoziierten kognitiver Defizite (Arendt, G., Nolting, T. Neuro AIDS in der cART-Ära, 2012)	17
Tabelle 12 Normalwerte der elektrophysiologischen Motorik-Untersuchungen	22
Tabelle 13 Normwerte Grooved Pegboard Test Dominate Hand	23
Tabelle 14 Normwerte Grooved Pegboard Test Non-Dominate Hand	24
Tabelle 15 Normwerte TMT A	25
Tabelle 16 Normwerte TMT B	25
Tabelle 17 Normwerte Digit Symbol Test	26
Tabelle 18 Erstauftreten von Auffälligkeiten nach Erstkontakt in Monaten, nach Geschlecht	37
Tabelle 19 Erstauftreten von Auffälligkeiten nach Erstkontakt in Monaten, Korrelation mit der Viruslast	39
Tabelle 20 Erstauftreten von Auffälligkeiten nach Erstkontakt in Monaten, Korrelation mit dem Alter	41
Tabelle 21 Erstauftreten von Auffälligkeiten nach Erstkontakt in Monaten, Korrelation mit den CD4 ⁺ Zellzahlen	43

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1. Geschichte des HI-Virus	1
1.2. Epidemiologische Daten	1
1.3. Eigenschaften des HIV	2
1.4. HIV und AIDS	4
1.4.1. Übertragung und Virusreplikation	4
1.4.2. Klinik	6
1.4.3. Therapie	10
1.5. HIV-assoziierte ZNS- Erkrankungen	16
1.6. Fragestellung	19
2. Methodik	21
2.1. Patientenkollektiv	21
2.2. Verwendete Testverfahren	21
2.2.1. Motorische Testverfahren	21
2.2.2. Neurokognitive Testverfahren:	23
2.3. Statistische Verfahren	27
2.4. Ethikvotum	28
3. Ergebnisse	29
3.1. Anzahl, Geschlecht und Alter der Patienten	29
3.2. Hauptbetroffenengruppen der Patienten und Medikamentenkombinationen	30
3.3. Viruslast, CD4⁺ Zellzahlen und CDC- Status	32
3.4. Durchschnittliche Dauer bis zum Auftreten erster Auffälligkeiten in motorischen und neuropsychologischen Testverfahren	34
3.5. Vergleich des Geschlechts	36
3.6. Korrelation mit der Viruslast	38
3.7. Korrelation mit dem Alter	40
3.8. Korrelation mit den CD4⁺ Zellzahlen	42
4. Diskussion	44
4.1. Einfluss der Surrogatmarker auf die Testergebnisse	44
4.2. Diskussion der Signifikanz des Alters	44
4.3. Vor- und Nachteil der Studie	47
5. Literaturverzeichnis	48
Danksagung	

1. Einleitung

1.1. Geschichte des HI-Virus

Die ersten Erkrankungen im Rahmen einer erworbenen Immunschwäche wurden 1981 in den USA beschrieben.

Gottlieb et al. berichteten von einer unerklärlichen Häufung von Pneumozystis-carinii Pneumonien und oralen Candida- Infektionen bei einer Gruppe von fünf, zuvor gesunden, jungen, homosexuellen Männern. Diesen Symptomenkomplex nannten sie ' Acquired immunodeficiency syndrome', kurz „AIDS“.

Es wurde angenommen, dass der Auslöser von AIDS eine Variante des 'human T-lymphotropic Virus Typ 1' (HTLV-1) sei, welches 1980 von Poiesz et al. entdeckt worden war. Diese Annahme wurde dadurch bekräftigt, dass das HTLV-1 die gleiche Fähigkeit besaß, CD4⁺-Lymphozyten zu infizieren und über gleiche Transmissionswege, d.h. Körperflüssigkeiten bei sexuellem Verkehr, Blutprodukte und bei der Geburt, übertragen wurde. Jedoch konnten die Arbeitsgruppen von Montagnier (1983) und Gallo (1983) ein neues, bis dahin unbekanntes, Virus isolieren, welches zuerst als HTLV III (Human T-lymphotropic virus type III), und ab 1986 als 'human immunodeficiency virus', kurz HIV, bezeichnet wurde.

1.2. Epidemiologische Daten

Auch Ende 2020 war HIV/ AIDS eine weltweit führende, tödliche Infektionskrankheit (WHO). Seit ihrer Entdeckung sind ca. 76 Mio. Menschen mit dem HI-Virus infiziert worden (UNAIDS Global Fact Sheet 2020). 2019 lebten schätzungsweise 38 Mio. Menschen mit einer HIV-Infektion (UNAIDS Global Fact Sheet 2020). Es wurde über 1,7 Mio. Neuinfektionen berichtet, dabei konnte ein Rückgang von 23% im Vergleich zum Jahre 2010 (2,1 Mio.) beobachtet werden (UNAIDS 2020).

Die Zahl der AIDS-Toten ist ebenfalls rückläufig. 2019 starben weltweit 690 000 Menschen an AIDS, im Vergleich dazu starben 2010 insgesamt 1,1 Mio. Menschen.

Fallregistrierungen der WHO von 2019 zeigten, dass das südliche Afrika weiterhin der größte Infektionsbrennpunkt ist. 20,7 Mio. aller weltweit mit HIV Infizierten leben dort. Darauf folgt der asiatische und pazifische Raum mit 5,8 Mio. infizierten Menschen und schließlich West- und Zentralafrika mit 4,9 Mio. HIV positiven Menschen. Auffällig ist, dass trotz der hohen Anzahl

der Infizierten im südlichen Afrika die Zahlen der Neuinfektionen rückläufig ist, während steigende Zahlen im mittleren Osten und Nord-Afrika sowie in Osteuropa zu verzeichnen sind. Bis Ende 2019 konnten 25,4 Mio. HIV-Infizierte mit einer lebenswichtigen antiretroviralen Therapie (ART) versorgt werden (UNAIDS Report 2020), zum Vergleich erhielten in 2015 15,8 Mio. Menschen eine ART.

In Deutschland lebten Ende 2020 geschätzte 91.400 Menschen mit HIV, davon 73.700 Männer und 17.800 Frauen. Unverändert bilden homosexuelle Männer die größte Gruppe der Infizierten, die Zahl liegt bei 56.100, repräsentiert damit 72,7 % aller Infizierten. Darauf folgen 14,6 % (n=11.300) heterosexuelle Frauen (n=7.400) und Männer (n=3.900), 11 % i.v. Drogenabhängige sowie ein kleiner Anteil an Patienten, die über Blutprodukte infiziert wurden, größtenteils in den frühen 80er Jahren (n=450). Die kleinste Gruppe bilden Kinder und Jugendliche, die sich prae-, peri- oder postnatal angesteckt hatten (n=800).

Ca. 79.800 der 91.400 deutschen Infizierten erhielten Ende 2010 eine antiretrovirale Therapie (Epidemiologisches Bulletin Nr. 487 des Robert Koch Instituts, 25. November 2021).

1.3. Eigenschaften des HIV

Das HIV gehört zu den Lentiviren, diese gehören der Gruppe der Retroviren an. Infektionen mit Lentiviren gehen mit einer langen klinischen Latenzzeit, Chronifizierung und einer persistierenden Virämie einher (Hoffmann und Rockstroh, 2013).

Zwei Haupttypen des HIV sind bekannt:

HIV- 1, das weltweit am häufigsten ist, kann in 4 Gruppen eingeteilt werden, M (main), O (outlier), N (non-M, non-O) und P.

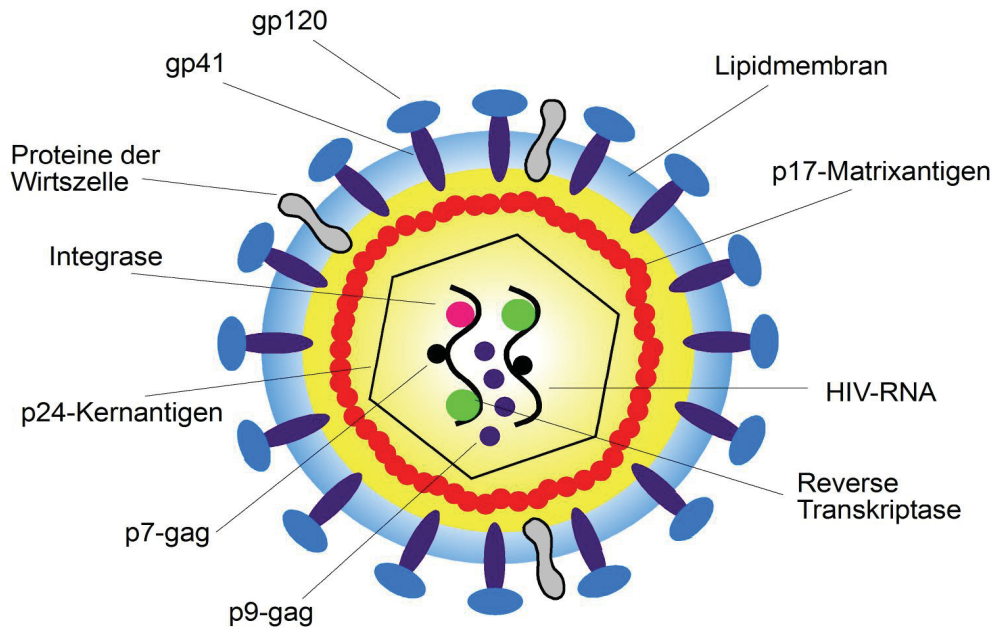
Gruppe M wird nochmal in 9 Subtypen unterteilt, A-D, F- H, J und K (Torrecilla et al., 2014).

2.) HIV- 2, überwiegend in Westafrika zu finden, wird in 6 Subtypen (A- F) unterteilt und ist für nur ca. 1% aller HIV-Infektionen verantwortlich (Hoffmann und Rockstroh, 2013).

Das HIV hat eine Größe von etwa 100nm, besitzt eine Hüllmembran, die aus einer Lipidschicht und externen sowie den transmembranären Glykoproteinen gp 120 (120kD) und gp 41(41kD) besteht. Eine Schicht von Matrixproteinen p17 kleidet die Innenschicht der Membran aus. Ein Linkprotein p6 verbindet die Matrix mit dem im inneren liegenden Kapsid ('core') (Modrow et al., 2010). Dieses liegt im HIV in konischer Form vor und schließt das Genom ein. Im Inneren

enthält das Kapsid zwei identische RNA-Untereinheiten, welche am 5' Ende durch Wasserstoffbrücken verbunden sind.

Abbildung 1 Schematische Darstellung eines HI-Virus (Hoffmann, Rockstroh, 2011)



Durch eine Reverse Transkriptase (RT), die ebenfalls im Kapsid gelegen ist, wird die RNA in eine complementäre DNA (cDNA) umgeschrieben, die dann mit Hilfe des Enzyms 'Integrase' in die DNA der infizierten Zelle eingebaut werden kann. Diese virale Sequenz wird Provirus genannt. Long Terminal Repeats (LTRs), welche sich an den Enden des proviralen Genoms befinden, enthalten Sequenzen, u.a. Promoter, Enhancer und Poly-A Signale, die für die Transkription wichtig sind.

Am 5' Ende des viralen Genoms befindet sich das gag- Gen (gruppenspezifisches Antigen- gen), welches die Hauptstrukturproteine des Kapsids kodiert. Vom pol- (Polymerase-) Gen werden die RT, eine Protease, die zur Spaltung von Gag-Vorläuferproteinen benötigt wird, die Integrase und das Enzym Ribonuklease H kodiert. Das env- (envelope) Gen, welches am 3' Ende liegt, kodiert für die außen liegenden Hüllproteine.

Diese Gene bilden die drei Proteine, die bei allen Retroviren zu finden sind, außerdem treten zwei Hüllproteine auf, das transmembranäre (TM) und das Oberflächen (surface, SU) Hüllprotein (Köhler et al., 2001).

1.4. HIV und AIDS

1.4.1. Übertragung und Virusreplikation

Die häufigste Ursache der Übertragung ist Sexualkontakt, unabhängig von homo- oder heterosexuellem Verkehr (Modrow et al. 2010). Weitere Ursachen sind Kontakt mit infiziertem Blut oder Blutprodukten, sei es durch Transfusionen, Nadel- oder Stichverletzungen im medizinischen Bereich oder der gemeinsame Gebrauch von infizierten Nadeln bei Drogenkonsum (Herold, 2011). Bei Übertragung nach einer Stichverletzung liegt die Serokonversion nach sofortiger Desinfektion bei 1:300, wird eine sofortige Postexpositionsprophylaxe eingesetzt, bei 1: 1000 (Doerr et al., 2002).

Ein weiterer Übertragungsweg ist die vertikale Transmission prae-, peri- oder postnatal; auch durch infizierte Muttermilch und blutige Schleimhaut oder Rhagaden an der Mamille ist die Übertragung möglich (Doerr et al., 2002).

Da Viren keinen eigenen Stoffwechsel besitzen, müssen sie für ihre Vermehrung Zellen infizieren. Partikel des Virus heften sich an bestimmte Rezeptormoleküle der Hüllmembran, beim HIV geschieht dies durch das Oberflächenglycoprotein gp 120 (Modrow et al., 2010). Dieses Oberflächenglycoprotein bindet spezifisch an den T-Zellrezeptor CD-4⁺ (Dagleish et al., 1984) und fördert die Apoptose dieser Zellen (Banda et al., 1992). Im Verlauf der Erkrankung kommt es zu einer Verminderung und zu Funktionseinbußen der CD-4⁺ Zellen, somit zu einer Immunsuppression (Köhler et al., 2001).

CD-4⁺ Oberflächenantigen tragende Zellen sind T-Helfer-Zellen Lymphozyten, Monozyten, Makrophagen, Teile der Mikroglia und Langerhans' Zellen der Epidermis, welche als Zielzellen des HIV fungieren (Herold, 2011).

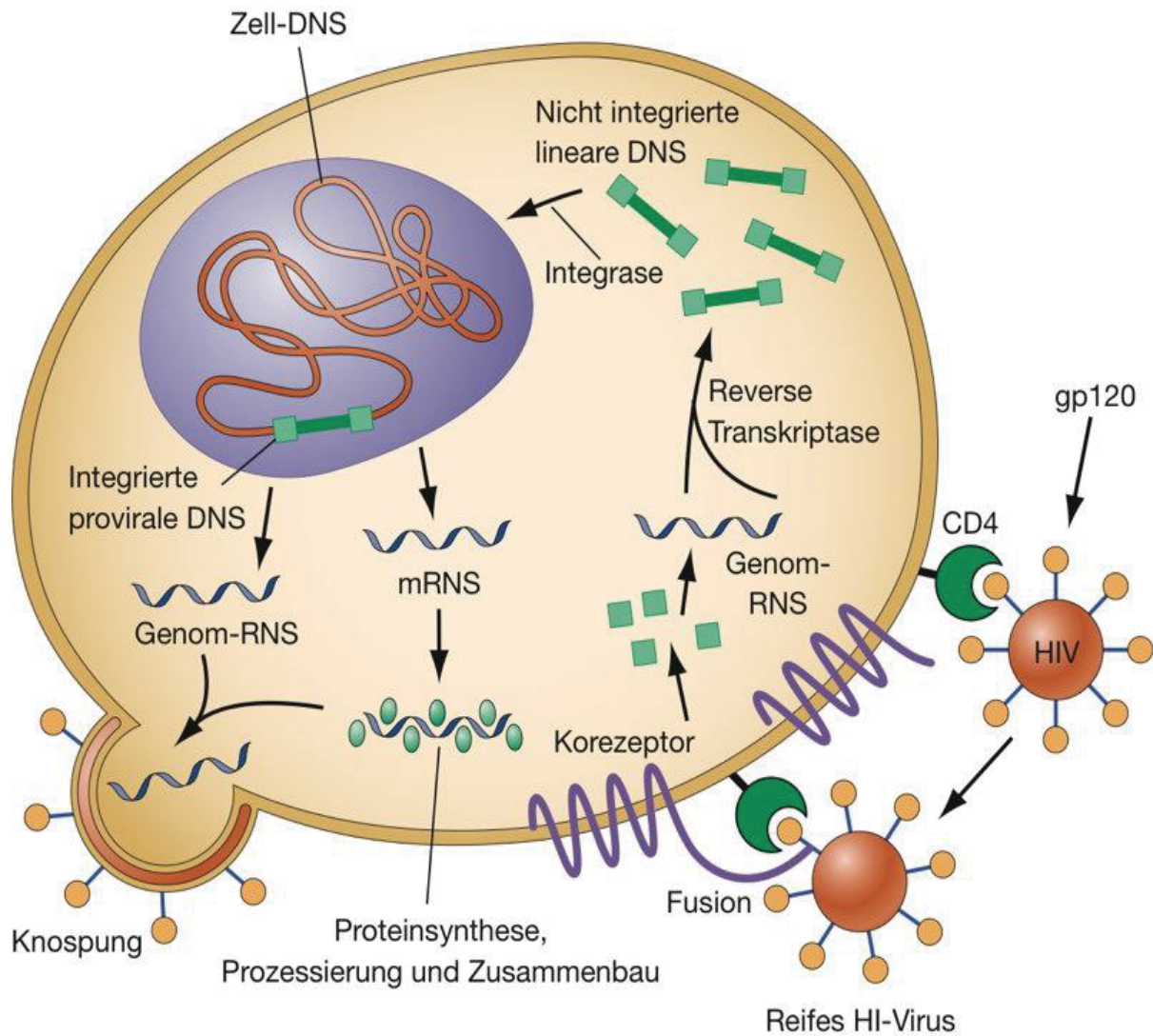
Jedoch zeigten Experimente, dass dieser CD4⁺ – Rezeptor allein nicht ausreicht, um das Virus in die Zelle eindringen zu lassen (Hoffmann und Rockstroh, 2013). 1996 wurde durch Feng et al. ein G-Protein-gekoppelter Co-Rezeptor entdeckt, welcher dem HIV hilft, in T-Lymphozyten einzudringen, auch CXCR4 (Fusin) genannt. Nur einen Monat später beschrieben Deng et al. den Co-Rezeptor CCR-5 für Makrophagen und Monozyten (Deng et al., 1996).

Nach Bindung und Eindringen in die Zielzelle beginnt das Umschreiben der HIV- RNA durch die reverse Transkriptase (rT) in eine doppelsträngige DNA, welche nun in den Zellkern geschleust und durch die Integrase in das Wirtszellgenom integriert wird (Arendt, 2007).

Beendet wird die Virusreplikation durch Knospung ('Budding') unreifer Viruspartikel, die mit

Hilfe der Protease zu neuen, infektiösen Viren heranreifen (Arendt, 2007) und weitere Zellen infizieren.

