

Aus dem Fachbereich Medizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

betreut am
Zentrum der Inneren Medizin
Medizinische Klinik II
Direktor: Prof. Dr. Hubert Serve

**Evaluation des Montreal Cognitive Assessment am Patientenkollektiv
des HIV-Centers der Universitätsklinik Frankfurt am Main**

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

vorgelegt von
Katharina Stefanie Schopf

aus Stuttgart

Frankfurt am Main, 2020

Dekan:	Prof. Dr. Stefan Zeuzem
Referent:	Prof. Dr. Christoph Stephan
Korreferent:	Prof. Dr. Michael Plichta
Tag der mündlichen Prüfung:	01.03.2021

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	4
1. Einleitung.....	6
1.1 Historische Entwicklung.....	6
1.2 Aktuelle Epidemiologie.....	7
1.3 Klassifikation der HIV-Erkrankung.....	8
1.4 Die HIV-Infektion im ZNS.....	9
1.4.1 Pathogenese.....	9
1.4.2 Klinik.....	10
1.4.3 Diagnostik.....	12
1.4.4 Therapie.....	14
1.5 Fragestellung.....	17
2. Patienten und Methoden.....	18
2.1 Studiendesign.....	18
2.2 Datenerhebung.....	19
2.3 Ziel der Studie.....	20
2.4 Neuropsychologische Tests.....	21
2.4.1 HIV-Demenz-Skala (HDS).....	21
2.4.2 Montreal Cognitive Assessment.....	22
2.5 Statistische Auswertung.....	27
3. Ergebnisse.....	28
3.1 Patientenkollektiv.....	28
3.1.1 Deskriptive Statistik.....	28
3.1.1.1 Alter.....	30
3.1.1.2 Geschlecht.....	30
3.1.1.3 CDC-Stadium.....	31
3.1.1.4 Therapie.....	31
3.1.1.5 Risikogruppe.....	31
3.1.1.6 Alkohol- und Drogenkonsum.....	31
3.1.1.7 CPE-Score.....	32
3.2 Vergleich von HDS und MoCA-Test.....	33
3.3 Ergebnisse zur HIV-Demenz-Skala.....	35

3.3.1 Geschlecht.....	35
3.3.2 Alter.....	36
3.3.3 CDC-Stadium.....	37
3.3.4 HIV-Therapie.....	38
3.3.5 Dauer der HIV-Infektion zum Untersuchungszeitpunkt.....	39
3.3.6 CD4-Zellzahl.....	40
3.3.7 Viruslast.....	41
3.3.8 HCV-Koinfektion.....	41
3.3.9 Bildung.....	42
3.3.10 Risikogruppe.....	44
3.3.11 Alkoholkonsum.....	45
3.3.12 CPE-Score.....	45
3.4 Ergebnisse zum MoCA-Test.....	47
3.4.1 Geschlecht.....	47
3.4.2 Alter.....	48
3.4.3 CDC-Stadium.....	49
3.4.4 HIV-Therapie.....	50
3.4.5 Dauer der HIV-Infektion zum Untersuchungszeitpunkt.....	51
3.4.6 CD4-Zellzahl.....	52
3.4.7 Viruslast.....	52
3.4.8 HCV-Koinfektion.....	52
3.4.9 Bildung.....	53
3.4.10 Risikogruppe.....	54
3.4.11 Alkoholkonsum.....	55
3.4.12 CPE-Score.....	55
4. Diskussion.....	57
5. Zusammenfassung	64
6. Summary.....	66
7. Literaturverzeichnis.....	67
8. Lebenslauf.....	79
9. Schriftliche Erklärung.....	80
Anhang.....	81

CDC-Klassifikation.....	81
WHO-Klassifikation.....	83

Abkürzungsverzeichnis

AAN	American Academy of Neurology
AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome
ANI	Asymptomatische neurokognitive Beeinträchtigung
ART	Antiretrovirale Therapie
BHS	Blut-Hirn-Schranke
BRD	Bundesrepublik Deutschland
CCR5	Chemokin-Rezeptor 5
CD4	Cluster of Differentiation 4
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
cMRT	craniale Magnetresonanztomografie
CMV	Zytomegalie-Virus
CPE	CNS (Central-Nervous-System)-Penetration-Effectiveness
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
EACS	European AIDS Clinical Society
EEG	Elektroenzephalografie
ENIGMA	Evaluation of Neurocognitive Impairment and General Mental Ability on HIV-Patients
gp120	Glykoprotein 120
HAART	Hochaktive antiretrovirale Therapie
HAD	HIV-assozierte Demenz
HAND	HIV-assozierte neurokognitive Störung
HDS	HIV-Demenz-Skala
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HTLV	Humanes T-lymphotropes Virus
KS	Kaposi-Sarkom
LAV	Lymphadenopathie-assoziertes Virus
MCI	mild cognitive impairment (milde neurokognitive Störung)
MCMD	minor cognitive motor disorder
MER	Muskeleigenreflexe
MND	Milde neurokognitive Störung

MoCA	Montreal Cognitive Assessment
MSM	Männer, die Sex mit Männern haben (Men Who Have Sex With Men)
NNRTIs	Nicht-nukleosidische Reverse Transkriptase Inhibitoren
NPH	Normaldruckhydrozephalus
NRTIs	Nukleosidische Reverse Transkriptase Inhibitoren
PcP	Pneomocystis-carinii Pneumonie
PCR	Polymerase-Ketten-Reaktion
PIs	Protease-Inhibitoren
PML	Progressive multifokale Leukenzephalopathie
RKI	Robert-Koch-Institut
RNA	Ribonukleinsäure
SAE	Subkortikale arteriosklerotische Enzephalopathie
SD	Standardabweichung
tat	transactivator of transcription
Tbc	Tuberkulose
UNAIDS	Joint United Nations Programme on HIV/AIDS
USA	United States of America
VL	Viruslast
vpr	Virales Protein R
VZV	Varizella-Zoster-Virus
WHO	World Health Organization
ZNS	Zentrales Nervensystem

1. Einleitung

1.1 Historische Entwicklung

Im Juni 1981 berichtete erstmals M. Gottlieb über 5 Fälle von opportunistischen Infektionskrankheiten bei zuvor gesunden jungen, homosexuellen Männern in Los Angeles. Sie litten unter anderem an *Pneumocystis carinii*-Pneumonien (PcP) sowie Cytomegalie- (CMV) und *Candida*-Infektionen. Da man diese Erkrankungen bis dahin nur bei immunsupprimierten Patienten (angeborene Immundefekte, therapeutische Immunsuppression nach Organtransplantation, Tumorpatienten unter Zytostatikatherapie) beobachtet hatte, deutete alles darauf hin, dass es sich um einen erworbenen Immundefekt handelte.¹ Etwa zur selben Zeit registrierte der New Yorker Dermatologe A. Friedman-Kien gehäuft Fälle von homosexuellen Männern mit Kaposi-Sarkomen (KS), einer vaskulären Neoplasie, die in der Regel nur bei älteren Personen auftritt. Auch diese Patienten zeigten weitere opportunistische Infektionen, wie PcP oder cerebrale Toxoplasmose.² In den folgenden Monaten nahm die Zahl an registrierten Patienten mit Kaposi-Sarkomen und/oder schweren opportunistischen Infektionen wie PcP rasch zu, wobei über 80% der Erkrankten homo- oder bisexuelle Männer waren.³ Parallel dazu wurden auch erste Fälle in Europa bekannt.

1983/84 gelang es sowohl der Arbeitsgruppe um Luc Montagnier⁴ in Frankreich, als auch der um R. C. Gallo⁵ in den USA das Retrovirus, damals als LAV bzw. HTLV-III bezeichnet, als Ursache für diese Immunschwäche – zukünftig als AIDS (Acquired Immune Deficiency Syndrome) bezeichnet – zu isolieren. Das Virus ist heute als HIV-1 bekannt, 1986 gelang es zusätzlich einen weiteren Subtyp, HIV-2, der vorwiegend in Westafrika vorkommt, zu isolieren.⁶

Bereits kurz nach der Entdeckung des Virus, wurden erste Beobachtungen zu diversen neurologischen Komplikationen bei AIDS-kranken Patienten publiziert. Dabei handelte es sich hauptsächlich um opportunistische Infektionen und zerebrale Lymphome.^{7,8} Im Laufe der Jahre bemerkte man, dass viele Patienten in den letzten Monaten bevor sie an AIDS starben, starke motorische und kognitive Einbußen sowie Verhaltensauffälligkeiten entwickelten. Diese klinischen Symptome wurden von Navia und Price^{9,10} im Jahre 1986 erstmals neuropathologisch untersucht und als AIDS-

Demenz-Komplex bezeichnet. Im darauffolgenden Jahr wurde die erste größere Studie zu HIV-assoziierten neurokognitiven Störungen publiziert, die bereits aufdeckte, dass auch schon in frühen Stadien der HIV-Erkrankung bei ansonsten asymptomatischen Patienten gewisse kognitive Einschränkungen vorhanden sein können.¹¹

Seit dieser, später mit dem medizinischen Nobelpreis prämierten, Entdeckung von Montagnier et al⁴ in den 1980er Jahren hat sich durch die Einführung der antiretroviralen Therapie (ART) die Prognose der einst obligat tödlich verlaufenden Infektion stark verbessert.¹² Die Patienten profitieren von reduzierten Viruslasten sowie erhöhten CD4-Zellzahlen und erkranken erheblich seltener an opportunistischen Infektionen. Heute steht somit in der westlichen Welt nicht mehr der reine Überlebenskampf HIV-Infizierter im Mittelpunkt. Es rücken vermehrt Folgen, die weniger lebensbedrohlich sind, sondern überwiegend die Lebensqualität negativ beeinflussen in den Vordergrund. Hierzu zählen unter anderem unerwünschte Arzneimittelwirkungen der ART oder auch chronische neurologische Komplikationen wie HIV-assoziierte neurokognitive Störungen.

1.2 Aktuelle Epidemiologie

Weltweit waren Ende 2018 ca. 37,9 Mio. Menschen mit dem HI-Virus infiziert, 770 000 Menschen starben im Jahre 2018 an den Folgen von AIDS. Obwohl die Gesamtzahl der Neuinfektionen seit 1997 stetig zurück geht, scheint sich das Virus vor allem in Osteuropa, Zentralasien und Mittel-Ost- sowie Nordafrika und Lateinamerika weiter auszubreiten.¹³ Aktuelle Daten vom RKI schätzen die Prävalenz der HIV-Infizierten in der BRD Ende 2018 auf ca. 87 900 (davon ca. 10 600 noch nicht diagnostiziert), sowie die Neuinfektionen 2018 auf knapp 2 400, welche damit im Vergleich zur geschätzten Anzahl an Neuinfektionen im Vorjahr 2017 (ca. 2 500 geschätzte Neuinfektionen) leicht regredient sind.¹⁴

Obwohl seit Einführung der HAART die Lebenserwartung von Infizierten deutlich gestiegen ist und auch deren Lebensqualität außerordentlich gewonnen hat, kann immer noch keine Medikation das Auftreten neurokognitiver Störungen verhindern. So ist zwar das Auftreten von HIV-assoziiierter-Demenz (HAD) seltener geworden, jedoch finden sich unter anderem auch bei medikamentös gut kontrollierten Langzeitinfizierten häufig

mildere kognitive Funktionsstörungen.^{15,16,17,18} Verschiedene Publikationen schätzen die Prävalenz von HIV-assoziierten neurokognitiven Störungen (*engl.: HIV-associated neurocognitive disorders, HAND*) auf bis zu 50%.^{18,19,20,21,22}

1.3 Klassifikation der HIV-Erkrankung

Zur Stadien-Einteilung wird heutzutage die Klassifikation des Centers for Disease Control and Prevention (CDC, Gesundheitsbehörde der USA) von 1993 verwendet.²³ Hierzu werden die Patienten in drei klinische Kategorien A bis C eingeteilt, sowie in drei Kategorien 1 bis 3 nach Höhe der CD4-Zellzahl. Die Einteilung erfolgt somit in neun Untergruppen A1 bis C3. Nach einer einmalig erfolgten Einstufung in eine Kategorie ist keine Rückstufung mehr möglich, auch bei klinischer Besserung oder steigender CD4-Zellzahl. Die HIV-assoziierte Demenz stellt eine AIDS-definierende Erkrankung dar und entspricht somit der Kategorie C. Eine ausführliche Darstellung der klinischen Kategorien findet sich im Anhang.

CD4-Zellzahl/ μ l	Klinische Kategorie		
	A	B	C
≥ 500	A1	B1	C1
200 - 499	A2	B2	C2
< 200	A3	B3	C3

Tab. 1.1: CDC-Klassifikation, 1993

1.4 Die HIV-Infektion im ZNS

1.4.1 Pathogenese

Eine Infektion mit dem HI-Virus, ein Retrovirus zur Familie der Lentiviren gehörend, führt in der Regel zu einer chronisch persistierenden Plasma-Virämie. Um kognitive Veränderungen hervorzurufen, muss das Virus die Blut-Hirn-Schranke (BHS) überwinden um so ins zentrale Nervensystem (ZNS) zu gelangen. Dieser Übertritt erfolgt bereits kurze Zeit nach dem initialen Viruskontakt.^{24,25} Es existieren verschiedene Theorien, wie das Virus die BHS überwindet. Wahrscheinlich gelangen die Viren in infizierten CD4+-Zellen wie Monozyten und Lymphozyten, welche im Plasma zirkulieren und bei entzündlichen Prozessen durch Chemotaxis angelockt werden, ins ZNS, auch bekannt als die „trojanisches Pferd“-Hypothese.^{26,27} Andere Autoren beschreiben die Möglichkeit des Eintritts des HI-Virus ins ZNS mittels Transzytose^{28,29} oder durch direkte Infektion der Endothelzellen.³⁰ Zusätzlich kommt es im Laufe der Infektion zu verschiedenen Veränderungen an der BHS. So kommt es zum einen zu einer Dysregulation der Sekretion von proinflammatorischen Zytokinen, welche die Endothelzellen und die Basallamina schädigen,³¹ zum anderen bewirken virale Proteine wie tat (transcriptional transactivator) und gp120 (Glykoprotein 120) eine erhöhte Permeabilität der BHS.^{26,32}

Ist das Virus ins ZNS gelangt, vermehrt es sich dort in perivaskulären Makrophagen und Mikrogliazellen, die sowohl den CD4-Rezeptor, als auch die für die Fusion benötigten Co-Rezeptoren wie den Chemokin-Rezeptor 5 (CCR5) tragen.^{33,34} Der Untergang der Neuronen, die selbst nicht infiziert werden da sie das Oberflächenmolekül CD4 nicht tragen, wird durch verschiedene Mechanismen erklärt, wobei jedoch die genaue Pathogenese der ZNS-Dysfunktion immer noch ungeklärt bleibt. Viele Autoren beschreiben einen direkten toxischen Effekt viraler Proteine wie gp120, tat oder vpr (virales Protein r) auf Nervenzellen und einen durch deren Interaktion induzierten Zelltod.^{35,36} Da sich diese Beobachtungen jedoch meist auf in-vitro-Studien stützen und diese viralen Proteine in vivo meist in geringeren Konzentrationen im ZNS vorliegen, wird der Haupteffekt eventuell durch indirekte Mechanismen auf die Neuronen verursacht. So führt die HIV-Infektion im ZNS zu einer chronischen Aktivierung des

Immunsystems, wobei unter anderem durch infizierte oder aktivierte Mikroglia, Makrophagen und Astrozyten neurotoxische Cytokine und freie Radikale sowie proinflammatorische Chemokine sezerniert werden, die eine Veränderung interzellulärer Interaktionen und normaler Zellfunktionen bewirken und dadurch zu neuronalen Schäden, Zelltod und beeinträchtigten Reparaturmechanismen führen.^{33,37}

Wahrscheinlich beeinflusst das HI-Virus im ZNS vor allem das fronto-striato-thalamo-kortikale Schleifensystem.³⁸ Jedoch scheinen auch andere Regionen wie der temporale und der parietale Kortex betroffen zu sein.³⁹

1.4.2 Klinik

Bereits seit der Entdeckung des Virus herrschte bezüglich der Nomenklatur neurokognitiver Störungen kein einheitlicher Konsens. So wurden Begriffe wie HIV-Enzephalopathie, AIDS-Demenz-Komplex, subakute HIV-Enzephalitis oder auch HIV-assoziierte Demenz zum Teil synonym, zum Teil überschneidend verwendet.⁴⁰

Im Jahre 1991 teilte die American Academy of Neurology (AAN) neurologische Manifestationen der HIV-Erkrankung in zwei Kategorien ein: HIV-assoziierte Demenz (HAD) und minor cognitive motor disorder (MCMD). Seit diesem Zeitpunkt wurden die diagnostischen Kriterien weiter modifiziert und verfeinert. In 2007 wurde durch eine Arbeitsgruppe in Frascati, Italien, eine neue Klassifikation erarbeitet, die darauf abzielt mildere Formen von HIV-assoziierten neurokognitiven Störungen genauer zu diskriminieren.⁴¹ Hierbei spielt zusätzlich auch die funktionelle Beeinträchtigung des täglichen Lebens eine Rolle, welche durch Eigen- oder Fremdanamnese erhoben wird. Dadurch wird berücksichtigt, dass einige Patienten neurokognitive Einschränkungen aufweisen, die keinerlei Auswirkungen auf das tägliche Leben haben und somit vom Patienten selbst auch nicht entdeckt werden. Da jedoch auch bei subjektiv asymptomatischen Patienten ein neuropathologisches Korrelat⁴² sowie eine eingeschränkte Lebenserwartung⁴³ bestehen, ist es wichtig auch diese zu diagnostizieren.

Diese Klassifikation findet bis heute als sogenannte Frascati-Kriterien Anwendung. Sie unterteilt den Oberbegriff HIV-assoziierte neurokognitive Störung (HAND) in drei Schweregrade: „asymptomatische neurokognitive Beeinträchtigung (*impairment*)“

(ANI), „milde neurokognitive Störung (*disorder*)“ (MND) und „HIV-assoziierte Demenz“ (HAD). Die neuropsychologische Testung muss dabei mindestens folgende Fähigkeiten prüfen: Redefluss, Exekutivfunktionen, Geschwindigkeit der Informationsverarbeitung, Aufmerksamkeit/Arbeitsgedächtnis, verbales und visuelles Lernen und Gedächtnis, motorische Fertigkeiten. Voraussetzung ist, dass eine Demenz oder ein akutes Delir zuvor ausgeschlossen wurden. Besteht zum Zeitpunkt der Testung eine depressive Episode oder aktiver Drogenabusus, sollte im Falle eines positiven Testergebnisses, die Testung dann wiederholt werden, wenn die depressive Episode vergangen ist oder der Patient seit mehr als einem Monat keinen aktiven Drogenkonsum mehr betreibt.

Eine nähere Beschreibung der definierenden Kriterien liefert Tabelle 1.2.

	Kognitive Beeinträchtigung	Funktionelle Beeinträchtigung
ANI - asymptomatic neurocognitive impairment	Beeinträchtigungen in min. 2 kognitiven Bereichen (<1 SD)	Keine Auswirkungen auf Aktivitäten des täglichen Lebens
MND - mild neurocognitive disorder	Beeinträchtigungen in min. 2 kognitiven Bereichen (<1 SD)	Auswirkungen milden Ausmaßes, basierend auf Eigen- oder Fremdanamnese (z.B. reduzierte Denkfähigkeit, leichte Beeinträchtigungen bei der Arbeit, der Haushaltsführung oder im Sozialleben)
HAD - HIV-associated dementia	Beeinträchtigungen in min. 2, typischerweise jedoch in multiplen kognitiven Bereichen wovon min. 2 Bereiche schwer betroffen sind (<2 SD)	Deutliche Auswirkungen auf Aktivitäten des täglichen Lebens (Arbeit, Haushalt, Sozialleben)

Tabelle 1.2: Frascati-Kriterien nach Antinori et al., 2007

Klinisch betrifft die HAND, die zu den subkortikalen Demenzen zählt, die drei großen Bereiche Kognition, Motorik (Störung der Feinmotorik) und Verhalten,⁴⁴ wobei sich der Anteil motorischer Störungen aufgrund der ART reduziert hat und eine Verschiebung hin zu kortikaler Symptomatik wie z.B. mnestischen Defiziten stattgefunden hat.^{17,20} Nach Woods et al.³⁸ imponieren die klinischen Effekte der neurokognitiven Störungen vor allem als motorische und mentale Verlangsamung, Lern- und Gedächtnisprobleme, Schwierigkeiten mit Aufmerksamkeit und Arbeitsgedächtnis sowie Beeinträchtigung der

Exekutivfunktionen. Etwas weniger häufig aber dennoch regelmäßig finden sich Einbußen in den Bereichen der visuospatialen Fähigkeiten (visuell-räumliche Wahrnehmung und visuokonstruktive Fähigkeit) sowie Sprechen und Sprache.

