

Aus der Klinik für Innere Medizin 1 – Onkologie, Hämatologie, klinische Immunologie und  
Rheumatologie

Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar

Komm. Direktor: PD Dr. Lorenz Thurner

# **Neurokognition HIV-positiver Erwachsener im Saarland - eine prospektive Querschnittsstudie**

**Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät**

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2022

vorgelegt von:

Matthias Heit

geb. am: 10.08.1988 in Saarbrücken - Dudweiler

Tag der Promotion: 21.11.2022

Dekan: Prof. Dr. M. D. Menger

1. Berichterstatter: PD Dr. Lorenz Thurner

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Klaus Faßbender

Für meine Familie

## Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>1</b>
1.1	Zusammenfassung.....	1
1.2	Abstract.....	3
<b>2</b>	<b>EINLEITUNG.....</b>	<b>4</b>
2.1	Historischer Überblick und Infektionsepidemiologie.....	4
2.2	Aufbau, Replikationszyklus und Nachweis des HI-Virus .....	4
2.3	Akute HIV-Infektion und Definition der AIDS-Erkrankung .....	6
2.4	Therapiestrategien .....	8
2.5	HIV-Invasion und -Progression im zentralen Nervensystem .....	9
2.6	HIV-assoziierte neurokognitive Defizite (HAND).....	11
2.7	Ziele der Arbeit / Fragestellungen.....	13
<b>3</b>	<b>MATERIAL UND METHODEN .....</b>	<b>15</b>
3.1	Ethikvotum und Probandenauswahl .....	15
3.2	Untersuchungsbedingungen.....	16
3.3	Allgemeine Probandendaten .....	16
3.4	HIV-spezifische Laborparameter, CPE-Score und CVRF .....	16
3.5	Allgemeine neurologische Patientenuntersuchung .....	17
3.6	Drogen-Screening .....	17
3.7	Spezifische Fragebögen.....	18
3.7.1	Becks-Depressions-Inventar II (BDI-II).....	18
3.7.2	Fatigue Severity Scale (FSS).....	18

## Inhaltsverzeichnis

---

3.7.3	Short-Form-36 (SF36).....	18
3.8	Testung der neurokognitiven Leistung.....	20
3.8.1	CERAD-Plus-Testbatterie .....	20
3.8.2	Nine-Hole-Peg-Test .....	24
3.9	Neurosonographie.....	25
3.9.1	Extrakranielle Duplexsonographie.....	25
3.9.2	Transkraniale Duplexsonographie der intrakraniellen Arterien.....	26
3.9.3	Bestimmung der zerebrovaskulären Reservekapazität.....	26
3.9.4	Bestimmung der Weite des dritten Ventrikels .....	27
3.10	Magnetresonanztomographie (MRT) des Schädels .....	28
3.11	Software und statistische Auswertung .....	31
<b>4</b>	<b>ERGEBNISSE.....</b>	<b>32</b>
4.1	Demographische und klinische Variablen .....	32
4.1.1	HIV-positive Probanden .....	32
4.1.2	HIV-negative Probanden.....	32
4.1.3	Spezifische Laborparameter der HIV-positiven Probanden .....	34
4.1.4	Antiretrovirale Therapie der HIV-Kohorte und CPE-Score .....	35
4.1.5	Gruppenvergleich: Neurologische Untersuchung, anamnestisches Screening auf Konzentrations- und Merkfähigkeitsdefizite sowie Drogen- Screening.....	35
4.2	Auswertung der spezifischen Fragebögen im Gruppenvergleich .....	37
4.2.1	Becks Depressions Inventar II (BDI-II) .....	37
4.2.2	Fatigue Severity Scale (FSS) .....	38
4.2.3	Short-Form-36 (SF-36).....	40
4.3	CERAD-Plus-Testbatterie.....	40
4.3.1	Vergleich der CERAD-Rohwerte beider Kohorten .....	41

## Inhaltsverzeichnis

---

4.3.2	Vergleich der CERAD-Rohwerte im Matching .....	43
4.3.3	Vergleich der z-Werte zwischen den Kohorten.....	43
4.3.4	Korrelation und Einfluss ausgewählter Variablen auf die CERAD- Ergebnisse.....	45
4.3.5	Nine-Hole-Peg-Test .....	49
4.4	Extra- und transkranielle Sonographie.....	49
4.4.1	Extrakranielle Duplexsonographie.....	49
4.4.2	Transkranielle Duplexsonographie .....	51
4.4.3	Bestimmung der zerebrovaskulären Reservekapazität (CVR) und mögliche Einflussvariablen.....	52
4.4.4	Bestimmung der Weite des dritten Ventrikels .....	54
4.5	Magnetresonanztomographie des Schädels.....	58
4.5.1	Bestimmung der Breite des dritten Ventrikels im MRT .....	58
4.5.2	Deskription allgemeiner bildmorphologischer Befunde .....	62
4.5.3	Untersuchung der fraktionalen Anisotropie (FA).....	63
<b>5</b>	<b>DISKUSSION .....</b>	<b>68</b>
5.1	Probanden, Laborparameter und HIV-Therapie.....	68
5.2	Neurokognitive Leistung .....	70
5.3	Fatigue, Depression, Lebensqualität und Feinmotorik .....	76
5.4	Extra- und transkranielle Sonografie.....	80
5.5	MRT: Beurteilung von Fraktioneller Anisotropie und Atrophie.....	83
5.6	Schlussfolgerungen und Ausblick .....	84
<b>6</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>88</b>
<b>7</b>	<b>TABELLENVERZEICHNIS .....</b>	<b>107</b>
<b>8</b>	<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....</b>	<b>109</b>

<b>9</b>	<b>PUBLIKATIONEN / DANKSAGUNG .....</b>	<b>110</b>
9.1	Publikationen.....	110
9.2	Danksagung.....	111
<b>10</b>	<b>LEBENS LAUF .....</b>	<b>112</b>
<b>11</b>	<b>ANHANG.....</b>	<b>115</b>

**Abkürzungsverzeichnis**

ACC	.....	A. carotis communis
ACE	.....	A. carotis externa
ACI	.....	A. carotis interna
AIDS	.....	Acquired Immune Deficiency Syndrome
ANI	.....	Asymptomatic Neurocognitive Impairment
ANPD	.....	Asymptomatisches neuropsychologisches Defizit
ART	.....	Antiretroviral Therapy
ATL	.....	Aktivitäten des täglichen Lebens
AV	.....	A. vertebralis
AZT	.....	Azidothymidin
BDI	.....	Becks Depressions Inventar
BHI	.....	Breath Holding Index
CCR5	.....	C-C-Motiv-Chemokin-Rezeptor 5
CD	.....	Cluster of Differentiation
CDC	.....	Center for disease controle and prevention
CERAD	.....	Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease
CHARTER	.....	CNS HIV Antiretroviral Therapy Effects Research
CPE-Score	.....	CNS Penetration-Effectiveness Score
CRP	.....	C-reaktives Protein
CSF	.....	Cerebrospinal fluid
CVR	.....	Cerebrovascular Reserve Capacity, Zerebrovaskuläre Reservekapazität
CVRF	.....	Kardiovaskuläre Risikofaktoren
CXCR4	.....	CXC-Motiv-Chemokinrezeptor 4
DNA	.....	Desoxyribonukleinsäure
DTI	.....	Diffusion Tensor Imaging
DWI	.....	Diffusion Weighted Imaging
ELISA	.....	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
ENV	.....	Envelope
ESC	.....	European Society of Cardiology
FA	.....	Fraktionale Anisotropie
FLAIR	.....	Fluid Attenuated Inversion Recovery
FLASH	.....	Fast Low-Angle Shot
GAG	.....	Group-Antigen
GP	.....	Glykoprotein
HAART	.....	Hochaktive antiretrovirale Therapie
HAD	.....	HIV-assoziierte Demenz
HAND	.....	HIV-assoziierte neurokognitive Defizite
HDL	.....	High Density Lipoprotein
HIV	.....	Human Immunodeficiency Virus
IADL	.....	Instrumental Activities of Daily Living
IHDS	.....	International-HIV-Dementia-Scale
IL-6	.....	Interleukin-6
IMD	.....	Intima-Media-Dicke
INSTI	.....	Integrase-Inhibitoren
IQR	.....	Inter Quartile Range
JCV	.....	John Cunningham Virus
LDL	.....	Low Density Lipoprotein
MNCD	.....	Mildes neurokognitives Defizit
MND	.....	Mild Neurocognitive Disorder
MPRAGE	.....	Magnetization Prepared Rapid Acquisition Gradient Echo
MRT	.....	Magnetresonanztomografie

## Abkürzungsverzeichnis

---

MSM.....	<i>Männer, die Sex mit Männer haben</i>
NIA.....	<i>National Institute on Aging</i>
NMDAR.....	<i>N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor</i>
NNRTI.....	<i>Nichtnukleosidische/-nukleotidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren</i>
NRTI.....	<i>Nukleosidische/Nukleotidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren</i>
PACS.....	<i>Picture Archiving and Communication System</i>
PCP.....	<i>Pneumocystis-carinii-pneumonie</i>
PCR.....	<i>Polymerase Chain Reaction</i>
PI.....	<i>Protease-Inhibitoren, Pulsatilitätsindex</i>
PML.....	<i>Progressive multifokale Leukenzephalopathie</i>
POL.....	<i>Polymerase</i>
RNA.....	<i>Ribonukleinsäure</i>
RT-PCR.....	<i>Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion</i>
SARS-CoV-2.....	<i>Severe-Acute Respiratory-Syndrome-Corona-Virus-2</i>
STR.....	<i>Single Tablet Regimen</i>
TAT.....	<i>Transactivator of Transcription</i>
THC.....	<i>Tetrahydrocannabinol</i>
TNF- $\alpha$ .....	<i>Tumornekrosefaktor alpha</i>
UN.....	<i>United Nations</i>
WHOQOL-BREF.....	<i>World Health Organization Quality of Life Brief Version</i>
Z-Wert.....	<i>Anzahl der Standardabweichungen</i>

Zur Verbesserung der Lesbarkeit wird im weiteren Verlauf der Dissertation das generische Maskulinum verwendet.

## 1 Zusammenfassung

### 1.1 Zusammenfassung

Im Jahr 1983 wurde das HI-Virus als Auslöser des erworbenen Immundefizienzsyndroms AIDS entdeckt, welches unbehandelt vor allem durch opportunistische Infektionen und Malignome zum Tode führt. HIV-positive Erwachsene hatten auf Grund fehlender Therapiemöglichkeiten initial eine sehr geringe Lebenserwartung, im Jahr 1996 erfolgte dann jedoch die Einführung der antiretroviralen Kombinationstherapie (engl. ART), so dass die Lebenserwartung HIV-positiver Erwachsener heutzutage vergleichbar mit derer von Menschen ohne HIV ist. Eine HIV-Infektion ist trotz suffizienter antiretroviraler Therapie mit einem erhöhten Risiko für Komorbiditäten im Vergleich zu der HIV-negativen Bevölkerung assoziiert. Der primäre Zielrezeptor von HIV ist der CD4-Rezeptor auf der Zelloberfläche von Lymphozyten; HIV befällt hierbei als neurotropes Virus zusätzlich immer das zentrale Nervensystem (CD4-positive Mikroglia-Zellen) und verursacht damit eine Schädigung des zentralen Nervensystems – neurokognitive Störungen können somit die Folge sein. Seit Einführung der ART ist die Inzidenz und Prävalenz neurokognitiver Störungen insgesamt rückläufig; dennoch spielen mildere Verlaufsformen, die mit der HIV-assoziierten Demenz als sogenannte HIV-assoziierte neurokognitive Defizite (HAND) zusammengefasst werden, auch in Ländern mit gutem Zugang zur HIV-Therapie weiterhin eine Rolle im klinischen Alltag. Oft sind Betroffene asymptomatisch, zeigen subklinische Verläufe und fallen nur im Rahmen gezielter neuropsychologischer Testverfahren mit schlechteren Testergebnissen auf. Ein Teil HIV-positiver Menschen berichtet hierbei über Gedächtnis- und Konzentrationsstörungen sowie Schwierigkeiten in der Bewältigung von Alltagstätigkeiten. Einheitliche diagnostische Untersuchungsmethoden fehlen hierfür jedoch bisher. Im Rahmen der vorliegenden Studie wurden 52 HIV-positive Menschen hinsichtlich ihrer neurokognitiven Einschränkungen untersucht und 28 HIV-negative Kontrollprobanden - gematcht hinsichtlich Alter, Geschlecht und Ausbildungsstand – wurden als Vergleichsgruppe herangezogen. Als neuropsychologisches Testverfahren für die Untersuchung von HAND wurde erstmals die CERAD-Plus-Testbatterie verwendet. Um Patienten mit neurokognitiven Einschränkungen zu detektieren, wurden zusätzlich bildgebende Verfahren verwendet: zum einen die transkranielle Sonographie des dritten Ventrikels und zum anderen Diffusion Tensor Imaging (DTI)-Sequenzen im MRT. Zusammenfassend zeigten Teilnehmer der HIV-Kohorte ausgeprägte Depressions- und Fatigue-Symptome sowie Einschränkungen in Bereichen der Lebensqualität. Entgegen den Erwartungen zeigte die HIV-Kohorte jedoch nur in wenigen Subtests der CERAD-Plus-Testbatterie ein schlechteres Abschneiden. In der MRT-Untersuchung zeigte sich eine signifikante Korrelation der fraktionalen Anisotropie mit der neurokognitiven Leistung in der HIV-Kohorte. Insgesamt konnten keine eindeutigen Unterschiede, die

Neurokognition selbst bzw. die auf Defizite hinweisenden strukturellen Auffälligkeiten betreffend, zwischen beiden Kohorten festgestellt werden, was zum einen für eine gute und suffiziente Therapie der HIV-Infektion bei den Teilnehmern dieser Studie spricht. Zum anderen sollte in weiteren Studien untersucht werden, ob andere neuropsychologische Testverfahren besser geeignet sind, HAND zu diagnostizieren.

### 1.2 Abstract

In 1983 HI virus was discovered to be the cause of the immune deficiency disease AIDS. AIDS manifested itself primarily through opportunistic infections and malignancies which, if left untreated, lead to death. HIV-positive adults initially had a very short life expectancy due to the lack of therapeutic options. Hence, in 1996 the so-called antiretroviral combination therapy (ART) was introduced and nowadays the life expectancy of HIV-positive adults is now comparable to that of people without HIV. Despite adequate antiretroviral therapy, HIV infection is associated with an increased risk of comorbidities compared to the HIV-negative population. The primary target receptor of HIV is the CD4 receptor on the cell surface of lymphocytes; as a neurotropic virus, HIV always affects the central nervous system (CD4-positive microglia cells) and thus causes damage to the central nervous system - neurocognitive disorders can result. Since the introduction of ART, the incidence and prevalence of neurocognitive disorders has declined. However, milder forms of the disease, which are combined with HIV-associated dementia as so-called HIV-associated neuro-cognitive deficits (HAND), seem to play a role even in countries with good access to HIV therapy. Affected people are often asymptomatic, show subclinical courses of illness and only stand out in the context of neuropsychological test procedures. Some HIV-positive people report memory and concentration disorders as well as difficulties coping with their everyday activities. However, there are still no standardized diagnostic methods for this. In the context of the present study, 52 HIV-positive people were examined with regard to their neurocognitive impairments and 28 HIV-negative control subjects - matched regarding age, gender and level of education - were used as a comparison group. The CERAD Plus test battery was used for the first time as a neuropsychological test procedure for the study of HAND. To detect patients with neurocognitive impairments, additional imaging methods such as transcranial sonography of the third ventricle or diffusion tensor imaging (DTI) sequences in MRI were used. In summary participants in the HIV cohort showed pronounced symptoms of depression and fatigue, as well as impairments in fields of quality of life. Contrary to expectations, the HIV cohort only performed worse in a few parts of the CERAD-Plus test battery. The MRI examination showed a significant correlation between fractional anisotropy and neurocognitive performance in the HIV cohort. Overall, there were no clear differences between the two cohorts regarding the neurocognition itself or structural abnormalities indicating deficits, which speaks in favor of good and adequate therapy for HIV infection in the participants of this study. On the other hand, further studies should investigate whether other neuropsychological test methods are better suited to diagnose HAND.

## 2 Einleitung

### 2.1 Historischer Überblick und Infektionsepidemiologie

Anfang 1980 häuften sich Berichte über das Auftreten von Kaposi-Sarkomen und Pneumocystis-carinii-Pneumonien (PCP) bei gesunden jungen, homosexuellen Männern in den Vereinigten Staaten von Amerika. Parallel wurde dies bei Hämophilie-Patienten beobachtet (GOTTLIEB et al., 1981; MASUR et al., 1981). Bei beiden Patientengruppen zeigte sich eine ausgeprägte Defizienz der Immunabwehr und machte daher eine infektiöse Ursache im Sinne einer Virusinfektion wahrscheinlich (MARX, 1982). Im Jahr 1983 gelang es dann Françoise Barré-Sinoussi und Luc Montagnier das dafür verantwortliche sog. Humane Immunschwäche Virus (HIV-1) zu isolieren (BARRÉ-SINOUSSE et al., 1983). Retrospektiv konnte HIV aus asservierten, älteren Serumproben aus der heutigen Demokratischen Republik Kongo aus dem Jahr 1959 isoliert werden (ZHU et al., 1998). Die sich durch die HIV-Infektion entwickelnde Immundefizienz wurde als sog. Erworbenes Immunschwächesyndrom (engl. AIDS) bezeichnet, basierend auf einer stark verminderten Zahl CD4-positiver T-Lymphozyten. Epidemiologisch gesehen, lebten Ende 2020 weltweit circa 37,7 Millionen Menschen mit HIV bei circa 1,5 Millionen jährlichen Neuinfektionen (2020) und circa 680.000 jährlichen AIDS-assoziierten Todesfällen (WHO, 2021). Für Deutschland gesehen, zeigt sich die Zahl der HIV-Neuinfektionen über die letzten Jahre insgesamt konstant und beträgt circa 2600 im Jahr 2019, wobei 1600 Neuinfektionen bei Männern, die Sex mit Männern haben (MSM) zu verzeichnen waren (ROBERT-KOCH-INSTITUT, 2020a). Diese Kategorie (61,5 %) hat den größten Anteil an den seit 2013 insgesamt rückläufigen Neuinfektionen; ferner infizierten sich 25% durch heterosexuellen Geschlechtsverkehr und 13,8 % durch den Gebrauch bereits verwendeter Spritzen im Rahmen eines Drogenabusus („needle sharing“). Insgesamt waren in Deutschland Ende 2019 circa 90.700 Menschen mit HIV infiziert. Der Anteil der diagnostizierten HIV-Infektionen verfehlte mit 88% in Deutschland nur knapp das Ziel von 90%, welches von den Vereinten Nationen (UN) als sog. „90-90-90-Ziel“ formuliert wurde (ROBERT-KOCH-INSTITUT, 2020a). Dieses fordert, dass mindestens 90% der HIV-Infizierten als solche diagnostiziert werden, wobei hiervon mindestens 90% antiretroviral behandelt werden und von den Therapierten mindestens 90% eine Viruslast unterhalb der Nachweisgrenze aufweisen.

### 2.2 Aufbau, Replikationszyklus und Nachweis des HI-Virus

Das HI-Virus wird der Familie der Retroviren zugeordnet. Das HIV-1-Virion ist circa 100 nm groß, wobei das p24-Kapsid mit der darin enthaltenen Virus-RNA und den Enzymen von einer Lipoproteinhülle umgeben und dadurch geschützt wird (Abbildung 1). Angelagert sind extra-(gp120) und transmembranäre (gp41) Glykoproteinkomplexe. Ähnlich wie das Hepatitis B-

Virus besitzt es in seinem Inneren eine reverse Transkriptase, die es ihm ermöglicht, RNA in DNA umzuschreiben (JONES, HU, 2013). Für seine Replikation muss das HI-Virus in die Wirtszelle eindringen, was über das Glykoprotein CD4 als primären Rezeptor (DALGLEISH et al., 1984) erfolgt. CD4 als Oberflächenprotein findet sich neben T-Helferzellen auf vielen weiteren Zellen, wie beispielsweise Makrophagen, T-Lymphozyten, dendritischen Zellen aber auch Mikrogliazellen, die somit primäre Ziele und ein Reservoir des HI-Virus darstellen. Der Befall und Untergang CD4-positiver T-Helferzellen bedingt hierbei die Schädigung des zellulären Immunsystems. Das Glykoprotein gp120 fungiert als Bindungsstelle zwischen HI-Virus und CD4 der Zielzelle. Zur erfolgreichen Zellinvasion bedarf es weiterhin sogenannter Chemokin-Rezeptoren wie CCR5 und CXCR4 (DENG et al., 1996). Nach dem Verschmelzen der Membranen kommt es zum sogenannten „uncoating“, d.h. zum Freisetzen des Viruskerns in die Zielzelle. Anschließend erfolgt mittels reverser Transkriptase die Transkription der Virus-RNA in provirale DNA. Mit Hilfe des viralen Enzyms Integrase wird die HIV-DNA in den Zellkern der Wirtszelle integriert. Nach Transkription der in der Wirtszelle integrierten HIV-DNA in virale RNA und mRNA kommt es zu der Synthese HIV-spezifischer Proteine, die Produkte der Gene POL („polymerase“), GAG („group-antigen“) und ENV („envelope“) sind. ENV codiert für das gp160-Precursormolekül, welches durch die HIV-Protease in gp41 und gp120 gespalten werden muss. Die virale RNA und die aus der mRNA synthetisierten Virusproteine werden im „assembly“ zusammengeführt, sodass es anschließend zur sogenannten Knospung, dem Abschnüren der Viruspartikel umhüllt von der Plasmamembran der Wirtszelle kommt (FANALES-BELASIO et al., 2010).

Viele Schritte des Vermehrungszyklus von HIV werden als Angriffsziel der antiretroviralen Therapie (ART) genutzt, z.B. durch Integrase- und Protease-Inhibitoren.

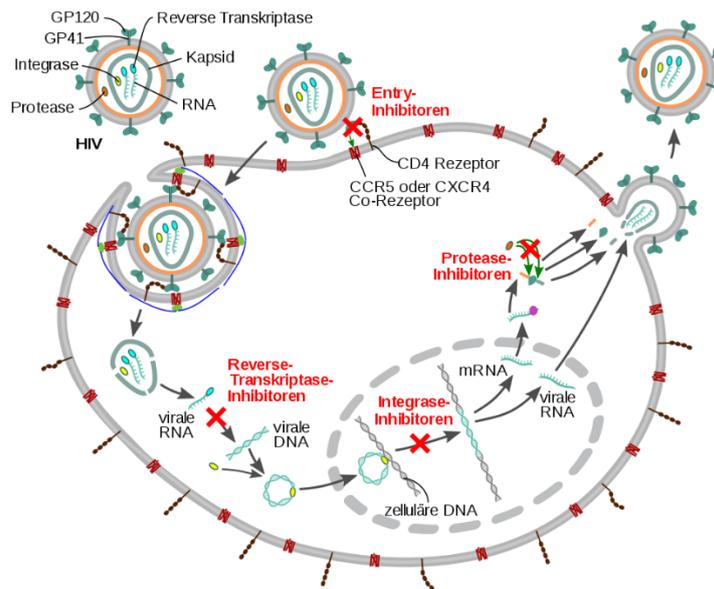


Abbildung 1 - Schematische Darstellung des HI-Virus, des Replikationszyklus und der damit verbundenen Angriffspunkte der antiretroviralen Therapeutika ; Quelle: Jmachn, Wikimedia Commons, 21.06.2021

Eine HIV-Infektion wird in der Regel mittels Stufendiagnostik im Serum detektiert, wobei auf einen positiven Suchtest (ELISA) ein Bestätigungstest (Immunoblot) folgen muss. HIV-Antikörper als auch das HIV-spezifische p24-Antigen werden mittels gängiger HIV-Tests der 4. Generation nachgewiesen (BENTSEN et al., 2011). Mit Hilfe der HIV-PCR kann die Viruslast (Kopienanzahl) quantifiziert werden; sie ist die Methode der Wahl eines frühestmöglichen Infektionsnachweises. Ein HIV-Test mittels PCR ist frühestens sieben Tage nach potenzieller Exposition reaktiv, der serologische Antikörpernachweis ist frühestens nach 3-4 Wochen reaktiv mit ansteigender Spezifität in den nachfolgenden Wochen. Seit 2019 sind auch HIV-Antigen-Selbsttests in Deutschland frei verkäuflich erhältlich, mit denen niederschwellig im häuslichen Umfeld über einen p24-Antigentest relativ sensitiv und spezifisch die Verdachtsdiagnose einer HIV-Infektion gestellt werden kann.

## 2.3 Akute HIV-Infektion und Definition der AIDS-Erkrankung

Eine akute HIV-Infektion kann klinisch stumm verlaufen oder mit grippeähnlichen Symptomen einhergehen, welche von der anfänglich hohen Virusreplikation und der damit verbundenen Immunantwort ausgelöst wird. Fieber, Hautausschlag, orale Ulzerationen, Diarrhoen und Arthralgien sind vorrangige Symptome, die nach einer Inkubationszeit von 2 bis 6 Wochen auftreten können (HECHT et al., 2002). Aufgrund der initial hohen Viruslast ist eine Übertragung auf andere Menschen im akuten Stadium wahrscheinlicher, dies erklärt die Wichtigkeit einer frühzeitigen Diagnosestellung mit nachfolgender Therapieeinleitung. Im Verlauf der

akuten HIV-Infektion fällt die Zahl der CD4-T-Zellzellen rapide ab, oft mit einem reaktiven Anstieg der CD8-T-Zellen, welche die Virämie im Sinne einer Immunreaktion zu reduzieren vermögen (KOUP et al., 1994).

Eine HIV-Infektion führt unbehandelt im Verlauf zum Vollbild des erworbenen Immunschwächesyndroms AIDS (Acquired Immune Deficiency Syndrome) als Konsequenz des sekundären Immundefekts mit verminderten CD4-Zellen. In Deutschland wird hierbei circa ein Drittel der Neuinfektionen erst mit fortgeschrittenem Immundefekt diagnostiziert (ROBERT-KOCH-INSTITUT, 2020a). Seit 2008 hat sich die internationale Stadieneinteilung der HIV-Infektion durch das CDC (Center for Disease Control and Prevention, USA) geändert (Tabelle 1), wobei hier nur noch die CD4-Zellzahl berücksichtigt wird (CENTERS FOR DISEASE, PREVENTION, 2014). Tabelle 2 gibt eine Auswahl AIDS-definierender Erkrankungen, die das klinische Stadium 3 der HIV-Infektion charakterisieren.

Tabelle 1 - Stadieneinteilung einer HIV-Infektion anhand der absoluten (und relativen) CD4-Zellzahlen abhängig vom Alter der Betroffenen (CENTERS FOR DISEASE, PREVENTION, 2014)

Stadium	Alter		
	< 1 Jahr	1 – 5 Jahre	≥ 6 Jahre
<b>1</b>	≥ 1500 / $\mu$ L (≥ 34 %)	≥ 1000 / $\mu$ L (≥ 30 %)	≥ 500 / $\mu$ L (≥ 26 %)
<b>2</b>	750 – 1499 / $\mu$ L (36 – 33 %)	500 – 999 / $\mu$ L (22 – 29 %)	200 – 499 / $\mu$ L (14 – 25 %)
<b>3</b>	< 750 / $\mu$ L (< 26 %)	< 500 / $\mu$ L (< 22 %)	< 200 / $\mu$ L (< 14 %)

Tabelle 2 - AIDS-definierende Erkrankungen (CENTERS FOR DISEASE, PREVENTION, 2014)

Infektionen			Malignome
• Zerebrale Toxoplasmose	• Chron. Intestinale Kryptosporidiose oder Isosporiasis	• Rezidivierende Salmonellen-Septikämie	• Invasives Zervix-Karzinom
• Candidose von Ösophagus, Trachea oder Lunge	• HIV-Enzephalopathie	• HIV-assoziiertes Wasting-Syndrom	• Kaposi-Sarkom
• Extrapulmonale Kryptokokkose	• Herpes-Simplex-Bronchitis /-Pneumonitis /-Ösophagitis oder chron. Ulzera	• Extrapulmonale / disseminierte Tuberkulose	• Primär zerebrales Lymphom
• Extrapulmonale/disseminierte Kokzidiomykose	• CMV-Retinitis oder Befall eines anderen Organs aus Leber, Milz, Lymphknoten	• Atypische Mykobakteriose: Extrapulmonal/disseminiert mit M. avium complex, M. kansasii oder andere/nicht identifizierten Spezies	• Burkitt-Lymphom
• Extrapulmonale/disseminierte Histoplasmose	• Progressive Multifokale Leukenzephalopathie (PML) durch JCV-Infektion		• Immunoblastisches Lymphom

## 2.4 Therapiestrategien

Im Jahr 1987 wurde mit Zidovudin (AZT) das erste antiretroviral wirksame Medikament eingeführt (FISCHL et al., 1990), welches hinsichtlich der erhofften Effektivität hinter den Erwartungen zurückblieb. In klinischen Studien konnte dann im Verlauf circa 10 Jahre später gezeigt werden, dass eine Kombination von Nukleosidanaloga effektiver als eine Monotherapie ist (HAMMER et al., 1996). Zur gleichen Zeit wurden die ersten Protease-Inhibitoren, wenig später die nicht-nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren zugelassen. Die dann sog. hochaktive antiretrovirale Therapie (HAART) führte zu einem Rückgang der AIDS-Inzidenz (MOCROFT et al., 2000) trotz steigender Zahl unerwünschter Arzneimittelnebenwirkungen. Nachfolgend wurde dann 2007 mit den Integrase-Hemmern eine weitere Substanzklasse eingeführt, deren Kombination mit anderen Wirkstoffklassen zum Begriff der antiretroviralen Therapie (ART) führte. Hierunter stieg die Effektivität der Therapie bei gleichzeitiger abnehmender Inzidenz von Therapie-Nebenwirkungen. Heutzutage wird die ART oft als sogenanntes Single-

Tablet-Regime eingesetzt in Form einer einzelnen Tablette, die zwei oder drei antiretrovirale Wirkstoffe beinhaltet.

Mit Erscheinen der sog. START-Studie erfolge ein Paradigmenwechsel in der HIV-Therapie. Basierend auf dieser Studie wird seitdem die Einleitung einer ART bereits bei Diagnosestellung bzw. frühzeitig nach Diagnosestellung unabhängig von der CD4-Zellzahl empfohlen (LUNDGREN et al., 2015). Hierbei führt eine zeitnah eingeleitete ART zu einer deutlichen Abmilderung der Symptomatik sowie einer zeitnahen Reduktion der Viruslast, was gleichsam eine geringere Transmissionsgefahr bedeutet und zu einer Abnahme HIV-assoziiertes Mortalität und Morbidität führt.

Zur antiretroviralen Therapie stehen folgende Substanzklassen zur Verfügung (HOFFMANN, ROCKSTROH, 2020):

1. Nukleosidische bzw. nukleotidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI)
2. Nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI)
3. Protease-Inhibitoren (PI)
4. Integrase-Inhibitoren (INSTI)
5. Entry-Inhibitoren

Die moderne ART setzt sich gemäß den aktuellen Deutsch-Österreichischen Leitlinien aus zwei oder drei Substanzen zusammen. Hierbei gehören zwei Substanzen der Gruppe der nukleosidischen bzw. nukleotidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren an. Dieses sogenannte „backbone“ wird mit einer Substanz aus den Klassen der Protease-Inhibitoren, Integrase-Inhibitoren oder Nichtnukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren kombiniert. (AIDS-GESELLSCHAFT, 2020). Somit sind die Angriffspunkte der oben genannten Substanzklassen die Virusinvasion in die Zelle sowie die Hemmung der drei HIV-spezifischen Enzyme Integrase, Protease und Reverse-Transkriptase. Auch Depotpräparate, sog. long-acting drugs sind mittlerweile zugelassen. (D'AMICO, MARGOLIS, 2020).

Die moderne antiretrovirale Therapie ermöglicht eine suffiziente Unterdrückung der Virusreplikation (unterhalb der Nachweisgrenze) und eine Normalisierung der CD4-Zellzahl im Plasma, sodass sich die Lebenserwartung HIV-positiver Menschen in den vergangenen Jahren an die Lebenserwartung der HIV-negativen Bevölkerung nahezu angeglichen hat (SMITH et al., 2014).

### **2.5 HIV-Invasion und -Progression im zentralen Nervensystem**

Mikrogliazellen des zentralen Nervensystems (ZNS) sind im ZNS befindliche Gewebsmakrophagen, welche ebenso Ziel des HI-Virus sind. Als Korezeptoren fungieren hierbei CCR5 und CXCR4 als primäre Angriffspunkte des HI-Virus (YI et al., 1999). HIV-infizierte Makrophagen

gelangen früh nach der Primärinfektion über die Blut-Hirn-Schranke in das ZNS (vgl. Abbildung 2) (AN et al., 1999; RAO et al., 2014) und stellen somit ein Reservoir im ZNS für HI-Viren dar. Diese HIV-infizierten Makrophagen sind u.a. einer der Gründe für die bisher unmögliche Eradikation des Virus in vivo (ORENSTEIN et al., 1988; WALLET et al., 2019).

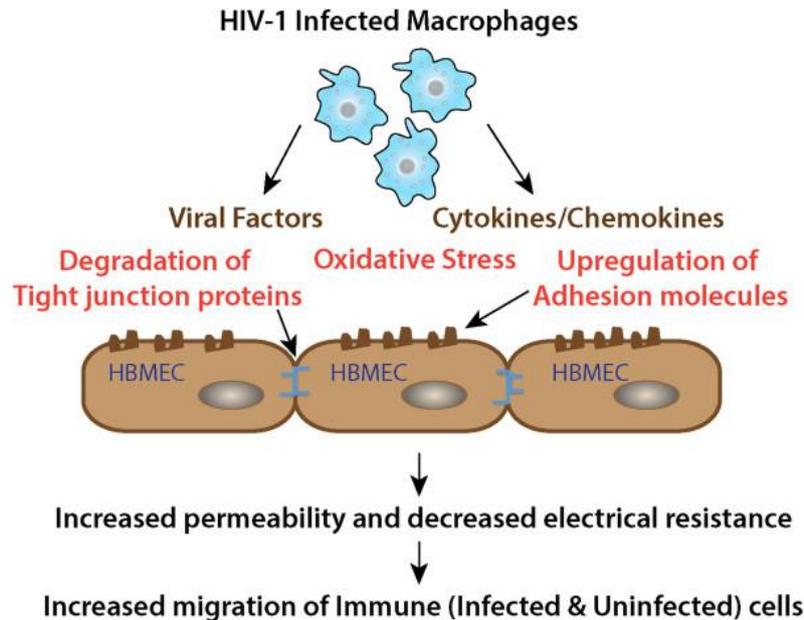


Abbildung 2 - Invasion der Blut-Hirn-Schranke mit HIV-infizierten Makrophagen, HBMEC: human brain microvascular endothelial cells (RAO et al., 2014)

Nach der Infektion kommt es durch HIV zur Freisetzung neurotoxischer Proteine (z.B. gp120). Diese und proinflammatorische Zytokine (z.B. TNF- $\alpha$ , IL-6) stören die neuronale und astrozytäre Integrität und Funktion (RAO et al., 2014), was somit zu einer indirekten Neuronenschädigung durch HIV führt. So konnte beispielsweise gezeigt werden, dass gp120 über einen NMDAR-vermittelten starken Calcium-Einstrom neurotoxisch wirkt (LANNUZEL et al., 1995). Das virale TAT-Protein kann den Dopamin-Transporter schädigen, was in dopaminergen Hirnregionen von Patienten mit schwerem HAND gezeigt werden konnte (CHANG et al., 2008). Trotz suffizienter Virussuppression in der Peripherie (im Blut) kommt es weiterhin zur Neuroinflammation im ZNS, was in bisherigen Studien mit reduzierter Neurokognition bei HIV-positiven Erwachsenen, vor allem im Bereich der Exekutivfunktionen, einhergeht (GARVEY et al., 2014). In Autopsiestudien konnte korrespondierend histopathologisch der Verlust von Neuronen sowie eine diffuse Astrozytose und Astrogliose festgestellt werden (KURE et al., 1991). Ferner wurde bei Patienten mit HIV-assoziiertes Demenz eine Infektion von Astrozyten durch HIV nachgewiesen (CHURCHILL et al., 2009).

Eine Möglichkeit, die Störung des ZNS bei HIV-positiven Menschen im klinischen Bereich exakt und effizient zu messen, wurde im Rahmen der HAND-Diagnostik bisher nicht etabliert. Periphere Marker wie die Plasma-Viruslast und CD4 Zellzahl eignen sich als Surrogatmarker für das Maß einer ZNS-Schädigung nicht. Die Messung der Viruslast im CSF ist hierbei nur ein vager Indikator für die HIV-Progression im ZNS (CHILDS et al., 1999; ROBERTSON et al., 1998). Im Rahmen der Alzheimer-Diagnostik spielt hingegen die Messung der Tau-Protein-Konzentration im Liquor eine entscheidende Rolle, wobei eine normale Gesamt-Tau-Konzentration gegen eine Alzheimer-Erkrankung spricht. Eine übermäßige und abnorme Phosphorylierung der Tau-Proteine korreliert dabei mit dem Schweregrad einer Neurodegeneration (AUGUSTINACK et al., 2002). Es konnte gezeigt werden, dass die Ausprägung von HAND mit der Konzentration von Tau-Protein im Liquor korreliert (STEINBRINK et al., 2013). Beim Untergang von Neuronen werden auch Neurofilamente freigesetzt. Eines dieser Proteine, das Neurofilament light chain protein konnte in einer Studie von Abdulle et al. bei Patienten mit HIV-assoziierten Demenz in erhöhter Konzentration im Liquor nachgewiesen werden und stellt damit ein Surrogatmarker für die ZNS-Schädigung dar (ABDULLE et al., 2007). Insgesamt jedoch sind beide Biomarker nicht spezifisch, so wird z.B. auch das Neurofilament light chain protein als Marker für die Krankheitsaktivität der Multiplen Sklerosen genutzt (VARHAUG et al., 2019). Jedoch lässt es sich hochsensitiv im peripheren Blut messen (BENKERT et al., 2022).

### **2.6 HIV-assoziierte neurokognitive Defizite (HAND)**

Bereits kurze Zeit nach der Identifikation von HIV fielen HIV-positive Erwachsene mit enzephalopathischen Symptomen in Form von kognitiven und motorischen Defiziten sowie Verhaltensauffälligkeiten auf (SNIDER et al., 1983). Ging man anfänglich von opportunistischen Infektionen des ZNS aus, konnte im Verlauf HIV selbst als Ursache identifiziert und in Hirnbiopsien nachgewiesen werden (SHAW et al., 1985). Die neurologische Manifestation einer HIV-Infektion gleicht hierbei einer fortschreitenden Demenz, welche als „AIDS-Dementia-Complex“ bezeichnet wurde. Histopathologische Untersuchungen zeigten subkortikale Schädigungsmuster, die sich vor allem im Thalamus, den Basalganglien, im Hirnstamm, aber auch im Rückenmark manifestierten (NAVIA et al., 1986). Somit lässt sich die HIV-assoziierte Demenz den subkortikalen Demenzformen zuordnen. Sie zeichnet sich vor allem durch verlangsamte Denkprozesse, verlangsamte Bewegungsabläufe, Gedächtnisstörungen und depressive Symptome aus (CUMMINGS, BENSON, 1984). Im Gegensatz zu kortikalen Demenzformen wie beispielsweise Morbus Alzheimer zeigen Betroffene hierbei weniger starke Einschränkungen im Gedächtnis und Sprachvermögen. Mit Etablierung der HAART (in den 90er Jahren) sank die Inzidenz der HIV-assoziierten Demenz (BRODT et al., 1997; DORE et al., 2003), wohingegen trotz wirksamer ART die Inzidenz milder neurokognitiver Störungen zunahm, die

vermutlich zuvor im Schatten der schweren HIV-assoziierten Demenzen unterdiagnostiziert worden waren (EGGERS et al., 2017; HEATON et al., 2010b). Heute werden drei Ausprägungen neurokognitiver Störungen unterschieden: asymptomatisches neuropsychologisches Defizit (ANPD, asymptomatic neurocognitive impairment ANI), mildes neurokognitives Defizit (MNCD, mild neurocognitive disorder MND) mit vorwiegend Konzentrationsstörungen oder Merkfähigkeitsproblemen und die HIV-assoziierte Demenz (HAD, HIV-associated dementia). Sie alle werden unter dem Oberbegriff der „HIV-assoziierten neurokognitiven Defizite“ (HAND) subsumiert und seit einem Experten-Treffen in der Gemeinde Frascati (Italien) mittels der sog. Frascati-Kriterien erhoben (ANTINORI et al., 2007). Zur Diagnosestellung werden nach Ausschluss anderer Ursachen für neurokognitive Einschränkungen (ZNS-Infektionen, Tumore etc.) die Einschränkungen in Aktivitäten des täglichen Lebens (ATL) und neuropsychologische Testverfahren herangezogen. Während bei ANPD (ANI) die Patienten keine Alltagsbeeinträchtigung aufweisen, sind diese bei MNCD subjektiv vorhanden und fremdbestätigt. Geeignete neuropsychologische Testverfahren, die unter anderem oben genannte Merkmale wie Aufmerksamkeit, Gedächtnis, Exekutivfunktionen u.a. überprüfen, sind zum Beispiel der Trail-Making-Test, der Grooved-Pegboard-Test, und der Test „Verbale Flüssigkeit“ (ARENDDT, 2020). Liegt das Testergebnis in mindestens 2 von 5 Tests (nach mehreren Wochen reproduzierbar) mehr als mindestens eine Standardabweichung unter dem Referenzwert, kann eine Eingruppierung erfolgen (HAHN, MASCHKE, 2020). Eine Übersicht zeigt Tabelle 3.