Abbildung 2 Replikationszyklus von HIV (Harrisons Innere Medizin, 18. Auflage, S. 1496)



1.4.2. Klinik

Nach der Infektion mit HIV kommt es zu einem charakteristischen Krankheitsverlauf, welcher entsprechend der CDC (Centers for Disease Control) in den USA in Stadien eingeteilt werden kann.

Diese CDC-Klassifikation gilt für Jugendliche und Erwachsene ab 13 Jahren, die Stadieneinteilung ist abhängig von der Anzahl der CD4⁺ Zellen im Blut und dem Auftreten AIDS- definierender Krankheiten.

Tabelle 1 CDC-Stadieneinteilung der HIV-Infektion (USA, 2008)

Stadium	CD4⁺ Zellen (/µl) oder Anteil an Gesamt-Lymphozyten (%)	AIDS-Erkrankungen (siehe unten, Kategorie A-C)
1	> 500 oder > 29%	keine
2	200 – 499 oder 14- 28%	keine
3	< 200 oder < 14%	Dokumentiert
Unbekannt	Unbekannt	Unbekannt

Zusätzlich findet man auch heute noch die alte Einteilung von 1993, ebenfalls herausgegeben vom CDC:

Tabelle 2 CDC-Stadieneinteilung der HIV-Infektion (USA, 1993)

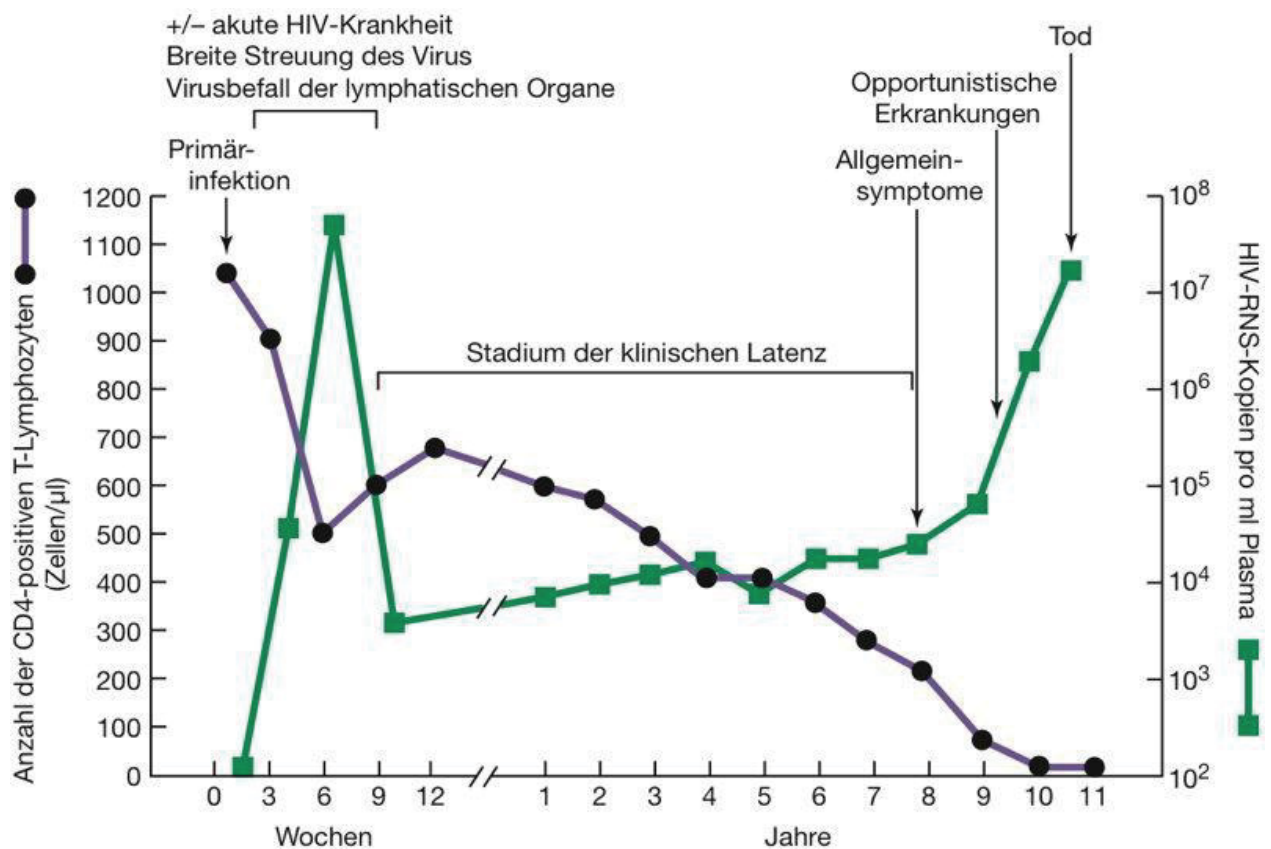
CD4⁺ Zellzahlen (/µl I Blut)	Asymptomatisch oder akute HIV-Krankheit	Symptomatisch, aber nicht A oder C	AIDS-Erkrankung (siehe unten)
> 500	A1	B1	C1
200-499	A2	B2	C2

< 200	A3	B3	C3
-------	----	----	----

In der ersten Phase (Primärinfektion) kann bei rund 20- 30% der Infizierten eine akute HIV-Krankheit beobachtet werden. Diese zeichnet sich durch Grippe- oder Mononukleose-ähnliche Symptome mit Lymphknotenschwellung, Angina, Fieber, Exanthem oder Myalgien aus. Es entwickelt sich eine Virämie mit teils sehr hohen Virusmengen. Alle sechs bis zehn Stunden verdoppelt sich die Viruspopulation, die CD4⁺- Lymphozytenzahl sinkt auf unter 500/μl ab.

Dieser Phase folgt ein bis zu mehreren Jahren dauerndes, symptomfreies Stadium, auch Latenzphase genannt. In dieser Phase kommt es zu einem kontinuierlichen Abfall der Konzentration von CD4⁺- Zellen und einem langsamen, ebenfalls kontinuierlichen Anstieg der Virusmenge. In dieser Phase entsteht nahezu ein Gleichgewicht zwischen Zelltod, bedingt durch die kontinuierliche Virusreplikation, und der Produktion neuer CD4⁺-Zellen.

Abbildung 3 Typischer Verlauf einer HIV-Infektion (Harrisons Innere Medizin, 19.Auflage, S. 1507)



Trotz der schnelleren Zerstörung der neugebildeten Zellen kann der Organismus der HIV-Patienten diesen Zustand zu Beginn noch gut kompensieren, bis die dritte Phase der Infektion einsetzt, (Modrow et al., 2010), die durch das Auftreten von klinischen Symptomen der Immunschwäche AIDS gekennzeichnet ist.

Diese können nach der CDC-Klassifikation von 1993 in Kategorie A – C eingeteilt werden.

Kategorie A:

Asymptomatische HIV-Infektion

Akute, primäre HIV-Infektion

Persistierende generalisierte Lymphadenopathie

Kategorie B:

bazilläre Angiomatose

Candidosen (oropharyngeal, vulvovaginal)

Carcinoma in situ der Cervix, cervikale Dysplasie

Diarrhoe (> 1Monat)

Entzündungen des weiblichen kleinen Beckens (ovarielle Abzesse)

Herpes zoster

HIV-assoziierte periphere Neuropathie

Ideopathische thrombozytopenische Purpura

Listeriose

orale Haarleukoplakie

Kategorie C (AIDS-definierende Krankheiten):

Burkitt- Lymphom

Candidose von Bronchien, Trachea oder Lungen

CMV- Infektion (außer in Milz, Leber oder Lymphknoten)

CMV-Retinitis (Visusverlust erkennbar)

extrapulmonale Cryptokokkose

Herpes simplex- Infektion (> 1 Monat bestehende Ulzera oder Bronchitis, Oesophagitis, Pneumonie)

HIV- bedingte Enzephalopathie

Histoplasmose, extrapulmonal oder disseminiert

Isosporiasis > 1Monat chronisch oder intestinal

immunoblastisches Lymphom

Kaposi- Sarkom

Kokzidioidomykose, extrapulmonal oder disseminiert

Kryptosporidiose > 1 Monat chronisch oder intestinal

Mycobacterium avium complex oder M. Kansasii oder andere Mycobacterien, extrapulmonal oder disseminiert

Pneumonien, bakteriell rezidivierend (> 2/Jahr)

Pneumocystispneumonie

primär cerebrales Lymphom

progressive multifokale Leukoenzephalopathie

rezidivierende Salmonellen-Septikämie

Tuberkulose, pulmonal oder extrapulmonal

Toxoplasmose

Wasting-Syndrom

Zervixcarcinom

Das Risiko der Krankheitsprogression und damit des Auftretens von „AIDS“ ist abhängig von der Geschwindigkeit des Abfalls der CD4⁺- Zellen (Stein et al., 1997) sowie dem Alter und der Immunlage des jeweiligen Patienten (Hoffmann und Rockstroh, 2013). In der Regel betrachtet man eine CD4⁺- Zellzahl von < 200/μl im Blut als kritische Grenze. Ab diesem Wert kommt es vermehrt zum Auftreten von Infektionen mit opportunistischen Erregern (Modrow et al., 2010 und Hanson et al., 1995).

Tabelle 3 Risiko für Krankheitsprogression in Abhängigkeit der CD4⁺ Zellzahl

Risiko für Progression	CD4⁺ Zellzahlabfall
hoch	> 100/μl in 6 Monaten
mittel	20-50/μl in 12 Monaten
niedrig	< 20/μl in 12 Monaten

In der „prä- cART-Ära“ (von 1996) vergingen zwischen Auftreten der ersten AIDS-Manifestationen und dem Tod des Individuums in der Regel zwei bis vier Jahre. Mehr als 90 % aller HIV-Patienten sterben an „AIDS“, wenn sie nicht rechtzeitig eine cART erhalten. Durch die regelmäßige cART-Einnahme kann heutzutage das Fortschreiten der Erkrankung verhindert werden (Hoffmann und Rockstroh, 2013).

1.4.3. Therapie

Ziel der antiretroviralen Therapie ist es, die Vermehrung des HI- Virus zu verlangsamen und damit die Immunsuppression zu vermeiden, AIDS-definierende Erkrankungen zu verhindern und letztendlich das Überleben der Patienten zu verlängern. Eine endgültige Heilung ist derzeit noch nicht möglich.

Seit 1996 steht die HIV- Therapie im Zeichen einer Kombination von mehreren unterschiedlich wirksamen Medikamenten. Sie wurde damals HAART genannt: 'hochaktive antiretrovirale Therapie', heute hat sich jedoch der Begriff 'kombinierte antiretrovirale Therapie (cART)' durchgesetzt.

Zum Therapieplan gehören mindestens drei Medikamente, von denen mindestens zwei unterschiedlichen pharmakologischen Gruppen angehören müssen; dadurch werden Mortalität und Morbidität verringert (Palella et al., 1998 und Ivens et al, 2001). Die Prognose der Patienten wird verbessert (Egger et al., 2002). In den Deutsch- Österreichischen Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV- Infektion vom 11.12.2015 stehen fünf Medikamentengruppen zur Verfügung die unterschiedlich miteinander kombiniert werden können. Im Folgenden sollen die Medikamentengruppen, Wirkungsweisen und ihre Vertreter genannt werden:

Nukleosidische Reverse Transkriptase Inhibitoren (NRTI oder Nukleosidanaloga)

Nukleosidanaloga führen zum Kettenabbruch viraler DNA durch Bindung an die Polymerasen und Hemmung der Funktion des Enzyms. Der retrovirale Infektionszyklus wird dadurch schon vor Integration des Virusgenoms in die Wirtszelle unterbrochen (Modrow et al., 2010, S. 98).

Tabelle 4 NRTI mit Abkürzungen und Handelsnamen (HIVandmore.de, 04/2014)

Abkürzung	Handelsname
Abacavir (ABC)	Ziagen®
Didanosin (ddi)	Videx®
Emtricitabin (FTC)	Emtriva®
Lamivudin (3TC)	Epivir®
Stavudin (d4T)	Zerit®
Tenofoviralfenamidfumerat(TAF)	Viread®
Zidovudin (AZT)	Retrovir®

Nicht-Nukleosidische Reverse Transkriptase Inhibitoren (NNRTI)

NNRTI blockieren ebenfalls die RT, allerdings, im Gegensatz zu den NRTI, direkt und nicht-kompetitiv. Dadurch wird die katalytisch aktive Bindungsstelle der RT gehemmt (Hoffmann und Rockstroh, 2013, S.80).

Tabelle 5 NNRTI mit Abkürzung und Handelsnamen (HIVandmore.de, 04/2014)

Abkürzung	Handelsname
Efavirenz (EFV)	Sustiva®
Etravirin (ETV)	Intelence®
Nevapirin (NVP)	Viramune®

Rilpivirin (RLP)	Edurant®
-------------------	----------

Protease-Inhibitoren (PI)

Die Protease, die im Inneren der Matrix liegt, wird gehemmt. Dadurch wird die Aufspaltung der Polyproteine in Untereinheiten verhindert und nichtinfektiöse Viruspartikel entstehen (Hoffmann und Rockstroh, 2013).

Tabelle 6 PI mit Abkürzung und Handelsnamen (HIVandmore.de, 04/2014)

Abkürzung	Handelsname
Atazanavir (ATV)	Reyataz®
Darunavir (DRV)	Prezista®
Fosamprenavir (F-APV)	Telzir®
Lopinavir/Ritonavir (LPV/RTV)	Kaletra®
Saquinavir (SQV)	Invirase500®
Tipranavir (TPV)	Aptivus®

Integrase- Inhibitoren

Das Schlüsselenzym Integrase wird gehemmt. Dadurch wird die Virus- DNA nicht in die Wirts- DNA integriert, und es kommt zu keiner weiteren Vermehrung des Virus (Hoffmann und Rockstroh, 2013).

Tabelle 7 Integraseinhibitoren mit Abkürzung und Handelsnamen (HIVandmore.de, 04/2014)

Abkürzung	Handelsname
Dolutegravir (DLG)	Tivicay®
Elvitegravir (EVG)	Vitekta®
Raltegravir (RAL)	Isentress®

Fusions- Inhibitoren

Zu dieser sechsten Medikamentengruppe gehört der CCR5-Antagonist Maraviroc (MRC), er verhindert den Eintritt von HIV in die Zielzelle (Herold, 2011, S.871).

Ein weiterer Fusionsinhibitor ist Enfuvirtide (T-20), Handelsname Fuzeon®; er blockiert eine Untereinheit des Hüllproteins (gp41) und verhindert so den letzten Schritt, der nötig ist, damit das HI-Virus in die Zelle eindringen kann (Hoffmann und Rockstroh, 2013).

Zu Beginn bestand die ART noch aus einer Monotherapie, erste Erfolge wurden 1987 mit dem Nukleosid-analogen Reverse-Transkriptase-Inhibitor (NRTI) Zidovudin (AZT) erzielt und dokumentiert (Fischl et al., 1987). Anstiege der CD4⁺- Zellzahlen und geringere Infektionsraten mit opportunistischen Erregern wurden berichtet. Jedoch war der Erfolg nicht ausreichend. Weitere Studien berichteten, dass die Monotherapie das AIDS-freie Intervall nicht verlängere (Volberding et al., 1990).

Nun kam die Idee auf, zwei NRTI miteinander zu kombinieren. Dies wurde 1996 in einer internationalen Studie untersucht und mit positiven Ergebnissen publiziert (Delta Coordinating Committee, 1996). Im März 1996 wurde eine neue Wirkstoffgruppe zugelassen: Die Protease-Inhibitoren. Die Welt- AIDS- Konferenz 1996 in Vancouver brachte den entscheidenden Durchbruch in der ART: Die Kombination von drei gegen HIV- gerichteten Medikamenten zeigte sehr gute Ergebnisse. Seither besteht die cART aus Kombinationen von mindestens drei Medikamenten.

Tabelle 8 Kombinationspräparate (HIVandmore.de, 04/2014)

Abkürzung	Handelsname
AZT/ 3TC	Combivir®
AZT/ 3TC/ ABC	Trizivir®
EFV/ FTC/ TDF	Atripla®
FTC/ TDF	Truvada®
3TC/ ABC	Kivexa®
TDF/ FTC / RLP	Eviplera®
TDF/ FTC/ EVG/ c	Stribild®
EVG/ FTC/ TAF/ c	Genvoya®
TAF/ DRV/ FTC/ c	Symtuza®

Laut Deutsch-Österreichischen Leitlinien zur Therapie der HIV-Infektion von 2015 liegen folgende Basis-Kombinationsmöglichkeiten vor:

Zwei NRTI und ein NNRTI

Zwei NRTI und ein PI

Zwei NRTI und ein Integrase Inhibitor

Diese Kombinationen erwiesen sich in der Vergangenheit als gut wirksam und verträglich. Sie zeigten bessere Ergebnisse als die Therapiestrategien zuvor (Yeni et al. 2006, Hammer et al., 1997). Die cART muss lebenslang fortgeführt werden, damit eine annähernd normale Lebenserwartung erreicht werden kann (Hogg et al. 2008, Obel et al., 2011, Nakagawa et al., 2012). Entscheidend ist außerdem der Zeitpunkt des Beginns einer Therapie. Hierfür wurden

die CD4⁺- Zellzahl und das klinische Erscheinungsbild zur Rate gezogen (Arendt, 2007).

