

Aus der Medizinischen Poliklinik – Innenstadt der
Ludwig-Maximilians-Universität München
Komm. Direktor: Prof. Dr. M. Reincke

Infektionsabteilung der Medizinischen Poliklinik – Innenstadt
Leiter: Prof. Dr. Johannes Bogner

**Untersuchung zur Beurteilung eines erhöhten kardiovaskulären
Risikos unter der Einnahme einer antiretroviralen Therapie durch
Bestimmung der Progression der Intima-Media-Dicke der A. carotis
hiv-positiver Patienten durch B-Mode-Ultraschall**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Stefanie Schiele
aus
Stuttgart

2007

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München**

Berichterstatter: Prof. Dr. J. Bogner

Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. St. Kääb

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter:

Dekan: Prof. Dr. med. D. Reinhardt

Tag der mündlichen Prüfung: 08.11.2007

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	I
Abbildungsverzeichnis.....	IV
Tabellenverzeichnis.....	V
Abkürzungsverzeichnis.....	VI
1 Einleitung	1
2 Grundlagen und Stand der Forschung anhand der aktuellen Literatur	3
2.1 HIV-Infektion und AIDS.....	3
2.2 Arteriosklerose/Atherosklerose	4
2.2.1 Definition und allgemeine, arteriosklerotische Risikofaktoren.....	4
2.2.2 Anatomie der Gefäßwand	4
2.2.3 Pathophysiologie der Arteriosklerose	5
2.3 Hyperlipidämie/Hyperlipoproteinämie	6
2.3.1 Definiton.....	6
2.3.2 Physiologie und Pathophysiologie der Hyperlipidämie	6
2.3.3 Normgrenzen und Zielwerte.....	7
2.4 Das Virus	8
2.4.1 Folgen des viralen Befalls.....	8
2.4.1.1 Für das Gefäßsystem.....	8
2.4.1.2 Für das Herz	10
2.4.2 HI-Virus-spezifische, arteriosklerotische Risikofaktoren	11
2.5 Behandlungsansätze einer HIV-Infektion.....	11
2.6 Nebenwirkungen der antiretroviralen Behandlung.....	13
2.6.1 Lipodystrophiesyndrom.....	13
2.6.1.1 Dyslipoproteinämie.....	13
2.6.1.2 Glucosestoffwechselstörungen: Insulinresistenz und Diabetes mellitus	14
2.6.1.3 Hyperhomocysteinämie.....	16
2.6.2 Lipoakkumulation und Lipoatrophie	16
2.7 Schlussfolgerung	17
2.8 Zielsetzungen der Arbeit.....	18

3 Patienten und Methoden	20
3.1 Definition des Patientenkollektivs und Rekrutierung der Patienten	20
3.2 Datenerhebung und Dokumentation	21
3.3 Erhebung von kardiovaskulären Risikofaktoren und Laborparametern	22
3.4 Untersuchungsmethoden.....	24
3.4.1 Intima-Media-Dickenmessung (IMT-Messung) beider Karotiden mittels B-Mode-Ultraschall	25
3.4.2 Belastungs-Echokardiogramm (EKG).....	27
3.4.3 Bestimmung der Blutfettwerte.....	28
3.5 Untersuchungsergebnisse	28
3.5.1 Untersuchungsergebnisse der Intima-Media-Dickenmessung	28
3.5.2 Untersuchungsergebnisse des Belastungs-EKGs	31
4 Statistische Auswertung der Untersuchungsergebnisse	34
4.1 Statistische Auswertung.....	34
4.2 Berechnung der Residualwerte aus den IMT-Messungen zum Zeitpunkt U1/U2 und statistische Auswertung der Ergebnisse mittels ‚univariatem 1- Sample-T-Test‘	34
4.3 Schlussfolgerungen aus den statistischen Ergebnissen.....	36
5 Darstellung der Progression der Intima-Media-Dicke anhand einer Subgruppen-betrachtung bezüglich allgemeiner und HIV-spezifischer Risikofaktoren	37
5.1 IMT-Progression bezüglich allgemeiner arteriosklerotischer RF	37
5.2 IMT-Progression unter dem Aspekt des arteriosklerotischen Risikoprofils.....	37
5.3 IMT-Progression bezüglich HIV-spezifischer arteriosklerotischer RF.....	38
6 Diskussion	40
6.1 HAART (Highly Active Antiretroviral Therapy)	40
6.1.1 Erfassung des Lipidstoffwechselprofils	40
6.1.2 Serumlipidstoffwechselstörungen und Einsatz von PIs	42
6.1.3 Intima-Media-Dicke	45
6.1.4 Kardiale Ereignisse	46
6.1.5 Das Lipodystrophiesyndrom	47
6.2 Untersuchungsmethode: IMT-Messung durch B-Mode Ultraschall	49
6.2.1 Intima-Media-Dicke als Prognoseparameter eines erhöhten kardialen Risikos	49
6.2.2 Einfluss allgemeiner kardiovaskulärer Risikofaktoren in Bezug auf die Progression der Intima-Media-Dicke.....	51

6.2.3 Einfluss HIV-spezifischer, arteriosklerotischer Risikofaktoren in Bezug auf die Progression der Intima-Media-Dicke.....	52
6.2.4 Messgenauigkeit und Verwertbarkeit der Untersuchungsergebnisse.....	53
6.3 Darstellung von Limitationen der Arbeit.....	55
7 Zusammenfassung.....	56
Literaturverzeichnis.....	VII

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematische Darstellung einer Arterie	5
Abbildung 2: Schematische Darstellung der A. carotis und der Messpunkte der IMT..	27
Abbildung 3: Belastungs-EKG zum Zeitpunkt U1	32
Abbildung 4: Belastungs-EKG zum Zeitpunkt U2.....	32
Abbildung 5: Graphische Darstellung der Progression der Intima-Media-Dicke	35

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Arteriosklerotische Risikofaktoren	4
Tabelle 2: Zielwerte für Plasmacholesterin und LDL-Cholesterin.....	7
Tabelle 3: Substanzklassen antiretroviraler Medikamente	11
Tabelle 4: HAART-Medikamente.....	12
Tabelle 5: Untersuchungstermine U1, U2	21
Tabelle 9: U1 - IMT in der distalen A. carotis communis	28
Tabelle 10: U1 - IMT im Bulbus der A. carotis communis	29
Tabelle 11: U2 - IMT in der distalen A. carotis communis	29
Tabelle 12: U2 - IMT im Bulbus der A. carotis communis	30
Tabelle 13: EKG-Ergebnisse zum Zeitpunkt U1 und U2	31
Tabelle 14: IMT-Messung zum Zeitpunkt U1 und U2.....	34
Tabelle 15: Statistische Auswertung der Progression der Intima-Media-Dicke.....	35
Tabelle 16: Progression der IMT bezüglich allgemeiner arteriosklerotischer RF	37
Tabelle 17: Progression der IMT bezüglich des arteriosklerotischen Risikoprofils.....	38
Tabelle 18: Progression der IMT bezüglich HIV-spezifischer arteriosklerotischer RF..	39

Abkürzungsverzeichnis

AIDS	Aquired Immunodeficiency Syndrom
ACE	Arteria communis externa
ACI	Arteria communis interna
CD ₄	T-Helferzellen
CDC	Centers for Disease Control
CRAP-1	zytoplasmatisches, Retinonsäure-bindendes Protein
dex.	dexter = rechts
DHHS	Department of Health and Human Services
DNS	Desoxyribonukleinsäure
EKG	Elektrokardiogramm
gp120	HIV-assoziertes Protein
HAART	Highly Active Antiretroviral Therapy
HDL	High Density Lipoprotein
HHV 8	Humanes Herpesvirus 8
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HTLV-III	Humanes T-lymphotropes Virus Typ III
HWS	Halswirbelsäule
IMT	Intima-Media-Thickness; Intima-Media-Dicke
KHK	Koronare Herzkrankheit
LAV	Lymphadenopathie-assoziertes Virus
LDL	Low Density Lipoprotein
LRP	Lipoproteinrezeptor-abhängiges Protein
M1	Messung 1
M2	Messung 2
M3	Messung 3
NNRTI	Non-Nukleosid-Reverse-Transkriptase-Inhibitor
NRTI	Nukleosid Reverse Transkriptase Inhibitor
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PI	Proteaseinhibitor
RF	Risikofaktor
RNA	Ribonukleinsäure
sin.	sinister = links
Tat	HIV-assoziertes Protein
TNF- α	Tumornekrosefaktor α

U1	Erstuntersuchung
U2	Zweituntersuchung
VL	Viruslast
VLDL	Very Low Density Lipoprotein
WHO	World Health Organisation; Welt Gesundheitsorganisation

1 Einleitung

Nachdem 1959 die erste, retrospektiv anerkannte HIV-Infektion in Zaire auftrat, kam es Anfang der 80er Jahre zu einer pandemischen Ausbreitung des HI-Virus. Im Jahre 1981 wurde die als AIDS (Acquired Immunodeficiency Syndrom) bezeichnete Erkrankung erstmals als Symptomenkomplex beschrieben¹. In New York und Los Angeles war es unter homosexuellen jungen Männern zu einem gehäuften Auftreten von schweren Pneumonien gekommen, die durch den atypischen Erreger *Pneumocystis carinii* verursacht wurden. Bis dato war diese Form der Pneumonie nur als eine seltene Komplikation bei immunsupprimierten Patienten mit Leukämie oder Lymphomen bekannt gewesen. Ferner erkrankten diese jungen Männern überdurchschnittlich oft an Kaposi Sarkomen. Diese Art von Hauttumoren war bislang vermehrt bei älteren Männern aufgetreten und daher für diese relativ junge Patientengruppe sehr ungewöhnlich. Bei der Ursachensuche stieß man schon bald auf eine Störung der Immunabwehr. Hauptverantwortlich wurde hierfür eine Störung der zellulären Abwehr, als auch eine Verminderung der CD₄-Zellen gemacht². Durch Montagnier und Mitarbeiter wurde am Pasteur Institut ein bis dahin unbekanntes Retro-Virus gefunden. Diesem Virus wurde der Name Lymphadenopathie-assoziiertes Virus (LAV) gegeben. Nur zwei Jahre später konnte dann von einer Forschergruppe am National Institute of Health in Bethesda ein Virus und spezifische Antikörper gefunden werden, die sich auch im Serum von AIDS-Patienten nachweisen ließen. Es stellte sich bald heraus, dass es sich bei diesem Virus um ein Isolat des bereits bekannten LAV-Virus handelte. Daraufhin einigte man sich auf die Bezeichnung HI-Virus (Human Immunodeficiency Virus).

In der Folge kam es durch weitere, forcierte Erforschung des HI-Virus zur Entwicklung von Medikamenten, um diese neue Virusinfektion zu behandeln. Einen entscheidenden Faktor stellte dabei die Einführung von HAART (Highly Active Antiretroviral Therapie) dar. Diese führte sowohl zu einer Senkung der Viruslast, als auch zu einem Wiederanstieg der CD₄-Zellen, wodurch Morbidität und Mortalität der Patienten signifikant gesenkt werden konnten³. Die Überlebenszeiten konnten damit verlängert und die Lebensqualität von HIV-Patienten verbessert werden. Obwohl durch zahlreiche Aufklärungskampagnen in den vergangenen 20 Jahren die Zahl der Neuerkrankungen weiter zurückgegangen ist, steigt aufgrund der verbesserten Behandlungsmöglichkeiten und damit verbundenen, verlängerten Überlebenszeit der HIV-Patienten die Zahl der zu betreuenden Patienten stetig an. Allgemein kann jüngsten Schätzungen

¹ Vgl. Centers for Disease Control (1982); MMWR 30: 305-308.

² Masur et al. (1981); N Engl J Med 305: 1431-1438.

³ Palella FJ et al. (1998); N Engl J Med 338: 853-860.

zu Folge davon ausgegangen werden, dass zur Zeit 35-45 Millionen Menschen weltweit vom HI-Virus betroffen sind⁴. Afrika und Asien sind dabei zahlenmäßig am stärksten vertreten. In den westlichen Industrieländern sind ungefähr 1,5 Millionen Menschen mit dem HI-Virus infiziert. Es muss jedoch von einer noch höheren Dunkelziffer ausgegangen werden.

Doch gerade die Fortschritte in der Behandlung der HIV-Infektion machten es möglich, HIV-Patienten auch über längere Zeiträume hinweg zu beobachten und Langzeitnebenwirkungen der medikamentösen Therapie zu dokumentieren. Aufgrund der großen Zahl von Betroffenen ist es unverzichtbar sich mit den Langzeitnebenwirkungen der heute in der Behandlung von HIV und AIDS verwendeten Medikamente auseinander zu setzen und deren Pathomechanismen auf den Grund zu gehen.

⁴ UNAIDS (2006).

2 Grundlagen und Stand der Forschung anhand der aktuellen Literatur

2.1 HIV-Infektion und AIDS

Die HIV-Infektion und AIDS gehören heute zu den primären Gesundheitsproblemen weltweit. AIDS zählt zu den fünf häufigsten Todesursachen neben infektiösen Durchfallerkrankungen, Pneumonien, Tuberkulose und Malaria. Nach neuesten Schätzungen sind im Jahre 2006 weltweit circa 45 Millionen Menschen von der Immunschwächekrankheit betroffen und von einer noch höheren Dunkelziffer muss ausgegangen werden⁵. Es werden zwei Erregertypen unterschieden: HIV-1 ist dabei am weitesten verbreitet und wird in elf Subtypen unterteilt. HIV-2 tritt überwiegend in Westafrika auf und wird ebenfalls wieder in 6 Subtypen unterteilt. Nach den Richtlinien der 'Centers for Disease Control' wird die HIV-Erkrankung nach klinischen Gesichtspunkten in verschiedene Kategorien eingeteilt. Im fortgeschrittenen Stadium wird die Erkrankung als 'Acquired Immunodeficiency Syndrom' (AIDS) bezeichnet⁶. Im Jahre 1981 wurde dieses fortgeschrittene Stadium der Erkrankung zum ersten Mal als eigener Symptomenkomplex beschrieben⁷. In New York und Los Angeles kam es beispielsweise unter homosexuellen jungen Männern gehäuft zum Auftreten vom Kaposi Sarkomen, die bis dahin nur als eine Erkrankung des höheren Alters bekannte gewesen war. Ferner erkrankten diese jungen Männer auch vermehrt an Pneumocystis carinii Pneumonien, die bis dato nur bei Patienten beschrieben wurden, die an Leukämien erkrankt waren, oder sich einer immunsuppressiven Therapie unterzogen. Heute geht man davon aus, dass neben dem Immunsystem auch noch andere Organsysteme betroffen sind. Es werden dafür sowohl das Virus selbst, als auch sekundär auftretende, opportunistische Infektionen und neoplastische Prozesse verantwortlich gemacht^{8,9}. Mit Einführung der hochaktiven antiretroviralen Therapie (HAART) traten in den letzten Jahren vor allem arteriosklerotische Veränderungen koronarer und peripherer Gefäße in den Mittelpunkt des Interesses^{10,11,12}.

⁵ UNAIDS 2006.

⁶ Herold 2006.

⁷ Centers for Disease Control (1982); MMWR 30: 305-308..

⁸ Danesh (1997); Lancet 350: 430-436.

⁹ Melnick (1990); JAMA 263: 2204-2222.

¹⁰ Hsue (2004); Circulation 109: 1603-1608.

¹¹ Friis-Möller (2003); AIDS 17: 1179-1193.

¹² Neumann (2002); Kardiologie 91: 879-888.

2.2 Arteriosklerose/Atherosklerose

2.2.1 Definition und allgemeine, arteriosklerotische Risikofaktoren

Nach Definition der World Health Organisation (WHO) versteht man unter der Arteriosklerose die „variable Kombination von Intimaveränderungen (der Arterien), bestehend aus herdförmigen Ansammlungen von Lipiden, komplexen Kohlenhydraten, Blut und Blutbestandteilen, sowie Bindegewebe und Kalziumablagerungen, verbunden mit Veränderungen der Arterienmedia“¹³.

Der Begriff Atherosklerose kommt eigentlich aus dem englischen Sprachgebrauch, wird aber im deutschen Sprachraum synonym mit dem Begriff ‘Arteriosklerose’ verwendet.

Verschiedene Risikofaktoren werden für die Entstehung einer Arteriosklerose verantwortlich gemacht. Sie werden unterteilt in Risikofaktoren der Klasse I (hohe Korrelation) und Klasse II (geringere Korrelation). Ferner kann zwischen beeinflussbaren und unbeeinflussbaren Risikofaktoren unterschieden werden.

Tabelle 1: Arteriosklerotische Risikofaktoren

Beeinflussbare Risikofaktoren		Unbeeinflussbare Risikofaktoren
Klasse I	Klasse II	
Hyperlipidämie	Adipositas	Alter
Zigarettenkonsum	Bewegungsmangel	Geschlecht
Arterielle Hypertonie	Stress	Genetische Faktoren
Diabetes mellitus		
Hyperhomocysteinämie		

2.2.2 Anatomie der Gefäßwand

Von innen nach außen betrachtet, besteht die Gefäßwand aus drei verschiedenen Schichten. Die innerste Schicht wird als Intima, die darauffolgende Schicht als Media und die das Gefäß einbettende Schicht als Adventitia bezeichnet.

¹³ Böhling/Lepenies (2000); Urban und Fischer Verlag, Allgemeine und spezielle Pathologie: S.101-104.