Tabelle 3 - Diagnostische Kriterien der HAND-Subklassen anhand neuropsychologischer Testergebnisse und klinischer Präsentation (HAHN, MASCHKE, 2020)

	<b>Standardabweichung in <math>\geq 2</math> verschiedenen neuropsychologischen Tests</b>	<b>Einschränkung in ATLs</b>
<b>ANPD</b>	$\geq 1$	Nein
<b>MNCD</b>	$\geq 1$	Leicht Dauer > 1 Monat
<b>HAD</b>	$\geq 2$	Ja, schwer

Von HAND betroffene Patienten können substantiell in Dingen wie Medikamenteneinnahme (HINKIN et al., 2004), Bankgeschäften und Haushaltsführung (WOODS et al., 2017) oder Fahrzeugführung (MARCOTTE et al., 2004) eingeschränkt sein.

Auch andere Faktoren spielen bei der Entwicklung von HAND wahrscheinlich eine entscheidende Rolle. Bedingt durch die Tatsache, dass Menschen mit HIV eine annähernd gleiche Lebenserwartung unter ART erreichen, nehmen kardiovaskuläre Erkrankungen bei HIV-

positiven Erwachsenen zu. Belegt ist, dass sowohl die HIV-Infektion selbst als auch die anti-retrovirale Therapie das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen wie beispielsweise Herzinfarkt und Schlaganfall erhöhen (MULLER, GIMENO, 2019). Kardiovaskuläre Risikofaktoren wiederum erhöhen das Risiko, neurokognitive Defizite zu entwickeln (BECKER et al., 2009; WRIGHT et al., 2010), so dass diese wahrscheinlich mitursächlich für die Entwicklung von HAND bei HIV-positiven Erwachsenen ist.

### **2.7 Ziele der Arbeit / Fragestellungen**

Ogleich die Anzahl der bei PubMed gelisteten Veröffentlichungen zu dem Thema HAND innerhalb von 10 Jahren von 6 auf 22 (2020) angestiegen ist, wird HAND im klinischen Alltag weiterhin unterdiagnostiziert und die weltweite Prävalenz mit circa 43 % (WANG et al., 2020) ist nur ein grober Schätzwert. Dies unterstreicht die diagnostische und therapeutische Wichtigkeit dieser HIV-assoziierten Komorbidität, lässt aber keine Rückschlüsse auf Prävalenz und klinische Relevanz innerhalb von Deutschland zu, da hierfür bisher keine validen Daten vorliegen. Die CRANIUM-Studie zur Prävalenz neurokognitiver Einschränkungen HIV-positiver Erwachsener beziffert diese auf mehr als 40% in Westeuropa (ROBERTSON et al., 2014).

Nach wie vor gibt es kein international einheitliches und etabliertes Testverfahren, welches suffizient und im klinischen Alltag effizient HAND diagnostiziert. Zwar wurden einige Screening-Tools entwickelt (BROUILLETTE et al., 2015; CYSIQUE et al., 2010; OVERTON et al., 2011), doch viele Testbatterien, welche auch in neurologischen Leitlinien empfohlen werden, sind sehr zeitintensiv und komplex und somit im klinischen Alltag wenig praktikabel. So müssen anhand dieser mindestens zwei neurokognitive Leistungen unterschiedlicher Domänen überprüft werden (HAHN, MASCHKE, 2020), wobei diese von unterschiedlichen Testbatterien abgedeckt werden. Der Mini-Mental-Status-Test oder die International HIV Dementia Scale beispielsweise eignen sich aufgrund geringerer Spezifität und Sensitivität ebenfalls wenig für die Diagnose von HAND (KAMI-ONAGA et al., 2018).

Die im Bereich der Alzheimer-Demenz-Diagnostik eingesetzte CERAD-PLUS-Testbatterie deckt mit ihrem Testsortiment breit die bei HAND zu testenden Kategorien ab, sodass diese im Rahmen der hier vorliegenden Studie verwendet wurde. Die Kernfrage ist, ob HIV-positive Patienten (Kohorte aus dem südwestdeutschen Raum) kognitive Defizite aufweisen und welchen Stellenwert asymptotische oder milde Formen von HAND im alltäglichen klinischen Einsatz haben. Als Vergleich dient hierbei eine HIV-negative, gesunde Kontrollkohorte. Zudem sollen HIV-spezifische Parameter wie u.a. Dauer der HIV-Infektion, CD4-Status und Liquorgängigkeit der ART als Einflussfaktoren geprüft werden. Zusätzlich werden neurokognitiv

beeinflussende Faktoren wie Depression oder Fatigue mittels objektiver Testverfahren miterfasst.

Mit der Messung des dritten Ventrikels und der Reservekapazität soll überprüft werden, ob die Vorteile der Sonografie (nichtinvasiv, kostengünstig, ubiquitär verfügbar) für eine frühzeitige Detektion von Markern einer möglichen neurokognitiven Einschränkung, gerade im Bereich von asymptomatischer HAND (ANPD) genutzt werden können. Hintergrund hierbei ist, dass frühere Arbeiten zeigen konnten, dass sich die Weite des dritten Ventrikels als effizienter Marker für eine Hirnatrophie und neurokognitive Leistungsminderung im Rahmen anderer neurologischer Erkrankungen wie beispielsweise M. Parkinson und M. Alzheimer eignet (BEHNKE et al., 2019; MULLER et al., 2013a; SLANSKY et al., 1995; WOLLENWEBER et al., 2011). Zudem konnte eine Korrelation zwischen cerebrovaskulärer Reservekapazität und neurokognitiver Leistung bei neurodegenerativen Erkrankungen festgestellt werden (URBANOVA et al., 2018).

Korrespondierend soll der Nutzen der cerebralen Magnetresonanztomographie (incl. DTI -Sequenzen) hinsichtlich bildmorphologischer Korrelate für die neurokognitive Leistungsfähigkeit evaluiert werden. HIV-Patienten mit neurokognitiven Defiziten zeigten u.a. in früheren Studien eine Volumenreduktion der grauen Substanz (BONNET et al., 2013).

### 3 Material und Methoden

#### 3.1 Ethikvotum und Probandenauswahl

In der vorliegenden monozentrischen kontrollierten Querschnittsstudie (Ethikvotum 205/17 der Ethikkommission der Ärztekammer des Saarlandes) wurden eine HIV-positive Patientengruppe (HIV-Kohorte) und eine HIV-negative Kontrollgruppe (Kontroll-Kohorte) von Juni 2018 bis März 2020 prospektiv untersucht. HIV-positive Probanden wurden zum einen aus der HIV-Ambulanz der Klinik für Inneren Medizin 1 – Onkologie, Hämatologie, Klinische Immunologie und Rheumatologie des Universitätsklinikums des Saarlandes, zum anderen aus zwei HIV-Schwerpunktpraxen aus Saarbrücken (Frau Béatrice Gospodinov und Herrn Christian Lahr) sowie der AIDS-Hilfe Saar e.V. rekrutiert. Die Einladung zur Studienteilnahme erfolgte durch persönliche Ansprache, Plakate und Flyer. Die Kontrollgruppe bestand zum einen aus Mitarbeitern und Studenten des Universitätsklinikums des Saarlandes und des Klinikums Saarbrücken gGmbH, welche ebenfalls mittels direkter Ansprache rekrutiert wurden. Die restlichen Teilnehmer folgten einem Aufruf in sozialen Medien (Facebook). In die Patientengruppe wurden insgesamt 52 HIV-positive Probanden im Alter von 24 bis 78 Jahren eingeschlossen (45 Männer, 7 Frauen). Aufgrund der SARS-CoV-2-Pandemie und den damit einhergegangenen Einschränkungen im Betrieb des Universitätsklinikums des Saarlandes wurden in die Kontrollgruppe nur 28 HIV-negative Probanden im Alter von 22 bis 79 Jahren eingeschlossen (davon 23 männlich und 5 weiblich). Als Ausschlusskriterien galten Minderjährigkeit, Schwangerschaft und das Vorliegen nachfolgender vorbekannter ZNS-Erkrankungen:

- Apoplex in der Vergangenheit
- Opportunistische Infektionen des ZNS
- Demenz

Die Kontrollgruppe wurde bzgl. der drei Faktoren Alter, Geschlecht und Ausbildungsjahren mit der HIV-Kohorte gematcht, um eine Vergleichbarkeit zu gewährleisten.

Vor Beginn der Untersuchungen wurden die Probanden über den Sinn, den Zweck und die Durchführung / den Ablauf der Studie aufgeklärt und das schriftliche Einverständnis eingeholt. Die Datensammlung erfolgte in anonymisierter, pseudonymisierter Form nach der in Deutschland geltenden Datenschutzgrundverordnung.

Die neuropsychologischen Tests, die klinischen Untersuchungen und die Anamneseerhebung wurden stets vom gleichen Untersucher durchgeführt, um eine Interrater-Variabilität auszuschließen. Für die sonografischen Untersuchungen wurden drei erfahrene und für die neuropsychologischen Tests verblindete Mitarbeiterinnen der Klinik für Neurologie des Universitätsklinikums des Saarlandes eingesetzt. Die MRT-Aufnahmen aller Probanden wurden in

verblindeter Form von einem Facharzt für Neuroradiologie mit mehr als zehn Jahren Berufserfahrung ausgewertet.

### 3.2 Untersuchungsbedingungen

Alle Probanden wurden aus logistischen Gründen an zwei Untersuchungsterminen vorstellig. Beide Untersuchungstermine fanden in der Klinik für Neurologie des Universitätsklinikum des Saarlandes statt. Bei dem ersten Termin erfolgten die Aufklärung des Probanden, das Ausfüllen der Fragebögen, die Durchführung der CERAD-Testbatterie, die klinische neurologische Untersuchung, die Durchführung des Nine-Hole-Peg-Test, die transkranielle und extrakranielle Duplexsonographie, die transkranielle Sonographie des dritten Ventrikels und der Drogenschnelltest. Bei dem zweiten nachfolgenden Termin erfolgte eine Magnetresonanztomographie des Schädels.

### 3.3 Allgemeine Probandendaten

Initial wurden neben den persönlichen Daten auch Ausschlusskriterien, Vorerkrankungen, Medikation, sexuelle Orientierung, Nikotin- und Drogenkonsum, Schulabschluss, Berufsausbildung, aktueller Beruf, Migräne und Kontraindikationen für die MRT-Untersuchung sowie subjektiv empfundene Konzentrationsfähigkeit und Merkfähigkeit abgefragt und statistisch erfasst. Zur Berechnung der Ausbildungsjahre wurde die Summe aus Schuljahren (z.B. Abitur nach 13 Jahren) und höchstwertiger beruflicher Ausbildung bzw. Studium (Studium > Ausbildung) gebildet.

### 3.4 HIV-spezifische Laborparameter, CPE-Score und CVRF

Bei den Probanden der HIV-Kohorte wurden folgende Laborparameter zum Zeitpunkt der Studienteilnahme (= erster Untersuchungstermin) erfasst / bestimmt: CD4-positive T-Helferzellen [ $\mu$ l], HIV-Viruslast [Kopien/ml], HDL [mg/dl], LDL [mg/dl], Triglyzeride [mg/dl], C-reaktives Protein [mg/l]. Der sog. CD4-Nadir (niedrigster jemals gemessener Wert CD4-positiver T-Helferzellen) wurde retrospektiv aus den elektronischen Laborbefunden ermittelt (sofern vorhanden). Die HIV-Viruslast wurde mittels Reverser-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion (RT-PCR) bestimmt.

Zur Bestimmung des Lipidstatus wurden bei HIV-positiven Probanden Triglyzeride [mg/dl], Cholesterin [mg/dl], LDL-Cholesterin [mg/dl] und HDL-Cholesterin [mg/dl] bestimmt. Die Referenzbereiche orientieren sich hierbei an den aktuellen ESC-Guidelines (MACH et al., 2020).

Die Liquorgängigkeit der antiretroviralen Substanzen unterscheidet sich. Als Maß hierfür wurde der *central nervous system penetration effectiveness score* (CPE-Score) von Scott

Letendre erfasst (LETENDRE et al., 2008; LETENDRE et al., 2010), wobei eine Summe der einzelnen CPE-Scorepunkte von mindestens sieben für eine gute Liquorgängigkeit spricht. Tabelle 4 zeigt die einzelnen antiretroviralen Substanzen und den jeweiligen CPE-Score (LANMAN et al., 2021; SANTOS et al., 2019).

Tabelle 4 - Antiretrovirale Substanzen und CPE-Score, modifiziert nach (LANMAN et al., 2019; SANTOS et al., 2019)

	CPE-Score			
	4	3	2	1
<b>NRTIs</b>	Zidovudin (ZDV)	Abacavir (ABC) Emtricitabin (FTC)	Didanosin (ddl) Lamivudin (3TC) Stavudin (d4T)	Tenofovir (TAF/TDF)
<b>NNRTIs</b>	Nevirapin (NVP)	Delavirdin (DLV) Efavirenz (EFV)	Etravirin (ETR) Ralpivirin (RPV)	
<b>Pis</b>		Darunavir (DRV) Indinavir (IDV) Lopinavir (LPV)	Atazanavir (ATV) Fosamprenavir (FOS)	Nelfinavir (NFV) Ritonavir (RTV) Saquinavir (SQV) Tipranavir (TPV)
<b>CCR5- und Fusionshemmer</b>		Maraviroc (MVC)		Enfuvirtide (T-20)
<b>Integrase-Inhibitoren</b>	Dolutegravir (DTG)	Raltegravir (RAL)	Elvitegravir (EVG)	

### 3.5 Allgemeine neurologische Patientenuntersuchung

Zur Ermittlung potenzieller neurologischer Defizite wurden die Probanden klinisch neurologisch untersucht. Es wurden Ethnie und Händigkeit erfasst sowie Vigilanz, Orientierung, Hirnnervenstatus, Sprach- und Sprechvermögen, Kraft- und Sensibilitätsprüfung, Muskeleigenreflexe und pathologische Reflexe erhoben. Im Anschluss wurde die Koordination durch den Romberg-Stehversuch, den Knie-Hacke-Versuch, den Finger-Nase-Versuch und den Seiltänzer-Versuch getestet.

### 3.6 Drogen-Screening

Um auszuschließen, dass die kognitive Leistung der Probanden durch einen etwaigen Drogenkonsum beeinflusst wird, wurde zuvor mit Einverständnis der Probanden der Drogenschnelltest „SureStep“ aus dem Urin (Firma Innovacon Inc.) durchgeführt. Dieser testet auf folgende Substanzen: Amphetamine, Barbiturate, Benzodiazepine, Kokain, Ecstasy, Cannabis, Trizyklische Antidepressiva, Methadon, Methamphetamin und Morphin.

### **3.7 Spezifische Fragebögen**

Im Rahmen der Studie wurden standardisierte, objektivierbare Fragebögen verwendet, um Depression, den subjektiv empfundenen Gesundheitszustand sowie die Lebensqualität und mögliche Fatigue vorab zu erfassen. Bei der Bearbeitung der Fragebögen gab es keine Zeitvorgaben.

#### **3.7.1 Becks-Depressions-Inventar II (BDI-II)**

Der Beck-Depressions-Inventar (BDI) wurde 1961 von Aaron T. Beck entwickelt und ist international als psychologisches Testverfahren zur Detektion von Symptomen und Schweregrad-Beurteilung einer Depression etabliert (BECK et al., 1961). Der BDI wurde 1978 (BDI-IA) und 1996 (BDI-II) weiterentwickelt. Der BDI-II enthält 21 Fragen, wobei jeweils nur eine von vier Antwortmöglichkeiten pro Frage anzukreuzen ist. Die Antworten werden jeweils mit Punkten von 0 bis 3 bewertet. Am Ende wird die Summe der Punkte gebildet. Die Probanden beantworteten die Fragen anhand ihres Befindens innerhalb der zuvor vergangenen zwei Wochen. Die Grenzwerte des BDI-II erlauben die Graduierung einer Depression: 0-12 keine Depression bzw. klinisch unauffällig, 13-19 leichtes depressives Syndrom, 20-28 mittelgradiges depressives Syndrom, >29 schweres depressives Syndrom (DGPPN, AWMF, 2015).

#### **3.7.2 Fatigue Severity Scale (FSS)**

Der 1989 von Lauren B. Krupp entwickelte Fatigue-Severity-Scale-Fragebogen war ursprünglich Bestandteil der Diagnostik bei Multipler Sklerose oder systemischem Lupus erythematosus (KRUPP et al., 1989). Mittels Beantwortung von neun Fragen kann die Wahrscheinlichkeit des Vorliegens einer Fatigue, dem „Zustand erheblicher anhaltender Schwäche und schneller Erschöpfbarkeit, mit eingeschränkter Fähigkeit zu körperlicher und geistiger Arbeit und somit der Erwerbsfähigkeit“ (PSYCHREMBEL, 2016), abgeschätzt werden. Dabei sind die Fragen von 1 (trifft nicht zu) bis 7 (trifft voll zu) skaliert. Aus der Summe der erreichten Punkte wird der Mittelwert bestimmt. Liegt dieser über 4, deutet dies auf das Vorliegen einer Fatigue hin.

#### **3.7.3 Short-Form-36 (SF36)**

Der Short-Form-36- Fragebogen dient zur Messung der subjektiv empfundenen, auf die Gesundheit bezogenen Lebensqualität und wurde aus dem SF-20 der Medical Outcome Study entwickelt (TARLOV et al., 1989). Der Fragebogen besteht aus acht zu bewertenden Domänen, welche sich aus insgesamt 36 Items zusammensetzen, deren Bearbeitung circa zehn Minuten beansprucht. Bewertet werden neun unterschiedliche Domänen: körperliche Funktionsfähigkeit (KÖFU), körperliche Rollenfunktion (KÖRO), körperliche Schmerzen (SCHM),

soziale Funktionsfähigkeit (SOFU), psychisches Wohlbefinden (PSYC), emotionale Rollenfunktion (EMRO), Vitalität (VITA) und allgemeine Gesundheitswahrnehmung (AGES). Eines der Items fragt die subjektiv empfundene Entwicklung des Gesundheitszustandes innerhalb des letzten Jahres ab und wird als „Veränderung des Gesundheitszustandes im Vergleich zum vergangenen Jahr“ (VG) bezeichnet. Die Domänen werden mit Punkteskalen von 0 bis 100 bewertet. Mittels des SF-36 wurde in der vorliegenden Arbeit der individuelle und selbst empfundene Gesundheitszustand sowie die krankheitsbedingte Belastung gemessen (Version 1.3 des SF-36). Tabelle 5 zeigt die Bedeutung der einzelnen Domänen.

Tabelle 5 - Interpretation der Punktevergabe innerhalb der Domänen des SF-36; modifiziert und übersetzt nach (WARE, SHERBOURNE, 1992)

Domäne	Bedeutung der Punktzahl	
	Niedrig	Hoch
<b>körperliche Funktionsfähigkeit (KOFU)</b>	Aus gesundheitlichen Gründen sind alle körperlichen Aktivitäten, einschließlich Baden oder Anziehen, stark eingeschränkt	Geht aller Art und Intensität körperlicher Aktivität nach, ohne potentielle gesundheitliche Einschränkungen
<b>körperliche Rollenfunktion (KÖRO)</b>	Hat aufgrund körperlicher Einschränkungen Probleme auf der Arbeit oder bei alltäglichen Aktivitäten	Hat keine Probleme auf der Arbeit oder bei alltäglichen Aktivitäten, die auf körperliche Einschränkungen zurück zu führen sein könnten
<b>körperliche Schmerzen (SCHM)</b>	Hat sehr starke und extrem einschränkende Schmerzen	Hat keine Schmerzen und keine Einschränkungen aufgrund von Schmerzen
<b>Soziale Funktionsfähigkeit (SOFU)</b>	Hat Extreme und häufige Beeinträchtigung normaler sozialer Aktivitäten aufgrund körperlicher oder emotionaler Probleme	Führt normale soziale Aktivitäten ohne Störung aufgrund physischer oder emotionaler Probleme durch
<b>Psychisches Wohlbefinden (PSYC)</b>	Fühlt sich die meiste Zeit nervös und depressiv	Fühlt sich die meiste Zeit friedlich, glücklich und ausgeglichen
<b>Emotionale Rollenfunktion (EMRO)</b>	Hat Probleme bei der Arbeit oder bei täglichen Aktivitäten aufgrund emotionaler Probleme	Hat keine Probleme bei der Arbeit oder bei täglichen Aktivitäten aufgrund emotionaler Probleme
<b>Vitalität (VITA)</b>	Fühlt sich die meiste Zeit müde und erschöpft	Fühlt sich die meiste Zeit voller Elan und Energie
<b>Allgemeine Gesundheitswahrnehmung (AGES)</b>	Bewertet die persönliche Gesundheit als schlecht und glaubt, dass es wahrscheinlich schlimmer wird	Bewertet die eigene Gesundheit als ausgezeichnet
<b>Veränderung des Gesundheitszustandes (VG)</b>	Glaubt, dass Gesundheitszustand deutlich besser ist als im vergangenen Jahr	Glaubt, dass Gesundheitszustand nun deutlich schlechter ist, als im vergangenen Jahr

### 3.8 Testung der neurokognitiven Leistung

#### 3.8.1 CERAD-Plus-Testbatterie

Die CERAD-(„consortium to establish a registry for Alzheimer’s disease“)-Plus-Testbatterie findet als umfangreiches Messinstrument in der Neuropsychologie Anwendung zur Demenzdiagnostik. Der Test CERAD wurde 1987 vom National Institute On Aging (NIA, Maryland)

entwickelt (MORRIS et al., 1988). Die deutschsprachige Version des CERAD-Plus, der neben der CERAD-Testbatterie noch den Trail-Making-Test A und B sowie den Test „Phonematische Flüssigkeit“ enthält, wurde dann im Verlauf von der Memory Clinic Basel entwickelt. Hierbei bietet der CERAD-Plus den Vorteil, Hinweise auch auf weitere, v.a. subkortikale Ursachen einer neurokognitiven Einschränkung abseits der Alzheimer-Demenz geben zu können (SCHMID et al., 2014). Dabei schafft es die Testbatterie im Gegensatz zu diversen Bedside-Tests, auch milde neurokognitive Defizite zu erfassen. Die Testbatterie überprüft dafür die Exekutivfunktionen, die Sprache/Kommunikation, das Gedächtnis bzw. die Lernfähigkeit, die Konzentration, die Aufmerksamkeit sowie die kognitive Verarbeitungsgeschwindigkeit. Sie setzt sich aus insgesamt zehn Aufgaben bzw. Kategorien zusammen, die jeweils unterschiedliche kognitive Parameter erfassen:

### 1. Verbale Flüssigkeit

Der Proband musste innerhalb einer Minute eine maximale Anzahl von verschiedenen Tieren aufzählen. Mehrfachnennungen, auch durch Wortabwandlung, wurden nicht gezählt. Die Anzahl genannter Tiere ergab die Punktzahl in dieser Kategorie.

Getestete Domäne: verbale Produktionsfähigkeit, das semantische Gedächtnis und die kognitive Flexibilität

### 2. Boston Naming Test

Dem Probanden wurden 15 verschiedene, schematisch gezeichnete Bilder (bspw. Haus, Baum, Mundharmonika, etc.) vorgelegt, die dieser korrekt benennen musste. Die Punktzahl entspricht der Anzahl der korrekt benannten Bilder.

Getestete Domäne: Sprache (Gnosis, Semantik)

### 3. Mini-Mental-Status-Test

Hierbei handelt es sich um einen über 30 Fragen/Aufgaben umfassenden Schnelltest, der sich in der Alzheimerdiagnostik etabliert hat. Diverse neurokognitive Funktionen wie Orientierung, Konzentrationsfähigkeit, Merkfähigkeit, Sprache und konstruktive Praxis wurden hierbei getestet. Letzteres überprüft die visuokonstruktiven Fähigkeiten durch selbstständiges Abmalen einer geometrischen Figur.

### 4. Wortliste Lernen

In drei aufeinander folgenden Durchgängen musste der Proband 10 verschiedene Wörter, die ihm präsentiert wurden, laut vorlesen und sich merken. Die Wörter

unterschieden sich pro Durchgang nur in der Reihenfolge. Nach jedem Durchgang musste der Proband innerhalb von 90 Sekunden die Wörter wiederholen, die er sich zuvor gemerkt hatte. Intrusionen wurden separat notiert.

Getestete Domänen: Episodisches Gedächtnis (Enkodierung).

### 5. Figuren abzeichnen

Der Proband musste 4 verschiedene geometrische Figuren unterschiedlichen Schweregrades abzeichnen: Kreis, Raute, zwei sich überlappende Rechtecke, dreidimensionaler Würfel. Anschließend wurde die Qualität der Zeichnungen anhand vorgegebener Kriterien bewertet.

Getestet Domäne: visuokonstruktive Fähigkeiten.

### 6. Wortliste abrufen

Innerhalb von 90 Sekunden musste der Proband erneut möglichst viele der Wörter aufsagen, die er im Test „Wortliste lernen“ zuvor gelernt hatte.

Getestete Domäne: Episodisches Gedächtnis (Abruf).

### 7. Wortliste Wiedererkennen

Dem Probanden wurden 20 verschiedene Wörter präsentiert. 10 Wörter dieser Liste entsprachen den Wörtern des Tests „Wortliste lernen“. Der Proband musste nun dem Testleiter sagen, welches Wort in der zuvor gelernten Liste enthalten war und welches nicht. Der Testleiter vermerkte, ob der Proband das Wort korrekt als gelerntes Wort oder als nicht der Liste zugehörig erkannt hatte. Hierbei erhielt der Proband je einen Punkt für ein richtig positives und ein richtig negativ erkanntes Wort.

Getestet Domäne: episodische Gedächtnis, im Besonderen jedoch die Unterscheidung zwischen Speicher- oder Abrufdefizit.

### 8. Figuren abrufen

Der Proband wurde aufgefordert, die vier zuvor gezeichneten Figuren aus dem Gedächtnis zu zeichnen. Dabei durfte auch die Figur aus dem MMS-Test gezeichnet werden. Hierbei handelte es sich um zwei überlappende Fünfecke, deren gemeinsame Innenfläche ein Rechteck ergeben musste. Erneut wurde die Qualität der Zeichnungen anhand der gleichen Kriterien wie im Test „Figuren abzeichnen“ bewertet.

Getestete Domäne: Nonverbales Gedächtnis.

### 9. Trail Making Test A

Beim Teil A erhielt der Proband ein Blatt, auf dem 23 Kreise aufgezeichnet waren. In diesen Kreisen waren die Zahlen 1 bis 23 aufgeführt. Der Proband musste die Kreise in der richtigen Reihenfolge der Zahlen mit einem Stift verbinden. Hierbei musste der Proband stets mit dem Stift auf dem Papier bleiben. Die Zeit bis zur Fertigstellung wurde gestoppt und notiert.

Getestete Domäne: Psychomotorische Geschwindigkeit, Exekutivfunktionen.

### 10. Trail Making Test B

Beim Teil B wurde die Zahlen aus Teil A durch die Buchstaben A bis J ergänzt. Hierbei musste der Proband, beginnend bei 1 die Kreise in der richtigen Reihenfolge verbinden und hierbei abwechselnd Zahl und Buchstabe miteinander verbinden. Die Zeit wurde ebenfalls gestoppt.

Getestete Domänen: Exekutivfunktion, Aufmerksamkeit, kognitive Flexibilität.

### 11. Phonematische Flüssigkeit

Der Proband wurde aufgefordert, möglichst viele Wörter mit dem Anfangsbuchstaben S zu nennen. Ausgeschlossen wurden Personennamen, geographische Namen und Zahlen. Wörter durften durch Abwandlung nicht mehrfach genannt werden (bspw. Salz und salzig). Der Proband wurde zuvor über diese Restriktionen informiert. Für den Test hatte der Proband 1 Minute Zeit. Die genannten Wörter wurden anschließend gezählt.

Getestete Domäne: Sprache/Kommunikation.

Die Testbatterie stand nur in deutscher Sprache zur Verfügung. Im Anschluss an die Testung erfolgte die webbasierte Auswertung über die Homepage der Memory Clinic Basel nach Eingabe von Patientenidentifikationsnummer, Geburtsdatum, Geschlecht, Ausbildungsjahren und erreichten Punktwerten des Probanden. Die webbasierte Software ermittelte nun das Ergebnis der Testung. Zum einen wurden die Rohdaten (Punktwerte des Testes), zum anderen die sog. Z-Werte ausgegeben. Dabei handelt es sich um das Vielfache der Standardabweichung zu den Ergebnissen, die eine gesunde Kontrollpopulation erreicht hat, auf Basis derer die Testauswertung entwickelt wurde. Die Normwerte im CERAD decken eine Altersspannweite vom 49. bis zum 92. Lebensjahr ab, die PLUS-Tests (Trail-Making-Test und phonematische Flüssigkeit) vom 50. bis zum 88. Lebensjahr. Aus diesem Grund konnten die

durch die Software ermittelten Z-Werte von Probanden außerhalb dieser Altersklassen nicht in der Studie verwertet werden. Die Ausbildungsjahre umfassen 7 bis 20 Jahre.

Um die kognitive Leistung im Gesamten zu beurteilen, wurde ein „Total Score“ (Gesamtsumme) berechnet. Die Gesamtsumme berechnet sich aus den Rohwerten folgender Untertests: Verbale Flüssigkeit, Boston Naming Test, Wortliste Lernen Total, Wortliste Abrufen, Wortliste Wiedererkennen und Figures Abrufen. Der Total Score wurde für die CERAD-Testbatterie entwickelt und validiert, die Tests des CERAD-PLUS (Trail-Making-Test und Phonematische Flüssigkeit gehen nicht in den Score mit ein (CHANDLER et al., 2005; SEO et al., 2010). Es konnten maximal 111 Punkte erreicht werden. Da es bei der Aufgabe „Verbale Flüssigkeit“ keine Obergrenze gab, wurde eine Grenze von 24 Punkten festgelegt (eine Standardabweichung über den Werten der Normpopulation). Die maximal erreichbare Punktzahl bei der Aufgabe „Wortliste Wiedererkennen“ betrug 10 Punkte. Hierfür wurden von den Werten der richtig positiven Antworten die Werte der falsch positiven Antworten subtrahiert.

Angelehnt an eine Arbeit von Mistridis et al. wurden die Z-Werte als Maß der kognitiven Beeinträchtigung wie folgt bewertet (MISTRIDIS et al., 2015):

- leichte Beeinträchtigung: -1,28 bis -1,64
- mittlere Beeinträchtigung: -1,64 bis -2,33
- schwere Beeinträchtigung: unter -2,33

### **3.8.2 Nine-Hole-Peg-Test**

Der Nine-Hole-Peg-Test wurde 1985 von dem amerikanischen Ergotherapeuten Virgil Mathiowetz entwickelt (MATHIOWETZ et al., 1985) und findet vor allem im Bereich der Ergotherapie zur Testung und Übung der Feinmotorik Anwendung. Seit Mitte der 1990er Jahre kommt er in der Diagnostik der Multiplen-Sklerose zur Anwendung. Der Proband wird aufgefordert, neun Stifte einhändig und einzeln in die Löcher einer Platte zu stecken (siehe Abbildung 3) und sie anschließend einzeln mit derselben Hand auf den Teller zurückzulegen. Dabei beginnt der Proband mit seiner dominanten Hand. Es erfolgt eine Wiederholung und eine Testung der nicht-dominanten Hand. Pro Hand wird der Mittelwert der benötigten Zeit aus zwei Messungen ermittelt.



Abbildung 3 – Schema des Nine-Hole-Peg-Tests : Brett mit 9 Löchern mit den dazu passenden 9 Stiften

### 3.9 Neurosonographie

#### 3.9.1 Extrakranielle Duplexsonographie

Als Messinstrument kam ein Sonographie-Gerät der LOGIQ-Reihe der Firma General Electrics (GE) zum Einsatz (GE Logiq E9). Mittels Linerarschallkopf wurden duplexsonographisch die Flussgeschwindigkeiten der Karotiden und Vertebralarterien gemessen mit der Frage nach relevanten Stenosen. Zusätzlich wurden atherosklerotische Ablagerungen detektiert und die Intima-Media-Dicke (IMD) in der A. carotis communis gemessen. In vorherigen Studien hatte sich zwar gezeigt, dass bei Probanden ohne kardiovaskuläre Risikofaktoren kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der IMD der linken und rechten ACC besteht (LOIZOU et al., 2015), vor dem Hintergrund, dass eine HIV-Infektion zu einem erhöhten cerebravaskulären Risiko führt (SHAH et al., 2018), wurde jedoch in der vorliegenden Arbeit eine Unterscheidung zwischen beiden Seiten beibehalten.

Folgende Gefäße wurden, soweit einsehbar, beidseits untersucht: A. carotis communis (ACC), A. carotis interna (ACI), A. carotis externa (ACE), A. vertebralis (AV; V2-Segment). Weiterhin wurde in der A. carotis interna der Pulsatilitätsindex (PI) nach Gosling bestimmt, welcher sich wie folgt berechnet (GOSLING, KING, 1974):

$$PI = \frac{(V_{peak} - V_{diast})}{V_{mean}}$$

Distal einer Stenose kommt es zum Abfall des Pulsatilitätsindex. Als Referenzbereiche für den PI und die Flussgeschwindigkeiten in den o.g. Gefäßen wurden die Ergebnisse von Schöning et al. herangezogen (SCHONING et al., 1994): PI = 1,08 ( $\pm$  0,29); ACC = 96 ( $\pm$  25) cm/s; ACI 66 ( $\pm$  16) cm/s; ACE = 83 ( $\pm$  17) cm/s; AV = 48 ( $\pm$  10) cm/s.

### 3.9.2 Transkranielle Duplexsonographie der intrakraniellen Arterien

Ein Sektorschallkopf wurde im temporalen Schallfenster zwischen Tragus und Auge der untersuchten Seite aufgesetzt. Duplexsonographisch wurde die Strömungsgeschwindigkeit, sofern es die Dicke des Os temporale an dieser Stelle zuließ, folgender Arterien beidseits untersucht: A. cerebri anterior (A1-Segment), A. cerebri media (M1-Segment), A. cerebri posterior (P1-Segment). Über ein nuchales Schallfenster im Nacken kranial der Ebene des Foramen magnum wurden folgende Gefäße untersucht: A. vertebralis (V4-Segment), A. basilaris (AB). Auch hier wurden die Referenzwerte von Schöning et al. herangezogen: A1 = 91 cm/s; M1 = 107 cm/s; P1 = 70 cm/s; V4 = 60 cm/s; AB = 67 cm/s (SCHONING et al., 1993; SCHONING, WALTER, 1992; SCHONING et al., 1994).

### 3.9.3 Bestimmung der zerebrovaskulären Reservekapazität

Zur Aufrechterhaltung der zerebralen Perfusion stellt die Autoregulation der Hirngefäße eine wichtige Funktion dar. Durch einen steigenden CO<sub>2</sub>-Partialdruck (pCO<sub>2</sub>) bei Apnoe wird die zerebrale Durchblutung stimuliert. Eine verminderte zerebrovaskuläre Reservekapazität geht mit einem erhöhten Ischämie-Risiko einher (STOLL, HAMANN, 2002). Die Reservekapazität wurde transkraniell über das temporale Schallfenster in der A. cerebri media mit Hilfe der Dopplersonografie bestimmt. Es erfolgte die Messung der Flussgeschwindigkeit in Ruhe. Dann wurde der Patient aufgefordert, 30 Sekunden die Luft anzuhalten, ohne zuvor tief zu inspirieren, um einen möglichen Valsalva-Effekt zu verhindern. Während dieser Zeit wurde kontinuierlich die Flussgeschwindigkeit gemessen ( $V_{mean}$ ) und nach 30 Sekunden Apnoe ( $t_{apnoe}$ ) die dann maximal erreichte Flussgeschwindigkeit ( $V_{max,apnoe}$ ) ermittelt. Anschließend wurde der Quotient aus maximal erreichter Flussgeschwindigkeit nach Apnoe und Flussgeschwindigkeit in Ruhe gebildet und so die prozentuale Steigerung der Flussgeschwindigkeit berechnet.

$$Reservekapazität = \frac{V_{max,apnoe} - V_{mean}}{V_{mean}} \times 100$$

Zusätzlich wurde zur Vergleichbarkeit mit vorherigen Studien der sogenannte Breath-Holding-Index (BHI) bestimmt (CHOW et al., 2017; MARKUS, HARRISON, 1992; SILVESTRINI et al., 2000). Dieser unterscheidet sich dadurch, dass die prozentuale Steigerung der Flussgeschwindigkeit durch die Apnoe-Zeit dividiert wird:

$$Breath - Holding - Index (BHI) = \frac{\frac{V_{max,apnoe} - V_{mean}}{V_{mean}} \times 100}{Apnoezeit t_{apnoe} [s]}$$

### 3.9.4 Bestimmung der Weite des dritten Ventrikels

In vorherigen Studien zeigte sich, dass die Weite des dritten Ventrikels in direktem Zusammenhang mit einer möglichen Hirnatrophie steht (FOX et al., 2000), mit der neurokognitiven Leistung korreliert und leicht gemessen werden kann (BEHNKE et al., 2019). Zur Bestimmung der Ventrikelweite wurde ein Sektorschallkopf des Ultraschallgeräts ESAOTE MyLab 25 Gold im temporalen Schallfenster aufgesetzt. Als orientierende Struktur wurde der schmetterlingsförmige Hirnstamm aufgesucht. Hier stellte sich der dritte Ventrikel als zwei parallel verlaufende hyperechogene Linien dar, an deren Ende sich die Glandula pinealis darstellt. Die Breite des Lumens des dritten Ventrikels wurde senkrecht von Innenseite zu Innenseite der beiden parallel verlaufenden Ventrikelwände gemessen. Dabei wurde die Distanz zwischen den beiden Linien an Ihrer schmalsten Stelle gemessen (vgl. Beispiel in Abbildung 4). Die Weite korreliert zusätzlich mit dem Alter des Patienten, sodass bei unter 60-Jährigen eine Ventrikelweite von > 7 mm und bei über 60-Jährigen eine Ventrikelweite von > 10 mm als pathologisch angesehen wird (WALTER et al., 2007).