Tabelle 9 Zeitpunkt des Therapiebeginns (Deutsch-Österreichische Leitlinien, 11.12.2015)

Klinik	CD4⁺ T-Lymphozyten/μl	ART
HIV-assoziierte Symptome und Erkrankungen (CDC:C, B), HIV- Nephropathie, HAND	Alle Werte	Soll erfolgen
Asymptomatische Patienten	<500 >500	Soll erfolgen Sollte erfolgen
Akutes retrovirales Syndrom mit schwerer/lang dauernder Symptomatik	Alle Werte	Soll erfolgen
Asymptomatische/ gering symptomatische Serokonversion	Alle Werte	Sollte erfolgen

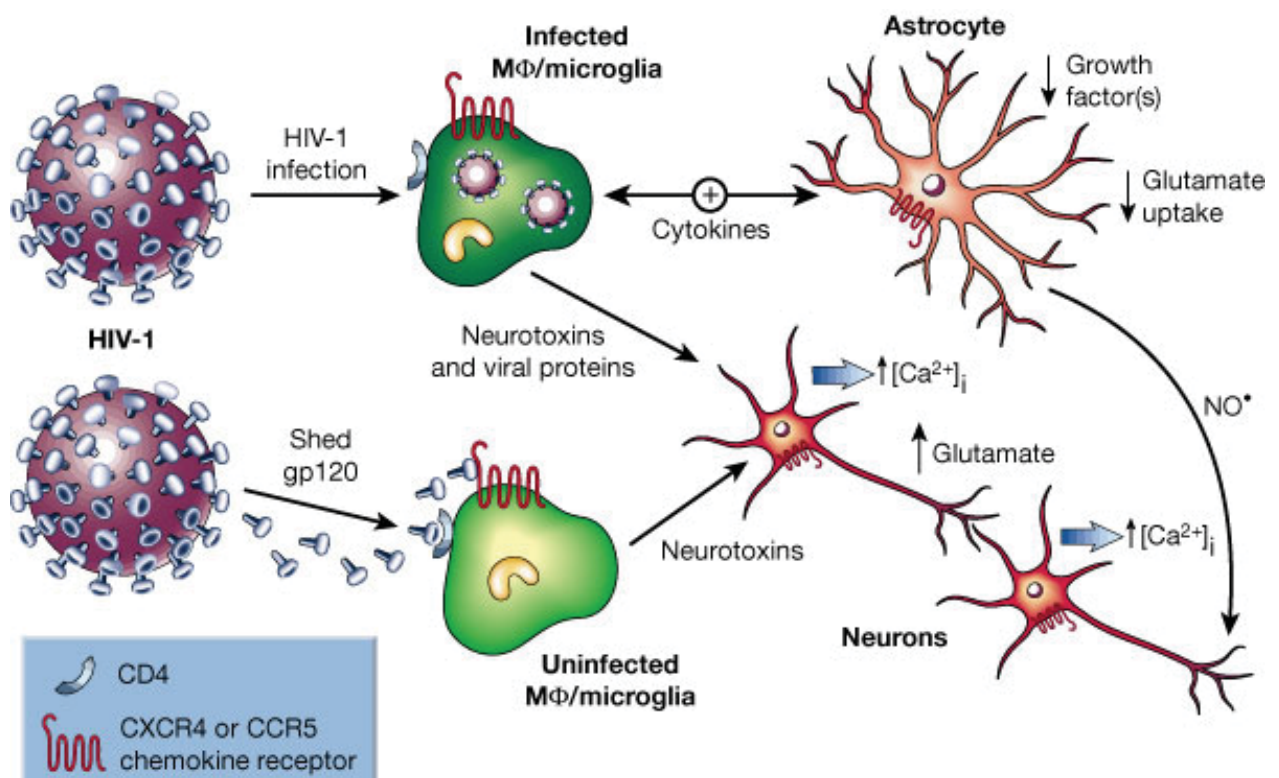
Nach den Ergebnissen der START-Studie (INSIDE START Study Group et al., 2015) wird allerdings heute jedem HIV-positiven Patienten bei Diagnosestellung eine cART empfohlen.

Kurz erwähnt werden sollten auch die Nebenwirkungen der cART, die häufig zu Therapieabbrüchen und Therapieumstellungen führen. Trotz verbesserter Verträglichkeit der neueren Präparate sind weiterhin Nebenwirkungen die Hauptursache für Therapieumstellungen (Abgrall et al., 2013). Zu den häufigsten Nebenwirkungen zählen unter anderem gastrointestinale Beschwerden (Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoen), Lipodystrophie, Kopfschmerzen, Exantheme und Müdigkeit (Hoffmann und Rockstroh, 2013). Außerdem sind schwere psychische Nebenwirkungen möglich, depressive Episoden oder Psychosen können auftreten (Arendt, 2007).

1.5. HIV-assoziierte ZNS- Erkrankungen

Schon früh wurde das HI-Virus im Gehirn und im Liquor erkrankter Patienten nachgewiesen (Ho et al., 1985; Navia et al., 1986(a)); es wurde entdeckt, dass das Virus nicht nur immunsuppressiv wirkt, sondern auch im zentralen Nervensystem (ZNS) wirksam ist (Snider et al., 1983). Durch die Blut- Liquor-Schranke kann das HI-Virus in das ZNS eindringen, vermehrt sich in Mikroglia und Makrophagen und verändert das Sezenierungsverhalten von Astrozyten, die 'falsche' Botenstoffe aussenden, wodurch neuronale Zellen absterben (Arendt und Nolting, 2008).

Abbildung 4 Neuropathogenes der HIV-Infektion (Kaul et al., 2001)



Das zentrale Nervensystem kann entweder direkt durch das Virus oder indirekt durch opportunistische Infektionen (CMV, Toxoplasmose, JC- Virus u.a.) geschädigt werden (Baumann und Espinosa, 2007). Schon früh wurde durch mehrere Studien bewiesen, dass der Befall des ZNS zu einem frühen Zeitpunkt der HIV- Infektion (Goudsmits et al., 1986; Davis et al., 1992), noch bevor klinisch neurologische Symptome auftreten, stattfindet.

Der Begriff „HAND“, ('HIV-1 associated neurocognitive disorder'), ist die Bezeichnung für HIV-assoziierte, neurokognitive Störungen.

2007 wurde von Antinori et al. eine Nomenklatur für HAND festgelegt.

Tabelle 10 Klassifikation der HAND

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

Bei der ANPD bemerkt der Patient subjektiv keine Einschränkung, jedoch sind mindestens zwei von mindestens fünf neuropsychologischen Tests außerhalb der einfachen Standardabweichung pathologisch. Die MNCD zeichnet sich ebenfalls durch mindestens zwei von mindestens fünf pathologischen Tests aus; der Patient bemerkt allerdings selber kognitive Einbußen, besonders bei komplexen motorischen Fähigkeiten und bei der Informationsverarbeitung. Bei einer gesicherten HIV-assoziierten Demenz ist der Patient nicht mehr in der Lage, seinen Alltag zu bewältigen, pathologische Ergebnisse in den Tests liegen außerhalb der zweifachen Standardabweichung. In neuropsychologischen Tests sollen mindestens fünf der folgenden kognitive Domänen untersucht werden: Sprache, Aufmerksamkeit, Abstraktionsvermögen, Gedächtnis, Lernen/Abruf, Geschwindigkeit der Informationsverarbeitung, einfache und komplexe motorische Fähigkeiten und Wahrnehmungsschnelligkeit.

Tabelle 11 Wichtige neuropsychologische Test in der Diagnostik HIV-assoziiierter kognitiver Defizite (Arendt, G., Nolting, T. Neuro AIDS in der cART-Ära, 2012)

Funktionsdomäne	Neuropsychologischer Test
Prämorbid intelligentes Niveau	Mehrfachwortwahl-Test Form B Verbale Flüssigkeit Kontrollierter Assoziationstest Aktionsflüssigkeit

Exekutivfunktion	Stroop- Colour- Word- Test Trail- Making- Test Form B Wisconsin- Card- Sorting- Test
Aufmerksamkeit und Arbeitsgedächtnis	Letter Number Sequencing
Lernen und Gedächtnis	Hopkins- Verbal- Learning- Test Revised Brief- Visuospatial- Memory- Test Revised
Motorische Fähigkeiten	Motorische Leistungsserie nach Arendt, Heft et al., 1990 Grooved Pegboard Test
Depression	Hamilton- Depressions- Skala Beck's Depression Inventory
Alltagstüchtigkeit	Fragebogen ' Activity of Daily Living'

Typische klinische Veränderungen sind u.a. (Navia et al., 1986(b); Price et al., 1988; Gabuzda u. Hirsch, 1987) Gedächtnis- und Konzentrationsstörungen, Lern-, Lese- und Schreibschwächen, psychomotorische Verlangsamung, Verhaltensstörungen, Hypokinese, Tremor und Störungen der Feinmotorik. Im Vordergrund stehen jedoch kognitive Störungen. Motorische und psychopathologische Symptome können fehlen, sind im Stadium HAD aber immer vorhanden (Hoffmann und Rockstroh, 2013).

1.6. Fragestellung

Schon Mitte der 80er Jahre wurde durch mehrere Studien bewiesen, dass der Befall des ZNS zu einem frühen Zeitpunkt der HIV- Infektion stattfindet (Goudsmits et al., 1986; Davis et al., 1992), lange bevor klinisch neurologische Symptome auftraten.

Beide Studien untersuchten die motorischen Fähigkeiten HIV-infizierter Patienten sowie HIV-negativer Kontrollpersonen und verglichen diese miteinander. Es konnte nachgewiesen werden, dass bei 3/4 der HIV-positiven Studienteilnehmer motorische Veränderungen vorlagen.

Diese Veränderungen erwiesen sich als prädiktiv für die Entwicklung einer HIV-assoziierten Demenz, das Auftreten von 'AIDS' und einen frühen Tod der Betroffenen (Arendt et al., 1994; Sacktor et al., 1996). Die motorischen Defizite gehen auf eine Schädigung der Basalganglien zurück. Untersuchungen von Hefter et al. 1987 an Patienten mit Stammganglienerkrankungen wie z.B. M. Parkinson zeigten schon früh, dass durch diese, in der Studie angewandten Untersuchungen, subklinische motorische Defizite erkannt werden können.

Diese feinmotorischen Beeinträchtigungen und die psychomotorische Verlangsamung sowie Konzentrationsmangel und eingeschränktes Erinnerungsvermögen sind erste Anzeichen für eine HIV-assoziierte Demenz (Eggers, 2002).

Davis et al. fanden 1992 in einer Studie heraus, dass das HI-Virus sehr früh Teile des Gehirns, nicht jedoch andere Organe des Körpers infiziert. Dies hatten bereits 1986 Navia et al. und Gray et al. 1996 in neuropathologischen Studien gezeigt.

Darüber hinaus fanden sich in Gehirnen HIV-positiver Patienten makroskopischen Zeichen einer inneren und äußeren Hirnatrophie mit Ventrikelvergrößerungen und Erweiterung der Sulci, mikroskopische Veränderungen der tiefen weißen Substanz sowie subkortikaler Kernstrukturen, vor allem der Basalganglien und des Thalamus, weniger ausgeprägt auch des Kleinhirns und Hirnstamms sowie der Frontal- und Temporallappen (Nasanjargal, 2010). Diese Veränderungen, die vor allem die Basalganglien betreffen, bestehen auch in der cART Ära fort (Becker et al., 2011). Zwar wurden unter der cART schwere Verlaufsformen der HAD seltener, milde Formen (ANPD und MNCD) hingegen häufiger (Chan und Brew 2014) und es wurde belegt, dass der frühe Beginn einer cART das Risiko von HAND reduziert (Crum-Cianflone et al., 2013).

Ein Muster neuropsychologischer Defizite konnte bei einigen Erkrankungen, die durch eine Funktionsstörung subkortikaler Strukturen gekennzeichnet sind, wie dem M. Parkinson oder M. Huntington, erkannt werden (Bloxham et al., 1984; Heindel et al., 1988; Massman et al., 1992). Dieses Muster umfasst Veränderungen der Gedächtnisleistung, Verlangsamung von psychomotorischen Prozessen und der Informationsverarbeitung (Cummings, 1990; Cummings und Benson, 1984), was den Symptomen HIV-assoziierter neurokognitiver Störungen entspricht.

Seit 1987 werden in der neurologischen HIV-Ambulanz des Universitätsklinikums Düsseldorf an HIV-positiven Patienten standardisierte motorische und neurokognitive Tests zur Detektion neurologischer Defizite durchgeführt und der Verlauf der Defizite verfolgt. Im Jahre 1989 wurde von Arendt et al. eine motorische Testbatterie als Screening-Methode in die Diagnostik von HIV-positiven Patienten mit Verdacht auf zerebrale Beteiligung im Rahmen der Grunderkrankung eingeführt (Arendt et al., 1989).

Im Verlauf konnte seit 1992 durch Arendt et al. gezeigt werden, dass die psychomotorische Geschwindigkeit bei elektrophysiologischen Testverfahren ein guter Kontroll- und Verlaufsparemeter ist und der Erfolg einer gegebenenfalls eingeleiteten antiretroviralen Therapie bestätigt werden kann. Die Kontraktionszeit (CT) erwies sich als sensitivster Test in der Aufzeichnung von HIV-assozierten Frühveränderungen des Gehirns.

In der vorliegenden Arbeit wurden die gewonnenen Daten von 4080 Studienteilnehmern retrospektiv nach Geschlecht, Alter, CD4⁺ Status und Viruslast differenziert, die Ergebnisse ausgewertet und die Vergleichsgruppen analysiert.

Ziel war es herauszustellen, ob die oben genannten Surrogatmarker einen Einfluß auf die Ergebnisse der Testverfahren hatten.

2. Methodik

2.1. Patientenkollektiv

Seit 1987 werden in der HIV- Ambulanz der Neurologischen Klinik der Düsseldorfer Medizinischen Fakultät routinemäßig an HIV- positiven Patienten standardisierte Tests zur Erfassung der motorischen und kognitiven Leistungsfähigkeit durchgeführt. Zusätzlich werden die Anamnese der Begleiterkrankungen, die CD4⁺ Zellzahlen, die Viruslast im Blut, aktuelle Medikation und psychometrische Testverfahren zur Erfassung der Intelligenz herangezogen. Ziel ist es, Defizite aufzudecken und deren Verlauf zu verfolgen. Den Patienten wird empfohlen, regelmäßig alle sechs bis zwölf Monate an diesen Tests teilzunehmen.

Bis zum 31.07.2020 waren 5223 Patienten in der Datenbank registriert.

Dieser prospektiven Langzeitstudie wurden insgesamt 19250 Datensätze von 4080 Patienten entnommen. Es erfolgte eine Einteilung nach Alter, Geschlecht, CD4⁺ Zellzahlen und Viruslast und eine Gegenüberstellung der Ergebnisse mit Berechnung der Signifikanzen.

Die Daten wurden für den Zeitraum zwischen 1996 bis 2020 entnommen.

2.2. Verwendete Testverfahren

Für die vorliegende Studie wurden folgende Tests ausgewertet:

2.2.1. Motorische Testverfahren

Es fanden Messungen der willkürlichen, schnellstmöglichen Zeigefingerextensionsbewegungen (most rapid contractions = MRC) mit den Parametern Reaktionszeit (reaction time = RT) und Kontraktionszeit (contraction time = CT) und der schnellstmöglichen alternierenden Zeigefingerbewegung (most rapid alternating movements = MRAM) statt.

Willkürliche, schnellstmögliche Zeigefingerextensionsbewegung (MRC)

Der Patient wird aufgefordert, seinen Zeigefinger bis zum proximalen Interphalangealgelenk in einen Ring von variabler Größe zu legen. Dieser wird dort fixiert, damit eine schnelle Extensionsbewegung ausgeführt werden kann. Diese Bewegung führt der Patient direkt nach einem 50ms dauernden Ton durch, den er über einen Kopfhörer hören kann. Es folgen 15 Töne in unregelmäßigen Abständen.

Der Ring ist über einen Kraftaufnehmer mit einem Computer verbunden. Die Signale werden mit 1kHz aufgezeichnet und übermittelt. Die Aufzeichnungsdauer beträgt eine Sekunde, die daraus resultierenden Kurven werden als Kontraktionskurven bezeichnet und mit Werten von seronegativen Patienten verglichen.

Tabelle 12 Normalwerte der elektrophysiologischen Motorik-Untersuchungen

N=98 Kontrollen	Mittelwert MW= x	Standardabweichung (SD)	Normwert (x +/- 2SD)
RT rechts (msek)	146.9	25.0	< 196.9
RT links (msek)	147.4	25.9	< 199.2
CT rechts (msek)	115.4	20.0	< 155.4
CT links (msek)	119.6	22.1	< 163.8

Der Test wird immer am rechten und am linken Zeigefinger durchgeführt.

Entscheidend ist zum einen die Zeit zwischen Erklängen des Tons und Beginn der Reaktion des Patienten. Diese Zeit wird Reaktionszeit (RT) genannt und sollte zwischen 100 und 180 ms liegen.

Zum anderen ist die Kontraktionszeit (CT) wichtig, die Zeit, die zwischen Beginn und Maximum einer Kontraktion liegt, physiologisch bei 120 bis 140ms, sie wird in der Literatur als sehr sensibler Parameter zur Erfassung cerebraler Frühveränderungen bei HIV- Infizierten angegeben (Arendt, 1992; 1994). Die CT gehört zu der von Arendt et al. 1987 eingeführten Testbatterie, die in der Diagnostik cerebraler Veränderungen bei HIV- positiven Patienten eingesetzt wird. Mehrere Studien zeigten in der Vergangenheit, dass klinisch- neurologisch unauffällige HIV- positive Patienten in motorischen Tests Defizite zeigten (Arendt et al., 1990; Dunlop et al., 1992; Karlsen et al., 1992).

Schnellstmögliche, alternierende Zeigefingerbewegung (MRAM)

Der Patient wird aufgefordert, den Arm mit gebeugtem Ellenbogengelenk auf dem Tisch abzulegen, wobei der Unterarm aufliegen sollte. Nun sollen die Finger bis auf den Zeigfinger zu einer Faust geschlossen werden. Am ausgestreckten Zeigfinger wird ein Akzelerometer befestigt, womit die Frequenz (in Hz) alternierender Bewegungen aufgezeichnet wird. Auf ein Startsignal hin muss der Patient den Zeigfinger 34 Sekunden lang schnellstmöglich im Metacarpophalangealgelenk flektieren und extendieren. Danach wird der Test an der anderen Hand durchgeführt. Die MRAM-Frequenz liegt bei HIV-negativen Personen bei 6-8 Hz.

2.2.2. Neurokognitive Testverfahren:

Grooved Pegboard Test

Der Grooved Pegboard Test ist eine Möglichkeit, Feinmotorik und visuell-motorische Koordination zu überprüfen. Der Patient sitzt mittig vor einem Steckbrett, in das 25 Löcher in Schlüssellochform eingestanzt sind. Er wird nun aufgefordert, 25 Metallstäbchen durch entsprechende Rotation in schnellstmöglicher Zeit in die vorgesehenen Öffnungen zu stecken. Dafür darf der Patient nur eine Hand benutzen, ein Handwechsel folgt nach Beendigung der ersten Seite. Die Stäbchen liegen vor Beginn alle in einer Sammelmulde am Ende des Steckbretts. Auf ein Startsignal hin darf der Patient mit der dominanten Hand beginnen, vorher müssen der Ablauf und die Tatsache, dass die Schnelligkeit entscheidend ist, erklärt werden. Falls ein Stäbchen herunterfällt, soll der Patient dieses nicht aufheben, es befinden sich genügend Stäbchen in der Sammelmulde. Wenn das letzte Metallstäbchen richtig in der Öffnung steckt, wird die Zeit gestoppt, die benötigten Sekunden wurden notiert. Nun entfernt man alle Stäbchen aus den Öffnungen und der Test wird mit der nicht dominanten Hand wiederholt. Die Auswertung erfolgt nach altersnormierten Kriterien. Werte, die unter 2 Standardabweichungen fallen, werden als pathologisch gewertet.