Die Entwicklung erfolgt über Wochen und Monate und wird oft von Angehörigen eher bemerkt als vom Betroffenen selbst.⁴⁵

Auch ist der klinische Verlauf der HAND individuell sehr unterschiedlich. So kann es z.B. durch eine effektive HAART zu einer beträchtlichen Verbesserung kognitiver Funktionen kommen, jedoch ist es ebenso möglich, dass die Beeinträchtigungen relativ konstant bleiben oder sich auch progredient verschlechtern.³⁸

1.4.3 Diagnostik

Jeder HIV-Positive sollte, wenn er über entsprechende kognitive Probleme klagt (Vergesslichkeit, Denkgeschwindigkeit, Aufmerksamkeit), auf HAND gescreent werden. Hierzu stehen verschiedene neuropsychologische Tests zur Verfügung, die laut European AIDS Clinical Society (EACS)⁴⁶ folgende kognitive Domänen prüfen sollten: Redefluss, exekutive Funktionen, Geschwindigkeit der Informationsverarbeitung, Aufmerksamkeit/Arbeitsgedächtnis, verbales und visuelles Lernen und Gedächtnis, motorische Fähigkeiten plus Beurteilung der täglichen Funktionstüchtigkeit. Eine einheitliche Empfehlung für einen bestimmten Test besteht nicht. Prinzipiell wird die Diagnose klinisch gestellt, Bildgebung und Liquoruntersuchungen erbringen meist keine spezifischen Befunde, sind aber zum Ausschluss von Differentialdiagnosen (vor allem der ausgeprägteren HAND) hilfreich.⁴⁷

In Tabelle 1.3 sind diese zusammengefasst.

Diagnostische Maßnahme	Befund bei HAND	Auszuschließende Differentialdiagnosen
Neurologischer Status	ANI: oft unauffällig MCD/HAD: Motorische Verlangsamung „Parkinsonoid“ Später: gesteigerte MER, Babinski positiv, verlangsamte Blicksakkaden, positiver Palmomental-, Greif- und Glabellareflex, Sphinkterstörung, gelegentlich begleitende Polyneuropathie. Endstadium: spastische Tetraplegie, Inkontinenz	Opportunistische zerebrale Infektionen (v.a. Patienten mit niedriger CD4-Zellzahl oder Patienten ohne ART) wie - Toxoplasmose - PML - Meningitis, Enzephalitis (z.B. CMV, VZV, Kryptokokkose) - Tuberkulose Zerebrale Raumforderung (z.B. ZNS-Lymphom)
cMRT	ANI/MCD: meist unauffällig HAD: evtl. flächige, diffuse und relativ symmetrische Hyperintensitäten der weißen Substanz im Sinne einer Leukenzephalopathie, globale Hirnatrophie	Opportunistische zerebrale Infektionen (s.o.) Zerebrale Raumforderung Andere Formen „subkortikaler“ Demenzen wie - NPH - subkortikale arteriosklerotische Enzephalopathie (SAE)
Liquorpunktion (inklusive HIV-RNA im Liquor, ggf. mit genotypischer Resistenztestung in Liquor und Plasma, evtl. virologische und mikrobiologische Testungen)	Meist höhere Liquor-VL als nicht-demente HIV+ evtl. Liquor-VL > Plasma-VL	Opportunistische zerebrale Infektionen (s.o.) Resistenzen gegen bestimmte HIV-Medikamente
EEG	keine typischen Veränderungen, gelegentlich Grundrhythmusverlangsamung und diffuse Unterlagerung langsamer Aktivität	Umschriebene Funktionsstörung einer Hirnregion
Bisheriger Verlauf von ART, CD4-Zellzahl und Viruslast im Plasma		Non-Compliance

Diagnostische Maßnahme	Befund bei HAND	Auszuschließende Differentialdiagnosen
Psychopathologischer Befund	verminderte emotionale Schwingungsfähigkeit, Persönlichkeitsverflachung, Aspontanität, Ablenkbarkeit Später: zusätzlich Zeitgitterstörung, schließlich Desorientiertheit zu Zeit, Ort und Situation Endstadium: Mutismus	Depression mit „Pseudodemenz“ Psychiatrische Erkrankung
Anamnese auf weitere Medikamente/Drogen/Alkohol		Unerwünschte Arzneimittelwirkungen, Arzneimittelinteraktionen Intoxikationen
Beurteilung von HIV-assoziierten Komorbiditäten (Funktion von Leber, Nieren, kardio- und zerebrovaskulärem System)		Metabolische Enzephalopathie Vaskuläre Demenz
Screening auf weitere potentiell ursächliche Krankheiten		Syphilis Vitamin B ₁₂ -Mangel Hypo-/Hyperthyreose Schlafapnoe-Syndrom Hepatitis-C-Koinfektion

Tab. 1.3: Diagnostische Maßnahmen und Differentialdiagnosen bei pathologischer neuropsychologischer Testung (nach Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, 2012; Valcour, 2011; Eggers & Rosenkranz 2012)^{45,47,48}

Je nach Leitlinie werden unterschiedliche Untersuchungen als obligat bzw. fakultativ erachtet. Das Ausmaß der Diagnostik sollte somit im Einzelfall individuell abgewogen werden.

1.4.4 Therapie

Da vermutlich die HIV-Infektion des Gehirns eine entscheidene Rolle bei der Entwicklung und Progression von HAND spielt, sollte das Ziel einer Therapie sein, die Virusreplikation im Gehirn zu unterdrücken.⁴⁹ Um die virale Replikation im Liquor positiv beeinflussen zu können, ist es nötig, dass die HAART es vermag das ZNS und

damit die Blut-Hirn-Schranke adäquat zu penetrieren.⁵⁰ Leider besitzen nur wenige Medikamente diese Fähigkeit.

Die kalifornische Arbeitsgruppe um Scott Letendre entwickelte 2006 als Maß für die Wirksamkeit antiretroviraler Substanzen im Gehirn einen „CNS-Penetration-Effectiveness“- (CPE-) Score.⁵¹ Er berücksichtigt sowohl Pharmakodynamik als auch Pharmakokinetik sowie klinische Studien zur Wirksamkeit im ZNS der einzelnen antiretroviralen Medikamente (Senkung der Liquor-Viruslast, positive Beeinflussung der HAND), welchen je nach Penetrationsfähigkeit eine Punktzahl von 1 bis 4 zugeordnet wird. Die Summe der Punkte aller einzelnen Medikamente ergibt den CPE-Score. Je höher die Gesamtpunktzahl der individuellen HAART, umso höher wertet Letendre die Effektivität im ZNS. Der Score wird ständig weiterentwickelt und verbessert, die hier abgebildete Version wurde von Eggers et al in 2017 aktualisiert.⁴⁹

	4	3	2	1
NRTIs	Zidovudin	Abacavir Emtricitabin	Didanosin Lamivudin Stavudin	Tenofovir
NNRTIs	Nevirapine	Efavirenz Etravirin	Rilpivirin	
PIs	Indinavir-r	Darunavir-r Fosamprenavir-r Indinavir Lopinavir-r	Atazanavir Atazanavir-r Fosamprenavir	Nelfinavir Ritonavir Saquinavir Saquinavir-r Tipranavir-r
Fusionsinhibitoren		Maraviroc		Enfurvirtid
Integraseinhibitoren	Dolutegravir	Raltegravir	Elvitegravir	

Tab. 1.4: CPE-Score, aktualisiert von Eggers et al. 2017 nach Letendre 2014

Die EACS rät dazu, alle HIV-Infizierten mit der Diagnose HAND unabhängig von der gegenwärtigen CD4-Zellzahl umgehend einer antiretroviralen Therapie zuzuführen.⁴⁶ Die DGN empfiehlt, dass diese Kombination möglichst Azidothymidin (= Zidovudin) und Abacavir enthalten sollte.⁴⁷ Gleichzeitig sollten Patienten, die unter einer bestehenden antiretroviralen Therapie eine HAND entwickeln auf ein Viral-escape-

Phänomen untersucht und die Therapie anhand von genotypischer Resistenztestung in Liquor und Plasma optimiert werden, bzw. andere Konstellationen wie ein systemisches ART-Versagen oder ART-Toxizität (v.a. von Efavirenz) in Betracht gezogen werden. Gegebenenfalls kann auch auf eine Therapie umgestellt werden, die eine günstigere ZNS-Gängigkeit aufweist.^{52,53} Hierbei wird der CPE-Score von vielen Experten verwendet, allerdings gibt es widersprüchliche Hinweise, dass auch eine optimale Suppression der Virusreplikation und eine gute ZNS-Penetration keinen positiven Einfluss auf die Entwicklung und den Verlauf neurokognitiver Störungen hat.^{18,54,55}

1.5 Fragestellung

Wie bereits oben erwähnt, werden besonders milde Formen von neurokognitiven Störungen unter HIV-1-Positiven immer häufiger. Da diese Störungen mit einer erhöhten Mortalität^{43,56} einhergehen, möglicherweise Einfluss auf die Compliance nehmen⁵⁷ und Auswirkungen auf die HIV-Therapie und die gesamte Lebensführung haben können, gewinnt es zunehmend an Bedeutung, Patienten auf derartige Defizite zu screenen und somit die Diagnose möglichst früh zu stellen.

Hierfür ist ein geeignetes Screening Tool notwendig, welches gewisse Anforderungen erfüllt: Der Test muss in verschiedenen Sprachen leicht erhältlich und auch von neuropsychologisch unerfahrenem medizinischen Personal einfach durchzuführen sowie zu interpretieren sein und sollte nicht zu viel Zeit in Anspruch nehmen. Er sollte sowohl die betroffenen kortikalen als auch die subkortikalen Domänen repräsentativ prüfen und möglichst unabhängig von den Faktoren Bildung, Alter, Lese- und Schreibfähigkeit sein. Dabei ist nicht nur ein Screening auf HAD, sondern vor allem auch die Detektion milderer Stadien der HAND von Belang.

In aktuellen Leitlinien und Publikationen gibt es keine einheitliche Empfehlung für einen bestimmten Test. Es gibt Hinweise, die auf den Montreal Cognitive Assessment (MoCA)-Test als möglicherweise nützlichen Test verweisen, der oben genannte Kriterien erfüllen kann.⁵⁸ Am besten validiert und am häufigsten empfohlen scheint jedoch die HIV-Demenz-Skala (HDS) aus dem Jahre 1995 nach C. Power.⁵⁹⁻⁶²

Die vorliegende Arbeit, die im Rahmen der Studie ENIGMA angefertigt wurde, welche im folgenden Abschnitt genauer beschrieben wird, vergleicht den MoCA-Test mit der HDS an einem Patientenkollektiv des Frankfurter HIV-Centers. Das Ziel ist die Evaluation des MoCA-Tests zur Detektion neurokognitiver Störungen bei HIV-1-Positiven.

2. Patienten und Methoden

2.1 Studiendesign

Die Studie ENIGMA (Evaluation of Neurocognitive Impairment and General Mental Ability on HIV patients) ist eine multizentrisch durchgeführte, nichtinterventionelle Querschnittsstudie zur Detektion der Inzidenz von neurokognitiven Störungen bei HIV-Positiven mit und ohne ART und zur Evaluation des MoCA-Tests bei HIV-assoziierten neurokognitiven Störungen. Von Januar 2010 bis Mai 2011 wurden insgesamt 309 Patienten in den drei verschiedenen Zentren Frankfurt am Main (Deutschland), Kiew (Ukraine) und St. Petersburg (Russische Föderation) untersucht. In Frankfurt am Main wurden Patienten der Ambulanz des HIV-Centers der Medizinischen Klinik II der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität rekrutiert, in Kiew Patienten des Lavra-HIV-Centers und in St. Petersburg Patienten der State Pavlov Medical University.

Alle Patienten aus St. Petersburg und Kiew wurden anhand des Montreal Cognitive Assessment Tests (MoCA-Test) auf neurokognitive Störungen untersucht, die 89 Patienten aus Frankfurt zusätzlich anhand der HIV-Demenz-Skala (HDS).

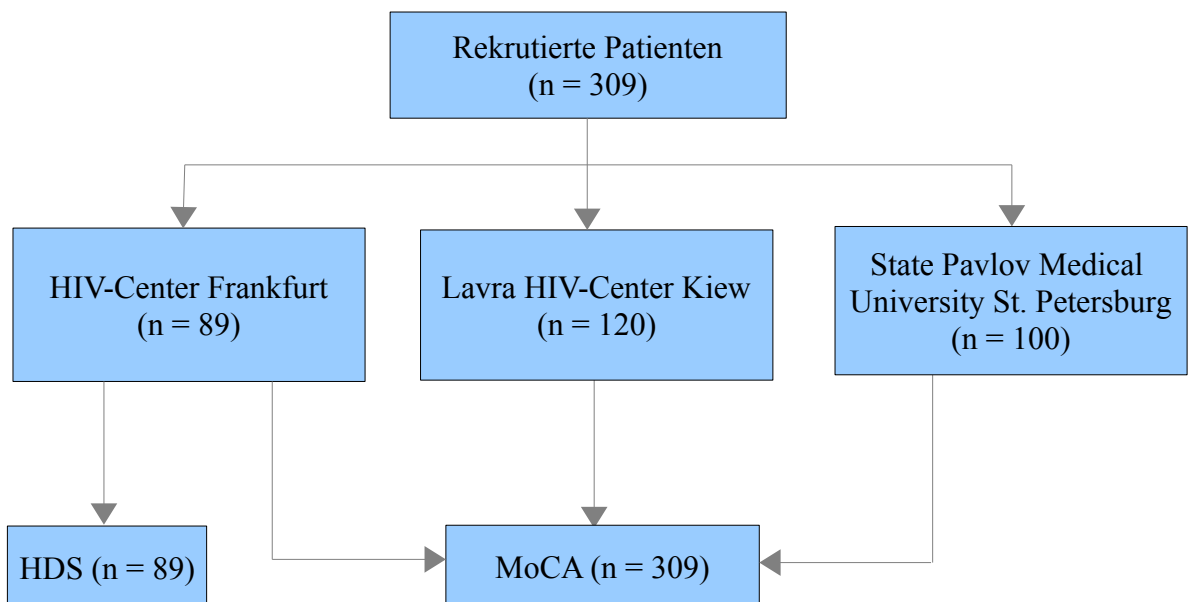


Abbildung 2.1: Flussdiagramm des Studienverlaufs

Patienten, die nachfolgende Einschlusskriterien erfüllten, wurden nach einer Aufklärung über den Ablauf der Untersuchung und deren Zweck um ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme gebeten. Danach erfolgte die Untersuchung anhand der neuropsychologischen Tests.

Die Teilnahme an der Studie erfolgte freiwillig und die Teilnehmer hatten zu jeder Zeit die Möglichkeit ohne Angabe von Gründen die Studie abubrechen. Ebenso konnte der Untersucher den Teilnehmer bei Vorliegen von studienrelevanten Gründen aus der Studie ausschließen.

Einschlusskriterien:

- Personen im Alter zwischen 18 und 65 Jahren
- nachgewiesene HIV-Infektion seit mindestens 6 Monaten
- a) therapienaiv oder ohne antiretrovirale Therapie seit mindestens 6 Monaten oder
b) unter antiretroviraler Therapie und Viruslast im Plasma unter der Nachweisgrenze (HIV PCR VL < 400 Kopien/ml)
- flüssige Kenntnisse der Landessprache im jeweiligen Land

Ausschlusskriterien:

- klinisch manifeste neurologische oder psychiatrische Störungen
- weitere klinisch manifeste Erkrankungen oder Umstände, die nach Auffassung des Prüfarztes ein valides Testergebnis nicht ermöglichen, wie z.B. Depression, Einfluss von Alkohol oder Drogen etc.

2.2 Datenerhebung

Im Rahmen der Studie wurden neben den demographischen Daten zur Person folgende Daten erfasst:

- Dauer der HIV-Infektion
- CD4-Zellzahl und HI-Viruslast im Plasma
- WHO- bzw. CDC-Stadium
- Dauer und Art der HIV-Medikation, CPE-Score

- Vorliegen weiterer Erkrankungen und ggf. deren Therapie (insbesondere Tbc, HCV-Koinfektion)

Diese Daten wurden durch die jeweiligen Untersuchungszentren zur Verfügung gestellt und den jeweiligen Klinikinformationssystemen entnommen. Die Blutentnahmen erfolgten im Rahmen von Routineuntersuchungen in der jeweiligen ambulanten Sprechstunde oder bei stationären Aufenthalten.

Aus organisationstechnischen Gründen lagen bei den Patienten in St. Petersburg nur die CD4-Zellzahl und keine HI-Viruslast vor.

Eine zusätzliche Bestimmung der HI-Viruslast im Liquor erfolgte nicht.

Zusätzlich wurden alle Patienten zu folgenden weiteren demographischen und sozialen Gegebenheiten befragt:

- Familienstatus und Kinder
- Wohngegebenheiten
- Ausbildungsdauer, Beruf und aktuelles Arbeitsverhältnis
- Infektionsweg
- Drogen-, Alkohol- und Nikotinabusus

2.3 Ziel der Studie

Ziel der Studie war die Evaluation des MoCA-Test als Screening-Tool zur Detektion neurokognitiver Störungen bei HIV-Positiven. Hierzu wurde die HDS als Vergleich durchgeführt und die Ergebnisse beider Tests miteinander verglichen.

Weiteres Ziel der Studie war ein Vergleich der Inzidenz neurokognitiver Störungen bei HIV-Positiven unter ART mit der Inzidenz bei Therapienaiven oder weiteren Patienten ohne Therapie sowie die Analyse möglicher Einflussfaktoren auf das Testergebnis.

Die Ergebnisse dieser Arbeit befassen sich mit der Evaluation des MoCA-Test.

2.4 Neuropsychologische Tests

2.4.1 HIV-Demenz-Skala (HDS)

Als Standardtest wurde für die Studie die HDS (Abb. 2.2) ausgewählt, ein schnell durchzuführender Screening-Test, der vor allem subcorticale Demenzen wie die HIV-Demenz zuverlässig aufdeckt und nicht übermäßig von psychiatrischen Erkrankungen wie Depression beeinflusst wird. Zudem ist das Testergebnis relativ unabhängig von Alter und Ausbildungsstand. Die Durchführung des Tests dauert in etwa 10 Minuten, die Sensitivität liegt bei 80%, die Spezifität bei 92%.⁶²

Die HDS besteht aus 4 Subtests, wobei die Funktionen Gedächtnis, Aufmerksamkeit, psychomotorische Geschwindigkeit und visuokonstruktive Fähigkeit erfasst werden.

1. Psychomotorische Geschwindigkeit:

Der Proband wird aufgefordert das gesamte Alphabet in Großbuchstaben auf ein Blatt Papier zu schreiben, hierbei wird durch den Untersucher die Zeit gestoppt. Je nach benötigter Zeit werden 0 bis 6 Punkte für diese Aufgabe vergeben.

2. Gedächtnis:

Dem Probanden werden 4 Wörter genannt, die er sofort und nach 5 Minuten wiederholen soll. Pro richtig erinnertem Wort wird 1 Punkt vergeben.

3. Visuokonstruktive Fähigkeit:

Auf dem Testblatt findet sich ein dreidimensionaler Würfel, den der Patient in kürzest möglicher Zeit kopieren soll. Der Untersucher gibt vorher den Hinweis, dass der Würfel so präzise und schnell wie möglich kopiert werden soll. Die maximal erreichbare Punktzahl dieser Aufgabe liegt bei 2 Punkten.

4. Aufmerksamkeit:

Die Aufmerksamkeit wird mittels antisakkadischen Augenbewegungen geprüft. Hierfür wird der Patient aufgefordert die Nase des ihm gegenüber sitzenden Untersuchers zu fixieren. Die Hände des Untersuchers befinden sich etwa auf Augenhöhe und Schulterbreite des Patienten. Nun bewegt der Untersucher jeweils entweder den Zeigefinger seiner rechten oder seiner linken Hand, wobei der Patient jeweils seinen Blick zur sich nicht bewegenden Hand richten soll, ohne dabei den Kopf zu bewegen.