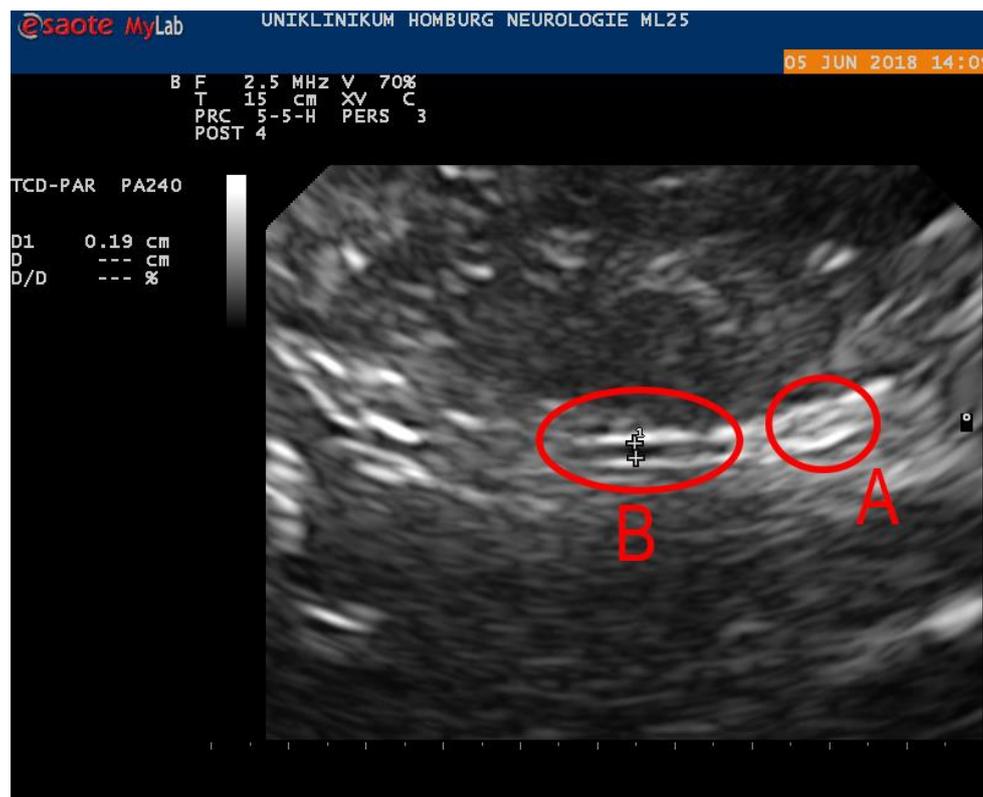


Abbildung 4 - Transkraniale Sonographie des dritten Ventrikels eines männlichen Studienteilnehmers - A = Glandula pinealis, B = Dritter Ventrikel mit hyperechogenen Wänden/Linien, zwischen denen die Distanz (D1 = 0,19 cm) gemessen wird.

### 3.10 Magnetresonanztomographie (MRT) des Schädels

Während des zweiten Untersuchungstermins wurde ein MRT des Schädels durchgeführt. In Kooperation mit der Klinik für Neuradiologie des Universitätsklinikums des Saarlandes wurde hierfür ein 3Tesla-MRT der „Magnetom Skyra“-Reihe der Firma Siemens genutzt. Zunächst wurden eine T1-MPRAGE- (Magnetization Prepared Rapid Acquisition Gradient Echo) und drei T2-gewichtete Sequenzen aufgenommen, um strukturelle Veränderungen des ZNS-Parenchyms wie beispielsweise Atrophie- oder Infarktzeichen zu erkennen. Es wurden noch folgende Sequenzen dem Untersuchungsprotokoll hinzugefügt: eine T2-FLAIR-(Fluid Attenuated Inversion Recovery)-Sequenz, in welcher vor allem das hyperintense Liquorsignal der T2-Sequenz unterdrückt wird, sowie eine T2-FLASH-(Fast Low-Angle Shot)-Sequenz und eine T2-SPACE (Sampling Perfection with Application optimized contrasts using different flip angle evolution)-Sequenz. Tabelle 6 gibt eine Übersicht über die verwendeten Sequenzen und deren Kenndaten.

Die Untersuchung dauerte insgesamt ca. 30 Minuten. Dabei wurde das gesamte Gehirn, beginnend von der Spitze des Schädels bis knapp unterhalb der Medulla oblongata untersucht, sodass ein Teil des Rückenmarks in die Untersuchung miteingeschlossen wurde. Anschließend wurden die pseudonymisierten Datensätze in das hauseigene PACS-System übertragen und zur zusätzlichen Sicherung auf DVD archiviert. Die neuroradiologische Auswertung bzw. Beurteilung erfolgte verblindet durch einen Facharzt für Neuroradiologie. Um mögliche strukturelle Veränderungen des Gehirns zu detektieren, wird in der MRT-Diagnostik die Technik des sogenannten Diffusion Tensor Imaging (DTI) genutzt, die eine Erweiterung der sogenannten diffusionsgewichteten Bildgebung (DWI) darstellt. Bei der DWI wird die Diffusion und damit auch die Mikrobewegung von Wassermolekülen unabhängig ihrer Richtung gemessen. Möchte man die Diffusion richtungsabhängig untersuchen, so wendet man die Diffusion Tensor Bildgebung an, bei der die Diffusionsstärke in allen drei Raumrichtungen als sogenannter Diffusionstensor beschrieben wird. Diese richtungsabhängige Diffusionsbewegung bezeichnet man als Anisotropie, wohingegen die ungerichtete Diffusion als Isotropie bezeichnet wird. Die Diffusion entlang von Nervenfasern in der weißen Substanz ist größer als die Diffusion im rechten Winkel zu den Nervenfasern, da die Myelinscheiden hier eine natürliche Barriere darstellen. Ist die physiologische Gewebestruktur durch pathologische Prozesse wie beispielsweise Entzündungen, Ischämien oder Tumore gestört, so ist auch die Diffusion der Wassermoleküle beeinträchtigt. Diese Störung wird mit Hilfe der diffusionsbasierten Bildgebung sichtbar gemacht. Auch degenerative Pathologien des ZNS stören die Verbindungen der Nervenfasern zueinander. Um das Maß der Anisotropie zu quantifizieren wurde der Begriff der

Fraktionale Anisotropie (FA) entwickelt, wobei der Wertebereich der FA von 0 = vollständige Isotropie bis 1 = vollständige Anisotropie reicht (PARKER, 2004; PIERPAOLI, BASSER, 1996).

Es wurde die fraktionale Anisotropie im Genu und Splenium des Corpus Callosum sowie in der linken und rechten Capsula Interna bestimmt. Das Corpus Callosum enthält Kommissurenfasern, die beide Hemisphären verbinden. Die Capsulae internaee enthalten Projektionsfasern, welche Verbindungen vom Cortex zu weiter kaudal liegenden Strukturen (z.B. Tractus corticospinalis) oder umgekehrt aufbauen, und gehören somit zur weißen Substanz.

## Material und Methoden

Tabelle 6 - Übersicht und Kennzahlen der MRT-Sequenzen

T1 MPRAGE (3D_sag)		DWI (2D_epi_tra)	
Repetitionszeit	1900 ms	Repetitionszeit	5100 ms
Echozeit	3,29 ms	Echozeit	68 ms
Inversionszeit	900 ms	Fettsättigung	ja
Flipwinkel	9°	Messfeld	220 mm
Messfeld	240 mm	Schichtdicke	4 mm
Schichtdicke	0,9 mm	Distanzfaktor	10% --> 0,4 mm
Schichtzahl	192	Schichtzahl	35
Voxelgröße	0,5 x 0,5 x 0,9 mm <sup>3</sup>	Voxelgröße	0,7 x 0,7 x 4,0 mm <sup>3</sup>
Bandbreite	210 Hz / Pixel	epi-Faktor	160
Beschleunigungsfaktor	2	Bandbreite	1042 Hz / Pixel
Messzeit	4:26 min	Beschleunigungsfaktor	3
T2 (2D_tse_tra)		Diffusionsmodus	3-scan-Trace
Repetitionszeit	8610 ms	Diffusions-Richtungen	3
Echozeit	89 ms	b-Wert_1	0 s/mm <sup>2</sup>
Messfeld	220 mm	b-Wert_2	1000 s/mm <sup>2</sup>
Schichtdicke	4 mm	Trace-Bilder	ja
Distanzfaktor	10% --> 0,4 mm	ADC-Bilder	ja
Schichtzahl	35	Messzeit	1:18 min
Voxelgröße	0,4 x 0,4 x 4,0 mm <sup>3</sup>	T2-SPACE (3D_sag)	
Turbofaktor	18	Repetitionszeit	5000 ms
Bandbreite	181 Hz / Pixel	Echozeit	387 ms
Messzeit	3:02 min	Inversionszeit	1800 ms
T2 (2D_FLAIR_tra)		Fettsättigung	nein
Repetitionszeit	10000 ms	Messfeld	230 mm
Echozeit	81 ms	Schichtdicke	0,9 mm
Inversionszeit	2600 ms	Schichtzahl	192
Fettsättigung	ja	Voxelgröße	0,4 x 0,4 x 0,9 mm <sup>3</sup>
Messfeld	220 mm	Turbofaktor	278
Schichtdicke	4 mm	Bandbreite	751 Hz / Pixel
Distanzfaktor	10% --> 0,4 mm	Beschleunigungsfaktor	2
Schichtzahl	35	Messzeit	5:42 min
Voxelgröße	0,6 x 0,6 x 4,0 mm <sup>3</sup>	DTI (2D_epi_tra)	
Turbofaktor	21	Repetitionszeit	9000 ms
Bandbreite	191 Hz / Pixel	Echozeit	71 ms
Messzeit	3:42 min	Fettsättigung	ja
T2 (2D_FLASH_tra)		Messfeld	250 mm
Repetitionszeit	735 ms	Schichtdicke	2,9 mm
Echozeit	15 ms	Distanzfaktor	10% --> 0,29 mm
Flipwinkel	20°	Schichtzahl	64
Messfeld	220 mm	Voxelgröße	1,0 x 1,0 x 2,9 mm <sup>3</sup>
Schichtdicke	4 mm	epi-Faktor	128
Distanzfaktor	10% --> 0,4 mm	Bandbreite	1502 Hz / Pixel
Schichtzahl	35	Beschleunigungsfaktor	3
Voxelgröße	0,3 x 0,3 x 4,0 mm <sup>3</sup>	Diffusionsmodus	MDDW
Bandbreite	150 Hz / Pixel	Diffusions-Richtungen	30
Messzeit	2:58 min	b-Wert_1	0 s/mm <sup>2</sup>
		b-Wert_2	1000 s/mm <sup>2</sup>
		Diff-gew. Bilder	ja
		Trace-Bilder	ja
		ADC-Bilder	ja
		FA-Karten	ja
		Messzeit	5:26 min

### 3.11 Software und statistische Auswertung

Folgende Software-Programme wurden für die Dokumentation, statistische Auswertung und Niederschrift der Dissertation verwendet: Microsoft Excel und Microsoft Word 365 Version 2022; SPSS Version 25.0.0.1 der Firma IBM.

Statistische Auswertung: Die Überprüfung auf Normalverteilung quantitativer Daten erfolgte mittels Shapiro-Wilk-Tests. Abhängig davon wurde der T-Test für unverbundene parametrische Variablen oder der Mann-Whitney-U-Test für nichtparametrische Variablen benutzt, um die Unterschiede zwischen den Kohorten zu untersuchen. Für die Auswertung gematchter Daten wurde der T-Test für verbundene Variablen oder der Wilcoxon-Test als nichtparametrischer Test für verbundene Stichproben verwendet. Zum Vergleich qualitativer/kategorischer Merkmale zwischen den Kohorten wurde der Chi-Quadrat-Test verwendet. Eine mögliche Korrelation wurde abhängig vom Verteilungsstatus mit den Korrelationsmethoden nach Pearson oder Spearman untersucht. Einflüsse von kontinuierlichen prädiktiven Variablen auf outcome-Variablen wurde mit linearer Regressionsanalyse untersucht. Aufgrund des explorativen Ansatzes werden die rohen p-Werte angegeben. Diese sind nicht für multiples Testen adjustiert. Das Signifikanzniveau wurde auf  $p < 0,05$  festgelegt.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Demographische und klinische Variablen

Insgesamt wurden die Daten von 52 HIV-positiven (im Weiteren als „HIV-Kohorte“ bezeichnet) und 28 HIV-negativen Probanden (im Weiteren als „Kontroll-Kohorte“ bezeichnet) ausgewertet. Die deskriptiven Charakteristika der HIV- und Kontroll-Kohorte sind in Tabelle 7 aufgeführt. Da die Fragebögen und die CERAD-Testbatterie nur in deutscher Sprache zur Verfügung standen, musste bei der Probandenauswahl auf ausreichende Deutschkenntnisse geachtet werden.

#### 4.1.1 HIV-positive Probanden

Von 52 HIV-positiven Probanden waren 45 männlich, das mittlere Alter betrug 50,33 Jahre (SD 11,5). Durchschnittlich 11,96 Jahre (SD 9,3) bestand die HIV-Infektion, wobei sowohl Patienten mit neu diagnostizierter HIV-Infektion als auch sogenannte „long-term survivors“ mit einer maximalen Dauer von 35 Jahren seit Erstdiagnose an der Studie teilnahmen. 53,8 % der HIV-positiven Probanden waren homosexuell, 36,5% heterosexuell und 9,6 % bisexuell orientiert. Die meisten HIV-positiven Probanden hatten einen Hauptschlussabschluss (42,3 %). Die Ausbildungsjahre betragen im Mittel 13,52 (SD 2,50) Jahre. Ferner hatten 48,1 % neben der HIV-Infektion mindestens eine weitere Komorbidität, am häufigsten kardiovaskuläre (25,5 %) gefolgt von hämato-onkologischen (14,9 %) und muskuloskelettalen (14,9 %) Vorerkrankungen. Bei den Vorerkrankungen wurden Mehrfachantworten ausgewertet, sodass die Summe der absoluten und relativen Angaben die Anzahl der Probanden bzw. 100 % übersteigt.

#### 4.1.2 HIV-negative Probanden

Die Rekrutierung der HIV-negativen Probanden erfolgte orientiert an Alter, Geschlecht und Ausbildungsjahren der HIV-positiven Probanden. Diesbezüglich zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen (vgl. Tab. 7). Es konnten 28 HIV-negative Probanden im Alter zwischen 22 und 79 Jahren (Mittelwert 50,11, SD 13,38) eingeschlossen werden, davon waren 82,1% männlich. Die Ausbildungsjahre betragen im Mittel 13,30 (SD 2,42) Jahre. Insgesamt wiesen 64,3% der HIV-negativen Probanden mindestens eine Vorerkrankung auf, wobei hier metabolische (22,6 %) und kardiovaskuläre (19,4 %) Vorerkrankungen führend waren. Zehn Probanden (35,7 %) hatten zum Zeitpunkt der Datenerhebung keinerlei Vorerkrankung. Die meisten Probanden hatten einen Hauptschulabschluss (42,9 %). Die Mehrheit hatte eine Berufsausbildung erfolgreich absolviert (85,7 %).

## Ergebnisse

Tabelle 7 – Gegenüberstellung allgemeiner Probandendaten (Anzahl n und Häufigkeit).

	HIV-positiv (n=52)	HIV-negativ (n=28)	p-Werte
<b>Alter [Jahre]:</b>			
Median (IQR; Min, Max)	52 (14; 24, 78)	51 (15; 22, 79)	0,820 <sup>A</sup>
<b>Männliches Geschlecht:</b>	45 (86,5 %)	23 (82,1 %)	0,599 <sup>B</sup>
<b>Sexuelle Orientierung</b>			<b>&lt; 0,001 <sup>B</sup></b>
Heterosexuell	19 (36,5 %)	25 (89,3 %)	
Homosexuell	28 (53,8 %)	3 (10,7 %)	
Bisexuell	5 (9,6 %)	0	
<b>Raucher</b>			0,652 <sup>B</sup>
Raucher	16 (30,8 %)	10 (35,7 %)	
<b>Schulabschluss</b>			0,818 <sup>A</sup>
Kein Abschluss	1 (1,9 %)	0	
Hauptschule	22 (42,3 %)	12 (42,9 %)	
Mittlere Reife	10 (19,2 %)	8 (28,6 %)	
Fachabitur	2 (3,8 %)	1 (3,6 %)	
Abitur	17 (32,7 %)	7 (25,0 %)	
<b>Berufsausbildung</b>			0,684 <sup>B</sup>
Keine Ausbildung	4 (7,7 %)	2 (7,1 %)	
Berufsausbildung	41 (78,8 %)	24 (85,7 %)	
Studium	7 (13,5 %)	2 (7,1 %)	
Ausbildungsjahre	13 (IQR 4)	12 (IQR 3)	0,622 <sup>A</sup>
<b>Vorerkrankungen</b>			0,613 <sup>A</sup>
Median (IQR)	1 (2)	1 (2)	
Infektiös	5 (9,6 %)	4 (14,3 %)	
Kardiovaskulär	12 (23,1 %)	6 (21,4 %)	
Arterielle Hypertonie	9 (17,3 %)	4 (14,3 %)	
Psychiatrisch	2 (3,8 %)	1 (3,6 %)	
Neurologisch	3 (5,8 %)	3 (10,7 %)	
Hämatonkologisch	7 (13,5 %)	2 (7,1 %)	
Allergien	4 (7,7 %)	1 (3,6%)	
Pulmonal	2 (3,8 %)	1 (3,6 %)	
Chirurgisch/Trauma	3 (5,8 %)	2 (7,1 %)	
Muskuloskelettal	7 (13,5 %)	2 (7,1 %)	
Metabolisch	1 (1,9 %)	7 (25,0 %)	
HNO	1 (1,9 %)	2 (7,1 %)	

<sup>A</sup> Mann-Whitney-U-Test - <sup>B</sup> Chi-Quadrat-Test

### 4.1.3 Spezifische Laborparameter der HIV-positiven Probanden

Eine Auflistung der Parameter mit den ermittelten Ergebnissen zeigen Tabelle 8 und 8. Durch Behandlerwechsel bei den sog. long-term survivors sind mögliche Lücken im Datensatz des Nadirs der CD4-positiven T-Helferzellen zu berücksichtigen.

Die Mehrzahl der HIV-positiven Probanden hatte eine Viruslast unter der laborspezifischen Nachweisgrenze von 20 Kopien pro ml (90,36 %). Lediglich bei einem Probanden wurde eine Viruslast von mehr als 200 Kopien pro ml (1100 Kopien/ml) festgestellt. Die Referenzbereiche für den Lipidstatus orientieren sich an den aktuellen ESC-Guidelines und sind in Tabelle 9 aufgelistet (MACH et al., 2019). Dabei zeigt sich, dass etwa jeweils die Hälfte der Patienten ein normwertiges Gesamt- bzw. LDL-Cholesterin aufwies.

Tabelle 8 - Laborparameter der HIV-Gruppe

	CD4-Nadir [ $\mu$ l]	CD4-Zahl aktuell [ $\mu$ l]	Viruslast [Kopien/ml]	Cholesterin [mg/dl]	LDL [mg/dl]	HDL [mg/dl]	Triglyceride [mg/dl]	CRP [mg/l]
<b>Mittelwert</b>	<b>390,63</b>	<b>648,66</b>	<b>27,56</b>	<b>186,71</b>	<b>122,90</b>	<b>47,44</b>	<b>163,57</b>	<b>6,29</b>
Std.-Abweichung	241,35	271,12	153,63	44,47	35,50	19,93	108,56	12,67
Minimum	6,15	12,94	0	97	52	22,8	31	0,2
Maximum	966,12	1299,3	1100	285	208	157	598	74,4
N Gültig	44	52	52	51	51	51	51	48
Fehlend	8	0	0	1	1	1	1	4

Tabelle 9 – Laborparameter der HIV-Kohorte – Lipidstatus (Anzahl und Häufigkeit)

	[mg/dl]	Anzahl	%
<b>Cholesterin</b>	<190	26	51,0%
	>190	25	49,0%
	Gesamt	51	100,0%
<b>LDL</b>	<115	25	49,0%
	>115	26	51,0%
	Gesamt	51	100,0%
<b>HDL</b>	<40	19	37,3%
	>40	32	62,7%
	Gesamt	51	100,0%
<b>Triglyceride</b>	<150	31	60,8%
	>150	20	39,2%
	Gesamt	51	100,0%

#### 4.1.4 Antiretrovirale Therapie der HIV-Kohorte und CPE-Score

Zum Zeitpunkt der Datenerhebung erhielten 51 von 52 HIV-positiven eine ART. Ein HIV-positiver Teilnehmer mit Erstdiagnose war zu diesem Zeitpunkt noch nicht antiretroviral behandelt. 40 Probanden wurden mit einem Eintablettenregime (STR) behandelt, 30 hiervon mit einer Integrase-Inhibitor basierten Kombination, 11 hingegen mit einem Mehrtablettensregime, welches mehrheitlich ebenfalls Integrase-Inhibitor basiert (n = 9) war. Abbildung 5 zeigt die Verteilung der ART-Subgruppen innerhalb der HIV-Kohorte. Tabelle 10 zeigt die Verteilung des CPE-Scores der ART-Therapieregime der Probanden. Bei allen Probanden lag ein CPE-Score von mindestens 7 und somit eine gute Liquorgängigkeit der ART vor.

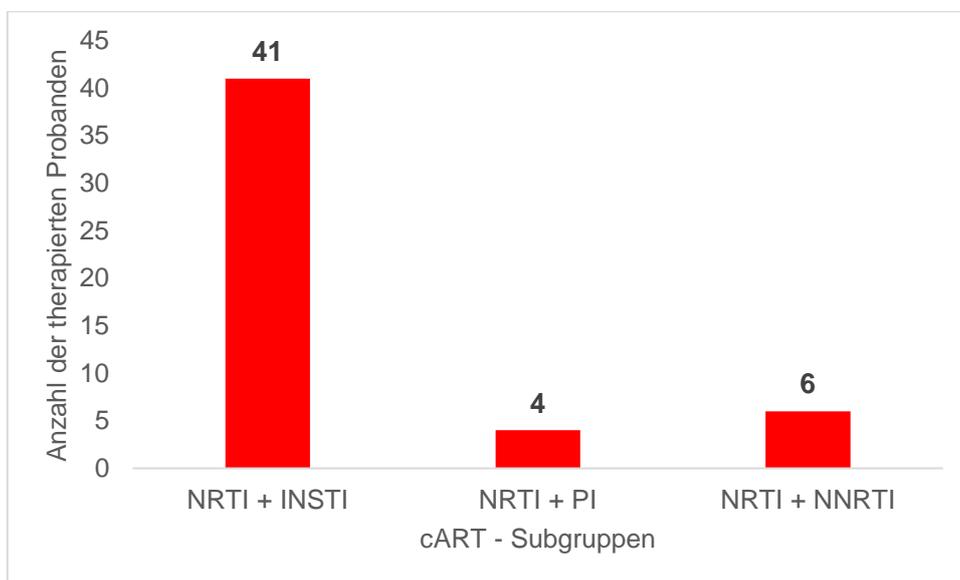


Abbildung 5 - Aufteilung der HIV-Kohorte in Subgruppen anhand des antiretroviralen Therapieregimes (n = 51)

Tabelle 10 - CPE-Score – Häufigkeitsverteilung innerhalb der HIV-Kohorte (n = 52)

	CPE-Score				Summe	Fehlend	Gesamt
	7	8	9	10			
<b>Anzahl (n)</b>	33	16	1	1	51	1	52
<b>Häufigkeit (%)</b>	63,5	30,8	1,9	1,9	98,1	1,9	100

#### 4.1.5 Gruppenvergleich: Neurologische Untersuchung, anamnestisches Screening auf Konzentrations- und Merkfähigkeitsdefizite sowie Drogen-Screening

In der allgemeinen neurologischen Untersuchung zeigten sich in beiden Kohorten keine signifikanten Auffälligkeiten, die nicht durch die bisherige (nicht-HIV-spezifische)

Krankheitsgeschichte der Probanden erklärt werden konnten (beispielsweise dermatomspezifische Sensibilitäts Einschränkungen nach Bandscheibenprolaps). In der HIV-Kohorte zeigte der Drogenschnelltest bei 3 Probanden jeweils ein positives Ergebnis (Patient 1 THC, Patient 2 Benzodiazepine, Patient 3 trizyklische Antidepressiva und Opioid). Der Nachweis dieser Substanzklassen deckte sich mit der Medikamentenanamnese der jeweiligen Probanden. In der Kontroll-Kohorte verweigerte eine Probandin die Testung, zwei weitere Probanden hatten aufgrund der Einnahme eines trizyklischen Antidepressivums ein positives Testergebnis.

Im Rahmen des Screenings wurde das subjektive Vorhandensein einer Konzentrations- und Merkfähigkeitsstörung abgefragt. Beide Fragen sollten dichotom mit ja oder nein beantwortet werden. Die Ergebnisse wurden mittels Chi-Quadrat-Test analysiert und sind in Abbildung 6 dargestellt. HIV-positive Probanden (30,8 %) gaben hierbei signifikant häufiger Konzentrationschwierigkeiten als HIV-negative Probanden (7,1 %) an. Die Merkfähigkeit war bei HIV-positiven Probanden signifikant häufiger (42,3 %) gemindert als bei HIV-negativen Probanden (10,7 %).

Konzentrationsschwierigkeiten:  $\chi^2(1) = 5,826$ ,  $p = 0,016$ , Cramers V = 0,270

Merkfähigkeitsprobleme:  $\chi^2(1) = 8,456$ ,  $p = 0,004$ , Cramers V = 0,325

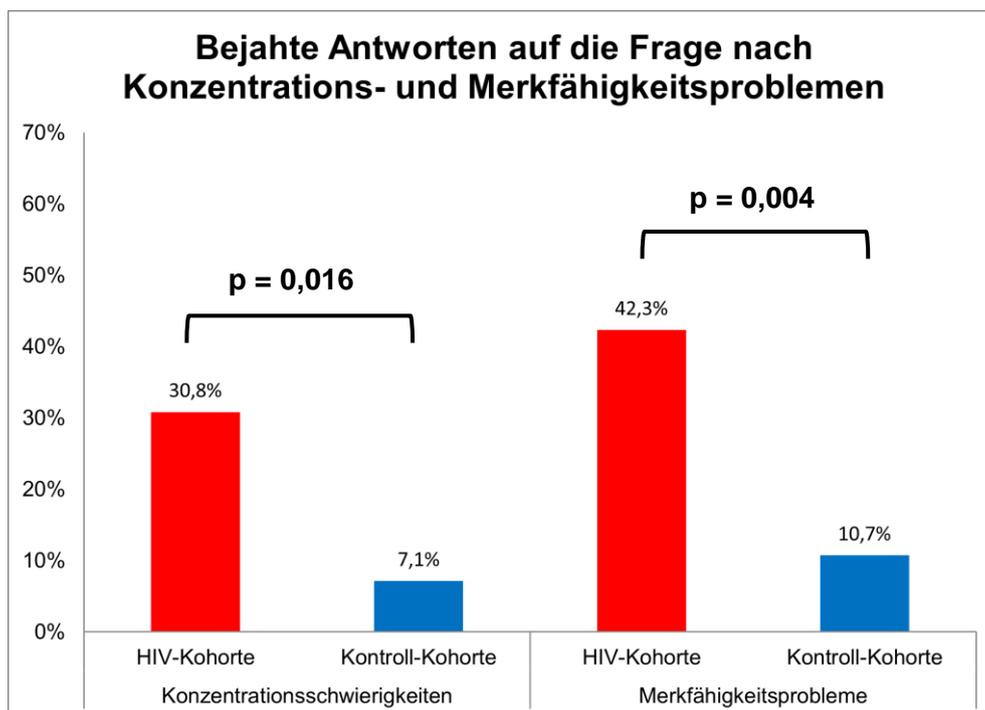


Abbildung 6 - Anteil an bejahten Antworten auf die Fragen nach Konzentration- und Merkfähigkeitsproblemen

## 4.2 Auswertung der spezifischen Fragebögen im Gruppenvergleich

### 4.2.1 Becks Depressions Inventar II (BDI-II)

Die Depression ist als psychiatrische Komorbidität der HIV-Infektion seit Beginn der HIV-Pandemie in der 1980er Jahren bekannt (PERRY, TROSS, 1984). Wie Abbildung 7 zeigt, erreichen die Probanden der HIV-Kohorte im Median ein statistisch signifikant höheres Testergebnis als die Probanden der Kontroll-Kohorte. Auf Grund fehlender Normalverteilung wurde hierfür der Mann-Whitney-U Test verwendet.

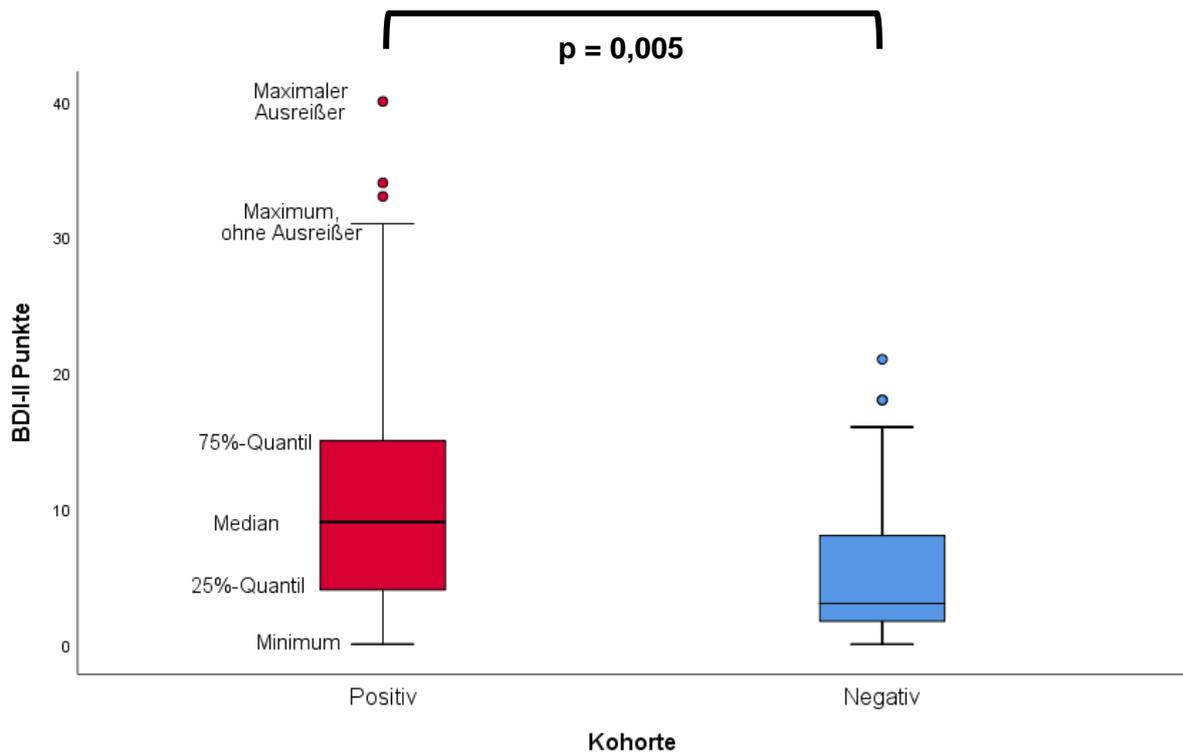


Abbildung 7 - BDI-Punkte-Vergleich zwischen den Kohorten . Signifikanter Unterschied mit  $p < 0,005$  im Medianvergleich, als Boxplot-Darstellung: HIV-positiv: Median 9,0 (Min 0; Max 40,0) vs. HIV-negativ: Median 3,0 (Min. 0; Max 21,0).

Abbildung 8 zeigt die Verteilung der Depressionsgrade nach dem BDI-II innerhalb der Kohorten: 85,7 % der Kontrollprobanden zeigten demnach keine depressive Symptomatik; in der HIV-Kohorte wiesen 65,4 % keine depressive Symptomatik auf. Insgesamt zeigten 14,3 % der Kontrollprobanden und 34,6 % der HIV-Probanden depressive Symptome. Ein „schweres depressives Syndrom“ wurde ausschließlich bei Probanden der HIV-Kohorte (11,5 %) nachgewiesen. Aufgrund der ordinalen Skalierung wurde ein Mann-Whitney-U-Test durchgeführt, hier zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Ausprägung der Depression und HIV-Status ( $U = 568,0$ ;  $Z = -2,058$ ;  $p = 0,040$ ; Cohens  $d = 0,230$ ).

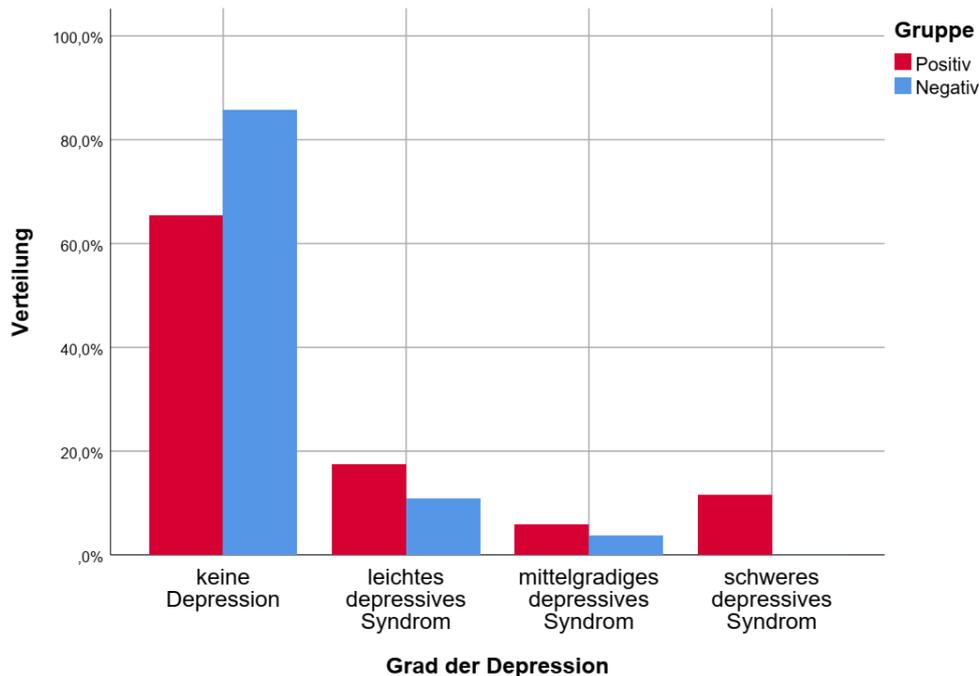


Abbildung 8 - Verteilung der Depressionsgrade in den Kohorten . Anhand der ausgewerteten Punktzahlen erlaubt der BDI-II eine Graduierung einer möglichen Depression: 0-12 keine Depression bzw. klinisch unauffällig, 13-19 leichtes depressives Syndrom, 20-28 mittelgradiges depressives Syndrom, >29 schweres depressives Syndrom (DGPPN, AWMF, 2015). Signifikanter Unterschied mit  $p = 0,040$ .

Die erreichten BDI-Punkte konnten in der Regressionsanalyse durch die Variable CD4-Nadir nicht vorhergesagt werden:  $F(1, 42) = 2,62$ ;  $p = 0,113$ . Weiterhin konnte kein Zusammenhang im Sinne einer Korrelation nach Spearman für nicht normalverteilte Variablen zwischen den BDI-Punkten und der aktuellen CD4-Zellzahl ( $p = 0,251$ ), der aktuellen Viruslast ( $p = 0,725$ ) und der Dauer der HIV-Infektion ( $p = 0,294$ ) gezeigt werden. Als unerwünschte Arzneimittelwirkung sind bei Integrasehemmern psychiatrische Störungen beschrieben worden, die v.a. bei Dolutegravir mehrheitlich auftreten können (HOFFMANN, LLIBRE, 2019). Deswegen wurden der Grad der Depression und die Fatigue-Prävalenz in dieser Arbeit untersucht. Es fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied des BDI-Scores zwischen HIV-Probanden, die mit oder ohne Dolutegravir behandelt wurden.

### 4.2.2 Fatigue Severity Scale (FSS)

Die Fatigue ist, ähnlich wie die Depression, eine häufige Komorbidität bei HIV-Infektion, auch unter suffizienter antiretroviraler Therapie (PAYNE et al., 2013). Aufgrund fehlender Normalverteilung wurde der Mann-Whitney-U-Test durchgeführt. Die Probanden der HIV-Kohorte erzielten einen statistisch signifikant höheren Median im Fatigue Severity Scale (Abbildung 9).

## Ergebnisse

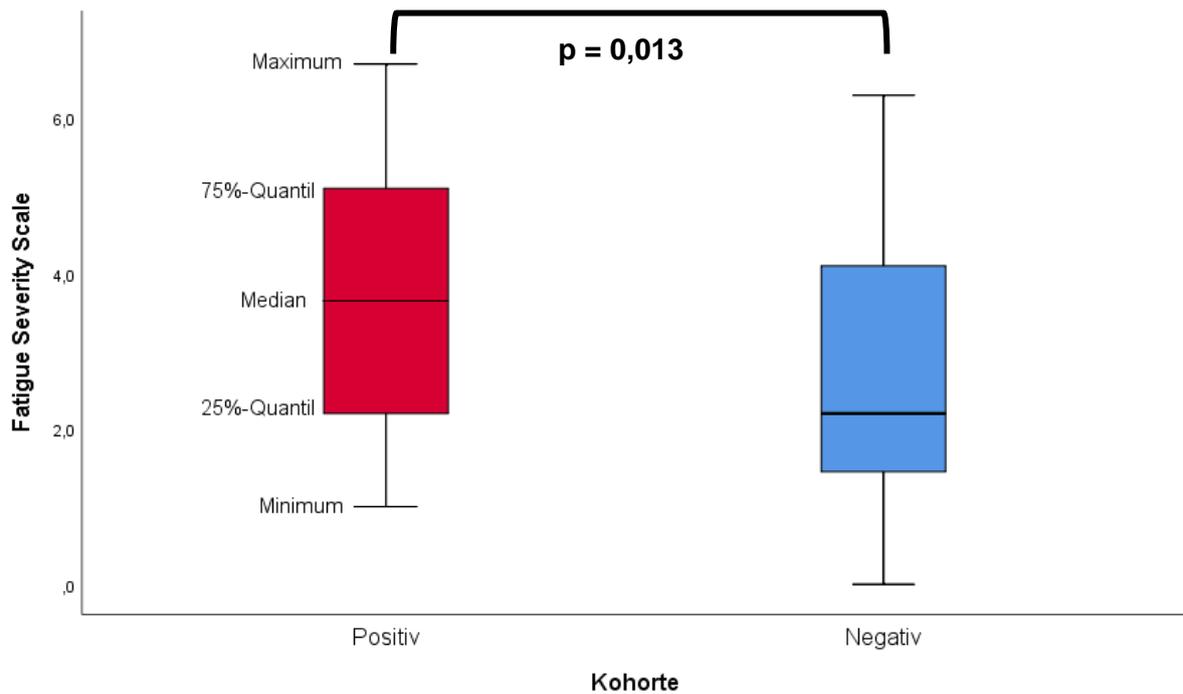


Abbildung 9 - FSS-Punkte im Vergleich beider Kohorten , signifikanter Unterschied mit  $p = 0,013$  im Medianvergleich, als Boxplot-Darstellung: HIV-positiv: Median 3,65 (Min 1,0; Max 6,7) vs. HIV-negativ: Median 2,20 (Min 0; Max 6,3)

Ein Mittelwert über 5 weist auf eine deutlich ausgeprägte Fatigue hin. Im Vergleich zu den Probanden der Kontroll-Kohorte (3,6 %) zeigten die Probanden der HIV-Kohorte (25,0 %) signifikant häufiger Symptome einer ausgeprägten Fatigue (Chi-Quadrat-Test ( $\chi^2(1) = 5.788$ ,  $p = 0,028$ , Cramers  $V = 0,269$ , s. Abbildung 10).

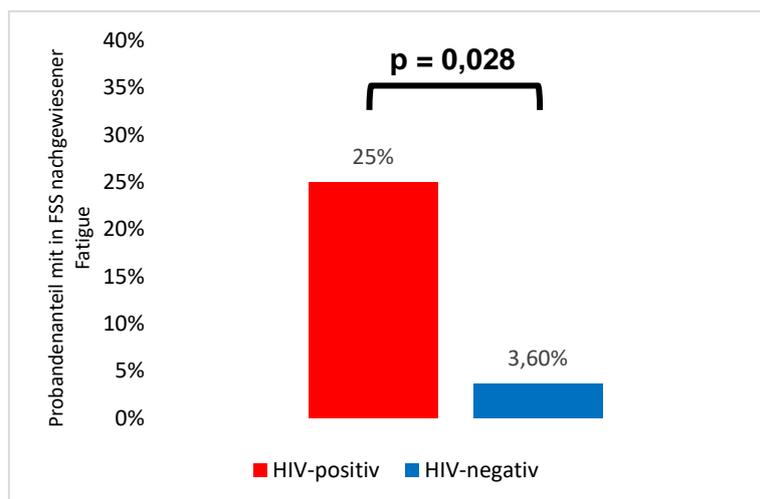


Abbildung 10 – Anteil an Probanden innerhalb der Kohorten mit einer im FSS nachgewiesenen Fatigue (Punktzahl im FSS > 5), signifikanter Unterschied mit  $p = 0,028$

Es konnte hierbei kein signifikanter Zusammenhang im Sinne einer Korrelation nach Spearman für nicht normalverteilte Variablen zwischen FSS-Ergebnis und aktueller CD4-Zellzahl ( $p = 0,2$ ), Dauer der HIV-Infektion ( $p = 0,403$ ) und Viruslast ( $p = 0,342$ ) gezeigt werden. In der linearen Regressionsanalyse konnte die Variable CD4-Nadir nicht den FSS-Score voraussagen:  $F(1, 42) = 1,14$  mit  $p = 0,292$ . Jedoch korrelierten Fatigue und Depression signifikant in der HIV-Kohorte ( $\rho = 0,693$ ;  $p < 0,001$ ) als auch in der Kontroll-Kohorte ( $\rho = 0,467$ ;  $p = 0,012$ ) miteinander. Es fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied des Fatigue-Severity-Scale-Scores zwischen HIV-Probanden, die mit oder ohne Dolutegravir behandelt wurden.