Tabelle 13 Normwerte Grooved Pegboard Test Dominate Hand

Jahre	In mean	1 SD	2 SD
15-19	66,05		
20-29	63,40		
30-39	62,95	71,35	79,95

40-49	63,50	70,70	77,90
50-59	68,10	75,52	86,94
60+	82,70	101,40	120,18

Tabelle 14 Normwerte Grooved Pegboard Test Non-Dominate Hand

Jahre	In mean	1 SD	2 SD
15-19	70,50		
20-29	69,10		
30-39	67,15	79,35	91,55
40-49	69,05	78,85	88,65
50-59	74,70	85,21	95,72
60+	87,95	114,15	140,85

Stroop Colour Word Test/ Farb- Wort- Interferenztest

Der Test dient der Erfassung von Fähigkeiten im optisch-verbalen Bereich. Störungen der Lesegeschwindigkeit und der Farberkennung können objektiv dargestellt werden.

Dem Patienten werden neun Testtafeln vorgelegt, diese sind folgendermaßen unterteilt: Von Tafel eins, vier und sieben sollen 72 Farbwörter (Rot, Grün, Blau, Gelb), in schwarzer Schrift und drei Spalten angeordnet, schnellstmöglich laut vorgelesen werden. Die benötigte Zeit wird notiert.

Auf Tafel zwei, fünf und acht sind 72 farbige Balken angeordnet, ebenfalls in drei Spalten und in den oben stehenden Farben. Der Proband soll nun in schnellstmöglicher Zeit die Farben benennen.

Im letzten Durchgang muss der Proband von Tafel drei, sechs und neun die Druckfarben, in denen Farbworte geschrieben sind, benennen. Die Druckfarbe stimmt allerdings nicht mit dem Farbwort überein, d. h. das geschriebene Wort 'Grün' kann in blauer Farbe usw. auf der Tafel stehen. Auch bei diesem Durchgang wird die Zeit notiert und im Anschluss die Ergebnisse ausgewertet. Werte zwischen 20 und 80 Punkten gelten als nicht pathologisch.

Trail Making Test A und B (TMT A+B)

Dieser Test besteht aus zwei Teilen, im ersten Teil soll der Patient Zahlen von 1 – 25 der Reihe nach mit einem Stift auf einem DIN-A4 Papier miteinander verbinden. Die Zahlen stehen in wahlloser Reihenfolge, der Proband wartet auf das Startsignal, damit die Zeit gestoppt werden kann. Die vom Probanden gezogenen Linien dürfen sich nicht überschneiden. Mögliche Fehler beim Verbinden sollen sofort korrigiert werden. Beim Erreichen der Zahl 25 wird die Zeit gestoppt. Diese wird notiert und das Ergebnis altersabhängig ausgewertet.

Im zweiten Teil soll der Proband Zahlen (1-13) und Buchstaben (A-M) abwechselnd miteinander verbinden, hierbei wird bei der Zahl 1 begonnen, dann zum Buchstaben A, dann zur Zahl 2, von hier zum Buchstabe B usw. gewechselt, bis die Zahl 13 erreicht ist. Auch in diesem Teil wird die Zeit gestoppt und der dazugehörige Prozentrang notiert. Ergebnisse im Prozentrang zehn werden als pathologisch eingestuft.

Tabelle 15 Normwerte TMT A

Alter > 20 Rohwert in sec.	Alter > 40 Rohwert in sec.	Alter > 50 Rohwert in sec.	Alter > 60 Rohwert in sec.	Alter > 70 Rohwert in sec.	Prozent- rang %
21	27	25	29	38	90
26	28	29	35	54	75
32	34	38	48	80	50
42	45	49	67	105	25
50	59	67	104	168	10

Tabelle 16 Normwerte TMT B

Alter > 20 Rohwert in sec.	Alter > 40 Rohwert in sec.	Alter > 50 Rohwert in sec.	Alter > 60 Rohwert in sec.	Alter > 70 Rohwert in sec.	Prozent- rang %
45	49	55	64	79	90

55	57	75	89	132	75
69	78	98	119	196	50
94	100	135	172	292	25
129	151	177	282	450	10

Digit Symbol Test

Dieser Test ist ein Teil des Wechsler- Adult- Intelligence- Scale, ein Intelligenztest, den David Wechsler 1939 zum ersten Mal veröffentlichte. Er besteht aus zehn Untertests, die verschiedene Verarbeitungsmodalitäten des Gehirns repräsentieren.

Beim Digit Symbol Test soll der Patient in festgelegter Zeit von zwei Minuten auf einem Blatt Papier für die Zahlen eins bis neun Symbole eintragen. Auf dem oberen Teil des Blattes stehen die Zahlen mit den dazugehörigen Symbolen. In der zweiten Reihe kann der Patient einen Probedurchlauf durchführen.

In der Reihe darunter beginnt der eigentliche Test, Zahlen stehen in unterschiedlicher Reihenfolge, darunter sieht man ein leeres Kästchen, in das der Patient das entsprechende Symbol eintragen soll. Nach zwei Minuten wird der Durchgang des Patienten durch ein lautes 'Stop' beendet, die ausgefüllten, richtigen Kästchen werden gezählt und anhand von Tabellen ausgewertet. Das Ergebnis wird notiert. Werte ab einem Prozentrang (PR) von 16 und geringer gelten als pathologisch.

Tabelle 17 Normwerte Digit Symbol Test

Alter	18-19	20-24	25-34	35-44	45-54	55-64	65-69	70-74	Hawie	PR
	0-7	0-9	0-4	0-4	0-4	0-3	0-3	0	1	<1
	8-14	10-14	5-11	5-10	5-12	4-11	4-8	1	2	>1
	15-20	15-23	12-23	11-18	13-16	12-15	9-11	2-4	3	1
	21-26	24-28	24-28	19-26	17-20	16-18	12-15	5-7	4	2
	27-32	29-33	29-33	27-30	21-24	19-22	16-18	8-11	5	5
	33-37	34-38	34-38	31-34	25-28	23-25	19-22	12-14	6	9
	38-43	39-42	39-42	35-38	29-31	26-29	23-25	15-18	7	16

	44-48	43-48	43-46	39-42	32-35	30-32	26-28	19-21	8	25
	49-54	49-52	47-50	43-46	36-39	33-36	29-32	22-24	9	37
	55-59	53-57	51-54	47-50	40-42	37-39	33-35	25-28	10	50
	60-65	58-61	55-58	51-54	43-46	40-43	36-39	29-31	11	63
	66-69	62-66	59-62	55-58	47-50	44-47	40-42	32-35	12	75
	70-71	67-71	63-66	59-62	51-54	48-50	43-46	36-38	13	84
	72-74	72-76	67-70	63-66	55-57	51-54	47-49	39-42	14	91
	75-77	77-80	71-74	67-70	58-61	55-57	50-53	43-45	15	95
	78-79	81-85	75-78	71-74	62-65	58-61	54-56	46-49	16	98
	80-82	86-90	79-82	75-78	66-68	62-64	57-60	50-52	17	99
	83-85	91-92	83-86	79-82	69-71	65-68	61-63	53-56	18	> 99
	86-93	93	87-93	83-93	72-93	69-93	64-93	57-93	19	> 99

2.3. Statistische Verfahren

Zur Analyse der Datensätze wurde das IBM SPSS Statistics® für Microsoft Windows® (Version IBM SPSS Statistics 24, 2016) verwendet.

Die Darstellung von Grafiken erfolgte mit Excel (Microsoft 365) für Mac-Computer.

Zur Beurteilung der ausgewerteten Ergebnisse wurde ein p-Wert $\leq 0,05$ als signifikant gewertet.

Zur Vereinfachung wurden bei der Beschriftung der Diagramme auf die Dezimalstellen verzichtet und ggf. aufgerundet.

2.4. Ethikvotum

Aktenzeichen des Ethikvotums: 3666

3. Ergebnisse

3.1. Anzahl, Geschlecht und Alter der Patienten

Insgesamt wurden 4080 Patienten einbezogen, davon 711 weibliche (17,4%) und 3368 männliche (82,5%).

Wie in den folgenden Abbildungen dargestellt, waren 3320 Patienten zu Beginn der Untersuchungen jünger als 50 Jahre, das entspricht 81,4%. 732 Patienten waren älter als 50 Jahre. Bei 28 Patienten wurde das Geburtsdatum bei Erstkontakt nicht erfasst.

Abbildung 5 Geschlechterverteilung, n=4080

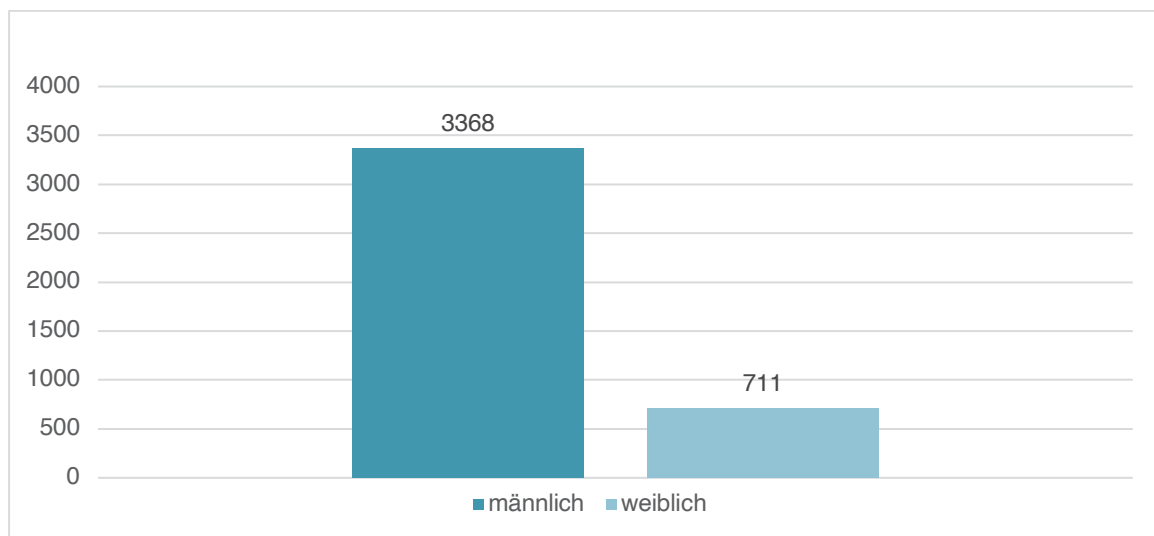
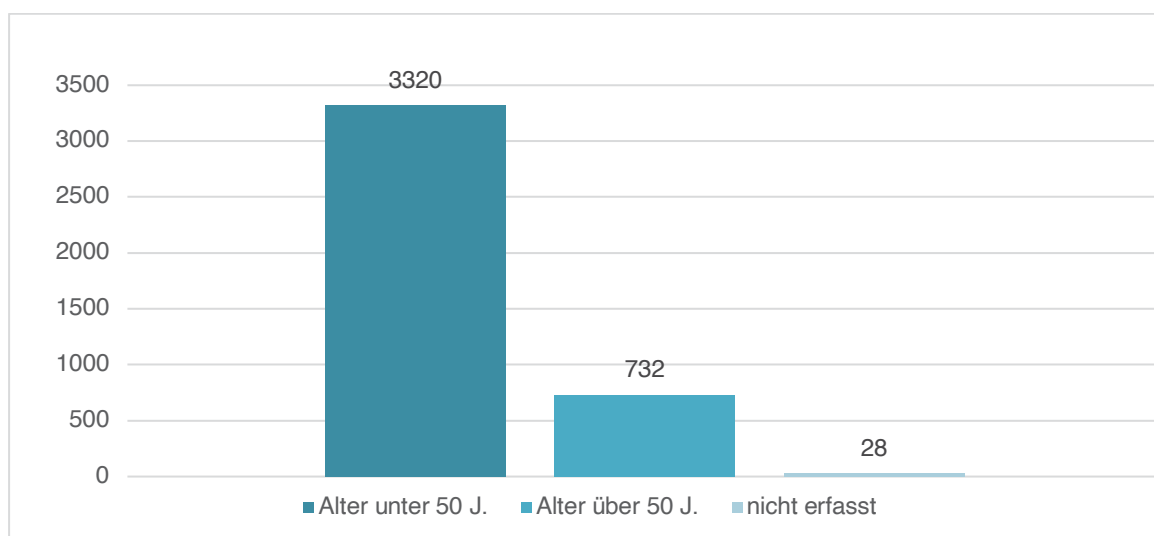


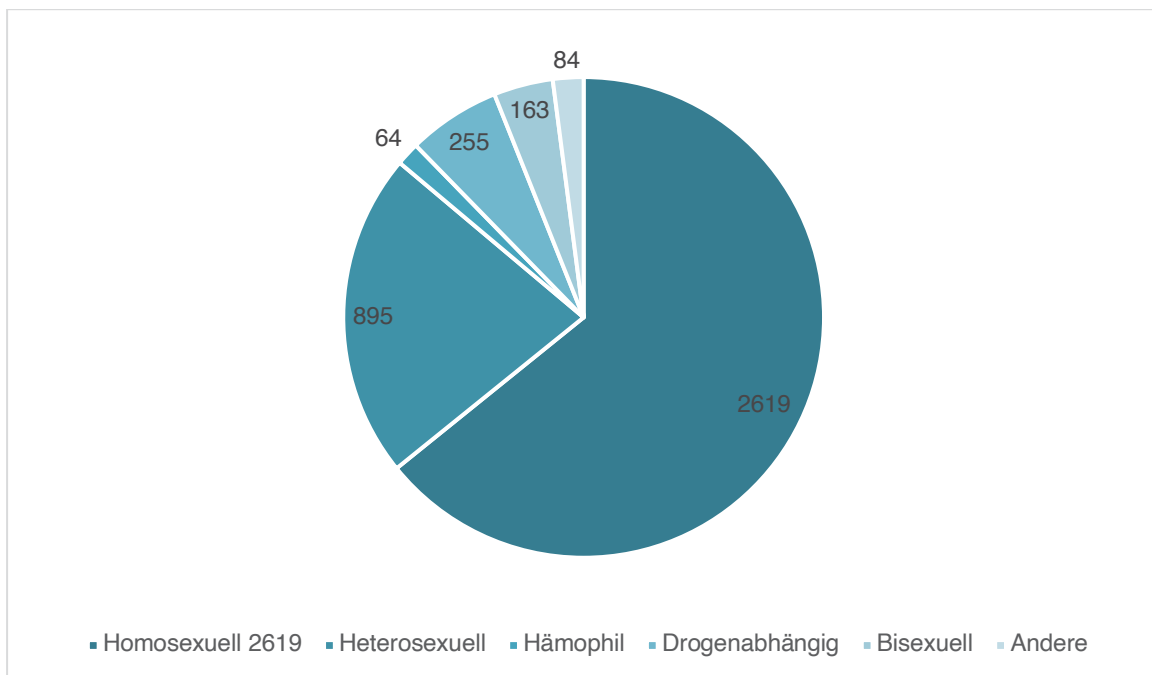
Abbildung 6 Altersverteilung, n=4080



3.2. Hauptbetroffenengruppen der Patienten und Medikamentenkombinationen

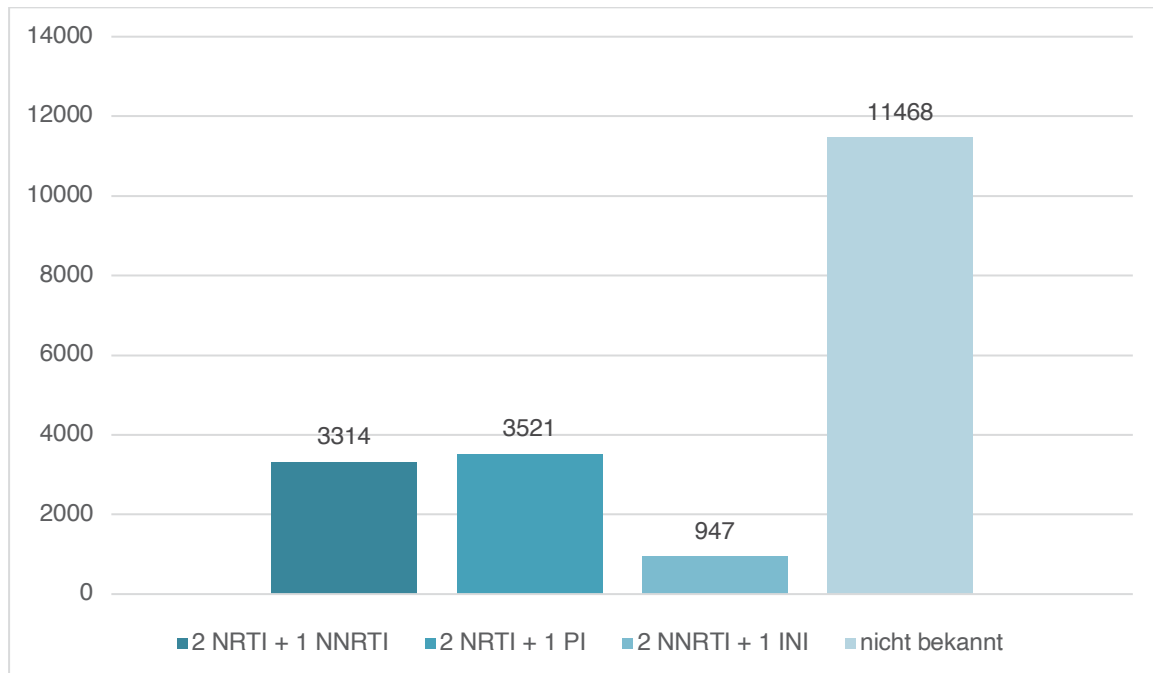
Die Zugehörigkeit der Patienten zu den Hauptbetroffenengruppen wird in der folgenden Abbildung dargestellt:

Abbildung 7 Verteilung der Patienten auf die Hauptbetroffenengruppen, n=4080



Dem Diagramm ist zu entnehmen, dass die meisten Patienten zur Hauptbetroffenengruppe der Homosexuellen gehören. 2619 (64,2%) Patienten konnten dieser Gruppe zugeordnet werden, 895 Patienten (21,9%) gehörten in die Gruppe der Heterosexuellen, 163 Patienten (4,0%) gaben an, bisexuell zu sein. Von allen Patienten waren 255 i.v.-Drogen-gebrauchend (6,3%).