Diese antisakkadische Augenbewegung wird 20 Mal durchgeführt, richtet der Patient seinen Blick dabei auf den Finger, der sich bewegt, wird dies als Fehlerpunkt registriert. Ab 7 Fehlerpunkten wird die Aufgabe mit 0 Punkten gewertet, bis zu 3 Fehler ergeben die Höchstpunktzahl von 4 Punkten, 4 Fehler eine Punktzahl von 3 Punkten, 5 Fehler eine Punktzahl von 2 Punkten und 6 Fehler eine Punktzahl von 1 Punkt. Insgesamt können bei der HDS also 16 Punkte erreicht werden. Power legt 1995 einen Cut-off-Wert von ≤ 10 als Grenze für die milde HIV-Demenz fest. Neuere Studien schlagen jedoch vor, den Cut-off-Wert in Zeiten der HAART-Ära anzupassen.^{18,63,64}

2.4.2 Montreal Cognitive Assessment

Der MoCA-Test (Montreal Cognitive Assessment, Abb. 2.3) ist ein auf Papier erhältlicher einseitiger Test, 1996 von Nasreddine et al⁶⁵ in Montreal, Canada entwickelt um milde kognitive Störungen (*mild cognitive impairment*, MCI) aufzudecken und dessen Durchführung etwa 10 Minuten in Anspruch nimmt. Er ist gemeinsam mit Instruktionen zur Durchführung auf www.mocatest.org in 100 verschiedenen Sprachen in teilweise mehreren Ausführungen sowie für Blinde verfügbar.⁶⁶ Zudem sind auf dieser Seite Normwerte der Normalbevölkerung als Referenzwerte einsehbar, um die erhobenen Testergebnisse zu interpretieren. Der Test besteht aus 13 Aufgaben, die in die folgenden acht kognitiven Bereiche eingeteilt sind: Aufmerksamkeit und Konzentration, verschiedene Exekutivfunktionen, Gedächtnis, Sprache, visuospatiale Fähigkeiten, konzeptuelles Denken, Rechnen und Orientierung.

Folgende Aufgaben müssen ausgeführt werden:

1. Visuspatiale Fähigkeiten und Exekutivfunktion

1.1 Verbindungstest, Alternating Trail Making

Der Patient soll die auf dem Papier abgebildeten Zahlen 1 – 5 und Buchstaben A – E jeweils in aufsteigender Reihenfolge alternierend miteinander verbinden, so dass sich folgende Reihenfolge ergibt: 1 – A – 2 – B – 3 – C – 4 – D – 5 – E.

1.2 Würfel

Ein dreidimensionaler Würfel soll so exakt wie möglich in die freie Fläche darunter kopiert werden. Nur eine exakte, dreidimensionale Kopie mit relativ parallelen Seiten

(rechtwinklige Prismen werden akzeptiert) wird mit einem Punkt bewertet.

1.3 Uhr

Bei diesem schon lange Zeit zum Screening von dementiellen Erkrankungen effektiv verwendeten Test, soll der Patient eine Uhr mit allen Zahlen zeichnen, bei der die Zeiger auf 10 nach 11 stehen.⁶⁷ Dabei wird je 1 Punkt für die Erfüllung der folgenden 3 Kriterien vergeben: Kontur, Zahlen, Zeiger.

2. Benennen

Die 3 abgebildeten Tiere mit gemäß Autor geringem Bekanntheitsgrad – Löwe, Kamel, Nashorn – sollen vom Patienten korrekt benannt werden.

3. Gedächtnis

Der Untersucher liest dem Patienten 5 Wörter mit einer Geschwindigkeit von 1 Wort/Sekunde vor, welche danach vom Patienten wiederholt werden. Nach etwa 5 Minuten sollen alle 5 Wörter erneut wiedergegeben werden, pro erinnertem Wort wird 1 Punkt vergeben, die Reihenfolge spielt dabei keine Rolle.

4. Aufmerksamkeit

4.1 Dem Patienten werden mehrere Zahlen vorgelesen, welche zuerst vorwärts, die zweite Zahlenreihe dann in umgekehrter Reihenfolge wiederholt werden sollen. Für jede korrekt wiedergegebene Zahlenreihe erhält man einen Punkt.

4.2 Hier soll der Patient während einer vorgelesenen Buchstabenfolge jedes Mal mit der Hand auf den Tisch klopfen, wenn der Buchstabe A vorgelesen wird. Ein Fehler ist erlaubt und ergibt die volle Punktzahl von 1, ab 2 Fehlern werden keine Punkte mehr verteilt.

4.3 Im Kopf sollen von der Zahl 100 fortlaufend 7 abgezogen werden. In der Auswertung wird dabei jede Subtraktion unabhängig von der vorherigen beurteilt.

5. Sprache

5.1 Satzwiederholung

Die korrekte Wiedergabe zweier zuvor vom Untersucher vorgelesener Sätze ergibt insgesamt 2 Punkte.

5.2 Wortgewandtheit

Der Patient wird aufgefordert innerhalb von 60 Sekunden so viele Wörter wie möglich aufzuzählen, die mit dem Buchstaben F beginnen. Ab 11 Wörtern wird 1 Punkt vergeben.

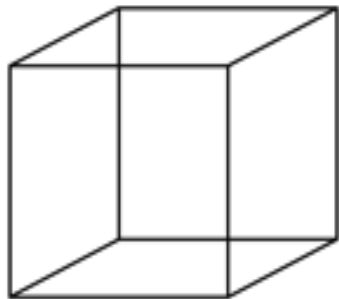
6. Abstraktion

Anhand von 2 Wortpaaren sollen vom Patienten jeweils die Gemeinsamkeiten der beiden Wörter erklärt werden.

7. Orientierung

Als letzte Aufgabe sollen das korrekte Datum (exakter Tag, Monat und Jahr) sowie die Stadt und der genaue Ort genannt werden.

Alle Einzelergebnisse werden zu einer Gesamtpunktzahl addiert. Sollte ein Proband \leq 12 Jahre formaler Ausbildung durchlaufen haben und nicht die volle Punktzahl erreicht haben erhält er einen Zusatzpunkt. Das höchstmögliche Auswertungsergebnis liegt bei 30 Punkten, ein Ergebnis \geq 26 Punkte wird als normal betrachtet.

Max Punkte	Punkte	
		<p>Gedächtnis: Aufnahme Vier Begriffe zum Erinnern (Hund, Hut, Rot, Brot). Nennen Sie pro Sekunde ein Wort. Fordern Sie den Probanden auf, alle 4 Worte zu wiederholen.</p>
4	()	<p>Aufmerksamkeit Anti-sakkadische Augenbewegungen: 20 Befehle</p> <p>_____ Fehler/20 ≤ 3 Fehler = 4; 4 Fehler = 3; 5 Fehler = 2; 6 Fehler = 1; > 6 Fehler = 0</p>
6	()	<p>Psychomotorische Geschwindigkeit Fordern Sie den Patienten auf, das Alphabet in Großbuchstaben horizontal auf die Rückseite dieses Papiers zu schreiben. Messen Sie die benötigte Zeit.</p> <p>_____ Sekunden ≤ 21 Sek = 6; 21.1-24 Sek = 5; 27 Sek = 4; 27,1-30 Sek = 3; 30.1 – 33 Sek = 2; 33.1-36 Sek = 0</p>
4	()	<p>Gedächtnis: Erinnerung Fragen Sie nach den 4 Begriffen (1 Punkt für jedes erinnerte Wort). Für nicht erinnerte Worte geben Sie Hilfestellung, z.B. Tier (Hund), Bekleidung (Hut), Farbe (Rot), Essen (Brot). Nach Hilfe: $\frac{1}{2}$ Punkt für ein richtiges Wort.</p>
2	()	<p>Konstruktion</p>  <p>Kopieren Sie den Würfel (messen Sie hierfür die Zeit).</p> <p>_____ Sekunden ≤ 25 Sek = 2; 25-35 Sek = 1; > 35 Sek = 0</p>

Gesamtpunkte: _____ /16 Untersucher: _____

Abb. 2.2: HIV-Demenz-Skala

MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MOCA)

NAME :
Ausbildung :
Geschlecht :

Geburtsdatum :
DATUM :

VISUOSPATIAL / EXEKUTIV							PUNKTE	
<p>Würfel nachzeichnen</p> <p>Eine Uhr zeichnen (Zehn nach elf) (3 Punkte)</p>	[]	[]	[]	[]	[]	___/5		
BENENNEN								
			[]	[]	[]	___/3		
GEDÄCHTNIS		GESICHT	SAMT	KIRCHE	TULPE	ROT	Keine Punkte	
Wortliste vorlesen, wiederholen lassen. 2 Durchgänge. Nach 5 Minuten überprüfen (s.u.)		1. Versuch	[]	[]	[]	[]		
		2. Versuch	[]	[]	[]	[]		
AUFMERKSAMKEIT		Zahlenliste vorlesen (1 Zahl/ Sek.) In der vorgegebenen Reihenfolge wiederholen [] 2 1 8 5 4 Rückwärts wiederholen [] 7 4 2					___/2	
AUFMERKSAMKEIT		Buchstabenliste vorlesen (1 Buchst./Sek.). Patient soll bei jedem Buchstaben „A“ mit der Hand klopfen. Keine Punkte bei 2 oder mehr Fehlern [] FBACMNAAJKLBAFAKDEAAAJAMOF AAB					___/1	
AUFMERKSAMKEIT		Fortlaufendes Abziehen von 7, mit 100 anfangen [] 93 [] 86 [] 79 [] 72 [] 65 4 oder 5 korrekte Ergebnisse: 3 P., 2 oder 3 korrekt: 2 P., 1 korrekt: 1 P., 0 korrekt: 0 P.					___/3	
SPRACHE		Wiederholen: „Ich weiß lediglich, dass Hans heute an der Reihe ist zu helfen.“ [] „Die Katze versteckte sich immer unter der Couch, wenn die Hunde im Zimmer waren.“ []					___/2	
SPRACHE		Möglichst viele Wörter in einer Minute benennen, die mit dem Buchstaben F beginnen [] _____ (N ≥ 11 Wörter)					___/1	
ABSTRAKTION		Gemeinsamkeit von z.B. Banane und Apfelsine = Frucht [] Eisenbahn - Fahrrad [] Uhr - Lineal					___/2	
ERINNERUNG		Worte erinnern OHNE HINWEIS	GESICHT []	SAMT []	KIRCHE []	TULPE []	ROT []	Punkte nur bei richtigem Nennen OHNE Hinweis
Optional		Hinweis zu Kategorie Mehrfachauswahl	[]	[]	[]	[]	[]	
ORIENTIERUNG		[] Datum	[] Monat	[] Jahr	[] Wochentag	[] Ort	[] Stadt	___/6
TOTAL		© Z Nasreddine MD Version 7. Nov. 2004 deutsche Übersetzung: SM Bartusch, SG Zipper Normal ≥ 26 / 30					___/30	
www.mocatest.org		Untersucher: _____					+ 1 Punkt wenn ≤ 12 Jahre Ausbildung	

Abb.2.3: Montreal Cognitive Assessment, Deutsche Version nach Bartusch & Zipper

2.5 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung wurde mithilfe von Microsoft Office Excel® und IBM SPSS Statistics® durchgeführt. Zum Mittelwertvergleich zwischen zwei verschiedenen Gruppen wurde als parametrischer Test für zwei unverbundene Stichproben der T-Test angewandt, nachdem zuvor eine Überprüfung der Varianzgleichheit mit dem Levene-Test stattgefunden hatte. Zum Vergleich verschiedener Gruppen und verschiedener Kategorien auf Nominalskalenniveau wurde der Chi-Quadrat-Test nach Fisher durchgeführt. Der Zusammenhang zwischen normalverteilten und intervallskalierten Daten wurde mittels Korrelationskoeffizient nach Pearson überprüft. Zur Auswertung von miteinander verknüpften Merkmalen kam die Kreuztabelle zum Einsatz.

3. Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

In die ENIGMA-Studie eingeschlossen wurden insgesamt $n = 309$ Patienten aus den drei Studienzentren. Dabei wurden in Frankfurt $n = 89$, in Kiew $n = 120$ und in St. Petersburg $n = 100$ Probanden rekrutiert. Patienten wurden in die Studie eingeschlossen, wenn alle genannten Einschlusskriterien erfüllt waren und kein Ausschlusskriterium vorlag. Ob die Sprachkenntnisse der jeweiligen Landessprache für eine Teilnahme ausreichend waren, entschied der Prüfer anhand des Aufklärungsgespräches.

Da sich die vorliegende Arbeit ausschließlich mit der Evaluation des MoCA-Tests befasst, finden sich in dieser Arbeit nur statistische Auswertungen des Frankfurter Patientenkollektivs.

3.1.1 Deskriptive Statistik

Die Mittelwerte aller numerisch erhobenen Daten finden sich in der folgenden Tabelle.

Merkmal	Mittelwert \pm Standardabweichung
Mittleres Alter (Jahre)	44,75 \pm 10,95
Mittlere Dauer der HIV-Infektion (Jahre)	8,34 \pm 7,57
Mittlere CD4-Zellzahl (Zellen/ml)	533,02 \pm 249,0
Mittlere Viruslast (Kopien/ml)	15151,46 \pm 79894,15

Tab. 3.1: Mittelwerte der numerischen Merkmale

Nachfolgende Tabelle stellt die Verteilung der erhobenen Basisdaten dar.

	Patienten $n = 89$	Prozent %
Geschlecht		
Männlich	78	87,64
Weiblich	11	12,36
CDC-Stadium		
A	45	50,56

	Patienten n = 89	Prozent %
B	22	24,72
C	22	24,72
HIV-Therapie		
Ja	80	89,89
Nein	9	10,11
HCV-Koinfektion		
Ja	15	16,85
Nein	74	83,15
Bildung		
Kein Schulabschluss o. Hauptschulabschluss	9	10,11
Realschulabschluss o. Allg. Hochschulreife	5	5,62
Universitätsabschluss	18	20,22
Abgeschlossene Berufsausbildung	57	64,04
Aktuelles Arbeitsverhältnis		
Arbeitslos	11	12,36
Angestellt in Vollzeit	36	40,45
Angestellt in Teilzeit	9	10,11
Selbstständig	7	7,87
Berentet	26	29,21
Risikogruppe		
MSM	55	61,8
i.v. Drogenabusus	6	6,74
Prostituierte	0	0
Erhaltene Bluttransfusionen	1	1,12
Herkunft aus endemischem Gebiet	2	2,25
Keine definierte Gruppenzugehörigkeit*	24	26,97
Keine Angabe	1	1,12
Alkoholkonsum		
Nie	49	55,06
Gelegentlich	25	28,09
Regelmäßig	15	16,85

	Patienten n = 89	Prozent %
Drogenabusus		
Nie	81	91,01
Drogensubstitution	4	4,49
Regelmäßiger Drogenabusus	1	1,12
Früherer Drogenkonsum, jetzt abstinent	1	1,12
Keine Angabe	2	2,25
CPE-Score		
3 Punkte	1	1,12
4 Punkte	5	5,62
5 Punkte	1	1,12
6 Punkte	11	12,36
7 Punkte	36	45,00
8 Punkte	9	10,11
9 Punkte	9	10,11
10 Punkte	5	5,62
11 Punkte	2	2,25
12 Punkte	1	1,12

* Heterosexuelle, Patienten mit unbekanntem Übertragungsweg

Tab. 3.2: Basisdaten

3.1.1.1 Alter

Zum Zeitpunkt der Untersuchung betrug die Altersspanne 21 – 64 Jahre. Das Durchschnittsalter lag bei einem Mittelwert von $44,75 \pm 10,95$ Jahren.

3.1.1.2 Geschlecht

Das Frankfurter Kollektiv bestand zu 87,64% aus männlichen Probanden, was darauf beruht, dass in Deutschland homosexuelle Männer den größten Teil der HIV-Infizierten ausmachen. Damit waren die HIV-positiven Frauen der Frankfurter Stichprobe (12,36%), im Vergleich zur deutschlandweiten Statistik mit einem Anteil von knapp

20% allerdings leicht unterrepräsentiert.¹⁴

3.1.1.3 CDC-Stadium

50,56% aller Probanden befanden sich im CDC-Stadium A, 24,72% in Stadium B und ebenfalls bei 24,72% war bereits eine manifeste AIDS-Erkrankung (Stadium C) zu diagnostizieren.

3.1.1.4 Therapie

Bei 80 von 89 Patienten bestand zum Zeitpunkt der Untersuchung eine Medikation mit unterschiedlichen antiretroviralen Medikamenten, was einem Anteil von 89,89% entspricht. Damit liegt die Zahl der HIV-Infizierten unter Therapie in etwa im bundesdeutschen Durchschnitt von aktuell etwa 92%.¹⁴

3.1.1.5 Risikogruppe

Die Frankfurter Stichprobe spiegelt in etwa die Schätzungen des RKI zur Verteilung von HIV-Infektionen nach Risiko in Deutschland wieder. Lediglich Personen, die sich über intravenösen Drogenabusus infiziert haben sind, im Vergleich zu aktuellen Daten vom RKI¹⁴ mit etwa 9%, etwas unterrepräsentiert. Da in die Zahl der Patienten ohne definierte Gruppenzugehörigkeit auch alle Patienten miteingeschlossen wurden, die keine Angabe zum Infektionsweg machen wollten, liegt sie prozentual über der bundesweiten Schätzung zum Anteil von Heterosexuellen unter den HIV-Infizierten.¹⁴

3.1.1.6 Alkohol- und Drogenkonsum

Alle Daten zu Alkohol- und Drogenkonsum wurden rein anamnestisch erhoben und sind somit differenziert zu betrachten. Der streng vertrauliche Umgang mit allen Angaben sowie keine Weitergabe der Daten an Dritte (z.B. behandelnde Ärzte vor Ort) wurde allen Patienten selbstverständlich zugesichert und explizit erläutert und es wurde um wahrheitsgemäße Beantwortung der Fragen gebeten. Dennoch sind etwaige

Falschangaben nicht auszuschließen. Insbesondere die hohe Zahl derer Patienten, die angaben niemals Alkohol zu konsumieren (n = 49) weicht doch deutlich von Angaben des Robert-Koch-Instituts ab, wonach in Deutschland mehr als 50% aller Erwachsenen moderaten Alkoholkonsum betreiben und nur 19% niemals Alkohol trinken.⁶⁸

3.1.1.7 CPE-Score

Der größte Teil aller medikamentös behandelter Patienten erhielt Medikamente, die insgesamt einen CPE-Score von 7 aufwiesen. Die restlichen Patienten befanden sich alle innerhalb von 3 bis 12 Punkten, so dass für eine sinnvolle statistische Auswertung 3 Gruppen gebildet wurden. Genauere Erläuterungen hierzu folgen im Ergebnis-Teil dieser Arbeit.

3.2 Vergleich von HDS und MoCA-Test

Die Korrelation der absoluten Testergebnisse von HIV-Demenz-Skala und Montreal-Cognitive-Assessment-Test erwies sich als hochgradig statistisch signifikant mit einem p-Wert von $p < 0,001$ und einer Korrelation nach Pearson von 0,617.

Hinsichtlich des Vergleichs der beiden Tests mit einem Cut-off Wert der HDS von 10 ergab sich eine Signifikanz von $p < 0,001$.

	MoCA Cut-off		Gesamt
	< 26	≥ 26	
HDS Cut-off ≤ 10	20	3	23
> 10	23	43	66
Gesamt	43	46	89

Tab. 3.3: Kreuztabelle HDS Cut-off 10 * MoCA Cut-off

Geht man von der HIV-Demenz-Skala mit einem Cut-off von 10 als Referenz aus, so lag die Prävalenz einer kognitiven Funktionsstörung bei 0,258. Somit erhält man für den MoCA-Test eine Sensitivität von 0,870 und eine Spezifität von 0,652. Der positiv prädiktive Wert liegt bei 0,465; der negativ prädiktive Wert bei 0,935.

Auch der Vergleich bezüglich eines Cut-off-Werts von 14 ergibt einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen HDS und MoCA-Test. Der p-Wert liegt hier ebenfalls bei $p < 0,001$.