#### 4.2.3 Short-Form-36 (SF-36)

Tabelle 11 zeigt, dass sich die Domänen SOFU, PSYC, VITA und AGES zwischen den Kohorten statistisch signifikant unterscheiden, wobei die Kontroll-Kohorte eine höhere Punktzahl erreicht hat, was auf eine höhere Lebensqualität (vgl. Tabelle 5) in diesen Bereichen hindeutet. Dabei war die Effektstärke nach Cohens gering ausgeprägt. Aufgrund der weitestgehend fehlenden Normalverteilung der Werte wurden der Mann-Whitney-U-Test angewandt und dementsprechend die Mediane dargestellt.

Tabelle 11 - Vergleich des SF-36 für alle Domänen zwischen HIV-positiven und -negativen. Ein höherer Punktwert spiegelt eine höhere Lebensqualität wider;  $n = 80$ .

	Positiv		Negativ		U	Z	p	Cohens d
	Median	[min; max]	Median	[min; max]				
KÖFU	88,88	[11,11; 100,00]	94,44	[27,77; 100,00]	555,00	-1,778	0,075	
KÖRO	100,00	[0; 100,00]	100,00	[0; 100,00]	606,00	-1,374	0,170	
SCHM	87,50	[12,50; 100,00]	90,00	[0; 100,00]	712,50	-0,162	0,871	
SOFU	87,50	[0; 100,00]	100,00	[50,00; 100,00]	509,00	-2,351	<b>0,019*</b>	<b>0,263</b>
PSYC	74,00	[24,00; 100,00]	88,00	[48,00; 100,00]	389,50	-3,425	<b>0,001*</b>	<b>0,383</b>
EMRO	100,00	[0; 100,00]	100,00	[0; 100,00]	566,00	-1,948	0,051	
VITA	60,00	[5,00; 95,00]	67,50	[10,00; 100,00]	510,50	-2,203	<b>0,028*</b>	<b>0,246</b>
AGES	65,00	[10,00; 100,00]	75,00	[53,00; 100,00]	493,50	-2,372	<b>0,018*</b>	<b>0,265</b>
VG	50,00	[0; 100,00]	50,00	[25,00; 100,00]	668,00	-0,657	0,511	

#### 4.3 CERAD-Plus-Testbatterie

Die kognitive Leistungsfähigkeit wurde mittels CERAD-Plus-Testbatterie objektiviert. Diese besteht aus mehreren Untertests, deren Ergebnisse im Einzelnen aufgeführt werden. Im ersten Schritt wurden die Mediane der Rohwerte beider Kohorten (vgl. Tab. 12 und 13) verglichen. Zusätzlich wurden die Z-Werte, welche anhand einer gesunden Normpopulation ab einem

Alter von 49 Jahren vom Testhersteller ermittelt wurden, miteinander verglichen. Dabei wurden gleich viele Probanden beider Kohorten, welche anhand Alter, Geschlecht und Ausbildungsjahre gematcht wurden, ausgewählt. Auf den Vergleich der z-Werte zwischen allen Probanden beider Kohorten wurde verzichtet, da viele der Probanden zum Zeitpunkt der Testung ein Alter unter 49 Jahren aufwiesen. Die Daten waren mehrheitlich nicht normalverteilt, sodass nicht-parametrische Testverfahren, wie beispielsweise der Mann-Whitney-U-Test oder der Wilcoxon-Rangsummen-Test verwendet wurden.

### **4.3.1 Vergleich der CERAD-Rohwerte beider Kohorten**

Die HIV-negative Kohorte schnitt, mit Ausnahme des Tests „Wortliste abrufen“ im Median besser ab im CERAD (s. Tabelle 12). Statistisch signifikant waren allerdings die Unterschiede nur bei den Tests „Verbale Flüssigkeit“ ( $p = 0,024$ ;  $d = 0,252$ ) und „Trail-Making-Test A“ ( $p = 0,030$ ;  $d = 0,243$ ).

## Ergebnisse

Tabelle 12 - CERAD-Untertests Rohwerte-Vergleich mit Mann-Whitney-U-Test

Test	Kohorte (n)	Median [min; max]	U	Z	p-Wert	Cohens d
<b>CERAD Total Score</b>	Positiv (52)	93,50 [67; 109]	621,00	-1,081	0,280	
	Negativ (28)	97,50 [79; 107]				
<b>Verbale Flüssigkeit</b>	Positiv (52)	21,00 [8; 34]	504,50	-2,258	<b>0,024</b>	<b>0,252</b>
	Negativ (28)	24,00 [12; 32]				
<b>Boston Naming Test</b>	Positiv (52)	15,00 [13; 15]	618,50	-1,849	0,065	
	Negativ (28)	15,00 [13; 15]				
<b>Mini-Mental-Status-Test</b>	Positiv (52)	28,50 [26; 30]	567,00	-1,676	0,094	
	Negativ (28)	29,00 [24; 30]				
<b>Wortliste Lernen</b>	Positiv (52)	22,00 [14; 28]	724,00	-0,041	0,968	
	Negativ (28)	22,00 [14; 27]				
<b>Wortliste Abrufen</b>	Positiv (52)	8,00 [4; 10]	727,50	-0,005	0,996	
	Negativ (28)	8,00 [3; 10]				
<b>Wortliste Wiedererkennen</b>	Positiv (52)	20,00 [16; 20]	723,00	-0,066	0,947	
	Negativ (28)	20,00 [18; 20]				
<b>Figuren abzeichnen</b>	Positiv (52)	11,00 [6; 11]	613,50	-1,552	0,121	
	Negativ (28)	11,00 [9; 11]				
<b>Figuren abrufen</b>	Positiv (52)	11,00 [5; 11]	689,50	-0,443	0,658	
	Negativ (28)	11,00 [2; 11]				
<b>Trail Making Test A</b>	Positiv (52)	41,00 [19; 86]	512,50	-2,175	<b>0,030*</b>	<b>0,243</b>
	Negativ (28)	33,00 [17; 108]				
<b>Trail Making Test B</b>	Positiv (52)	77,50 [22; 258]	550,50	-1,791	0,073	
	Negativ (28)	65,50 [28; 300]				
<b>Phonematische Flüssigkeit S-Wörter</b>	Positiv (52)	11,00 [5; 22]	579,00	-1,509	0,131	
	Negativ (28)	12,00 [4; 21]				

### **4.3.2 Vergleich der CERAD-Rohwerte im Matching**

Zur Überprüfung der Kongruenz der o.g. Ergebnisse erfolgte ein Matching hinsichtlich Alter, Geschlecht und Ausbildungsjahren. Insgesamt konnten 25 Matching-Paare gefunden werden. Zwischen diesen Paaren wurden die Rohwerte der CERAD-Testbatterie erneut überprüft, wobei sich hier ähnliche Ergebnisse zeigten, wie im Gesamtvergleich beider Kohorten unter Punkt 4.7.1. Es zeigte sich ein statistisch signifikant besseres Abschneiden der HIV-negativen Kohorte bei den Tests „Verbale Flüssigkeit“ ( $p = 0,015$ ;  $d = 0,527$ ), „Mini-Mental-Status-Test“ ( $p = 0,044$ ;  $d = 0,258$ ) und „Trail-Making-Test A“ ( $p = 0,047$ ;  $d = 0,285$ ) (Tabelle 13).

### **4.3.3 Vergleich der z-Werte zwischen den Kohorten**

Die von der Auswertungssoftware ausgegebenen z-Werte, die auf Normierung des anfänglich erwähnten Alterskollektivs basieren, wurden zwischen den beiden Kohorten verglichen. Aus oben genannten Gründen werden hier jeweils nur die Probanden ab einem Alter von 49 bzw. 55 Jahren analysiert. Aufgrund der teils geringen und sehr unterschiedlichen Probandenzahlen in den Kategorien, wurde der Exakte Test nach Fischer verwendet. Zwischen den Kohorten bestand bei keinem Untertest ein statistisch signifikanter Unterschied.

## Ergebnisse

Tabelle 13 - CERAD-Untertests: Rohwerte-Vergleich nach Matching - Wilcoxon-Test

Test	Kohorte (n)	Median [min; max]	Z	p-Wert	Cohens d
<b>CERAD Total Score</b>	Positiv (25)	92,00 [72; 109]	-1,469	0,142	
	Negativ (25)	98,00 [79; 107]			
<b>Verbale Flüssigkeit</b>	Positiv (25)	21,00 [10; 31]	-2,676	<b>0,007*</b>	<b>0,535</b>
	Negativ (25)	24,00 [12; 32]			
<b>Boston Naming Test</b>	Positiv (25)	15,00 [14; 15]	-1,732	0,25	
	Negativ (25)	15,00 [15; 15]			
<b>Mini-Mental-Status-Test</b>	Positiv (25)	28,00 [26; 30]	-2,016	<b>0,044*</b>	<b>0,403</b>
	Negativ (25)	29,00 [27; 30]			
<b>Wortliste Lernen</b>	Positiv (25)	22,00 [14; 28]	-0,057	0,954	
	Negativ (25)	22,00 [14; 27]			
<b>Wortliste Abrufen</b>	Positiv (25)	8,00 [4; 10]	-0,038	0,970	
	Negativ (25)	8,00 [3; 10]			
<b>Wortliste Wiedererkennen</b>	Positiv (25)	20,00 [16; 20]	-1,469	0,199	
	Negativ (25)	20,00 [18; 20]			
<b>Figuren abzeichnen</b>	Positiv (25)	11,00 [7; 11]	-1,421	0,211	
	Negativ (25)	11,00 [9; 11]			
<b>Figuren abrufen</b>	Positiv (25)	11,00 [6; 11]	-0,981	0,344	
	Negativ (25)	11,00 [4; 11]			
<b>Trail Making Test A</b>	Positiv (25)	39,00 [25; 66]	-1,979	<b>0,048*</b>	<b>0,396</b>
	Negativ (25)	30,00 [17; 108]			
<b>Trail Making Test B</b>	Positiv (25)	79,00 [35; 128]	-1,426	0,158	
	Negativ (25)	64,00 [28; 300]			
<b>Phonematische Flüssigkeit</b>	Positiv (25)	11,00 [5; 20]	-1,535	0,125	
	Negativ (25)	12,00 [4; 20]			

4.3.4 Korrelation und Einfluss ausgewählter Variablen auf die CERAD-Ergebnisse

4.3.4.1 Korrelation des Alters, des BDI-II und FSS mit CERAD-Leistung

Tabelle 14 - Korrelation Alter, Depression und Fatigue mit CERAD-Leistung

		Alter		BDI-II		FSS	
		HIV-Ko- horte (n = 52)	Kontroll- Kohorte (n = 28)	HIV-Ko- horte (n = 52)	Kontroll- Kohorte (n = 28)	HIV-Ko- horte (n = 52)	Kontroll- Kohorte (n = 28)
CERAD Total Score	rho	-0,214	<b>-0,443</b>	0,017	-0,026	0,180	-0,108
	p	0,128	<b>0,018</b>	0,906	0,897	0,203	0,583
Verbale Flüssig- keit Tiere	rho	-0,183	0,009	-0,034	-0,226	0,061	-0,016
	p	0,195	0,963	0,811	0,247	0,668	0,934
Boston Naming Test	rho	<b>-0,274</b>	-0,298	-0,017	-0,084	-0,087	0,239
	p	<b>0,049</b>	0,123	0,903	0,671	0,541	0,222
Mini- Mental Status	rho	-0,227	-0,304	-0,021	<b>-0,423</b>	0,100	-0,232
	p	0,106	0,116	0,885	<b>0,025</b>	0,481	0,234
Wortliste Lernen	rho	<b>-0,285</b>	-0,343	-0,004	0,087	0,223	-0,128
	p	<b>0,041</b>	0,074	0,980	0,659	0,112	0,517
Wortliste abrufen	rho	-0,210	<b>-0,627</b>	0,044	-0,019	0,235	-0,045
	p	0,136	<b>0,000</b>	0,757	0,925	0,093	0,819
Wortliste Wieder- kennen	rho	-0,200	<b>-0,454</b>	-0,021	-0,192	0,081	-0,026
	p	0,156	<b>0,015</b>	0,880	0,329	0,567	0,894
Figuren Abzeich- nen	rho	0,185	-0,342	0,041	-0,019	-0,054	-0,162
	p	0,188	0,075	0,774	0,923	0,706	0,410
Figuren Abrufen	rho	0,171	<b>-0,442</b>	0,045	0,034	0,051	-0,309
	p	0,226	<b>0,018</b>	0,750	0,863	0,720	0,109
Trail Ma- king Test A	rho	<b>0,282</b>	<b>0,599</b>	-0,009	0,065	0,012	0,125
	p	<b>0,043</b>	<b>0,001</b>	0,950	0,741	0,931	0,527
Trail Ma- king Test B	rho	0,195	<b>0,561</b>	-0,197	0,044	-0,215	0,071
	p	0,165	<b>0,002</b>	0,161	0,825	0,127	0,721
Phone- matische Flüssig- keit	rho	0,105	<b>-0,476</b>	0,098	-0,185	0,137	<b>-0,483</b>
	p	0,457	<b>0,011</b>	0,488	0,347	0,334	<b>0,009</b>

Aufgrund weitestgehend fehlender Normalverteilung (der Werte) wurde sowohl bei der Korrelation zwischen Alter und CERAD-Leistung als auch zwischen BDI-II-Score und CERAD-Leistung der Korrelationsfaktor nach Spearman berechnet.

In beiden Kohorten zeigte sich, dass in vielen Bereichen der CERAD-Testbatterie die Leistung mit zunehmendem Alter in den hier untersuchten Kohorten abnimmt, wobei diese negative Korrelation nicht bei allen Untertests statistisch signifikant war (Tabelle 14).

Innerhalb der HIV-Kohorte konnte keine signifikante Korrelation zwischen den BDI-II-Punkten und den Leistungen in der CERAD-Testbatterie gezeigt werden. Nur im Mini Mental Status Test der Kontrollgruppe zeigte sich eine negative Korrelation zwischen BDI und Leistung in diesem Test. Dies bedeutet, dass die Leistung in diesem Subtest besser war, je geringer die depressive Symptomatik (gemessen durch den BDI) ausgeprägt war. In beiden Kohorten hatte der Depressionsgrad keinen Effekt auf den CERAD Total Score.

Der Fatigue Severity Score korrelierte negativ lediglich in der Kontroll-Kohorte mit dem Test „Phonematische Flüssigkeit“. Je niedriger der FSS, desto mehr Wörter konnten die Probanden in diesem Test nennen.

### **4.3.4.2 Korrelation des CPE-Scores mit CERAD-Leistung**

Der CPE-Score lag in der HIV-Kohorte am häufigsten bei 7 ( $n = 33$ ) bzw. 8 ( $n = 16$ ). Nur zwei Probanden hatten einen höheren Score. Die Höhe des CPE-Scores korrelierte nicht signifikant mit dem Ergebnis des CERAD-Total-Scores als Maß für die Gesamtleistung in der Testbatterie ( $\rho = 0,36$ ;  $p = 0,801$ ). Eine Korrelation fand sich ebenso wenig zwischen CPE-Score und Trail-Making-Test-A ( $\rho = 0,125$ ;  $p = 0,382$ ), Trail-Making-Test-B ( $\rho = -0,034$ ;  $p = 0,810$ ) sowie dem Test Phonematische Flüssigkeit ( $\rho = 0,152$ ;  $p = 0,286$ ).

Auch in einer Gruppenanalyse (Gruppe 1 CPE-Score =7 und Gruppe 2 CPE-Score > 7) fanden sich keine statistisch signifikanten Unterschiede im Mann-Whitney-U-Test für die oben genannten Variablen.

### **4.3.4.3 Korrelation CERAD-Leistung mit der Reservekapazität**

Es wurde untersucht, ob ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der zerebrovaskulären Reservekapazität und des CERAD-Total-Scores sowie den Subtests des PLUS-Teils besteht. Weder für die HIV-Kohorte ( $r = -0,082$ ;  $p = 0,572$ ) noch die Kontroll-Kohorte ( $r = 0,130$ ;  $p = 0,511$ ) zeigte sich ein signifikanter Korrelationsfaktor nach Pearson zwischen Reservekapazität und CERAD-Total-Score. Bei den übrigen Variablen musste wegen fehlender Normalverteilung die Korrelation nach Spearman berechnet werden. Auch hier fand sich zwischen Reservekapazität und dem Trail-Making-Test A ( $\rho = -0,100$ ;  $p = 0,487$ ), dem Trail-Making-Test B ( $\rho = 0,088$ ;  $p = 0,546$ ) sowie dem Test Phonematische Flüssigkeit ( $\rho = -0,161$ ;  $p = 0,264$ ) keine statistisch signifikante Korrelation.

### **4.3.4.4 Unterschied der CERAD-Gesamtleistung bzw. der PLUS-Test zwischen den ART-Subgruppen**

Im Rahmen einer einfaktoriellen Varianzanalyse (ANOVA) wurde getestet, ob sich die CERAD-Gesamtleistung zwischen den drei verschiedenen ART-Subgruppen der HIV-Kohorte unterscheidet. Es konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt werden, ebenso wenig für die „Phonematische Flüssigkeit“ ( $F(2, 48) = 0,853$ ;  $p = 0,433$ ). Auch der Kruskal-Wallis-Test für den Subgruppenvergleich des „Trail-Making-Tests“ war nicht signifikant.

### **4.3.4.5 Zusammenhang von Laborparametern und neurokognitiver Leistung der HIV-Kohorte**

Mit Hilfe der linearen Regressionsanalyse wurde untersucht, ob der CD4-Nadir einen Einfluss auf das CERAD-Testergebnis hat. Hierbei wurde kein signifikanter Einfluss des CD4-Nadirs auf die CERAD-Gesamtleistung als auch die PLUS-Untertests „Trail Making Test“ und

„Phonematische Flüssigkeit“ nachgewiesen. Dies war ebenfalls bei Patienten mit einem CD4-Nadir < 200 CD4-T-Zellen/  $\mu$ l der Fall.

Es zeigte sich ebenso keine statistisch signifikante Korrelation der Parameter Cholesterin, LDL, HDL und Triglyzeride mit den Leistungen in der CERAD-PLUS-Testbatterie.

### 4.3.5 Nine-Hole-Peg-Test

Zur Objektivierung einer Feinmotorikstörung, welcher einer HAND vorausgehen kann, wurde der Nine-Hole-Peg-Test verwendet. Zuvor wurde die Händigkeit der Probanden ermittelt, hierbei waren 94,2% der HIV-positiven Probanden Rechtshänder vs. 89,3 % in der Kontrollgruppe. Tabelle 15 zeigt die Ergebnisse des Nine-Hole-Peg-Test zwischen den beiden Kohorten, abhängig von der Händigkeit der Probanden, nach Auswertung durch einen T-Test für unabhängige Stichproben bei Normalverteilung der Daten. HIV-positiven Probanden waren mit der nichtführenden Hand 0,26 Sekunden schneller (95%-CI [-1.71, 1.19]). Mit der führenden Hand waren die HIV-negativen Probanden 0,53 Sekunden schneller (95%-CI [-0.88, 1.93]). Beide Unterschiede waren jedoch statistisch nicht signifikant.

Tabelle 15 - Ergebnisse des Nine-Hole-Peg-Test

		N	Mittelwert [sec]	Std.-Abweichung	p-Wert
nichtführende Hand	Positiv	52	21,490	2,652	0,722
	Negativ	28	21,750	3,814	
führende Hand	Positiv	52	21,115	2,623	0,502
	Negativ	28	20,589	3,631	

## 4.4 Extra- und transkranielle Sonographie

Bei den Referenzwerten im Kapitel „Material und Methoden“ handelt es sich um Mittelwerte, mit denen unsere eigenen Ergebnisse verglichen werden sollten. Da viele der in der Studie ermittelten Daten nicht normalverteilt waren, konnte kein Einstichproben-T-Test durchgeführt werden. Um einen nichtparametrischen Einstichproben-Test durchzuführen, wären Referenzwerte als Median notwendig. Deshalb erfolgte die Auswertung hier durch den Vergleich der Mittelwerte und deren 95%-Konfidenzintervalle.

### 4.4.1 Extrakranielle Duplexsonographie

Die Probanden beider Kohorten zeigen – mit Ausnahme der ACI und V1 – eine langsamere Flussgeschwindigkeit und einen geringeren Pulsatilitätsindex (PI) verglichen mit den Referenzwerten (Tabelle 16 und Tabelle 17 zeigen den Vergleich der Kohorten-Ergebnisse mit den Referenzwerten aus der Literatur). Aufgrund unzureichender Schallbedingungen konnte nicht

## Ergebnisse

bei allen Probanden der PI auf beiden Seiten bestimmt werden. Somit gibt es für manche Probanden nur einen PI-Wert, sodass auf die Bestimmung eines Mittelwertes zwischen  $PI_{links}$  und  $PI_{rechts}$  verzichtet und beide Seiten getrennt betrachtet wurden.

Tabelle 16 – HIV-Kohorte: Extrakranielle Gefäßsonografie mit Angabe der mittleren Fußgeschwindigkeiten für ACC, ACI, ACE und V1 in cm/s sowie den mittleren Pulsatilitätsindex. Vergleich der Werte der HIV-Kohorte und der Kontroll-Kohorte mit den Referenzwerten der Literatur.

Gefäß	Referenzwert ( $\pm$ SD)	95%-CI	HIV-Kohorte		
			n	Mittelwert ( $\pm$ SD)	95%-CI
<b>ACC</b>	96 ( $\pm$ 25) cm/s	[88,927; 103,073]	52	81,56 (17,44)	[76,703; 86,413]
<b>ACI</b>	66 ( $\pm$ 16) cm/s	[61,474; 70,526]	52	70,81 (11,79)	[67,525; 74,090]
<b>ACE</b>	83 ( $\pm$ 17) cm/s	[78,191; 87,809]	52	78,20 (21,20)	[72,299; 84,105]
<b>V1</b>	48 ( $\pm$ 10) cm/s	[45,171; 50,829]	52	65,51 (17,75)	[60,568; 70,451]
<b><math>PI_{links}</math></b>	1,08 ( $\pm$ 0,29)	[0,998; 1,162]	43	0,95 (0,18)	[0,896; 1,007]
<b><math>PI_{rechts}</math></b>	1,08 ( $\pm$ 0,29)	[0,998; 1,162]	39	1,01 (0,17)	[0,957; 1,071]

Tabelle 17 – Kontroll-Kohorte: Extrakranielle Gefäßsonografie mit Angabe der mittleren Fußgeschwindigkeiten für ACC, ACI, ACE und V1 in cm/s sowie den mittleren Pulsatilitätsindex. Vergleich der Werte der HIV-Kohorte und der Kontroll-Kohorte mit den Referenzwerten der Literatur.

Gefäß	Referenzwert ( $\pm$ SD)	95%-CI	Kontroll-Kohorte		
			n	Mittelwert ( $\pm$ SD)	95%-CI
<b>ACC</b>	96 ( $\pm$ 25) cm/s	[88,927; 103,073]	28	86,50 (20,98)	[78,364; 94,636]
<b>ACI</b>	66 ( $\pm$ 16) cm/s	[61,474; 70,526]	28	78,20 (48,84)	[59,257; 97,136]
<b>ACE</b>	83 ( $\pm$ 17) cm/s	[78,191; 87,809]	28	78,27 (16,02)	[72,054; 84,481]
<b>V1</b>	48 ( $\pm$ 10) cm/s	[45,171; 50,829]	28	64,43 (11,13)	[60,113; 68,743]
<b><math>PI_{links}</math></b>	1,08 ( $\pm$ 0,29)	[0,998; 1,162]	22	1,03 (0,27)	[0,914; 1,150]
<b><math>PI_{rechts}</math></b>	1,08 ( $\pm$ 0,29)	[0,998; 1,162]	21	1,03 (0,25)	[0,917; 1,140]

Bei dem Vergleich beider Kohorten miteinander zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied für die oben genannten Parameter im Mann-Whitney-U-Test: ACC ( $U = 610,5$ ;  $Z = -1,185$ ;  $p = 0,236$ ), ACI ( $U = 710,0$ ;  $Z = -0,182$ ;  $p = 0,856$ ), ACE ( $U = 683,0$ ;  $Z = -0,454$ ;  $p = 0,650$ ) V1 ( $U = 703,0$ ;  $Z = -0,252$ ;  $p = 0,801$ ),  $PI_{rechts}$  ( $U = 385,0$ ;  $Z = -0,380$ ;  $p = 0,704$ ),  $PI_{links}$  ( $U = 386,0$ ;  $Z = -1,207$ ;  $p = 0,227$ ).

#### 4.4.1.1 Intima-Media-Dicke und mögliche Einflussvariablen

Die Intima-Media-Dicke (IMD) wurde mittels extrakranieller Sonografie in der Arteria carotis communis auf beiden Seiten bestimmt. Sowohl rechts als auch links betrug die IMD im Median 0,6 mm (HIV+) vs. 0,5 mm (HIV-). Die gemessenen Daten waren nicht normalverteilt, sodass zum Vergleich zwischen beiden Kohorten der Mann-Whitney-U-Test genutzt wurde.

Hierbei zeigte sich, dass weder auf der rechten ( $U = 659,0$ ;  $Z = -0,317$ ;  $p = 0,751$ ), noch auf der linken Seite ( $U = 571,5$ ;  $Z = -1,247$ ;  $p = 0,212$ ) ein statistisch signifikanter Unterschied der IMD zwischen beiden Kohorten bestand.

Weiterhin wurde innerhalb der HIV-Kohorte untersucht, ob HIV-spezifische und -unspezifische Laborparameter mit der IMD korrelieren. Nach Berechnung des Korrelationskoeffizienten nach Spearman zeigte sich keine statistisch signifikante Korrelation mit den in der Tabelle 18 genannten Parametern.

Tabelle 18 - Korrelationsanalyse zwischen IMD und Laborparametern

Korrelationen		CD4-Zahl [ $\mu$ l]	CD4-Nadir [ $\mu$ l]	Cholesterin [mg/dl]	LDL [mg/dl]	HDL [mg/dl]	Triglyceride [mg/dl]
IMD	<b>rho</b>	0,079	0,268	-0,021	0,036	0,043	0,035
	<b>p</b>	0,580	0,088	0,882	0,803	0,765	0,809

#### 4.4.2 Transkranielle Duplexsonographie

Auch die Ergebnisse der transkraniellen Sonographie wurden aus den gleichen Gründen wie bei der extrakraniellen Sonographie als Mittelwert und 95%-Konfidenzintervall mit den Referenzwerten aus der Literatur verglichen. Sowohl die Probanden der HIV-Kohorte als auch der Kontroll-Kohorte wiesen im Mittel bei allen Gefäßen geringere systolische maximale Flussgeschwindigkeiten auf (Tabelle 19 und Tabelle 20).

## Ergebnisse

Tabelle 19 - Transkranielle Gefäßsonografie der HIV-Kohorte

Gefäß	Referenzwert (± SD)	95%-CI	HIV-Kohorte		
			n	Mittelwert (± SD)	95%-CI
<b>A1</b>	91,1 (± 17,1) cm/s	[87,643; 94,557]	49	70,6 (11,4)	[67,325; 73,879]
<b>M1</b>	107,5 (± 18,0) cm/s	[103,899; 111,101]	50	90,1 (17,5)	[85,153; 95,127]
<b>P1</b>	69,7 (± 13,0) cm/s	[72,274; 67,126]	30	52,4 (8,5)	[49,240; 55,560]
<b>V4</b>	60,0 (± 15,8) cm/s	[56,680; 63,320]	52	53,0 (12,0)	[49,690; 56,348]
<b>AB</b>	67,2 (± 15,5) cm/s	[62,671; 71,729]	52	59,1 (14,4)	[55,106; 63,125]

Tabelle 20 - Transkranielle Gefäßsonografie der Kontroll-Kohorte

Gefäß	Referenzwert (± SD)	95%-CI	Kontroll-Kohorte		
			n	Mittelwert (± SD)	95%-CI
<b>A1</b>	91,1 (± 17,1) cm/s	[87,643; 94,557]	26	71,1 (13,4)	[65,633; 76,482]
<b>M1</b>	107,5 (± 18,0) cm/s	[103,899; 111,101]	28	93,0 (13,0)	[87,911; 98,018]
<b>P1</b>	69,7 (± 13,0) cm/s	[72,274; 67,126]	13	63,5 (6,8)	[59,370; 67,554]
<b>V4</b>	60,0 (± 15,8) cm/s	[56,680; 63,320]	28	51,1 (9,4)	[47,475; 54,775]
<b>AB</b>	67,2 (± 15,5) cm/s	[62,671; 71,729]	28	61,0 (11,9)	[56,354; 65,575]

Beim Vergleich beider Kohorten miteinander im Mann-Whitney-U-Test zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied in P1 ( $U = 59,0$ ;  $Z = -3,603$ ;  $p < 0,001$ ). Alle weiteren Unterschiede waren statistisch nicht signifikant: A1 ( $U = 609,0$ ;  $Z = -0,312$ ,  $p = 0,755$ ), M1 ( $U = 613,5$ ;  $Z = -0,901$ ;  $p = 0,367$ ), V4 ( $U = 675,5$ ;  $Z = -0,530$ ;  $p = 0,596$ ), AB ( $U = 620,0$ ;  $Z = -1,090$ ;  $p = 0,276$ ).

#### 4.4.3 Bestimmung der zerebrovaskulären Reservekapazität (CVR) und mögliche Einflussvariablen

Die dopplersonografische Bestimmung der Reservekapazität [%] über das temporale Schallfenster gelang aufgrund unterschiedlicher Schallbedingungen nicht bei allen Probanden. Die Ergebnisse beider Kohorten waren normalverteilt, sodass der T-Test für unabhängige Stichproben angewandt wurde. Wie Tabelle 21 zeigt waren die Unterschiede nicht statistisch signifikant.

Tabelle 21 - Vergleich der Reservekapazität zwischen den Kohorten

Test	Kohorte (n)	Mittelwert (± SD)	Mittlere Differenz [95%-CI]	BHI	p
Reservekapazität	Positiv (50)	32,82% (12,89)	-1,64	1,094	0,579
	Negativ (28)	34,46% (11,73)	[-7,513, 4,231]	1,149	

Verglichen mit dem Normwert von 40,2% von Stoll et al. (STOLL et al., 1996) lag die Reservekapazität der HIV-Kohorte um 7,38% [95%-CI -11,04; -3,71] signifikant niedriger (**p < 0,001**). Allerdings lag auch die Reservekapazität in der Kontroll-Kohorte um 5,74% signifikant niedriger als der o.g. Referenzwert [95%-CI -10,28; -1,19] (**p = 0,015**).

Ein Vergleich der Breath-Holding-Indices der Kohorten mit den Mittelwerten der Kohorten von Chow et al. erbrachte keinen statistisch signifikanten Unterschied (CHOW et al., 2017): HIV-Kohorte (1,094 vs. 1,08 mit p = 0,818) und Kontroll-Kohorte (1,149 vs. 1,26 mit p = 0,144).

Die Reservekapazität korrelierte weder in der HIV-Kohorte (pearsons r = -0,104; p = 0,473) noch in der Kontroll-Kohorte (pearsons r = 0,109; p = 0,581) mit dem Alter der Probanden.

Im Weiteren wurde ein möglicher Zusammenhang verschiedener Laborparameter der HIV-Kohorte mit der Reservekapazität untersucht. Unter anderem zeigte sich keine statistisch signifikante Korrelation zwischen der CVR und dem Gesamtcholesterin (Pearsons r = -0,109; p = 0,457), den Triglyzeriden (Spearman's  $\rho$  = -0,020; p = 0,894), dem LDL-Cholesterin (Spearman's  $\rho$  = -0,097; p = 0,506), dem HDL-Cholesterin (Spearman's  $\rho$  = 0,042; p = 0,774) und der aktuellen CD4-Zellzahl (Pearsons r = 0,108; p = 0,457).

Ebenso machte es hinsichtlich der Reservekapazität keinen signifikanten Unterschied (Kruskal-Wallis-Test), mit welchem ART-Regime die Probanden therapiert wurden (p = 0,794).

#### 4.4.4 Bestimmung der Weite des dritten Ventrikels

In unserer Studie stieg die Weite des dritten Ventrikels aller Probanden beider Kohorten mit zunehmendem Alter an (Berechnung mittels linearer Regression;  $p < 0,001$ ; ANOVA  $F(df = 1, 74) = 31,487$ ;  $p < 0,001$ ;  $R^2 = 0,298$ ; Regressionskoeffizient  $B = 0,012$ ). Abbildung 11 stellt diesen Zusammenhang grafisch dar.

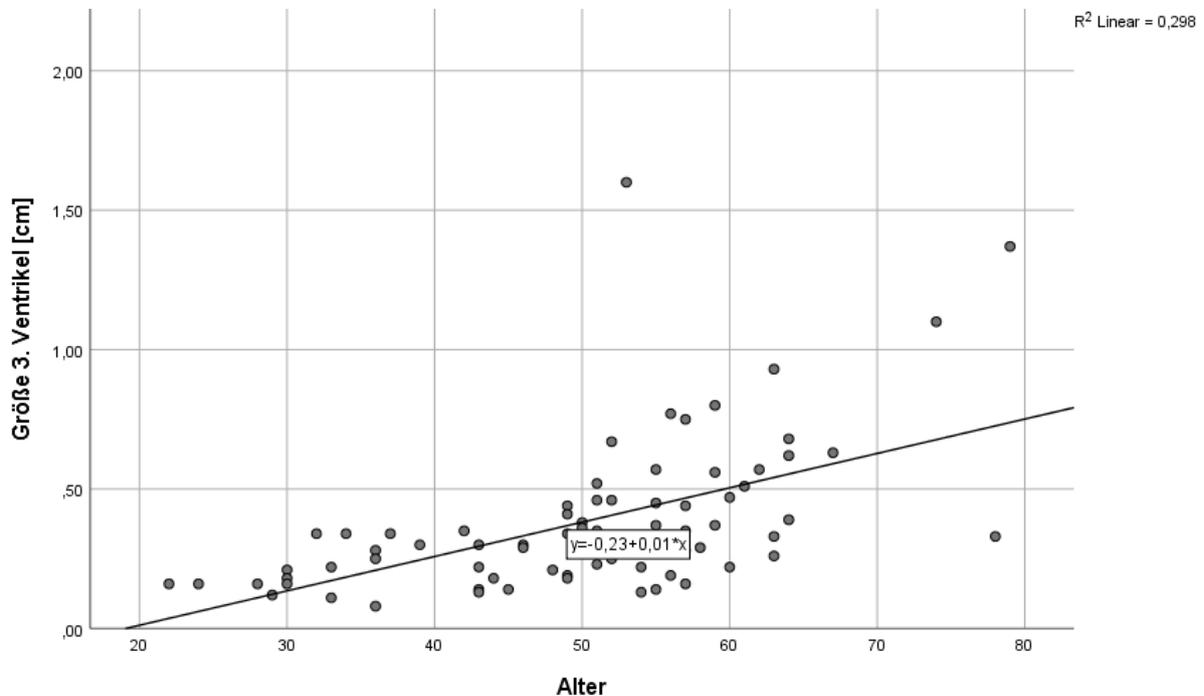


Abbildung 11 - Zusammenhang Alter mit Ventrikelweite

Für die HIV-Kohorte wurde zusätzlich untersucht, inwiefern die zeitliche Dauer der HIV-Infektion seit Erstdiagnose in Abhängigkeit vom Alter der Probanden Einfluss auf die Weite des dritten Ventrikels hat. Nach Berechnung einer Interaktionsvariablen zwischen Alter und Dauer der HIV-Infektion wurde eine multiple lineare Regression durchgeführt. Auch innerhalb der HIV-Kohorte fand sich ein statistisch signifikanter Einfluss des Probandenalters auf die Ventrikelweite (Regressionskoeffizient = 0,011;  $p = 0,001$ ). Die Dauer der HIV-Infektion ( $p = 0,224$ ) und die Interaktionsvariable ( $p = 0,243$ ) hatten jedoch keinen Einfluss darauf.

Im Kohortenvergleich fand sich eine Tendenz für eine größere Ventrikelweite bei der HIV-Kohorte, wie Abbildung 12 zeigt ( $U = 493,0$ ;  $Z = -1,720$   $p = 0,085$ ). Dabei betrug der Median der Ventrikelweite der HIV-Kohorte 0,34 cm (MIN 0,08 cm; MAX 1,60 cm) und der Kontrollkohorte 0,28 cm (MIN 0,11 cm; MAX 1,37 cm).

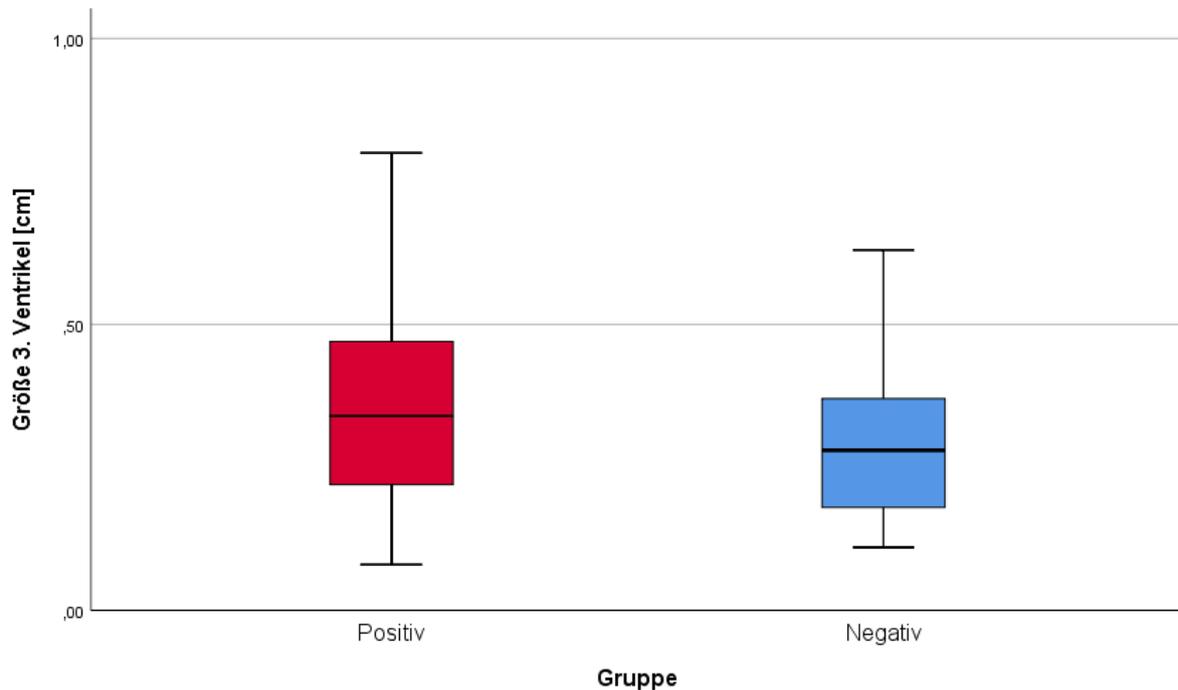


Abbildung 12 – Median-Vergleich der Ventrikelweite zwischen Kohorten . HIV-positiv: 0,34 cm (Min 0,08; Max 1,60) vs HIV-negativ: 0,28 cm (Min 0,11; Max 1,37) mit  $p = 0,085$

#### 4.4.4.1 Korrelation der Ventrikelweite mit der CERAD-Leistung

Die Weite bzw. Erweiterung des dritten Ventrikels soll als Atrophiemarker auch die neurokognitiven Leistungen widerspiegeln. Aufgrund weitestgehend fehlender Normalverteilung wurde die Korrelation nach Spearman berechnet. Es zeigte sich eine statistisch signifikante Korrelation der Weite des dritten Ventrikels für alle Gesamtteilnehmer sowohl für den CERAD-Total-Score (negative Korrelation mit  $\rho = -0,300$ ;  $p = 0,009$ ) als auch für die PLUS-Tests Trail-Marking-Test A (positive Korrelation mit  $\rho = 0,375$ ,  $p < 0,001$ ) und B (positive Korrelation mit  $\rho = 0,270$ ;  $p = 0,018$ ). Beim Trail-Making-Test A und B ist zu beachten, dass die Korrelation hier positiv ausfällt, da ein höheres Ergebnis bei diesen Tests eine langsamere Bearbeitungsgeschwindigkeit bedeutet. Allein der Test „Phonematische Flüssigkeit“ korrelierte nicht mit der Ventrikelweite ( $\rho = -0,123$ ,  $p = 0,291$ ).