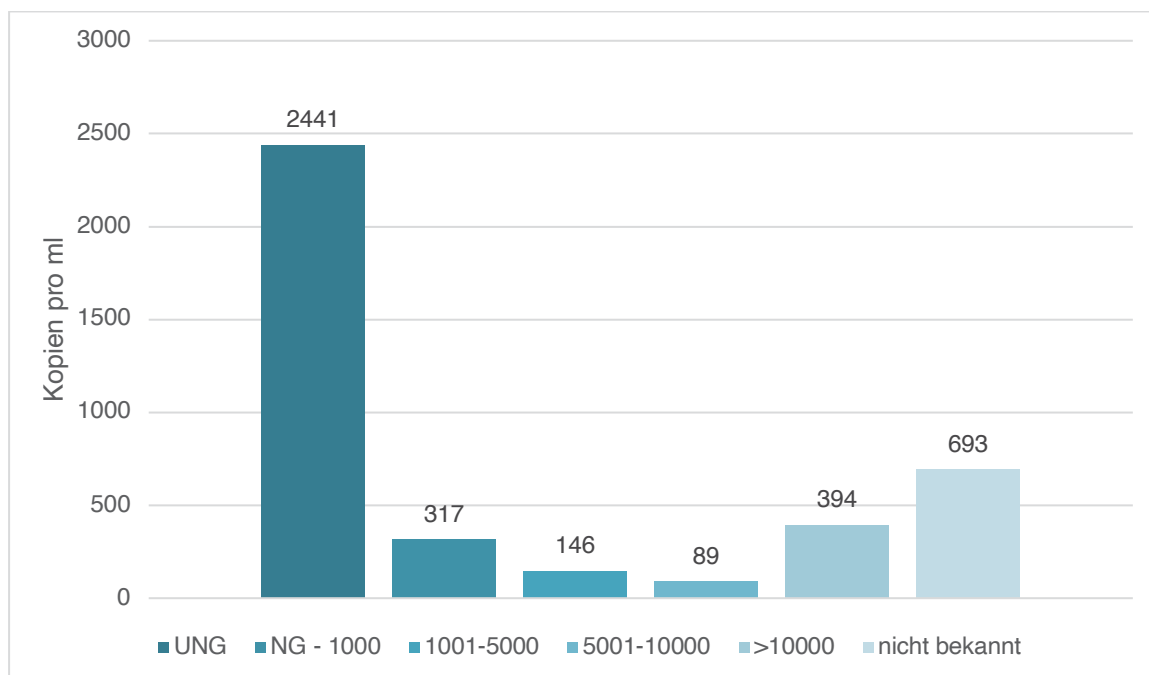
Abbildung 8 Zugehörigkeit zu den Medikamentenkombinationen n=19250



Die häufigste Medikamentenkombination in dieser Studie ist die Kombination von 2 NRTI mit einem PI (18,3%). In 59,6% konnten dazu keine Angaben gemacht werden.

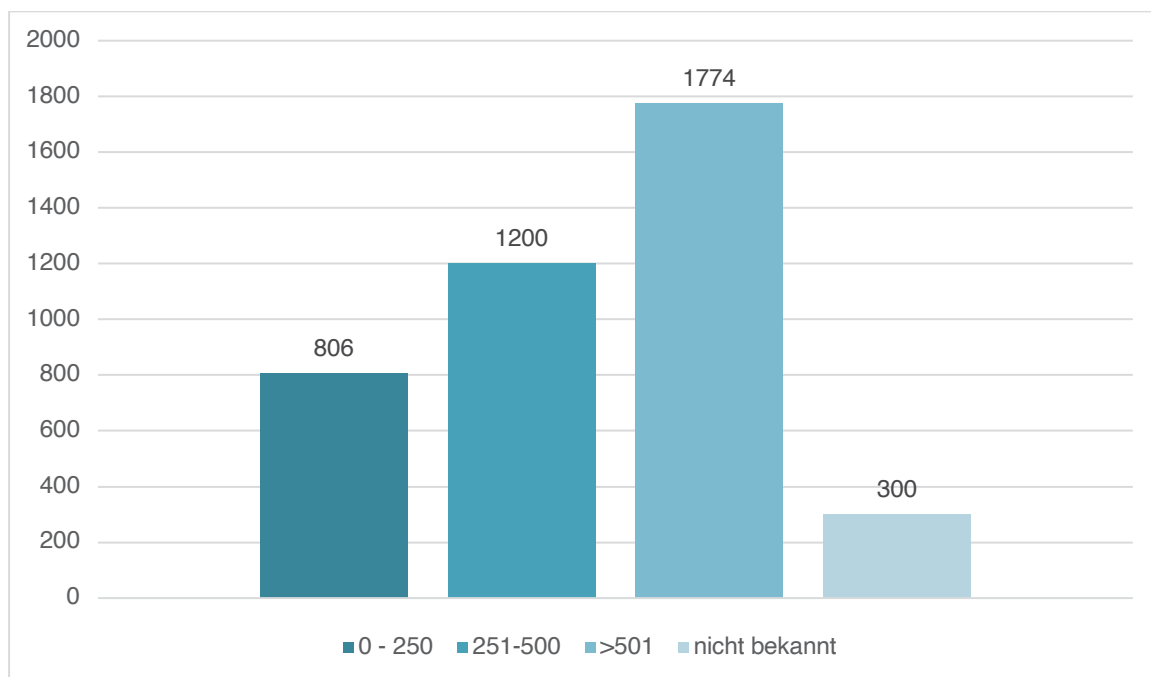
3.3. Viruslast, CD4⁺ Zellzahlen und CDC- Status

Abbildung 9 Viruslast in Kopien pro ml Blutplasma, n=4080



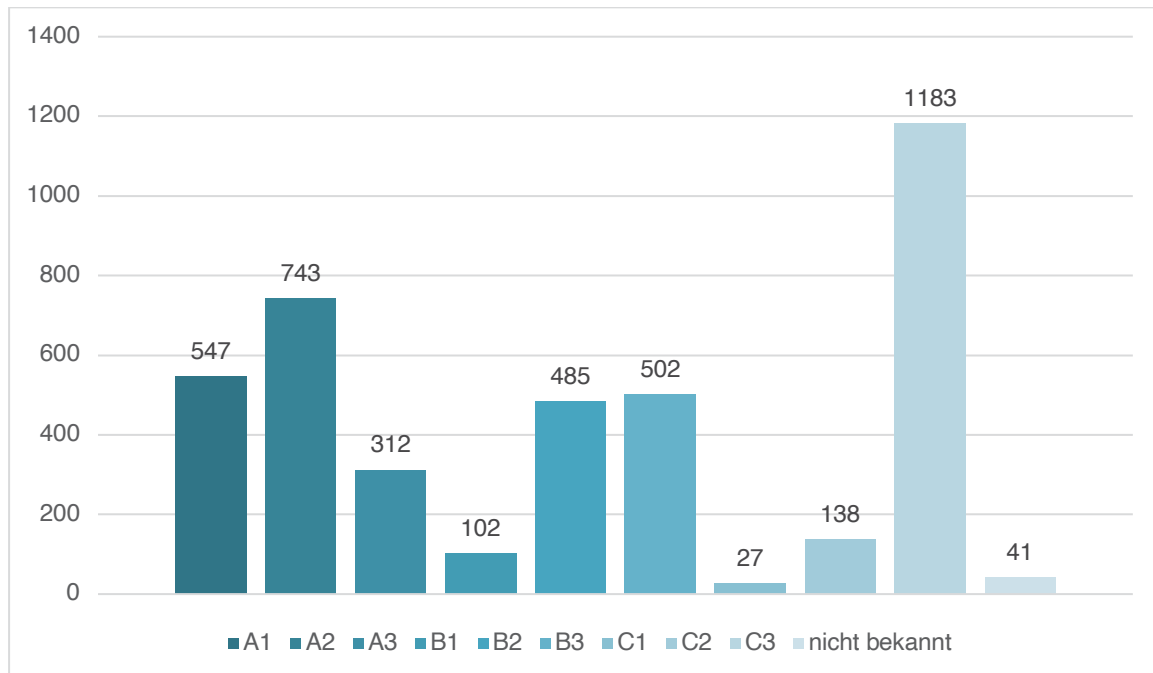
Bei 59,8% der Patienten zeigte sich eine Viruslast unter der Nachweisgrenze, 9,7% hatten zu Beginn der Untersuchungen eine hohe Viruslast mit über 10000 Kopien pro ml Blutplasma. 693 Patienten konnten bei Erstkontakt keine Angaben zu ihrer Viruslast machen.

Abbildung 10 CD4⁺ Zellzahlen pro µl Blut, n=4080



In der Analyse der CD4⁺-Zellzahlen zeigte sich ein überwiegend guter immunologischer Status der Patienten, nur 19,8% hatten weniger als 250 CD4⁺- Zellen pro µl Blut, während 43,5% über 501 Zellen pro µl Blut aufwiesen. 1200 Patienten (29,4%) zeigten Werte von 251 bis 500 Zellen pro µl Blut. Bei 7,4% der Patienten waren die CD4⁺-Zellzahlen bei Erstkontakt nicht bekannt.

Abbildung 11 CDC-Status, n= 4080



Die Einteilung nach CDC-Stadium fand nach der Klassifikation von 1993 statt.

Betrachtet man das Diagramm, so wird deutlich, dass sich zu Beginn der Untersuchungen der größte Anteil der Patienten im Stadium C3 befand (29,0%). Die wenigsten Patienten befanden sich im Stadium C1 (0,7%). 41 Patienten konnten keine Angaben zum CDC-Stadium machen.

3.4. Durchschnittliche Dauer bis zum Auftreten erster Auffälligkeiten in motorischen und neuropsychologischen Testverfahren

Die durchschnittliche Dauer für das Auftreten erster Auffälligkeiten nach Erstkontakt wurde miteinander verglichen. Die Dauer bis zum Auftreten wird in Monaten angegeben. Je kleiner der Wert, desto eher erreichten die Tests das pathologische Segment.

Abbildung 12a Durchschnittliche Dauer bis zum Auftreten von Auffälligkeiten in motorischen Tests in Monaten, n=4080

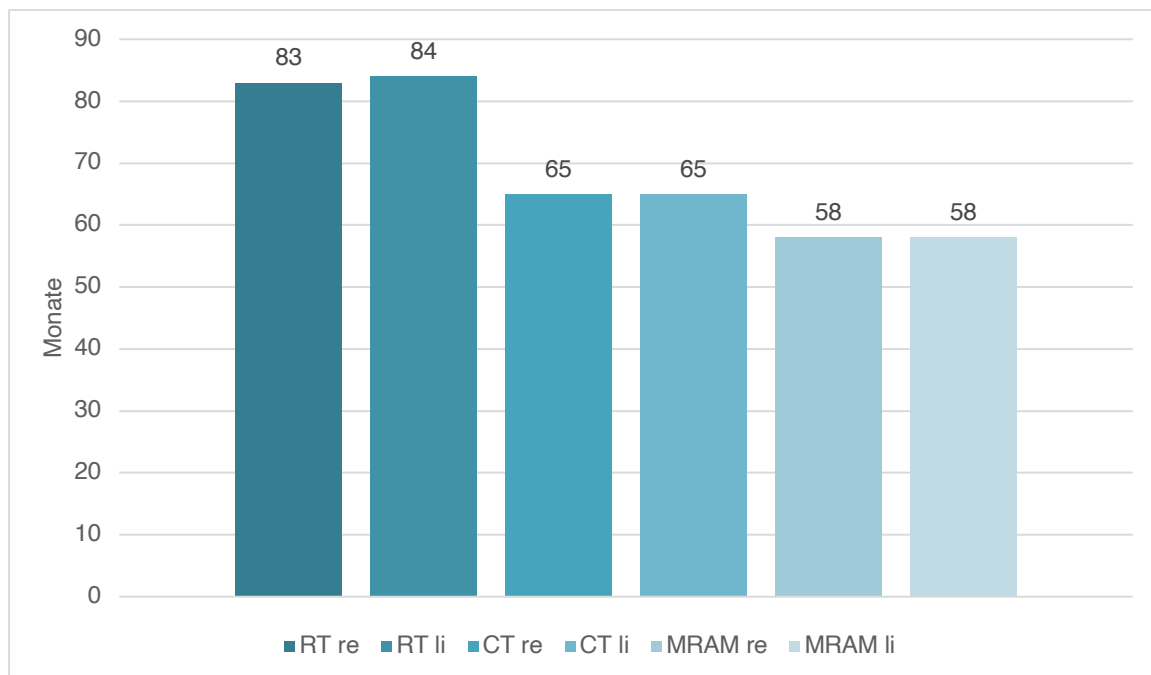
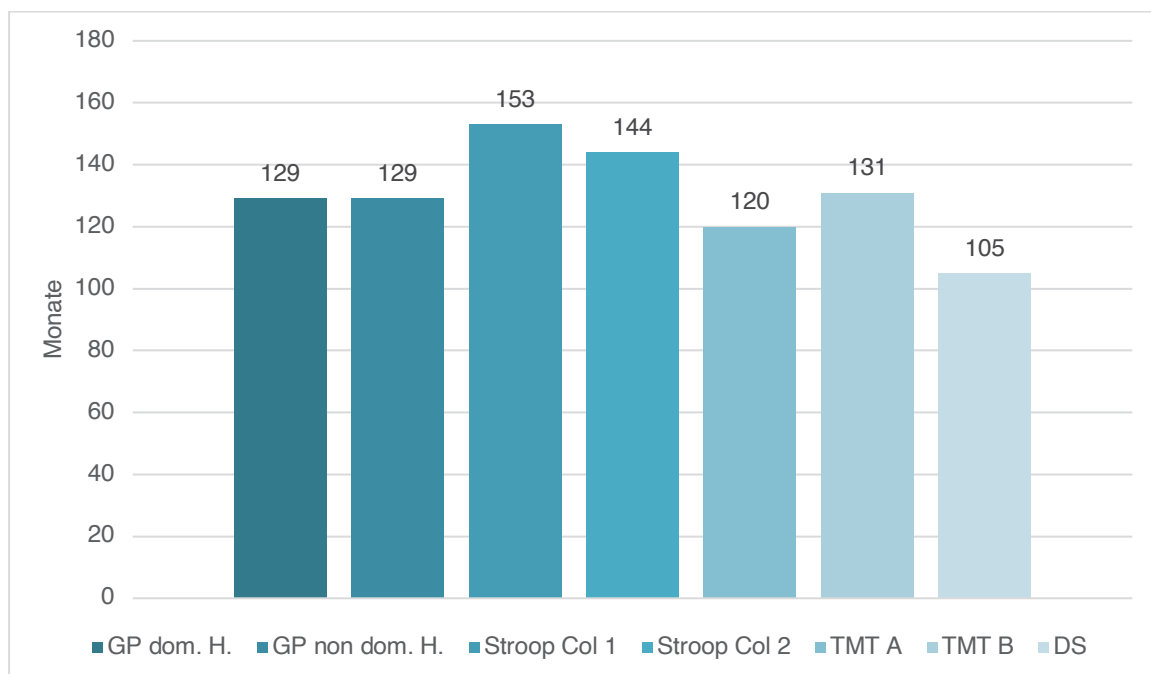


Abbildung 12b Durchschnittliche Dauer bis zum Auftreten von Auffälligkeiten in neurokognitiven Tests in Monaten, n=4080



3.5. Vergleich des Geschlechts

Abbildung 13a Durchschnittliche Dauer bis zum Auftreten von Auffälligkeiten in motorischen Testverfahren, in Monaten; Vergleich des Geschlechts

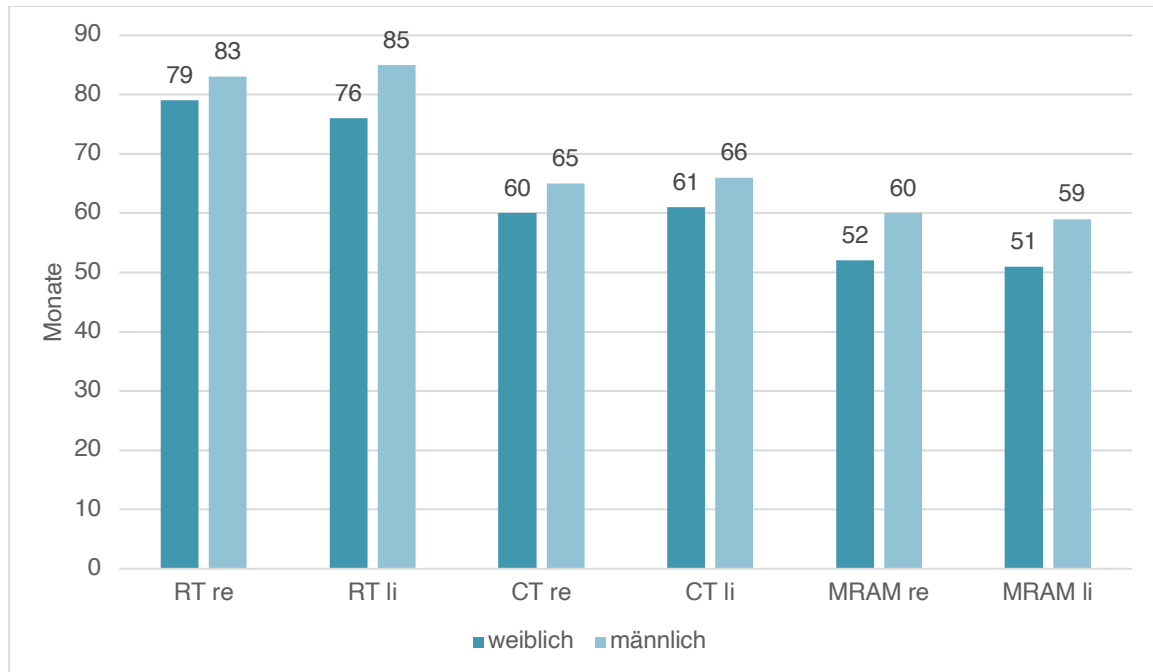


Abbildung 13b Durchschnittliche Dauer bis zum Auftreten von Auffälligkeiten in neurokognitiven Tests, in Monaten; Vergleich des Geschlechts

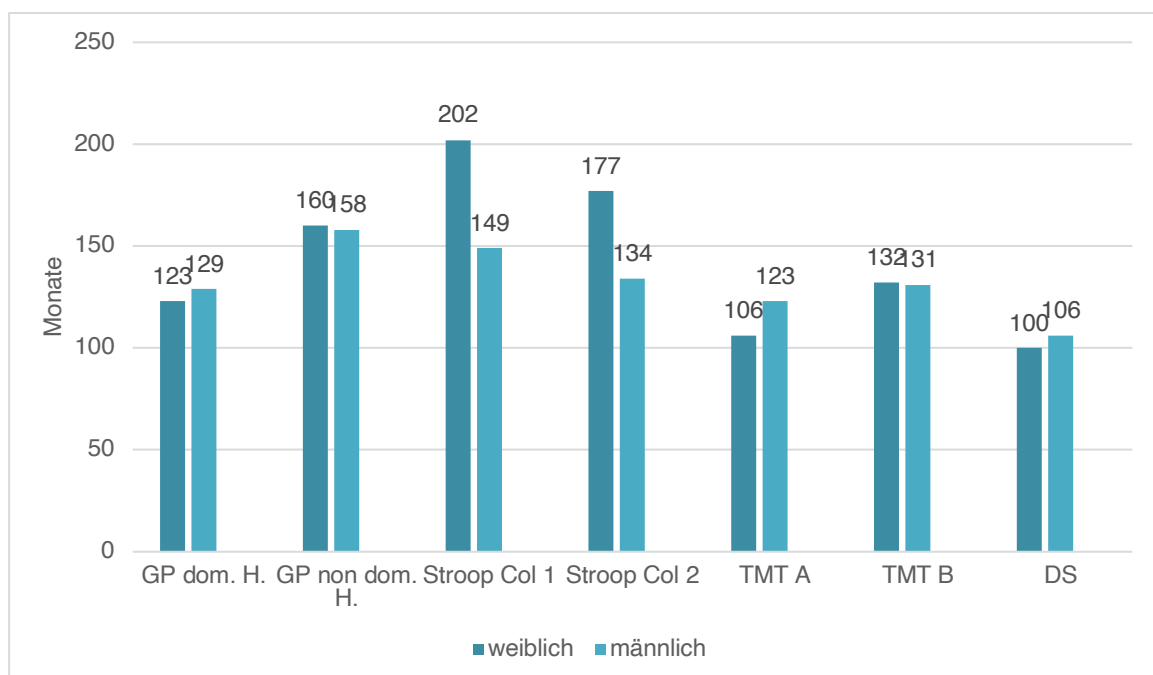


Tabelle 18 Erstauftreten von Auffälligkeiten nach Erstkontakt in Monaten, nach Geschlecht

Neuropsychologische Tests	Erstauftreten von Auffälligkeiten (in Monaten) weiblich	Erstauftreten von Auffälligkeiten (in Monaten) männlich	p
RT rechts	78,66	83,47	0,344
RT links	76,38	84,74	0,113
CT rechts	60,36	65,30	0,187
CT links	61,16	65,57	0,236
MRAM rechts	51,99	59,93	0,026
MRAM links	51,39	58,85	0,033
TMT A	105,71	122,90	0,304
TMT B	131,77	130,67	0,953
GP dom. Hand	123,42	129,47	0,672
GP nicht dom. Hand	159,77	158,59	0,938
Digit Symbol	100,27	105,76	0,669
Stroop Col. 1	202,00	148,50	0,505
Stroop Col. 2	177,33	134,10	0,347

In Abbildung 13a ist zu erkennen, dass Frauen in allen motorischen Testverfahren zuerst Auffälligkeiten zeigten, am frühesten bei dem MRAM. Hier ließen sich, im Gegensatz zu den anderen Testverfahren, signifikante Unterschiede darstellen.