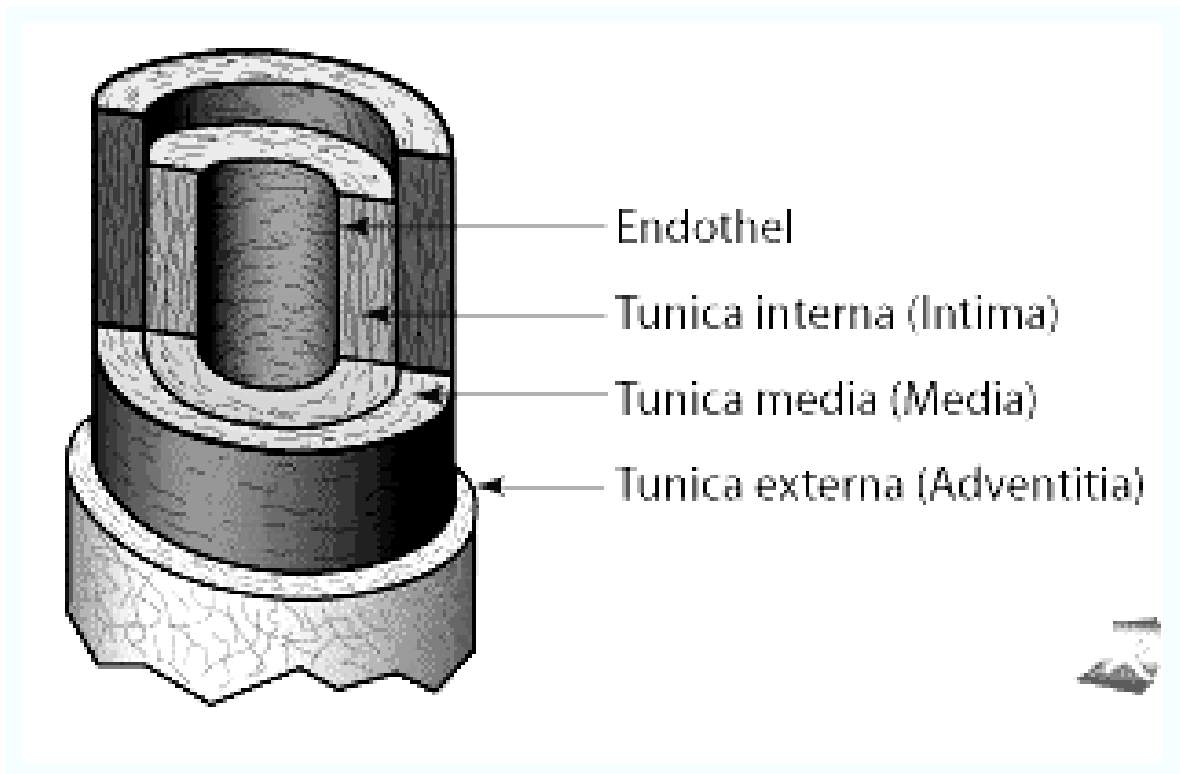


Abbildung 1: Schematische Darstellung einer Arterie

2.2.3 Pathophysiologie der Arteriosklerose

Nach Vorschädigung des Endothels der Intima durch von Thrombozyten ausgeschüttete Zytokine und durch andere schädigende Faktoren (arterieller Hypertonus, Diabetes mellitus) kommt es zur Einwanderung von Lipiden aus dem Blut in die Intima der Gefäßwand. Dort entstehen sogenannte Schaumzellen. Makrophagen und Monozyten versuchen nun diese Lipidansammlungen zu phagozytieren. Die phagozytierten Bestandteile werden nun an der Zelloberfläche den vorbeischwimmenden Thrombozyten präsentiert. Die dadurch aktivierten Thrombozyten schütten wiederum Entzündungsmediatoren wie Interferone und $\text{TNF-}\alpha$ aus. Diese leiten die Entstehung eines Entzündungsprozesses ein. Nach und nach kommt es im Rahmen dieses chronischen Entzündungsprozesses zur Einwanderung von Bindegewebszellen und weiteren Lipiden. Parallel proliferiert die Media der Gefäßwand, Cholesterinkristalle fallen aus und eine Kalzifizierung der Gefäßwand setzt ein. Ein irreversibler Plaque (Atherom) hat sich gebildet¹⁴.

¹⁴ Bühling/Lepenies (2000); Urban und Fischer Verlag, Allgemeine und spezielle Pathologie: S.101-104.

2.3 Hyperlipidämie/Hyperlipoproteinämie

2.3.1 Definiton

Als Hyperlipidämien werden Krankheiten bezeichnet, bei denen die Blutfette im Nüchternserum erhöht sind. Da Lipide grundsätzlich an Proteine (Apolipoproteine) gebunden sind, sind Hyperlipidämien immer auch Hyperlipoproteinämien.

Hyperlipidämien werden in primäre und sekundäre Formen eingeteilt. Die primären Hyperlipoproteinämien sind genetisch determinierte Störungen des Fettstoffwechsels. Sekundäre Hyperlipoproteinämien werden bei zahlreichen Organ-, Stoffwechsel- oder endokrinologischen Erkrankungen beobachtet.

2.3.2 Physiologie und Pathophysiologie der Hyperlipidämie

Die einzelnen Lipoproteine bestehen aus mehreren Apoproteinen und Lipidfraktionen (Triglyzeride, Cholesterin und Cholesterinester, Phospholipide). Die charakteristische Zusammensetzung ermöglicht dabei eine Auftrennung entsprechend der Dichte oder der Wanderungsgeschwindigkeit der Lipoproteine mittels Ultrazentrifuge. Es können dabei folgende Lipoproteine unterschieden werden:

1. Chylomikronen: Sie transportieren die exogenen, mit der Nahrung aufgenommenen Triglyzeride.
2. VLDL: Sie transportieren endogen in der Leber gebildete Triglyzeride.
3. LDL: Sie transportieren den Hauptteil der Cholesterins.
4. HDL: Sie wandern als α -Lipoproteine und transportieren ebenfalls Cholesterin.

Das Nahrungsfett wird zu Chylomikronen umgebaut und durch Lipoproteinlipasen rasch gespalten. Die freiwerdenden Fettsäuren werden im Fettgewebe gespeichert und oxidiert. Die verbliebenen triglyzeridarmen Lipoproteine werden an HDL angelagert oder als Remnants zur Leber transportiert. Das Cholesterin wird zum Teil in Gallensäuren umgewandelt und ebenso wie die Phospholipide über die Galle in den Dünndarm ausgeschieden. Über den enterohepatischen Kreislauf wird der größte Teil unter Bildung von Chylomikronen wieder aufgenommen. Die Leber bildet aus den überschüssigen Kalorien VLDL, das in den Zielorganen hydrolysiert wird. Das zurückbleibende IDL wird entweder zur Leber zurücktransportiert oder in LDL umgewandelt. Das cholesterinreiche LDL versorgt wiederum die peripheren Zellen mit dem Grundbaustein Cholesterin, das entweder in der Leber synthetisiert wird oder aus der Nahrung stammt. Die Aufnahme in die Zelle wird durch Rezeptoren gesteuert. Bei

einem Defekt der Rezeptoren wird Cholesterin auf einem anderen Weg abgebaut, z.B. durch Makrophagen. Makrophagen entarten in der Gefäßwand zu Schaumzellen. Damit kommt dem LDL eine Schlüsselrolle in der Atherogenese zu. Im Gegensatz dazu besitzt das HDL eine antiatherogene Wirkung, da es Cholesterin in die Zelle aufnehmen und an die Leber abgeben kann¹⁵.

2.3.3 Normgrenzen und Zielwerte

Als obere Normgrenze werden für das Cholesterin 200 mg/dl und für die Triglyzeride ebenfalls 200 mg/dl angenommen. Diesen Normalwerten stehen heute sog. empfohlene oder wünschenswerte Lipidwerte gegenüber. Sie sind aus epidemiologischen Untersuchungen abgeleitet und orientieren sich nach dem Arterioskleroserisiko, wobei als lipidunabhängige Risikofaktoren familiäre Belastung, Zigarettenrauchen, Hypertonie und Diabetes mellitus zusätzlich berücksichtigt werden. Diese Werte sind in der nächsten Tabelle aufgelistet und gelten für Erwachsene.

Tabelle 2: Zielwerte für Plasmacholesterin und LDL-Cholesterin

		Zielwerte	
		Cholesterin [mg/dl]	LDL-Cholesterin [mg/dl]
Arterioskleroserisiko			
Primär- Prävention	Gering - Gesamtcholesterin 200-300 mg/dl und keine weiteren Risikofaktoren	195-230	≤ 150
	Mäßig - Gesamtcholesterin 200-300 mg/dl und - ein weiterer Risikofaktor oder - HDL < 35 mg/dl	195	≤ 130
Sekundär- Prävention	Hoch - manifeste KHK oder pAVK oder - familiäre Hypercholesterinämie oder - Gesamtcholesterin > 300 mg/dl oder - Gesamtcholesterin 200-300 mg/dl und zwei weitere Risikofaktoren	175-195	≤ 100

¹⁵ Bob/Bob (2001); Thieme Verlag, Duale Reihe Innere Medizin: S. 961-963.

2.4 Das Virus

Beim HI-Virus handelt es sich um ein RNA-Virus (Ribonukleinsäure-Virus). Dieses Virus befällt bevorzugt Zellen, die ein CD₄-Oberflächenmolekül tragen. Dieses Molekül befindet sich vor allem auf T-Helferzellen, Makrophagen und Monozyten. Über eine rezeptorvermittelte Endozytose wird der Virus in diese Zellen eingeschleust. Nachdem die Virusmembran und die Kernmembran durch Proteolyse aufgelöst sind, werden die RNA und die reverse Transkriptase des Virus in der Wirtszelle freigesetzt. Durch die reverse Transkriptase wird ein zur Virus-RNA komplementärer DNS-Strang (Desoxyribonukleinsäure-Strang) geschrieben. Anschließend kommt es dann nach der Verdoppelung des DNS-Strangs zu dessen Einbau in die DNS und damit das Genom der Wirtszelle durch das Virusenzym Integrase. Mit der Aktivierung der Wirtszelle setzt jetzt die Virusreplikation durch Transkription und Proteinsynthese ein. Anschließend wird das Virusgenom in Form der Messenger-RNA (m-RNA) zusammen mit anderen viralen Proteinen an der Zelloberfläche zum vollständigen Virus zusammengesetzt. Die Freigabe des Virus erfolgt anschließend über Knospung (Budding). Teilt sich nun eine solche infizierte Zelle so wird die Virus-DNS auch auf die Tochterzellen übertragen^{16, 17, 18, 19}.

2.4.1 Folgen des viralen Befalls

2.4.1.1 Für das Gefäßsystem

Seit dem Bekanntwerden der HIV-Epidemie wurden HIV-infizierte Patienten untersucht, um den Einfluss des Virus auf die Endothelfunktion der Gefäße zu untersuchen²⁰. Man fand dabei heraus, dass das HI-Virus beispielsweise in der Lage ist die Gefäßwand von Koronararterien zu durchdringen und dies intrazellulär zu einer Entzündungsreaktion führt²¹. Die Entstehung endothelialer Dysfunktionen in der Gefäßwand begünstigt die Entstehung von lokalen Entzündungsreaktionen und ist damit ein Wegbereiter für die Entwicklung einer Arteriosklerose. Auf dem Boden einer HIV-Infektion wurden derartige Veränderungen schon mehrmals beschrieben. Verschiedene Forschungsgruppen um Chi²² und Barbaro²³ versuchten anhand unterschiedlicher Pathomechanismen diese Phänomene zu erklären. Sie beschrieben

¹⁶ Dalgeish et al. (1984); Nature 312: 763-767.

¹⁷ Klatzmann et al. (1984); Nature 312: 767-768.

¹⁸ Haseltine (1991); FA-SEB J 5: 2349-2360.

¹⁹ Sattentau/Weiss (1988); Cell 52: 631-633.

²⁰ Teitel et al. (1989); J Infect Dis 160 : 551-552.

²¹ Gujuluva et al. (2001); Mol Med 7 : 169-176.

²² Chi et al. (2000); Endothelium 7: 223-242.

²³ Barbaro et al. (2001); Lancet Infect Dis 1: 115-124.

im Rahmen ihrer Untersuchungen im Blutstrom zirkulierende Adhäsionsmoleküle und Proteine, die prothrombotische Wirkung besitzen und im Rahmen einer HIV-Infektion gehäuft auftreten. Dabei vermuteten sie, dass diese Proteine durch das direkte Eindringen des HIV-Virus mittels eines CD₄-Rezeptors oder eines Galaktosyl-Ceramid-Rezeptors aus der Gefäßwand losgelöst werden. Als weiterer möglicher Mechanismus wird eine direkte Aktivierung des Gefäßendothels durch die HIV-assoziierten Proteine gp 120 und tat diskutiert²⁴.

Eine Forschungsgruppe um Graham-Clark geht von einer indirekten Beteiligung des HI-Virus an Gefäßwandveränderungen aus:

Bei den durch den HI-Virus befallenen Zellen handelt es sich bevorzugt um Zellen der Immunabwehr (T-Helferzellen, Makrophagen, Monozyten). Diese werden in ihrer Abwehrfunktion geschädigt und funktionsuntüchtig gemacht. Nach und nach führt dies zu einer Verminderung der absoluten CD₄-Zellzahl und die Immunkompetenz des Organismus verschlechtert sich. Ein Anstieg von opportunistischen Infektionen ist die Folge. Diese opportunistischen Infektionen sollen in einem engen Zusammenhang mit entzündlichen Veränderungen im Bereich der Gefäße stehen und auch Auswirkungen auf andere Organsysteme besitzen. Sie machen Infektionen mit Erregern, wie z.B. dem Cytomegalievirus (CMV), für diese Veränderungen verantwortlich und stellen die Hypothese auf, dass diese Infektionen einen zusätzlichen Katalysator für das schnelle Fortschreiten einer Arteriosklerose darstellen. Ein weiteres Virus, das für das Fortschreiten einer Arteriosklerose verantwortlich gemacht wird, ist das Human Herpesvirus 8 (HHV 8). Dieses Virus wurde bisher vor allem für die Entstehung eines Kaposi Sarkoms verantwortlich gemacht. Die Forscher gehen jedoch auch davon aus, dass dieses Virus das Wachstum eines Atheroms auf dem Boden einer Hyperlipidämie noch zusätzlich beschleunigt. Eine Möglichkeit für die Entstehung von Endothelschädigungen stellt das direkte Eindringen des Virus in die Endothelzelle mit Hilfe von CD₄-Zellantigenen dar. Eine weitere Möglichkeit könnte die toxische Wirkung von Proteinen (gp120 = ‚envelope glycoprotein‘, tat = Aktivator der Virusreplikation) sein, die das Virus selbst produziert²⁵. Trotz all dieser Vermutungen sind die klinischen Konsequenzen bislang noch nicht klar definiert.

Wiederum andere Autoren, wie Behrens und De Gaetano-Donati gehen davon aus, dass für die Erhöhung der Blutfettwerte und die dadurch entstehenden endothelialen Gefäßwandveränderungen eine Kombination aus dem HI-Virus selbst, aus opportunistischen Erkrankungen und auch die toxischen Nebenwirkungen der hochaktiven, antiretroviralen Therapie verantwortlich sind^{26, 27}. Insgesamt muss man

²⁴ Chi et al. (2000); Endothelium 7: 223-242.

²⁵ Grahame-Clark (2001); AIDS 15: 1902-1905.

²⁶ Behrens et al. (1999); AIDS 13: F63-F70.

jedoch feststellen, dass es bis heute schwierig ist, die komplexen Pathomechanismen richtig zu verstehen, weshalb sie auch recht kontrovers diskutiert werden ²⁸.

2.4.1.2 Für das Herz

Neben dem Immunsystems sind auch noch weitere Organsysteme durch das HI-Virus betroffen. Zu ihnen gehören unter anderem auch das Herz.

HIV-assoziierte, kardiale Manifestationen können demnach fast alle Teile des Herzens betreffen, einschließlich dem Perikard, Myokard, Endokard und den Koronargefäßen ²⁹.

Über die pathophysiologischen Mechanismen, die zur Ausprägung von kardialen Manifestationen führen, ist bislang jedoch nur wenig bekannt. Es wird aber vermutet, dass mehrere Faktoren dafür verantwortlich gemacht werden müssen:

Neben der toxischen Wirkung des Virus selbst, wird auch eine Toxizität der zur Behandlung verabreichten Medikamente vermutet. Zusätzlich wirkt sich auch ein Anstieg kardiovaskulärer Risikofaktoren ungünstig aus. Unter der Einnahme von HIV-Medikamenten wurde ein Anstieg dieser Risikofaktoren, wie z.B. eine Hyperlipidämie und eine verminderte Glucosetoleranz festgestellt ³⁰. In einer groß angelegten Studie konnte dieser Verdacht bestätigt werden. Nach der Einnahme antiretroviraler Medikamente kam es dabei zu einem Anstieg des koronaren Herzrisikos ³¹. In einer neueren Studie dieser Forschungsgruppe wurde sogar die Behauptung aufgestellt, dass es innerhalb der ersten vier bis sechs Jahre nach Beginn einer antiretroviralen Therapie zu einem Anstieg des relativen Risikos kommt. Das Risiko einen Herzinfarkt zu erleiden, steigt demnach um 26% pro Jahr im Vergleich zur Normalbevölkerung ³². Ferner werden auch sekundäre Auswirkungen einer HIV-Infektion als Ursache für die Verschlechterung der kardialen Situation der Patienten angenommen^{33, 34}. Zu den sekundären Auswirkungen zählen neben den opportunistischen Erkrankungen bei einer bestehenden Immunschwäche auch die schon oben erwähnten toxischen Nebenwirkungen der hochaktiven antiretroviralen Kombinationstherapie. Die Angaben über kardiale Beteiligungen bei HIV-positiven Patienten variieren je nach Größe der untersuchten Populationen. Insgesamt kann demnach jedoch von einer HIV-assoziierten kardialen Manifestation bei 5-15% der HIV-infizierten Patienten ausgegangen werden ³⁵. Die pathophysiologischen Mechanismen sind bisher jedoch

²⁷ Behrens G et al. (1998); Lancet 351: 1958.

²⁸ De Gaetano-Donati (2004); Lancet Infect Dis 4: 213-222.

²⁹ Fisher/Lipschultz (2001), S. 2211-2221.

³⁰ Depairon et al. (2001); AIDS 15: 329-334.

³¹ Friis-Möller (2003); AIDS 17 : 1179-1193.

³² DAD-Study group (2003); N Engl J Med 349: 1993-2003.

³³ Hastillo (1991); Curr Probl Cardiol 16 : 377-442.

³⁴ Penzak/Chuck (2000); Scand J Infect 32: 111-123.

³⁵ Fisher/Lipschulz (2001); WB Saunders, Philadelphia p.2211-2221.

nur in Ansätzen untersucht worden und es bedarf weiterer Forschungen in diese Richtung ³⁶.

2.4.2 HI-Virus-spezifische, arteriosklerotische Risikofaktoren

Neben dem Immunsystem sind auch noch andere Organsysteme betroffen. Die kardiovaskulären Manifestationsformen im Rahmen einer HIV-Infektion können sowohl auf Einflüsse des Virus selbst als auch auf opportunistische Infektionen zurückgeführt werden. Dazu kommt noch ein erhöhtes kardiovaskuläres Risikoprofil HIV-positiver Patienten. Zu den arteriosklerotischen Risikofaktoren, die speziell auf eine HIV-Infektion zurückzuführen sind, zählen unter anderem ein fortgeschrittenes HIV-Stadium und AIDS-definierende Erkrankung, wie z.B. eine Pneumocystis carinii Pneumonie (PCP). Dabei spielen eine erniedrigt CD₄-Zellzahl und eine erhöhte Viruslast als prognostische Faktoren eine entscheidende Rolle. Der Abfall der CD₄-Zellzahl führt bekanntermaßen zu einer Beeinträchtigung der Immunabwehr. Ein Anstieg von Infektionen ist die Folge. Auch Bozette führt in seiner Studie das vermehrte Auftreten von Infektionen, wie z.B. einer PCP, durch die beeinträchtigte Immunkompetenz des Organismus als eine Ursache für die Entstehung einer Arteriosklerose im Rahmen einer HIV-Infektion an³⁷. Einen entscheidenden Faktor für das Auftreten opportunistischer Erkrankungen und Ursache eines Anstiegs von Infektionen stellt dabei das Abfallen der CD₄-Zellzahl unter 500 Zellen/mm³ dar³⁸.