In der Betrachtung der Einzelitems im Gruppenvergleich waren allerdings die Korrelationen in der Kontroll-Kohorte häufiger statistisch signifikant, wie Tabelle 22 zeigt.

## Ergebnisse

Tabelle 22 - Korrelation Ventrikelweite mit CERAD-Leistung

		Dritter Ventrikel	
		HIV-Kohorte (n = 52)	Kontroll-Kohorte (n = 28)
<b>CERAD Total Score</b>	rho	-0,223	<b>-0,403</b>
	p	0,119	<b>0,041</b>
<b>Verbale Flüssigkeit Tiere</b>	rho	-0,159	-0,046
	p	0,271	0,825
<b>Boston Naming Test</b>	rho	-0,027	n.a.*
	p	0,853	
<b>Mini-Mental Status</b>	rho	-0,231	0,049
	p	0,107	0,814
<b>Wortliste Lernen</b>	rho	-0,246	-0,369
	p	0,085	0,064
<b>Wortliste abrufen</b>	rho	-0,049	<b>-0,528</b>
	p	0,735	<b>0,006</b>
<b>Wortliste Wiederkennen</b>	rho	-0,233	-0,205
	p	0,103	0,316
<b>Figuren Abzeichnen</b>	rho	-0,090	-0,122
	p	0,535	0,553
<b>Figuren Abrufen</b>	rho	0,067	-0,312
	p	0,646	0,121
<b>Trail Making Test A</b>	rho	0,187	<b>0,570</b>
	p	0,193	<b>0,002</b>
<b>Trail Making Test B</b>	rho	0,032	<b>0,606</b>
	p	0,827	<b>0,001</b>
<b>Phonematische Flüssigkeit</b>	rho	0,076	-0,377
	p	0,600	0,058

\*Korrelationsberechnung nicht möglich, da Boston Naming Test in dieser Kohorte konstant

**4.4.4.2 Vergleich der Ventrikelweite zwischen den ART-Subgruppen**

In einem ersten Schritt wurde die mittlere Ventrikelweite der Subgruppen in Tabelle 23 und Abbildung 13 rein deskriptiv dargestellt.

		Mittelwert	SD	[95%-CI]
Ventrikelweite	<b>NRTI + INSTI</b>	0,4495	0,2868	[0,3578; 0,5412]
	<b>NRTI + PI</b>	0,2333	0,0611	[0,0816; 0,3851]
	<b>NRTI + NNRTI</b>	0,2583	0,2094	[0,386; 0,4781]

Tabelle 23 - Vergleich Ventrikelweite zwischen ART-Subgruppen

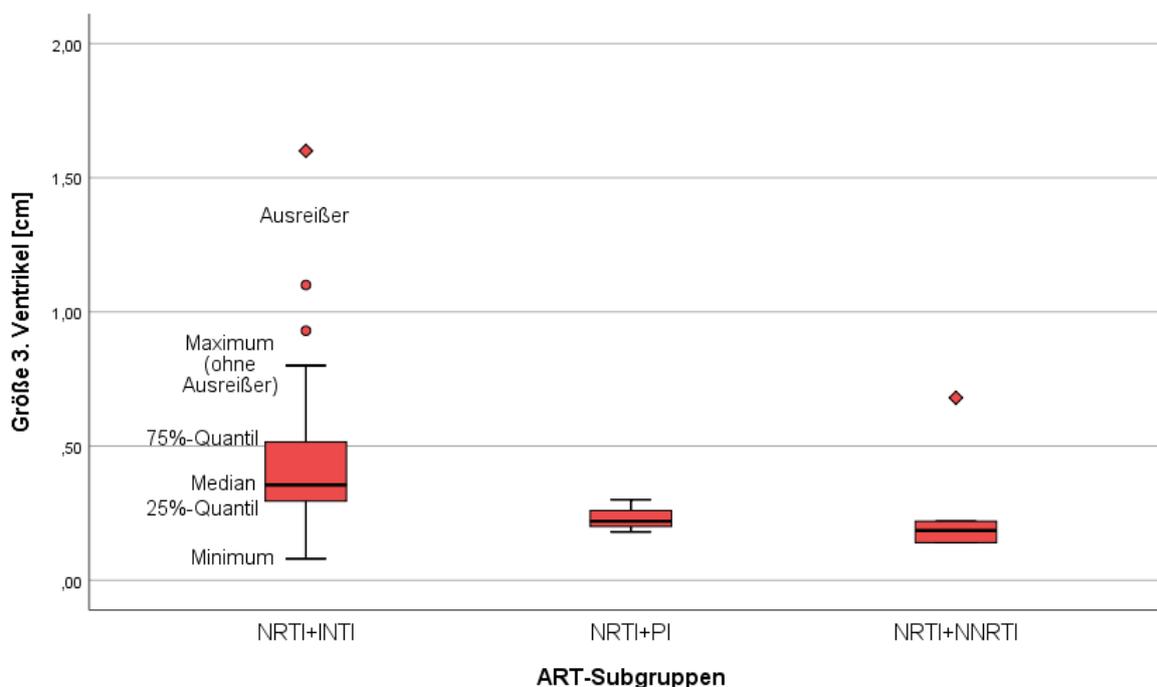


Abbildung 13 – Median-Vergleich der Ventrikelweite zwischen ART-Subgruppen, als Boxplot-Darstellung

Da die Altersverteilung zwischen den Gruppen „NRTI+INSTI“ (M = 52,24; SD = 10,573) und „NRTI+NNRTI“ (M = 50,00; SD = 12,915) keinen statistisch signifikanten Unterschied aufwies (T = 0,473; p = 0,639), wurde ein möglicher Unterschied der Ventrikelweite zwischen diesen beiden Gruppen untersucht. Wegen fehlender Normalverteilung wurde der Mann-Whitney-U-Test angewandt. Zwischen der Gruppe „NRTI+INSTI“ (Median = 0,3550; Min = 0,08; Max = 1,60) und der Gruppe „NRTI+NNRTI“ (Median = 0,1850; Min = 0,14; Max = 0,68) bestand ein

statistisch signifikanter Unterschied ( $U = 51,0$ ;  $Z = -2,252$ ;  $p = 0,024$ ). Hierbei ist zu beachten, dass sich die Probandenzahlen beider Gruppen stark unterscheiden.

Keinen Einfluss auf die Ventrikelweite hatten innerhalb der HIV-Kohorte die Parameter CD4-Nadir ( $R^2 = 0,018$ ; ANOVA  $F(df = 1, 40) = 0,724$ ; Regressionskoeffizient =  $0,000153$ ;  $p = 0,400$ ), aktuelle CD4-Zahl ( $R^2 = 0,018$ ; ANOVA  $F(df = 1, 48) = 0,855$ ; Regressionskoeffizient =  $0,000137$ ;  $p = 0,360$ ) und CPE-Score (Gruppe CPE-Score= 7 vs. CPE-Score >7) im Mann-Whitney-U-Test ( $U = 240,5$ ;  $z = -0,799$ ;  $p = 0,424$ ).

### **4.5 Magnetresonanztomographie des Schädels**

Im Rahmen der vorliegenden Studie wurde bei 78 der insgesamt 80 Studienteilnehmer ein kraniales MRT durchgeführt. Ein Proband erschien nicht zum vereinbarten Termin und widerrief anschließend seine Einwilligung für die MRT-Untersuchung. Ein weiterer Proband musste wegen unklarer Materialbeschaffenheit eines ossären Implantates von der MRT-Untersuchung ausgeschlossen werden.

#### **4.5.1 Bestimmung der Breite des dritten Ventrikels im MRT**

Um die Qualität der sonographiegestützten Ventrikelmessung zu beurteilen, wurde die Weite des dritten Ventrikels auch in den MRT-Bildern bestimmt. Bei drei Probanden konnte die Weite nicht eindeutig bestimmt werden, da die Bildebene nicht genau auf Höhe der zu messenden Breite des Ventrikels zum Liegen kam.

Es zeigte sich eine starke Korrelation nach Spearman zwischen den Ergebnissen beider Messmethoden (Sonographie vs. MRT), wie Abbildung 14 zeigt ( $\rho = 0,884$ ;  $p < 0,001$ ).

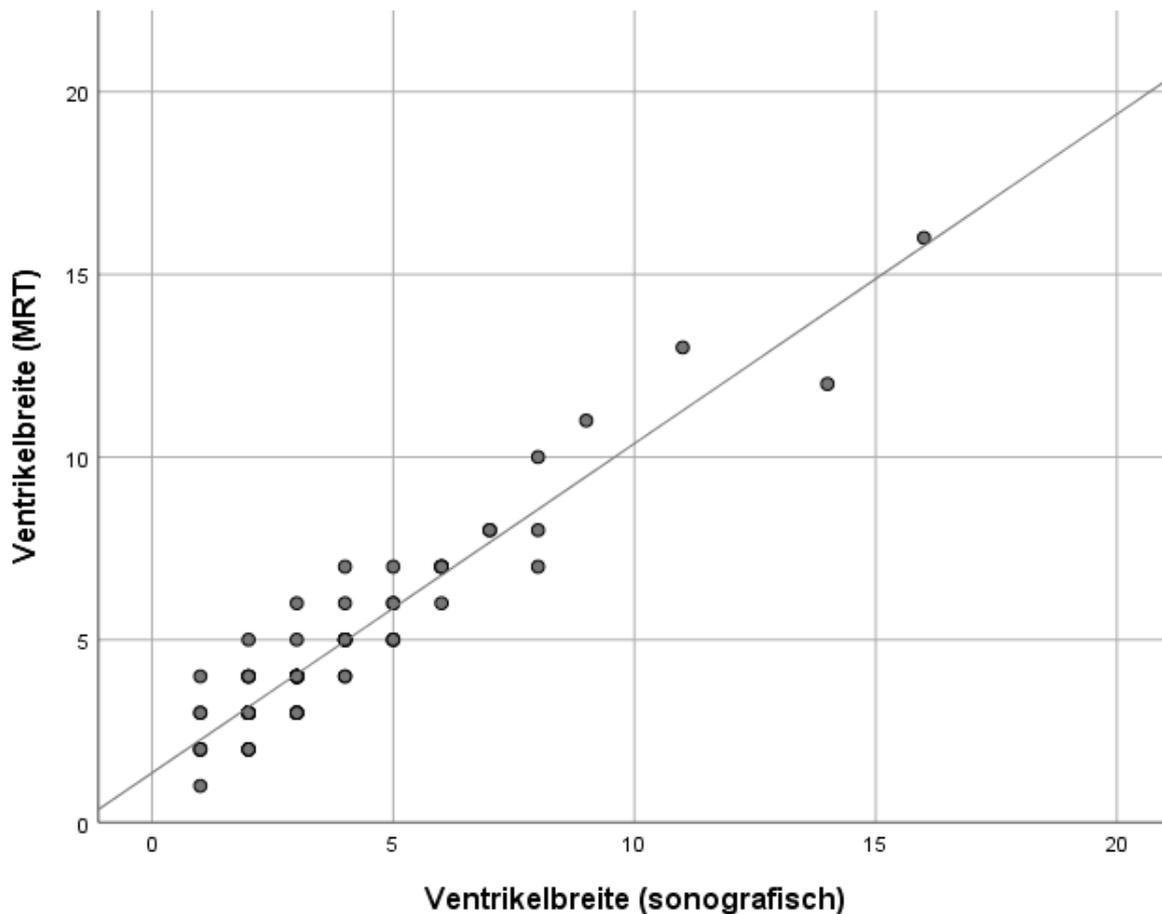


Abbildung 14 - Korrelation zwischen sonografisch und MRT-gestützter Ventrikelmessung

Analog zu den sonographischen Daten zeigte der Vergleich der MR-basierten Ventrikelweiten ebenfalls nur eine Tendenz im Mann-Whintey-U-Test für einen etwas weiteren Ventrikel in der HIV-Kohorte (vgl. Tabelle 24).

Tabelle 24 - Vergleich der Ventrikelmessung im MRT zwischen den Kohorten

	HIV-Kohorte	Kontroll-Kohorte	U	Z	p-Wert
<b>Median [min; max]</b>	5,0 [1,0; 16,0]	4,0 [2,0; 12,0]	490,50	-1,776	0,076

#### 4.5.1.1 Vergleich der Ventrikelweite zwischen sonografisch und magnetresonanztomografisch gestützter Messung

Bei fehlender Normalverteilung wurde ein nichtparametrischer Test für verbundene Stichproben nach Wilcoxon berechnet, um einen möglichen Unterschied zwischen beiden Messungen auf statistische Signifikanz hin zu überprüfen. Hierfür konnten nur Probanden eingeschlossen werden, bei denen sowohl eine sonografische als auch MRT-gestützte Messung des

Ventrikels durchgeführt worden war (n = 72). Der Vergleich wurde zwischen allen Probanden unabhängig vom HIV-Status durchgeführt. Die Ventrikelweite in der MRT-gestützten Messung wurde auf den vollen Millimeter gerundet, damit keine Messgenauigkeit vorgetäuscht wird, die aufgrund der Auflösung der Bildgebung nicht gewährleistet werden kann. Damit dies auch für die sonografisch gestützte Messung gegeben ist, wurde für den Vergleich auch diese auf den vollen Millimeter gerundet. Hierbei zeigte sich, dass die Ventrikel in der Sonografie im Median um einen Millimeter dünner gemessen wurden als in der MRT (Tabelle 25).

Tabelle 25 - Vergleich sonografische vs. MRT-gestützte Ventrikelmessung (mm) im Wilcoxon-Rangsummentest

Ventrikelmessung	Untersuchung	Median [Min; Max]	Z	p-Wert
<b>Sono vs. MRT</b>	Sonografisch	3,0 [1; 16]	-6,174	<b>&lt;0,001*</b>
	MRT	4,0 [1;16]		

Zur Beurteilung des Messqualität wurde in Abbildung 15 weiterhin ein Bland-Altman-Plot ausgeben. Er visualisiert grafisch den Vergleich zweier Messmethoden und stellt den Schwankungsbereich der Messabweichungen dar. Zunächst werden Differenz und Mittelwert zweier Messungen (MRT und Sonografie) gebildet, welche anschließend in einem Streudiagramm aufgetragen werden. Die obere und untere Grenze des Schwankungsbereichs (Limits of agreement, grün gestrichelte Linie) wurden anhand folgender Formel berechnet:

$$L_{1,2} = \bar{d} \pm 2 \cdot sd$$

Sie begrenzen somit bei angenommener Normalverteilung den Bereich, in dem 95% aller Messwerte liegen sollten (1,96-fache Standardabweichung vom Mittelwert). Bei angenommener Normalverteilung sollte alle Punkte des Streudiagramms innerhalb der Grenzen des Schwankungsbereich liegen. Da jedoch eine Normalverteilung der Werte nicht vorliegt, ist eine Bewertung des Plots an dieser Stelle nicht zielführend.

# Ergebnisse

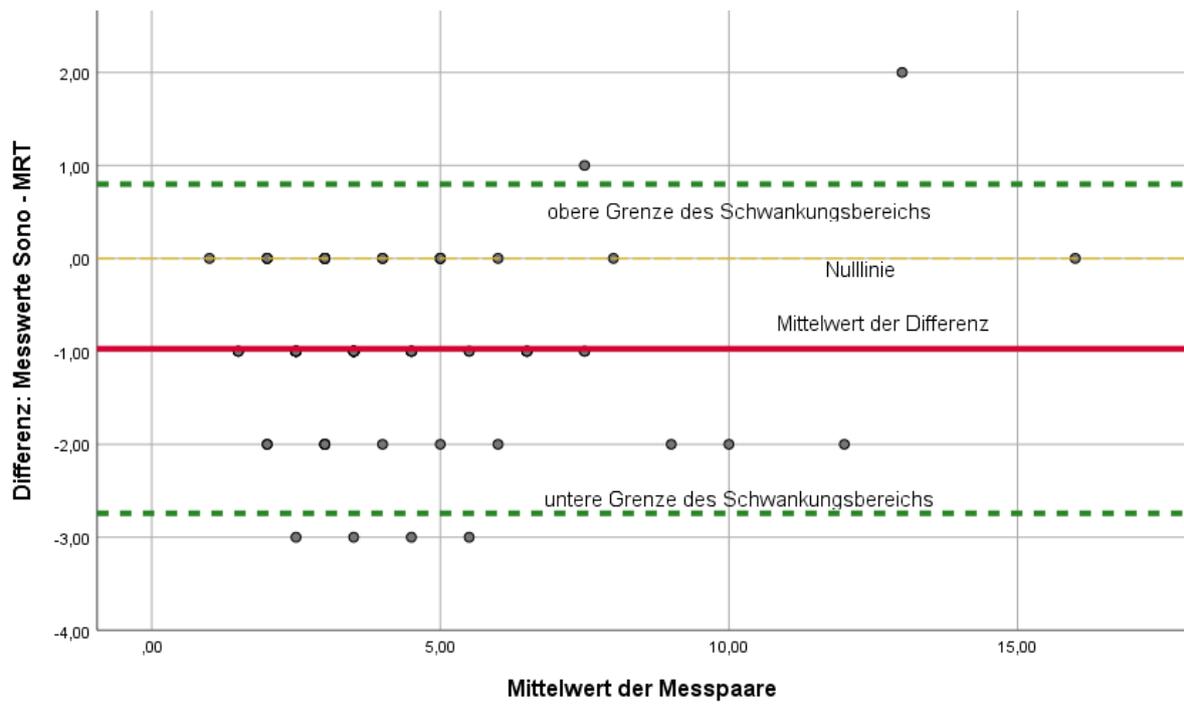


Abbildung 15 - Bland-Altman-Plot zum Vergleich des Messmethoden zur Bestimmung der Weite des dritten Ventrikels

#### 4.5.2 Deskription allgemeiner bildmorphologischer Befunde

Zunächst wurden die bildmorphologisch beobachteten Befunde beschrieben, wobei anzumerken ist, dass Mehrfachdiagnosen möglich waren. Abbildung 16 zeigt, dass neben Tomographien ohne pathologische Befunde vor allem Minderungen des Hirnvolumens als auch Mikroangiopathien unterschiedlichen Ausmaßes in beiden Kohorten die dominierenden Diagnosen waren. Unter die Kategorie „Sonstiges“ fielen die Diagnosen „Sinusitis“ (n = 3), „Arachnoidalzyste“ (n = 3), „unklare Marklagerläsion“ (n = 3), „Empty Sella Sign“ (n = 1). Es fand sich in beiden Kohorten kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer Mikroangiopathie und einer anamnestisch angegebenen arteriellen Hypertonie.

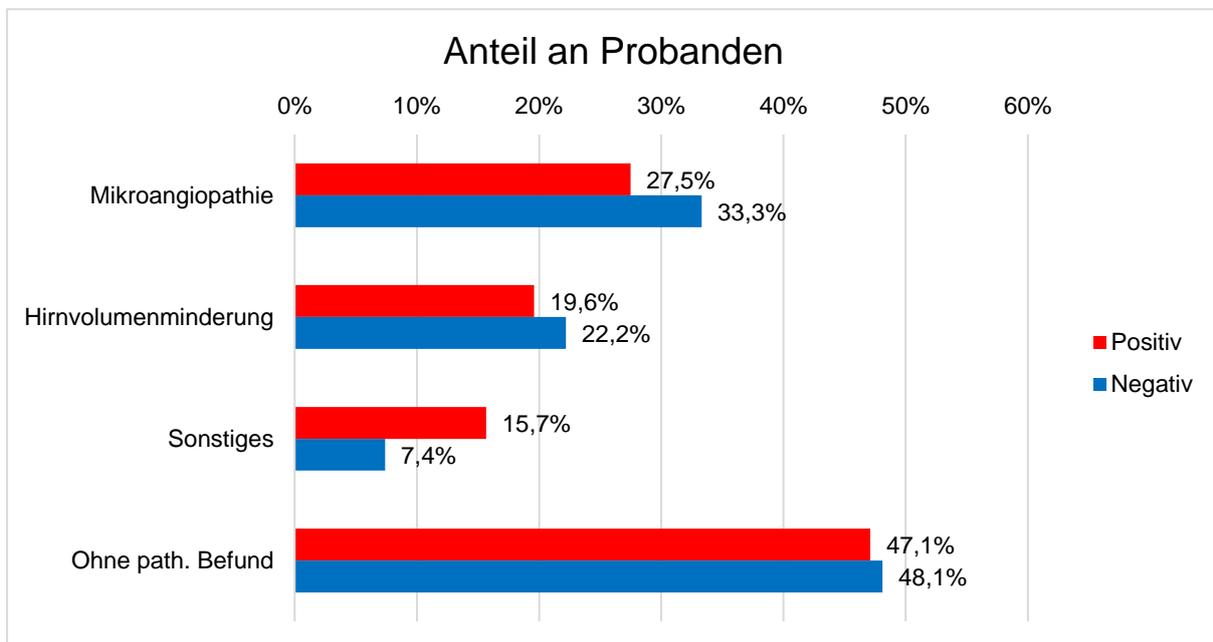


Abbildung 16 - Auswertung der kranialen Magnetresonanztomographien mit relativen Angaben der häufigsten Diagnosen. Vergleich zwischen HIV-Kohorte (rot) und Kontroll-Kohorte (blau)

### **4.5.3 Untersuchung der fraktionalen Anisotropie (FA)**

Wie eingangs bereits im Teil „Material und Methoden“ beschrieben, wurde im Rahmen des Diffusion Tensor Imaging die fraktionale Anisotropie als Marker der Parenchymintegrität in den Bereichen des Corpus Callosum (Genu und Splenium) sowie beidseits in den Capsulae Internae gemessen. Bei vier Probanden beider Kohorten konnte keine DTI-Auswertung aufgrund mangelhafter Bildqualität (Artefakte) durchgeführt werden. Für eine genauere Darstellung und zur besseren Lesbarkeit wurden die FA-Werte in den Tabellen mit 100 multipliziert.

#### **4.5.3.1 Korrelation der FA mit dem Alter**

Unabhängig vom HIV-Status wurde eine mögliche Korrelation der fraktionalen Anisotropie mit dem Alter der Probanden mit Hilfe der Spearman-Korrelation bei fehlender Normalverteilung untersucht. Lediglich im Genu corporis callosi konnte eine statistisch signifikante negative Korrelation mit dem Alter gezeigt werden ( $\rho = -0,235$ ;  $p = 0,042$ ).

#### **4.5.3.2 Vergleich der FA-Parameter zwischen den Kohorten**

Bei fehlender Normalverteilung wurden mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Tests die FA-Parameter zwischen beiden Kohorten untersucht. Wie in Tabelle 24 dargestellt, konnte für die o.g. vier Regionen kein signifikanter Unterschied zwischen den Kohorten festgestellt werden.

#### **4.5.3.3 Korrelation der FA mit der Dauer der HIV-Erkrankung**

Aufgrund fehlender Normalverteilung wurde die Korrelation nach Spearman zwischen FA und Dauer der HIV-Erkrankung berechnet, wobei sich hier kein statistisch signifikanter Zusammenhang innerhalb der HIV-Kohorte für die vier Regionen zeigte.

## Ergebnisse

Tabelle 26 - Vergleich der FA-Parameter zwischen den Kohorten . Der FA-Wert beträgt zwischen 0 und 1. Zur Verbesserung der Genauigkeit wurde diese mit 100 multipliziert.

Region	Kohorte	Median [min; max]	U	Z	p-Wert
<b>Genu corporis callosi</b>	HIV-Kohorte	712,00 [590; 809]	503,0	-1,371	0,170
	Kontroll-Kohorte	718,00 [497; 800]			
<b>Splenium corporis callosi</b>	HIV-Kohorte	784,50 [633; 895]	606,0	-0,214	0,831
	Kontroll-Kohorte	797,00 [652; 861]			
<b>Capsula interna rechts</b>	HIV-Kohorte	666,50 [583; 730]	620,5	-0,051	0,960
	Kontroll-Kohorte	666,00 [625; 761]			
<b>Capsula interna links</b>	HIV-Kohorte	667,50 [579; 778]	551,0	-0,832	0,405
	Kontroll-Kohorte	662,00 [573; 716]			

### 4.5.3.4 Einfluss des CD4-Nadirs auf die FA-Parameter

Mit Hilfe einer Regressionsanalyse wurde ein möglicher Einfluss des CD4-Nadirs auf die FA-Werte in den zuvor genannten Gehirnregionen untersucht. Hier zeigte sich ein statistisch signifikanter Einfluss auf die fraktionale Anisotropie im Splenium. Dies bedeutet, dass ein höherer Nadir eine höhere fraktionale Anisotropie zur Folge hatte. Außerdem zeigte sich ein Trend zu einem signifikanten Einfluss auf das Genu. Tabelle 27 zeigt die Ergebnisse der Auswertung.

Tabelle 27 - Einfluss des CD4-Nadirs auf die FA-Werte in den zuvor ausgewählten Hirnregionen

		ANOVA F(df = 1, 40)	R <sup>2</sup>	Regressionskoeffi- zient B	p
CD4-Nadir	Genu corporis callosi	3,922	0,089	0,062	0,055
	Splenium corporis callosi	5,415	0,119	0,069	<b>0,025</b>
	Capsula interna rechts	1,144	0,028	0,022	0,291
	Capsula interna links	1,686	0,040	0,023	0,202

#### 4.5.3.5 Korrelation zwischen den FA-Werten und den Ergebnissen des Nine-Hole-Pegboard-Tests

Um einen möglichen Zusammenhang zwischen Parenchymintegrität in den besagten Hirnarealen und der motorischen Geschwindigkeit der Probanden zu untersuchen, wurde die Korrelation der FA-Werte mit der Dauer des Nine-Hole-Peg-Tests nach Spearman berechnet. Hier zeigte sich lediglich in der Kontroll-Kohorte eine statistisch signifikante Korrelation zwischen den FA-Werten im Genu corporis callosi und dem Ergebnis des Nine-Hole-Peg-Tests der nichtführenden Hand ( $\rho = -0,479$ ;  $p = 0,015$ ).

#### 4.5.3.6 Korrelation zwischen den FA-Werten und den CERAD-Plus-Testergebnissen

Aufgrund fehlender Normalverteilung wurde mit Hilfe der Korrelation nach Spearman ein möglicher statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen den FA-Werten und der Leistung in der CERAD-PLUS-Testbatterie untersucht. Für eine verbesserte Übersicht werden die Ergebnisse in zwei verschiedenen Tabellen dargestellt. Hier zeigte sich eine statistisch signifikante Korrelation in der HIV-Kohorte zwischen den FA-Werte vom Corpus Callosum und der Mehrzahl der CERAD-Plus-Tests. Dies deutet daraufhin, dass in dieser Kohorte höhere FA-Werte als Maß für die Parenchymintegrität mit besseren Testergebnissen einhergehen. Beim Trail-Making-Test bedeutet dies, dass geringere FA-Werte mit einer längeren Bearbeitungszeit im TMT einhergehen. Eine statistisch signifikante Korrelation ist in der Kontroll-Kohorte lediglich bei einem Untertest der Testbatterie zu verzeichnen (Tabelle 28 und Tabelle 29).

## Ergebnisse

Tabelle 28 - HIV-KOHORTE: Korrelation der FA-Werte mit CERAD-PLUS-Leistung (n = 50)

		FA-Werte			
		Genu corporis callosi	Splenium corporis callosi	Capsula interna rechts	Capsula interna links
CERAD Total Score	rho	<b>0,405*</b>	0,199	-0,064	-0,020
	p	<b>0,004*</b>	0,165	0,656	0,890
Verbale Flüssigkeit Tiere	rho	<b>0,343*</b>	0,139	0,011	-0,037
	p	<b>0,015*</b>	0,337	0,940	0,797
Boston Naming Test	rho	0,064	-0,054	-0,039	0,060
	p	0,659	0,708	0,790	0,678
Mini-Mental Status	rho	<b>0,379*</b>	0,040	0,139	-0,053
	p	<b>0,007*</b>	0,781	0,337	0,716
Wortliste Lernen	rho	<b>0,350*</b>	0,235	-0,024	0,019
	p	<b>0,013*</b>	0,101	0,871	0,897
Wortliste abrufen	rho	<b>0,308*</b>	0,126	0,065	0,094
	p	<b>0,029*</b>	0,384	0,652	0,517
Wortliste Wiederkennen	rho	0,149	-0,001	0,020	0,041
	p	0,303	0,995	0,891	0,776
Figuren Abzeichnen	rho	0,187	0,204	-0,234	-0,239
	p	0,192	0,155	0,102	0,095
Figuren Abrufen	rho	<b>0,290*</b>	0,227	-0,137	-0,003
	p	<b>0,041*</b>	0,113	0,343	0,983
Trail Making Test A	rho	<b>-0,281*</b>	<b>-0,341*</b>	-0,015	0,146
	p	<b>0,048*</b>	<b>0,015*</b>	0,916	0,311
Trail Making Test B	rho	-0,253	<b>-0,316*</b>	0,064	0,133
	p	0,076	<b>0,025*</b>	0,657	0,357
Phonematische Flüssigkeit	rho	0,159	0,003	0,104	0,007
	p	0,270	0,984	0,473	0,959

## Ergebnisse

Tabelle 29 - KONTROLL-KOHORTE: Korrelation der FA-Werte mit CERAD-PLUS-Leistung (n = 25)

		FA-Werte			
		Genu corporis callosi	Splenium corporis callosi	Capsula interna rechts	Capsula interna links
CERAD Total Score	rho	0,216	0,047	0,010	0,010
	p	0,300	0,822	0,961	0,963
Verbale Flüssigkeit Tiere	rho	0,189	<b>0,401*</b>	0,136	-0,003
	p	0,367	<b>0,047*</b>	0,516	0,987
Boston Naming Test	rho	0,142	0,028	-0,283	-0,255
	p	0,500	0,893	0,170	0,219
Mini-Mental Status	rho	-0,111	-0,183	-0,252	-0,295
	p	0,599	0,380	-0,224	0,152
Wortliste Lernen	rho	0,156	-0,161	0,094	0,114
	p	0,457	0,443	0,655	0,589
Wortliste abrufen	rho	0,162	-0,108	-0,264	-0,061
	p	0,439	0,606	0,203	0,772
Wortliste Wiederkennen	rho	0,094	-0,206	-0,299	-0,240
	p	0,656	0,322	0,146	0,248
Figuren Abzeichnen	rho	0,087	0,036	0,257	0,244
	p	0,679	0,864	0,214	0,240
Figuren Abrufen	rho	0,049	0,018	0,083	0,082
	p	0,816	0,933	0,693	0,698
Trail Making Test A	rho	-0,143	0,238	0,008	-0,054
	p	0,495	0,252	0,969	0,796
Trail Making Test B	rho	-0,030	0,241	0,089	-0,040
	p	0,887	0,245	0,671	0,849
Phonematische Flüssigkeit	rho	0,186	-0,052	0,137	-0,040
	p	0,374	0,895	0,512	0,849

\*statistisch signifikante Ergebnisse **fett** markiert

## 5 Diskussion

### 5.1 Probanden, Laborparameter und HIV-Therapie

Im Rahmen der vorliegenden Studie nahmen 52 HIV-positive Probanden teil, im gleichen Zeitraum lebten ca. 800 Menschen im Jahr 2019 mit einer gesicherten HIV-Infektion im Saarland (ROBERT-KOCH-INSTITUT, 2020b). Die hier analysierte HIV-Kohorte bildet eine gute Stichprobe aus der Gesamtheit aller HIV-infizierten Erwachsenen im Saarland bzw. Deutschland ab, was sich u.a. an der großen Altersspannweite und der Geschlechterverteilung (in Deutschland ca. 80,6 % Männer, in der Studie 86,5 % (ROBERT-KOCH-INSTITUT, 2020a) zeigt. Das Durchschnittsalter der Studienteilnehmer ist vergleichbar mit dem Alter aus epidemiologischen Untersuchungen des Robert-Koch-Instituts (ROBERT-KOCH-INSTITUT, 2020a). Mehrheitlich Männer, die Sex mit Männern (MSM) haben, nahmen an der Studie teil. Dies bildet ebenfalls die Verteilung der sexuellen Orientierung unter HIV-positiven Erwachsenen in Deutschland adäquat ab. Dieser Übertragungsweg ist nach wie vor für den Großteil der Neuinfektionen in Deutschland ursächlich (ROBERT-KOCH-INSTITUT, 2020a) und MSM bilden den Hauptteil HIV-positiver Erwachsener in Deutschland. Für die Kontroll-Kohorte wurde gezielt nach Matching-Partnern, welche hinsichtlich Alters- und Geschlechtsverteilung und Bildungsstand deckungsgleich waren, gesucht. Diese Kriterien schränkten die Auswahl zu Gunsten des Matchings ein, bargen jedoch das Risiko der Stichprobenverzerrung im Sinne eines selection bias. Weiterhin fanden intensive Rekrutierungsbemühungen statt. Der Großteil der Probanden beider Kohorten willigte jedoch unmittelbar auf die erste Anfrage zur Teilnahme ein, was die Gefahr eines Freiwilligenbias in die Ergebnisse miteinschließt. Aufgrund der SARS-CoV2-Pandemie wurden Zugangsbeschränkungen zum Gelände des Universitätsklinikums des Saarlandes eingeführt. Da die Ausnahmesituation der Corona-Pandemie weiterhin andauert und von vielen Unwägbarkeiten geprägt ist, musste die Studie vorzeitig abgebrochen werden, sodass ein Matching nur für einen Teil der HIV-positiven Probanden möglich war. Die Tatsache, dass in der HIV-Kohorte deutlich häufiger über Konzentrations- und Merkfähigkeitsprobleme berichtet wurde, zeigt, dass neurokognitive Einschränkungen wahrscheinlich mit einer HIV-Infektion in Zusammenhang stehen, was im Hinblick auf Konzentrationsschwierigkeiten ebenfalls bereits in vergangenen Studien gezeigt werden konnte (SAYLOR et al., 2016). In der Arbeit von Marin-Webb et al. klagten 45,6 % der Probanden der HIV-Kohorte (Kontroll-Kohorte 6,7 %) über Konzentrationsprobleme (MARIN-WEBB et al., 2016), was ein ähnliches Ergebnis der bei uns durch dichotome Fragensauswahl ermittelten Rate mit 30,8% (HIV-Kohorte) vs. 7,1% (Kontroll-Kohorte) ist. Kritisch anzumerken bleibt hierbei jedoch, dass eine detaillierte Anamnese über Einschränkungen der instrumentellen Aktivitäten des täglichen Lebens (IADL), wie es die Frascati-Kriterien fordern (ANTINORI et al., 2007) in der vorliegenden Arbeit nicht erfolgte. Die

IADL umfassen Alltagskompetenzen, mit Hilfe derer Menschen am Leben innerhalb einer Gemeinschaft teilnehmen können. Hierunter fallen beispielsweise Einkäufe oder Geldgeschäfte tätigen, Kochen oder Arbeiten im Haushalt. Hier bedarf es einer differenzierteren Betrachtung mit Hilfe verschiedener Fragebögen. So wurden in vergangenen Studien beispielsweise die „ADL-Scale Heaton-Revision“ (HEATON et al., 2004; LAWTON, BRODY, 1969), die „Karnofsky Performance Status Scale“ (KARNOFSKY, BURCHENAL, 1949), oder der Prospective and Retrospective Memory Questionnaire“ (SMITH et al., 2000) genutzt. Anhand der Frascati-Kriterien konnten somit im Rahmen der vorliegenden Arbeit die Diagnosen MNCD und HAD nicht abschließend diagnostiziert werden. Probanden mit subjektiven Konzentrations- und Merkfähigkeitsproblemen, die mutmaßlich auf die HIV-Infektion zurückzuführen waren, konnten definitionsmäßig aber nicht der Kategorie ANI zugeordnet werden. Alle Probanden konnten jedoch selbstständig die Termine für die Teilnahme an dieser Studie vereinbaren und fanden sich ebenso selbstständig im Universitätsklinikum ein. Kein Proband schien deshalb anhand der oben genannten Kriterien in die Kategorie HAD zu fallen.

Die untersuchte HIV-Kohorte wurde zum Studienzeitpunkt gemäß den derzeit gültigen Leitlinien therapiert (AIDS-GESELLSCHAFT, 2020), wobei die Mehrzahl ein Single-Tablet-Regime einnahm. Die analysierte HIV-Kohorte zeigte im Hinblick auf ihren Immunstatus (CD4-Zellzahl im Mittel 648,66 / $\mu$ l) und die Viruslast (27,56 Kopien/ml) ein sehr gutes Therapieansprechen mit suffizienter Virussuppression. Dies spiegelt die derzeitige Versorgungssituation HIV-positiver Erwachsener in Deutschland wider. Dies zeigt sich darin, dass Deutschland im Jahr 2020 alle Vorgaben des sogenannten „90-90-90-Ziels“ von UNAIDS erreicht hat. Demnach wurden circa 90% der Infizierten als solche diagnostiziert. Der Anteil der mittels ART behandelten HIV-positiven Erwachsenen lag über 90% (erfolgreich therapiert galten 96%) (ROBERT-KOCH-INSTITUT, 2021). Die meisten HIV-positiven Probanden ( $n = 41$ ) wurden mit einer Integrase-Hemmer-basierten Substanzkombination therapiert. Dies ist insofern relevant, als dass in vergangenen Studien neuropsychiatrische Nebenwirkungen wie Konzentrationsstörungen unter Integrase-Inhibitor-Therapie festgestellt werden konnten (KOLAKOWSKA et al., 2019). Zudem stellten O'Halloran und Kollegen in ihrer untersuchten Kohorte mit Integrase-Inhibitor therapierten HIV-positiven Erwachsenen eine verringerte neurokognitive Leistung fest (O'HALLORAN et al., 2019). Insgesamt war die HIV-Kohorte von O'Halloran hinsichtlich Alter und Geschlechtsverteilung mit der HIV-Kohorte der vorliegenden Arbeit vergleichbar. Kritisch erwähnt werden muss jedoch, dass bei mindestens 60 % der Probanden von O'Halloran ein Drogenabusus mit unterschiedlichsten Substanzen im Urin-Schnelltest vorlag (unsere Studie 5,8 %), der mit ursächlich für die verringerte neurokognitive Leistung sein könnte. Obwohl die HIV-positiven Probanden unserer Studie nur in den Tests „Verbale Flüssigkeit“ und „Trail-

Making-Test-A“ statistisch signifikant schlechter abschnitten als die Probanden der Kontrollkohorte, stellt sich die Frage, ob die Integrase-Inhibitor-basierte antiretrovirale Therapie (die auch vorrangig bei unseren Probanden zur Anwendung kam) angesichts der oben genannten Studien einen entscheidenden Einfluss hat. In der Arbeit von O'Halloran wurden – im Gegensatz zu der vorliegenden Studie - neurokognitive Defizite in den auf Merkfähigkeit basierten Domänen festgestellt.

Eine differenzierte Betrachtung und statistische Auswertung der Ergebnisse hinsichtlich des angewandten ART-Regimes war jedoch aufgrund der stark ungleichen Zahl in den ART-Subgruppen nicht zielführend, sodass die Ergebnisse rein deskriptiv aufgezeigt wurden. Um den Einfluss der ART eindeutig zu klären, müsste hierfür in zukünftigen Studien eine HIV-Kohorte untersucht werden, deren Probanden in gleichen Teilen INSTI-, PI- und NNRTI-basierte Kombinationstherapie erhalten, um einen möglicherweise statistisch signifikanten Unterschied feststellen zu können.

Die Probanden wurden im Rahmen der Rekrutierung oder Anamnese gezielt nach neurologischen/psychiatrischen Vorerkrankungen gefragt, da diese Ausschlusskriterien darstellten. Kritisch anzumerken ist, dass im Rahmen der Anamnese nicht explizit nach HIV-assoziierten Vorerkrankungen wie beispielweise Neuro-Syphilis, Toxoplasmose, CMV-Infektionen, JCV-Infektionen etc. gefragt wurde. Von Probanden der HIV-Kohorte, welche aus der HIV-Ambulanz des Universitätsklinikum des Saarlandes rekrutiert wurden, lagen entsprechende Daten in der elektronischen Patientenakte vor, sodass diese ggf. gezielt nicht rekrutiert wurden. Von den teilnehmenden HIV-Patienten aus den beiden o.g. HIV-Schwerpunktpraxen lagen keine entsprechenden Daten vor, sodass lediglich die Frage nach allgemeinen neurologischen/psychiatrischen Erkrankungen in Anamnese über den Ausschluss aus der Studie entschied.