In den neurokognitiven Tests hingegen zeigten Männer in den meisten Tests zuerst pathologische Ergebnisse, allerdings ohne Signifikanz.

3.6. Korrelation mit der Viruslast

Abbildung 14a Durchschnittliche Dauer bis zum Auftreten von Auffälligkeiten in motorischen Tests, in Kopien pro ml Blutplasma; Korrelation mit der Viruslast

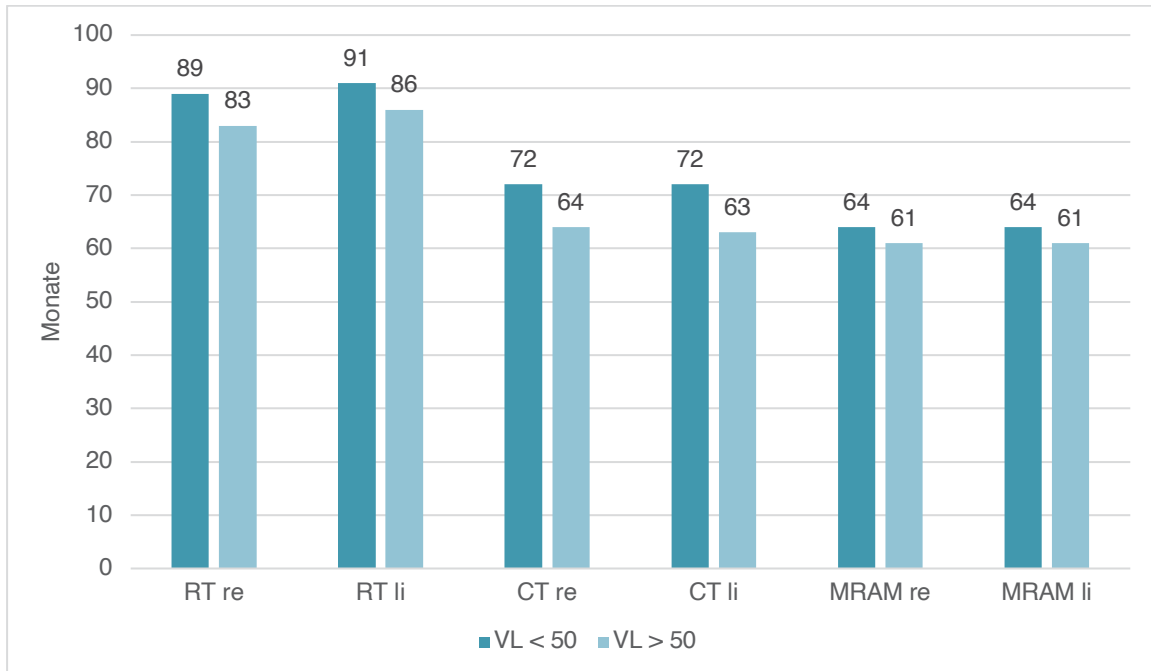


Abbildung 14b Durchschnittliche Dauer bis zum Auftreten von Auffälligkeiten in neurokognitiven Tests, in Kopien pro ml Blutplasma; Korrelation mit der Viruslast

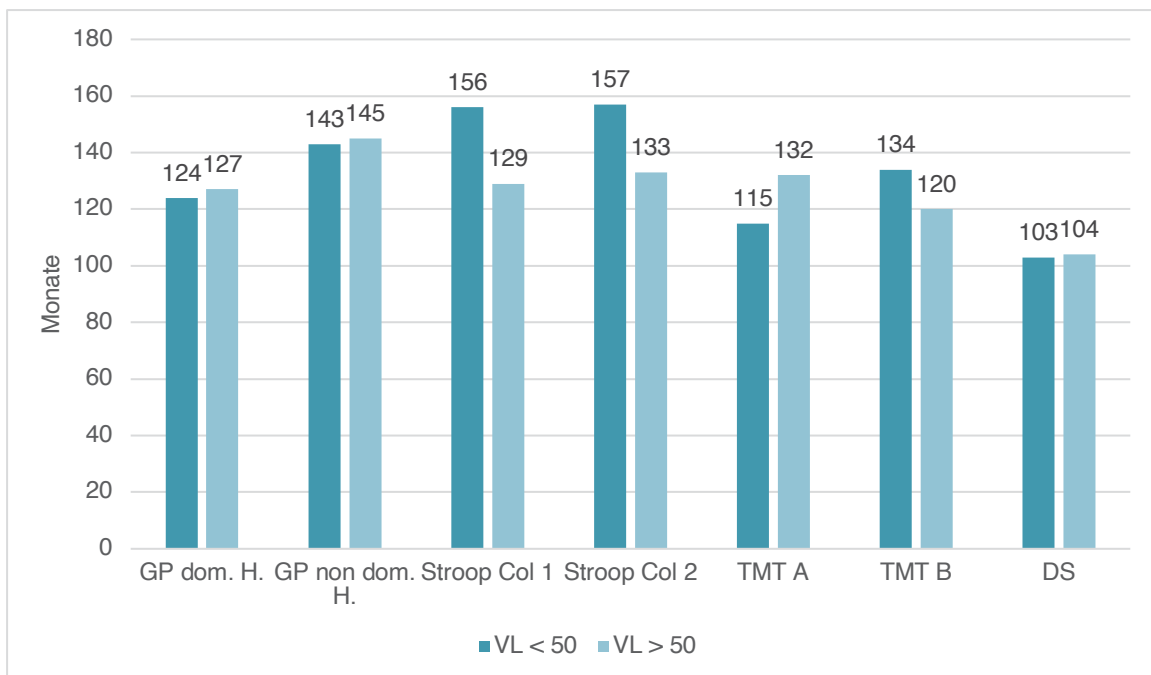


Tabelle 19 Erstauftreten von Auffälligkeiten nach Erstkontakt in Monaten, Korrelation mit der Viruslast

Neuropsychologische Tests	Erstauftreten von Auffälligkeiten (in Monaten)	Erstauftreten von Auffälligkeiten (in Monaten)	p
	VL <50 Kopien/ml	VL > 50 Kopien/ml	
	Blut	Blut	
RT rechts	88,87	83,37	0,198
RT links	90,12	85,52	0,302
CT rechts	71,91	63,52	0,009
CT links	72,01	62,60	0,003
MRAM rechts	64,30	61,35	0,337
MRAM links	63,97	60,69	0,284
TMT A	115,30	132,46	0,226
TMT B	133,56	120,26	0,391
GP dom. Hand	124,33	127,29	0,748
GP nicht dom. Hand	143,28	145,20	0,858
Digit Symbol	102,54	103,89	0,894
Stroop Col. 1	155,80	129,00	0,741
Stroop Col. 2	157,45	133,00	0,652

In Abbildung 14a werden pathologische Ergebnisse bei den motorischen Tests der Patienten in zwei Gruppen mit einer Viruslast oberhalb/unterhalb der Nachweisgrenze dargestellt.

In allen motorischen Tests zeigten zuerst Patienten oberhalb der Nachweisgrenze pathologische Ergebnisse, mit lediglich in der CT signifikanten Ergebnissen. In den neuropsychologischen Testverfahren fand sich ein solcher Zusammenhang nicht.

In Abbildung 14b wurden die Studienteilnehmer ebenfalls nach ihrer aktuellen Viruslast eingeteilt und die pathologischen Ergebnisse in den neurokognitiven Tests miteinander verglichen. Alle p-Werte sind $\geq 0,05$; damit findet sich kein signifikanter Zusammenhang der Analyseparameter.

Insgesamt werden die neurokognitiven Tests später pathologisch.

3.7. Korrelation mit dem Alter

Abbildung 15a Durchschnittliche Dauer bis zum Auftreten von Auffälligkeiten in motorischen Tests, in Monaten; Korrelation mit dem Alter

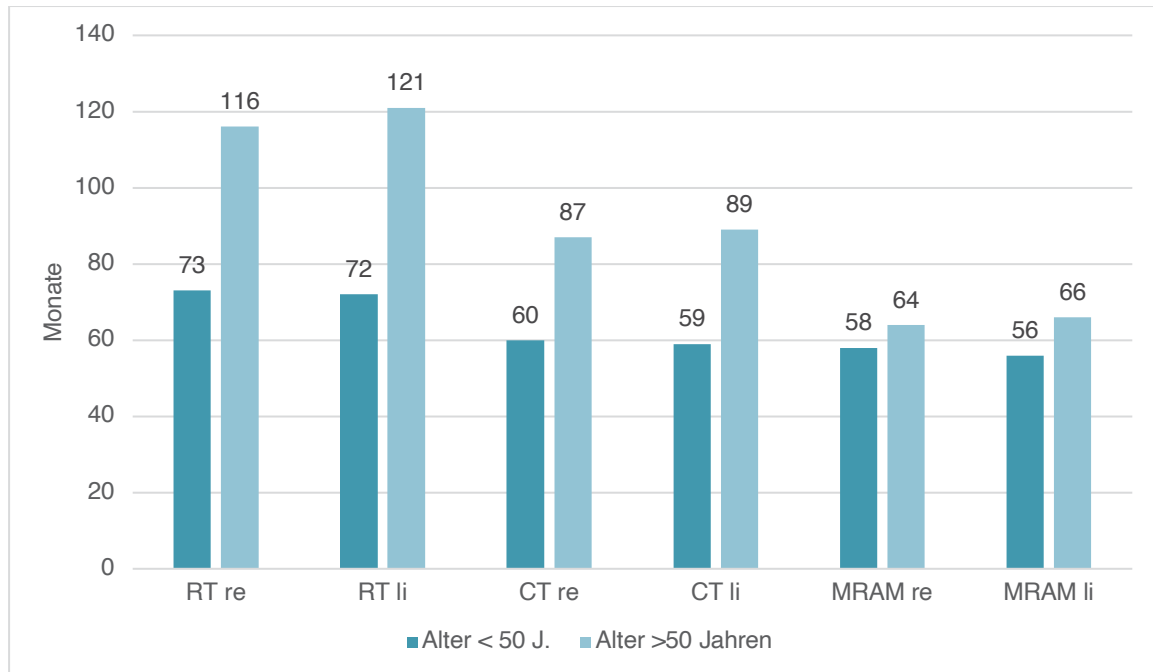


Abbildung 15b Durchschnittliche Dauer bis zum Auftreten von Auffälligkeiten in neurokognitiven Tests, in Monaten; Korrelation mit dem Alter

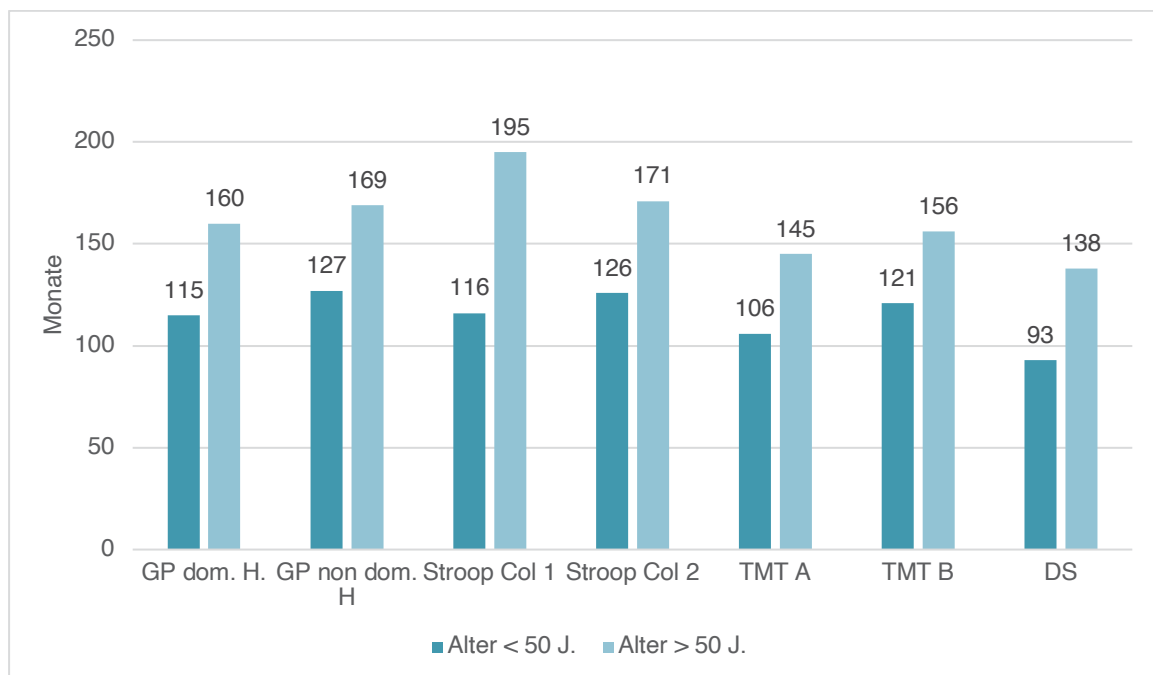


Tabelle 20 Erstaufreten von Auffälligkeiten nach Erstkontakt in Monaten, Korrelation mit dem Alter

Neuropsychologische Tests	Erstaufreten von Auffälligkeiten (in Monaten) Unter 50 Jahre	Erstaufreten von Auffälligkeiten (in Monaten) Über 50 Jahre	p
RT rechts	72,76	116,43	<0,001
RT links	72,22	121,29	<0,001
CT rechts	59,91	87,33	<0,001
CT links	59,43	89,16	<0,001
MRAM rechts	57,75	64,41	0,042
MRAM links	56,24	66,08	0,003
TMT A	106,29	145,21	0,002
TMT B	121,19	156,33	0,007
GP dom. Hand	115,31	159,60	<0,001
GP nicht dom. Hand	127,35	169,38	<0,001
Digit Symbol	93,17	138,45	<0,001
Stroop Col. 1	115,60	195,20	0,093
Stroop Col. 2	126,28	171,14	0,220

Bei dem Vergleich der beiden Altersgruppen und dem Erstaufreten von pathologischen Ergebnissen in den motorischen Testverfahren zeigte sich, dass in allen motorischen Tests Patienten unter 50 Jahren zuerst pathologische Ergebnisse aufweisen.

Auch diesem Diagramm ist zu entnehmen, dass die neurokognitiven Tests erst pathologisch wurden, als die motorischen Tests bereits alle pathologische Ergebnisse gezeigt hatten.

Hier lassen sich signifikante Unterschiede erkennen. Es besteht ein Zusammenhang zwischen dem Alter und dem Erstaufreten von Auffälligkeiten. Besonders bei der RT und CT (motorische Testverfahren) sowie im Grooved Pegboard und Digit Symbol-Test (neurokognitive Testverfahren) zeigten sich hoch-signifikante Ergebnisse.