2.5 Behandlungsansätze einer HIV-Infektion

Seit 1987 Zidovudine als erstes antiretrovirales Medikament zugelassen wurde, kam es durch das intensive Vorantreiben der Forschung zur Entwicklung vieler weiterer HIV-Medikamente. Im Jahre 1996 etablierte sich als neue Medikamentengruppe die Proteaseinhibitoren. Im Oktober 2003 umfasste das Spektrum dann bereits 20 verschiedene Medikamente. Der heute zur Verfügung stehende Medikamentenpool wird in vier verschiedene Substanzklassen unterteilt:

Tabelle 3: Substanzklassen antiretroviraler Medikamente

Substanzklasse	Wirkungsmechanismus
Nukleosid-Reverse-Transkriptase Inhibitoren	Sie fungieren als Nukleosidanaloga und stören die Funktion der DNS-Polymerase der Reversen

³⁶ Sklar et al. (2003) ; N Engl J Med 349 : 2065-2067.

³⁷ Bozette et al. (2003); N Engl J Med 348(8) : 702-710.

³⁸ Herold 2006.

(NRTIs)	Transkriptase des Virus.
Non-Nukleosid-Reverse-Transkriptase Inhibitoren (NNRTIs):	Sie behindern die Enzymfunktion der reversen Transkriptase durch allosterische Hemmung und verhindern somit die Anbindung von Nukleosiden.
Proteaseinhibitoren (PIs):	Durch Blockierung der Enzymfunktion verhindern sie die Umwandlung von noch unreifen Proteinen in reife Proteine. Dadurch entstehen unreife, defekte Viruspartikel.
Fusionsinhibitoren	Sie behindern die Verschmelzung von HI-Virus und Wirtszelle.

Ein relativ neues und daher noch recht unbekanntes Medikament zur Behandlung einer HIV-Infektion ist Enfuvitide, ein Fusionsinhibitor.

Tabelle 4: HAART-Medikamente

<u>NRTIs:</u> Zidovudine	<u>NNRTIs:</u> Nevirapine	<u>PIs:</u> Indinavir
Tenofovir	Delaviridine	Ritonavir
Didanosin	Efavirenz	Saquinavir
Stavudine		Amprenavir
Abacavir		Lopinavir+Ritonavir
Lamivudin		Nelfinavir

NRTIs = Nukleosid Reverse Transkriptase Inhibitoren
 NNRTIs = Non- Nukleosid Reverse Transkriptase Inhibitoren
 PIs = Proteaseinhibitoren

Gemäß den Richtlinien für die Anwendung antiretroviraler Medikamente des Department of Health and Human Services (DHHS) in den USA vom April 2005 gibt es drei verschiedene Medikamentenkombinationen, die zur Therapie einer HIV-Infektion angewendet werden. Sie orientieren sich in ihrer Ausrichtung nach den oben erwähnten Medikamentenklassen. Allgemein sind diese Behandlungsregime unter dem Namen HAART bekannt. Dabei kommen folgende Medikamentenkombinationen zur Anwendung:

1. NNRTIs als Basis (1 NNRTI + 2 NRTIs)
2. PIs als Basis (1-2 PIs + 2 NRTIs)
3. Dreifachkombination aus NRTIs als Basis

2.6 Nebenwirkungen der antiretroviralen Behandlung

Nach der Einführung von HAART häuften sich Berichte über ein vermehrtes Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse bei Patienten, die sich einer HIV-Therapie unterzogen^{39,40}. Es lag deshalb der Verdacht nahe, dass es möglicherweise ein Zusammenhang zwischen der Einnahme antiretroviraler Medikamente und dem Auftreten kardialer Ereignisse besteht. Daraufhin wurde die Vermutung aufgestellt, dass HAART möglicherweise eine Reihe metabolischer Veränderungen und Stoffwechselstörungen verursacht. Ein Großteil dieser Störungen wurde unter dem Namen „Lipodystrophiesyndrom“ zusammengefasst. Leider liegt zum jetzigen Zeitpunkt noch keine einheitliche, wissenschaftliche Definition für das Lipodystrophie-Syndrom vor⁴¹. Im folgenden Abschnitt werden die metabolischen Veränderungen, die unter diesem Syndrom zusammengefasst werden, näher beschrieben.

2.6.1 Lipodystrophiesyndrom

Das sogenannte Lipodystrophiesyndrom⁴² umfasst eine Vielzahl von metabolischen Störungen:

2.6.1.1 Dyslipoproteinämie

Eine Facette von metabolischen Veränderungen im Rahmen des HAART-induzierten Lipodystrophiesyndroms ist die Störung der Blutfettwerte.

Unter der Behandlung HIV-positiver Patienten mit antiretroviralen Medikamenten konnte sowohl eine Erhöhung der Triglyzeridkonzentration und des LDL-Cholesterins beobachtet werden, als auch ein Abfall der HDL-Serumkonzentration. Anfangs ging man davon aus, dass allein die Einnahme von Proteaseinhibitoren für die Entstehung einer Dyslipoproteinämie verantwortlich war. Später stellte man jedoch fest, dass auch durch die Einnahme von Nicht-Nukleosid-Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTIs) einen relativer Anstieg des Gesamtcholesterin und des LDL- und VLDL-Cholesterin festgestellt werden konnte. Dieser Anstieg ergab sich jedoch lediglich aus dem Abfall des protektiv wirkenden HDL-Cholesterins im Verhältnis zum Gesamtcholesterin. Durch den Anstieg des triglyzeridhaltigen VLDL entwickelte sich bei den Patienten eine

³⁹ Jütte et al. (1999) ; AIDS 13(13) : 1796.

⁴⁰ Gallet et al. (1998) ; Lancet 351 : 1959.

⁴¹ Peregrin (2001); Research 101 (10): 1180.

⁴² Saves et al. (2002) ; Clin Inf Dis 34: 1396-1405.

Typ V Hyperlipidämie^{43,44,45}. Schon 1998 versuchten Carr und seine Mitarbeiter eine molekulare Ursache für die Entstehung der Hypertriglyzeridämie unter Einnahme von Proteaseinhibitoren zu finden. Sie fanden in ihrer Untersuchung heraus, dass sowohl die Proteaseinhibitoren als auch zwei am Lipidstoffwechsel beteiligte Proteine (CRAP-1 = zytoplasmatisches, Retinonsäure-bindendes Protein1, LRP = Lipoproteinrezeptor-abhängiges Protein) am selben katalytischen Rezeptor angreifen. Dies soll zu einer Hemmung der Synthese von cis-9-Retinonsäure und Peroxisomen führen und somit eine langsamere Differenzierung zu reifen Adipozyten zur Folge haben. Die Speicherung von Triglyzeriden ist damit eingeschränkt und zieht einen Anstieg von Triglyzeriden im Plasma nach sich⁴⁶. In den folgenden Jahren stellten Purnell⁴⁷ und Carpentier⁴⁸ in zwei von einander unabhängigen Studien fest, dass schon bald nach dem Beginn der Einnahme von Proteaseinhibitoren ein Anstieg der Triglyzeridkonzentration zu verzeichnen war. Allerdings fanden sie heraus, dass der Serumspiegel nicht konstant weiter steigt, sondern sich nach und nach auf einem konstanten Niveau einpendelt. Dabei konnte vor allem ein Anstieg des triglyzeridreichen VLDL beobachtet werden.

Einen weiteren, ganz neuen Pathomechanismus für die Erhöhung der Serumlipide diskutieren Constans und Grunfeld. Sie machen das gehäufte Auftreten opportunistischer Erkrankungen aufgrund der schlechten Immunabwehr der Patienten für den Anstieg der Serumlipide verantwortlich und beobachteten vor allem einen Anstieg der Triglyzeride im Serum^{49, 50}.

Insgesamt kann man also festhalten, dass die Störungen im Lipidstoffwechsel sowohl in Form einer alleinigen Hypercholesterinämie, als auch in Form eines gleichzeitigen Anstiegs des Serumcholesterins und der Triglyzeride auftreten.

2.6.1.2 Glucosestoffwechselstörungen: Insulinresistenz und Diabetes mellitus

Definitionen:

Insulinresistenz: Sie tritt auf, wenn höhere Insulinkonzentrationen benötigt werden, um die normalen physiologischen Effekte des Insulins (Inhibierung der Glukoneogenese, Steigerung der Glucoseaufnahme in Muskel- und Fettzellen) aufrecht zu erhalten. Das endokrine Pankreas versucht dann durch gesteigerte

⁴³ Behrens et al. (2003); AIDS 17: 149-154.

⁴⁴ Schmidt et al. (1999) ; Antivir Ther 4: 163-170.

⁴⁵ Purnell et al. (2000); AIDS 14: 51-57.

⁴⁶ Carr et al. (1998) ; Lancet 351: 1881-1883.

⁴⁷ Purnell et al. (2000); AIDS 14: 51-57.

⁴⁸ Carpentier (2005); Atherosclerosis 178: 165-172.

⁴⁹ Constans et al. (1994); Europ J Clin Invest 24: 416-420.

⁵⁰ Grunfeld et al (1992); J Clin Endocrinol Metab 74: 1045-1052.

Freisetzung schnellwirksamen Insulins die Insulinresistenz zu kompensieren, um auch weiterhin einen konstanten Blutzuckerspiegel zu garantieren. Der dadurch konstant erhöhte Level an schnellwirksamem Insulin kann als Marker für eine Insulinresistenz herangezogen werden.

Diabetes mellitus: Als Diabetes mellitus bezeichnet man einen konstant erhöhten Nüchternblutzuckerspiegel von $>126\text{mg/dl}$, oder aber, wenn der Blutzuckerspiegel auch 2 Stunden nach Nahrungsaufnahme noch $>200\text{mg/dl}$ beträgt. Diese Überprüfung des Blutzuckerspiegels wird mehrmals täglich durchgeführt. Im Erwachsenenalter ist für den Diabetes mellitus oft eine Pankreas-Insuffizienz ursächlich⁵¹.

Bevor es zur Einführung antiretroviraler Medikamente kam, war das Auftreten von Diabetes mellitus unter HIV-Patienten relativ selten. Vielmehr trat ein Diabetes mellitus als Medikamenten Nebenwirkung (Pentamidin, Megasterol Azetat) oder als Folge anderer prädisponierender Faktoren auf (familiäre Disposition, Adipositas per magna). Nach der Einführung antiretroviraler Medikamente konnten diese metabolischen Störungen (Diabetes mellitus, Insulinresistenz) jedoch vermehrt bei sich in Therapie befindenden HIV-Patienten festgestellt werden.

Die Behandlung mit Proteaseinhibitoren führte dabei zu einem Anstieg von Diabetes mellitus, einer Hyperinsulinämie und einem gestörten oralen Glukosetoleranz bei ca. 40% der Patienten mit einem PI-beinhaltenen Regime^{52,53}. Auch Fantoni und seine Mitarbeiter berichteten von einer Insulinresistenz, die im Rahmen eines PI-induzierten Lipodystrophiesyndroms auftrat⁵⁴. Behrens macht in seiner Studie außerdem die Beobachtung, dass bei HIV-Patienten, die unter einer Hyperlipidämie oder einer Lipodystrophie litten, die Unterdrückung der Freisetzung freier Fettsäuren durch Insulin eingeschränkt war. Dies könnte zu einer weiteren Verschlechterung der Insulinresistenz führen, die nicht unbedingt auf die toxische Wirkung der Medikamente alleine zurückzuführen ist.

Wie auch schon unter 2.2.1 erwähnt, stellen Insulinresistenz und Diabetes mellitus auch bei HIV- und therapie-naiven Patienten kardiovaskuläre Risikofaktoren dar. Deshalb muss davon ausgegangen werden, dass die Existenz solcher Stoffwechselstörungen auch bei Patienten unter HAART die Entstehung einer Arteriosklerose begünstigt.

⁵¹ AACTG Metabolic Guidelines.

⁵² Behrens et al. (1999); AIDS 13 : F63-F70.

⁵³ Walli et al. (1998); AIDS 12: F176-F173.

⁵⁴ Fantoni M. et al. (2002); Ital Heart J 3: 294-299.

2.6.1.3 Hyperhomocysteinämie

Einen weiteren arteriosklerotischen Risikofaktor stellt die von Boers und Mitarbeiter beschriebene Hyperhomocysteinämie dar. Sie gilt als unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten eines Myokardinfarkts oder Apoplexes⁵⁵. Als Pathomechanismus wird ein wachstumsverstärkender Effekt des Homocysteins auf die glatten Muskelzellen vermutet⁵⁶. In einer weiteren Studie stellte Bernasconi ebenfalls fest, dass sich bei HIV-Patienten eine signifikant höhere Serumkonzentration von Homocystein findet, als bei gesunden Probanden⁵⁷. Es zeigten sich allerdings geschlechtsspezifische Unterschiede: Bei männlichen HIV-Patienten unter HAART waren die Werte fast immer erhöht, während bei Frauen nur tendenziell höhere Werte vorlagen. In der aktuelleren Literatur tauchen jedoch auch Studien auf, die ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko bei Vorliegen einer Hyperhomocysteinämie nicht bestätigen konnten^{58,59}.

2.6.2 Lipoakkumulation und Lipoatrophie

Durch die Fortschritte in der Behandlung von HIV-Patienten erlaubte die verlängerte Lebenserwartung der Patienten eine genauere Erfassung von körperlichen Veränderungen der Patienten, die im Zusammenhang mit der Einnahme antiretroviraler Medikamente beobachtet wurden. In verschiedenen Studien wurden Fettverteilungsstörungen im Zusammenhang mit einer bestehenden HIV-Infektion und der Einnahme antiretroviraler Medikamente beschrieben^{60, 61, 62}.

Unter diesen Fettverteilungsstörungen versteht man eine Verschiebung der Polsterfette in Körperregionen, die normalerweise keine oder nur in geringem Maße Polsterfette besitzen. Im Rahmen dieser Umverteilung tritt nicht nur ein Fettverlust (Lipoatrophie), sondern auch eine Fettakkumulation (Lipoakkumulation) auf.

Lipoakkumulation:

In der Literatur wurden verschiedene Formen von Lipoakkumulation beschrieben. Es kann zu einer vermehrten Ansammlung von Fett im Bereich des Abdomen oder auch im Bereich des Nacken auf Höhe des siebten Halswirbels kommen. Letztere wird als sogenannter „Buffalo Hump“ bezeichnet. Obwohl die Pathomechanismen bis heute noch nicht bekannt sind, hält man es jedoch für wahrscheinlich, dass hormonelle und

⁵⁵ Boers et al. (1985) ; N Engl J Med 313 : 709-715.

⁵⁶ Tsai et al. (1994) ; Proc Natl Acad Sci USA 91: 6369-6373.

⁵⁷ Bernasconi et al. (2001) ; AIDS 15: 1081-1082.

⁵⁸ Evans et al. (1997) ; Atheroscler Thromb Vasc Biol 17 : 1947-1953.

⁵⁹ Alfthan et al. (1994) ; Atheroscler 106 : 9-19.

⁶⁰ Lo et al. (1998) ;Lancet 351: 867-870.

⁶¹ Saint-Marc (2000); AIDS 14: 37-49.

⁶² Hadigan et al. (1999); J Clin Endocrinol Metab 84: 1932-1937.

metabolische Veränderungen im Rahmen einer HIV-Infektion und die antiretrovirale Behandlung der Patienten dafür verantwortlich gemacht werden können⁶³. Diese oben erwähnten Veränderungen konnten jedoch sowohl unter Einnahme PI-naiver Regime, sogenannter „Crixxy-Belly“, als auch PI-beinhaltenender Regime beobachtet werden. Der Terminus „Crixxy-Belly“ entstand, weil unter der Einnahme des antiretroviralen Medikaments Crixivan dieses Symptom zum ersten Mal auftrat. Heute ist der Begriff aber weitgehend aus der Literatur verschwunden. In Untersuchungen HIV-negativer Patienten mit erhöhter intraabdominaler Fettansammlung konnte nachgewiesen werden, dass diese mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko, Diabetes mellitus und Gallensteinen verbunden sind⁶⁴. Man geht daher davon aus, dass das Risiko kardialer Ereignisse und Stoffwechselerkrankungen auch für HIV-Patienten mit intraabdominaler Fettansammlung erhöht ist⁶⁵.

Lipoatrophie:

Die Fettatrophie macht sich vor allem durch den Schwund von subkutanem Gewebe im Bereich der Arme, Beine und im Gesicht bemerkbar. Teilweise tritt sie auch in Kombination mit einer vermehrten Ansammlung von Fett im viszeralen Bereich auf. Im Gesicht kommt es besonders im Wangenbereich zu einem Verlust der Polsterfette. Im Bereich der Arme und Beine handelt es sich allerdings häufig um eine Kombination aus Fettabbau und Muskelschwund. Es wäre jedoch falsch die Fettatrophie mit dem Begriff „Wasting“ gleichzusetzen. Zwar kommt es auch hier zu einem Verlust von Polsterfetten, dieser tritt jedoch gehäuft im AIDS-Stadium oder bei HAART-naiven Patienten auf, wohingegen die Fettatrophie vielmehr in Zusammenhang mit der Einnahme antiretroviraler Medikamente gesehen werden muss.

PIs (Proteaseinhibitoren) und auch NRTIs (Nukleosid-Reverse-Transkriptase-Inhibitoren) spielen wahrscheinlich in der Pathogenese einer Lipoatrophie eine entscheidende Rolle. Verglichen mit anderen NRTIs soll es besonders häufig unter der Einnahme von Stavudine zur Entwicklung einer Fettatrophie gekommen sein^{66,67}.

2.7 Schlussfolgerung

Bei den in den letzten Abschnitten beschriebenen, metabolischen Störungen handelt es sich um bekannte Risikofaktoren, die die Entstehung einer Arteriosklerose

⁶³ Lo JC (1998) ; Lancet 351: 867-870.

⁶⁴ AACTG Metabolic Guidelines.

⁶⁵ Carr et al. (1998) ; Lancet 351: 1881-1883.

⁶⁶ Simon et al. (2005) ; J Acquir Immune Defic Syndr 40 (5) : 565-572.

⁶⁷ Sanjay et al. (2005) ; J Acquir Immune Defic Syndr 39 (2) : 199-202.

begünstigen (vgl. 2.1). Dadurch erhöht sich das kardiovaskuläre Risiko für den betroffenen Patienten und es kommt zur vorzeitigen Entwicklung einer Arteriosklerose.