### **5.2 Neurokognitive Leistung**

Zur Überprüfung der neurokognitiven Leistung HIV-positiver Erwachsener wurden in vergangenen Studien viele verschiedene Screeninginstrumente verwendet. Mit der International-HIV-Dementia-Scale (IHDS) wurde 2005 die 1995 entwickelten HIV-Dementia-Scale verbessert (POWER et al., 1995; SACKTOR et al., 2005). Obwohl diese aufgrund ihrer wenigen Aufgaben eine schnelle Durchführung erlaubt, überprüft sie lediglich die Domänen der Exekutivfunktionen, der psychomotorischen Geschwindigkeit und der Gedächtnisleistung. Die zu testenden Probanden müssen hierfür nicht alphabetisiert sein, sodass sich die IHDS auch in Entwicklungsländern wie Subsahara-Afrika anwenden lässt, wo eine hohe HIV-Prävalenz herrscht. Die CERAD-Plus-Testbatterie deckt mit ihren vielen unterschiedlichen Domänen eine große Spannweite neuropsychologischer Eigenschaften (semantische und phonematische Wortflüssigkeit,

das Gedächtnis, die Visokonstruktion, die psychomotorische Geschwindigkeit und die Exekutivfunktionen) ab. Sie wurde daher in der vorliegenden Arbeit zur Untersuchung der neurokognitiven Eigenschaften gewählt. Die deutsche Version der CERAD-Testbatterie wurde in der Vergangenheit als sehr valide in der Detektion von Demenzerkrankten beschrieben (AEBI, 2002). Sie scheint jedoch für die differentialdiagnostische Unterscheidung zwischen verschiedenen Demenzformen wie beispielsweise Alzheimer Demenz und Demenz vom vaskulären Typ die CERAD-Testbatterie weniger geeignet zu sein (MORRIS et al., 1989). Hierfür müssten sonst mehrere unterschiedliche Tests durchgeführt werden. Obwohl sich zu Beginn der weltweiten HIV-Pandemie die HIV-assoziierte Demenz in Parkinson-ähnlichen Symptomen äußerte, scheinen die Frühformen von HAND seit Beginn der ART-Ära klinisch eher einer Alzheimer-Demenz zu ähneln (ARENDDT, 2020), so dass in der vorliegenden Arbeit die CERAD-Testbatterie genutzt wurde.

In vielen Untertests zeigte sich eine statistisch signifikante negative Korrelation der Testleistung mit dem Alter, was einer abnehmenden Testleistung mit zunehmendem Alter entspricht. Insgesamt entspricht dies den Erwartungen einer abnehmenden neurokognitiven Leistung mit steigendem Alter. Faktoren wie eine höhere Demenzzinzidenz im Alter beispielsweise durch Anhäufung neurotoxischer Peptide oder die Anhäufung von DNA-Schäden spielen hierbei eine Rolle (MORLEY, 2015). Eine statistisch signifikante Korrelation wurde jedoch häufiger in der Kontroll-Kohorte beobachtet als in der HIV-Kohorte. Dies widerspricht den Beobachtungen von Thames et al. und anderen Studien, nach denen die neurokognitive Leistung HIV-positiver Erwachsener im Alter deutlicher abnimmt als die der HIV-negativen Bevölkerung im Sinne eines synergistischen Effekts (THAMES et al., 2011). Einschränkend für die Vergleichbarkeit ist zu erwähnen, dass in der Studie von Thames et al. Probanden mit aktivem Drogenabusus von der Studienteilnahme ausgeschlossen wurden. Obwohl die demografischen Daten der Probanden von Thames et al. ( $n = 51$ ) und unserer Probanden vergleichbar sind, könnte eine möglicher Erklärungsansatz sein, dass im Mittel nur 62% der Probanden von Thames et al. eine Viruslast unter der Nachweisgrenze aufwiesen und damit der negative Einfluss von HIV auf das ZNS größer sein könnte. Eine genaue Ursache bleibt jedoch unklar.

Beim Vergleich der Rohwerte beider Kohorten zeigte sich, dass die Mittelwerte der Kontroll-Kohorte in fast allen Untertests höher waren als die Mittelwerte der HIV-Kohorte. Statistisch signifikante Unterschiede zeigten allerdings nur die Untertests „Verbale Flüssigkeit“ und „Trail-Making-Test A“, sowohl in der Betrachtung beider Gesamtgruppen als auch der gematchten Paare. Das signifikant schlechtere Abschneiden der HIV-Kohorte im Teilbereich „Verbale Flüssigkeit“ deckt sich mit Beobachtungen vergangener Studien, deren Probanden starke Defizite im Bereich der verbalen Flüssigkeit aufwiesen (WOODS et al., 2004), insbesondere dann,

wenn bereits das Stadium einer HIV-assoziierten Demenz vorlag. Hierfür sind Schädigungen im Bereich des Striatums verantwortlich (WHITE et al., 1997). HIV-positive Probanden vergangener Studien schnitten auch im Trail-Making-Test-A als Instrument zur Beurteilung der psychomotorischen Geschwindigkeit schlechter ab als HIV-negative Teilnehmer (KANMOGNE et al., 2020). Somit bestätigt dies unsere Beobachtung. Der Trail-Making-Test-A zeigte sich auch als geeigneteres Testinstrument für mildere Formen von HAND. Während die IHDS Stärken im Bereich der HIV-assoziierten Demenz aufweist, verbessert die Hinzugabe des Trail-Making-Test-A die Sensitivität und Spezifität der IHDS im Bereich milder Formen von HAND (CHALERMCHAI et al., 2013), deren Prävalenz in Industrienationen, wie oben bereits erwähnt, deutlich über denen von HAD liegt und somit unter anderem in Deutschland eine höhere Relevanz hat. Dies spricht wiederum für die Nutzung einer neuropsychologischen Testbatterie wie CERAD, welche den Trail-Making-Test-A impliziert.

Wie eingangs beschrieben ist die CERAD-PLUS-Testbatterie für Patienten ab einem Alter von 49 Jahren (bzw. 55 Jahren beim PLUS-Teil) normiert. Aus diesem Grund wurden die Z-Werte nur für die dem entsprechenden Alter zugehörigen Studienteilnehmer untersucht. In beiden Kohorten fanden sich Probanden mit kognitiven Einschränkungen in den Untertests, jedoch ohne Erreichen einer statistischen Signifikanz. Da neurokognitive Einschränkungen in milden Formen trotz ART beschrieben wurden (YOSHIMURA, 2017), wurde ein statistisch signifikant schlechteres Abschneiden der HIV-Kohorte an dieser Stelle erwartet. Somit muss kritisch angemerkt werden, dass die CERAD-Testbatterie trotz ihrer umfangreichen Untertests doch möglicherweise weniger geeignet für die Diagnostik von HAND scheint. Als mögliche Erklärung kann die sehr effektive ART mit hoher ZNS-Penetration unserer HIV-Kohorte dienen, was sich in den hohen CPE-Scores der eingesetzten ART widerspiegelt. Alle ART-Regime hatten in Summe einen CPE-Score von mindestens 7, sodass von einer guten Liquorgängigkeit der ART ausgegangen werden kann. Zwischen den ART-Subgruppen konnte trotz stark unterschiedlicher Probandenzahl kein Unterschied hinsichtlich der CERAD-PLUS-Leistung festgestellt werden. Die Mehrheit der Probanden wies aufgrund ihrer ART einen CPE-Score von 7 oder 8 auf, nur bei zwei Probanden lag der CPE-Score über 8. Insgesamt zeigte sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen CPE-Score und der neurokognitiven Leistung. Dies kann als Hinweis darauf gewertet werden, dass moderne antiretrovirale Therapie-Regime dem CPE-Score entsprechend gut das ZNS penetrieren (LETENDRE et al., 2008) und dadurch eine Virussuppression im ZNS bewirken, die zum Erhalt einer guten neurokognitiven Leistung beitragen kann. Dies deckt sich mit vorhergehenden Beobachtungen, dass eine hohe therapeutische Konzentration der Virusstatika/ART im Liquor zu einer Verbesserung der neurokognitiven Leistung führt (CYSIQUE et al., 2009). Andererseits scheinen eine hohe

Liquorgängigkeit und ein damit höherer CPE-Score auch ein möglicher Grund für eine erhöhte Neurotoxizität zu sein, die beispielsweise für Efavirenz nachgewiesen wurde (DECLOEDT, MAARTENS, 2013; LETENDRE et al., 2008). Lediglich ein Proband unserer Studie wurde unter anderem mit Efavirenz therapiert, sodass hier kein Effekt auf die neurokognitive Leistung untersucht werden konnte. Einen negativen Einfluss von Efavirenz auf die Testleistung unserer Kohorte schließen wir damit aus. Die Neurotoxizität der ART wird seit Längerem als möglicher Mitverursacher von HAND diskutiert (CYSIQUE, BREW, 2009). Der CPE-Score spiegelt nicht die im ZNS durch die ART entstehenden negativen Einflüsse wider, sondern lediglich die Potenz, die Bluthirnschranke zu überwinden und ins ZNS zu penetrieren. Ältere Substanzen wie beispielsweise Nelfinavir wiesen in der Vergangenheit eine schlechte ZNS-Gängigkeit auf und konnten somit kaum im Liquor nachgewiesen werden (AWEEKKA et al., 1999). Da mittlerweile alle ART-Regime einen hohen CPE-Score aufweisen, sollte das Augenmerk mehr auf mögliche zentralnervöse Nebenwirkungen der einzelnen Substanzen liegen. Der Theorie einer ZNS-Schädigung durch die ART könnte durch die Entwicklung eines „Neurotoxizitäts-Scores“ in Anlehnung an den CPE-Scores Rechnung getragen werden. Dieser könnte auf prospektiv erhobener Studiendaten und Meldungen neurologischer Nebenwirkungen basieren.

Es muss weiterhin bedacht werden, dass Symptome der Depression denen einer Demenz ähneln (Pseudodemenz) und somit neurokognitive Defizite vortäuschen können. Für solch einen Zusammenhang gab es in unserer Studie jedoch keine Hinweise. Die BDI-Ergebnisse korrelierten lediglich im Mini-Mental-Status-Test der Kontroll-Kohorte miteinander, was wir jedoch als Zufall werteten. Dies deckt sich beispielsweise nicht mit der Arbeit von Cross et al., die höhere Werte im angewandten PHQ9-Depressionstest bei neurokognitiv eingeschränkten HIV-Probanden feststellen konnten (CROSS et al., 2013). Die Kohorte von Cross wies zwar eine höhere Probandenzahl auf ( $n = 507$  vs.  $80$ ), jedoch war der Anteil an Drogenkonsumenten unter den HIV-Probanden hierbei anteilig deutlich höher verglichen mit unserer Kohorte, was möglicherweise den Unterschied erklärt. Das Einzugsgebiet unserer Studie beschränkte sich größtenteils auf den Regionalverband Saarbrücken sowie den Saarpfalz-Kreis. Obwohl einige Probanden der HIV-Kohorte aus Saarbrücken stammen, ist die Population unserer Studie möglicherweise weniger gut mit Teilnehmer einer Studie aus einer Großstadt wie beispielsweise Berlin vergleichbar. Obwohl die Probanden der Kontroll-Kohorte als Matching-Partner hinsichtlich der Kriterien Alter, Geschlecht und Ausbildungsstand ausgewählt wurden, stammen diese aus einem noch engeren Einzugsgebiet rund um das ländlich gelegenerere Universitätsklinikum des Saarlandes. Die Probanden der oben genannten Studie von Cross et al. stammen aus dem Einzugsgebiet der Großstadt Washington, USA (CROSS et al., 2013). Auch zeigte sich bei den Probanden mit kognitiven Einschränkungen und höherem PHQ9-Score ein

höherer Anteil an Hepatitis-C-Koinfektionen, was eine zusätzliche psychische Belastung darstellen könnte. Bei der Untersuchung auf HAND muss berücksichtigt werden, dass Komorbiditäten wie beispielsweise Depression, Einfluss auf die neurokognitive Leistungsfähigkeit haben können. Im Hinblick auf die Frascati-Kriterien, die eine Einschränkung in der alltäglichen Funktionsfähigkeit bei den mittleren und schweren Formen von HAND voraussetzen, kann es bei den subjektiven Berichten zur Alltagsfähigkeit der Probanden somit zu Verzerrungen kommen. Patienten mit depressiver Symptomatik könnten sich aufgrund der krankheitsbedingten pessimistischeren Sichtweise auf ihr Selbst beispielsweise insgesamt schlechter einschätzen als Probanden ohne Depression. Dementsprechend fand sich keine Korrelation zwischen dem CERAD-Total-Score und den Werten des Depressionsscreenings, sodass die Depression als Komorbidität hier keinen Einfluss auf die neurokognitive Leistung zu haben scheint. Auch hier wäre eine organisch-affektive Störung durch das HI-Virus selbst oder durch die ART denkbar. So wurde gezeigt, dass Integrase-Hemmer psychiatrische Störungen wie beispielsweise Depressionen auslösen können, die vor allem unter Dolutegravir mehrheitlich auftreten können (HOFFMANN, LLIBRE, 2019). Aus diesem Grund sollten beispielsweise Einschränkungen in den ATLS durch objektivierbare Testverfahren ermittelt werden, wie z.B. mittels „Barthel-Index“ oder „Instrumentelle Aktivitäten des täglichen Lebens Index“ (IADL).

Die Reservekapazität korrelierte in der vorliegenden Arbeit nicht mit der CERAD-PLUS-Leistung. In vergangenen Studien konnte gezeigt werden, dass das Vorhandensein kardiovaskulärer Risikofaktoren wie Hypercholesterinämie oder Bluthochdruck mit einer vermehrten neurokognitiven Einschränkung assoziiert ist (BECKER et al., 2009; WRIGHT et al., 2010). Diese könnte unter anderem durch (Risikofaktor-assoziierte) Mikroinfarkte in der grauen und weißen Substanz verursacht werden (NAKAMOTO et al., 2011). Dies scheint ein Hinweis dafür zu sein, dass nicht die HIV-Infektion allein für die neurokognitiven Defizite im Sinne von HAND verantwortlich ist, sondern weitere Kofaktoren eine Rolle spielen könnten, weswegen kardiovaskuläre Risikoparameter/Risikofaktoren, wie beispielsweise die Intima-Media-Dicke (IMD) in der hier vorliegenden Arbeit gemessen wurden. In einer Studie von Becker et al. konnte beispielweise gezeigt werden, dass eine hohe IMD mit einer geringeren psychomotorischen Geschwindigkeit assoziiert ist (BECKER et al., 2009). In der hier vorliegenden Studie konnte dies nicht reproduziert werden, was möglicherweise auf die Weiterentwicklung der ART in den letzten 12 Jahren und die in unserer Kohorte angewandten ART-Regime zurückzuführen ist. Wie in unserer Studie zeigte sich ebenso in der Arbeit von Brusca et al. kein Unterschied der IMD zwischen HIV-positiven und HIV-negativen Probanden (BRUSCA et al., 2020). Die IMD korrelierte in unserer Studie auch nicht mit HIV-spezifischen Laborparametern. Lediglich HIV-Probanden unter NRTI+PI-Kombination zeigten links eine statistisch signifikant geringere IMD,

was jedoch bei der geringen Probandenzahl in dieser Gruppe ( $n = 4$ ) nicht als repräsentativ zu werten ist und der Beobachtung widerspricht, dass unter Protease-Inhibitoren Störungen im Lipidstoffwechsel beobachtet werden (HURLIMANN et al., 2005). Zudem erfolgte keine Korrektur für multiples Testen. Es konnte ein nicht statistisch signifikanter Trend für vermehrte artherosklerotische Plaquebildung in der HIV-Kohorte beobachtet werden. Bekannt ist, dass Rauchen über verschiedene Pathomechanismen zu vermehrter artherosklerotischer Plaquebildung führt (EGLETON et al., 2009; LI et al., 2005). Es fanden sich mehr Raucher in unserer Kontroll-Kohorte, jedoch nicht statistisch signifikant. In der Anamnese wurde lediglich aktives Rauchen abgefragt, eine quantitative Exploration durch Bestimmung der pack years fand nicht statt. Ein vermehrter Anteil von Rauchern unter HIV-positiven Menschen wurde in der Vergangenheit beispielsweise von De Socio et al. (51,6%) beobachtet (DE SOCIO et al., 2020). Der um mehr als 20% niedrigere Raucheranteil in unserer Kohorte könnte indes erklären, dass das Ausmaß artherosklerotischer Plaquebildung zwischen den Kohorten sich nicht signifikant unterscheidet. Es fand sich keine Korrelation der Lipidstoffwechsel-Parameter mit der neurokognitiven Leistung, was für die mehrheitlich INSTI-basierte Therapie unserer Kohorte spricht, da belegt ist, dass PI-basierte Therapieregime gehäuft mit Lipidalterationen einhergehen (HURLIMANN et al., 2005). In unserer Studie wurde nur eine begrenzte Auswahl kardiovaskulärer Risikofaktoren evaluiert. Die Annahme von Becker und Kollegen, dass kardiovaskuläre Risikofaktoren möglicherweise sogar einen größeren Einfluss auf neurokognitive Defizite haben als der HIV-Serostatus zeigt, dass kardiovaskulären Risikofaktoren in Zukunft eine größere Bedeutung beigemessen werden sollte im Hinblick auf den Einfluss auf die Neurokognition HIV-positiver Erwachsener (BECKER et al., 2009). Für eine abschließende Aussage bezüglich des Einflusses kardiovaskulärer Risikofaktoren auf neurokognitive Defizite sollten daher zukünftige Studien zusätzlich Bluthochdruck oder Diabetes evaluieren, welche u.a. ebenfalls zu mikrovaskulären zerebralen Schädigungen führen können (KHAN et al., 2007; LIU et al., 2018; PANTONI, 2010). Einen weiteren Risikofaktor für die Entwicklung von HAND stellt eine im HIV-Infektionsverlauf spät eingeleitete ART dar, welche oft sogenannte Late-Presenter betrifft, deren Diagnose und klinische Vorstellung erst erfolgt, wenn das Immunsystem bereits deutlich eingeschränkt ist ( $CD4$ -Zellzahl  $< 350$  / $\mu$ l oder AIDS-Stadium). Zum einen geht diese späte Diagnosestellung und der damit einhergehende Therapiebeginn mit einem höheren Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko einher (NAKAGAWA et al., 2012). Zum anderen zeigten Late-Presenter in Studien ein höheres Risiko, HAND zu entwickeln, was u.a. auf die fortgeschrittene HIV-assoziierte ZNS-Inflammation zurückzuführen sein könnte (JEVTOVIC et al., 2009). In unserer HIV-Kohorte konnte jedoch abschließend nicht eindeutig erfasst werden, welche Probanden Late-Presenter waren, da die HIV-Diagnose v.a. bei den sogenannten Long-Term-Survivors teils Jahrzehnte zurücklag und leider keine initialen Labordaten mehr vorlagen.

Der CD4-Nadir hatte keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die CERAD-PLUS-Leistung. Limitierend ist zu erwähnen, dass Probanden von externen ambulanten HIV-Schwerpunkt-Praxen rekrutiert wurden, was zu Lücken in der Datenerhebung der Laborparameter geführt hat. Die Mehrheit der Teilnehmer der sogenannten CHARTER-Studie mit einem CD4-Nadir unter 200/ $\mu$ l in Ihrer Historie zeigten eine erhöhte HAND-Prävalenz (HEATON et al., 2010a; WANG et al., 2020). Dennoch bleibt der Einfluss fraglich, da vergangene Studien ebenfalls keine Assoziation des CD4-Nadirs oder der Viruslast mit neurokognitiven Einschränkungen zeigen konnten (WRIGHT et al., 2010). Die untersuchten Kohorten von Wright wiesen ähnlich gute Immunparameter (aktuelle CD4-Zahl und Nadir) wie unsere Kohorte auf, so dass der Einfluss des CD4-Nadirs auf die Neurokognition bislang nicht abschließend geklärt ist. Es bleibt somit offen, ob ein schwerer sekundärer Immundefekt erst ab einer gewissen zeitlichen Dauer zu messbaren neurokognitiven Defiziten führt.

### **5.3 Fatigue, Depression, Lebensqualität und Feinmotorik**

Auf Grund der hohen Depression-Prävalenz unter HIV-positiven Menschen (BENTON et al., 2019; NANNI et al., 2015; UTHMAN et al., 2014) sowie Hinweisen auf eine mögliche Assoziation von Depression mit HAND (CROSS et al., 2013; CYSIQUE, BREW, 2019), wurde durch den BDI-II der Depressionsgrad der Teilnehmer in der vorliegenden Studie ermittelt.

Probanden der HIV-Kohorte schnitten im Becks-Depression-Inventar (BDI) und im Fatigue-Severity-Scale (FSS) deutlich schlechter ab als Probanden der Kontrollkohorte. Dies deckt sich u.a. mit einer Arbeit von Hobkirk et al., die einen ähnlichen Mittelwert im BDI-II ( $M = 12,07$ ) verglichen mit unserer Studie ( $M = 11,50$ ) aufwies (HOBKIRK et al., 2015). In der vorliegenden Arbeit zeigten 14,3 % der Kontrollprobanden eine depressive Symptomatik (basierend auf dem BDI-II). Dies deckt sich annähernd mit der Prävalenz depressiver Erkrankungen in der deutschen Bevölkerung (15,7 %) (STEFFEN et al., 2020) und zeigt damit die Repräsentativität der vorliegenden Arbeit. Die in unserer Studie genutzten Fragebögen wurden aufgrund ihrer guten Verständlichkeit und leichten Anwendung verwendet und könnten demnach gut als Screeningmethode in den klinischen Alltag integriert werden. Der FSS zeigte sich hierbei in früheren Studien als gutes Messinstrument für Fatigue bei chronisch kranken Menschen (WHITEHEAD, 2009). Die Fatigue-Prävalenz unter HIV-positiven Erwachsenen weist jedoch einen sehr großen Schwankungsbereich auf. So wird sie in einer Übersichtsarbeit von Jong et al. zwischen 33 % und 88 % beziffert (JONG et al., 2010). Ebenso weist die Fatigue-Prävalenz in der gesunden westlichen Bevölkerung eine starke Varianz auf, wie ein Review von Finsterer et al. zeigt. Hier schwankt die Prävalenz von 5 % bis 45 % (in den untersuchten Studien) mit einer Prävalenz der chronischen Fatigue (Dauer > 6 Monate) zwischen 2 % und 11 % (FINSTERER,

MAHJOUR, 2014). Im Vergleich dazu zeigten in unserer Studie 3,6 % der Kontrollprobanden Hinweise auf eine Fatigue anhand des FSS. Eine Arbeit von Barroso et al. zeigte, dass HIV-assoziierte Fatigue mit differenzierteren Messinstrumenten wie dem sogenannten HIV-Related-Fatigue-Scale evaluiert werden kann (BARROSO, LYNN, 2002). Dieser besteht jedoch aus 56 Items und ist im klinischen Alltag wenig praktikabel. Somit scheint ein kürzerer Fragebogen, wie der hier verwendete FSS im klinischen Alltag effizienter zu sein, um Hinweise auf eine mögliche Fatigue aufzuzeigen. In unserer Studie konnten wir weder eine Korrelation zwischen der CD4-T-Helferzellzahl und dem FSS-Wert noch zwischen der Viruslast und dem FSS-Wert feststellen. Dies entspricht der Beobachtung von Payne et al., welche die Prävalenz von Fatigue in Zeiten der modernen hochaktiven antiretroviralen Therapie untersuchten. Deren Probanden waren im Mittel geringfügig jünger (47 vs. 50 Jahre) und litten durchschnittlich 4 Jahre weniger an einer HIV-Infektion. Die CD4-Zellzahl (zum Zeitpunkt der Studie) lag zwar unter der unseren (520 vs. 649 / $\mu$ l), allerdings waren hier ebenfalls über 90% der Probanden antiretroviral therapiert (PAYNE et al., 2013). Eine mögliche Erklärung liefert die Einführung der modernen antiretroviralen Therapie. In den frühen 1990er Jahren konnte noch ein Zusammenhang zwischen Immunstatus, Viruslast, Erkrankungsstadium und Fatigue festgestellt werden (DARKO et al., 1992). Auf Grund der Einführung der ART mit einhergehender reduzierter Morbidität und Mortalität (MONTANER et al., 2014) kann hierdurch ebenfalls ein positiver Einfluss auf das Auftreten einer Fatigue angenommen werden. Nichtsdestotrotz zeigt sich wie oben bereits erwähnt eine starke Heterogenität der Fatigue-Prävalenz in den vorliegenden Studien. Auch in aktuellen Arbeiten finden sich beispielsweise Assoziationen zwischen dem Auftreten von Fatigue, CD4-Zellzahl oder HIV-Infektions-Stadium (GEBREYESUS et al., 2020). Zusammenfassend verdeutlicht das schlechte Abschneiden der HIV-Kohorte im BDI und FSS – trotz des Fehlens einer signifikanten Korrelation im CERAD-Total-Score - die Dringlichkeit, mit welcher diese Themen durch die HIV-Behandler angesprochen und die Betroffenen differenzierter untersucht werden sollten. Das schlechtere Abschneiden der HIV-Kohorte im Depressions- und Fatigue-Screening macht deutlich, dass beide Themen vermehrt Einzug in die therapeutische Begleitung HIV-positiver Erwachsener erhalten sollte. Gerade die Depression spielt mit ihrer hohen Prävalenz unter HIV-positiven Menschen eine große Rolle und stellt neben der Fatigue eine sehr entscheidende Einschränkung in der Lebensqualität Betroffener dar. Ferner stellt sich weiterhin die Frage nach den genauen Ursachen der höheren Depressionsprävalenz unter HIV-positiven Menschen. Auch heute noch trägt die Stigmatisierung vor allem bei psychisch labilen Menschen erheblich zum Auftreten von Depressionen bei, die möglicherweise aus einer Anpassungsstörung im Rahmen der Diagnoseübermittlung hervorgeht. Zusätzlich stellt eine homo- oder bisexuelle Orientierung unabhängig von einer HIV-Infektion einen Risikofaktor für Depressionen dar (KING et al., 2008). Auch andere chronische

Erkrankungen gehen mit einer erhöhten Depressionsprävalenz einher (EVANS et al., 2005), weswegen weitere Studien das Auftreten von Depressionen zwischen chronischen Erkrankungen und einer HIV-Infektion vergleichen sollten. Es stellt sich auch die Frage, inwieweit HIV eine sekundäre Depression im Sinne einer organischen affektiven Erkrankung verursachen kann. Depressionen sind beispielsweise eine häufige Komorbidität der Multiplen Sklerose. Bis zu 50% der an MS erkrankten Patienten leiden im Laufe ihres Lebens daran (PATTEN et al., 2017). Dabei ist spielen vermutlich nebst psychosozialen Faktoren wie beispielsweise Krankheitsverarbeitung und familiäre Unterstützung auch durch MS verursachte strukturelle Veränderungen im ZNS eine Rolle (BAKSHI et al., 2000; FEINSTEIN et al., 2004; PUJOL et al., 1997). Die Depression könnte jedoch auch ART-assoziiert sein. Wie oben bereits erwähnt, sind neuropsychiatrische Störungen als Nebenwirkung einer Therapie mit Efavirenz beschrieben worden. In jüngeren Studien konnte zudem gezeigt werden, dass eine Therapie mit Integrasehemmern, insbesondere Dolutegravir, ebenso mit neuropsychiatrischen Nebenwirkungen wie beispielsweise Ängsten und Depressionen einhergehen kann (HOFFMANN, LLIBRE, 2019). Dabei stellen psychiatrische Erkrankungen in der Anamnese einen Risikofaktor für deutlich häufigeres Abbrechen einer Dolutegravir-basierten Therapie aufgrund der oben erwähnten Nebenwirkungen dar (POVAR-ECHEVERRIA et al., 2021). In unserer Studie wurden 25 von 52 Probanden mit Dolutegravir behandelt. Es fand sich jedoch kein vermehrtes Auftreten von Fatigue oder Depressionen in den Tests dieser Subgruppe. In einer Arbeit von Hoffmann et al. waren diese Nebenwirkungen vor allem bei älteren Probanden > 60 Jahren und Frauen stärker ausgeprägt und führten so zu einem Absetzen von Dolutegravir (HOFFMANN, LLIBRE, 2019). Diese beiden Subgruppen sind jedoch in unserer HIV-Kohorte stark unterrepräsentiert, sodass wir hier nicht von einem starken Einfluss von Dolutegravir auf den BDI und FSS ausgehen. Arendt et al. zeigten, dass die Reduktion der antiretroviralen Substanzen von 3 auf 2 eine effektive HIV-Therapie auch hinsichtlich HAND darstellen kann, wobei sich neurokognitive Defizite nicht verbesserten, sondern meist nur stabil blieben (ARENDDT et al., 2019). Um herauszufinden, ob HIV allein oder die ART für die hohe Depressions- und Fatigue-Prävalenz verantwortlich ist, bedarf es weiterer Untersuchungen einer unter ART stehenden und einer nichttherapierten Kohorte. Dies dürfte sich in der westlichen Welt in der heutigen Zeit als schwierig erweisen, da der Anteil an nichttherapierten HIV-positiven Menschen immer geringer wird.

In den vergangenen Jahren wurden viele HIV-spezifische Testbatterien zur Evaluation der Lebensqualität entwickelt wie beispielsweise „HIV-Impact-Scale“, „WHOQOL-HIV“ oder „AIDS Health Assessment Questionnaire“. Wie eine Übersichtsarbeit von Gakhar et al. zeigt, gibt es in der Vielzahl von Fragebögen jedoch keinen für jedes Setting zu bevorzugenden (GAKHAR

et al., 2013). In der Arbeit von Hsiung et al. zeigte sich der SF-36-Fragebogen im Vergleich mit dem häufig bei HIV-positiven Menschen genutzten WHOQOL-BREF zur Evaluation der Lebensqualität als geeignetes Instrument mit hoher Reliabilität (HSIUNG et al., 2005). Insgesamt schnitt die HIV-Kohorte im SF-36 schlechter ab als die Kontroll-Kohorte, wobei die Ergebnisse in den Domänen „Psychisches Wohlbefinden“ (PSYC), „Soziale Funktionsfähigkeit“ (SOFU), „Vitalität“ (VITA) und „Allgemeine Gesundheitswahrnehmung“ (AGES) statistisch signifikant waren. Ein ähnliches Ergebnis verzeichneten bereits im Jahr 2000 Arpinelli et al., wobei die dortige HIV-Kohorte im Teil „Schmerz“ und „Körperliche Rollenfunktion“ besser abschnitt. Dies könnte durch das im Median jüngere Kollektiv von Arpinelli et al (32 vs. 52 Lebensjahre) erklärt werden (ARPINELLI et al., 2000). Studien haben bislang nicht belegt, dass es generell zur Abnahme der Lebensqualität mit zunehmendem Alter kommt. Die allgemeine empfundene Lebensqualität und -zufriedenheit scheint unabhängig vom Alter (GUNZELMANN et al., 2006). Somit scheint die niedrigere generelle Lebensqualität HIV-positiver Erwachsener unabhängig vom Alter zu sein. Obwohl seit Beginn der HIV-Pandemie effektive Aufklärungsarbeit geleistet wird, ist die psychische Belastung durch die HIV-Infektion weiterhin erheblich, so dass die Suizid-Rate unter HIV-positiven Erwachsenen auch heute noch höher ist als in der HIV-negativen Bevölkerung (RUFFIEUX et al., 2019). Vor allem im schlechteren Abschneiden der HIV-Probanden in den Domänen „Soziale Funktionsfähigkeit“ und „Psychisches Wohlbefinden“ des SF-36 zeigt sich ein psychosozialer Effekt, was zum Beispiel auf die heute immer noch präsente Stigmatisierung zurückgeführt werden kann. Im Hinblick auf die höhere Punktzahl im BDI bestätigt das schlechte Abschneiden in der Domäne „Psychisches Wohlbefinden“ die psychische Belastung durch die HIV-Infektion. Die mit der Infektion einhergehende überdurchschnittliche Erschöpfung und Müdigkeit im Sinne einer Fatigue spiegelt sich nicht nur im FSS wider, sondern zeigt sich hier auch in der Domäne „Vitalität“ des SF-36.

Es lässt sich somit feststellen, dass Fatigue und Depression einen entscheidenden und einschränkenden Einfluss auf die Lebensqualität HIV-positiver Erwachsener haben. Beide sind selbst im klinischen Alltag einfach und kostengünstig zu diagnostizieren und interdisziplinär effektiv zu behandeln. Somit könnte die Lebensqualität HIV-positiver Menschen trotz HIV-Infektion verbessert werden. Weitere Untersuchungen sind jedoch notwendig, um die genauen Pathomechanismen zur Entstehung der HIV-assoziierten Fatigue und Depression zu verstehen, um noch zielgerichtete Behandlungsmöglichkeiten zu entwickeln.

Obwohl Störungen der Feinmotorik seit Einführung der ART rückläufig sind, stellen sie dennoch ein Merkmal von HAND dar (ARENDDT, 2020; ROBINSON-PAPP et al., 2020). Der Nine-Hole-Pegboard-Test zur Detektion feinmotorischer Einschränkungen zeigte in unserer Studie jedoch keinen Unterschied zwischen beiden Kohorten. Somit bleibt zu vermuten, dass die

potenziell effektive antiretrovirale Therapie der HIV-Kohorte dafür verantwortlich ist, dass sich hier kein Unterschied detektieren ließ. Diese Annahme wird durch vergangene Studien gestützt, die seit Beginn der modernen ART einen Rückgang der motorischen Defizite bei Patienten mit HAND von ca. 50 % auf ca. 36 % festgestellt haben (HEATON et al., 2011).

### **5.4 Extra- und transkranielle Sonografie**

Die Lebenserwartung HIV-positiver Erwachsener ist seit Einführung der ART deutlich angestiegen und nähert sich mittlerweile der Lebenserwartung HIV-negativer Menschen an. In einer Arbeit von Gueler et al. aus der Schweiz zeigte sich eine noch zu erwartende Lebenszeit einer 20-jährigen HIV-positiven Person je nach Schulbildung von derzeit circa 53-60 Jahren (HIV-negative Allgemeinbevölkerung 62-66 Jahre) (GUELER et al., 2017). Mit steigendem Alter nehmen jedoch auch Komorbiditäten zu, die nicht HIV-assoziiert sind, sondern altersbegleitend ebenfalls in der Gesamtbevölkerung auftreten. Vorrangig sind hierbei kardio-vaskuläre Erkrankungen zu nennen, die bei HIV-positiven Erwachsenen einen Großteil der Komorbiditäten ausmachen (POURCHER et al., 2020). So geht ein höheres Lebensalter generell mit dem Risiko einher, an einer koronaren Herzkrankheit zu erkranken oder ein thromboembolisches Ereignis zu erleiden. Zusätzlich erhöht die Einnahme antiretroviraler Medikamente das Risiko, an einer KHK zu erkranken (FRIIS-MOLLER et al., 2003). HIV-positive Menschen weisen zudem ein erhöhtes Schlaganfallrisiko auf (GUTIERREZ et al., 2017). In der Zeit vor Einführung der modernen ART waren hiervon vor allem junge Patienten mit AIDS betroffen (QURESHI et al., 1997). Verschiedene Studien zeigten bisher, dass eine niedrige CD4-Zellzahl und damit einhergehende Immunsuppression sowie eine hohe nachweisbare Viruslast das Risiko für einen Schlaganfall erhöhen (RASMUSSEN et al., 2011; VINIKOOR et al., 2013). Fast alle unsere Probanden der HIV-Kohorte wiesen jedoch eine Viruslast unterhalb der Nachweisgrenze und insgesamt guten Immunstatus auf, was als Erklärung für die guten Testergebnisse bezüglich kardiovaskulärer Risikoparameter dienen mag (z.B. kein Unterschied in der Intima-Media-Dicke zwischen beiden Kohorten). In der extrakraniellen Sonografie wurde die artherosklerotische Plaquebildung von erfahrenen Untersucherinnen visuell quantifiziert. Zwischen den Kohorten zeigte sich hierbei kein statistisch signifikanter Unterschied, wobei tendenziell die Probanden der Kontroll-Kohorte ein höheres Ausmaß an artherosklerotischen Plaques aufwiesen, was kongruent zu der oben erwähnten höheren Häufigkeit an Rauchern in der Kontrollgruppe zu sein scheint. Ob ein Unterschied in den Lipidparametern („Blutfette“) zwischen den Kohorten bestand, wurde nicht untersucht, sodass dies nicht als mögliche Erklärung für die oben genannten Ergebnisse herangezogen werden kann. Weiterhin leiden ältere HIV-positive Erwachsene häufiger unter ausgeprägter Mikroangiopathie als HIV-negative Menschen (MOULIGNIER et al., 2018), wobei die Mikroangiopathieprävalenz in unserer HIV-Kohorte

nicht höher war als in der Kontrollkohorte. Ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen diagnostizierter Mikroangiopathie in der MRT und einer anamnestischen arteriellen Hypertonie konnte in beiden Kohorten nicht gezeigt werden. Die Mikroangiopathie stellt auch unabhängig vom HIV-Status eine mögliche Ursache neurokognitiver Einschränkungen dar (GORELICK et al., 2011; VAN DER FLIER et al., 2005).

In der transkraniellen Dopplersonografie zeigten beide Kohorten im Mittel geringere systolische maximale Flussgeschwindigkeiten als die gewählten Referenzbereiche von Schoning et al. (SCHONING et al., 1993; SCHONING, WALTER, 1992). Eine mögliche Ursache liegt im Altersunterschied der Probanden von Schoning et al. und der Unseren (35 vs. 50 Lebensjahre). Wie die Arbeit von Demirkaya et al. zeigt, unterliegen die Flussgeschwindigkeiten einer großen altersabhängigen Schwankungsbreite und nehmen mit zunehmendem Alter ab (DEMIRKAYA et al., 2008). In deren Studie wurden auch Kinder und Jugendliche miteingeschlossen. Hinblickend auf unsere Altersgruppe nähern sich die Werte von Demirkaya et al. den unseren an. Durch die in den verschiedenen Studien ermittelten unterschiedlichen Werte wird deutlich, wie schwierig es ist, einheitliche Referenzwerte für die intrazerebralen Flussgeschwindigkeiten zu ermitteln. Diese sind jedoch wichtig, um pathologische Befunde von normalen Messwerten zu differenzieren. Die transkranielle dopplersonografische Messung der zerebrovaskulären Reservekapazität (CVR) mittels Breath-Holding-Methode soll die zerebrale Perfusions(steigerung) beurteilen (STOLL, HAMANN, 2002). In unserer Studie wurde die prozentuale maximale Steigerung der Flussgeschwindigkeit nach 30s Apnoe ermittelt. Abzugrenzen hiervon ist der sogenannte „breath holding index“, für dessen Berechnung oben genannte prozentuale Flussgeschwindigkeitserhöhung noch durch die Apnoe-Zeit dividiert wird (MARKUS, HARRISON, 1992; SILVESTRINI et al., 2000). Der „breath holding index“ wurde bereits bei HIV-positiven Erwachsenen evaluiert (CHOW et al., 2017). Hierbei konnte die Arbeitsgruppe um Chow et al. in ihrer Studie eine statistisch signifikant verminderte Reservekapazität der HIV-Kohorte im Vergleich zu ihrer Kontroll-Kohorte zeigen (1,08 vs. 1,26) (CHOW et al., 2017). In unserer Studie zeigte sich im Gegensatz dazu jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied der CVR und des BHI zwischen beiden Kohorten. Es zeigte sich auch kein signifikanter Unterschied der BH-Indices unserer Kohorten verglichen mit den beiden Kohorten von Chow et al. Einer der Hauptunterschiede zwischen beiden Studien sind die eingesetzten ART-Regime. So wurden die Probanden der HIV-Kohorte von Chow et al. hauptsächlich mit einer ART-Kombination aus NRTI + NNRTI therapiert, wohingegen unsere Kohorte mehrheitlich mit NRTI + INSTI therapiert wurde. Die CD4-Zellzahl der Kohorte von Chow und Kollegen lag auch deutlich unter der unseren (Mittelwert 454 vs. 649 / $\mu$ l). Unklar bleibt, ob CD4-Zellzahl und ART-Regime wirklich einen entscheidenden Einfluss auf die Reservekapazität haben, der

Unterschied lässt sich wahrscheinlich am ehesten mit den Fallzahlen der beiden Studien erklären (Chow et al. 75 HIV-positiv, 16 HIV-negativ). Zu spekulieren bleibt, ob die Ethnie eine Rolle spielt, wobei eine Studie von Junejo et al. keinen Unterschied in der zerebrovaskulären Reaktivität zwischen einer asiatischen und einer kaukasisch-europäischen Kohorte fand. Limitierend ist hierbei jedoch die geringe Probandenzahl der Studie (16 vs. 18) sowie das deutlich jüngere Alter (im Mittel circa 20 Jahre) der Teilnehmer (JUNEJO et al., 2020). Leider konnten die ermittelten Werte der Reservekapazität nicht mit denen aus vorgehenden Studien an gesunden Probanden (Stoll et al., 1996) verglichen werden, da die Originalpublikation nicht mehr verfügbar bzw. einsehbar ist. Somit konnten Parameter wie Alter und Geschlechterverteilung der Kohorte von Stoll nicht ermittelt werden, um eine Vergleichbarkeit mit unserer Kohorte vorzunehmen.