3.8. Korrelation mit den CD4⁺ Zellzahlen

Abbildung 16a Durchschnittliche Dauer bis zum Auftreten von Auffälligkeiten in motorischen Tests, in Monaten; Korrelation mit den CD4⁺ Zellzahlen

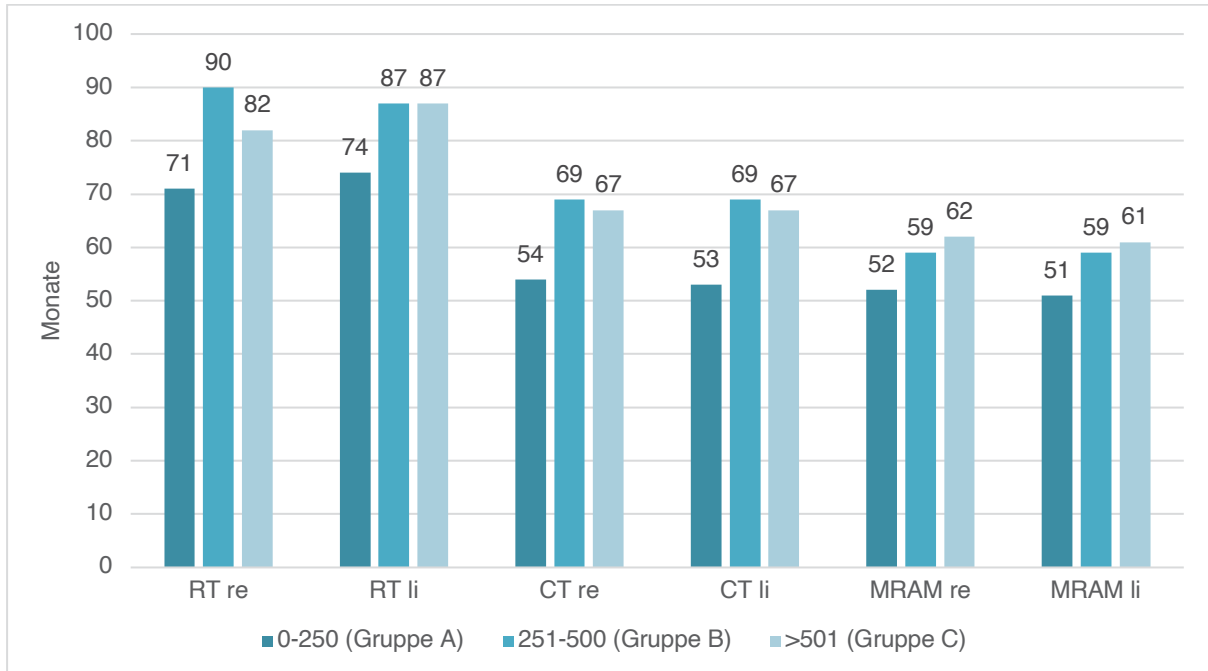


Abbildung 16b Durchschnittliche Dauer bis zum Auftreten von Auffälligkeiten in neurokognitiven Tests, in Monaten; Korrelation mit den CD4⁺ Zellzahlen

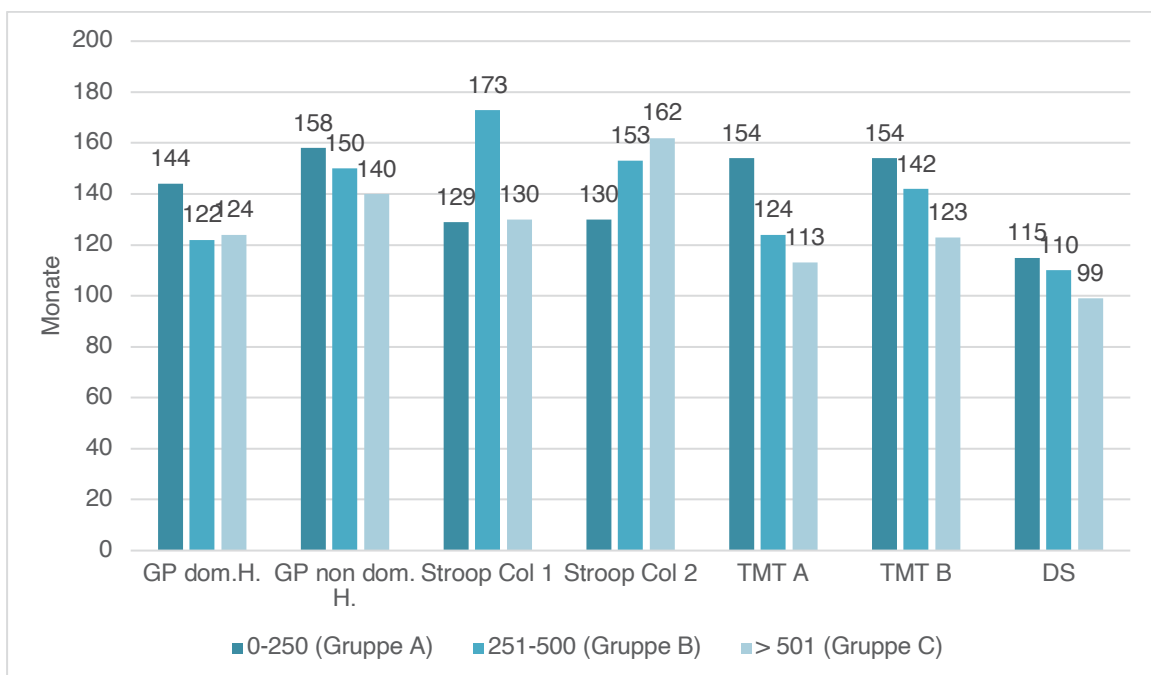


Tabelle 21 Erstauftreten von Auffälligkeiten nach Erstkontakt in Monaten, Korrelation mit den CD4⁺ Zellzahlen

Neuropsychologische Tests	Erstauftreten von Auffälligkeiten (in Monaten)			
	CD4 >501	CD4 251-500	CD4 0-250	p
RT rechts	82,42	90,00	71,10	0,001
RT links	86,73	86,70	74,20	0,032
CT rechts	67,35	68,59	53,74	<0,001
CT links	67,09	68,85	53,34	<0,001
MRAM rechts	61,76	59,48	52,39	0,015
MRAM links	61,01	58,56	50,89	0,007
TMT A	112,56	123,52	154,00	0,211
TMT B	122,88	141,74	154,00	0,188
GP dom. Hand	124,37	121,64	143,54	0,214
GP non dom. Hand	140,12	149,60	157,58	0,417
Digit Symbol	99,19	109,93	114,93	0,376
Stroop Col. 1	130,25	172,83	129,00	0,662
Stroop Col. 2	161,75	152,63	130,00	0,924

Zur Vereinfachung wird die Gruppe der Teilnehmer mit einer CD4⁺ Zellzahl von 0-250/ μ l Blut als Gruppe 'A' bezeichnet. Teilnehmer mit Zellzahlen von 251-500/ μ l Blut als Gruppe 'B' und Teilnehmer mit Zellzahlen von >501/ μ l Blut als Gruppe 'C', entsprechend der CDC-Klassifikation.

Das obenstehende Diagramm zeigt, dass die Motoriktests bei geringeren CD4⁺ Zellzahlen eher pathologisch wurden. In der Gruppe der Patienten, die CD4⁺ Zellzahlen von bis zu 250 pro μ l Blut hatten, wurden zuerst pathologische Testergebnisse verzeichnet. Die p-Werte waren signifikant.

Bei den neurokognitiven Testverfahren zeigte sich, dass bei den Patienten mit den höchsten CD4⁺-Zellzahlen keine Korrelation mit pathologischen Testergebnissen vorliegt.

4. Diskussion

In der vorliegenden Studie wurden die Patienten mit motorischen und neuropsychologischen Tests untersucht. Es konnte zunächst gezeigt werden, dass motorische Testverfahren früher Auffälligkeiten zeigen als neurokognitive Tests (Tab. 12a und 12b).

Dies spiegelte sich auch in den Korrelationen mit Surrogatmarkern wider:

4.1. Einfluss der Surrogatmarker auf die Testergebnisse

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass das Alter einen wesentlichen Einfluss auf die Erstmanifestation pathologischer Testergebnisse hat.

Außerdem spielen Geschlecht und Immunstatus eine gewisse Rolle.

Bei dem Vergleich der Geschlechter wurde deutlich, dass Frauen in den motorischen, und zum Teil auch in den neurokognitiven Tests, früher pathologische Resultate zeigten als Männer. Es fanden sich jedoch lediglich bei den MRAMs signifikante Unterschiede.

Bei der Korrelation mit den CD4⁺ Zellzahlen konnten signifikante Ergebnisse in den motorischen, jedoch nicht in den neurokognitiven Tests herausgearbeitet werden. Dabei zeigten Patienten mit geringen Zellzahlen zuerst pathologische Ergebnisse. Dies wird von vielen Studien bestätigt. Geringe CD4⁺ Zellzahlen wirken sich negativ auf die neurokognitiven Fähigkeiten der HIV-positiven Patienten aus (Heaton et al. 2010; Childs et al. 1999).

Bei den Viruslasten fanden sich überwiegend nicht signifikante Einflüsse auf die Erstmanifestation pathologischer neuropsychologischer Tests.

4.2. Diskussion der Signifikanz des Alters

Die Untersuchungen zeigen, dass in der Gruppe der unter 50-jährigen, HIV-positiven Patienten früher pathologische neuropsychologische Ergebnisse zu verzeichnen waren.

In den meisten Studien wird überwiegend von motorischen und kognitiven Einbußen bei älteren HIV-positiven Patienten berichtet. Allerdings beziehen sich die Ergebnisse der

vorliegenden Studie auf Erstmanifestationen pathologischer neurokognitiver Tests und somit auf andere Zielvariablen als Studien, die Querschnittsanalysen weitergeben.

Es wurde in der vorliegenden Arbeit kein Vergleich mit einer seronegativen Population angestrebt, sondern es wurde eine große Kohorte im Verlauf beurteilt. Studien, die über lange Zeit Verläufe neurokognitiver Einbußen untersuchen und den Zeitpunkt des Umschlages normaler in pathologische Testergebnisse markieren, gibt es bisher nicht.

Kognitive Einbußen sind laut einer Studie von Rosenthal et al. im Jahre 2019, bei Patienten über 50 Jahre trotz cART häufig.

Durch den Beginn einer antiretroviralen Therapie kann ein Anstieg und gegebenenfalls auch ein Plateau der CD4+ Zellzahlen erreicht und damit die Prognose hinsichtlich der Morbidität und Mortalität verbessert werden (Lok et al., 2010; Kaufmann et al., 2005).

Obwohl sich die Prognose für ältere Erwachsene mit Beginn einer hochaktiven antiretroviralen Therapie verbessert hat, besteht weiterhin ein höheres Risiko für eine Begleiterkrankung (Luther et al., 2007).

Eine Studie an 188 neu HIV-positiv getesteten Patienten von Yasin et al. legt nahe, dass ältere Patienten sich erst in fortgeschrittenen HIV-Stadien vorstellen und eine Verzögerung beim Erreichen der Virussuppression nach Beginn der cART haben (Yasin et al., 2020).

Das Alter wurde als Risikofaktor für kognitive Beeinträchtigungen identifiziert (Valcour et al., 2011), was die Studie von Tan et al. bestätigte (Tan et al., 2013). In dieser Studie an 106 Patienten wurde auch herausgearbeitet, dass neurokognitive Beeinträchtigungen, die nicht auf die HIV-Infektion zurückzuführen sind, im Alter an Bedeutung gewinnen.

In einer Studie von Balderson et al. an 452 HIV-positiven Patienten > 50 Jahren wurde gezeigt, dass der natürliche Alterungsprozess mit den neurobiologischen Effekten von HIV und anderen, altersbedingten Komorbiditäten zusammentrifft und damit ein höheres Risiko besteht, an HAND zu erkranken.

Kognitive Defizite sind nicht nur durch das HI-Virus, sondern auch durch das normale Altern bedingt (Waldrop et al., 2021). Zu diesem Ergebnis kamen auch Towgood et al. 2012 in einer Studie an HIV positiven und negativen Patienten.

Paddick et al. behaupteten 2017, dass neurokognitive Beeinträchtigungen weniger mit der HIV-Infektion selbst assoziiert sind, sondern eher einer neurodegenerativen Demenz ähneln. Es gibt tatsächlich bei HIV positiven Erwachsenen Anzeichen für eine erhöhte Prävalenz

vaskulärer und metabolischer Kofaktoren, die den altersbedingten kognitiven Verfall akzentuieren.

Sheppard et al. stellten im Gegensatz dazu im Jahre 2015 fest, dass ein höheres Lebensalter keinen Einfluss auf die Ausbildung von kognitiven Einbußen hat. Diese Studie untermauert unsere Ergebnisse: Die jüngeren Patienten zeigen früher Erstmanifestationen neurologischer Einbußen als die über 50 jährigen Studienteilnehmer, was mit einer Krankheitsdynamik zusammen hängen kann.

In einigen Studien wird berichtet, dass der Funktionsverlust einiger cerebraler Funktionsbereiche bei HIV negativen, älteren Personen durch Kompensation und Umverteilung der Ressourcen neuronaler Netzwerke verbessert werden kann (Hakun et al., 2015; De Vaughn et al., 2015), was eine Erklärung dafür sein könnte, dass ältere, lange behandelt HIV-Positive später pathologische Testergebnisse zeigen als jüngere Patienten. Diese Erkenntnis könnte der Ausgangspunkt für weiterführende prospektive Studien sein.

Eine weitere mögliche Ursache für das schlechtere Abschneiden der jüngeren Patientengruppe in der vorliegenden Studie könnte sein, dass die Patienten eine längere Infektionsdauer ohne den Beginn einer cART haben, denn das Auftreten einer Demenz wird bei längerer, nicht-behandelter Infektion wahrscheinlicher. Der Infektionszeitpunkt wird in der vorliegenden Studie nicht genauer betrachtet und ist bei vielen Patienten auch nicht sicher feststellbar. Etwa 35% der HIV-Infektionen werden erst bei fortgeschrittenem Immundefekt diagnostiziert (RKI 2021). Häufig liegen dann schon kognitive Defizite vor. Es ist allgemein bekannt, dass das HI-Virus früh das Gehirn befällt (Snider et al. 1983; Ho et al. 1985; Arendt und Nolting, 2008).

Die HIV-Erkrankung hat ihren Altersgipfel bei 30-39 Jahren (RKI, 2015-2020). Durch die unterschiedliche Altersverteilung der Kohorte (82% unter 50 Jahren vs. 18% über 50 Jahren), lassen sich in der älteren Gruppe nur Tendenzen erkennen und Zufallseffekte werden häufiger. In der Vergangenheit wurde die HIV-Infektion als eine Krankheit von jungen Erwachsenen angesehen, daher bezogen sich viele Studien auch auf jüngere Patienten. Durch die heutigen guten Therapieoptionen steigt das Durchschnittsalter an, und es werden mehr und mehr ältere, HIV positive Patienten, in Studien eingeschlossen.

Ein weiterer möglicher Erklärungsansatz für die Ergebnisse könnte die Compliance der Patienten sein.

Nur durch eine regelmäßige Einnahme der cART läßt sich die Häufigkeit von Infektionskomplikationen und HIV-assoziiierter Demenz reduzieren. Heutzutage gebräuchliche Kombinationspräparate, die die Anzahl der Einzeldosen verringern, können eine höhere Compliance erreichen.

In einem Artikel von 2017 berichtet Bogner von einer mindestens 95%igen Einnahmetreue der cART bei über 50-jährigen verglichen mit jüngeren Patienten.

Auch Nachega et al. berichtet 2012 in einem Artikel über eine höhere Therapieadhärenz bei über 50-jährigen, HIV positiven Patienten. Ältere Patienten unterbrechen seltener die cART und können so eine maximale Wirksamkeit erreichen (Wellons et al., 2002).

Die häufigen Nebenwirkungen (siehe Kapitel 1.4) der Medikamente haben einen Einfluß auf die Adhärenz und führen nicht selten zu Therapieabbrüchen. Trotz eines höheren Risikos für unerwünschte Ereignisse zeigen Patienten über 50 eine hohe Therapietreue (Silverberg et al., 2007).

Um die vorliegenden Ergebnisse zu untermauern, müssen weitere Untersuchungen durchgeführt werden. Hier wäre ein Ansatzpunkt, die Dauer und Einnahmetreue der cART parallel zu den Testergebnissen zu untersuchen.

4.3. Vor- und Nachteil der Studie

Als positive Seite der Studie ist der lange Zeitraum für die Erfassung der Daten zu nennen. Die Daten wurden alle aus einer Kohorte entnommen. Die Studie umfasst 19250 Datensätze und stellt somit einen soliden Querschnitt des Patientenlientel dar.

Ein Nachteil der Studie ist, dass kein Vergleich mit einer seronegativen Kontrollpopulation durchgeführt wurde.

5. Literaturverzeichnis

Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration (Abgrall et al.). Durability of first ART regimen and risk factors for modifications, interruption or death in HIV-positive patients starting ART in Europe and North America 2002- 2009. *AIDS*. 2013 Mar 13;27(5):803-13 doi: 10.1097/QAD.0b013e32835cb997.

Antinori A., Arendt G., Becker J.T., et al. Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders. *Neurology* 2007; 69:1789-1799.

Arendt G., Hefter H., Elsing C., Neuen-Jakob E., Strohmeyer G., Freund H.J. New electrophysiological findings on the incidence of brain involvement in clinically and neurologically asymptomatic HIV infections. *EEG EMG Z Elektroenzephalogr Elektromyogr Verwandte Gebiete*. 1989 Dec;20(4): 280-287.

Arendt G., Hefter H., Elsing C., Strohmeyer G., Freund H.J. Motor dysfunction in HIV-infected patients without clinically detectable central nervous deficit. *J Neurol*. 1990 237: 362-8.

Arendt G., Hefter H., Hilperath F., von Giesen H.J., Strohmeyer G., Freund H.J. Motor analysis predicts progression in HIV-associated brain disease. *J Neurol Sci*. 1994 May; 123(1-2): 180-5.

Arendt G. Neurologische und neuropsychiatrische Aspekte der HIV-Infektion. 2007, Kohlhammer Verlag.

Arendt G., Nolting T. Neurologische Komplikationen der HIV-Infektion. *Nervenarzt*. 2008 Dez; 79:1449–1463 doi 10.1007/s00115-008-2588-x.

Arendt G., Nolting T. Neuro-AIDS in der cART-Ära. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2012; 80(8): 450-457 doi: 10.1055/s-0032-1313191.

Banda N.K., Bernier J., Kurahara D.K., et al. Cross-linking CD4 by HIV gp120 primes T cells for activation induced apoptosis. *J Exp Med* 1992, 176: 1099-106.

Balderson B.H., Grothaus L., Harrison R.G., McCoy K., Mahoney C., Catz S. Chronic illness burden and quality of life in an aging HIV population. *AIDS Care*. 2013;25(4):451-8. doi: 10.1080/09540121.2012.712669. Epub 2012 Aug 15.

Barre-Sinoussi F., Chermann J.C., Rey F., Nugeyre M. T., Chamaret S., Gruest J., Dauguet C., Axler-Blin C., Vezinet-Brun F., Rouzioux C., Rozenbaum W., Montagnier L. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science* 1983 May 20; 220, 868-871.

Baumann J.R., Espinosa P.S. Neuroepidemiology of HIV/AIDS. *Handbook of clinical neurology* 2007 Vol.85 S.7.

Becker J.T., Sanders J., Madsen S.K., Ragin A., Kingsley L., Maruca V., Cohen B., Goodkin K., Martin E., Miller E.N., Sacktor N., Alger J.R., Barker P.B., Saharan P., Carmichael O.T., Thompson P.M.; Multicenter AIDS Cohort Study. Subcortical brain atrophy persists even in HAART-regulated HIV disease. *Brain Imaging Behav*. 2011 Jun;5(2):77-85. doi: 10.1007/s11682-011-9113-8.

Bloxham C.A.; Mindel T.A.; Frith, C.D.: Initiation of predictable and unpredictable movements in Parkinson's disease. *Brain*. 1984, 107: 371-384.

Bogner J. HIV und Alter. 2017 Dez; 4:16-17.

Centers for Disease Control (CDC). 1993 Revised Classification System for HIV Infection and Expanded Surveillance Case Definition for AIDS Among Adolescents and Adults. United States, 1992. *MMWR Recomm. Rep.*; 1992 Dec 18;41(RR-17):1- 19.