2.8 Zielsetzungen der Arbeit

Bis heute ist die Heilung einer HIV-Infektion noch immer nicht möglich⁶⁸. Durch die verbesserten Therapiemöglichkeiten einer HIV-Infektion konnte die Lebenserwartung erkrankter Patienten entscheidend gesteigert werden. Aufgrund der verlängerten Überlebenszeiten HIV-positiver Patienten wird es in den nächsten Jahren immer wichtiger werden, sich verstärkt mit den Nebenwirkungen der lebensverlängernden HAART auseinander zu setzen. Die Evaluation und das Management von kardiovaskulären Risikofaktoren spielen daher eine immer zentralere Rolle in der Behandlung HIV-positiver Patienten. Bestehende Behandlungsschemata müssen eventuell überdacht, modifiziert und erweitert werden. Das Langzeitmanagement der betroffenen Patienten könnte dadurch nachhaltig beeinflusst werden. Sowohl der behandelnde Arzt, als auch der Patient sind auf unterschiedlichste Art und Weise gefordert: Der behandelnde Arzt wird vor die Herausforderung gestellt bestehende Medikamentenregime zu optimieren und an die Erfordernisse des Patienten anzupassen, um die kardiovaskulären Risiken der antiretroviralen Therapie zu minimieren. Aber auch der Patient wird immer mehr dazu angehalten sein, den durch die Einnahme von HAART erzielten Therapieerfolg im Sinne einer verlängerten Lebensdauer noch zusätzlich zu unterstützen. Durch körperliches Training oder auch einen diätetischen Behandlungsplan können kardiovaskuläre Risikofaktoren zusätzlich minimiert werden. Die Reduzierung klassischer Risikofaktoren der Arteriosklerose wird zukünftige Behandlungsstrategien HIV-positiver positiver Patienten beeinflussen. Welchen Stellenwert die Arteriosklerose in der Behandlung HIV-positiver Patienten einnehmen wird, hängt dabei nicht zuletzt von epidemiologischen Studien ab, die diese Thematik untersuchen.

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich daher mit der Frage, ob es bei HIV-infizierten Patienten unter der Einnahme von HAART zu einem vermehrten bzw. vorzeitigen Auftreten arteriosklerotischer Wandveränderungen der Gefäße kommt. Durch das schnelle Voranschreiten einer bereits bestehenden Arteriosklerose einerseits, aber auch durch die Neuentstehung einer Arteriosklerose andererseits würde sich das kardiovaskuläre Risiko des betroffenen Patienten erhöhen. Die Chance dieser Arbeit

⁶⁸ Palella et al. (1998) ; N Engl J Med 338: 853-860.

besteht in der Hinterfragung der momentan gängigen Behandlungsregime und der Abwägung zukünftiger Behandlungsstrategien.

3 Patienten und Methoden

3.1 Definition des Patientenkollektivs und Rekrutierung der Patienten

Bei den zur Studie herangezogenen Patienten handelt es sich ausschließlich um männliche HIV-Patienten, die sich in der Infektionsambulanz der Poliklinik Innenstadt der Ludwig-Maximilians-Universität München in Behandlung befinden. Zum Zeitpunkt des Entstehens dieser Arbeit befanden sich 693 Männer in Dauerbetreuung durch Mitarbeiter der Infektionsambulanz. Davon unterzogen sich 554 Patienten einer antiretroviralen Therapie. Die Untersuchungen der Studie wurden im Rahmen von regelmäßig stattfindenden Routineuntersuchungen durchgeführt, zu denen sich die Patienten in halbjährlichen Abständen einfinden.

Für die Aufnahme in die Studie mussten die Patienten verschiedene Auswahlkriterien erfüllen:

1. Auswahlkriterium:

Um in das Patientenkollektiv aufgenommen zu werden, war eine seit mindestens drei Jahren bestehende HIV-Infektion Voraussetzung. Die HIV-Infektion der Patienten wurde durch eine positive HIV-Antikörperserologie mittels Elisa oder Westernblot nachgewiesen.

2. Auswahlkriterium:

Aufgrund der geschlechtsspezifischen Unterschiede bezüglich des kardiovaskulären Risikoprofils wurden ausschließlich Männer in die Studie aufgenommen.

3. Auswahlkriterium:

Alle Patienten unterzogen sich schon seit mindestens zwei Jahren einer HAAR-Therapie und befanden sich in diesem Zeitraum in Dauerbetreuung.

4. Auswahlkriterium:

Ferner musste bei den rekrutierten Patienten eine Hypercholesterinämie bestehen. Sie wurde definiert als ein Gesamtcholesterinanteil von > 200 mg/dl über mindestens zwei Jahre.

Diese Suchkriterien wurden in die klinikeigene Patientendatenbank eingegeben.

Anhand der ersten drei Auswahlkriterien konnte ein Kollektiv von 166 Patienten erstellt werden. Innerhalb dieses Kollektivs erfüllten wiederum 23 Patienten auch das vierte Auswahlkriterium.

Die Gesamtzahl der Patienten, die auf diesem Weg rekrutiert werden konnten, betrug damit anfänglich 23 Patienten.

Drei Patienten verweigerten die Teilnahme an der Studie, zwei weitere Patienten verstarben innerhalb des Studienzeitraums an Lymphomen und konnten daher am zweiten Untersuchungszyklus nicht mehr teilnehmen. Es konnten daher nur die Untersuchungsergebnisse von insgesamt 18 Patienten für die Endauswertung herangezogen werden.

3.2 Datenerhebung und Dokumentation

In der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine Studie zur Erfassung von arteriosklerotischen Gefäßwandveränderungen bei HIV-positiven Patienten unter HAART. Dabei unterzog sich das gesamte Patientenkollektiv zwei Untersuchungszyklen, die im Durchschnitt 3,22 Jahre (38,61 Monate) auseinander lagen. Innerhalb eines jeden Untersuchungszyklus unterzog sich jeder Patient einer ultraschallgesteuerten Intima-Media-Dickenmessung der A. carotis communis und einem Belastungs-EKG (vgl. 3.3.5).

Tabelle 5: Untersuchungstermine U1, U2

n	U1	U2	Monate
1	07/2004	10/2005	15
2	02/2000	07/2004	42
3	03/2000	02/2003	35
4	06/2000	06/2004	48
5	04/2000	10/2004	54
6	01/2000	05/2003	40
7	08/2003	10/2004	14
8	09/2003	07/2004	10
9	11/1999	01/2006	74
10	07/2000	08/2004	49
11	02/2000	06/2004	52
12	07/2004	09/2005	14
13	01/2000	07/2003	42
14	12/1999	10/2003	46
15	12/1999	11/2002	35
16	10/1998	02/2003	52
17	02/2000	03/2003	37
18	12/1999	12/2002	36
Durchschnittlicher Untersuchungsabstand		in Monaten in Jahren	38,61 3,22

Aus der abgebildeten Tabelle ist ersichtlich, dass die Untersuchungszeiträume erheblich variieren. Der kürzeste Zeitraum zwischen der ersten und der zweiten

Untersuchung liegt bei 14 Monaten, der längste Untersuchungszeitraum bei 74 Monaten.

3.3 Erhebung von kardiovaskulären Risikofaktoren und Laborparametern

Alle 18 untersuchten Patienten befanden sich zum Zeitpunkt der Datenerhebung in einem guten körperlichen und geistigen Allgemeinzustand und stimmten nach Aufklärung über das Untersuchungsprozedere der Teilnahme an der Studie zu.

Die in den Tabellen aufgelisteten Werte wurden entweder den Patientenakten oder der Datenbank der Infektionsambulanz entnommen. Die Blutabnahmen zur Ermittlung der Laborwerte wurden routinemäßig im Rahmen der alle drei Monate stattfindenden Wiedervorstellungen der Patienten durchgeführt.

Bei allen Patienten handelt es sich um langjährig betreute Patienten, bei denen eine antiretrovirale Therapie bereits in den Neunzigerjahren begonnen wurde. Erst nach längerem Einsatz der heute in der Behandlung von HIV-Patienten benutzten, hochpotenten Medikamente wurden Nebenwirkungen, wie z.B. Störungen im Lipidstoffwechsel, bekannt. Eine komplette Erhebung des Lipidstatus fand daher erst Jahre nach dem Beginn mit HAART statt. Mit routinemäßigen Bestimmungen von Cholesterin, HDL, LDL und Triglyzeriden wurde in der HIV-Ambulanz erst ab dem Jahr 2001 begonnen. Die aufgelisteten Laborparameter datieren daher alle aus diesem Jahr.

Tabelle 6: Patientendemographie 1 - Lipidstatus

n	Alter	HDL [mg/dl]	LDL [mg/dl]	Cholesterin [mg/dl]	Triglyzeride [mg/dl]
1	70	82	156	299	305
2	45	36	72	322	641
3	53	35	164	447	288
4	61	44	174	334	167
5	43	25	104	288	355
6	56	43	116	300	265
7	56	23	87	241	157
8	73	47	140	347	157
9	37	34	141	264	467
10	59	37	199	268	305
11	40	34	185	266	545
12	28	77	16	254	142
13	66	39	191	338	205
14	34	29	208	298	304
15	55	37	183	272	312
16	40	30	133	200	180

17	58	63	174	309	342
18	62	54	227	347	243
Σ/n	52	40,6	132,8	299,7	298,9

HDL = High-density Lipoprotein
LDL = Low-density Lipoprotein

In der nächsten Tabelle wurden die allgemeinen, arteriosklerotischen Risikofaktoren der Patienten aufgeführt, welche retrospektiv aus den Patientenakten entnommen wurden.

Tabelle 7: Patientendemographie 2 - Allgemeine arteriosklerotische Risikofaktoren

n	Diabetes mellitus		Arterieller Hypertonus		Rauchen		Anzahl der RF
	ja	nein	ja	nein	ja	nein	
1		X	X			X	1
2		X	X		X		2
3	X		X			X	2
4	X		X			X	2
5		X		X		X	0
6	X		X			X	2
7		X	X		X		2
8		X		X	X		1
9		X		X	X		1
10		X		X	X		1
11		X		X	X		1
12		X		X		X	0
13		X		X	X		1
14		X		X		X	0
15		X		X	X		1
16		X	X		X		2
17	X			X	X		2
18		X		X		X	0
Σ	4	14	7	11	10	8	

RF = Risikofaktor

Die Erkrankung an Diabetes mellitus wurde bei allen vier betroffenen Patienten nach der Erstdiagnose von HIV diagnostiziert. Dabei handelt es sich bei drei Patienten um einen insulinpflichtigen Diabetes mellitus. Ein Patient leidet unter einer Insulinresistenz. Bei allen von einem arteriellen Hypertonus betroffenen Patienten wurde der Bluthochdruck im Rahmen der engmaschigen Betreuung durch die Infektionsambulanz

festgestellt. Die Patienten befanden sich zu diesem Zeitpunkt bereits in antiretroviraler Behandlung.

Die als Raucher aufgelisteten Patienten weisen alle mindestens 10 oder mehr „Pack-Years“ auf und konsumieren weiterhin mindestens eine Schachtel Zigaretten am Tag.

In der letzten Tabelle der Patientendemographie wurden die HIV-spezifischen, arteriosklerotischen Risikofaktoren dargestellt, die ebenfalls den Akten der Patienten entnommen wurden.

Tabelle 8: Patientendemographie 3 - HIV-spezifische arteriosklerotische Risikofaktoren

n	CD ₄ Zellzahl [Zellen/mm ³]	Viruslast [cp/ml]	HAART (PI-beinhaltend)	
			ja	nein
1	587	88		X
2	1141	< 50		X
3	319	< 50	X	
4	562	142		X
5	315	128	X	
6	386	<50	X	
7	491	< 50	X	
8	475	< 50	X	
9	881	< 50		X
10	444	< 50	X	
11	520	< 50		X
12	1075	< 50		X
13	644	< 50		X
14	789	< 50		X
15	349	845	X	
16	702	150		X
17	648	150		X
18	389	< 50	X	
Σ/n	595,4			
Σ			8	10

CD₄ = T-Helferzellzahl
PI = Proteaseinhibitor

3.4 Untersuchungsmethoden

Um die Fragestellung der vorliegenden Arbeit zu beantworten, ob HIV-Patienten, die sich einer antiretroviralen Therapie unterziehen, einem erhöhten Arterioskleroserisiko

ausgesetzt sind, wurden drei Untersuchungsmethoden angewandt, die im folgenden Abschnitt vorgestellt werden.

3.4.1 Intima-Media-Dickenmessung (IMT-Messung) beider Karotiden mittels B-Mode-Ultraschall

Die Intima-Media-Dickenmessung (IMT-Messung) der A. carotis hat sich als Goldstandard zur Beurteilung von frühen Anzeichen einer arteriosklerotischen Veränderung der Gefäße etabliert⁶⁹. Sie zählt zu den sensitivsten Methoden, um Rückschlüsse auf eine eventuelle koronare Beteiligung zu ziehen, da es im Rahmen einer Arteriosklerose gerade in diesem Bereich schon sehr früh zur Anreicherung von Lipiden kommt und somit die Entstehung einer Arteriosklerose einsetzt. Im fortgeschrittenen Stadium der Arteriosklerose ist auch die Ausbildung von Plaques häufig zu sehen^{70,71,72}. Deshalb verwenden viele epidemiologische und klinische Studien diese Methode zum Nachweis einer arteriosklerotischen Veränderung der Gefäßwand. Die IMT-Messung mittels Ultraschall wurde erstmals von Pignoli und seinen Mitarbeitern beschrieben⁷³. Ein weiterer Wegbereiter der ultraschallgesteuerten Beurteilung der A. carotis waren Salonen und auch Bots mit ihren Mitarbeitern⁷⁴.

Die Durchführung und Auswertung der ultraschallgesteuerten IMT-Messung dieser Arbeit orientierte sich deshalb an den Definitionen von Intima-Media-Veränderungen, die von Pignoli, Salonen und Bots⁷⁵ in ihren Studien beschrieben wurden. Außerdem diente die Art und Weise der Durchführung der Ultraschalluntersuchung als Vorlage und Orientierungshilfe.

Durchführung der Untersuchung:

Die Ultraschalluntersuchung der Karotiden (A. carotis communis dex./sin.) wurde in einem stillen und abgedunkelten Raum durchgeführt. Die Patienten befanden sich in Rückenlage auf einer bereitgestellten Untersuchungsfläche. Diese Position stellt die optimale Untersuchungshaltung dar, weil sich die Halsmuskulatur so weitgehend entspannen kann und keine Haltearbeit gegen die Schwerkraft verrichten muss. Je nach Bedarf wurde der Hals noch von dorsal mit einem Kissen unterstützt und die HWS in leichte Extension eingestellt, um einen leichteren Zugang zu den Karotiden zu ermöglichen. Das verwendete B-Mode-Ultraschallgerät arbeitete mit einer Frequenz

⁶⁹ Weintraub et al. (1985); *Angiology* 36(1): 19-22.

⁷⁰ O'Leary et al. (1999); *N Engl J Med* 340(1): 14-22.

⁷¹ Urbina et al. (2002); *A J Card* 90: 953-958.

⁷² Mack et al. (2000); *Atherosclerosis* 150: 371-379.

⁷³ Pignoli et al. (1985); *Circulation* 74:1399-1406.

⁷⁴ Salonen et al. (1991); *Arterioscler Thromb* 11: 1245-1249.

⁷⁵ Bots et al. (2003); *Stroke* 34: 2985-2994.

von 5-10 MHz. Dabei wurde ein Schallkopf der Größe 7,5 MHz verwendet. In dieser Position wurde sowohl der Verlauf der Karotiden untersucht, als auch die IMT in rechter und linker A. carotis gemessen. Um eine Reflexion der Ultraschallwellen an der Luft zu vermeiden, wurde vorher ein Ultraschallgel im Verlauf der Karotiden aufgetragen. Sobald die A. carotis im Längsverlauf gut dargestellt werden konnte, wurde das Ultraschallbild durch den „freeze“-Modus angehalten. Die Messung der Intima-Media-Dicke der A. carotis wurde durch Platzierung von zwei Markern vorgenommen. Dabei wurde ein Marker an der lumenwärts gelegenen Intimagrenze und der zweite Marker am Übergang zwischen Intima-Media und Adventitia platziert. Diese Grenze in der Schichtung der Gefäßwand kann durch einen dunklen, kontrastarmen Streifen erkannt werden. Bevor die Markierungen platziert wurden, wurde darauf geachtet, dass der untersuchte Teil der A. carotis auf mindestens einem Zentimeter Länge gut dargestellt werden konnte. Es wurde dabei versucht, die beiden zur Dickenmessung nötigen Marker weitgehend senkrecht übereinander zu platzieren, um Verfälschungen der Dickenmessung durch schräges Anschneiden der Intima-Media-Grenze zu vermeiden. Nach Platzierung beider Marker wurde die Messung dann automatisch durch eine im Ultraschallgerät integrierte Software durchgeführt. Um die A. carotis besser beurteilen zu können, wurde sie in verschiedene Abschnitte eingeteilt, die sich an anatomischen und geometrischen Gesichtspunkten orientierten. Insgesamt wurden die Messungen der IMT an zwei verschiedenen Punkten vorgenommen:

1. Intima-Media-Dicke in distalen Bereich der A. carotis communis (2-3 cm proximal des Bulbus):
Die A. carotis communis wurde definiert als derjenige Teil der A. carotis, der sich mindestens einen Zentimeter distal der Erweiterung des Bulbus der Halsschlagader befindet. Die Messungen wurde dann in zwei bis drei Zentimeter Entfernung vom Bulbus durchgeführt.
2. Intima-Media-Dicke im Bereich des Bulbus der A. carotis communis:
Der Bulbus wurde als dasjenige Segment definiert, das sich von der Erweiterung des Lumens der Halsschlagader bis zur Bifurkation erstreckt. Der Beginn des Bulbus kann dadurch erkannt werden, dass die einander gegenüberliegenden Gefäßwände nicht mehr parallel zueinander stehen, sondern deviiieren. Das Ende des Bulbus wird durch die Spitze der zungenartig anmutenden Wand definiert. Diese Stelle der A. carotis wird als Bifurkation bezeichnet. Danach kommt es dann zur Aufteilung der A. carotis communis in

die A. carotis int. (ACI) und ext. (ACE). Die Messung der IMT im Bereich des Bulbus wurde im Bereich der Bifurkation durchgeführt, sofern diese darstellbar war.

Derjenige Teil der A. carotis, der sich unmittelbar nach der Bifurkation anschließt, wurde als A. carotis int. (ACI) bzw. A. carotis ext. (ACE) definiert. Die Wanddicke der A. carotis int. und ext. wurde jedoch in den durchgeführten Messungen nicht beurteilt.