Schon zu Beginn der 1990er Jahre zeigte sich, dass HIV-positive Menschen mit beginnender HIV-assoziiertes Demenz unter einer Hirnatrophie leiden (DAL PAN et al., 1992). Eine HIV-Infektion mit anhaltenden kognitiven Defiziten geht mit strukturellen Veränderungen des Gehirns einher, die sich in Atrophien des Cortex und mit Hirnvolumenminderung einhergehender Erweiterung des dritten Ventrikels manifestieren können (RAGIN et al., 2012). Hierbei kann die Weite des dritten Ventrikels ein Prädiktor für mögliche neurokognitive Defizite im Rahmen neurodegenerativer Erkrankungen sein (NESTOR et al., 2008). Bereits bei anderen neurodegenerativen Erkrankungen wie beispielsweise Morbus Parkinson konnten die diagnostischen Vorteile der transkraniellen sonographischen Ventrikelmessung gezeigt werden (BEHNKE et al., 2019). Sie ist ubiquitär verfügbar, kosteneffizient, schnell und leicht erlernbar und zeigt eine hohe Reproduzierbarkeit, die jedoch von der Erfahrung des Untersuchers abhängig ist. Analog zu früheren Studien (MULLER et al., 2013b) korrelierte auch in unserer Arbeit die Ventrikelweite mit dem Alter der Probanden. Dabei war die Altersspanne der Teilnehmer der Studie von Muller und Kollegen mit unserer vergleichbar (18 – 79 Jahre).

Unsere HIV-Kohorte zeigte eine ähnliche Altersverteilung und Ventrikelweite wie die Teilnehmer der Studie von Yaldizli und Kollegen (mittleres Alter 46 Jahre; mittlere Ventrikelweite 4,4 mm) (YALDIZLI et al., 2006). Die hier vorliegende Studie konnte allerdings die Beobachtung eines statistisch signifikant weiteren Ventrikels bei HIV-positiven Erwachsenen im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden von Yaldizli et al. nicht reproduzieren. Wir konnten jedoch eine Tendenz zu einem weiteren Durchmesser des dritten Ventrikels der HIV-positiver Studienteilnehmer aufzeigen (Mediane: HIV+ 3,4 mm; HIV- 2,8 mm). Vor dem Hintergrund, dass die Ventrikelweite mit dem Alter zunimmt, muss darauf hingewiesen werden, dass die HIV-Kohorte von Yaldizli et al. im Mittel 5 Jahre älter war als deren teilnehmende Kontroll-Kohorte. Dies könnte eine mögliche Erklärung für den statistisch signifikanten Unterschied sein.

Welches ART-Regime die Probanden der Studie erhielten, ließen die Autoren um Yaldizli und Kollegen in Ihrer Arbeit unerwähnt. In ihrer Ursache unklar bleibt die Beobachtung, dass zwar die CERAD-Gesamt-Leistung sowie die Trail-Marking-Tests bei der Betrachtung aller Probanden mit der Ventrikelweite korreliert, in der Gruppenbetrachtung jedoch nur eine statistische Signifikanz in der Kontroll-Kohorte zu finden war. Die dabei statistisch signifikanten Testdomänen sind weitestgehend die gleichen wie in der Arbeit von Yaldizli, wobei diese dort scheinbar nur in der HIV-Kohorte überprüft wurden. Trotzdem werten wir dies als Hinweis darauf, dass grundsätzlich die Ventrikelweite als Atrophiemarker ein Prädiktor für die neurokognitive Leistung sein kann.

Obwohl die sonografische Messung des dritten Ventrikels eine schnell erlernbare Technik ist, hängt sie dennoch sehr von der Qualität des Schallfensters und der Erfahrung des Untersuchers ab. In unserer Studie wurde die Ventrikelweite aus logistischen Gründen von drei verschiedenen Untersuchern gemessen, was eine gewisse Interratervariabilität nach sich zieht und somit eine Limitation bedeuten kann.

### **5.5 MRT: Beurteilung von Fraktioneller Anisotropie und Atrophie**

Vorhergehende Studien konnten verringerte FA-Werte im ZNS HIV-positiver Probanden zeigen, welche mit schlechteren neurokognitiven Testergebnissen korrelierten (RAGIN et al., 2004). In unserer Studie konnte kein statistisch signifikanter Unterschied der FA zwischen HIV- und Kontroll-Kohorte beobachtet werden. Gongvata et al. hingegen zeigten eine Verschlechterung der Integrität des Hirnparenchyms HIV-positiver Studienteilnehmer im Sinne verringerter FA-Werte in dem posterioren Schenkel der capsula interna. Probanden mit neurokognitiven Einschränkungen hatten hierbei verringerte FA-Werte im Genu und Truncus corporis callosi (GONGVATANA et al., 2009). Dies deckt sich mit der Beobachtung in unserer HIV-Kohorte, dass schlechte Testergebnisse in Teilgebieten der CERAD-PLUS-Testbatterie mit verringerten FA-Werten im Genu corporis callosi korrelieren. In der Vergangenheit konnte bei Obduktionen HIV-positiver Menschen mit HIV-Enzephalitis neuropathologisch eine Anreicherung von HIV-RNA vor allem in der weißen Substanz und im Corpus callosum nachgewiesen werden (GOSZTONYI et al., 1994). In unserer Arbeit konnte eine signifikante Korrelation zwischen erniedrigten FA-Werten im Genu und splenium corporis callosi in der HIV-Kohorte und einer erniedrigten psychomotorischen Geschwindigkeit, sowie schlechterem visuellen Gedächtnis, festgestellt werden. Dies deckt sich mit den Ergebnissen der Arbeit von Wu und Kollegen (WU et al., 2006).

Stout et al. zeigten in Ihrer Arbeit, dass es bereits in frühen asymptomatischen Stadien der HIV-Infektion zu Volumenverlusten in der grauen und weißen Substanz kommen kann. Diese

nimmt mit Fortschreiten der HIV-Erkrankung zu, sodass hier von einer progressiven Degeneration auszugehen ist (STOUT et al., 1998). Weiterhin gibt es Hinweise auf strukturelle Schädigungen der weißen Substanz HIV-positiver Erwachsener, z.B. im Corpus Callosum oder der Capsula Interna, die mit einer verringerten fraktionierten Anisotropie einhergehen (WU et al., 2006). Bemerkenswerterweise sind verringerte FA-Werte im vorderen und hinteren Teil des Corpus callosum auch bei Patienten mit Alzheimerdemenz gezeigt worden (HANYU et al., 1999). In der modernen ART-Ära sind jedoch bildmorphologische Veränderungen des Hirnparenchyms, insbesondere in den subkortikalen Strukturen häufig erst im HAD-Stadium zu entdecken, sodass Patienten mit milden HAND-Vorstufen meist keinen auffälligen MRT-Befund aufweisen (ARENDDT, 2020) Dies deckt sich mit unseren MRT-Untersuchungen, die keine eindeutigen Auffälligkeiten in den subkortikalen Strukturen zeigten.

Auch in der MRT-basierten Messung der Weite des dritten Ventrikels konnte nur eine Tendenz zu einem statistisch signifikant weiteren Ventrikel in der HIV-Kohorte beobachtet werden. Im Vergleich der beiden Messverfahren (sonografisch vs. MRT-gestützt) ergab sich in der hier vorliegenden Studie eine mittlere Messabweichung von circa einem Millimeter, was wahrscheinlich zum einen auf die Erfahrung der Untersucher und zum anderen auf die Auflösung der Bildgebung zurückgeführt werden kann. Im Bland-Altman-Plot zeigt sich, dass die Streuung der Messwertdifferenzen zum größten Teil innerhalb der sogenannten Limits of agreement liegt. Verglichen mit der Arbeit von Yaldizli und Kollegen (YALDIZLI et al., 2006) weist unsere Arbeit eine größere untersuchte Probandenzahl (75 vs. 14) sowie eine stärkere Korrelation ( $r = 0,884$  vs.  $0,7$ ) zwischen beiden Messverfahren auf. Obwohl die sonografische Messung der Ventrikelweite schnell, nicht-invasiv und kosteneffizient durchgeführt werden kann, ist im Gegensatz zur MRT das ZNS-Parenchym nicht beurteilbar, so dass für eine umfängliche Beurteilung des ZNS weiterhin eine MRT-Untersuchung erfolgen sollte.

### **5.6 Schlussfolgerungen und Ausblick**

Kritisch anzumerken bleibt, dass es sich bei der hier vorliegenden Studie um eine unizentrische Querschnittsstudie handelt, die eine Momentaufnahme darstellt. Hervorzuheben ist auch, dass die untersuchte HIV-Kohorte einen deutlich geringeren Anteil an Drogenkonsumenten aufweist als in Vergleichsstudien. Dies könnte durch die Ferne zu einer Großstadt erklärt werden. In Zukunft sind somit longitudinale Studien, welche die Entwicklung von HAND prospektiv über die Zeit untersuchen, notwendig, um eine abschließende Beurteilung vornehmen zu können. Die Weite des dritten Ventrikels ist abhängig vom Alter. Demnach sollte im Rahmen von Langzeitstudien die Entwicklung der Weite des dritten Ventrikels über die Zeit hinweg

zwischen HIV-positiven und HIV-negativen Probanden beobachtet werden. Dies sollte auch in Abhängigkeit vom ART-Regime untersucht werden. Weiterhin muss die kognitive Leistungsfähigkeit bei einer größeren Probandenzahl durch die hier angewendete Testbatterie im Verlauf beobachtet werden. Dabei könnte detailliert evaluiert werden, ob die CERAD-Plus-Testbatterie für die Diagnostik von HAND als Screeningtool geeignet ist. Milde neurokognitive Defizite (MNCD) sowie HIV-assoziierte Demenz (HAD) gemäß den Frascati-Kriterien konnten wir in unserer Arbeit nicht diagnostizieren. Die CERAD-Plus-Testbatterie müsste somit zusätzlich auch für jüngere Patienten (unter 49 Jahre respektive 55 Jahre für die PLUS-Subtests) validiert werden. Weiterhin bleibt die Frage offen, welche Re-Test-Intervalle gewählt werden sollten. Am Beispiel des Trail-Making-Tests zeigte sich in vergangenen Studien ein Lerneffekt, der Ergebnisse bei einem zu kurzen Re-Test-Intervall verzerrte, sodass hier ein Intervall von mindestens einem Jahr empfohlen wird (BASSO et al., 1999). Im Vergleich zur HIV-Dementia-Scale erwies sich die CERAD-Plus-Testbatterie als differenzierteres und trotz ihrer längeren Bearbeitungszeit praktikables Messinstrument für die neurokognitive Leistung der Probanden in der vorliegenden Arbeit. In weiteren Studien zum Thema HAND sollte die CERAD-Plus-Batterie im Vergleich zu anderen Testverfahren zum Einsatz kommen, um die Tauglichkeit für dieses Krankheitsbild weiter zu überprüfen.

Weiterhin sollten auch in Deutschland große, multizentrische Studien zum Thema HAND durchgeführt werden, um dieser für HIV-positive Erwachsene relevanten Komorbidität Rechnung zu tragen. Wichtig sind international einheitliche Messinstrumente, um die Diagnose HAND (z.B. auf Basis der Frascati-Kriterien) zu stellen. Dabei sollten einheitliche neuropsychologische Tests sowie Fragebögen etabliert werden, welche die neurokognitiven als auch die tagtäglichen Einschränkungen im Leben der Betroffenen suffizient evaluieren und abbilden. Nach wie vor sind Definitionen und Diagnostik im Rahmen der vielen Studien zu HAND uneinheitlich (WANG et al., 2020).

Wie unsere Ergebnisse zeigen, geht eine HIV-Infektion immer noch mit einer erhöhten Depressions-Prävalenz und Einschränkungen der Lebensqualität einher. Anhaltende Stigmatisierung zwingt die Betroffenen auch heute noch zur Verheimlichung ihrer HIV-Infektion. Dies erschwert auch das Erreichen des 90-90-90-Ziels der Vereinten Nationen. Somit sollten entsprechende Screeningmethoden im klinischen Alltag etabliert und den Betroffenen bessere psychotherapeutische Angebote gemacht werden.

Im Sinne einer Prävention sollte der Fokus noch mehr auf die asymptomatischen Formen (ANPD) von HAND gelegt werden, da ANPD mit einem zwei- bis sechsfach erhöhten Risiko einhergeht, im weiteren Verlauf subjektive Symptome von HAND zu entwickeln (GRANT et al., 2014). Aufgrund fehlender Symptome war ANPD klinisch bisher wenig relevant. Vor diesem

Hintergrund sollten HIV-Behandler dies umso mehr in ihre therapeutischen Überlegungen mit einbeziehen.

Die Ursache, warum HAND trotz moderner ART weiterhin eine Rolle spielt, bleibt abschließend nicht eindeutig geklärt. Obwohl moderne antiretrovirale Medikamente mittlerweile gut die Blut-Hirn-Schranke überwinden, muss weiterhin von einer, wenn auch gering insuffizienten Virus-elimination im zentralen Nervensystem ausgegangen werden (ASAHCHOP et al., 2017). Der CPE-Score wurde zur Erfassung der Liquorgängigkeit antiretroviraler Medikamente entwickelt. Jede moderne ART-Kombination, die analog den Leitlinienempfehlungen zum Einsatz kommt, hat einen CPE-Score  $\geq 7$ . Der sogenannte Letendre-Score wurde seit Einführung nicht mehr aktualisiert, so dass neueren antiretroviralen Substanzen kein Punktwert zugeordnet wird. Der Stellenwert des CPE-Score in der heutigen Zeit muss demnach zurecht in Frage gestellt werden (ARENDR, 2020). Vielmehr sollte auch der Frage nach einem möglichen Zusammenhang zwischen Neurotoxizität der ART und dem Auftreten von HAND durch weitere Untersuchungen und die Entwicklung eines Neurotoxizitäts-Scores nachgegangen werden, da mögliche toxische Effekte der ART auf das ZNS als Ursache für HAND in Betracht gezogen müssen (HEATON et al., 2011).

Die überwiegende Zahl der Studien zeigt, dass eine antiretrovirale Therapie die neurokognitive Leistung im Vergleich mit ART-naiven Patienten deutlich verbessert (COHEN et al., 2001; FERRANDO et al., 1998), daher sollte analog den Empfehlungen nationaler (AIDS-GESELLSCHAFT, 2020) und internationaler (SAAG et al., 2020) Guidelines jedem HIV-positiven Erwachsenen eine antiretrovirale Therapie angeboten und empfohlen werden. Abweichend hierzu empfiehlt die Leitlinie zur antiretroviralen Therapie HIV-positiver Kinder und Jugendlicher der Deutsche AIDS-Gesellschaft keinen generellen und sofortigen Beginn der ART nach Diagnosestellung. Vielmehr ist dies abhängig vom Alter oder Immunstatus der Patienten. In der Altersgruppe von 36 Monate bis zum Ende des 12. Lebensjahres spricht die Leitlinien-gruppe keine generelle Therapieempfehlung für asymptomatische Kinder aus (AIDS-GESELLSCHAFT, 2019).

Die Tatsache, dass in unserer Studie keine Probanden mit einem schweren kognitiven Defizit detektiert wurden, deckt sich auch mit der Beobachtung, dass die Prävalenz von mittleren und schweren Formen von HAND (MNCD und HAD) in Ländern mit hohem Einkommen (wie Deutschland) geringer ist als in Ländern mit geringem Einkommen (WANG et al., 2020) auf Grund der breiten Verfügbarkeit einer modernen ART.

Limitierender Faktor der hier vorliegenden Studie bleibt sicherlich die geringe Probandenzahl. Zum Vergleich, an der multizentrisch angelegten CHARTER-Studie, welche als

Querschnittsstudie die Prävalenz von HAND in den USA untersuchte, nahmen insgesamt 1555 HIV-positive Probanden teil (HEATON et al., 2010a). Die Hälfte der Probanden (52 %) zeigte kognitive Einschränkungen, wobei 33 % in die Kategorie ANI fielen.

In Anbetracht der Tatsache, dass die neurokognitive Leistung in der Kontrollkohorte in unserer Arbeit nur in zwei Testdomänen statistisch signifikant besser war, keine Korrektur für multiples Testen angewendet wurde und abgesehen davon kein nennenswert schlechteres Abschneiden der HIV-Kohorte zu verzeichnen war, lässt die Frage aufkommen, ob die Prävalenz von HAND z.B. in Industrienationen wie Deutschland geringer ist als bisher angenommen. Vergangene Arbeiten geben Anlass dazu, dass die Prävalenz von HAND sogar überschätzt wird (GISSLEN et al., 2011; MEYER et al., 2013). Auf Basis dieser Diskrepanz stellt sich die Frage, in welcher Form und in welchen Abständen HIV-positive Menschen auf HAND untersucht werden sollten. Da wie oben bereits erwähnt asymptomatische neurokognitive Defizite hinsichtlich der Symptomatik zunehmen können, sollten Patienten im Sinne einer Primärprophylaxe einmal jährlich hinsichtlich HAND untersucht werden. Hierfür würde sich die feste Kooperation eines HIV-Behandlers und eines in der Thematik erfahrenen Neurologen anbieten. Es soll das Bewusstsein für HAND im klinischen Alltag aber auch in ambulant-neurologischen und HIV-Schwerpunkt-Praxen weiter vertieft werden, auch wenn das Auftreten von schweren kognitiven Einschränkungen im Sinne von HAND eine Rarität bleibt (HEATON et al., 2010a).

Weiterhin muss noch auf das eingegangene Risiko des selection bias hingewiesen werden. Obwohl die Kontrollprobanden lediglich hinsichtlich Alter und Ausbildungsstand passend zu den Probanden der HIV-Kohorte ausgewählt wurden, ist zu hinterfragen, in welchem Ausmaß die Kontrollgruppe ein repräsentativer Ausschnitt aus der Allgemeinbevölkerung darstellt. Die meisten Kontrollprobanden stammen aus dem nahen Einzugsgebiet der recht ländlich gelegenen Universitätsklinik. Viele HIV-positive Probanden stammen aus dem Großraum Saarbrücken. So müsste in zukünftigen Studien darauf geachtet werden, dass Probanden der Kontrollgruppe auch passend zur Positivgruppe eher in urbanen Gebieten leben. Alle Teilnehmer einer solchen Studie sollten also aus dem gleichen Einzugsgebiet, beispielsweise einer Großstadt, rekrutiert werden.

Trotz moderner ART bleiben die Therapiemöglichkeiten nach wie vor stark beschränkt. Eine zielgerichtete Therapie gegen HAND existiert bisher nicht (ARENDDT, 2020). Eine Möglichkeit bietet die Umstellung der ART auf ein ART-Regime mit einem höheren CPE-Score oder einem potenziell geringeren neurotoxischen Nebenwirkungsprofil. Heutige moderne Kombinationstherapien weisen jedoch bereits eine sehr gute ZNS-Gängigkeit auf, so dass es weiterer Therapiemöglichkeiten bedarf neben der Umstellung der ART.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Abdulle S, Mellgren A, Brew BJ, Cinque P, Hagberg L, Price RW, Rosengren L, Gisslen M (2007) CSF neurofilament protein (NFL) -- a marker of active HIV-related neurodegeneration. *J Neurol* 254:1026-1032
2. Aebi C (2002) Validierung der neuropsychologischen Testbatterie CERAD-NP: eine Multi-Center-Studie.
3. AIDS-Gesellschaft D (2019) Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion bei Kindern und Jugendlichen.93
4. AIDS-Gesellschaft D (2020). Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion, pp. 39
5. An SF, Groves M, Gray F, Scaravilli F (1999) Early entry and widespread cellular involvement of HIV-1 DNA in brains of HIV-1 positive asymptomatic individuals. *J Neuropathol Exp Neurol* 58:1156-1162
6. Antinori A, Arendt G, Becker JT, Brew BJ, Byrd DA, Cherner M, Clifford DB, Cinque P, Epstein LG, Goodkin K, Gisslen M, Grant I, Heaton RK, Joseph J, Marder K, Marra CM, McArthur JC, Nunn M, Price RW, Pulliam L, Robertson KR, Sacktor N, Valcour V, Wojna VE (2007) Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders. *Neurology* 69:1789-1799
7. Arendt G, Schlonies S, Orhan E, Stuve O (2019) Simplification of combination antiretroviral therapy (cART) and the brain-a real-life experience. *J Neurovirol* 25:174-182
8. Arendt G (2020) HIV-assozierte neurokognitive Störungen. *Nervenheilkunde* 39:542-547
9. Arpinelli F, Visona G, Bruno R, De Carli G, Apolone G (2000) Health-related quality of life in asymptomatic patients with HIV. Evaluation of the SF-36 health survey in Italian patients. *Pharmacoeconomics* 18:63-72
10. Asahchop EL, Meziane O, Mamik MK, Chan WF, Branton WG, Resch L, Gill MJ, Haddad E, Guimond JV, Wainberg MA, Baker GB, Cohen EA, Power C (2017) Reduced antiretroviral drug efficacy and concentration in HIV-infected microglia contributes to viral persistence in brain. *Retrovirology* 14:47
11. Augustinack JC, Schneider A, Mandelkow EM, Hyman BT (2002) Specific tau phosphorylation sites correlate with severity of neuronal cytopathology in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol* 103:26-35
12. Aweeka F, Jayewardene A, Staprans S, Bellibas SE, Kearney B, Lizak P, Novakovic-Agopian T, Price RW (1999) Failure to detect nelfinavir in the cerebrospinal fluid of HIV-

- 1--infected patients with and without AIDS dementia complex. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 20:39-43
13. Bakshi R, Czarnecki D, Shaikh ZA, Priore RL, Janardhan V, Kaliszky Z, Kinkel PR (2000) Brain MRI lesions and atrophy are related to depression in multiple sclerosis. *Neuroreport* 11:1153-1158
  14. Barré-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, Nugeyre MT, Chamaret S, Gruest J, Dauguet C, Axler-Blin C, Vézinet-Brun F, Rouzioux C, Rozenbaum W, Montagnier L (1983) Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science* 220:868-871
  15. Barroso J, Lynn MR (2002) Psychometric properties of the HIV-Related Fatigue Scale. *J Assoc Nurses AIDS Care* 13:66-75
  16. Basso MR, Bornstein RA, Lang JM (1999) Practice effects on commonly used measures of executive function across twelve months. *Clin Neuropsychol* 13:283-292
  17. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J (1961) An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 4:561-571
  18. Becker JT, Kingsley L, Mullen J, Cohen B, Martin E, Miller EN, Ragin A, Sacktor N, Selnes OA, Visscher BR, Multicenter ACS (2009) Vascular risk factors, HIV serostatus, and cognitive dysfunction in gay and bisexual men. *Neurology* 73:1292-1299
  19. Behnke S, Pilotto A, Liepelt-Scarfone I, Yilmaz R, Pausch C, Dieterich S, Burmann J, Spiegel J, Dillmann U, Unger M, Posner I, Berg D (2019) Third ventricular width assessed by transcranial ultrasound correlates with cognitive performance in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 66:68-73
  20. Benkert P, Meier S, Schaedelin S, Manouchehrinia A, Yaldizli O, Maceski A, Oechtering J, Achtnichts L, Conen D, Derfuss T, Lalive PH, Mueller C, Muller S, Naegelin Y, Oksenberg JR, Pot C, Salmen A, Willemsse E, Kockum I, Blennow K, Zetterberg H, Gobbi C, Kappos L, Wiendl H, Berger K, Sormani MP, Granziera C, Piehl F, Leppert D, Kuhle J, Nf LRDitSMSCSG (2022) Serum neurofilament light chain for individual prognostication of disease activity in people with multiple sclerosis: a retrospective modelling and validation study. *Lancet Neurol* 21:246-257
  21. Benton TD, Kee Ng WY, Leung D, Canetti A, Karnik N (2019) Depression among Youth Living with HIV/AIDS. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 28:447-459
  22. Bentsen C, McLaughlin L, Mitchell E, Ferrera C, Liska S, Myers R, Peel S, Swenson P, Gadelle S, Shriver MK (2011) Performance evaluation of the Bio-Rad Laboratories GS HIV Combo Ag/Ab EIA, a 4th generation HIV assay for the simultaneous detection of HIV p24 antigen and antibodies to HIV-1 (groups M and O) and HIV-2 in human serum or plasma. *J Clin Virol* 52 Suppl 1:S57-61

23. Bonnet F, Amieva H, Marquant F, Bernard C, Bruyand M, Dauchy FA, Mercie P, Greib C, Richert L, Neau D, Catheline G, Dehail P, Dabis F, Morlat P, Dartigues JF, Chene G, Cohort SCA (2013) Cognitive disorders in HIV-infected patients: are they HIV-related? *AIDS* 27:391-400
24. Brodt HR, Kamps BS, Gute P, Knupp B, Staszewski S, Helm EB (1997) Changing incidence of AIDS-defining illnesses in the era of antiretroviral combination therapy. *AIDS* 11:1731-1738
25. Brouillette MJ, Mayo N, Fellows LK, Lebedeva E, Higgins J, Overton ET, Ances BM, Koski L (2015) A better screening tool for HIV-associated neurocognitive disorders: is it what clinicians need? *AIDS* 29:895-902
26. Brusca RM, Hanna DB, Wada NI, Blankson JN, Witt MD, Jacobson LP, Kingsley L, Palella FJ, Jr., Budoff M, Brown TT, Anastos K, Lazar JM, Mack WJ, Bacchetti P, Tien PC, Golzar Y, Plankey M, Golub E, Kaplan RC, Post WS (2020) Subclinical cardiovascular disease in HIV controller and long-term nonprogressor populations. *HIV Med* 21:217-227
27. Centers for Disease C, Prevention (2014) Revised surveillance case definition for HIV infection--United States, 2014. *MMWR Recomm Rep* 63:1-10
28. Chalermchai T, Valcour V, Sithinamsuwan P, Pinyakorn S, Clifford D, Paul RH, Tipsuk S, Fletcher JL, Degruittola V, Ratto-Kim S, Hutchings N, Shikuma C, Ananworanich J, Search, study g (2013) Trail Making Test A improves performance characteristics of the International HIV Dementia Scale to identify symptomatic HAND. *J Neurovirol* 19:137-143
29. Chandler MJ, Lacritz LH, Hynan LS, Barnard HD, Allen G, Deschner M, Weiner MF, Cullum CM (2005) A total score for the CERAD neuropsychological battery. *Neurology* 65:102-106
30. Chang L, Wang GJ, Volkow ND, Ernst T, Telang F, Logan J, Fowler JS (2008) Decreased brain dopamine transporters are related to cognitive deficits in HIV patients with or without cocaine abuse. *Neuroimage* 42:869-878
31. Childs EA, Lyles RH, Selnes OA, Chen B, Miller EN, Cohen BA, Becker JT, Mellors J, McArthur JC (1999) Plasma viral load and CD4 lymphocytes predict HIV-associated dementia and sensory neuropathy. *Neurology* 52:607-613
32. Chow FC, Li Y, Hu Y, Chan J, Wang H, Xu W, Price RW, Sorond FA, Li T (2017) Relationship Between HIV Infection, Antiretroviral Therapy, Inflammatory Markers, and Cerebrovascular Endothelial Function Among Adults in Urban China. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 74:339-346
33. Churchill MJ, Wesselingh SL, Cowley D, Pardo CA, McArthur JC, Brew BJ, Gorry PR (2009) Extensive astrocyte infection is prominent in human immunodeficiency virus-associated dementia. *Ann Neurol* 66:253-258

34. Cohen RA, Boland R, Paul R, Tashima KT, Schoenbaum EE, Celentano DD, Schuman P, Smith DK, Carpenter CC (2001) Neurocognitive performance enhanced by highly active antiretroviral therapy in HIV-infected women. *AIDS* 15:341-345
35. Cross S, Onen N, Gase A, Overton ET, Ances BM (2013) Identifying risk factors for HIV-associated neurocognitive disorders using the international HIV dementia scale. *J Neuroimmune Pharmacol* 8:1114-1122
36. Cummings JL, Benson DF (1984) Subcortical dementia. Review of an emerging concept. *Arch Neurol* 41:874-879
37. Cysique LA, Brew BJ (2009) Neuropsychological functioning and antiretroviral treatment in HIV/AIDS: a review. *Neuropsychol Rev* 19:169-185
38. Cysique LA, Vaida F, Letendre S, Gibson S, Cherner M, Woods SP, McCutchan JA, Heaton RK, Ellis RJ (2009) Dynamics of cognitive change in impaired HIV-positive patients initiating antiretroviral therapy. *Neurology* 73:342-348
39. Cysique LA, Murray JM, Dunbar M, Jeyakumar V, Brew BJ (2010) A screening algorithm for HIV-associated neurocognitive disorders. *HIV Med* 11:642-649
40. Cysique LA, Brew BJ (2019) Comorbid depression and apathy in HIV-associated neurocognitive disorders in the era of chronic HIV infection. *Handb Clin Neurol* 165:71-82
41. D'Amico R, Margolis DA (2020) Long-acting injectable therapy: an emerging paradigm for the treatment of HIV infection. *Curr Opin HIV AIDS* 15:13-18
42. Dal Pan GJ, McArthur JH, Aylward E, Selnes OA, Nance-Sproson TE, Kumar AJ, Mellits ED, McArthur JC (1992) Patterns of cerebral atrophy in HIV-1-infected individuals: results of a quantitative MRI analysis. *Neurology* 42:2125-2130
43. Dagleish AG, Beverley PC, Clapham PR, Crawford DH, Greaves MF, Weiss RA (1984) The CD4 (T4) antigen is an essential component of the receptor for the AIDS retrovirus. *Nature* 312:763-767
44. Darko DF, McCutchan JA, Kripke DF, Gillin JC, Golshan S (1992) Fatigue, sleep disturbance, disability, and indices of progression of HIV infection. *Am J Psychiatry* 149:514-520
45. De Socio GV, Pasqualini M, Ricci E, Maggi P, Orofino G, Squillace N, Menzaghi B, Madeddu G, Taramasso L, Francisci D, Bonfanti P, Vichi F, dell'Omo M, Pieroni L, group Cs (2020) Smoking habits in HIV-infected people compared with the general population in Italy: a cross-sectional study. *BMC Public Health* 20:734
46. Decloedt EH, Maartens G (2013) Neuronal toxicity of efavirenz: a systematic review. *Expert Opin Drug Saf* 12:841-846

47. Demirkaya S, Uluc K, Bek S, Vural O (2008) Normal blood flow velocities of basal cerebral arteries decrease with advancing age: a transcranial Doppler sonography study. *Tohoku J Exp Med* 214:145-149
48. Deng H, Liu R, Ellmeier W, Choe S, Unutmaz D, Burkhart M, Di Marzio P, Marmon S, Sutton RE, Hill CM, Davis CB, Peiper SC, Schall TJ, Littman DR, Landau NR (1996) Identification of a major co-receptor for primary isolates of HIV-1. *Nature* 381:661-666
49. DGPPN, AWMF (2015). S3-Leitlinie Unipolare Depression, Langfassung, 2. Auflage, 5. Version, AWMF-Leitlinien-Registernummer nvl-005 ([https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/nvl-0051\\_S3\\_Unipolare\\_Depression\\_2017-05\\_abgelaufen.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/nvl-0051_S3_Unipolare_Depression_2017-05_abgelaufen.pdf))
50. Dore GJ, McDonald A, Li Y, Kaldor JM, Brew BJ, National HIVSC (2003) Marked improvement in survival following AIDS dementia complex in the era of highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 17:1539-1545
51. Eggers C, Arendt G, Hahn K, Husstedt IW, Maschke M, Neuen-Jacob E, Obermann M, Rosenkranz T, Schielke E, Straube E, German Association of Neuro AuN-I (2017) HIV-1-associated neurocognitive disorder: epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *J Neurol* 264:1715-1727
52. Egleton RD, Brown KC, Dasgupta P (2009) Angiogenic activity of nicotinic acetylcholine receptors: implications in tobacco-related vascular diseases. *Pharmacology & therapeutics* 121:205-223
53. Evans DL, Charney DS, Lewis L, Golden RN, Gorman JM, Krishnan KR, Nemeroff CB, Bremner JD, Carney RM, Coyne JC, DeLong MR, Frasurre-Smith N, Glassman AH, Gold PW, Grant I, Gwyther L, Ironson G, Johnson RL, Kanner AM, Katon WJ, Kaufmann PG, Keefe FJ, Ketter T, Laughren TP, Leserman J, Lyketsos CG, McDonald WM, McEwen BS, Miller AH, Musselman D, O'Connor C, Petitto JM, Pollock BG, Robinson RG, Roose SP, Rowland J, Sheline Y, Sheps DS, Simon G, Spiegel D, Stunkard A, Sunderland T, Tibbits P, Jr., Valvo WJ (2005) Mood disorders in the medically ill: scientific review and recommendations. *Biol Psychiatry* 58:175-189
54. Fanales-Belasio E, Raimondo M, Suligo B, Butto S (2010) HIV virology and pathogenetic mechanisms of infection: a brief overview. *Ann Ist Super Sanita* 46:5-14
55. Feinstein A, Roy P, Lobaugh N, Feinstein K, O'Connor P, Black S (2004) Structural brain abnormalities in multiple sclerosis patients with major depression. *Neurology* 62:586-590
56. Ferrando S, van Gorp W, McElhiney M, Goggin K, Sewell M, Rabkin J (1998) Highly active antiretroviral treatment in HIV infection: benefits for neuropsychological function. *AIDS* 12:F65-70

57. Finsterer J, Mahjoub SZ (2014) Fatigue in healthy and diseased individuals. *Am J Hosp Palliat Care* 31:562-575
58. Fischl MA, Parker CB, Pettinelli C, Wulfsohn M, Hirsch MS, Collier AC, Antoniskis D, Ho M, Richman DD, Fuchs E, et al. (1990) A randomized controlled trial of a reduced daily dose of zidovudine in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. The AIDS Clinical Trials Group. *N Engl J Med* 323:1009-1014
59. Fox NC, Jenkins R, Leary SM, Stevenson VL, Losseff NA, Crum WR, Harvey RJ, Rossor MN, Miller DH, Thompson AJ (2000) Progressive cerebral atrophy in MS: a serial study using registered, volumetric MRI. *Neurology* 54:807-812
60. Friis-Moller N, Weber R, Reiss P, Thiebaut R, Kirk O, d'Arminio Monforte A, Pradier C, Morfeldt L, Mateu S, Law M, El-Sadr W, De Wit S, Sabin CA, Phillips AN, Lundgren JD, group DADs (2003) Cardiovascular disease risk factors in HIV patients--association with antiretroviral therapy. Results from the DAD study. *AIDS* 17:1179-1193
61. Gakhar H, Kamali A, Holodniy M (2013) Health-related quality of life assessment after antiretroviral therapy: a review of the literature. *Drugs* 73:651-672
62. Garvey LJ, Pavese N, Politis M, Ramlackhansingh A, Brooks DJ, Taylor-Robinson SD, Winston A (2014) Increased microglia activation in neurologically asymptomatic HIV-infected patients receiving effective ART. *AIDS* 28:67-72
63. Gebreyesus T, Belay A, Berhe G, Haile G (2020) Burden of fatigue among adults living with HIV/AIDS attending antiretroviral therapy in Ethiopia. *BMC Infect Dis* 20:280
64. Gisslen M, Price RW, Nilsson S (2011) The definition of HIV-associated neurocognitive disorders: are we overestimating the real prevalence? *BMC Infect Dis* 11:356
65. Gongvatana A, Schweinsburg BC, Taylor MJ, Theilmann RJ, Letendre SL, Alhassoon OM, Jacobus J, Woods SP, Jernigan TL, Ellis RJ, Frank LR, Grant I, Charter G (2009) White matter tract injury and cognitive impairment in human immunodeficiency virus-infected individuals. *J Neurovirol* 15:187-195
66. Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, Decarli C, Greenberg SM, Iadecola C, Launer LJ, Laurent S, Lopez OL, Nyenhuis D, Petersen RC, Schneider JA, Tzourio C, Arnett DK, Bennett DA, Chui HC, Higashida RT, Lindquist R, Nilsson PM, Roman GC, Sellke FW, Seshadri S, American Heart Association Stroke Council CoE, Prevention CoCNCr, Intervention, Council on Cardiovascular S, Anesthesia (2011) Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 42:2672-2713
67. Gosling RG, King DH (1974) Arterial assessment by Doppler-shift ultrasound. *Proc R Soc Med* 67:447-449

68. Gosztonyi G, Artigas J, Lamperth L, Webster HD (1994) Human immunodeficiency virus (HIV) distribution in HIV encephalitis: study of 19 cases with combined use of in situ hybridization and immunocytochemistry. *J Neuropathol Exp Neurol* 53:521-534
69. Gottlieb MS, Schroff R, Schanker HM, Weisman JD, Fan PT, Wolf RA, Saxon A (1981) *Pneumocystis carinii* pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men: evidence of a new acquired cellular immunodeficiency. *N Engl J Med* 305:1425-1431
70. Grant I, Franklin DR, Jr., Deutsch R, Woods SP, Vaida F, Ellis RJ, Letendre SL, Marcotte TD, Atkinson JH, Collier AC, Marra CM, Clifford DB, Gelman BB, McArthur JC, Morgello S, Simpson DM, McCutchan JA, Abramson I, Gamst A, Fennema-Notestine C, Smith DM, Heaton RK, Group C (2014) Asymptomatic HIV-associated neurocognitive impairment increases risk for symptomatic decline. *Neurology* 82:2055-2062
71. Gueler A, Moser A, Calmy A, Gunthard HF, Bernasconi E, Furrer H, Fux CA, Battegay M, Cavassini M, Vernazza P, Zwahlen M, Egger M, Swiss Hiv Cohort Study SNC (2017) Life expectancy in HIV-positive persons in Switzerland: matched comparison with general population. *AIDS* 31:427-436
72. Gunzelmann T, Schmidt S, Albani C, Brähler E (2006) Lebensqualität und Wohlbefinden im Alter. *Zeitschrift für Gerontopsychologie & -psychiatrie* 19:7-15
73. Gutierrez J, Albuquerque ALA, Falzon L (2017) HIV infection as vascular risk: A systematic review of the literature and meta-analysis. *PLoS One* 12:e0176686
74. Hahn K, Maschke M (2020). Leitlinie: Diagnostik und Therapie HIV-1-assoziierter neurologischer Erkrankungen, AWMF-Leitlinien-Registernummer 030/044 ([https://dgn.org/wp-content/uploads/2021/02/030044\\_LL\\_HIV\\_2021.pdf](https://dgn.org/wp-content/uploads/2021/02/030044_LL_HIV_2021.pdf), Deutsche Gesellschaft für Neurologie)
75. Hammer SM, Katzenstein DA, Hughes MD, Gundacker H, Schooley RT, Haubrich RH, Henry WK, Lederman MM, Phair JP, Niu M, Hirsch MS, Merigan TC (1996) A trial comparing nucleoside monotherapy with combination therapy in HIV-infected adults with CD4 cell counts from 200 to 500 per cubic millimeter. AIDS Clinical Trials Group Study 175 Study Team. *N Engl J Med* 335:1081-1090
76. Hanyu H, Asano T, Sakurai H, Imon Y, Iwamoto T, Takasaki M, Shindo H, Abe K (1999) Diffusion-weighted and magnetization transfer imaging of the corpus callosum in Alzheimer's disease. *J Neurol Sci* 167:37-44
77. Heaton RK, Marcotte TD, Mindt MR, Sadek J, Moore DJ, Bentley H, McCutchan JA, Reicks C, Grant I, Group H (2004) The impact of HIV-associated neuropsychological impairment on everyday functioning. *J Int Neuropsychol Soc* 10:317-331