Centers for Disease Control (CDC). Revised surveillance case definitions for HIV infection among adults, adolescents, and children aged <18 months and for HIV infection and AIDS among children aged 18 months to <13 years. United States, 2008. *MMWR Recommendations and Reports* 2008; 57:1-8.

Chan P., Brew B.J. HIV Associated Neurocognitive Disorders in the Modern Antiviral Treatment Era: Prevalence, Characteristics, Biomarkers, and Effects of Treatment. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2014 Sep;11(3):317-24.

Childs E.A., Lyles R.H., Selnes O.A., Chen B., Miller E.N., Cohen B.A., Becker J.T., Mellors J., McArthur J. C. Plasma viral load and CD4 lymphocytes predict HIV-associated dementia and sensory neuropathy. *Neurology*. 1999 Feb;52(3):607-13.

Crum-Cianflone, N. F., Moore, D. J., Letendre, S., Poehlman Roediger M., Eberly, L., Weintrob, A., Ganesan A., Johnson E., Del Rosario, R., Agan, B. K. & Hale, B. R. 2013. Low prevalence of neurocognitive impairment in early diagnosed and managed HIV-infected persons. *Neurology*, 80, 371-9.

Cummings J.L.; Benson, D.F.: Subcortical dementia: Review of an emerging concept. *Arch Neurol* 1984, 41: 874-879.

Cummings J.L.: Subcortical dementia. Herausgeber: Cummings, J.L.. New York, 1990: Oxford University Press

Dalglish A.G., Beverly P.C., Clapham P.R., Crawford D.H., Greaves M.F., Weiss R.A. The CD4 (T4) antigen is an essential component of the receptor for the AIDS retrovirus. *Nature*. 1984 Dec 20-1985 Jan 2; 312(5996): 763-7.

Davis L.E., Hjelle B.L., Miller V.E., Palmer D.L., Llewellyn A.L., Merlin T.L., Young S.A., Mills R.G., Wachsmann W., Wiley C.A. Early viral brain invasion in iatrogenic human immunodeficiency virus infection. *Neurology*. 1992 Sep;42(9): 1736-9.

De Vaughn S., Müller-Oehring E.M., Markey B., Bronte-Stewart H.M., Schulte T. Aging with HIV-1 Infection: Motor Functions, Cognition, and Attention - A Comparison with Parkinson's Disease. *Neuropsychol Rev*. 2015, Dec;25(4): 424-38.

Delta Coordination Committee: A randomised double-blind controlled trial comparing combinations of zidovudine plus didanosine or zalcitabine with zidovudine alone in HIV-infected individuals. *Lancet* 1996, Sep 21; 348 (9030): 834.

Deng H., Liu R., Ellmeier W., et al. Identification of a major co-receptor for primary isolates of HIV-1. *Nature* 1996, 381: 661-6.

Doerr H.W., Gerlich W. H. Medizinische Virologie. 2002, Thieme Verlag.

Dunlop O., Bjorklund R.A., Abdelnoor M., Myrvang B. Five different tests of reaction time evaluated in HIV seropositive men. *Acta Neurolog. Scand.* 1992 Sep;86(3): 260-6.

Egger M., May M., Chene G., Phillips A.N., Ledergerber B., Dabis F., et al. Prognosis of HIV-1-infected patients starting highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis of prospective studies. *Lancet* 2002 Jul 13;360(9327):119-29.

Eggers C. (2002). HIV-1 associated encephalopathy and myelopathy. *J Neurol* 249 (8): 1132-1136.

Feng Y., Broder C.C., Kennedy P.E., Berger E.A. HIV-1 entry cofactor: functional cDNA cloning of a seven-trans-membrane, G protein-coupled receptor. *Science* 1996, 272: 872-7.

Fischl M.A., Richmann D.D., Grieco M.H., Gottlieb M.H., Volberding P.A., Laskin O.L., Leedom J.M., Groopmann J.E., Mildvan D., Schooly R.T., et al. The efficacy of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS- related complex. A double-blind, placebo-controlled trial. *N Engl J Med* 1987, Jul 23;317(4): 185- 91.

Gabuzda D.H., Hirsch M.S. Neurologic manifestations of infection with Human Immunodeficiency Virus: Clinical Features and Pathogenesis. *Ann Intern Med.* 1987;107(3):383-391. doi:10.7326/0003-4819-107-2-383.

Gallo R.C., Sarin P.S., Gelmann E.P., Robert-Guroff M., Richardson E., Kalyanaraman V.S., Mann D., Sidhu G.D., Stahl R.E., Zolla-Pazner S., Leibowitch J., Popovic M. Isolation of human T-cell leukemia virus in acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science* 1983, 220, 865-867.

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

Gottlieb M.S., Schroff R., Schanker H.M., et al. *Pneumocystis carinii* pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men: evidence of a new acquired cellular immunodeficiency. *N Engl J Med* 1981; 305: 1425-143.

Goudsmit J., Wolters E.C., Bakker M., Smit L., Van der Noordaa J., Hische E.A., Tutuarima J.A., Van der Helm H.J. Intrathecal synthesis of antibodies to HTLV-III in patients without AIDS or AIDS related complex. *Br Med J. (Clin Res Ed).* 1986 May 10; 292(6530): 1231-1234.

Gray F., Scaravilli F., Everall I., Chretien F., An S., Boche D., Adle-Biassette H., Wingertsman L., Durigon M., Hurtrel B., Chiodi F., Bell J., Lantos P., Neuropathology of early HIV-1 infection. *Brain Pathol.* 1996 Jan;6(1):1-15.

Hakun J.G., Zhu Z., Johnson N.F., Gold B.T. Evidence for Reduced Efficiency and Successful Compensation in Older Adults during Task Switching. *Cortex.* 2015 Mar; 64: 352-362.

Hanson D.L., Chu S.Y., Farizo K.M., Ward J.W. Distribution of CD4+ T Lymphocytes at Diagnosis of Acquired Immunodeficiency Syndrome—Defining and Other Human Immunodeficiency Virus—Related Illnesses. *Arch Intern Med.* 1995;155(14):1537-1542. doi:10.1001/archinte.1995.00430140115012.

Hefter H., Homberg V. et al. (1987). Impairment of rapid movements in Huntington's disease. *Brain* 110 (Pt 3): 585-612.

Heindel W.C., Butters N., Salmon D.P.: Impaired learning of a motor skill in patients with Huntington`s disease. *Behav Neurosci.* (1988); 102: 141-147.

Heaton R. K., D. B. Clifford, et al. (2010). HIV-associated neurocognitive disorders persist in the era of potent antiretroviral therapy: CHARTER Study." *Neurology* **75**(23): 2087- 2096.

Heaton R.K., Franklin D.R., Ellis R.J., McCutchan J.A., Letendre S.L., Leblanc S., Corkran S.H., Duarte N.A., Clifford D.B., Woods S.P., Collier A.C., Marra C.M., Morgello S., Mindt M.R., Taylor M.J., Marcotte T.D., Atkinson J.H., Wolfson T., Gelman B.B., McArthur J.C., Simpson D.M., Abramson I., Gamst A., Fennema-Notestine C., Jernigan T.L., Wong J., Grant I.; CHARTER Group; HNRC Group. HIV-associated neurocognitive disorders before and during the era of combination antiretroviral therapy: differences in rates, nature, and predictors. *J Neurovirol.* 2011 Feb;17(1):3-16. doi: 10.1007/s13365-010-0006-1. Epub 2010 Dec 21.

Herold, G. *Innere Medizin.* 2011.

Ho D.D., Rota T.R., Schooley R.T., Kaplan J.C., Allan J.D., Groopman J.E., Resnick L., Felsenstein D., Andrews C. A., Hirsch M.S. Isolation of HTLV-III from cerebrospinal fluid and neural tissues of patients with neurologic syndromes related to the Acquired Immunodeficiency Syndrome. *N Engl J Med* 1985 Dec 12; 313:1493-1497 doi: 10.1056/NEJM198512123132401.

Hoffmann, C., Rockstroh, J.K. *HIV* 2013.

INSIGHT START Study Group, et al. Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. *N Engl J Med.* 2015 Aug 27; 373:795-807

Ivens N.J., Gazzard B.G., Easterbrook P.J. The changing pattern of AIDS-defining illnesses with introduction of highly active antiretroviral therapy (HAART) in a London clinic. *J infect.* 2001 Feb; 42(2): 134-9.

Karlsen N.R., Reinvang, I., Froland S.S. Slowed reaction time in asymptomatic HIV- positive patients. *Acta Neurol Scand.* 1992 Sep;86(3): 242- 6.

Kaufmann G.R., Furrer H., Ledergerber B., Perrin L., Opravil M., Vernazza P., Cavassini M., Bernasconi E., Rickenbach M., Hirschel B., Battegay M. Characteristics, Determinants, and Clinical Relevance of CD4 T Cell Recovery to <500 Cells/ μ L in HIV Type 1—Infected Individuals Receiving Potent Antiretroviral Therapy. *Clinical Infectious Diseases.* 2005 Aug 1; 41(3): 361-372.

Kaul M., Garden G.A., Lipton S.A. Pathways to neuronal injury and apoptosis in HIV-associated dementia. *Nature* 2001 Apr 19;410(6831): 988-994.

Köhler W., Eggers H.J., Fleischer B., Marre R., Pfister H., Pulverer G.(Hrsg.). *Medizinische Mikrobiologie.* 2001; 8. Auflage.

Lok J.J., Bosch R.J., Benson C.A., Collier A.C., Robbins G.K., Shafer R.W., Hughes M.D. Long-term increase in CD4+ T-cell counts during combination antiretroviral therapy for HIV-1 infection. *AIDS.* 2010 Jul 31; 24(12): 1867-1876.

Luther V.P., Wilkin A.M. HIV infection in older adults. *Clin Geriatr Med.* 2007 Aug;23 (3):567-83

Massman P.J., Delis D.C., Butters N., et al. The subcortical dysfunction hypothesis of memory deficits in depression: Neuropsychological validation in a subgroup of patients. *J Clin Exp Neuropsych* 1992; 14: 687-706.

McCutchan J.A., Wu J.W., Robertson K., Koletar S.L., Ellis R.J., Cohn S., Taylor M., Woods S., Heaton R., Currier J., Williams P.L. HIV suppression by HAART preserves cognitive function in advanced, immune-reconstituted AIDS patients. *AIDS*. 2007 May 31;21(9):1109-17.

Modrow S., Falke D., Truyen U., Schätzl H. *Molekulare Virologie*. 2010; 3. Auflage.

Nachega J.B., Hsu A.J., Uthman O.A., Spinewine A., Pham P.A. Antiretroviral therapy adherence and drug-drug interactions in the aging HIV population. *AIDS*. 2012 Jul 31;26 Suppl 1:S 39-53.

Nakagawa F., Lodwick R.K., Smith C.J., Cambiano V., Lundgren J.D., Delpech V., Phillips A.N. Projected life expectancy of people with HIV according to timing of diagnosis. *AIDS*. 2012 Jan 28;26(3):335-43.

Nasanjargal N., *Bildgebungstechnische Befunde bei der HIV- Infektion*. Dissertation 2010, Medizinische Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf.

Navia B.A., Cho E.S., Petito C.K., Price R.W. The AIDS dementia complex: II. Neuropathology. *Ann Neurol* 1986(a);19(6):525-535.

Navia B.A., Jordan B.D., Price R.W. The AIDS dementia complex: I. Clinical features. *Ann Neurol*, 1986(b);19(6):517–524.

Obel N., Omland L.H., Kronborg G., Larsen C.S., Pedersen C., Pedersen G., Soerensen H.T., Gerstoft J. Impact of non-HIV and HIV risk factors on survival in HIV-infected patients on HAART: a population-based nationwide cohort study. *PloS One*. 2011;6(7):e22698. doi: 10.1371/journal.pone.0022698. Epub 2011 Jul 25.

Paddick S.-M., Flatt A., Eaton P., Kellet-Wright J., Duijimaier A., Urasa S., Kisoli A., Yarwood V., Thornton J., McCartney J., Irwin C., Dotchin C., Gray W. K., Dekker M., Howlett W., Muaketova-Ladinska E., Walker R. 16 Prevalence and risk factors for hiv-associated neurocognitive impairment (hand) amongst adults aged 50 and over attending a hiv clinic in northern Tanzania. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 88 (2017), p. A19.

Palella F.J., Jr., Delaney K.M., Moorman A.C., Loveless M.O., Fuhrer J., Satten G.A., et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med* 1998 Mar 26;338(13):853-60.

Poiesz B., Ruscetti F., Gazdar A., Bunn P., Minna J., Gallo R. Detection and isolation of type C retrovirus particles from fresh and cultured lymphocytes of patients with cutaneous T-cell lymphoma. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1980 December; 77(12): 7415–7419.

Price R.W., Brew B., Siditis J., Rosenblum M., Scheck A.C., Cleary P. The brain in AIDS: central nervous system HIV-1 infection and AIDS demetia complex. *Science*. 1988 Feb 5; 239(4840): 586-92.

Robert Koch Institut. HIV/AIDS in Deutschland – Eckdaten der Schätzung. Stand Ende 2019.

Robert Koch Institut. Epidemiologisches Bulletin Nr. 47, 25. November 2021.

Rosenthal, J., Tyor, W. Aging, comorbidities, and the importance of finding biomarkers for HIV-associated neurocognitive disorders. *J Neurovirol.* 2019 Oct;25 (5):673-685

Sacktor N.C., Bacellar H., Hoover D.R., Nance-Sproson T.E., Selness O.A., Miller E.N., Dal Pan G.J., Kleeberger C., Brown A., Saah A., McArthur J.C. Psychomotor slowing in HIV infection: a predictor of dementia, AIDS and death. *J Neurovirol.* 1996 Dec; 2(6): 404-10.

Sheppard D.P., Woods S.P., Bondi M.W., Gilbert P.E., Massman P.J., Doyle K.L.; . Does Older Age Confer an Increased Risk of Incident Neurocognitive Disorders Among Persons Living with HIV Disease? *Clin Neuropsychol.* 2015;29(5):656-77.

Silverberg M.J., Leyden W., Horberg M.A., DeLorenze G.N., Klein D., Quesenberry Jr C.P. Older age and the response to and tolerability of antiretroviral therapy. *Arch Intern Med.* 2007 Apr 9;167(7):684-91.

Snider W.D., Simpson D.M., Nielson S., Gold J.W., Metroka C.E., Posner J.B. Neurological complications of acquired immune deficiency syndrome: analysis of 50 patients. *Ann Neurol.* 1983 Oct;14(4): 403-418.

Stein D.S., Lyles R.H., Graham N.M., et al. Predicting clinical progression or death in subjects with early-stage HIV infection: a comparative analysis of quantification of HIV RNA, soluble tumor necrosis factor type II receptors, neopterin, and beta2-microglobulin. *J Infect Dis* 1997, 176:1161-7.

Tan I.L., Smith B.R., Hammond E., Vornbrock-Roosa H., Creighton J., Selnes O., McArthur J.C., Sacktor N. Older individuals with HIV infection have greater memory deficits than younger individuals. *J Neurovirol.* 2013 Dec;19(6):531-6.

Torrecilla E., Llacer Delicado T., Holguin A. New Findings in Cleavage Sites Variability across Groups, Subtypes and Recombinants of Human Immunodeficiency Virus Type 1. *PloS One.* 2014 Feb 7;9(2): e 88099.

Towgood K. J., Pitkanen M., Kulasegaram R., Fradera A., Kumar A., Soni S., Sibtain N. A., Reed L., Bradbeer C., Barker G. J., Kopelman M. D. Mapping the brain in younger and older asymptomatic HIV-1 men: frontal volume changes in the absence of other cortical or diffusion tensor abnormalities. *Cortex.* 2012 Feb;48(2):230-41.

UNAIDS (Joint United Nations Programme on HIV/AIDS). Report on the global AIDS epidemic 2020.

Valcour V., Sithinamsuwan P., Letendre S., Ances B. Pathogenesis of HIV in the central nervous system. *Curr HIV/AIDS Rep* 2011 8: 54. doi:10.1007/s11904-010-0070-4

Volberding P.A., Lagakos S.W., Koch M.A., et al. Zidovudine in asymptomatic HIV infection. A controlled trial in persons with fewer than 500 CD4-positive cells per cubic millimeter. *N Engl J Med* 1990, 322:941-9.

Waldrop D., Irwin C., Nicholson W. C., Lee C. A., Webel A., Fazeli P. L., Vance D. E. The Intersection of Cognitive Ability and HIV: A Review of the State of Nursing Science. *J Assoc Nurses AIDS Care.* 2021 May-June 01;32(3):306-321.

Wellons M.F., Sanders L., Edwards L.J., Bartlett J.A., Heald A.E., Schmader K.E. HIV Infection: Treatment Outcomes in Older and Younger Adults. J Am Geriatr Soc. 2002 Apr;50(4):603-7.

www.aidshilfe.de

www.rki.de

www.unaids.org

www.who.de

Yasin F., Rizk C., Taylor B., Barakat L.A. Substantial gap in primary care: older adults with HIV presenting late to care. BMC Geriatrics. 2020 Oct 31;20(1):438.

Yeni P., Cooper D.A., Aboulker J.P., Babiker A.G., Carey D., Darbyshire J.H., et al. Virological and immunological outcomes at 3 years after starting antiretroviral therapy with regimens containing non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor, protease inhibitor, or both in INITIO: open-label randomised trial. Lancet 2006 Jul 22;368(9532):287-98.

Danksagung

Ich danke Frau Prof. Arendt für die Überlassung des Themas, für die unermüdliche Unterstützung, die vielen Anregungen und schnellen Verbesserungsvorschläge.

Ich danke Herrn Orhan für die Unterstützung bei den statistischen Auswertungen und Anfertigungen der Tabellen und Frau Höver für die aufmunternden Gespräche im Büro.

Ohne meinen Mann Thomas wäre es mir nicht möglich gewesen das Studium und diese Arbeit fertig zu stellen. Er hat immer an mich geglaubt, hat mich in allen Phasen unterstützt und mir den Rücken freigehalten. Ich danke Dir für die vielen schönen Jahre und unsere drei wundervollen Kinder.

Ich danke meinen Freundinnen und Freunden, die ebenfalls immer an mich geglaubt haben und mich so akzeptieren, wie ich bin. Linda Hegemann und Laura Kaebe danke ich für eine tolle Studienzeit und eine Freundschaft, die über das Studium hinaus besteht.

Ich danke Familie Cieslak und Familie Hauser für den Zusammenhalt, besonders in schwierigen Zeiten.

Der größte Dank gilt jedoch meinen Eltern Eugen und Janina Cieslak, die mir ermöglicht haben, das Studium zu beginnen und erfolgreich zu beenden. Sie unterstützen mich in jeder Lebenslage, kümmern sich aufopferungsvoll um unsere Kinder und haben meine Pläne niemals hinterfragt. Ohne sie wäre mein Leben nicht so möglich. Ich danke Euch!