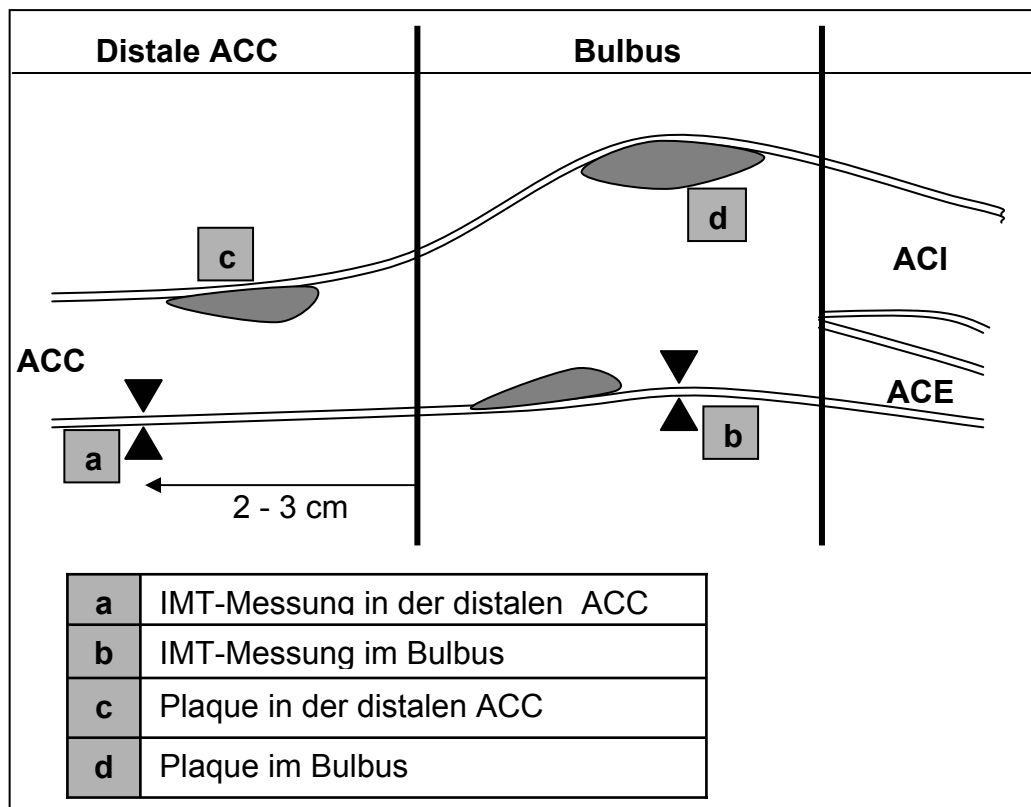


Abbildung 2: Schematische Darstellung der A. carotis und der Messpunkte der IMT

Sobald die A. carotis com. oder der Bulbus gut darstellbar waren, wurde in jedem der untersuchten Gefäßabschnitte drei Messungen durchgeführt. Insgesamt konnten somit sechs verschiedene Messwerte pro Halsseite und Untersuchung ermittelt werden.

3.4.2 Belastungs-Echokardiogramm (EKG)

Das Belastungs-EKG wurde von geschultem Fachpersonal und im Beisein eines Arztes durchgeführt und anschließend durch einen erfahrenen Kardiologen ausgewertet. Sowohl die Auswertungskriterien als auch die Abbruchkriterien wurden

durch den betreuenden Arzt festgelegt. Die Ergebnisse wurden in einem standardisierten Untersuchungsbogen festgehalten und schriftlich kurz kommentiert.

3.4.3 Bestimmung der Blutfettwerte

Die Blutentnahme zur Untersuchung der Blutfettwerte wurde im Rahmen der alle drei Monate stattfindenden Routineuntersuchung der Patienten im Nüchternzustand durchgeführt. Die Untersuchungsergebnisse der Blutentnahmen wurden den Patientenakten entnommen. Die Blutfettwerte wurden durch ein standardisiertes Verfahren im Zentrallabor des Klinikums Innenstadt ermittelt.

3.5 Untersuchungsergebnisse

3.5.1 Untersuchungsergebnisse der Intima-Media-Dickenmessung

Nachdem die IMT-Messung wie unter 3.5.1 beschrieben durchgeführt wurde, konnten die in der folgenden Tabelle aufgelisteten Ergebnisse erzielt werden.

Tabelle 9: U1 - IMT in der distalen A. carotis communis

U1 - IMT in der distalen A. carotis communis									
n	M1		M2		M3		Durchschnitt		
	rechts	links	rechts	links	rechts	links	rechts	links	Ø
1	0,9	0,8	0,8	0,9	0,9	0,8	0,8667	0,8333	0,8500
2	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6000	0,6000	0,6000
3	0,8	1,4	0,8	1,4	0,7	1,5	0,7667	1,4333	1,1000
4	0,7	0,8	0,8	0,9	0,8	0,9	0,7667	0,8667	0,8167
5	0,6	0,8	0,6	0,7	0,6	0,6	0,6000	0,7000	0,6500
6	0,6	0,5	0,6	0,6	0,5	0,5	0,5667	0,5333	0,5500
7	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7000	0,7000	0,7000
8	1,2	0,9	1,3	0,9	1,2	0,9	1,2333	0,9000	1,0667
9	0,5	0,5	0,6	0,5	0,6	0,4	0,5667	0,4667	0,5167
10	0,5	0,4	0,5	0,5	0,6	0,6	0,5333	0,5000	0,5167
11	0,4	0,6	0,5	0,6	0,6	0,7	0,5000	0,6333	0,5667
12	0,5	0,5	0,6	0,5	0,5	0,5	0,5333	0,5000	0,5167
13	0,6	1,1	0,5	1,1	0,6	1,0	0,5667	1,0667	0,8167
14	0,6	0,6	0,6	0,5	0,6	0,6	0,6000	0,5667	0,5833
15	0,8	0,8	0,8	0,8	0,7	0,9	0,7667	0,8333	0,8000
16	0,8	0,8	0,9	0,9	0,8	1,1	0,8333	0,9333	0,8833
17	0,8	0,6	0,7	0,7	0,8	0,7	0,7667	0,6667	0,7167
18	0,7	0,7	0,7	0,7	0,6	0,8	0,6667	0,7333	0,7000
								Σ/n	0,7194

U1= Erstuntersuchung der Patienten
 M1/2/3= Messergebnisse an drei verschiedenen Punkten der distalen A. carotis communis
 IMT= Intima-Media-Dicke

Zur Berechnung der Durchschnittswerte wurden die drei Einzelwerte jeder Messung addiert und durch drei dividiert. Dadurch ergeben sich die Durchschnittswerte der rechten und linken Seite der A. carotis communis am Ende der Tabelle. Aus diesen beiden Werten wurde dann der Gesamtdurchschnitt berechnet.

In den anschließenden Tabellen wurde nach dem gleichen Prinzip verfahren.

Tabelle 10: U1 - IMT im Bulbus der A. carotis communis

U1 - IMT im Bulbus der A. carotis communis									
n	M1		M2		M3		Durchschnitt		
	rechts	links	rechts	links	rechts	links	rechts	links	Ø
1	2,2	2,4	2,1	2,5	2,2	2,3	2,1667	2,4000	2,2833
2	1,0	0,7	0,9	0,7	0,9	0,8	0,9333	0,7333	0,8333
3	1,0	1,6	1,1	1,6	1,0	1,6	1,0333	1,6000	1,3167
4	0,9	0,9	0,9	0,9	0,9	1,0	0,9000	0,9333	0,9167
5	0,6	0,9	0,7	0,9	0,7	0,9	0,6667	0,9000	0,7833
6	0,9	1,1	0,8	1,2	0,8	1,4	0,8333	1,2333	1,0333
7	0,7	0,8	0,7	0,8	0,8	0,7	0,7333	0,7667	0,7500
8	1,0	0,9	0,9	0,9	0,9	1,0	0,9333	0,9333	0,9333
9	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2000	1,2000	1,2000
10	0,9	0,7	0,9	0,8	0,9	0,8	0,9000	0,7667	0,8333
11	0,6	1,0	0,6	1,0	0,6	0,9	0,6000	0,9667	0,7833
12	0,6	0,5	0,5	0,6	0,6	0,5	0,5667	0,5333	0,5500
13	0,8	1,1	1,1	1,0	1,3	1,1	1,0667	1,0667	1,0667
14	0,7	0,6	0,8	0,6	0,8	0,6	0,7667	0,6000	0,6833
15	1,8	1,2	1,9	1,2	1,9	1,1	1,8667	1,1667	1,5167
16	1,0	1,2	1,1	1,3	0,9	1,3	1,0000	1,2667	1,1333
17	1,1	1,1	1,1	1,1	1,0	1,2	1,0667	1,1333	1,1000
18	0,8	0,7	0,8	0,7	0,9	0,6	0,8333	0,6667	0,7500
							Σ/n	1,0259	

U1= Erstuntersuchung der Patienten
 M1/2/3= Messergebnisse an drei verschiedenen Punkten im Bulbus der A. carotis communis
 IMT= Intima-Media-Dicke

In den folgenden zwei Tabellen sind die Messwerte der zweiten Untersuchung der Patienten dargestellt.

Tabelle 11: U2 - IMT in der distalen A. carotis communis

U2 - IMT in der distalen A. carotis communis									
n	M1		M2		M3		Durchschnitt		
	rechts	links	rechts	links	rechts	links	rechts	links	Ø
1	0,9	0,8	0,8	0,8	0,9	0,9	0,8667	0,8333	0,8500

2	0,6	0,7	0,5	0,7	0,6	0,7	0,5667	0,7000	0,6333
3	0,8	1,3	0,8	1,3	0,8	1,1	0,8000	1,2333	1,0167
4	0,9	0,8	1,1	0,9	0,9	0,8	0,9667	0,8333	0,9000
5	0,7	0,8	0,7	0,8	0,6	0,7	0,6667	0,7667	0,7167
6	0,9	1,1	1,1	1,2	1,0	1,1	1,0000	1,1333	1,0667
7	0,8	0,7	0,7	0,7	0,8	0,8	0,7667	0,7333	0,7500
8	1,3	1,4	1,4	1,3	1,4	1,3	1,3667	1,3333	1,3500
9	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,5	0,6000	0,5667	0,5833
10	0,6	0,5	0,5	0,5	0,6	0,5	0,5667	0,5000	0,5333
11	0,6	0,6	0,5	0,6	0,5	0,6	0,5333	0,6000	0,5667
12	0,5	0,5	0,5	0,6	0,6	0,5	0,5333	0,5333	0,5333
13	0,8	0,8	0,6	0,8	0,8	0,8	0,7333	0,8000	0,7667
14	0,7	0,6	0,7	0,7	0,7	0,6	0,7000	0,6333	0,6667
15	1,0	1,0	1,1	1,0	1,2	1,1	1,1000	1,0333	1,0667
16	0,8	0,8	0,9	0,9	0,8	1,1	0,8333	0,9333	0,8833
17	0,5	0,6	0,6	0,5	0,7	0,6	0,6000	0,5667	0,5833
18	0,9	0,5	0,9	0,6	0,8	0,5	0,8667	0,5333	0,7000
								Σ/n	0,7870

U2= Zweituntersuchung der Patienten

M1/2/3= Messergebnisse an drei verschiedenen Punkten der distalen A. carotis communis

IMT= Intima-Media-Dicke

Tabelle 12: U2 - IMT im Bulbus der A. carotis communis

U2 - IMT im Bulbus der A. carotis communis									
n	M1		M2		M3		Durchschnitt		
	rechts	links	rechts	links	rechts	links	rechts	links	Ø
1	1,9	2,0	1,8	2,2	1,9	2,3	1,8667	2,1667	2,0167
2	1,1	2,5	1,3	2,6	1,4	2,5	1,2667	2,5333	1,9000
3	1,3	2,3	1,2	2,3	1,1	2,1	1,2000	2,2333	1,7167
4	1,0	0,9	1,0	1,0	0,9	1,0	0,9667	0,9667	0,9667
5	0,7	1,0	0,7	1,1	0,8	1,0	0,7333	1,0333	0,8833
6	0,9	2,9	1,1	2,8	1,0	2,9	1,0000	2,8667	1,9333
7	0,7	0,8	0,8	0,8	0,7	0,7	0,7333	0,7667	0,7500
8	1,5	1,6	1,5	1,5	1,6	1,6	1,5333	1,5667	1,5500
9	0,6	0,8	0,6	0,7	0,5	0,6	0,5667	0,7000	0,6333
10	1,0	0,8	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0000	0,9333	0,9667
11	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6000	0,6000	0,6000
12	0,5	0,6	0,6	0,6	0,5	0,5	0,5333	0,5667	0,5500
13	2,4	2,4	2,3	2,4	2,4	2,4	2,3667	2,4000	2,3833
14	0,8	0,7	0,8	0,8	0,8	0,7	0,8000	0,7333	0,7667
15	1,9	1,2	2,0	1,3	2,1	1,2	2,0000	1,2333	1,6167
16	1,6	1,1	1,4	1,3	1,6	1,1	1,5333	1,1667	1,3500
17	1,3	1,1	1,0	1,4	1,3	1,1	1,2000	1,2000	1,2000
18	0,8	0,6	0,8	0,7	0,9	0,7	0,8333	0,6667	0,7500
								Σ/n	1,2519

U2= Zweituntersuchung der Patienten

M1/2/3= Messergebnisse an drei verschiedenen Punkten im Bulbus der A. carotis communis

IMT= Intima-Media-Dicke

3.5.2 Untersuchungsergebnisse des Belastungs-EKGs

Nach Durchführung des unter 3.5.2 beschriebenen Belastungs-EKGs sind die EKG-Ergebnisse, die durch einen Kardiologen ausgewertet wurden, in der anschließenden Tabelle graphisch dargestellt.

Tabelle 13: EKG-Ergebnisse zum Zeitpunkt U1 und U2

n	U1	U2
1	nicht beurteilbar	nicht beurteilbar
2	abnormal	abnormal
3	abnormal	abnormal
4	normal	normal
5	normal	normal
6	nicht beurteilbar	nicht beurteilbar
7	abnormal	abnormal
8	normal	nicht beurteilbar
9	normal	normal
10	normal	normal
11	normal	normal
12	normal	normal
13	normal	abnormal
14	normal	normal
15	normal	normal
16	normal	nicht beurteilbar
17	normal	normal
18	normal	normal

Wie in der Tabelle zu sehen ist, waren zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung als auch der Zweituntersuchung beim ersten Patienten das Belastungs-EKG nicht beurteilbar, weil der Patient beide Male das Soll von 140 Watt wegen körperlicher Erschöpfung nicht erreichen konnte, obwohl keine sonstigen Abbruchkriterien vorlagen. Ein weiteres Belastungs-EKG konnte nicht ausgewertet werden, weil unter der Einnahme von β -Blockern die Sollfrequenz sowohl zum Zeitpunkt U1, als auch zum Zeitpunkt U2 nicht erreicht werden konnte. Drei weitere EKGs wurden als abnormal eingestuft, weil es bereits zum Zeitpunkt U1 zu signifikanten ST-ST-Senkungen und damit zu Anzeichen einer Ischämie des Herzmuskels unter Belastung gekommen war.

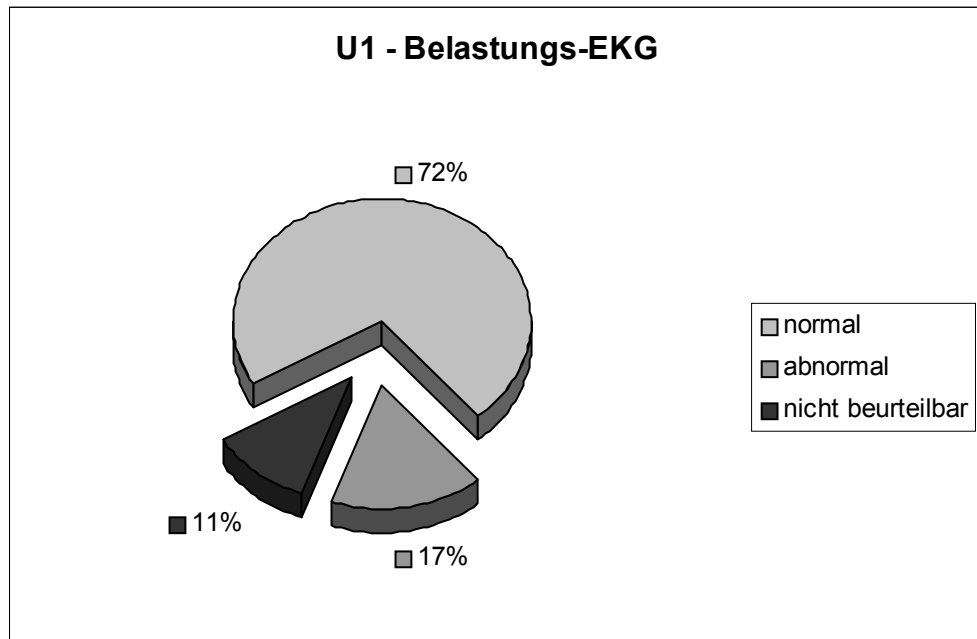


Abbildung 3: Belastungs-EKG zum Zeitpunkt U1

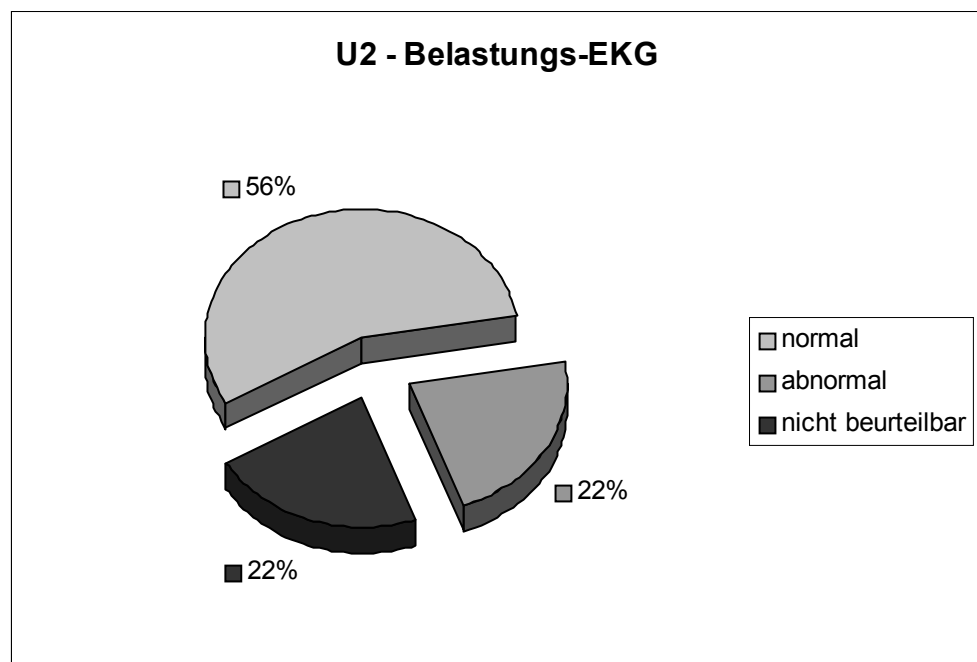


Abbildung 4: Belastungs-EKG zum Zeitpunkt U2

Vergleicht man nun die Ergebnisse der zweiten Untersuchung mit denen der ersten Untersuchung, so fallen nur geringfügige Veränderungen auf. Zwei Belastungs-EKG-Ergebnisse veränderten sich von normal zu nicht beurteilbar, weil beide Male die Sollfrequenz des Belastungs-EKGs nicht erreicht werden konnte. Aufgrund der nicht

erreichten Sollfrequenz können die beiden EKG-Befunde nicht im Sinne einer Verschlechterung der kardialen Situation verwendet werden. Insgesamt verschlechterte sich nur ein EKG-Befund von normal zu abnormal und zeigte eindeutige Anzeichen einer Ischämie unter Belastung im Vergleich zur Erstuntersuchung. Die restlichen EKG-Untersuchungsergebnisse blieben im Vergleich zur Voruntersuchung unverändert. Insgesamt kann man damit feststellen, dass es innerhalb des Untersuchungszeitraum zu keiner wesentlichen Verschlechterung der kardialen Belastbarkeit bei den untersuchten Patienten gekommen ist.