78. Heaton RK, Clifford DB, Franklin DR, Jr., Woods SP, Ake C, Vaida F, Ellis RJ, Letendre SL, Marcotte TD, Atkinson JH, Rivera-Mindt M, Vigil OR, Taylor MJ, Collier AC, Marra CM, Gelman BB, McArthur JC, Morgello S, Simpson DM, McCutchan JA, Abramson I, Gamst A, Fennema-Notestine C, Jernigan TL, Wong J, Grant I (2010a) HIV-associated neurocognitive disorders persist in the era of potent antiretroviral therapy: CHARTER Study. *Neurology* 75:2087-2096
79. Heaton RK, Clifford DB, Franklin DR, Jr., Woods SP, Ake C, Vaida F, Ellis RJ, Letendre SL, Marcotte TD, Atkinson JH, Rivera-Mindt M, Vigil OR, Taylor MJ, Collier AC, Marra CM, Gelman BB, McArthur JC, Morgello S, Simpson DM, McCutchan JA, Abramson I, Gamst A, Fennema-Notestine C, Jernigan TL, Wong J, Grant I, Group C (2010b) HIV-associated neurocognitive disorders persist in the era of potent antiretroviral therapy: CHARTER Study. *Neurology* 75:2087-2096
80. Heaton RK, Franklin DR, Ellis RJ, McCutchan JA, Letendre SL, Leblanc S, Corkran SH, Duarte NA, Clifford DB, Woods SP, Collier AC, Marra CM, Morgello S, Mindt MR, Taylor MJ, Marcotte TD, Atkinson JH, Wolfson T, Gelman BB, McArthur JC, Simpson DM, Abramson I, Gamst A, Fennema-Notestine C, Jernigan TL, Wong J, Grant I (2011) HIV-associated neurocognitive disorders before and during the era of combination antiretroviral therapy: differences in rates, nature, and predictors. *J Neurovirol* 17:3-16
81. Hecht FM, Busch MP, Rawal B, Webb M, Rosenberg E, Swanson M, Chesney M, Anderson J, Levy J, Kahn JO (2002) Use of laboratory tests and clinical symptoms for identification of primary HIV infection. *AIDS* 16:1119-1129
82. Hinkin CH, Hardy DJ, Mason KI, Castellon SA, Durvasula RS, Lam MN, Stefaniak M (2004) Medication adherence in HIV-infected adults: effect of patient age, cognitive status, and substance abuse. *AIDS* 18 Suppl 1:S19-25
83. Hobkirk AL, Starosta AJ, De Leo JA, Marra CM, Heaton RK, Earleywine M, Group C (2015) Psychometric validation of the BDI-II among HIV-positive CHARTER study participants. *Psychol Assess* 27:457-466
84. Hoffmann C, Llibre JM (2019) Neuropsychiatric Adverse Events with Dolutegravir and Other Integrase Strand Transfer Inhibitors. *AIDS Rev* 21:4-10
85. Hoffmann C, Rockstroh JK (2020) HIV 2020/2021, 2021 edn, Medizin Fokus Verlag).
86. Hsiung PC, Fang CT, Chang YY, Chen MY, Wang JD (2005) Comparison of WHOQOL-bREF and SF-36 in patients with HIV infection. *Qual Life Res* 14:141-150
87. Hurlimann D, Weber R, Enseleit F, Luscher TF (2005) [HIV infection, antiretroviral therapy, and endothelium]. *Herz* 30:472-480

88. Jevtovic D, Vanovac V, Veselinovic M, Salemovic D, Ranin J, Stefanova E (2009) The incidence of and risk factors for HIV-associated cognitive-motor complex among patients on HAART. *Biomed Pharmacother* 63:561-565
89. Jones SA, Hu J (2013) Hepatitis B virus reverse transcriptase: diverse functions as classical and emerging targets for antiviral intervention. *Emerg Microbes Infect* 2:e56
90. Jong E, Oudhoff LA, Epskamp C, Wagener MN, van Duijn M, Fischer S, van Gorp EC (2010) Predictors and treatment strategies of HIV-related fatigue in the combined antiretroviral therapy era. *AIDS* 24:1387-1405
91. Junejo RT, May S, Alsalahi S, Alali M, Ogoh S, Fisher JP (2020) Cerebrovascular carbon dioxide reactivity and flow-mediated dilation in young healthy South Asian and Caucasian European men. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 318:H756-H763
92. Kami-Onaga K, Tateyama M, Kinjo T, Parrott G, Tominaga D, Takahashi-Nakazato A, Nakamura H, Tasato D, Miyagi K, Maeda S, Arae H, Uehara H, Miyagi K, Haranaga S, Fujita J (2018) Comparison of two screening tests for HIV-Associated Neurocognitive Disorder suspected Japanese patients with respect to cART usage. *PLoS One* 13:e0199106
93. Kanmogne GD, Fonsah JY, Umlauf A, Moul J, Doh RF, Kengne AM, Tang B, Tagny CT, Nchindap E, Kenmogne L, Franklin D, Njamnshi DM, Kuate CT, Mbanya D, Njamnshi AK, Heaton RK (2020) Effects of HIV infection, antiretroviral therapy, and immune status on the speed of information processing and complex motor functions in adult Cameroonians. *Sci Rep* 10:14016
94. Karnofsky D, Burchenal J (1949) Evaluation of chemotherapeutic agents. NY NY Columbia Univ Published online 19
95. Khan U, Porteous L, Hassan A, Markus HS (2007) Risk factor profile of cerebral small vessel disease and its subtypes. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 78:702-706
96. King M, Semlyen J, Tai SS, Killaspy H, Osborn D, Popelyuk D, Nazareth I (2008) A systematic review of mental disorder, suicide, and deliberate self harm in lesbian, gay and bisexual people. *BMC Psychiatry* 8:70
97. Kolakowska A, Maresca AF, Collins IJ, Cailhol J (2019) Update on Adverse Effects of HIV Integrase Inhibitors. *Curr Treat Options Infect Dis* 11:372-387
98. Koup RA, Safrit JT, Cao Y, Andrews CA, McLeod G, Borkowsky W, Farthing C, Ho DD (1994) Temporal association of cellular immune responses with the initial control of viremia in primary human immunodeficiency virus type 1 syndrome. *J Virol* 68:4650-4655

99. Krupp LB, LaRocca NG, Muir-Nash J, Steinberg AD (1989) The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arch Neurol* 46:1121-1123
100. Kure K, Llena JF, Lyman WD, Soeiro R, Weidenheim KM, Hirano A, Dickson DW (1991) Human immunodeficiency virus-1 infection of the nervous system: an autopsy study of 268 adult, pediatric, and fetal brains. *Hum Pathol* 22:700-710
101. Lanman T, Letendre S, Ma Q, Bang A, Ellis R (2019) CNS Neurotoxicity of Antiretrovirals. *J Neuroimmune Pharmacol*
102. Lanman T, Letendre S, Ma Q, Bang A, Ellis R (2021) CNS Neurotoxicity of Antiretrovirals. *J Neuroimmune Pharmacol* 16:130-143
103. Lannuzel A, Lledo PM, Lamghitnia HO, Vincent JD, Tardieu M (1995) HIV-1 envelope proteins gp120 and gp160 potentiate NMDA-induced  $[Ca^{2+}]_i$  increase, alter  $[Ca^{2+}]_i$  homeostasis and induce neurotoxicity in human embryonic neurons. *Eur J Neurosci* 7:2285-2293
104. Lawton MP, Brody EM (1969) Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist* 9:179-186
105. Letendre S, Marquie-Beck J, Capparelli E, Best B, Clifford D, Collier AC, Gelman BB, McArthur JC, McCutchan JA, Morgello S, Simpson D, Grant I, Ellis RJ, Group C (2008) Validation of the CNS Penetration-Effectiveness rank for quantifying antiretroviral penetration into the central nervous system. *Arch Neurol* 65:65-70
106. Letendre SL, Ellis RJ, Ances BM, McCutchan JA (2010) Neurologic complications of HIV disease and their treatment. *Top HIV Med* 18:45-55
107. Li H, Srinivasan SR, Chen W, Xu J-H, Li S, Berenson GS (2005) Vascular abnormalities in asymptomatic, healthy young adult smokers without other major cardiovascular risk factors: the Bogalusa Heart Study. *American journal of hypertension* 18:319-324
108. Liu Y, Dong YH, Lyu PY, Chen WH, Li R (2018) Hypertension-Induced Cerebral Small Vessel Disease Leading to Cognitive Impairment. *Chin Med J (Engl)* 131:615-619
109. Loizou CP, Nicolaidis A, Kyriacou E, Georghiou N, Griffin M, Pattichis CS (2015) A Comparison of Ultrasound Intima-Media Thickness Measurements of the Left and Right Common Carotid Artery. *IEEE J Transl Eng Health Med* 3:1900410
110. Lundgren JD, Babiker AG, Gordin F, Emery S, Grund B, Sharma S, Avihingsanon A, Cooper DA, Fatkenheuer G, Llibre JM, Molina JM, Munderi P, Schechter M, Wood R, Klingman KL, Collins S, Lane HC, Phillips AN, Neaton JD (2015) Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. *N Engl J Med* 373:795-807
111. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, Chapman MJ, De Backer GG, Delgado V, Ference BA, Graham IM, Halliday A, Landmesser U,

- Mihaylova B, Pedersen TR, Riccardi G, Richter DJ, Sabatine MS, Taskinen M-R, Tokgozoglu L, Wiklund O, Group ESD (2019) 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *European Heart Journal* 41:111-188
112. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, Chapman MJ, De Backer GG, Delgado V, Ference BA, Graham IM, Halliday A, Landmesser U, Mihaylova B, Pedersen TR, Riccardi G, Richter DJ, Sabatine MS, Taskinen MR, Tokgozoglu L, Wiklund O, Group ESCSD (2020) 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 41:111-188
113. Marcotte TD, Wolfson T, Rosenthal TJ, Heaton RK, Gonzalez R, Ellis RJ, Grant I, Group HIVNRC (2004) A multimodal assessment of driving performance in HIV infection. *Neurology* 63:1417-1422
114. Marin-Webb V, Jessen H, Kopp U, Jessen AB, Hahn K (2016) Validation of the International HIV Dementia Scale as a Screening Tool for HIV-Associated Neurocognitive Disorders in a German-Speaking HIV Outpatient Clinic. *PLoS One* 11:e0168225
115. Markus HS, Harrison MJ (1992) Estimation of cerebrovascular reactivity using transcranial Doppler, including the use of breath-holding as the vasodilatory stimulus. *Stroke* 23:668-673
116. Marx JL (1982) New disease baffles medical community. *Science* 217:618-621
117. Masur H, Michelis MA, Greene JB, Onorato I, Stouwe RA, Holzman RS, Wormser G, Brettman L, Lange M, Murray HW, Cunningham-Rundles S (1981) An outbreak of community-acquired *Pneumocystis carinii* pneumonia: initial manifestation of cellular immune dysfunction. *N Engl J Med* 305:1431-1438
118. Mathiowetz V, Weber K, Kashman N, Volland G (1985) Adult Norms for the Nine Hole Peg Test of Finger Dexterity. *The Occupational Therapy Journal of Research* 5:24-38
119. Meyer AC, Boscardin WJ, Kwasia JK, Price RW (2013) Is it time to rethink how neuropsychological tests are used to diagnose mild forms of HIV-associated neurocognitive disorders? Impact of false-positive rates on prevalence and power. *Neuroepidemiology* 41:208-216
120. Mistridis P, Egli SC, Iverson GL, Berres M, Willmes K, Welsh-Bohmer KA, Monsch AU (2015) Considering the base rates of low performance in cognitively healthy older adults improves the accuracy to identify neurocognitive impairment with the Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease-Neuropsychological Assessment Battery (CERAD-NAB). *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 265:407-417

121. Mocroft A, Katlama C, Johnson AM, Pradier C, Antunes F, Mulcahy F, Chiesi A, Phillips AN, Kirk O, Lundgren JD (2000) AIDS across Europe, 1994-98: the EuroSIDA study. *Lancet* 356:291-296
122. Montaner JS, Lima VD, Harrigan PR, Lourenco L, Yip B, Nosyk B, Wood E, Kerr T, Shannon K, Moore D, Hogg RS, Barrios R, Gilbert M, Kraiden M, Gustafson R, Daly P, Kendall P (2014) Expansion of HAART coverage is associated with sustained decreases in HIV/AIDS morbidity, mortality and HIV transmission: the "HIV Treatment as Prevention" experience in a Canadian setting. *PLoS One* 9:e87872
123. Morley JE (2015) Peptides and aging: Their role in anorexia and memory. *Peptides* 72:112-118
124. Morris JC, Mohs RC, Rogers H, Fillenbaum G, Heyman A (1988) Consortium to establish a registry for Alzheimer's disease (CERAD) clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer's disease. *Psychopharmacol Bull* 24:641-652
125. Morris JC, Heyman A, Mohs RC, Hughes JP, van Belle G, Fillenbaum G, Mellits ED, Clark C (1989) The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part I. Clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer's disease. *Neurology* 39:1159-1165
126. Moulignier A, Savatovsky J, Assoumou L, Lescure FX, Lamirel C, Godin O, Valin N, Tubiana R, Canestri A, Roux P, Sadik JC, Salomon L, Abrivard M, Katlama C, Yazdanpanah Y, Pialoux G, Girard PM, Costagliola D, Microvascular Brain R, Kidney Study G (2018) Silent Cerebral Small-Vessel Disease Is Twice as Prevalent in Middle-Aged Individuals With Well-Controlled, Combination Antiretroviral Therapy-Treated Human Immunodeficiency Virus (HIV) Than in HIV-Uninfected Individuals. *Clin Infect Dis* 66:1762-1769
127. Muller EV, Gimeno SGA (2019) Risk factors for cardiovascular disease in HIV/AIDS patients treated with highly active antiretroviral therapy (HAART) in the central-southern region of the state of Parana - Brazil. *Cien Saude Colet* 24:1903-1914
128. Muller M, Esser R, Kotter K, Voss J, Muller A, Stellmes P (2013a) Third ventricular enlargement in early stages of multiple sclerosis is a predictor of motor and neuropsychological deficits: a cross-sectional study. *BMJ Open* 3:e003582
129. Muller M, Esser R, Kotter K, Voss J, Muller A, Stellmes P (2013b) Width of 3. Ventricle: reference values and clinical relevance in a cohort of patients with relapsing remitting multiple sclerosis. *Open Neurol J* 7:11-16
130. Nakagawa F, Lodwick RK, Smith CJ, Smith R, Cambiano V, Lundgren JD, Delpech V, Phillips AN (2012) Projected life expectancy of people with HIV according to timing of diagnosis. *Aids* 26:335-343

131. Nakamoto BK, Valcour VG, Kallianpur K, Liang CY, McMurtray A, Chow D, Kappenburg E, Shikuma CM (2011) Impact of cerebrovascular disease on cognitive function in HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 57:e66-68
132. Nanni MG, Caruso R, Mitchell AJ, Meggiolaro E, Grassi L (2015) Depression in HIV infected patients: a review. *Curr Psychiatry Rep* 17:530
133. Navia BA, Cho ES, Petito CK, Price RW (1986) The AIDS dementia complex: II. Neuropathology. *Ann Neurol* 19:525-535
134. Nestor SM, Rupsingh R, Borrie M, Smith M, Accomazzi V, Wells JL, Fogarty J, Bartha R, Alzheimer's Disease Neuroimaging I (2008) Ventricular enlargement as a possible measure of Alzheimer's disease progression validated using the Alzheimer's disease neuroimaging initiative database. *Brain* 131:2443-2454
135. O'Halloran JA, Cooley SA, Strain JF, Boerwinkle A, Paul R, Presti RM, Ances BM (2019) Altered neuropsychological performance and reduced brain volumetrics in people living with HIV on integrase strand transfer inhibitors. *AIDS* 33:1477-1483
136. Orenstein JM, Meltzer MS, Phipps T, Gendelman HE (1988) Cytoplasmic assembly and accumulation of human immunodeficiency virus types 1 and 2 in recombinant human colony-stimulating factor-1-treated human monocytes: an ultrastructural study. *J Virol* 62:2578-2586
137. Overton ET, Kauwe JS, Paul R, Tashima K, Tate DF, Patel P, Carpenter CC, Patty D, Brooks JT, Clifford DB (2011) Performances on the CogState and standard neuropsychological batteries among HIV patients without dementia. *AIDS Behav* 15:1902-1909
138. Pantoni L (2010) Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *The Lancet Neurology* 9:689-701
139. Parker GJ (2004) Analysis of MR diffusion weighted images. *Br J Radiol* 77 Spec No 2:S176-185
140. Patten SB, Marrie RA, Carta MG (2017) Depression in multiple sclerosis. *Int Rev Psychiatry* 29:463-472
141. Payne BA, Hateley CL, Ong EL, Premchand N, Schmid ML, Schwab U, Newton JL, Price DA (2013) HIV-associated fatigue in the era of highly active antiretroviral therapy: novel biological mechanisms? *HIV Med* 14:247-251
142. Perry SW, Tross S (1984) Psychiatric problems of AIDS inpatients at the New York Hospital: preliminary report. *Public Health Rep* 99:200-205
143. Pierpaoli C, Basser PJ (1996) Toward a quantitative assessment of diffusion anisotropy. *Magn Reson Med* 36:893-906

144. Pourcher V, Gourmelen J, Bureau I, Bouee S (2020) Comorbidities in people living with HIV: An epidemiologic and economic analysis using a claims database in France. *PLoS One* 15:e0243529
145. Povar-Echeverria M, Comet-Bernad M, Gasso-Sanchez A, Ger-Buil A, Navarro-Aznarez H, Martinez-Alvarez R, Arazo-Garces P (2021) Neuropsychiatric adverse effects of dolutegravir in real-life clinical practice. *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed)* 39:78-82
146. Power C, Selnes OA, Grim JA, McArthur JC (1995) HIV Dementia Scale: a rapid screening test. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 8:273-278
147. Psychrembel (2016). Fatigue. In Psychrembel Online (Walter de Gruyter GmbH)
148. Pujol J, Bello J, Deus J, Marti-Vilalta JL, Capdevila A (1997) Lesions in the left arcuate fasciculus region and depressive symptoms in multiple sclerosis. *Neurology* 49:1105-1110
149. Qureshi AI, Janssen RS, Karon JM, Weissman JP, Akbar MS, Safdar K, Frankel MR (1997) Human immunodeficiency virus infection and stroke in young patients. *Arch Neurol* 54:1150-1153
150. Ragin AB, Storey P, Cohen BA, Epstein LG, Edelman RR (2004) Whole brain diffusion tensor imaging in HIV-associated cognitive impairment. *AJNR Am J Neuroradiol* 25:195-200
151. Ragin AB, Du H, Ochs R, Wu Y, Sammet CL, Shoukry A, Epstein LG (2012) Structural brain alterations can be detected early in HIV infection. *Neurology* 79:2328-2334
152. Rao VR, Ruiz AP, Prasad VR (2014) Viral and cellular factors underlying neuropathogenesis in HIV associated neurocognitive disorders (HAND). *AIDS Res Ther* 11:13
153. Rasmussen LD, Engsig FN, Christensen H, Gerstoft J, Kronborg G, Pedersen C, Obel N (2011) Risk of cerebrovascular events in persons with and without HIV: a Danish nationwide population-based cohort study. *AIDS* 25:1637-1646
154. Robert-Koch-Institut (2020a) HIV im Jahr 2019 in Deutschland: Neuinfektionen und Gesamtkrankheitslast. *Epidemiologisches Bulletin* 48/2020
155. Robert-Koch-Institut (2020b) HIV/AIDS in Saarland - Eckdaten der Schätzung 2019. *Epidemiologische Kurzinformation*
156. Robert-Koch-Institut (2021) *Epidemiologisches Bulletin* 47/2021 - HIV in Deutschland 2020 47/2021
157. Robertson K, Fiscus S, Kapoor C, Robertson W, Schneider G, Shepard R, Howe L, Silva S, Hall C (1998) CSF, plasma viral load and HIV associated dementia. *J Neurovirol* 4:90-94

158. Robertson K, Bayon C, Molina JM, McNamara P, Resch C, Munoz-Moreno JA, Kulasegaram R, Schewe K, Burgos-Ramirez A, De Alvaro C, Cabrero E, Guion M, Norton M, van Wyk J (2014) Screening for neurocognitive impairment, depression, and anxiety in HIV-infected patients in Western Europe and Canada. *AIDS Care* 26:1555-1561
159. Robinson-Papp J, Gensler G, Navis A, Sherman S, Ellis RJ, Gelman BB, Kolson DL, Letendre SL, Singer EJ, Valdes-Sueiras M, Morgello S (2020) Characteristics of Motor Dysfunction in Longstanding Human Immunodeficiency Virus. *Clin Infect Dis* 71:1532-1538
160. Ruffieux Y, Lemsalu L, Aebi-Popp K, Calmy A, Cavassini M, Fux CA, Gunthard HF, Marzolini C, Scherrer A, Vernazza P, Keiser O, Egger M, Swiss HIVCS, the Swiss National C (2019) Mortality from suicide among people living with HIV and the general Swiss population: 1988-2017. *J Int AIDS Soc* 22:e25339
161. Saag MS, Gandhi RT, Hoy JF, Landovitz RJ, Thompson MA, Sax PE, Smith DM, Benson CA, Buchbinder SP, Del Rio C, Eron JJ, Jr., Fatkenheuer G, Gunthard HF, Molina JM, Jacobsen DM, Volberding PA (2020) Antiretroviral Drugs for Treatment and Prevention of HIV Infection in Adults: 2020 Recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel. *JAMA* 324:1651-1669
162. Sacktor NC, Wong M, Nakasujja N, Skolasky RL, Selnes OA, Musisi S, Robertson K, McArthur JC, Ronald A, Katabira E (2005) The International HIV Dementia Scale: a new rapid screening test for HIV dementia. *AIDS* 19:1367-1374
163. Santos GMA, Locatelli I, Metral M, Calmy A, Lecompte TD, Nadin I, Hauser C, Cusini A, Hasse B, Kovari H, Tarr P, Stoeckle M, Fux C, Di Benedetto C, Schmid P, Darling KEA, Du Pasquier R, Cavassini M, Neurocognitive Assessment in the M, Aging Cohort Study G (2019) Cross-Sectional and Cumulative Longitudinal Central Nervous System Penetration Effectiveness Scores Are Not Associated With Neurocognitive Impairment in a Well Treated Aging Human Immunodeficiency Virus-Positive Population in Switzerland. *Open Forum Infect Dis* 6:ofz277
164. Saylor D, Dickens AM, Sacktor N, Haughey N, Slusher B, Pletnikov M, Mankowski JL, Brown A, Volsky DJ, McArthur JC (2016) HIV-associated neurocognitive disorder--pathogenesis and prospects for treatment. *Nat Rev Neurol* 12:234-248
165. Schmid NS, Ehrensperger MM, Berres M, Beck IR, Monsch AU (2014) The Extension of the German CERAD Neuropsychological Assessment Battery with Tests Assessing Subcortical, Executive and Frontal Functions Improves Accuracy in Dementia Diagnosis. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra* 4:322-334
166. Schoning M, Walter J (1992) Evaluation of the vertebrobasilar-posterior system by transcranial color duplex sonography in adults. *Stroke* 23:1280-1286

167. Schoning M, Buchholz R, Walter J (1993) Comparative study of transcranial color duplex sonography and transcranial Doppler sonography in adults. *J Neurosurg* 78:776-784
168. Schoning M, Walter J, Scheel P (1994) Estimation of cerebral blood flow through color duplex sonography of the carotid and vertebral arteries in healthy adults. *Stroke* 25:17-22
169. Seo EH, Lee DY, Lee JH, Choo IH, Kim JW, Kim SG, Park SY, Shin JH, Do YJ, Yoon JC, Jhoo JH, Kim KW, Woo JI (2010) Total scores of the CERAD neuropsychological assessment battery: validation for mild cognitive impairment and dementia patients with diverse etiologies. *Am J Geriatr Psychiatry* 18:801-809
170. Shah ASV, Stelzle D, Lee KK, Beck EJ, Alam S, Clifford S, Longenecker CT, Strachan F, Bagchi S, Whiteley W, Rajagopalan S, Kottlil S, Nair H, Newby DE, McAllister DA, Mills NL (2018) Global Burden of Atherosclerotic Cardiovascular Disease in People Living With HIV: Systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation* 138:1100-1112
171. Shaw GM, Harper ME, Hahn BH, Epstein LG, Gajdusek DC, Price RW, Navia BA, Petito CK, O'Hara CJ, Groopman JE, et al. (1985) HTLV-III infection in brains of children and adults with AIDS encephalopathy. *Science* 227:177-182
172. Silvestrini M, Vernieri F, Pasqualetti P, Matteis M, Passarelli F, Troisi E, Caltagirone C (2000) Impaired cerebral vasoreactivity and risk of stroke in patients with asymptomatic carotid artery stenosis. *JAMA* 283:2122-2127
173. Slansky I, Herholz K, Pietrzyk U, Kessler J, Grond M, Mielke R, Heiss WD (1995) Cognitive impairment in Alzheimer's disease correlates with ventricular width and atrophy-corrected cortical glucose metabolism. *Neuroradiology* 37:270-277
174. Smith CJ, Ryom L, Weber R, Morlat P, Pradier C, Reiss P, Kowalska JD, de Wit S, Law M, el Sadr W, Kirk O, Friis-Moller N, Monforte A, Phillips AN, Sabin CA, Lundgren JD, Group DADS (2014) Trends in underlying causes of death in people with HIV from 1999 to 2011 (D:A:D): a multicohort collaboration. *Lancet* 384:241-248
175. Smith G, Della Sala S, Logie RH, Maylor EA (2000) Prospective and retrospective memory in normal ageing and dementia: a questionnaire study. *Memory* 8:311-321
176. Snider WD, Simpson DM, Nielsen S, Gold JW, Metroka CE, Posner JB (1983) Neurological complications of acquired immune deficiency syndrome: analysis of 50 patients. *Ann Neurol* 14:403-418
177. Steffen A, Thom J, Jacobi F, Holstiege J, Batzing J (2020) Trends in prevalence of depression in Germany between 2009 and 2017 based on nationwide ambulatory claims data. *J Affect Disord* 271:239-247
178. Steinbrink F, Evers S, Buerke B, Young P, Arendt G, Koutsilieri E, Reichelt D, Lohmann H, Husstedt IW, German Competence Network HA (2013) Cognitive impairment in HIV

- infection is associated with MRI and CSF pattern of neurodegeneration. *Eur J Neurol* 20:420-428
179. Stoll M, Seidel A, Treib J, Hamann GF (1996) Influence of different techniques of breath holding on the measurement of cerebrovascular reserve in carotid artery disease. *Stroke* 27:1132-1133
180. Stoll M, Hamann GF (2002) [Cerebrovascular reserve capacity]. *Nervenarzt* 73:711-718
181. Stout JC, Ellis RJ, Jernigan TL, Archibald SL, Abramson I, Wolfson T, McCutchan JA, Wallace MR, Atkinson JH, Grant I (1998) Progressive cerebral volume loss in human immunodeficiency virus infection: a longitudinal volumetric magnetic resonance imaging study. HIV Neurobehavioral Research Center Group. *Arch Neurol* 55:161-168
182. Tarlov AR, Ware JE, Jr., Greenfield S, Nelson EC, Perrin E, Zubkoff M (1989) The Medical Outcomes Study. An application of methods for monitoring the results of medical care. *JAMA* 262:925-930
183. Thames AD, Kim MS, Becker BW, Foley JM, Hines LJ, Singer EJ, Heaton RK, Castellon SA, Hinkin CH (2011) Medication and finance management among HIV-infected adults: the impact of age and cognition. *J Clin Exp Neuropsychol* 33:200-209
184. Urbanova BS, Schwabova JP, Magerova H, Jansky P, Markova H, Vyhnaek M, Laco J, Hort J, Tomek A (2018) Reduced Cerebrovascular Reserve Capacity as a Biomarker of Microangiopathy in Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment. *J Alzheimers Dis* 63:465-477
185. Uthman OA, Magidson JF, Safren SA, Nachega JB (2014) Depression and adherence to antiretroviral therapy in low-, middle- and high-income countries: a systematic review and meta-analysis. *Curr HIV/AIDS Rep* 11:291-307
186. van der Flier WM, van Straaten EC, Barkhof F, Verdelho A, Madureira S, Pantoni L, Inzitari D, Erkinjuntti T, Crisby M, Waldemar G, Schmidt R, Fazekas F, Scheltens P (2005) Small vessel disease and general cognitive function in nondisabled elderly: the LADIS study. *Stroke* 36:2116-2120
187. Varhaug KN, Torkildsen O, Myhr KM, Vedeler CA (2019) Neurofilament Light Chain as a Biomarker in Multiple Sclerosis. *Front Neurol* 10:338
188. Vinikoor MJ, Napravnik S, Floris-Moore M, Wilson S, Huang DY, Eron JJ (2013) Incidence and clinical features of cerebrovascular disease among HIV-infected adults in the Southeastern United States. *AIDS Res Hum Retroviruses* 29:1068-1074
189. Wallet C, De Rovere M, Van Assche J, Daouad F, De Wit S, Gautier V, Mallon PWG, Marcello A, Van Lint C, Rohr O, Schwartz C (2019) Microglial Cells: The Main HIV-1 Reservoir in the Brain. *Front Cell Infect Microbiol* 9:362

190. Walter U, Behnke S, Eyding J, Niehaus L, Postert T, Seidel G, Berg D (2007) Transcranial brain parenchyma sonography in movement disorders: state of the art. *Ultrasound Med Biol* 33:15-25
191. Wang Y, Liu M, Lu Q, Farrell M, Lappin JM, Shi J, Lu L, Bao Y (2020) Global prevalence and burden of HIV-associated neurocognitive disorder: A meta-analysis. *Neurology* 95:e2610-e2621
192. White DA, Taylor MJ, Butters N, Mack C, Salmon DP, Peavy G, Ryan L, Heaton RK, Atkinson JH, Chandler JL, Grant I, Group TH (1997) Memory for verbal information in individuals with HIV-associated dementia complex. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 19:357-366
193. Whitehead L (2009) The measurement of fatigue in chronic illness: a systematic review of unidimensional and multidimensional fatigue measures. *J Pain Symptom Manage* 37:107-128
194. WHO (2021). HIV/AIDS - Key facts (<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids>, WHO)
195. Wollenweber FA, Schomburg R, Probst M, Schneider V, Hiry T, Ochsenfeld A, Mueller M, Dillmann U, Fassbender K, Behnke S (2011) Width of the third ventricle assessed by transcranial sonography can monitor brain atrophy in a time- and cost-effective manner-- results from a longitudinal study on 500 subjects. *Psychiatry Res* 191:212-216
196. Woods SP, Conover E, Rippeth JD, Carey CL, Gonzalez R, Marcotte TD, Heaton RK, Grant I, Group HIVNRC (2004) Qualitative aspects of verbal fluency in HIV-associated dementia: a deficit in rule-guided lexical-semantic search processes? *Neuropsychologia* 42:801-809
197. Woods SP, Iudicello JE, Morgan EE, Verduzco M, Smith TV, Cushman C, Group HIVNRP (2017) Household Everyday Functioning in the Internet Age: Online Shopping and Banking Skills Are Affected in HIV-Associated Neurocognitive Disorders. *J Int Neuropsychol Soc* 23:605-615
198. Wright EJ, Grund B, Robertson K, Brew BJ, Roediger M, Bain MP, Drummond F, Vjecha MJ, Hoy J, Miller C, Penalva de Oliveira AC, Pumpradit W, Shlay JC, El-Sadr W, Price RW, Group ISS (2010) Cardiovascular risk factors associated with lower baseline cognitive performance in HIV-positive persons. *Neurology* 75:864-873
199. Wu Y, Storey P, Cohen BA, Epstein LG, Edelman RR, Ragin AB (2006) Diffusion alterations in corpus callosum of patients with HIV. *AJNR Am J Neuroradiol* 27:656-660
200. Yaldizli O, Kastrup O, Obermann M, Esser S, Wilhelm H, Ley C, Forsting M, Maschke M (2006) Transcranial sonography of the third ventricle and cognitive dysfunction in HIV patients. *J Neurol* 253:1185-1188

201. Yi Y, Isaacs SN, Williams DA, Frank I, Schols D, De Clercq E, Kolson DL, Collman RG (1999) Role of CXCR4 in cell-cell fusion and infection of monocyte-derived macrophages by primary human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) strains: two distinct mechanisms of HIV-1 dual tropism. *J Virol* 73:7117-7125
202. Yoshimura K (2017) Current status of HIV/AIDS in the ART era. *J Infect Chemother* 23:12-16
203. Zhu T, Korber BT, Nahmias AJ, Hooper E, Sharp PM, Ho DD (1998) An African HIV-1 sequence from 1959 and implications for the origin of the epidemic. *Nature* 391:594-597

## 7 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 - Stadieneinteilung einer HIV-Infektion anhand der absoluten (und relativen) CD4-Zellzahlen.....	7
Tabelle 2 - AIDS-definierende Erkrankungen .....	8
Tabelle 3 - Diagnostische Kriterien der HAND-Subklassen anhand neuropsychologischer Testergebnisse und klinischer Präsentation .....	12
Tabelle 4 - Antiretrovirale Substanzen und CPE-Score .....	17
Tabelle 5 - Interpretation der Punktevergabe innerhalb der Domänen des SF-36;.....	20
Tabelle 6 - Übersicht und Kennzahlen der MRT-Sequenzen .....	30
Tabelle 7 – Gegenüberstellung allgemeiner Probandendaten .....	33
Tabelle 8 - Laborparameter der HIV-Gruppe .....	34
Tabelle 9 – Laborparameter der HIV-Kohorte – Lipidstatus .....	34
Tabelle 10 - CPE-Score – Häufigkeitsverteilung innerhalb der HIV-Kohorte .....	35
Tabelle 11 - Vergleich des SF-36 für alle Domänen zwischen HIV-positiven und -negativen	40
Tabelle 12 - CERAD-Untertests Rohwerte-Vergleich mit Mann-Whitney-U-Test.....	42
Tabelle 13 - CERAD-Untertests: Rohwerte-Vergleich nach Matching.....	44
Tabelle 14 - Korrelation Alter, Depression und Fatigue mit CERAD-Leistung .....	45
Tabelle 15 - Ergebnisse des Nine-Hole-Peg-Test.....	49
Tabelle 16 – HIV-Kohorte: Extrakranielle Gefäßsonografie .....	50
Tabelle 17 – Kontroll-Kohorte: Extrakranielle Gefäßsonografie .....	50
Tabelle 18 - Korrelationsanalyse zwischen IMD und Laborparametern .....	51
Tabelle 19 - Transkranielle Gefäßsonografie der HIV-Kohorte .....	52
Tabelle 20 - Transkranielle Gefäßsonografie der Kontroll-Kohorte .....	52
Tabelle 21 - Vergleich der Reservekapazität zwischen den Kohorten.....	53
Tabelle 22 - Korrelation Ventrikelweite mit CERAD-Leistung.....	56
Tabelle 23 - Vergleich Ventrikelweite zwischen ART-Subgruppen.....	57
Tabelle 24 - Vergleich der Ventrikelmessung im MRT zwischen den Kohorten .....	59

## Tabellenverzeichnis

---

Tabelle 25 - Vergleich sonografische vs. MRT-gestützte Ventrikelmessung .....	60
Tabelle 26 - Vergleich der FA-Parameter zwischen den Kohorten.....	64
Tabelle 27 - Einfluss des CD4-Nadirs auf die FA-Werte in den zuvor ausgewählten Hirnregionen.....	65
Tabelle 28 - HIV-KOHORTE: Korrelation der FA-Werte mit CERAD-PLUS-Leistung.....	66
Tabelle 29 - KONTROLL-KOHORTE: Korrelation der FA-Werte mit CERAD-PLUS-Leistung .....	67

## 8 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 - Schematische Darstellung des HI-Virus, des Replikationszyklus und der damit verbundenen Angriffspunkte der antiretroviralen Therapeutika.....	6
Abbildung 2 - Invasion der Blut-Hirn-Schranke mit HIV-infizierten Makrophagen.....	10
Abbildung 3 – Schema des Nine-Hole-Peg-Tests.....	25
Abbildung 4 - Transkranielle Sonographie des dritten Ventrikels eines männlichen Studienteilnehmers.....	27
Abbildung 5 - Aufteilung der HIV-Kohorte in Subgruppen anhand des antiretroviralen Therapieregimes .....	35
Abbildung 6 - Anteil an bejahten Antworten auf die Fragen nach Konzentration- und Merkfähigkeitsproblemen .....	36
Abbildung 7 - BDI-Punkte-Vergleich zwischen den Kohorten .....	37
Abbildung 8 - Verteilung der Depressionsgrade in den Kohorten.....	38
Abbildung 9 - FSS-Punkte im Vergleich beider Kohorten.....	39
Abbildung 10 – Anteil an Probanden innerhalb der Kohorten mit einer im FSS nachgewiesenen Fatigue .....	39
Abbildung 11 - Zusammenhang Alter mit Ventrikelweite.....	54
Abbildung 12 – Median-Vergleich der Ventrikelweite zwischen Kohorten .....	55
Abbildung 13 – Median-Vergleich der Ventrikelweite zwischen ART-Subgruppen,.....	57
Abbildung 14 - Korrelation zwischen sonografisch und MRT-gestützter Ventrikelmessung ..	59
Abbildung 15 - Bland-Altman-Plot zum Vergleich des Messmethoden zur Bestimmung der Weite des dritten Ventrikels.....	61
Abbildung 16 - Auswertung der kranialen Magnetresonanztomographien .....	62

## 9 Publikationen / Danksagung

### 9.1 Publikationen

**„Fewer neurocognitive deficits and less brain atrophy by 3rd ventricle measurement in PLWH treated with modern ART: a prospective analysis“** - Scientific Reports, submitted 04.12.2021

Teile dieser Arbeit wurden auf folgendem Kongress vorgestellt:

**„Width of the third ventricle in HIV patients: correlation with neuropsychological deficits (46975)“** – Posterbeitrag; Deutsch-Österreichischer AIDS-Kongress (DÖAK); 25.03.-27.03.2021

### 9.2 Danksagung

Ich danke Herrn PD Dr. Lorenz Thurner für die Übernahme der Rolle des Doktorvaters nach dem Weggang von Prof. Stephan Stilgenbauer sowie die kritische Durchsicht dieser Arbeit und die hilfreichen Anmerkungen. Herrn Dr. Dominic Kaddu-Mulindwa und Herrn Dr. Mathias Fousse danke ich für die vorbildliche und unermüdliche Betreuung über diesen langen Zeitraum hinweg – wie sie sich ein Doktorand nur wünschen kann.

Bedanken möchte ich mich auch bei Frau Gudrun Wagenpfeil, die bei Fragen rund um die statistische Auswertung stets eine offene Tür für mich hatte.

Weiterhin gilt mein großer Dank Julia, Laura und Sybille, die mich auch in den stressigsten Zeiten bei den Ultraschalluntersuchungen unterstützt haben sowie Frau Prof. Stefanie Behnke, die mir dabei mit Expertise und Ratschlägen zur Seite stand.

Für die Ratschläge und Unterstützungen bei den MRT-Untersuchungen möchte ich auch Herrn PD Dr. Umut Yilmaz, Herrn Dr. Christoph Krick, Herrn Dr. Martin Backens und dem Team der Neuroradiologie am Universitätsklinikum des Saarlandes danken.

Meiner liebsten Frau Angela, die unzählige Stunden auf mich verzichten musste und meine Marotten in dieser Zeit souverän auszuhalten wusste, danke ich von Herzen.

Meinem Sohn Paul und meiner Tochter Mathilda, die mir trotz der anstrengenden Zeit stets ein Lächeln ins Gesicht zauberten, verdanke ich deswegen die Kraft für diese Arbeit und dem damit verbundenen Aufwand.

Der größte Dank gilt meiner Familie, die mit warmherziger Liebe und ihrem Glauben an mich dafür gesorgt haben, dass ich es in meinem Leben so weit geschafft habe.

## **10 Lebenslauf**

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird der Lebenslauf in der elektronischen Fassung der Dissertation nicht veröffentlicht.





## 11 Anhang

### Eidesstattliche Versicherung

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet.

Weitere Personen waren an der inhaltlich-materiellen Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- bzw. Beratungsdiensten (Promotionsberaterinnen/Promotionsberater oder anderer Personen) in Anspruch genommen. Außer den Angegebenen hat niemand von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.

Die Arbeit wurde bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder in ähnlicher Form in einem anderen Verfahren zur Erlangung des Doktorgrades einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Ich versichere an Eides statt, dass ich nach bestem Wissen die Wahrheit gesagt und nichts verschwiegen habe.

Die Bedeutung der eidesstattlichen Erklärung und die strafrechtlichen Folgen einer unrichtigen oder unvollständigen eidesstattlichen Erklärung sind mir bekannt.

Ort, Datum

Unterschrift der/des Promovierenden

---