	MoCA Cut-off		Gesamt
	< 26	≥ 26	
HDS Cut-off ≤ 14	34	15	49
> 14	9	31	40
Gesamt	43	46	89

Tab. 3.4: Kreuztabelle HDS Cut-off 14 * MoCA Cut-off

Geht man von der HIV-Demenz-Skala mit einem Cut-off von 14 als Referenz aus, so lag die Prävalenz einer kognitiven Funktionsstörung in der vorliegenden Stichprobe bei 0,551. Somit erhält man für den MoCA-Test eine Sensitivität von 0,694 und eine

Spezifität von 0,775. Der positiv prädiktive Wert liegt bei 0,791, der negativ prädiktive Wert bei 0,674.

Anhand der Verteilung aller absoluten Ergebniswerte ist deutlich erkennbar, dass fast alle Patienten, die unterhalb des HDS-Cut-offs von 10 lagen auch ein auffälliges Ergebnis im MoCA-Test hatten und den Cut-off von 26 nicht erreichen konnten. Allerdings bedeutete ein gutes Abschneiden bei der HDS nicht automatisch ein Ergebnis von ≥ 26 Punkten im MoCA-Test.

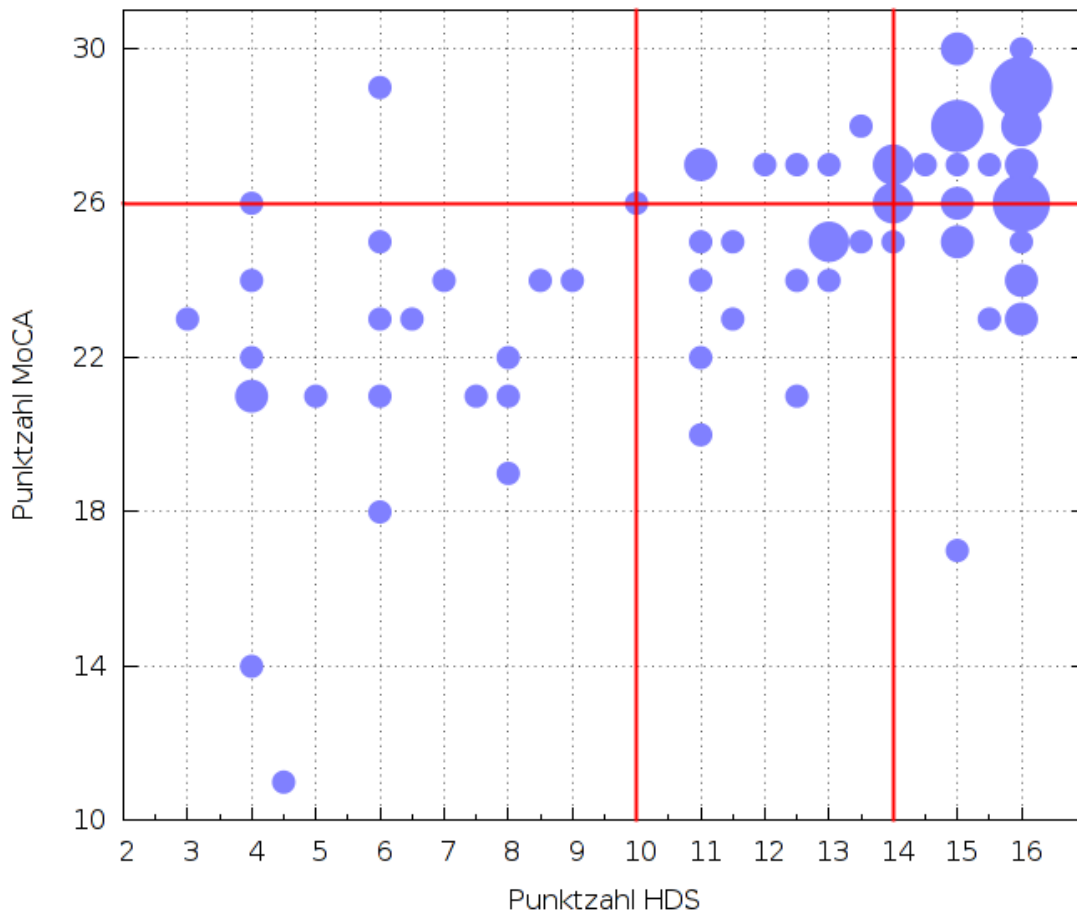


Abb. 3.1: Verteilung der absoluten Ergebniswerte von MoCA vs. HDS, als rote Linie dargestellt sind die jeweiligen Cut-off-Werte

3.3 Ergebnisse zur HIV-Demenz-Skala

Im Folgenden werden für die einzelnen zu prüfenden Parameter jeweils die nach den oben genannten Verfahren berechneten Mittelwerte (MW), die Standardabweichung (SA) und die Signifikanz (p) tabellarisch aufgeführt.

3.3.1 Geschlecht

Folgende Tabelle vergleicht beide Geschlechter anhand der erreichten Mittelwerte der HIV-Demenz-Skala.

	n	MW	SA
Männlich	78	12,37	4,017
Weiblich	11	11,55	4,906

Tab. 3.5: Geschlechterverteilung HDS.

Für $t(11,966) = 0,534$ ergab sich eine Signifikanz von $p = 0,603$.

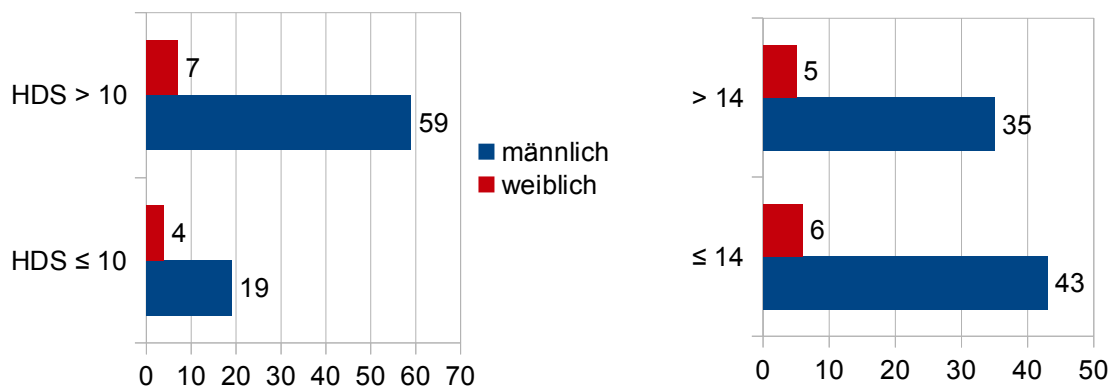


Abb. 3.2: Geschlechterverteilung HDS anhand der Cut-off Werte 10 und 14

Der Exakte Test nach Fisher ergab für den Cut-off-Wert von 10 bei $X^2(1, N=89) = 0,725$ eine Signifikanz von $p = 0,465$.

Für einen Wert von 14 fand sich für $X^2(1, N=89) = 0,001$ eine Signifikanz von $p = 1,0$.

3.3.2 Alter

	n	MW (Jahre)	SA (Jahre)
HDS > 10	66	43,41	10,663
HDS ≤ 10	23	48,61	11,069
HDS > 14	40	42,5	10,392
HDS ≤ 14	49	46,59	11,148

Tab. 3.6: Altersverteilung HDS.

Der Vergleich der Mittelwerte mittels T-Test führte beim Cut-off 10 für $t(37,212) = 1,958$ zu einer Signifikanz von $p = 0,058$, beim Cut-off 14 für $t(85,434) = 1,788$ zu einem p-Wert von $p = 0,077$.

Obwohl das mittlere Alter bei einem Testergebnis unter dem Cut-off jeweils tendenziell über dem mittleren Alter der Patienten über dem Cut-off lag, ergaben sich dennoch vermutlich aufgrund der großen Standardabweichungen keine statistisch signifikanten Unterschiede. Allerdings korrelierte das Alter stark mit der absoluten Punktzahl der HDS mit einer Signifikanz von $p = 0,015$ bei $r(87) = -0,258$. Je älter die Patienten waren, umso schlechter war ihr Abschneiden bei der HDS.

Folgendes Schaubild stellt das Abschneiden bei der HDS bezogen auf das Alter dar.

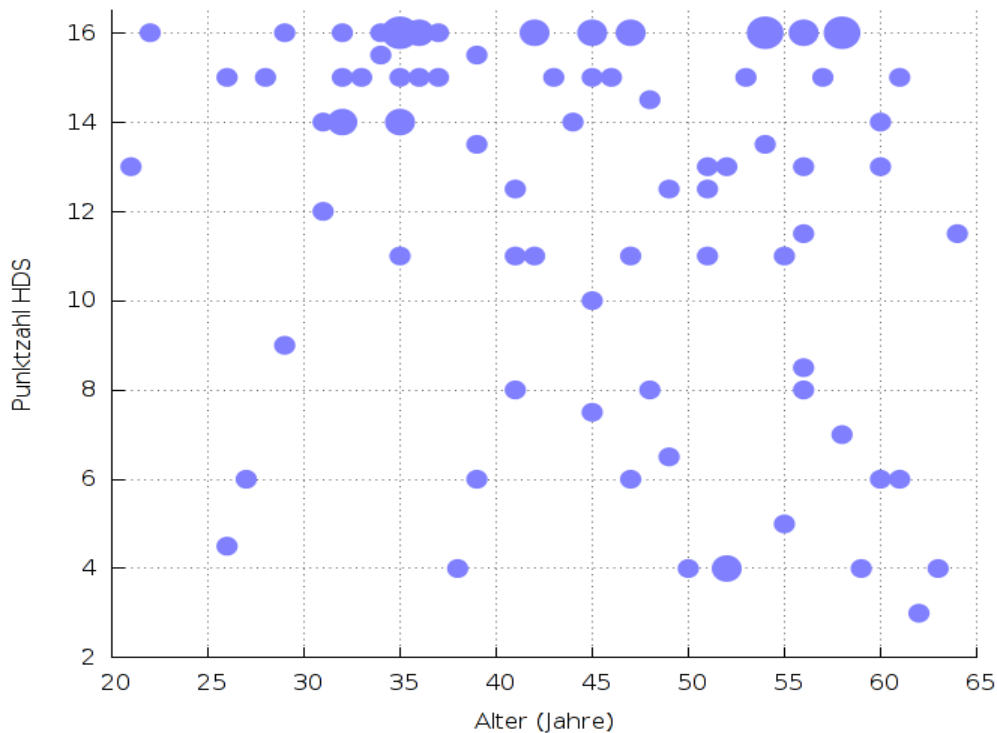


Abb. 3.3: Korrelation Alter vs. Punktzahl HDS

3.3.3 CDC-Stadium

Die folgende Abbildung unterteilt die Patienten nach CDC-Stadien und stellt dar, wie viele Patienten aus dem entsprechenden Stadium den jeweiligen Cut-off-Wert erreichten.

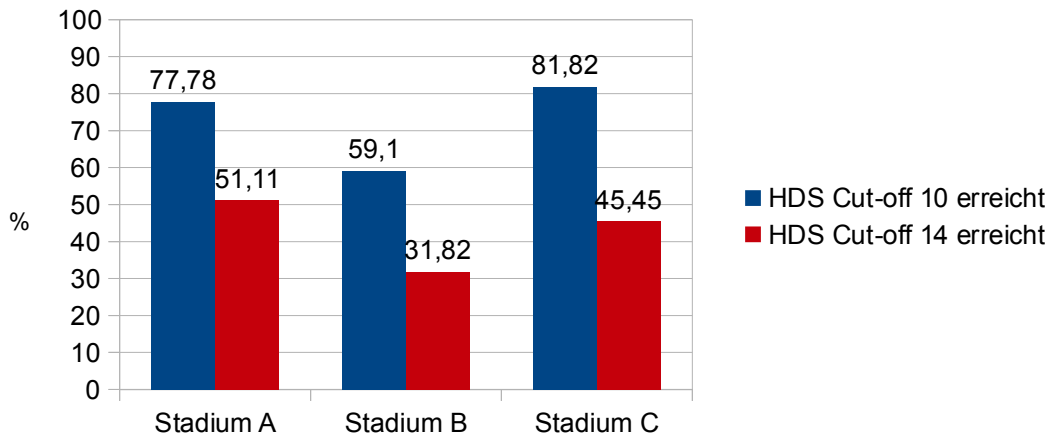


Abb. 3.4: CDC-Stadien und Cut-off Werte HDS

Bezüglich der Stadien ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied, die Signifikanz lag für den Cut-off von 14 für $X^2(2, N=89) = 2,226$ bei $p = 0,329$ und für den Cut-off von 10 für $X^2(2, N=89) = 3,587$ bei $p = 0,166$.

Auch die Analyse der Mittelwerte zeigte im T-Test keine signifikanten Unterschiede.

	n	MW	SA
Stadium A	45	12,98	3,882
Stadium B	22	10,77	4,639
Stadium C	22	12,32	3,797

Tab. 3.7: HDS-Mittelwerte und CDC-Stadien.

Mittels ANOVA-Varianzanalyse ergab sich für $F(2) = 2,193$ ein $p = 0,118$.

3.3.4 HIV-Therapie

Folgende Ergebnisse ergaben sich für Patienten verglichen bezüglich der Therapie:

	n	MW	SA
HIV-Therapie	80	11,94	4,190
Keine HIV-Therapie	9	15,22	1,394

Tab. 3.8: HDS-Mittelwerte und HIV-Therapie.

Wie bereits aus der Tabelle hervorgeht, schnitten Patienten, die keine HIV-Therapie erhielten in der Testung deutlich besser ab, als Patienten unter bestehender Therapie. Vergleicht man beide Mittelwerte, erhält man für $t(29,427) = 4,978$ eine Signifikanz von $p < 0,001$.

	Cut-off 10 erreicht	Cut-off 10 nicht erreicht	Cut-off 14 erreicht	Cut-off 14 nicht erreicht
HIV-Therapie	57	23	33	47
Keine HIV- Therapie	9	0	7	2
Gesamt	66	23	40	49

Tab. 3.9: HDS-Cut-off-Werte und HIV-Therapie.

Für das Erreichen der Cut-off-Werte ergab sich für den Wert von 10 ein $X^2(1, N=89) = 3,489$ mit $p = 0,105$, für den Wert von 14 ein $X^2(1, N=89) = 4,362$ mit $p = 0,072$ und somit kein statistisch signifikanter Zusammenhang.

Die Mittelwerte für einzelne ausgewählte Medikamente oder Medikamentengruppen lassen sich dem folgenden Schaubild entnehmen.

Unter allen Patienten, die eine Therapie erhielten zeigte sich für alle Medikamente außer die Protease-Inhibitoren und Raltegravir ein Trend zu einem besseren Ergebnis unter der jeweiligen Medikation. Sowohl für Medikamente mit hohem CPE wie AZT oder ABC, als auch für TDF, welches nur einen CPE von 1 aufweist. Allerdings wurde in keinem Fall statistische Relevanz erreicht.

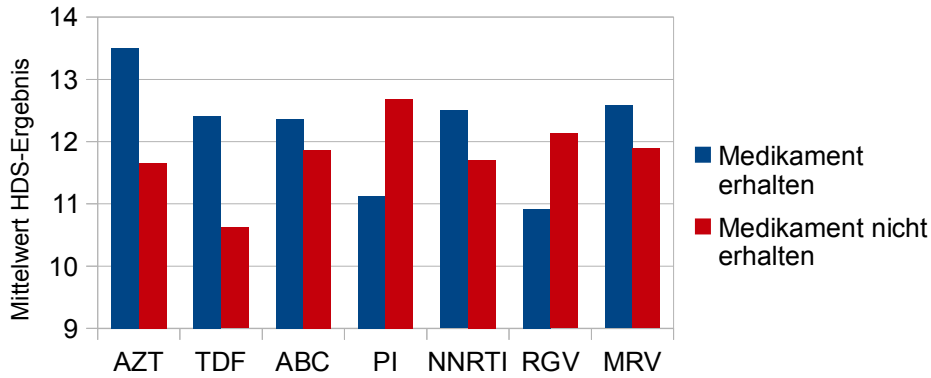


Abb. 3.5: Mittelwerte HDS-Ergebnis bezogen auf die HIV-Medikation

3.3.5 Dauer der HIV-Infektion zum Untersuchungszeitpunkt

Für einen Probanden war es aus organisatorischen Gründen nicht möglich einen exakten Zeitpunkt für die Erstdiagnose zu bestimmen (das Einschlusskriterium Dauer der HIV-Infektion > 6 Monate war aber sicher erfüllt), deshalb gingen in die Analyse zur Infektionsdauer nur die Daten von n = 88 Patienten ein.

Die absoluten Testergebnisse korrelierten mit der Dauer der HIV-Infektion auf einem Niveau von $p < 0,001$ bei $r(86) = -0,387$ und sind in Abbildung 3.6 dargestellt. Dabei sind die beiden Cut-off-Werte als rote Linien eingezeichnet.

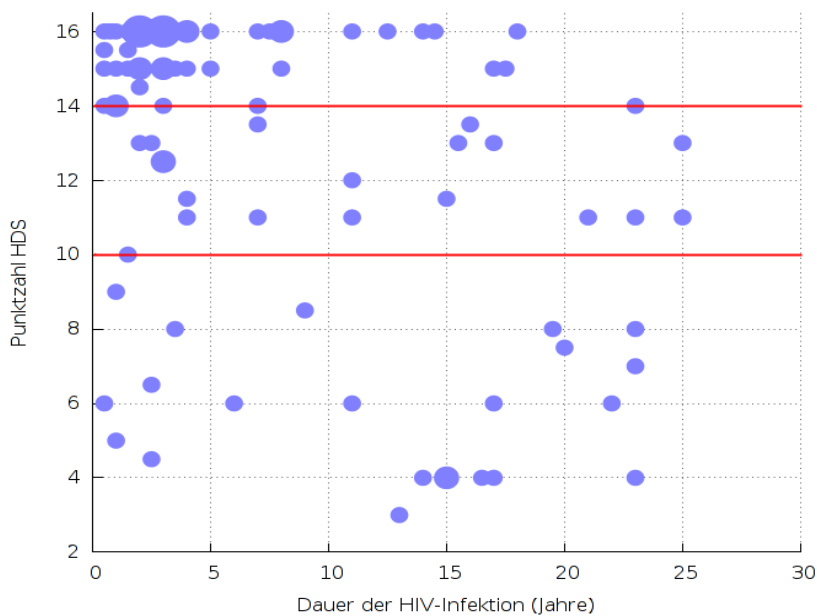


Abb. 3.6: Dauer der HIV-Infektion vs. HDS-Ergebnis

In der nachfolgenden Tabelle ist die mittlere Infektionsdauer der Patienten über und unter dem jeweiligen Cut-off aufgeführt.

	n	MW (Jahre)	SA (Jahre)
HDS > 10	65	7,05	6,979
HDS ≤ 10	23	12,00	8,191
HDS > 14	48	5,25	5,083
HDS ≤ 14	40	10,92	8,381

Tab. 3.10: HDS-Cut-off-Werte und HIV-Infektionsdauer.

Es ergab sich für einen Cut-off-Wert von 10 mit $t(33,982) = 2,587$ ein **p = 0,014**. Für einen Cut-off von 14 ergab sich mit $t(79,076) = 3,902$ ein **p < 0,001**.

3.3.6 CD4-Zellzahl

Die Analyse zur absoluten CD4-Zellzahl als Marker für den Immunstatus ergab folgende Werte:

	n	MW (Zellen/ml)	SA (Zellen/ml)
HDS > 10	66	535,08	244,392
HDS ≤ 10	23	527,13	267,378
HDS > 14	40	533,45	216,292
HDS ≤ 14	49	532,67	275,063

Tab. 3.11: HDS-Cut-off-Werte und CD4-Zellzahl

Es ergab sich für die CD4-Zellzahl und Cut-off 10 bei $t(35,652) = -0,125$ ein p von 0,901.

Bei Cut-off 14 ergab sich bei $t(86,895) = -0,15$ ein p von 0,988.

Die Korrelation nach Pearson mit $r(87) = -0,001$ mit einer Signifikanz von $p = 0,991$ zwischen CD4-Zellzahl und absolutem HDS-Testergebnis unterstreicht zusätzlich die Unabhängigkeit beider Parameter voneinander.

Somit bestand kein Zusammenhang zwischen Immunstatus und kognitiver Leistung.

3.3.7 Viruslast

Die Analyse der Korrelation der absoluten Viruslast mit dem absoluten HDS-Testergebnis ergab einen p-Wert von 0,119 bei $r(87) = 0,166$.