4 Statistische Auswertung der Untersuchungsergebnisse

4.1 Statistische Auswertung

Die gewonnenen Daten wurden in einer Datenbank in Excel für Windows gesammelt. Mit Hilfe des Statistikprogramms SPSS 12.0 für Windows wurden die Daten mit dem durch die statistische Beratungsstelle empfohlenen Test analysiert und die Diagramme mit Hilfe von SPSS und Excel erstellt. Die statistische Beratung erfolgte durch das Institut für medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie (IBE) der LMU München sowie durch das Leibnitz-Rechenzentrum München.

Definitionsgemäß werden in dieser Arbeit Werte als signifikant bezeichnet, wenn $p < 0,05$ ist, als sehr signifikant, wenn $p < 0,01$ ist, und als höchst signifikant bezeichnet, wenn $p < 0,001$ ist.

4.2 Berechnung der Residualwerte aus den IMT-Messungen zum Zeitpunkt U1/U2 und statistische Auswertung der Ergebnisse mittels ‚univariatem 1-Sample-T-Test‘

In der nachfolgenden Tabelle wurde aus den Untersuchungsergebnissen U1 und U2 die Residualwerte der Intima-Media-Dickenmessung errechnet. Dazu wurden die Werte, die während der ersten Untersuchung erzielt wurden von den Werten der zweiten Untersuchung subtrahiert. Der so errechnete Wert wurde als Residualwert bezeichnet und stellt die Progression der Intima-Media-Dicke während der 3,22 Jahre dar, die im Durchschnitt zwischen den Untersuchungsterminen vergangen ist.

Insgesamt kam es zu einem durchschnittlichen Anstieg der Intima-Media-Dicke von 0,0676 mm im Bereich der A. carotis communis und 0,2259 mm im Bereich des Bulbus der A. carotis.

Tabelle 14: IMT-Messung zum Zeitpunkt U1 und U2

n	IMT der distalen A. carotis communis			IMT im Bulbus der A. carotis communis		
	U1 [mm]	U2 [mm]	Residualwert (U2-U1)	U1 [mm]	U2 [mm]	Residualwert (U2-U1)
1	0,8500	0,8500	0,0000	2,2833	2,0167	-0,2667
2	0,6000	0,6333	0,0333	0,8333	1,9000	1,0667
3	1,1000	1,0167	-0,0833	1,3167	1,7167	0,4000
4	0,8167	0,9000	0,0833	0,9167	0,9667	0,0500
5	0,6500	0,7167	0,0667	0,7833	0,8833	0,1000
6	0,5500	1,0667	0,5167	1,0333	1,9333	0,9000

7	0,7000	0,7500	0,0500	0,7500	0,7500	0,0000
8	1,0667	1,3500	0,2833	0,9333	1,5500	0,6167
9	0,5167	0,5833	0,0667	1,2000	0,6333	-0,5667
10	0,5167	0,5333	0,0167	0,8333	0,9667	0,1333
11	0,5667	0,5667	0,0000	0,7833	0,6000	-0,1833
12	0,5167	0,5333	0,0167	0,5500	0,5500	0,0000
13	0,8167	0,7667	-0,0500	1,0667	2,3833	1,3167
14	0,5833	0,6667	0,0833	0,6833	0,7667	0,0833
15	0,8000	1,0667	0,2667	1,5167	1,6167	0,1000
16	0,8833	0,8833	0,0000	1,1333	1,3500	0,2167
17	0,7167	0,5833	-0,1333	1,1000	1,2000	0,1000
18	0,7000	0,7000	0,0000	0,7500	0,7500	0,0000
Durchschnitt			0,0676	Durchschnitt		0,2259

U1= erste Untersuchung
U2= zweite Untersuchung

In der Abbildung 5 wird die Progression der Intima-Media-Dicke graphisch dargestellt. Unter anderem wurden auch die Mittelwerte und die Standardabweichung berechnet und bildlich erfasst.

Tabelle 15: Statistische Auswertung der Progression der Intima-Media-Dicke

	AccU1	AccU2	BulbU1	BulbU2
Mittelwert	0,7194	0,7870	1,0259	1,2519
Standardabweichung	0,1796	0,2255	0,3959	0,5707

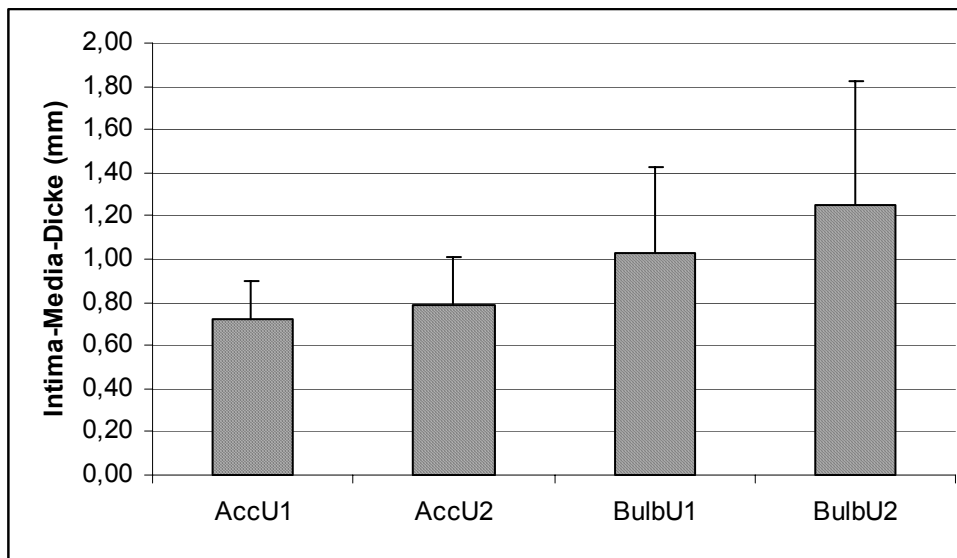


Abbildung 5: Graphische Darstellung der Progression der Intima-Media-Dicke

Die Untersuchungsergebnisse der Intima-Media-Dickenmessung zum Zeitpunkt U1 und U2 wurden mittels univariatem 1-Sample-T-Test ausgewertet.

Nach Eingabe der Untersuchungsergebnisse in SPSS 12.0 für Windows ergab sich nach statistischer Auswertung folgendes Endergebnis:

Betrachtet man die Abbildung 5, so konnte insgesamt zwar eine Zunahme der Intima-Media-Dicke, sowohl im Bereich der distalen A. carotis communis, als auch im Bereich des Bulbus der A. carotis festgestellt werden. Nach statistischer Auswertung wurde ein p-Wert von 0,076 für die distale A. carotis communis und ein p-Wert von 0,060 im Bulbus der A. carotis errechnet. Definitionsgemäß sind beide p-Werte statistisch nicht signifikant. Es ist zwar keine statistisch signifikante Steigerung der Intima-Media-Dicke der A. carotis innerhalb des Untersuchungszeitraums nachzuweisen, das Signifikanzniveau von 0,05 wurde jedoch in beiden untersuchten Abschnitten der A. carotis nur knapp verfehlt.

4.3 Schlussfolgerungen aus den statistischen Ergebnissen

Aufgrund der ermittelten p-Werte ist keine signifikante Steigerung der Intima-Media-Dicke der A. carotis während des Untersuchungszeitraums nachzuweisen. Das Endergebnis der statistischen Auswertung der Intima-Media-Dicke der A. carotis wird durch die Befundergebnisse der EKG-Untersuchung noch zusätzlich unterstrichen. Auch hier kam es zu keiner signifikanten Zunahme kardialer Veränderungen im Belastungs-EKG im Vergleich zur ersten EKG-Untersuchung. Es kann also festgestellt werden, dass es unter der Einnahme von HAART zu keiner signifikanten Zunahme der Intima-Media-Dicke bei den beobachteten Patienten gekommen ist. Das Signifikanzniveau wurde in beiden Untersuchungsabschnitten der A. carotis jedoch nur knapp verpasst. Es kann daher ein Trend zu einem erhöhten, kardiovaskulären Risiko erkannt werden.

5 Darstellung der Progression der Intima-Media-Dicke anhand einer Subgruppen-betrachtung bezüglich allgemeiner und HIV-spezifischer Risikofaktoren

In den Tabellen 5, 6 und 7 wurden der Lipidstatus, sowie die allgemeinen und HIV-spezifischen Risikofaktoren der Patienten aufgelistet. Entsprechend dieser Risikofaktoren wurden die Patienten in verschiedene Subgruppen unterteilt. Im folgenden Abschnitt wurde eine Berechnung, sowie die tabellarische Darstellung der durchschnittlichen Progression der Intima-Media-Dicke dieser Subgruppen durchgeführt.

5.1 IMT-Progression bezüglich allgemeiner arteriosklerotischer RF

Bei Betrachtung der unten angeführten Tabelle stellt man fest, dass bei Patienten mit einem bestimmten, zusätzlichen, arteriosklerotischen Risikofaktor die Intima-Media-Dicke innerhalb des Beobachtungszeitraum stärker angestiegen ist, als bei Patienten, die diesen Risikofaktor nicht aufwiesen. Einzige Ausnahme stellt die IMT-Progression im Bereich der A. carotis communis dar. Hier nahm die Intima-Media-Dicke bei Rauchern weniger zu als bei Nichtrauchern.

Tabelle 16: Progression der IMT bezüglich allgemeiner arteriosklerotischer RF

	Diabetes mellitus		Arterieller Hypertonus		Rauchen	
	ja	nein	ja	nein	ja	nein
Durchschnittliche Progression der IMT						
A. carotis com.	0,2046	0,0667	0,1880	0,0894	0,0900	0,1063
Bulbus A. carotis com.	0,3622	0,2599	0,3834	0,2000	0,4300	0,2333

IMT= Intima-Media-Dicke

RF = Risikofaktor

5.2 IMT-Progression unter dem Aspekt des arteriosklerotischen Risikoprofils

In der Tabelle 17 wurde die durchschnittliche Progression der Intima-Media-Dicke nach Einteilung der Patienten bezüglich ihrem arteriosklerotischen Risikoprofil berechnet. Grundlage für die Auswertung stellten die aus epidemiologischen Untersuchungen abgeleiteten Zielwerte für LDL und Cholesterin dar. Die Zielwerte wurden in Tabelle 2

zusammengestellt. Sie orientieren sich am individuellen Arterioskleroserisiko, wobei als lipidunabhängige Risikofaktoren familiäre Belastung, Zigarettenrauchen, Hypertonie und Diabetes mellitus berücksichtigt wurden. Die Unterteilung erfolgte dabei in eine Hochrisikogruppe, in eine Gruppe mit mäßiggradig erhöhtem arteriosklerotischen Risiko und eine Gruppe mit geringem Arterioskleroserisiko.

Nach Auswertung des Risikoprofils der Patienten fielen alle Patienten bis auf einen entweder in die Hochrisikogruppe oder zeigten ein mäßiggradig erhöhtes Risikoprofil. Bei Betrachtung der mittleren Progression der IMT zeigte sich, dass es bei Patienten mit Hochrisikoprofil zu einer stärkeren Zunahme der Intima-Media-Dicke gekommen war, als bei derjenigen Patientengruppe mit einem mäßiggradig erhöhten Risikoprofil.

Tabelle 17: Progression der IMT bezüglich des arteriosklerotischen Risikoprofils

	Hochrisikopatienten	Mäßiggradiges Risikoprofil
Progression der IMT [mm]	0,102	0,0929

IMT= Intima-Media-Dicke

Auch wenn die Progression der Intima-Media-Dicke während des Untersuchungszeitraums bei denjenigen Patienten mit Hochrisikoprofil nur minimal größer war, so zeigte sich dennoch, dass zusätzliche arteriosklerotische Risikofaktoren das Arterioskleroserisiko bei den beobachteten Patienten erhöht und die Progression der IMT zusätzlich verstärkt haben.

5.3 IMT-Progression bezüglich HIV-spezifischer arteriosklerotischer RF

Ein Abfall der CD₄-Zellzahl führt zu einer Beeinträchtigung der Immunkompetenz (vgl. 2.3.2). Die Schwächung des Immunsystems der betroffenen Patienten führt wiederum zu einem Anstieg von Infektionen und entzündlichen Prozessen und soll die Entstehung einer Arteriosklerose begünstigen⁷⁶.

Bei Betrachtung der Tabelle 17 stellt man jedoch fest, dass es bei den beobachteten Patienten trotz einer reduzierten Immunabwehr zu keiner vermehrten Progression der Intima-Media-Dicke gekommen war.

⁷⁶ Bozette et al. (2003), N Engl J Med 348(8) : 702-710.

Tabelle 18: Progression der IMT bezüglich HIV-spezifischer arteriosklerotischer RF

	CD ₄ -Zellzahl		HAART (PI-beinhaltend)	
	[< 500Zellen/mm ³]	[> 500Zellen/mm ³]	ja	nein
Durchschnittliche Progression der IMT				
A. carotis com.	0,1636	0,4241	0,2721	0,3210
Bulbus A. carotis com.	0,3150	0,3490	0,3137	0,3467

IMT= Intima-Media-Dicke

CD₄ = T-Helferzellzahl

RF= Risikofaktor

Auch der Einsatz von Proteaseinhibitoren im Rahmen der antiretroviralen Behandlung führte zu keiner Beschleunigung der Progression der Intima-Media-Dicke beim untersuchten Patientenkollektiv.

Zusammenfassend kann daher festgestellt werden, dass bei den untersuchten Patienten allgemeine arteriosklerotische Risikofaktoren die Intima-Media-Dicke negativ beeinflussten. Dagegen scheinen HIV-spezifische Risikofaktoren einen geringeren Einfluss auf die Progression der Intima-Media-Dicke und damit auf ein erhöhtes, arteriosklerotisches Risiko zu besitzen.

6 Diskussion

Mit dem zunehmenden Einsatz von HAART zur Behandlung einer HIV-Infektion wurde immer häufiger von kardiovaskulären Zwischenfällen wie Herzinfarkten oder auch Schlaganfällen berichtet, die nach längerer Einnahme dieser Medikamentenregime auftraten⁷⁷. Die Beurteilung der Intima-Media-Dicke großer Gefäße rückte daher zur Beurteilung eines erhöhten kardiovaskulären Risikos immer mehr in den Vordergrund. Es ist jedoch unklar, ob es sich bei dem Anstieg der Intima-Media-Dicke nur um eine zufällige Beobachtung handelt oder ein Zusammenhang mit dem Einnahme von HAART besteht. Dieser Fragestellung wurde in der vorliegenden Arbeit nachgegangen. Im Folgenden werden die Ergebnisse dieser Studie mit den Berichten und Stellungnahmen der internationalen Fachliteratur verglichen.

6.1 HAART (Highly Active Antiretroviral Therapy)

Seit 1987 das erste HIV-Medikament (Zidovudine) auf den Markt kam, kam es zu einer schnellen Weiterentwicklung in der medikamentösen Behandlung einer HIV-Infektion. Heute besteht die Therapie aus einer Kombinationstherapie unterschiedlicher Medikamente, die allgemein unter dem Namen HAART zusammengefasst werden. Ob die eingesetzten Medikamente für diese metabolischen Störungen verantwortlich gemacht werden können, oder ob es sich um ein komplexes Zusammenspiel mehrerer Einflussfaktoren handelt, wird in der Fachliteratur kontrovers diskutiert^{78,79,80,81}. In all diesen Studien wurden Einflussgrößen wie HIV-Infektion, PI-Einnahme, Lipidstoffwechselstörungen, Intima-Media-Dicke und das Auftreten kardialer Ereignisse untersucht, um festzustellen in welcher Beziehung diese zueinander stehen. In den folgenden Abschnitten werden diese Einflussgrößen unter Bezugnahme auf die Ergebnisse, die innerhalb dieser Arbeit erzielt wurden, diskutiert und mit den Ergebnissen internationaler Studien verglichen.

6.1.1 Erfassung des Lipidstoffwechselprofils

Als Hyperlipidämien werden definitionsgemäß Krankheiten bezeichnet, bei denen die Blutfette im Nüchternserum erhöht sind. Dabei sind die Normwerte für Cholesterin und

⁷⁷ Jütte A et al. (1999), AIDS 13 (13) : 1976.

⁷⁸ Friis-Möller et al. (2003), N Engl J Med 349 : 1993-2003.

⁷⁹ Mercie et al. (2002), Ann Med 34 : 55-63.

⁸⁰ Seminari et al. (2002), Atheroscler 162: 433-438.

⁸¹ Chironi et al. (2003), J Acquir Immune Defic Syndr 32 : 490-493.

LDL alters-, die Normwerte des HDL dagegen geschlechtsabhängig. Das jeweilige persönliche, arteriosklerotische Risikoprofil eines Patienten ergibt sich aus der Höhe des Gesamtcholesterins in Bezug auf die LDL- und HDL-Konzentrationen. Für die Festlegung von Zielwerten der einzelnen Plasmalipidkonzentrationen werden auch weitere unabhängige, kardiovaskuläre Risikofaktoren, wie z.B. Diabetes mellitus, arterieller Hypertonus oder Rauchen, sowie eine manifeste KHK, pAVK oder familiäre Hypercholesterinämie berücksichtigt. Diese Zielwerte der Plasmakonzentrationen für Cholesterin und LDL wurden in Tabelle 2 dargestellt.

Als Auswahlkriterium für die Aufnahme von Patienten in diese Studie wurde eine über zwei Jahre bestehende Erhöhung des Gesamtcholesterins auf $>200\text{mg/dl}$ unter der Einnahme von HAART festgelegt. Die Serumlipidkonzentrationen von HDL und LDL blieben als Auswahlkriterien unberücksichtigt.

Die Serumlipidkonzentrationen von Cholesterin, HDL und LDL der untersuchten HIV-Patienten wurden in Tabelle 5 aufgelistet. Angesichts dieser Daten und unter Berücksichtigung der Zielwerte der Serumlipidkonzentrationen muss die Definition einer HAART-induzierten Hypercholesterinämie allein aufgrund eines Gesamtcholesterin von $>200\text{mg/dl}$ kritisch hinterfragt werden. Der alleinige Anstieg des Gesamtcholesterin auf $>200\text{mg/dl}$ führt laut Tabelle 2 nur zu einer geringen Erhöhung des Arterioskleroserisikos des betroffenen Patienten. Erst der vollständige Serumlipidstatus, zumindest unter Berücksichtigung der HDL- und LDL-Konzentrationen im Serum, ermöglicht eine genauere Einschätzung eines erhöhten, arteriosklerotischen Risikos.

Bei Betrachtung der Serumlipidkonzentrationen der Patienten für HDL und LDL ohne Berücksichtigung eventuell vorhandener, zusätzlicher Risikofaktoren stellt man ferner fest, dass nur 3 Patienten die Zielwerte für das LDL-Cholesterin erreicht haben und damit nur ein gering erhöhtes Arterioskleroserisiko besitzen. Bei allen anderen Patienten waren entweder die LDL-Konzentration zu hoch, die HDL-Konzentration zu niedrig oder beide Zielwerte wurden nicht erreicht. Es kann daher von einem mäßig erhöhten Arterioskleroserisiko bei diesen Patienten ausgegangen werden. Darüber hinaus ist zu bemerken, dass zwei der drei Patienten, welche die Zielwerte für die LDL-Konzentration erreicht haben, ein Gesamtcholesterin von $>300\text{mg/dl}$ aufweisen und somit sogar in die Hochrisikogruppe fallen.