Auch der Mittelwertvergleich anhand der Cut-off-Werte mittels T-Test konnte die Nullhypothese nicht widerlegen.

	n	MW (Kopien/ml)	SA (Kopien/ml)
HDS > 10	66	20416,88	92372,980
HDS ≤ 10	23	42	71,333
HDS > 14	40	32400,13	117401,344
HDS ≤ 14	49	1070,92	7296,117

Tab. 3.12: HDS-Cut-off-Werte und Viruslast.

Es ergab sich für den Cut-off von 10 für $t(65,0) = -1,792$ ein p von 0,078 und für den Cut-off von 14 für $t(39,246) = -1,685$ ein p von 0,100.

Obwohl die mittlere Viruslast der Probanden über dem jeweiligen Cut-off deutlich höher lag, als die der Patientengruppe unter dem Cut-off, ergab sich sicherlich aufgrund der großen Standardabweichungen kein signifikanter p-Wert.

3.3.8 HCV-Koinfektion

Insgesamt wiesen 15 der 89 Patienten eine HCV-Koinfektion auf. Auf das Testergebnis der HIV-Demenz-Skala hatte dieser Umstand jedoch keinen signifikanten Einfluss.

	n	MW	SA
HCV-Koinfektion	15	11,53	4,257
Keine HCV-Koinfektion	74	12,42	4,098

Tab. 3.13.: HDS-Mittelwerte und HCV-Koinfektion

Der Wert für t lag bei $t(19,621) = 0,739$ mit $p = 0,469$.

3.3.9 Bildung

Im Mittel schnitten Patienten, die keinen Schulabschluss besaßen deutlich schlechter ab, als Patienten, die einen Abschluss egal welcher Art aufweisen konnten.

	n	MW	SA
Kein Schulabschluss	9	8,33	4,213
Realschulabschluss o. Allg. Hochschulreife	5	14,8	1,643
Universitätsabschluss	18	13,89	2,867
Abgeschlossene Berufsausbildung	57	12,16	4,178

Tab. 3.14: HDS-Mittelwerte und Bildung

Mittels ANOVA-Varianzanalyse ergab sich für $F(3) = 4,894$ ein $p = 0,003$.

Für die p-Werte der Mittelwertvergleiche unter den einzelnen Gruppen wurden folgende Werte ermittelt:

	Kein Schulabschluss	Realschulabschluss o. Allg. Hochschulreife	Universitätsabschluss	Abgeschlossene Berufsausbildung
Kein Schulabschluss	-	0,002* t(11,288) = -4,080	0,004* t(11,836) = -3,565	0,028* t(10,641) = -2,534
Realschulabschluss o. Allg. Hochschulreife	0,002* t(11,288) = -4,080	-	0,380 t(11,665) = 0,913	0,017* t(9,603) = 2,872
Universitätsabschluss	0,004* t(11,836) = -3,565	0,380 t(11,665) = 0,913	-	0,054 t(41,741) = 1,982
Abgeschlossene Berufsausbildung	0,028* t(10,641) = -2,534	0,017* t(9,603) = 2,872	0,054 t(41,741) = 1,982	-

Tab. 3.15: p-Werte der HDS-Mittelwertvergleiche und Bildungsniveau * = statistisch signifikant

Somit ergab sich eine statistische Signifikanz zwischen der Gruppe ohne Schulabschluss im Vergleich zu allen anderen Gruppen, sowie zwischen der Gruppe mit Realschulabschluss/Allgemeiner Hochschulreife und der Gruppe mit abgeschlossener Berufsausbildung.

Kein relevanter Unterschied bestand zwischen einem Universitätsabschluss und einem Realschulabschluss/Allg. Hochschulreife, als auch zwischen Universitätsabschluss und Berufsausbildung.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Bildung durchaus Einfluss auf das Ergebnis der HIV-Demenz-Skala hatte, dabei spielt vor allem das Vorhandensein eines Abschlusses eine Rolle, die Art des jeweiligen Abschlusses ist dabei eher zweitrangig.

Betrachtete man allerdings die Ergebnisse anhand der Cut-off-Werte, erhielt man für den Cut-off-Wert von 10 eine statistisch relevante Abhängigkeit von der Bildung, nicht aber für den Cut-off-Wert von 14.

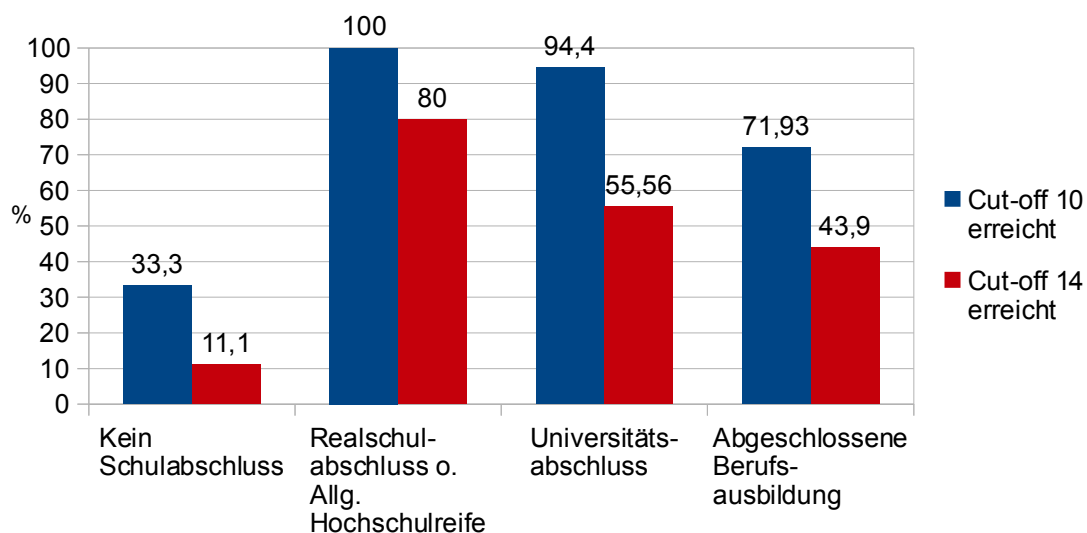


Abb. 3.7: Bildungsniveau und Cut-off-Werte HDS

Der p-Wert lag für den Cut-off 10 bei $p = 0,043$ und für den Cut-off 14 bei $p = 0,058$. Somit wurde unter Verwendung des Cut-off von 14 das Ergebnis durch den Störfaktor Bildung weniger beeinflusst als bei Cut-off 10.

3.3.10 Risikogruppe

	n	MW	SA
MSM	55	12,85	3,932
i.v. Drogenabusus	6	11,50	4,637
Keine definierte Gruppenzugehörigkeit*	24	11,46	4,393
Bluttransfusion	1	8,00	-
Herkunft aus endemischem Gebiet	2	9,00	4,243

* Heterosexuelle, Patienten mit unbekanntem Übertragungsweg

Tab. 3.16: HDS-Mittelwerte und Risikogruppe

Mittels ANOVA-Varianzanalyse ergab sich für $F(4) = 1,148$ ein $p = 0,340$.

Auch im direkten Vergleich der ersten 3 aufgeführten Gruppen untereinander bestanden keine statistisch signifikanten Unterschiede.

	Cut-off 10 erreicht	Cut-off 10 nicht erreicht	Cut-off 14 erreicht	Cut-off 14 nicht erreicht
MSM	46	9	26	29
i.v. Drogenabusus	4	2	2	4
Keine definierte Gruppenzugehörigkeit	14	10	11	13
Bluttransfusion	0	1	0	1
Herkunft aus endemischem Gebiet	1	1	0	2
Gesamt	65	23	39	49

Tab. 3.17: HDS-Cut-off-Werte und Risikogruppe

Für das Erreichen der Cut-off-Werte ergab sich für den Wert von 10 ein $X^2(4, N=88) = 9,296$ mit $p = 0,054$, für den Wert von 14 ein $X^2(4, N=88) = 2,898$ mit $p = 0,575$ und somit kein statistisch signifikanter Zusammenhang.

3.3.11 Alkoholkonsum

Folgende Mittelwerte fanden sich bezogen auf die Häufigkeit des Alkoholkonsums:

	n	MW	SA
Nie	49	11,78	4,264
Gelegentlich	25	14,08	2,871
Regelmäßig	15	10,87	4,596

Tab. 3.18: HDS-Mittelwerte und Alkoholkonsum

Mittels ANOVA-Varianzanalyse ergab sich für $F(2) = 3,885$ ein $p = 0,024$.

Dieses Ergebnis suggeriert, dass sich gelegentlicher Alkoholkonsum positiv auf die kognitive Leistung auswirkt. Wie bereits weiter oben erwähnt, beruht diese Analyse auf anamnestischen Angaben zum Alkoholkonsum. Aufgrund der großen Anzahl an Patienten, die angaben niemals Alkohol zu trinken, muss davon ausgegangen werden, dass es sich teilweise um verfälschte Angaben handelt und das Ergebnis somit nicht verwertbar ist.

Die positive Wirkung von mäßigem Alkoholkonsum auf kardiovaskuläre Ereignisse und somit auch auf eine eventuelle vaskulär bedingte kognitive Beeinträchtigung muss generell natürlich in Betracht gezogen werden.⁶⁹

3.3.12 CPE-Score

Für die Datenanalyse wurde das Patientenkollektiv in 3 verschiedene CPE-Gruppen eingeteilt. In Gruppe 1 wurden alle Patienten mit einem CPE-Score von 6 und weniger eingeteilt. Gruppe 2 bestand aus den Patienten, die eine Therapie mit CPE-Score 7-8 erhalten und Gruppe 3 aus Patienten mit CPE-Score 9 und höher. Diese Einteilung erfolgte in Anlehnung an die internationale Literatur, welche einen CPE-Score von >7 Punkten als „ZNS-effektiv“ wertet.

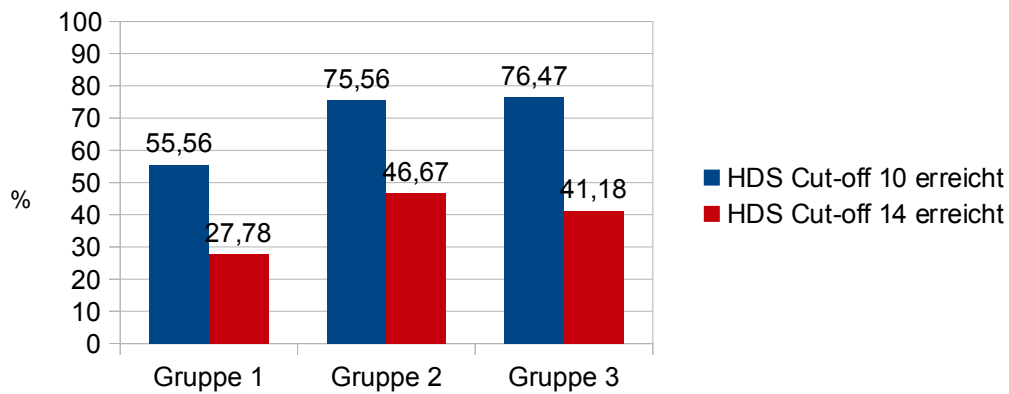


Abb. 3.8: CPE-Score und Cut-off-Werte HDS

Durch Analyse der CPE-Gruppen bezogen auf die Cut-off Werte ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied, die Signifikanz lag für den Cut-off von 14 für $\chi^2(2, N=80) = 1,893$ bei $p > 0,05$ und für den Cut-off von 10 für $X^2(2, N=80) = 2,797$ und $p > 0,05$. (kritischer Wert für $X^2 = 5,991$ bei Freiheitsgrad 2 und $p = 0,05$)

	n	MW	SA
Gruppe 1 (CPE-Score 3-6)	18	10,69	4,446
Gruppe 2 (CPE-Score 7-8)	45	12,37	4,065
Gruppe 3 (CPE-Score 9-12)	17	12,12	4,106

Tab. 3.19: HDS-Mittelwerte und CPE-Score

Mittels ANOVA-Varianzanalyse ergab sich für $F(2) = 1,059$ ein $p = 0,352$.

Auch der Vergleich mittels absolutem CPE-Score ergab keine signifikante Abhängigkeit des HDS-Ergebnisses vom CPE-Score ($p = 0,096$ bei $r(80) = 0,187$).

3.4 Ergebnisse zum MoCA-Test

3.4.1 Geschlecht

Folgende Tabelle vergleicht beide Geschlechter anhand der erreichten Mittelwerte des MoCA-Tests.

	n	MW	SA
Männlich	78	24,99	3,417
Weiblich	11	25,27	3,409

Tab. 3.20: Geschlechterverteilung MoCA-Test

Für $t(13,001) = -0,260$ ergab sich eine Signifikanz von $p = 0,799$.

Abb. 3.9 zeigt die Geschlechterverteilung nach Ergebnis über bzw. unter dem Cut-off.

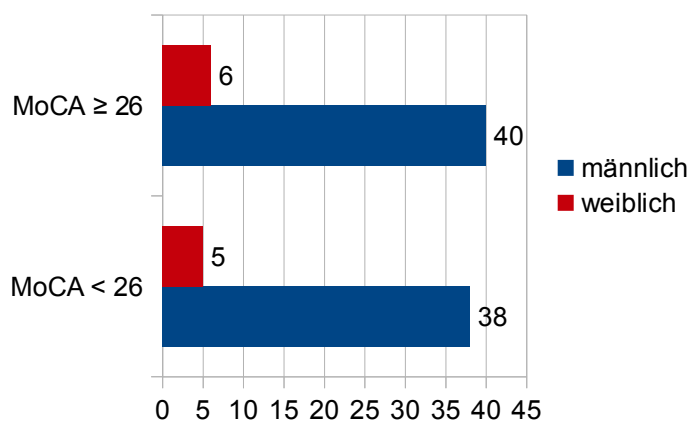


Abb. 3.9: Geschlechterverteilung anhand des MoCA-Cut-off-Werts von 26

Der Exakte Test nach Fisher ergab für den Cut-off-Wert von 26 bei $X^2(1, N=89) = 0,041$ eine Signifikanz von $p = 1,000$.

Sowohl in Bezug auf das absolute Testergebnis, als auch auf das Erreichen des Cut-off-Werts von 26 fanden sich folglich bezüglich der Geschlechterverteilung keine signifikanten Unterschiede.

Somit hatte das Geschlecht keinen Einfluss auf das Testergebnis des Montreal Cognitive Assessment.

3.4.2 Alter

Das Alter korrelierte nicht signifikant mit der absoluten Punktzahl des MoCA-Tests bei $r(87) = -0,089$ und $p = 0,405$.

Es zeigten sich jedoch folgende Unterschiede beim Vergleich des mittleren Alters der Patienten über und unter dem Cut-off:

	n	MW (Jahre)	SA (Jahre)
MoCA \geq 26	46	42,28	10,805
MoCA $<$ 26	43	47,40	10,592

Tab. 3.21: Altersverteilung MoCA-Test.

Der Vergleich mittels T-Test führte für $t(86,983) = -2,255$ zu einer Signifikanz von $p = 0,027$.

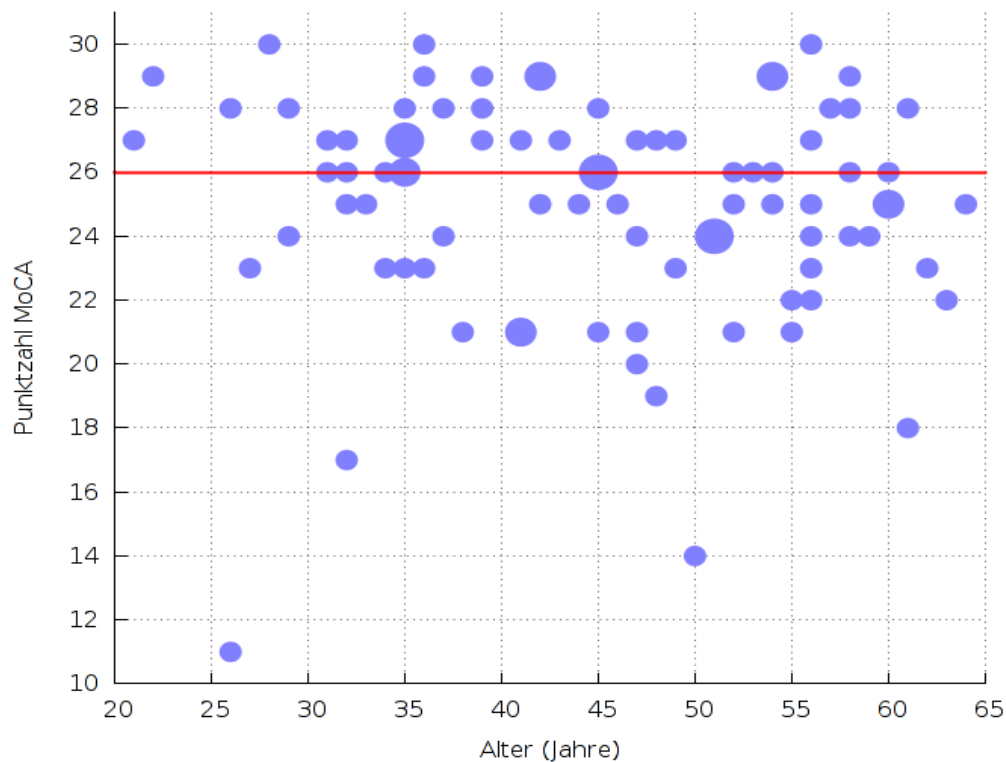


Abb. 3.10: Korrelation Alter vs. Punktzahl MoCA

Obwohl das Alter keinen Einfluss auf das absolute Testergebnis hatte, hatte es dennoch Einfluss darauf, ob der Test als auffällig gewertet wurde oder nicht. Patienten mit auffälligem Testergebnis waren statistisch signifikant älter als Patienten mit unauffälligem Ergebnis.

3.4.3 CDC-Stadium

Folgende Mittelwerte der Testergebnisse fanden sich in den unterschiedlichen Stadien:

	n	MW	SA
Stadium A	45	25,47	2,710
Stadium B	22	24,86	3,121
Stadium C	22	24,27	4,713

Tab. 3.22: MoCA-Test-Mittelwerte und CDC-Stadien

Hierbei konnte sich zwischen den einzelnen Stadien kein signifikanter Unterschied finden, wie folgende Tabelle verdeutlicht. Darin sind die p-Werte für folgende t-Werte dargestellt:

Stadium A mit Stadium B: $t(35,835) = 0,775$

Stadium A mit Stadium C: $t(27,991) = 1,103$

Stadium B mit Stadium C: $t(36,451) = 0,490$

	Stadium A	Stadium B	Stadium C
Stadium A	-	0,444	0,280
Stadium B	0,444	-	0,627
Stadium C	0,280	0,627	-

Tab. 3.23: p-Werte MoCA-Test und CDC-Stadien

Die folgende Abbildung unterteilt die Patienten nach CDC-Stadien und stellt grafisch dar, wie viele Patienten aus dem jeweiligen Stadium den Cut-off-Wert erreichten bzw. nicht erreichten.

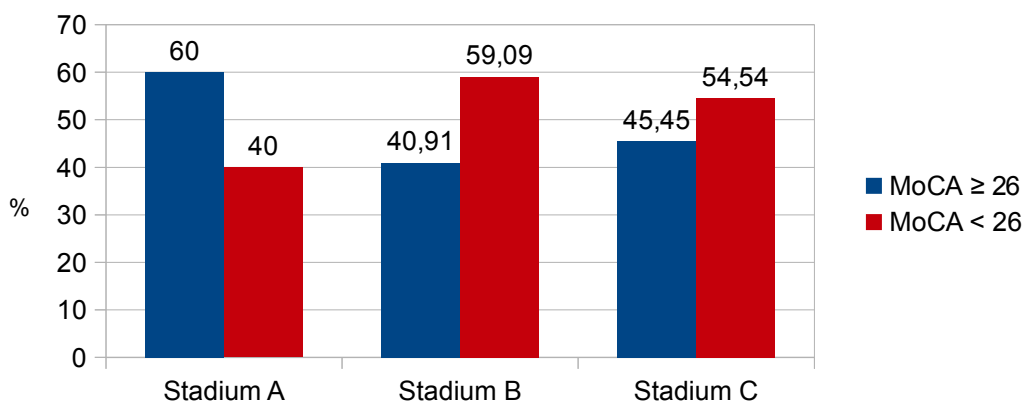


Abb. 3.11: CDC-Stadien und Cut-off-Wert MoCA

Der Chi-Quadrat-Test nach Pearson ergab für $X^2(2, N=89) = 2,611$ eine Signifikanz von $p = 0,271$.

Obwohl in Stadium A die Mehrheit der Patienten den Cut-off erreichen konnten, in Stadium B und C die Mehrheit aber unter dem Cut-off lag, ergab sich dennoch kein signifikanter Zusammenhang.

3.4.4 HIV-Therapie

Auch beim MoCA-Test schnitten die Patienten, die keine HIV-Therapie erhielten in der Testung besser ab, als Patienten unter bestehender Therapie.

	n	MW	SA
HIV-Therapie	80	24,83	3,478
Keine HIV-Therapie	9	26,78	1,922

Tab. 3.24: MoCA-Test-Mittelwerte und HIV-Therapie

Vergleich man beide Mittelwerte, erhielt man für $t(14,775) = 2,606$ eine Signifikanz von $p = 0,020$.

	Cut-off 26 erreicht	Cut-off 26 nicht erreicht
HIV-Therapie	39	41
Keine HIV-Therapie	7	2
Gesamt	46	43

Tab. 3.25: MoCA-Test-Cut-off und HIV-Therapie

Für das Erreichen der Cut-off-Werte ergab sich nach exaktem Test nach Fisher für $X^2(1, N=89) = 2,730$ ein $p = 0,159$ und somit kein signifikanter Unterschied.

3.4.5 Dauer der HIV-Infektion zum Untersuchungszeitpunkt

Die absoluten Testergebnisse korrelierten mit der Dauer der HIV-Infektion auf einem Niveau von $p = 0,005$ bei $r(86) = -0,299$.

	n	MW (Jahre)	SA (Jahre)
MoCA ≥ 26	46	5,89	5,786
MoCA < 26	42	11,02	8,446

Tab. 3.26: MoCA-Test-Mittelwerte und HIV-Infektionsdauer

Somit ergab sich für $t(71,672) = 3,295$ ein $p = 0,002$

Auch für das Abschneiden beim MoCA-Test spielte also die Dauer der HIV-Infektion für das Testergebnis eine große Rolle. Patienten, die den Cut-off-Wert nicht erreichen konnten, wiesen deutlich längere Infektionsdauern auf.

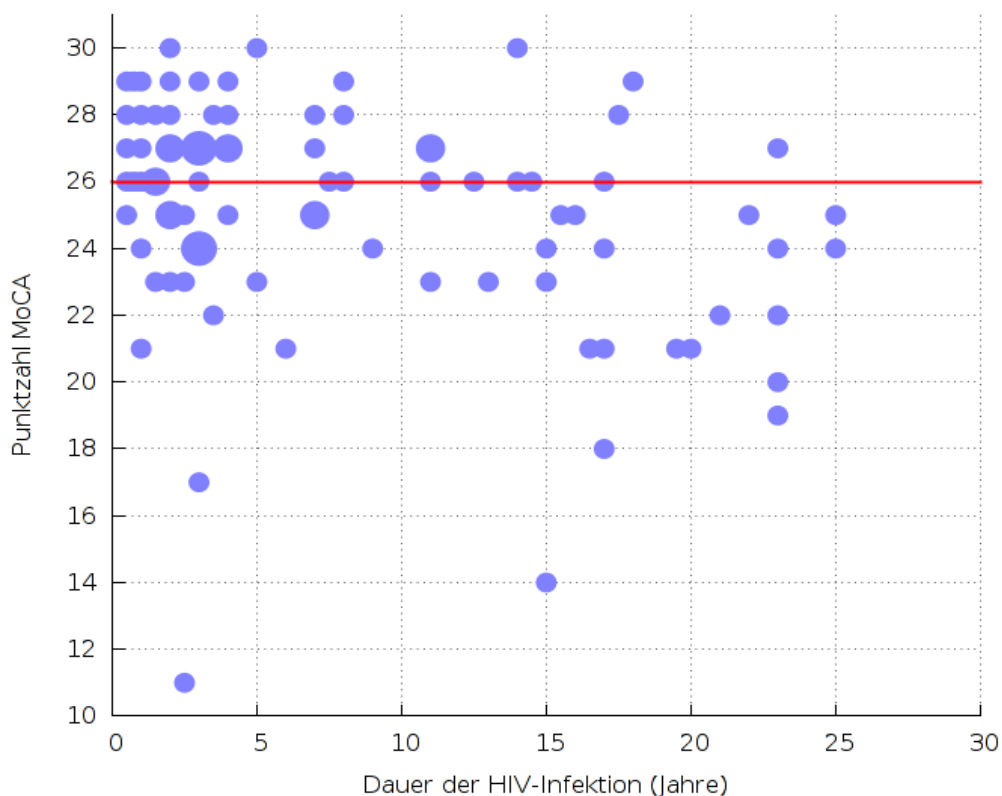


Abb. 3.12: Dauer der HIV-Infektion vs. MoCA-Testergebnis

3.4.6 CD4-Zellzahl

Die Analyse zur CD4-Zellzahl als Marker für den Immunstatus ergab bezüglich der Cut-off-Werte kein statistisch relevantes Ergebnis.

Die Korrelation nach Pearson mit $r(87) = 0,025$ mit einer Signifikanz von $p = 0,815$ zwischen CD4-Zellzahl und absolutem MoCA-Testergebnis unterstrich zusätzlich die Unabhängigkeit beider Parameter voneinander.

Somit bestand kein Zusammenhang zwischen Immunstatus und kognitiver Leistung.

3.4.7 Viruslast

Die Analyse der Korrelation der absoluten Viruslast mit dem absoluten MoCA-Testergebnis ergab einen p-Wert von 0,106 bei $r(87) = 0,172$.

Auch der Mittelwertvergleich anhand des Cut-off-Werts mittels T-Test konnte die Nullhypothese nicht widerlegen.

3.4.8 HCV-Koinfektion

Insgesamt wiesen 15 der 89 Patienten eine HCV-Koinfektion auf. Auf das Testergebnis des MoCA-Test hatte dieser Umstand, wie auch bei der HDS, keinen signifikanten Einfluss.

	n	MW	SA
HCV-Koinfektion	15	25,00	2,390
Keine HCV-Koinfektion	74	25,03	3,581

Tab. 3.27: MoCA-Test-Mittelwerte und HCV-Koinfektion

Der Wert für t lag hierbei bei $t(28,500) = 0,036$ mit $p = 0,971$.

3.4.9 Bildung

Die unterschiedlichen Bildungsgruppen erreichten folgende Mittelwerte:

	n	MW	SA
Kein Schulabschluss	9	22,22	4,658
Realschulabschluss o. Allg. Hochschulreife	5	24,40	4,879
Universitätsabschluss	18	26,44	2,640
Abgeschlossene Berufsausbildung	57	25,07	3,046

Tab. 3.28: MoCA-Test-Mittelwerte und Bildung

Mittels ANOVA-Varianzanalyse ergab sich für $F(3) = 3,406$ ein $p = 0,021$.

Für die p-Werte zwischen den einzelnen Gruppen wurden folgende Werte ermittelt:

	Kein Schulabschluss	Realschulabschluss o. Allg. Hochschulreife	Universitätsabschluss	Abgeschlossene Berufsausbildung
Kein Schulabschluss	-	0,439	0,029*	0,109
Realschulabschluss o. Allg. Hochschulreife	0,439	-	0,412	0,777
Universitätsabschluss	0,029*	0,412	-	0,073
Abgeschlossene Berufsausbildung	0,109	0,777	0,073	-

* = statistisch signifikant

Tab. 3.29: p-Werte der MoCA-Test-Mittelwertvergleiche und Bildungsniveau

Betrachtete man die Ergebnisse anhand des Cut-off-Werts, erhielt man hier keine statistische Abhängigkeit vom Bildungsniveau:

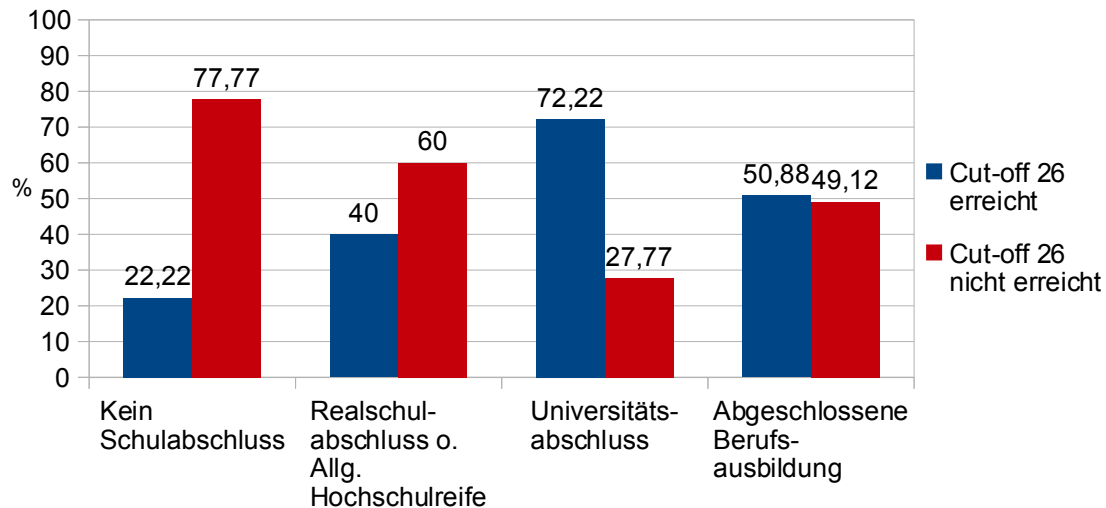


Abb. 3.13: MoCA-Cut-off nach Bildungsniveau

Der p-Wert lag bei $p = 0,091$ für $X^2(3, N=89) = 6,457$.

Für das Ergebnis im MoCA-Test war somit das Bildungsniveau entscheidend für das absolute Testergebnis, hier schnitten Universitätsabgänger besser ab als Probanden ohne Abschluss. Unter allen anderen Gruppen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

3.4.10 Risikogruppe

	n	MW	SA
MSM	55	25,56	2,942
i.v. Drogenabusus	6	24,00	2,683
Keine definierte Gruppenzugehörigkeit*	24	24,38	4,372
Bluttransfusion	1	21,00	-
Herkunft aus endemischem Gebiet	2	22,00	1,414

* Heterosexuelle, Patienten mit unbekanntem Übertragungsweg

Tab. 3.30: MoCA-Test-Mittelwerte und Risikogruppe

Mittels ANOVA-Varianzanalyse ergab sich für $F(4) = 1,468$ ein $p = 0,219$.

	Cut-off 26 erreicht	Cut-off 26 nicht erreicht
MSM	29	26
i.v. Drogenabusus	2	4
Keine definierte Gruppenzugehörigkeit	14	10
Bluttransfusion	0	1
Herkunft aus endemischem Gebiet	0	2
Gesamt	45	43

Tab. 3.31: MoCA-Cut-off-Wert und Risikogruppe

Bezüglich des Cut-Offs ergab sich für $X^2(4, N=88) = 4,454$ mit $p = 0,348$.

3.4.11 Alkoholkonsum

	n	MW	SA
Nie	49	24,45	3,974
Gelegentlich	25	26,16	2,135
Regelmäßig	15	25,00	2,673

Tab. 3.32: MoCA-Test-Mittelwerte und Alkoholkonsum

Mittels ANOVA-Varianzanalyse ergab sich für $F(2) = 2,154$ ein $p = 0,122$.

3.4.12 CPE-Score

	n	MW	SA
Gruppe 1 (CPE-Score 3-6)	18	24,50	3,417
Gruppe 2 (CPE-Score 7-8)	45	25,38	3,386
Gruppe 3 (CPE-Score 9-12)	17	23,71	3,670

Tab. 3.33: MoCA-Test-Mittelwerte und CPE-Score

Mittels ANOVA-Varianzanalyse ergab sich für $F(2) = 1,548$ ein $p = 0,219$.

Auch der Vergleich mittels absolutem CPE-Score und MoCA-Testergebnis ergab keine signifikante Abhängigkeit voneinander ($p = 0,656$ bei $r(80) = -0,051$).

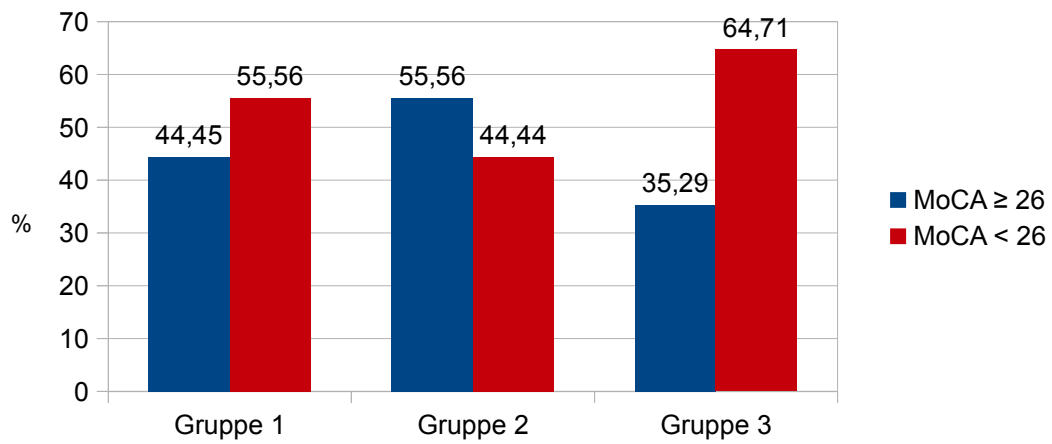


Abb. 3.14: CPE-Score und Cut-off-Werte MoCA

Hieraus ergab sich keine statistische Signifikanz ($X^2=(2,N=80) = 2,198$ und somit $p > 0,05$.)

4. Diskussion

Die multizentrische nichtinterventionelle Querschnittsstudie ENIGMA verfolgte primär den Ansatz neurokognitive Störungen an HIV-Positiven Patienten mittels MoCA-Test und somit die Inzidenz dieser Morbiditäten zu detektieren. Hierfür wurden in drei verschiedenen Studienzentren insgesamt 309 Patienten untersucht. In der Frankfurter Studiengruppe wurden die Probanden zusätzlich zum MoCA-Test mittels der HIV-Demenz-Skala (=HDS) getestet. Das Ziel der vorliegenden Arbeit war die Evaluation des MoCA-Test als Screening Tool zur Detektion neurokognitiver Störungen bei HIV-Positiven anhand eines Vergleichs mit der HDS, sowie die Detektion von Parametern, die das Testergebnis beeinflussen.

Das Patientenkollektiv wurde bereits in Kapitel zwei beschrieben und auch in Relation zu aktuellen Daten gesetzt. Zusammenfassend kann gesagt werden, dass das Frankfurter Patientenkollektiv, das an der Studie teilgenommen hat, bezogen auf Alter, Geschlecht, Risikogruppenzugehörigkeit und Einnahme einer antiretroviralen Therapie ungefähr mit dem bundesweiten Durchschnitt der HIV-Infizierten vergleichbar ist.¹⁴

Die Prävalenz von auffälligen Testergebnissen, die erlauben, das Vorliegen einer neurokognitiven Störung zu konstatieren, betrug im Frankfurter HIV-Patientenkollektiv ermittelt durch die HDS 26% (bei einem Cut-off von 10 Punkten) bzw. 55% (bei einem Cut-off von 14 Punkten). Dies deckt sich mit der aktuellen Literatur, in der die Prävalenz neurokognitiver Störungen auf 20-50%, nach neuen Kriterien von HAND sogar bei 50-60% geschätzt wird.^{70,71}

Der Vergleich zwischen den absoluten Ergebnissen der HDS und des MoCA-Test ergab einen hochsignifikanten statistischen Zusammenhang, der zunächst einmal darauf schließen lässt, dass bezüglich der Diagnose einer HIV-Demenz, wofür die HDS entwickelt und evaluiert wurde,^{59,60} der MoCA-Test vergleichbar gute Detektionsfähigkeiten aufweist.

Da die Entwicklung der HDS jedoch bereits beinahe 20 Jahre zurück liegt und in der

Zwischenzeit weitere, mildere kognitive Funktionsstörungen und Vorstufen der eigentlichen Demenz in den Fokus gerückt sind, stellt sich zudem die Frage, ob der MoCA-Test möglicherweise ein sinnvollerer Screening-Instrument darstellt, was die Detektion von ANI (asymptomatische neurokognitive Beeinträchtigungen) oder MND (milde neurokognitive Störungen) betrifft. Da auch bei Patienten mit ANI ein neuropathologisches Korrelat⁷² sowie eine eingeschränkte Lebenserwartung⁴³ bestehen, ist es wichtig auch diese zu diagnostizieren.

Die Klassifikation dieser milderen HIV-assoziierten kognitiven Störungen erfolgt heutzutage anhand der Frascati-Kriterien.⁴¹ Hier findet neben der kognitiven Beeinträchtigung auch die funktionelle Beeinträchtigung des alltäglichen Lebens Berücksichtigung. Diese wird neben einer standardisierten Testbatterie durch Eigen- oder Fremdanamnese erhoben und beinhaltet zum Beispiel reduzierte Denkfähigkeit, leichte Beeinträchtigungen bei der Arbeit, der Haushaltsführung oder im Sozialleben.

Um mildere Einschränkungen ebenfalls mit der HDS zu detektieren, wurde im Verlauf ein höherer Cut-off-Wert diskutiert.^{18,63,64}

Vergleicht man nun die am Frankfurter Patientenkollektiv ermittelten MoCA-Test-Ergebnisse mit der HDS anhand eines Cut-off-Werts von 10 (wie von Power et al⁶² 1995 zunächst festgelegt), erhält man für den MoCA-Test eine Sensitivität von 87%. Der negativ prädiktive Wert liegt bei 94%.

Mit einem Cut-off-Wert von 14 sinkt die Sensitivität des MoCA-Test auf einen Wert von 69%. Die Spezifität des MoCa-Test bleibt bei beiden Cut-off-Werten nur mäßig, nämlich 65% (Cut-off-Wert 10) bzw. 77% (Cut-off-Wert 14).

Diese Berechnungen beruhen auf Verwendung der HDS als Referenz-Test, ein bereits gut evaluierter Screening-Test in Bezug auf HIV-assoziierte neurokognitive Störungen. Zusammenfassend lässt sich anhand dieser Ergebnisse also postulieren, dass sich mittels MoCA-Test eine manifeste HIV-Demenz mit einer höheren Sensitivität aufdecken lässt, als mit der HDS (Sensitivität laut Power et al⁶² 80%).

Mögliche Ursachen hierfür könnten in der tiefgehenderen Diagnostik des MoCa-Test liegen. Die HDS prüft vier unterschiedliche Bereiche kognitiver Funktionen, wohingegen der MoCa-Test acht Bereiche untersucht. Zudem werden hier die Domänen Exekutiv-Fähigkeit, Sprache und Aufmerksamkeit nicht nur durch einen Test, sondern durch mehrere Sub-Tests geprüft, was die Sensitivität möglicherweise erhöht.

Zudem kann bei Vorliegen eines negativen MoCa-Testergebnisses eine HIV-Demenz nahezu ausgeschlossen werden (hoher negativ prädiktiver Wert). Durch die allerdings nur mäßige Spezifität muss mit einer hohen Anzahl an falsch positiven Ergebnissen gerechnet werden.

In der Literatur existieren unterschiedliche Ergebnisse bezüglich der Validität des MoCA-Tests.

Janssen et al⁷³ dokumentierten für den MoCA-Test sowohl niedrige Sensitivitäts- (55%) als auch Spezifitäts-Werte (58%), als Goldstandard verwendeten sie eine ausführliche neuropsychologische Testbatterie. Im Vergleich mit dieser schnitt allerdings auch die HDS mit schlechter Sensitivität (36%) bei jedoch guter Spezifität (95%) ab.

Ebenso konnten Milanini et al⁷⁴ nur eine Sensitivität von 50% bei einer Spezifität von allerdings immerhin 85% zeigen, wobei hier nur Patienten > 60 Jahre in die Studie eingeschlossen wurden. Mit einem Cut-off-Wert von 25 konnte lediglich eine bessere Balance zwischen Sensitivität und Spezifität (72 und 67%) bei jedoch weiterhin nicht zufrieden stellendem Gesamtergebnis erreicht werden.