Zusammenfassend kann bei 9 Patienten von einem mittelgradig erhöhten, kardiovaskulären Risiko und bei 8 Patienten sogar von einem Hochrisikoprofil ausgegangen werden. Nur ein Patient besitzt ein gering erhöhtes Arterioskleroserisiko. Zusätzliche arteriosklerotische Risikofaktoren blieben bei dieser Einstufung unberücksichtigt.

In Ermangelung des Lipidstatus der untersuchten Patienten vor dem Beginn mit HAART musste auf das erste erhobene Serumlipidprofil zurückgegriffen werden. Dies wurde erst nach der Einnahme von HAART zum ersten Mal erfasst, als Nebenwirkungen der antiretroviralen Medikamente, wie z.B. Störungen im Lipidstoffwechsel, bekannt wurden.

Insgesamt kann bei der Mehrzahl der untersuchten Patienten von einem erhöhten, kardiovaskulären Risiko ausgegangen werden. Es bleibt jedoch ungeklärt, ob es sich dabei um eine HAART-induzierte Störung des Lipidstoffwechsels handelt oder um eine bereits vor der Einnahme der hochpotenten antiretroviralen Medikamente vorliegende Lipidstoffwechselstörung.

Bei weiteren Studien sollten daher nur Patienten rekrutiert werden, bei denen eine genaue Erfassung aller Serumlipidfraktionen vor der Einnahme von HAART durchgeführt wurde. Auf diese Weise können Patienten mit einer vorbestehenden Störung im Lipidstoffwechsel ausgeschlossen und Konfounder einer HAART-assoziierten Hypercholesterinämie reduziert werden.

Auf den atherogenen Einfluss unabhängiger, kardiovaskulärer Risikofaktoren wird in einem späteren Diskussionspunkt (6.3) eingegangen.

6.1.2 Serumlipidstoffwechselstörungen und Einsatz von Pls

Die Patienten, die für diese Studie rekrutiert wurden, wiesen alle eine Störung im Lipidstoffwechsel auf. Im Rahmen der Dauerbetreuung waren dabei erhöhte Serumcholesterinwerte (vgl. Tabelle 5: Patientendemographie) aufgefallen. Man hatte daher den Verdacht, dass es sich um eine HAART-induzierte Hyperlipidämie handeln könnte.

Vergleicht man nun diese Feststellung mit Berichten aus der Prä-HAART-Ära, so gab es auch hier schon Berichte über metabolische Störungen bei HIV-Patienten im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung^{82,83}. Zu diesen metabolischen Veränderungen zählten unter anderem die Hypertriglyzeridämie oder auch die Hypercholesterinämie. Auch in einer jüngeren Studie über therapienaive HIV-Patienten konnte durch El-Sadr und seine Mitarbeiter ein Zusammenhang zwischen Stoffwechselstörungen (Lipidstoffwechselstörungen, Insulinresistenz und Glucosestoffwechselstörungen) und Parametern, die eine HIV-Infektion charakterisieren (Viruslast, CD₄-Zellzahl, CDC-Stadium), nachgewiesen werden. Er bezweifelt daher, dass ein kausaler Zusammenhang zwischen der Einnahme

⁸² Grunfeld et al. (1992), J Clin Endocrinol Metab 74: 1045-1052.

⁸³ Feingold et al. (1993), J Clin Endocrinol Metab 76: 559-565.

antiretroviraler Medikamente und dem Auftreten von Stoffwechselstörungen besteht⁸⁴. In Ermangelung der Erhebung des Lipidstatus vor dem Beginn mit HAART bei dem untersuchten Patientenkollektiv kann diese These zwar nicht bestätigt werden, dennoch zeigen die Ergebnisse der Tabelle 18, dass keine vermehrte Progression der IMT unter den Einnahme antiretroviraler Medikamente stattgefunden hat. Bei Vorliegen einer HAART-induzierten Hypercholesterinämie wäre jedoch eine gesteigerte Progression der IMT während des Untersuchungszeitraums zu erwarten gewesen. Dieses Ergebnis würde demnach die Theorie von El-Sadr und seinen Mitarbeitern unterstreichen.

Sullivan und seine Mitarbeiter hingegen verfechten die These, dass der Anstieg von Triglyzeriden und der Anstieg des Gesamtcholesterins sehr wohl auf die Einnahme antiretroviraler Medikamente zurückzuführen ist⁸⁵. Sie sehen in der Einnahme antiretroviraler Medikamente die Ursache für diese metabolischen Veränderungen. Dabei messen sie dem Einsatz von PIs (Proteaseinhibitoren) eine entscheidende Rolle bei. Auch Carr und seine Mitarbeiter sind von dem Einfluss der PIs (Proteaseinhibitoren) auf die Entstehung von metabolischen Störungen überzeugt. Sie gehen von der Entwicklung einer Hyperlipidämie bei 74% der Infizierten, einer vermehrten Insulinresistenz bei 23% der Infizierten und einem Lipodystrophiesyndrom bei 83% der Infizierten aus. Die Aussagen beider Forscher unterscheiden sich jedoch in der Festlegung, welche Lipoproteine im Verlauf ansteigen. Carr und Mitarbeiter verzeichneten zwar einen Anstieg der VLDL-Konzentration und einen Abfall des HDLs, die Triglyzerid- und Cholesterinkonzentration blieb aber in dem von ihnen untersuchten Patientenkollektiv weitgehend konstant. Sie gehen davon aus, dass die Wahl des verwendeten Proteaseinhibitors eine entscheidende Rolle spielt und nehmen an, dass die Einnahme von Ritonavir und Saquinavir ein höheres Risiko für eine Lipidstoffwechselstörung birgt, als die Einnahme von Indinavir^{86, 87}.

Vergleicht man dies mit Aussagen von Lumpkin und seinen Mitarbeiter, so stellten diese ebenfalls Stoffwechsellstörungen im Rahmen einer HAAR-Therapie fest. Zusätzlich bemerkten sie aber auch eine Zunahme der Insulinresistenz unter der Einnahme antiretroviraler Medikamente. Diese Insulinresistenz soll eine Störung der Endothelfunktion der Gefäße und eine verminderte Vasodilatation verursachen. Auch hierfür wird die Einnahme von Proteaseinhibitoren verantwortlich gemacht⁸⁸. Dieser Verdacht wurde auch in mehreren anderen Studien bestätigt^{89, 90, 91, 92, 93, 94}.

⁸⁴ El-Sadr et al. (2005), HIV Med 6 : 114-121.

⁸⁵ Sullivan/Nelson (1997), AIDS 11: 938-939.

⁸⁶ Carr et al. (1998), Lancet 351: 1881-1883.

⁸⁷ Carr et al. (1999), Lancet 353: 2093-2099.

⁸⁸ Lumpkin (1997).

⁸⁹ El-Sadr et al. (2005), HIV Med 6 : 114-121.

⁹⁰ Behrens et al. (1998), Lancet 351: 1958.

Bei dem in dieser Studie untersuchten Patientenkollektiv handelt es sich um Patienten, welche die unter dem Punkt 3.1 beschriebenen Auswahlkriterien erfüllten. Bei allen Patienten wurde die Erstdiagnose einer HIV-Infektion schon in den Neunzigerjahren gestellt. Bis auf einen Patienten unterzogen sich alle Patienten des Kollektivs schon bereits Mitte der Neunzigerjahre einer antiretroviralen Therapie. In der internationalen Literatur erschienen jedoch erst Ende der Neunzigerjahre vermehrt Berichte über Störungen im Lipidstoffwechsel von Patienten, die sich einer antiretrovirale Medikamente einnahmen. Wie bereits weiter oben im Text erwähnt, geriet besonders die Einnahme von PIs dabei in den Mittelpunkt von Diskussionen^{95,96,97}. Bis zu diesem Zeitpunkt waren Nebenwirkungen dieser hochpotenten Medikamente, wie z.B. Veränderungen im Lipidstoffwechsel, noch nicht beobachtet worden. Es wurden daher bis zu diesem Zeitpunkt noch keine routinemäßigen Bestimmungen von Cholesterin, HDL und LDL in der Infektionsambulanz der Ludwig-Maximilians-Universität, Klinikum Innenstadt durchgeführt. Erst nachdem bei den betreuten Patienten ein erhöhtes Gesamtcholesterin im Rahmen der Dauerbetreuung aufgefallen war, wurden zudem Laborparameter wie HDL und LDL bestimmt. Im Jahr 2001 wurden diese Laborwerte in das Routinelabor der HIV-Ambulanz vor einem Beginn mit HAART aufgenommen und auch im Rahmen der Dauerbetreuung von Patienten, die sich bereits einer antiretroviralen Therapie unterzogen, fortlaufend beobachtet. Eine differenzierte Betrachtung des Lipidstatus, sowie die Abschätzung eines diesbezüglich individuellen Risikoprofils der in dieser Studie untersuchten Patienten vor der Einnahme von HAART war daher nicht möglich. Unter Berücksichtigung der Ergebnisse der Framingham-Studie⁹⁸ kann daher ein bereits vor der Einnahme von HAART bestehendes, erhöhtes kardiovaskuläres Risiko dieser Patienten nicht ausgeschlossen werden und muss daher als möglicher Konfounder des HAART-Effektes in Betracht gezogen werden. Es erscheint daher sinnvoll, dass vor der Konzeption weiterer Studien dieser Punkt bei der Rekrutierung von Patienten berücksichtigt wird.

⁹¹ Depairon et al. (2001), AIDS 15: 329-334.

⁹² Gallet et al. (1998), Lancet 351: 1959.

⁹³ Vittecoq et al. (1998), Lancet 351: 1959.

⁹⁴ Maggi et al. (2000), AIDS 14: 123-128.

⁹⁵ Behrens et al. (1998), Lancet 351 : 1958.

⁹⁶ Carr et al. (1998), Lancet 351 : 1881-1883.

⁹⁷ Gallet et al. (1998), Lancet 351.1959.

⁹⁸ Stokes et al. (1989), Hypertension 13 : S113-S118.

6.1.3 Intima-Media-Dicke

Aufgrund der unter 6.1.2 genannten Störungen im Lipidstoffwechsel von HIV-infizierten Patienten wurde in weiteren Studien verschiedener Forschungsgruppen die A. carotis der Patienten mittels Ultraschall untersucht, um festzustellen, ob der Anteil arteriosklerotisch veränderter Karotiden unter HIV-Patienten höher ist als in HAART-naiven Kontrollgruppen oder der Normalbevölkerung^{99, 100, 101, 102}. Es herrschen jedoch unterschiedliche Meinungen darüber in wieweit die Veränderungen der Gefäßwände allein auf die Einnahme von HAAR-Medikamenten zurückgeführt werden kann.

Die französische Forschungsgruppe um Depairon geht davon aus, dass ein erhöhtes Arteriosklerosisrisiko vielmehr auf herkömmliche Risikofaktoren wie Alter, männliches Geschlecht, Zigarettenkonsum oder einen erhöhten LDL-Spiegel zurückzuführen ist als auf die Einnahme von antiretroviralen Medikamenten¹⁰³. Maggi und sein Team hingegen gehen davon aus, dass die Einnahme von antiretroviralen Medikamenten zu einer Lipidstoffwechselstörung führt und untersuchten die Intima-Media-Dicke von Gefäßen, um auf ein erhöhtes Arteriosklerosisrisiko rückschließen zu können. Die untersuchten Gefäßabschnitte zeigten sowohl eine Verdickung der Intima-Media, als auch ein gehäuftes Auftreten von Plaques. Die Forscher führten dies vor allem auf die Einnahme von Proteaseinhibitoren zurück¹⁰⁴. Auch in einer späteren Studie zum gleichen Thema, führte Maggi eine weitere Ultraschalluntersuchung durch, diesmal allerdings in Form einer Farb-Duplex-Sonografie. Er erhoffte sich davon noch präzisere Ergebnisse. Auch die Auswertung der zweiten Studie¹⁰⁵ bestätigte ihm noch einmal die Ergebnisse, die er schon im Jahr 2000 erzielt hatte. Eine weitere italienische Forschungsgruppe um Seminari untersuchte denselben Sachverhalt und schloss sich der Meinung von Maggi an¹⁰⁶. Seminari fand dabei heraus, dass die IMT in der Patientengruppe, die PIs einnehmen, größer ist verglichen mit einer gesunden Kontrollgruppe oder HIV-Patienten, die therapienaiv sind. Mercie hingegen kam zu demselben Endergebnis wie die französische Forschungsgruppe um Depairon und seine Mitarbeitern¹⁰⁷. Er untersuchte 423 HIV-positive Patienten und versuchte eine Korrelation zwischen kardiovaskulären Risikofaktoren, HIV-spezifischen Einflussgrößen (Viruslast, CD₄-Zellzahl) und der Intima-Media-Dicke nachzuweisen. Die mittlere Dicke der Intima-Media betrug in dieser Studie 0.54mm und bewegte sich

⁹⁹ Maggi et al. (2004), AIDS 18: 1023-1028.

¹⁰⁰ Seminari et al. (2001), Atheroscler 162: 433-438.

¹⁰¹ Mercie et al. (2002), Ann Med 34: 55-63.

¹⁰² Currier et al. (2005), AIDS 19 : 927-933.

¹⁰³ Depairon et al. (2001), AIDS 15: 329-334.

¹⁰⁴ Maggi et al. (2000), AIDS 14: 123-128.

¹⁰⁵ Maggi et al. (2004), AIDS 18 : 1023-1028.

¹⁰⁶ Seminari et al. (2002) ; Atheroscler 162: 433-438.

¹⁰⁷ Depairon et al. (2001) ; AIDS 15: 329-334.

insgesamt zwischen 0.50mm und 0.64mm. Zum einen brachte er es fertig, einen direkten Zusammenhang zwischen dem Anstieg der Intima-Media-Dicke der Karotiden und höherem Lebensalter, männlichem Geschlecht, erhöhtem Body-Mass-Index (BMI), erhöhtem systolischen Blutdruck, erhöhtem Gesamtcholesterin, erhöhten Blutglucosewerten und regelmäßigem Rauchen herzustellen. Zum anderen wies er zusätzlich auch noch einen Zusammenhang zwischen einer erhöhten Gefäßwandstärke und der Einnahme von HAART nach¹⁰⁸.

Vergleicht man nun die Ergebnisse dieser Studien mit der vorliegenden Arbeit, so vertritt diese Arbeit dieselbe Ansicht wie Depairon und Mercie, und weist einen kausalen Zusammenhang zwischen der Einnahme von HAART und einem erhöhten kardiovaskulären Risiko nicht nach. Allerdings ist bei p-Werten von 0,076 für den distalen Teil der A. carotis und 0,060 für den Bulbus der A. carotis von einem Trend zur Zunahme der Mediadicke auszugehen.

Mögliche Gründe für die unterschiedlichen Ergebnisse dieser fünf Studien sind die verschiedenen Auswertungsmethoden, die zur Ergebnisermittlung verwendet wurden, als auch durch die relativ kleinen Populationen und die unterschiedlichen Charakteristika der untersuchten Patientenkollektive, die den verschiedenen Studien zu Grunde gelegt wurden.

Schon anhand der hier angeführten Literaturbeispiele kann man ermessen, wie unterschiedlich der Einfluss von HAART auf die Entwicklung einer Arteriosklerose eingeschätzt wird. Insgesamt sollte man jedoch bedenken, dass all die genannten Studien ihre Aussagen an der Auswertung von Ultraschallerggebnisse festmachen, die ein kardiales Risiko nur indirekt einzuschätzen vermögen.

6.1.4 Kardiale Ereignisse

In anderen Studien wurde versucht dieselbe Fragestellung von einer anderen Seite zu beleuchten. Sie bemühten sich darum einen direkten Zusammenhang zwischen dem Auftreten kardialer Ereignisse und der Einnahme von antiretroviralen Medikamenten herzustellen^{109,110,111,112,113,114}.

In einer groß angelegten, retrospektiven Studie (36.766 HIV-Patienten) unter der Leitung von Bozzette sollte der Nachweis erbracht werden, dass die Einnahme

¹⁰⁸ Mercie et al. (2002) ; Ann Med 34: 55-63.

¹⁰⁹ Mary-Krause et al. (2003) ; AIDS 17: 2479-2486.

¹¹⁰ Bozzette et al. (2003); N Engl J Med 348(8): 702-710.

¹¹¹ Friis-Möller et al. (2003); AIDS 17: 1179-1193.

¹¹² Friedl et al. (2000) ; AIDS 14: 2790-2792.

¹¹³ Maggi et al. (2000) ; AIDS 14 : 123-128.

¹¹⁴ Rickerts et al. (2000) ; Eur J Med Res 5(8) : 329-333.

antiretroviraler Medikamente mit hoher Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von kardio- und zerebrovaskulären Ereignissen verantwortlich gemacht werden kann. Obwohl er eines der bislang größten Patientenkollektive untersuchte, konnte er seine Vermutung nicht beweisen. Vielmehr wurde innerhalb dieser Studie bewiesen, dass sowohl allgemeine, arteriosklerotische Risikofaktoren als auch HIV-spezifische Risikofaktoren (fortgeschrittenes Stadium der Erkrankung, AIDS-definierende Erkrankungen) für die Entstehung kardialer Erkrankungen verantwortlich gemacht werden können. Andere Autoren hingegen bestreiten diese Aussage und gehen von einem klaren Zusammenhang zwischen dem Auftreten kardialer Ereignisse und der Einnahme von HAART aus. In den nachfolgend genannten Studien wurde ein Anstieg kardialer Ereignisse (Myokardinfarkt, Herzkranzgefäßstenosierungen in Form von 1-, 2- oder Mehrgefäßerkrankungen) unter der Einnahme antiretroviraler Medikamente in Abhängigkeit von der Einnahmedauer beobachtet. Mary-Krause und ihre Mitarbeiter machten hauptsächlich Proteaseinhibitoren dafür verantwortlich. Sie sieht jedoch keine Verbindung zwischen der Einnahme von NRTIs und dem Eintreten eines Herzinfarkts¹¹⁵. Friedl und seine Mitarbeiter hingegen bestätigen in ihrer Studie zwar ebenfalls den pathogenen Einfluss von Proteaseinhibitoren, gehen aber zusätzlich auch noch von einer atherogenen Wirkung von NRTIs- und NNRTIs-beihaltenden Medikamentenkombinationen aus¹¹⁶.

Während des Untersuchungszeitraums dieser Studie kam es zu keinen kardialen Ereignissen innerhalb des untersuchten Patientenkollektivs. Auch im Rahmen der EKG-Untersuchung kam es lediglich bei einem Patienten zu ischämieverdächtigen Veränderungen im Belastungs-EKG, so dass dieses abgebrochen werden musste. Bei zwei Patienten hatte sich das Belastungs-EKG der U2 von normal zu nicht beurteilbar verändert, da die Sollfrequenz nicht erreicht werden konnte. Selbst wenn die Ergometrieergebnisse dieser Patienten nicht in die Auswertung aufgenommen werden, ändert sich die Gesamtinterpretation nicht: Es konnte insgesamt kein signifikanter Anstieg einer verminderten, kardialen Belastbarkeit bei den untersuchten Patienten verzeichnet werden.