Ähnliche Ergebnisse erbrachte eine Studie von Overton et al⁷⁵ aus dem Jahre 2013, hier lag die Sensitivität bei 63%, die Spezifität bei 71%.

Im Gegensatz hierzu erbrachte eine Studie von Stanek et al⁷⁶ aus 2017, welche den MoCA-Test ebenfalls mit einer neuropsychologischen Testbatterie verglich, eine Sensitivität von 94% bei einer Spezifität von 79% in Hinblick auf die Detektion von HAND.

Kein statistisch signifikanter Zusammenhang konnte zwischen MoCA-Testergebnis und Vorliegen folgender Parameter eruiert werden: Geschlecht, CDC-Stadium, CD4-Zellzahl, Viruslast, HCV-Koinfektion, Risikogruppe und CPE-Score.

Ein statistischer Zusammenhang konnte für die Parameter Alter, medikamentöse HIV-Therapie, Dauer der HIV-Infektion zum Untersuchungszeitpunkt sowie Bildung errechnet werden.

In der bisherigen Literatur wurden für beide Tests bezüglich der Korrelation mit dem Alter der Probanden keine einheitlichen Ergebnisse beschrieben.^{59,62,64,65,75,77} Overton et al⁷⁵ und Sakamoto et al⁶⁴ beschrieben zudem, dass Alter-korrigierende Zusatzpunkte eine Assoziation zwar reduzierten, einen statistisch signifikanten Zusammenhang jedoch nicht aufheben konnten, weshalb in der vorliegenden Auswertung auf einen Korrekturfaktor verzichtet wurde.

Für beide Tests ergab sich ein signifikant besseres Abschneiden der Probanden ohne medikamentöse HIV-Therapie im Vergleich zu Patienten unter Medikation. Wenn man von einer protektiven Wirkung einiger HIV-Medikamente⁷⁸ auf das ZNS bezüglich kognitiver Störungen ausgeht, würde man theoretisch ein umgekehrtes Ergebnis erwarten. Das vorliegende Ergebnis ist sicherlich durch die geringe Anzahl an Patienten ohne Therapie (n=9) nur eingeschränkt aussagekräftig. Da sich in den letzten Jahren die Therapiestart-Leitlinien geändert haben und von internationalen Fachgesellschaften (u.a. Deutsche AIDS Gesellschaft, Europäische AIDS Gesellschaft) für alle infizierten Patienten unabhängig von Blutwerten eine antiretrovirale Therapie empfohlen wird, sind therapie-naive Patienten in der Folge praktisch nicht mehr zu finden. Des Weiteren fanden sich in der Gruppe der Therapie-Naiven ausschließlich Patienten im CDC-Stadium A, deren Erstdiagnose im Mittel weniger als zwei Jahre zurückliegt. Wie weiter unten aufgeführt, spielt die Dauer der HIV-Infektion für die kognitive Leistung eine erhebliche Rolle. Zudem waren diese Patienten im Schnitt fast fünf Jahre jünger als die Gruppe unter Therapie.

Generell muss jedoch natürlich auch ein negativer Einfluss der HAART auf die kognitive Leistung in Betracht gezogen werden. Mögliche neurotoxische Nebenwirkungen einer antiretroviralen Therapie müssen diskutiert werden. So konnten zum Beispiel Robertson et al⁷⁹ zeigen, dass sich nach Unterbrechung einer antiretroviralen Therapie die neurokognitive Leistungsfähigkeit verbesserte. Und in einer Studie von Marra et al⁵⁴ in 2009 schnitten Probanden, die eine Therapie mit hohem CPE-Score erhielten, bezüglich der neurokognitiven Leistungen schlechter ab, als diejenigen mit niedrigerem CPE-Score.

Der CPE-Score („CNS-Penetration-Effectiveness“) wurde in 2006 von einer Arbeitsgruppe um Scott Letendre als Maß für die Wirksamkeit antiretroviraler

Substanzen im Gehirn entwickelt (s. Tab. 1.5).⁵¹ Den einzelnen antiretroviralen Medikamenten werden jeweils Punkte von 1 bis 4 zugeordnet und die Zahlen für jedes Medikament einer individuellen Kombinations-Therapie addiert. Je höher die Punktzahl der individuellen HAART, umso besser gelangen die Medikamente ins zentrale Nervensystem und umso höher wird von Letendre und auch anderen Autoren die Effektivität im ZNS gewertet.^{80,81} Der tatsächliche Wert des CPE-Scores als Effektivitätsmarker für die Verhinderung einer HIV-assoziierten neurokognitiven Störung ist jedoch umstritten. In den letzten Jahren wurden einige Studien publiziert, welche die Bedeutung des CPE-Scores in Frage stellen.^{54,82,83} Die Ergebnisse jener Studien decken sich mit den vorliegenden Daten aus dem Frankfurter Kollektiv, welche ebenfalls keinen statistischen Zusammenhang zwischen CPE-Score und sowohl HDS- als auch MoCA-Testergebnis aufweisen. In den aktuellen EACS-Leitlinien⁴⁶ zur HIV-Therapie wird der CPE-Score auch bei Vorliegen einer neurokognitiven Beeinträchtigung nicht bei der Therapie-Auswahl berücksichtigt, Eggers et al⁴⁹ empfehlen ihn jedoch weiterhin bei der Medikamenten-Auswahl zu bedenken.

Die Dauer der HIV-Infektion (Zeitspanne zwischen Erstdiagnose und Untersuchungsdatum) spielte für das Testergebnis beider Tests eine große Rolle. Patienten, die den jeweiligen Cut-off-Wert im Test nicht erreichen konnten, wiesen deutlich längere Infektionsdauern auf. Von Giesen et al⁷⁷ konnten diesen Zusammenhang für die HDS bereits ebenfalls nachweisen, in anderen Studien konnte dieser statistische Zusammenhang wiederum nicht bestätigt werden.^{64,84} Da mit einer längeren Infektionsdauer naturgemäß auch ein höheres Alter einhergeht, muss gegebenenfalls auch eher das Alter als Ursache für die Korrelation in Betracht gezogen werden, da mit fortschreitendem Alter die Prävalenz von demenziellen Entwicklungen natürlich steigt.

Dass ein Zusammenhang zwischen Bildungsniveau und kognitiven Fähigkeiten auch bei HIV-Positiven besteht, wurde bereits in mehreren klinischen Studien bestätigt.^{41,85,86} Um bildungsbezogene Unterschiede anzugleichen, wird das MoCA-Testergebnis durch einen Bildungskorrekturfaktor modifiziert (Personen, die weniger als zwölf Jahre formaler Ausbildung durchlaufen haben erhalten einen Zusatzpunkt). Dennoch ergab

sich auch in der vorliegenden Arbeit ein signifikanter statistischer Zusammenhang zwischen Bildungsniveau und Testergebnis sowohl für die HDS als auch den MoCA-Test: Patienten mit niedrigerem Bildungsniveau weisen schlechtere Ergebnisse auf. Die bereits genannte Studie von Overton et al⁷⁵ in 2013 bestätigt das hier vorliegende Ergebnis, auch hier war der Bildungsunterschied trotz Korrekturfaktor noch nachweisbar. Kritisch anzumerken ist, dass durch den Korrekturfaktor nur die Dauer und nicht Art und Qualität der Ausbildung berücksichtigt werden.

Folgende Limitationen müssen bei der Bewertung der Ergebnisse bedacht werden: Die relativ kleine Studienpopulation macht eine Generalisierbarkeit der Ergebnisse schwierig. Diverse Subgruppen-Analysen waren auf Grund zu kleiner Patientenzahlen schlichtweg nicht sinnvoll.

Die Evaluation des MoCA-Test erfolgte auf Grundlage des Vergleichs zur HDS. Diese stellt eher ein Screening-Instrument dar und ist als diagnostisches Instrument nicht am besten geeignet die kognitiven Defizite quantitativ so zu erfassen wie eine ausführliche neuropsychologische Testung.⁷¹

Andere somatische Comorbiditäten wie Diabetes mellitus, Hyperlipidämien oder arterielle Hypertonie, die auf vaskulärer Ebene ebenfalls einen negativen Einfluss auf die kognitive Leistung haben können, wurden in der Auswertung nicht berücksichtigt. Auch Faktoren wie depressive Episoden oder andere psychische Comorbiditäten fanden keine Berücksichtigung.

Letztendlich ist im Falle eines positiven Testergebnis eine Differenzierung zwischen einer HIV-assoziierten kognitiven Störung und anderen Ursachen einer Demenz, wie zum Beispiel einer vorbestehenden Alzheimer-Demenz, nicht sicher möglich.

Zudem gab es keine Kontrollgruppe an gesunden Probanden und auch ein allgemeiner Intelligenz-Test wurde als Kontroll-Instrument nicht durchgeführt.

In Zusammenschau der Ergebnisse auf Grundlage der erhobenen Daten im Frankfurter Patientenkollektiv korreliert der MoCA-Test mit der HIV-Demenz-Skala (Daten von Power et al⁶² zugrundegelegt) und weist in Bezug auf die Diagnose einer HIV-Demenz eine höhere Sensitivität auf. Im Bereich der mildereren kognitiven Störungen sinkt die Sensitivität des MoCa-Test ebenso wie die Sensitivität der HDS. Eine manifeste HIV-

Demenz kann somit mittels MoCa-Test zuverlässig diagnostiziert werden, bei der Diagnostik von milderer Funktionseinschränkungen bestehen jedoch Limitationen und es sollte eine ausführliche neuropsychologische Testung, wie von C. Eggers⁷¹ empfohlen (s.o.), erfolgen. Auf Grund der einfachen Durchführung stellt er ein akzeptables alternatives Screening-Tool dar, wobei Personen mit auffälligen Testergebnissen einer weiteren neuropsychologischen Testung zugeführt werden sollten.

5. Zusammenfassung

Seit der Entdeckung des HI-Virus in 1983, wurden diverse Beobachtungen zu neurologischen Komplikationen bei infizierten Patienten publiziert. Dabei standen initial lebensbedrohliche Komplikationen wie opportunistische Infektionen oder cerebrale Lymphome im Vordergrund. In Zeiten der antiretroviralen Therapie rücken jedoch vermehrt andere, chronisch verlaufende Folgen der Erkrankung in den Fokus. Neurokognitive Störungen bei HIV-Infizierten wurden bereits erstmals im Jahre 1986 beschrieben. Seitdem wurden neben der manifesten HIV-assoziierten Demenz auch mildere Einbußen im kognitiven Bereich - sogenannte HIV-assoziierte neurokognitive Störungen (HAND) - klassifiziert, deren Diagnostik mittels diverser neuropsychologischer Testungen erfolgen kann. Hierfür sind geeignete Screening-Tools notwendig, die entsprechenden Anforderungen gerecht werden sollten. Einheitliche Empfehlungen für einen bestimmten Test finden sich jedoch in aktuellen Leitlinien und Publikationen nicht. Die vorliegende Arbeit wurde zur Evaluation des MoCA-Tests (Montreal Cognitive Assessment) zur Detektion HIV-1-assoziiierter neurokognitiver Störungen angefertigt.

Hierfür wurde der MoCA-Test an 89 HIV-infizierten Männern und Frauen zwischen 21 und 64 Jahren des HIV-Centers Frankfurt am Main durchgeführt und die Ergebnisse mit der gut validierten HIV-Demenz-Skala verglichen. Zudem wurde der Einfluss verschiedener Parameter wie Geschlecht, Alter, CDC-Stadium, antiretrovirale Therapie, Dauer der HIV-Infektion, CD4-Zellzahl, Viruslast, HCV-Koinfektion, Bildung, Risikogruppenzugehörigkeit, Alkoholkonsum und CPE-Score untersucht.

Der Vergleich zwischen den absoluten Ergebnissen der HDS und des MoCA ergab einen hochsignifikanten statistischen Zusammenhang. Ein statistischer Zusammenhang konnte auch für die Parameter Alter, medikamentöse HIV-Therapie, Dauer der HIV-Infektion zum Untersuchungszeitpunkt sowie Bildung errechnet werden. Die relativen MoCA-Testergebnisse wurden sowohl mit einem Cut-off-Wert von 10 als auch einem Cut-off-Wert von 14 der HDS verglichen.

In Zusammenschau der Ergebnisse korreliert der MoCA-Test auf Grundlage der erhobenen Daten mit der HDS, wobei die Sensitivität in Bezug auf mildere kognitive

Störungen niedriger als wünschenswert ist. Eine manifeste HIV-Demenz kann zuverlässig diagnostiziert werden, bei der Diagnostik von milderer Funktionseinschränkungen bestehen jedoch Limitationen. Auf Grund der einfachen Durchführbarkeit stellt er ein akzeptables alternatives Screening-Tool dar, wobei Personen mit auffälligen Testergebnissen einer weiteren neuropsychologischen Testung zugeführt werden sollten.

6. Summary

Since HI-virus was discovered in 1983, different studies about neurological complications in infected patients were published. In the beginning it was all about life-threatening complications like opportunistic infections or cerebral lymphoma. However, in times of antiretroviral therapy, different chronic consequences of infection were put a stronger focus on. Already in 1986 neurocognitive disorders in HIV-infected people were first described. Since then, beside apparent HIV-associated dementia, milder cognitive impairment – so called HIV-associated neurocognitive disorders (HAND) – were graded, which can be diagnosed by various neuropsychological testing. Therefore suitable screening-tools are necessary, which should fulfil the requirements. At the moment there are no homogeneous recommendations for specific testing in current guidelines or publications. This study was done for evaluation of MoCA-test (Montreal Cognitive Assessment) to detect HIV-associated neurocognitive disorders.

Therefore 89 HIV-infected men and women between 21 and 64 years of age at HIV-Center Frankfurt am Main performed MoCA-test and well validated HIV-dementia-scale and results were compared. Furthermore effects of several parameters like gender, age, CDC-stage of infection, antiretroviral therapy, duration of HIV-infection, CD4-count, viral load, HCV-co-infection, education, risk group, alcohol consumption and CPE-score were analysed.

Comparison of absolute results of HDS and MoCA were highly significant. Statistical context could be shown for parameters age, medical HIV-treatment, duration of HIV-infection and education. Relative results of MoCA were compared to both cut-off 10 and cut-off 14 of HDS.

According to the findings on base of collected data MoCA-test correlates with HDS, regarding to milder cognitive disorders sensitivity could be higher. Apparent HIV-dementia can be diagnosed reliably by MoCA-test, detection of milder cognitive disorders is limited. Because of simple practicability it is an acceptable alternative screening tool, persons with positive test results should pass elaborated neuropsychological testing.

7. Literaturverzeichnis

1. Gottlieb MS, Schenker HM, Fan PT, et al. Pneumocystis pneumonia – Los Angeles. *Am J Public Health*. 2006;96(6):980–983. doi:10.2105/ajph.96.6.980
2. Friedman-Kien A, Laubenstein L, Marmor M, et al. Kaposi's Sarcoma and Pneumocystis Pneumonia Among Homosexual Men - New York City and California. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1981;30(25):305–308.
3. Center of Disease Control and Prevention. Update on Kaposi's Sarcoma and Opportunistic Infections in Previously Healthy Persons -- United States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1982;31(22):294–301.
4. Barré-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science*. 1983;220(4599):868–871. doi:10.1126/science.6189183
5. Gallo RC, Salahuddin SZ, Popovic M, et al. Frequent detection and isolation of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and at risk for AIDS. *Science*. 1984;224(4648):500–503. doi:10.1126/science.6200936
6. Clavel F, Brun-Vezinet F, Guetard D, et al. LAV type II: a second retrovirus associated with AIDS in West Africa. *C R Acad Sci III*. 1986;302(13):485–488.
7. Snider WD, Simpson DM, Nielsen S, Gold JW, Metroka CE, Posner JB. Neurological complications of acquired immune deficiency syndrome: analysis of 50 patients. *Ann Neurol*. 1983;14(4):403–418. doi:10.1002/ana.410140404
8. Britton CB, Miller JR. Neurologic complications in acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Neurol Clin*. 1984;2(2):315–339.

9. Navia BA, Jordan BD, Price RW. The AIDS dementia complex: I. Clinical features. *Ann Neurol*. 1986;19(6):517–524. doi:10.1002/ana.410190602
10. Navia BA, Cho ES, Petit CK, Price RW. The AIDS dementia complex: II. Neuropathology. *Ann Neurol*. 1986;19(6):525–535. doi:10.1002/ana.410190603
11. Grant I, Atkinson JH, Hesselink JR, et al. Evidence for early central nervous system involvement in the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) and other human immunodeficiency virus (HIV) infections. Studies with neuropsychologic testing and magnetic resonance imaging. [published correction appears in *Ann Intern Med* 1988 Mar;108(3):496]. *Ann Intern Med*. 1987;107(6):828–836. doi:10.7326/0003-4819-107-6-828
12. Brodt HR, Kamps BS, Gute P, Knupp B, Staszewski S, Helm EB. Changing incidence of AIDS-defining illnesses in the era of antiretroviral combination therapy. *AIDS*. 1997;11(14):1731–1738. doi:10.1097/00002030-199714000-00010
13. UNAIDS Data 2019. UNAIDS Web site. <https://www.unaids.org/en/resources/documents/2019/2019-UNAIDS-data>. Accessed December 04, 2019.
14. Robert Koch Institut. Epidemiologisches Bulletin – Aktuelle Daten und Informationen zu Infektionskrankheiten und Public Health. 14. November 2019/Nr.46. doi:10.25646/6838
15. Sacktor N, Lyles RH, Skolasky R, et al. HIV-associated neurologic disease incidence changes: Multicenter AIDS Cohort Study, 1990-1998. *Neurology*. 2001;56(2):257–260. doi:10.1212/wnl.56.2.257
16. Schouten J, Cinque P, Gisslen M, Reiss P, Portegies P. HIV-1 infection and cognitive impairment in the cART era: a review. *AIDS*. 2011;25(5):561–575. doi:10.1097/QAD.0b013e3283437f9a

17. Heaton RK, Franklin DR, Ellis RJ, et al. HIV-associated neurocognitive disorders before and during the era of combination antiretroviral therapy: differences in rates, nature, and predictors. *J Neurovirol.* 2011;17(1):3–16. doi:10.1007/s13365-010-0006-1
18. Simioni S, Cavassini M, Annoni JM, et al. Cognitive dysfunction in HIV patients despite long-standing suppression of viremia. *AIDS.* 2010;24(9):1243–1250. doi:10.1097/QAD.0b013e3283354a7b
19. Heaton RK, Clifford DB, Franklin DR Jr, et al. HIV-associated neurocognitive disorders persist in the era of potent antiretroviral therapy: CHARTER Study. *Neurology.* 2010;75(23):2087–2096. doi:10.1212/WNL.0b013e318200d727
20. Cysique LA, Maruff P, Brew BJ. Prevalence and pattern of neuropsychological impairment in human immunodeficiency virus-infected/acquired immunodeficiency syndrome (HIV/AIDS) patients across pre- and post-highly active antiretroviral therapy eras: a combined study of two cohorts. *J Neurovirol.* 2004;10(6):350–357. doi:10.1080/13550280490521078
21. Clifford DB. HIV-associated neurocognitive disease continues in the antiretroviral era. *Top HIV Med.* 2008;16(2):94–98.
22. Sacktor N. The epidemiology of human immunodeficiency virus-associated neurological disease in the era of highly active antiretroviral therapy. *J Neurovirol.* 2002;8 Suppl 2:115–121. doi:10.1080/13550280290101094
23. World Health Organization. WHO case definitions of HIV for surveillance and revised clinical staging and immunological classification of HIV-related disease in adults and children. WHO Web site. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/43699>. Accessed 2007.
24. Davis LE, Hjelle BL, Miller VE, et al. Early viral brain invasion in iatrogenic human immunodeficiency virus infection. *Neurology.* 1992;42(9):1736–1739.

doi:10.1212/wnl.42.9.1736

25. Gray F, Scaravilli F, Everall I, et al. Neuropathology of early HIV-1 infection. *Brain Pathol.* 1996;6(1):1–15. doi:10.1111/j.1750-3639.1996.tb00775.x

26. Miller F, Afonso PV, Gessain A, Ceccaldi PE. Blood-brain barrier and retroviral infections. *Virulence.* 2012;3(2):222–229. doi:10.4161/viru.19697

27. Spudich S, González-Scarano F. HIV-1-related central nervous system disease: current issues in pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2012;2(6):a007120. doi:10.1101/cshperspect.a007120

28. Bomsel M. Transcytosis of infectious human immunodeficiency virus across a tight human epithelial cell line barrier. *Nat Med.* 1997;3(1):42–47. doi:10.1038/nm0197-42

29. Liu NQ, Lossinsky AS, Popik W, et al. Human immunodeficiency virus type 1 enters brain microvascular endothelia by macropinocytosis dependent on lipid rafts and the mitogen-activated protein kinase signaling pathway. *J Virol.* 2002;76(13):6689–6700. doi:10.1128/jvi.76.13.6689-6700.2002

30. Argyris EG, Acheampong E, Nunnari G, Mukhtar M, Williams KJ, Pomerantz RJ. Human immunodeficiency virus type 1 enters primary human brain microvascular endothelial cells by a mechanism involving cell surface proteoglycans independent of lipid rafts. *J Virol.* 2003;77(22):12140–12151. doi:10.1128/jvi.77.22.12140-12151.2003

31. Nottet HS. Interactions between macrophages and brain microvascular endothelial cells: role in pathogenesis of HIV-1 infection and blood - brain barrier function. *J Neurovirol.* 1999;5(6):659–669. doi:10.3109/13550289909021294

32. András IE, Pu H, Deli MA, Nath A, Hennig B, Toborek M. HIV-1 Tat protein alters tight junction protein expression and distribution in cultured brain endothelial cells. *J Neurosci Res.* 2003;74(2):255–265. doi:10.1002/jnr.10762

33. González-Scarano F, Martín-García J. The neuropathogenesis of AIDS. *Nat Rev Immunol*. 2005;5(1):69–81. doi:10.1038/nri1527
34. Albright AV, Shieh JT, Itoh T, et al. Microglia express CCR5, CXCR4, and CCR3, but of these, CCR5 is the principal coreceptor for human immunodeficiency virus type 1 dementia isolates. *J Virol*. 1999;73(1):205–213.
35. Highleyman L. HIV and the brain. *BETA*. 2009;21(4):16–29.
36. Kaul M, Lipton SA. Chemokines and activated macrophages in HIV gp120-induced neuronal apoptosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999;96(14):8212–8216. doi:10.1073/pnas.96.14.8212
37. Kaul M, Lipton SA. Mechanisms of neuroimmunity and neurodegeneration associated with HIV-1 infection and AIDS. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2006;1(2):138–151. doi:10.1007/s11481-006-9011-9
38. Woods SP, Moore DJ, Weber E, Grant I. Cognitive neuropsychology of HIV-associated neurocognitive disorders. *Neuropsychol Rev*. 2009;19(2):152–168. doi:10.1007/s11065-009-9102-5
39. Thompson PM, Dutton RA, Hayashi KM, et al. Thinning of the cerebral cortex visualized in HIV/AIDS reflects CD4+ T lymphocyte decline. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102(43):15647–15652. doi:10.1073/pnas.0502548102
40. Nomenclature and research case definitions for neurologic manifestations of human immunodeficiency virus-type 1 (HIV-1) infection. Report of a Working Group of the American Academy of Neurology AIDS Task Force. *Neurology*. 1991;41(6):778–785. doi:10.1212/wnl.41.6.778
41. Antinori A, Arendt G, Becker JT, et al. Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders. *Neurology*. 2007;69(18):1789–1799.

doi:10.1212/01.WNL.0000287431.88658.8b

42. Cherner M, Cysique L, Heaton RK, et al. Neuropathologic confirmation of definitional criteria for human immunodeficiency virus-associated neurocognitive disorders. *J Neurovirol*. 2007;13(1):23–28. doi:10.1080/13550280601089175
43. Ellis RJ, Deutsch R, Heaton RK, et al. Neurocognitive impairment is an independent risk factor for death in HIV infection. San Diego HIV Neurobehavioral Research Center Group. *Arch Neurol*. 1997;54(4):416–424. doi:10.1001/archneur.1997.00550160054016
44. Valcour V, Sithinamsuwan P, Letendre S, Ances B. Pathogenesis of HIV in the central nervous system. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2011;8(1):54–61. doi:10.1007/s11904-010-0070-4
45. Eggers C, Rosenkranz T. HIV-1-assozierte neurokognitive Störung (HAND) und HIV-assozierte Myelopathie. In Hoffmann C, Rockstroh JK, eds. *HIV 2018/19*. Hamburg: Medizin Fokus Verlag; 2018:601-610.
46. European AIDS Clinical Society. EACSociety Web site. Guidelines Version 10.0. Accessed November 2019. <https://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/eacs-guidelines.html>
47. Deutsche Gesellschaft für Neurologie. Leitlinien der Diagnostik und Therapie HIV-1-assoziierter neurologischer Erkrankungen. Accessed September 2012. <http://www.dgn.org/component/content/article/45-leitlinien-der-dgn-2012/2439-11-42-2012-diagnostik-und-therapie-hiv-1-assoziierter-neurologischer-erkrankungen.html?q=hiv>
48. Valcour V, Paul R, Chiao S, Wendelken LA, Miller B. Screening for cognitive impairment in human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis*. 2011;53(8):836–842. doi:10.1093/cid/cir524

49. Eggers C, Arendt G, Hahn K, et al. HIV-1-associated neurocognitive disorder: epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *J Neurol*. 2017;264(8):1715–1727. doi:10.1007/s00415-017-8503-2
50. Letendre SL, McCutchan JA, Childers ME, et al. Enhancing antiretroviral therapy for human immunodeficiency virus cognitive disorders. *Ann Neurol*. 2004;56(3):416–423. doi:10.1002/ana.20198
51. Letendre SL, Ellis RJ, Ances BM, McCutchan JA. Neurologic complications of HIV disease and their treatment. *Top HIV Med*. 2010;18(2):45–55.
52. Canestri A, Lescure FX, Jaureguiberry S, et al. Discordance between cerebral spinal fluid and plasma HIV replication in patients with neurological symptoms who are receiving suppressive antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. 2010;50(5):773–778. doi:10.1086/650538
53. Winston A, Duncombe C, Li PC, et al. Does choice of combination antiretroviral therapy (cART) alter changes in cerebral function testing after 48 weeks in treatment-naive, HIV-1-infected individuals commencing cART? A randomized, controlled study [published correction appears in *Clin Infect Dis*. 2010 Sep 1;51(5):638]. *Clin Infect Dis*. 2010;50(6):920–929. doi:10.1086/650743
54. Marra CM, Zhao Y, Clifford DB, et al. Impact of combination antiretroviral therapy on cerebrospinal fluid HIV RNA and neurocognitive performance. *AIDS*. 2009;23(11):1359–1366. doi:10.1097/QAD.0b013e32832c4152
55. Tozzi V, Balestra P, Bellagamba R, et al. Persistence of neuropsychologic deficits despite long-term highly active antiretroviral therapy in patients with HIV-related neurocognitive impairment: prevalence and risk factors. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007;45(2):174–182. doi:10.1097/QAI.0b013e318042e1ee
56. Sacktor NC, Bacellar H, Hoover DR, et al. Psychomotor slowing in HIV infection: a

predictor of dementia, AIDS and death. *J Neurovirol.* 1996;2(6):404–410.
doi:10.3109/13550289609146906

57. Hinkin CH, Hardy DJ, Mason KI, et al. Medication adherence in HIV-infected adults: effect of patient age, cognitive status, and substance abuse. *AIDS.* 2004;18 Suppl 1(Suppl 1):S19–S25. doi:10.1097/00002030-200418001-00004

58. Valcour VG. Evaluating cognitive impairment in the clinical setting: practical screening and assessment tools. *Top Antivir Med.* 2011;19(5):175–180.

59. Lyon ME, McCarter R, D'Angelo LJ. Detecting HIV associated neurocognitive disorders in adolescents: what is the best screening tool?. *J Adolesc Health.* 2009;44(2):133–135. doi:10.1016/j.jadohealth.2008.06.023

60. Bottiggi KA, Chang JJ, Schmitt FA, et al. The HIV Dementia Scale: predictive power in mild dementia and HAART. *J Neurol Sci.* 2007;260(1-2):11–15.
doi:10.1016/j.jns.2006.03.023

61. Sacktor NC, Wong M, Nakasujja N, et al. The International HIV Dementia Scale: a new rapid screening test for HIV dementia. *AIDS.* 2005;19(13):1367–1374.

62. Power C, Selnes OA, Grim JA, McArthur JC. HIV Dementia Scale: a rapid screening test. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol.* 1995;8(3):273–278.
doi:10.1097/00042560-199503010-00008

63. Skinner S, Adewale AJ, DeBlock L, Gill MJ, Power C. Neurocognitive screening tools in HIV/AIDS: comparative performance among patients exposed to antiretroviral therapy. *HIV Med.* 2009;10(4):246–252. doi:10.1111/j.1468-1293.2008.00679.x

64. Sakamoto M, Marcotte TD, Umlauf A, et al. Concurrent classification accuracy of the HIV dementia scale for HIV-associated neurocognitive disorders in the CHARTER Cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2013;62(1):36–42.

doi:10.1097/QAI.0b013e318278ffa4

65. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment [published correction appears in *J Am Geriatr Soc*. 2019 Sep;67(9):1991]. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53(4):695–699. doi:10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x

66. Nasreddine Z. The Montreal Cognitive Assessment. <http://www.mocatest.org>. Accessed October 19, 2011.

67. Shulman KI. Clock-drawing: is it the ideal cognitive screening test?. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2000;15(6):548–561. doi:10.1002/1099-1166(200006)15:6<548::aid-gps242>3.0.co;2-u

68. Robert Koch-Institut. *Ergebnisse der Studie »Gesundheit in Deutschland aktuell 2009«*. Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Berlin: Robert-Koch-Institut, 2011.

69. Bell S, Daskalopoulou M, Rapsomaniki E, et al. Association between clinically recorded alcohol consumption and initial presentation of 12 cardiovascular diseases: population based cohort study using linked health records. *BMJ*. 2017;356:j909. Published 2017 Mar 22. doi:10.1136/bmj.j909

70. Zipursky AR, Gogolishvili D, Rueda S, et al. Evaluation of brief screening tools for neurocognitive impairment in HIV/AIDS: a systematic review of the literature. *AIDS*. 2013;27(15):2385–2401. doi:10.1097/QAD.0b013e328363bf56

71. Eggers C; für die Deutsche Neuro-AIDS-Arbeitsgemeinschaft (DNAA). HIV-1-assozierte neurokognitive Störung : Aktuelle Epidemiologie, Pathogenese, Diagnostik und Therapie [HIV 1-associated neurocognitive disorder: current epidemiology, pathogenesis, diagnosis and management]. *Nervenarzt*. 2014;85(10):1280–1290. doi:10.1007/s00115-014-4082-y

72. Cherner M, Cysique L, Heaton RK, et al. Neuropathologic confirmation of definitional criteria for human immunodeficiency virus-associated neurocognitive disorders. *J Neurovirol.* 2007;13(1):23–28. doi:10.1080/13550280601089175
73. Janssen MA, Bosch M, Koopmans PP, Kessels RP. Validity of the Montreal Cognitive Assessment and the HIV Dementia Scale in the assessment of cognitive impairment in HIV-1 infected patients. *J Neurovirol.* 2015;21(4):383–390. doi:10.1007/s13365-015-0324-4
74. Milanini B, Wendelken LA, Esmaeili-Firidouni P, Chartier M, Crouch PC, Valcour V. The Montreal cognitive assessment to screen for cognitive impairment in HIV patients older than 60 years. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2014;67(1):67–70. doi:10.1097/QAI.0000000000000220
75. Overton ET, Azad TD, Parker N, et al. The Alzheimer's disease-8 and Montreal Cognitive Assessment as screening tools for neurocognitive impairment in HIV-infected persons. *J Neurovirol.* 2013;19(1):109–116. doi:10.1007/s13365-012-0147-5
76. Stanek V, Sanchez MDL, Sierra MDP, et al. MoCA Utility as a Quick Testing Tool for Neurocognitive Disorders in HIV Patients: Analysis of a Prospective Cohort. *Open Forum Infect Dis.* 2017;4(Suppl 1):S207. Published 2017 Oct 4. doi:10.1093/ofid/ofx163.405
77. von Giesen HJ, Haslinger BA, Rohe S, Köller H, Arendt G. HIV Dementia Scale and psychomotor slowing--the best methods in screening for neuro-AIDS. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2005;17(2):185–191. doi:10.1176/jnp.17.2.185
78. McCutchan JA, Wu JW, Robertson K, et al. HIV suppression by HAART preserves cognitive function in advanced, immune-reconstituted AIDS patients. *AIDS.* 2007;21(9):1109–1117. doi:10.1097/QAD.0b013e3280ef6acd

79. Robertson KR, Su Z, Margolis DM, et al. Neurocognitive effects of treatment interruption in stable HIV-positive patients in an observational cohort. *Neurology*. 2010;74(16):1260–1266. doi:10.1212/WNL.0b013e3181d9ed09
80. Cysique LA, Vaida F, Letendre S, et al. Dynamics of cognitive change in impaired HIV-positive patients initiating antiretroviral therapy. *Neurology*. 2009;73(5):342–348. doi:10.1212/WNL.0b013e3181ab2b3b
81. Vassallo M, Durant J, Biscay V, et al. Can high central nervous system penetrating antiretroviral regimens protect against the onset of HIV-associated neurocognitive disorders?. *AIDS*. 2014;28(4):493–501. doi:10.1097/QAD.0000000000000096
82. Santos GMA, Locatelli I, Métral M, et al. 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*. 2019;6(7):ofz277. Published 2019 Jul 8. doi:10.1093/ofid/ofz277
83. Libertone R, Lorenzini P, Balestra P, et al. Central nervous system penetration-effectiveness rank does not reliably predict neurocognitive impairment in HIV-infected individuals. *J Int AIDS Soc*. 2014;17(4 Suppl 3):19655. Published 2014 Nov 2. doi:10.7448/IAS.17.4.19655
84. Koski L, Brouillette MJ, Lalonde R, et al. Computerized testing augments pencil-and-paper tasks in measuring HIV-associated mild cognitive impairment(*). *HIV Med*. 2011;12(8):472–480. doi:10.1111/j.1468-1293.2010.00910.x
85. Arentoft A, Byrd D, Monzones J, et al. Socioeconomic Status and Neuropsychological Functioning: Associations in an Ethnically Diverse HIV+ Cohort. *Clin Neuropsychol*. 2015;29(2):232–254. doi:10.1080/13854046.2015.1029974

86. Pereda M, Ayuso-Mateos JL, Gómez Del Barrio A, et al. Factors associated with neuropsychological performance in HIV-seropositive subjects without AIDS. *Psychol Med.* 2000;30(1):205–217. doi:10.1017/s0033291799001348

8. Lebenslauf

9. Schriftliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Dissertation mit dem Titel

Evaluation des Montreal Cognitive Assessment am Patientenkollektiv des HIV-Centers der Universitätsklinik Frankfurt am Main

in der medizinischen Klinik II, Infektiologie, Universitätsklinikum Frankfurt am Main, HIVCENTER unter Betreuung und Anleitung von Prof. Dr. Christoph Stephan mit Unterstützung durch Dr. Pavel Khaykin ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe. Darüber hinaus versichere ich, nicht die Hilfe einer kommerziellen Promotionsvermittlung in Anspruch genommen zu haben.

Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen Universität ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht. Die vorliegende Arbeit wurde bisher nicht als Dissertation eingereicht.

(Ort, Datum)

(Unterschrift)

Anhang

CDC-Klassifikation

Kategorie A:

Asymptomatische HIV-Infektion

Persistierende generalisierte Lymphadenopathie (LAS)

Akute symptomatische (primäre) HIV-Infektion

Kategorie B:

Bazilläre Angiomatose

Cervicale Dysplasien (mittel bis schwer) oder Carcinoma in situ

Entzündungen im kleinen Becken, besonders bei begleitendem Tuben- oder Ovarialabszess

Herpes zoster bei Befall mehrerer Dermatome oder bei Rezidiv im selben Dermatom

Idiopathische thrombozytopenie Purpura

Konstitutionelle Symptome wie Fieber ($>38,5^{\circ}\text{C}$) oder Diarrhoe länger als 1 Monat bestehend

Listeriose

Orale Haarleukoplakie

Oropharyngeale Candidose

Periphere Neuropathie

Vulvovaginale Candidose; chronisch oder schwer zu therapieren

Kategorie C:

Candidose des Ösophagus

Candidose von Bronchien, Trachea oder Lungen

CMV-Infektion (außer Leber, Milz, Lymphknoten)

CMV-Retinitis (mit Visusverlust)

Herpes simplex-Infektion, chronische Ulzera (>1 Monat) oder Bronchitis, Pneumonie, Ösophagitis

Histoplasmose, disseminiert oder extrapulmonal
HIV-Enzephalopathie
Invasives Zervixkarzinom
Isopsoriasis, chronisch intestinal (>1 Monat)
Kaposisarkom
Kokzidioidomykose, disseminiert oder extrapulmonal
Kryptokokkose, extrapulmonal
Kryptosporidiose, chronisch intestinal (>1 Monat)
Lymphom, Burkitt
Lymphom, immunoblastisch
Lymphom, primär zerebral
Mycobacterium avium Komplex oder M. kansasii, disseminiert oder extrapulmonal
Mycobacterium, andere oder nicht identifizierte Spezies, disseminiert oder
extrapulmonal
Pneumocystis carinii Pneumonie
Pneumonien, rezidivierend
Progressive multifokale Leukenzephalopathie
Salmonellen-Septikämie, rezidivierend
Toxoplasmose, zerebral
Tuberkulose
Wasting-Syndrom

WHO-Klassifikation

Stadium 1:

Asymptomatisch

Persistierende generalisierte Lymphadenopathie LAS

Stadium 2:

Cheilitis angularis

Gewichtsverlust unklarer Genese, mäßig (<10% des geschätzten oder exakten Körpergewichts)

Herpes zoster

Nagelmykose

Orale Ulzerationen, rezidivierend

Prurigo nodularis

Respiratorische Infektionen, rezidivierend (Sinusitis, Tonsillitis, Otitis media, Pharyngitis)

Seborrhoische Dermatitis

Stadium 3:

Anämie unklarer Genese (Hb <8 g/dl)

Diarrhoe unklarer Genese, chronisch (>1 Monat)

Gewichtsverlust unklarer Genese, schwer (>10% des geschätzten oder exakten Körpergewichts)

Neutropenie (Neutrophile <500 Zellen/ μ l)

Orale Candidose, persistierend

Orale Haarleukoplakie

Persistierendes Fieber unklarer Genese (>1 Monat, >37,6°C, intermittierend oder konstant)

Schwere bakterielle Infektion (Pneumonie, Empyem, Pyomyositis, Knochen- oder Gelenksinfektion, Meningitis, Bakteriämie)

Stomatitis, Gingivitis oder Paradontitis, akut nekrotisierend, ulzerierend

Thrombozytopenie, chronisch (Thrombozyten <50 000 Zellen/ μ l)

Tuberkulose, pulmonal akut

Stadium 4:

Candidose der Bronchien, Trachea oder Lunge

Candidose des Ösophagus

CMV-Infektion (Retinitis oder Infektion anderer Organe)

Herpes simplex Infektion, chronisch (orolabial, genital oder anorektal >1 Monat oder viszerale Herpesinfektion jeglicher Lokalisation)

HIV-assoziierte Nephropathie, symptomatisch

HIV-assoziierte Kardiomyopathie, symptomatisch

HIV-Enzephalopathie

Invasives Zervixkarzinom

Isopsoriasis, chronisch

Kaposisarkom

Kryptokokkose, extrapulmonal

Kryptosporidiose, chronisch (mit Diarrhoe)

Leishmaniose, atypisch, disseminiert

Lymphom (zerebral oder B-Zell-Non-Hodgkin)

Mykose, disseminiert (z.B. Histoplasmose, Kokzidioidomykose, Penicillose)

Nichttuberkulöse mykobakterielle Infektion, disseminiert

Pneumocystis carinii Pneumonie

Pneumonien, rezidivierend bakteriell

Progressive multifokale Leukenzephalopathie

Salmonellen-Bakteriämie nichttyphoidal, rezidivierend

Toxoplasmose, zerebral

Trypanosomiasis amerikanische, reaktiviert (Meningoenzephalitis oder Myokarditis)

Tuberkulose, extrapulmonal

Wasting-Syndrom