6.1.5 Das Lipodystrophiesyndrom

Eine der bekanntesten Störungen, die unter der Einnahme von HAART auftritt, ist das in diesem Abschnitt angesprochene Lipodystrophiesyndrom^{117, 118}. Einige Autoren

¹¹⁵ Mary-Krause et al. (2003) ; AIDS 17: 2479-2486.

¹¹⁶ Friedl et al. (2000) ; AIDS 14: 2790-2792.

¹¹⁷ Saves et al. (2002), Clin Inf Dis 34: 1396-1405.

werten das Auftreten eines Lipodystrophiesyndroms als einen Risikofaktor für die Entstehung bzw. das Fortschreiten einer Arteriosklerose¹¹⁹. Andere wiederum sehen in der Umverteilungsstörung der Körperfette keine Ursache für den Anstieg der Lipoproteine im Blut. Vielmehr gehen sie davon aus, dass eine Erhöhung der Blutfettwerte auf bereits bekannte Risikofaktoren wie z.B. Geschlecht, Alter oder auch Rauchen zurückgeführt werden kann und bestreiten einen Zusammenhang mit der Einnahme antiretroviraler Medikamente^{120,121}. Außerdem sind sie der Meinung, dass dem Lipodystrophiesyndrom und dem Anstieg der Blutfettwerte im Sinne einer Hypertriglyzeridämie andere Pathomechanismen zugrunde liegen. Außer der Umverteilungsstörung der Polsterfette, die sich durch eine Stammfettsucht, das Auftreten eines Stiernackens („Buffalo-Hump“) und ein erhöhtes Verhältnis von Taille zur Hüfte bemerkbar macht, kommt es im Rahmen des Lipodystrophiesyndroms auch noch zu anderen Störungen. Zu diesen Störungen zählen unter anderem eine verminderte Glukosetoleranz und eine Erhöhung der Blutfettwerte^{122, 123, 124, 125}.

All diese Störungen sind auch in der HIV-negativen Bevölkerung bekannte Risikofaktoren für die Entstehung einer Arteriosklerose^{126, 127, 128}. Es kann daher davon ausgegangen werden, dass diese Veränderungen auch in einer Population HIV-infizierter Patienten zu einem schnellen Fortschreiten der Arteriosklerose führt und damit das Risiko für eine koronare Herzerkrankung steigt. Auf der anderen Seite konnten nicht alle Studien die Hypothese unterstreichen, dass mit dem Auftreten eines Lipodystrophiesyndroms auch gleichzeitig immer metabolische Störungen verbunden sind. So konnten Mercie nur bei 76% der Patienten mit Lipodystrophiesyndrom auch gleichzeitig metabolische Störungen nachweisen¹²⁹. Ferner stellte er fest, dass das Auftreten eines Lipodystrophiesyndroms mit zunehmendem Alter der Patienten und auch niedriger CD₄-Zahl zunimmt. Wenn man nun davon ausgeht, dass beide Faktoren (Alter, CD₄-Zahl) eine Auswirkung auf die Entstehung eines LDS haben und dieses wiederum einen Risikofaktor für die Entstehung einer Arteriosklerose darstellt, so kommt in der vorliegenden Arbeit die Frage auf, in wieweit diese Risikofaktoren (Alter, CD₄-Zellzahl) das Ergebnis dieser Arbeit beeinflusst haben. Als probate Methode, um Konfounder eines HAART-assoziierten, erhöhten arteriosklerotischen Risikos nach-

¹¹⁸ Hirsch/Battegay (2002), *Infections* 30: 5.

¹¹⁹ Mercie et al. (2000); *Eur J Int Med* 11 : 257-263.

¹²⁰ Worm et al. (2002); *HIV Medicine*, Vol 3, Issue 4: 239-248.

¹²¹ Mercie et al. (2002); *Ann Med* 34: 55-63.

¹²² Saint Marc et al. (2000), *AIDS* 14: 37-49.

¹²³ Worm et al. (2002); *HIV Med* 3(4) : 239-248.

¹²⁴ Carr et al. (1999), *Lancet* 353: 2093-2099.

¹²⁵ Carr A et al. (1998), *AIDS* 12(7) : F51-F58.

¹²⁶ Stokes et al. (1989), *Hypertension* 13: 113-118.

¹²⁷ Stamler et al. (1986), *J Am Med Assoc* 256: 2823-2828.

¹²⁸ Howard et al. (1998), *Ann Epidemiol* 8: 358-369.

¹²⁹ Mercie et al. (2000); *Europ J Int Med* 11 : 257-263.

zuweisen, erscheint deshalb eine Subgruppenbetrachtung sinnvoll. Um eine sinnvolle Subgruppenbetrachtung durchführen zu können, ist jedoch in zukünftigen Studien die Untersuchung größerer Patientenkollektive notwendig.

6.2 Untersuchungsmethode: IMT-Messung durch B-Mode Ultraschall

6.2.1 Intima-Media-Dicke als Prognoseparameter eines erhöhten kardialen Risikos

Ausgangspunkt für die vorliegende Untersuchung war die Vermutung, dass die Einnahme antiretroviraler Medikamente zu einer Erhöhung der Serumlipide bei den betroffenen Patienten führt. Deshalb wurde versucht der Fragestellung auf den Grund zu gehen, in wie weit die Behandlung von HIV-Patienten mit HAART ein schnelleres Voranschreiten einer arteriosklerotischen Veränderung der Gefäße begünstigt und damit das koronare Herzrisiko der Patienten steigt. Dafür wurden in der vorliegenden Studie HIV-positive Patienten untersucht, die unter einer HAART-induzierten Hypercholesterinämie leiden. Mit Hilfe der Messung der IMT der A. carotis sollte ein Anstieg der Intima-Media Dicke der A. carotis nachgewiesen werden, um so auf ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko für den Patienten rückzuschließen.

Pignoli und seine Mitarbeiter stellten in einer der ersten Studien zur Intima-Media-Dickenmessung mittels Ultraschall fest, dass diese Untersuchungsmethode zur Beurteilung der Wanddicke der A. carotis gut geeignet ist. Sie verglichen im Rahmen ihrer Studie die Untersuchungsergebnisse der Intima-Media-Dickenmessung mittels Ultraschall mit den Ergebnissen einer mikroskopischen Untersuchung der Gefäßwand. Es stellte sich dabei heraus, dass die Fehlerwahrscheinlichkeit unter 20% lag. Daher kann die Intima-Media-Dickenmessung der Carotis als eine geeignete Methode bezeichnet werden, um den arteriosklerotischen Befall der A. carotis nachzuweisen¹³⁰. Die Messung der Intima-Media-Dicke mittels Ultraschall wird auch von verschiedenen, anderen Autoren als eine adäquate und sensitive Untersuchungsmethode bezeichnet, um einen Zusammenhang zwischen dem Vorliegen von Risikofaktoren einer Arteriosklerose und einer erhöhten Intima-Media-Dicke herzustellen¹³¹. Der Anstieg der Intima-Media-Dicke korreliert demnach mit einem Anstieg des Schlaganfallrisikos und des myokardialen Infarkttrisikos des Patienten. In der oben genannten Studie von Del Sol wurde der gesamte Patientenpool abhängig von der Intima-Media-Dicke in fünf Gruppen aufgeteilt. Danach wurde die Gruppe mit der größten Intima-Media-Dicke mit

¹³⁰ Pignoli et al. (1986); Circul 4:1399-1406.

¹³¹ Del Sol et al. (2002); Europ Heart Journal 23 (12): 934-940.

der Patientengruppe mit der geringsten Intima-Media-Dicke bezüglich Herzinfarktrate und Schlaganfallrate verglichen. Es ergab sich daraus ein relatives Risiko von 3.87, welches genau in das Konfidenzintervall von 2.72-5.51 fiel. Damit konnte von einem direkten Zusammenhang zwischen dem Anstieg der Intima-Media-Dicke und einem erhöhten Infarktisiko ausgegangen werden.

Auch die Forschungsgruppe um Evans geht bei einer Verdickung der Intima-Media-Dicke der A. carotis davon aus, dass sich das Risiko einen Schlaganfall zu erleiden erhöht¹³².

Mack und sein Team haben in einer weiteren Studie untersucht, welche Aussagekraft die Intima-Media-Dickenmessung im Vergleich zur Koronarangiographie bezüglich der Vorhersage eines Herzinfarktes besitzt. Sie kamen dabei zu dem Ergebnis, dass beide Methoden zur Beurteilung einer Arteriosklerose herangezogen werden können. Jede Untersuchungsmethode für sich beurteilt jedoch unterschiedliche Aspekte arteriosklerotischer Veränderungen¹³³. Die Intima-Media-Dickenmessung mittels Ultraschall kann schon in der Frühphase zur Beurteilung einer Arteriosklerose eingesetzt werden, wohingegen die Koronarangiographie durch den Nachweis von Stenosen oder Plaques erst in fortgeschrittenerem Stadium der Erkrankung Aussagekraft besitzt. Diese Aussage unterstreicht die Tatsache, dass durch eine Messung der Intima-Media-Dicke der A. carotis schon sehr früh arteriosklerotische Veränderungen der Gefäße nachgewiesen werden können und macht die Intima-Media-Dickenmessung dadurch auch für die Überwachung von Risikopatienten immer interessanter. Sie stellt damit vielleicht sogar einen Verlaufsparemeter dar, mit dessen Hilfe schon früh eine Entscheidung bezüglich präventiver Maßnahmen getroffen werden kann (Diätetische Maßnahmen, Reduzierung von Risikofaktoren, wie z.B. Rauchen, Einnahme von Lipidsenkern oder die Umstellung von HAART auf PI-sparende Kombinationen).

In Anbetracht der Ergebnisse der oben genannten Studien sollte darüber nachgedacht werden, ob die Intima-Media-Dickenmessung nicht in die Routineuntersuchung für den Check-up HIV-positiver Patienten unter HAART aufgenommen werden sollte. Dies würde ein frühzeitiges Handeln in Bezug auf Präventivmaßnahmen ermöglichen und die Chance eröffnen den arteriosklerotischen Umbauprozess zu verlangsamen. Somit könnte die Langzeitprognose für den Patienten im Bezug auf kardiale und zerebrovaskuläre Ereignisse verbessert werden.

Außerdem bietet die IMT-Messung mittels Ultraschall einige Vorteile. Sie zeichnet sich durch eine gute Reproduzierbarkeit aus. Ferner stellt sie eine nicht-invasive Methode dar, die für den Patienten keinerlei Risiken birgt und ist zudem eine adäquate und

¹³² Evans et al. (2000); Am J Epidem 151: 478-487.

¹³³ Mack et al. (2000); Atherosclerosis 150: 371-379.

anerkannte Untersuchungstechnik, um arteriosklerotische Veränderungen nachzuweisen¹³⁴.

Es muss aber auch in dieser Studie der Tatsache Rechnung getragen werden, dass durch Parameter, wie z.B. die IMT-Messung oder auch die Bestimmung von Blutfettwerten, zwar ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko nachgewiesen werden kann, dies aber nicht unbedingt allein auf die Einnahme von HIV-Medikamenten zurückgeführt werden kann.

6.2.2 Einfluss allgemeiner kardiovaskulärer Risikofaktoren in Bezug auf die Progression der Intima-Media-Dicke

Die vielfältigen Risikofaktoren für die Entstehung einer Arteriosklerose wie z.B. Alter, Geschlecht, Zigarettenkonsum, Diabetes mellitus oder auch die Hypercholesterinämie stellen allgemein bekannte Risikofaktoren für die Entstehung von arteriosklerotischen Veränderungen der Gefäße und Organe dar (vgl. auch 2.2.1). Der Zusammenhang zwischen diesen kardiovaskulären Risikofaktoren und der Entstehung einer Arteriosklerose wurde schon in der Framingham-Studie untersucht und ein Zusammenhang bestätigt¹³⁵.

In der vorliegenden Studie stellten diese vorbestehenden Risikofaktoren ein nicht unerhebliches Problem dar. Sie konnten aufgrund der relativ kleinen Patientenpopulation nicht als Ausschlusskriterien für die Auswahl der an der Studie beteiligten Patienten herangezogen werden und müssen deshalb zunächst als mögliche Konfounder angesehen werden.

In der Tabelle 6 wurden die allgemeinen arteriosklerotischen Risikofaktoren beschrieben. Aufgrund der kleinen Subgruppen der Patienten bezüglich bestimmter Risikofaktoren, wie z.B. Diabetes mellitus, arteriellem Hypertonus oder auch Rauchen, erscheint lediglich eine Einteilung in Patienten mit mäßiggradig erhöhtem Risikoprofil im Vergleich zu Patienten mit arteriosklerotischem Hochrisikoprofil bezüglich der Progression der Intima-Media-Dicke sinnvoll.

Die Art und Anzahl der kardiovaskulären Risikofaktoren der in dieser Studie erfassten Patienten wurden den Patientenakten entnommen und in den Tabellen 5 und 6 aufgelistet. Wenn man die in der Tabelle 2 beschriebenen Zielwerte für Cholesterin und LDL betrachtet und unter Berücksichtigung der Anzahl der zusätzlichen Risikofaktoren (vgl. Tabelle 6) das individuelle, kardiovaskuläre Risikoprofil jedes Patienten beurteilt, so stellt sich heraus, dass 8 Patienten in die Hochrisikogruppe und 9 Patienten in die

¹³⁴ Cheng et al. (2002); Cardiovascular Research 54: 528-538.

¹³⁵ Stokes et al. (1989); Hypertension 13 : S13 -S18.

Gruppe mit mäßig erhöhtem, kardiovaskulären Risiko fallen. Nur ein Patient weist ein geringes Arterioskleroserisiko auf. Vergleicht man nun die Progression der Intima-Media-Dicke derjenigen Patienten mit einem mäßiggradig erhöhten Arterioskleroserisiko mit denjenigen Patienten mit einem Hochrisikoprofil, so stellt man zwar fest, dass die Progression der Intima-Media-Dicke bei den Patienten mit einem hohen Risikoprofil im Durchschnitt 0.1020 mm betrug und damit höher lag als bei den Patienten mit einem mäßiggradig erhöhten Arterioskleroserisiko (Progression 0,0929 mm, vgl. Tabelle 18). Dennoch handelt es sich dabei lediglich um eine minimal höhere Progression der Intima-Media-Dicke von 0,0096 mm innerhalb des Untersuchungszeitraums. Von einem bedeutenden Anstieg der Intima-Media-Dicke im Vergleich zur Patientengruppe mit einem mäßig erhöhten Risikoprofil kann daher nicht gesprochen werden. Man kann anhand der Ergebnisse zwar vermuten, dass zusätzliche Risikofaktoren die Progression der Intima-Media-Dicke beschleunigen und damit als Konfounder eines HAART-assoziierten, erhöhten, arteriosklerotischen Risikos gewertet werden müssen. Eine statistische Untermauerung war jedoch aufgrund des kleinen Patientenkollektivs nicht möglich.

Für weitere Studien erscheint daher ein größeres Patientenkollektiv essentiell, um Konfounder des HAART-Effekts (Diabetes mellitus, arterieller Hypertonus, Zigarettenkonsum) mittels Subgruppenbetrachtung nicht nur deskriptiv zu kommentieren, sondern auch statistisch untermauern zu können.

6.2.3 Einfluss HIV-spezifischer, arteriosklerotischer Risikofaktoren in Bezug auf die Progression der Intima-Media-Dicke

Wenn man davon ausgeht, dass ein Abfall der CD₄-Zellzahl unter 500 Zellen/ mm³ die Immunkompetenz der Patienten beeinträchtigt und ein Anstieg von Entzündungen und Infektionen die Folge ist, wäre ein Anstieg arteriosklerotischer Entzündungsreaktionen und damit eine Progression der IMT bei den betroffenen Patienten zu erwarten.

Nach Auswertung des Einflusses einer erniedrigten CD₄-Zellzahl als HIV-spezifischen Risikofaktor auf die Progression der Intima-Media-Dicke des in dieser Arbeit untersuchten Patientenkollektivs (vgl. Tabelle 18) kann diese Vermutung jedoch nicht bestätigt werden. Bei den untersuchten Patienten, die z.B. eine CD₄-Zellzahl < 500 Zellen/mm³ aufwiesen, zeigte sich kein stärkerer Anstieg der IMT, als bei denjenigen Patienten, deren CD₄-Zellzahl > 500 Zellen/mm³ betrug. Das kardiovaskuläre Risiko scheint demnach trotz einer erniedrigten CD₄-Zellzahl nicht erhöht zu sein. Dies

widerspricht aber den Ergebnissen der Studie von Bozette und seinen Mitarbeitern¹³⁶. Sie stellten zwar auf der einen Seite in ihrer Studie fest, dass bei Betrachtung des gesamten Patientenkollektivs durch den Einsatz antiretroviraler Medikamente die Anzahl kardiovaskulärer Ereignisse konstant blieb oder sogar rückläufig war. Auf der anderen Seite wurde aber bei denjenigen Patienten, die sich in einem fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung befanden oder an AIDS-definierenden Erkrankungen litten, wie z.B. an einer opportunistischen Infektionen mit *Pneumocystis carinii*, ein Anstieg von kardialen Ereignissen festgestellt.

Bei den in der vorliegenden Arbeit untersuchten Patienten handelt es sich bis auf einen Probanden um Patienten, die sich bereits seit Anfang der Neunzigerjahre einer antiretroviralen Therapie unterzogen. Nachdem die ersten antiretroviralen Medikamente Anfang der Neunzigerjahre auf den Markt gekommen waren, kam es zu einer ständigen Zunahme des in der HIV-Therapie verwendeten Medikamentenspektrums. Ferner waren immer wieder individuelle Anpassungen des Behandlungsregimes aufgrund der Entwicklung von Resistenzen des Virus bezüglich bestimmter Medikamente notwendig. Dies erschwerte in dieser Arbeit eine aussagekräftige Subgruppeneinteilung in Patienten mit PI-beinhaltenen oder nicht PI-beinhaltenen Behandlungsregime. In der Patientendemographie wurde daher nur die zuletzt verwendete HAART berücksichtigt. Nach Berechnung der durchschnittlichen IMT-Progression (vgl. Tabelle 18) zeigte sich, dass die Progression der Intima-Media-Dicke bei Patienten, die zuletzt Proteaseinhibitoren einnahmen, nicht größer war, als bei denjenigen Patienten ohne PI-beinhaltenen Medikamentenkombinationen. Es muss jedoch kritisch angemerkt werden, dass durch rezidivierende Umstellungen der individuellen HAART die Dauer des Einsatzes von Proteaseinhibitoren eventuell zu kurz war, um Effekte auf die Progression der IMT nachzuweisen. Andere, internationale Studien^{137,138} gehen hingegen schon von einem Anstieg vaskulärer Komplikationen unter dem Einsatz von Proteaseinhibitoren aus und konnten dies auch statistisch untermauern.

6.2.4 Messgenauigkeit und Verwertbarkeit der Untersuchungsergebnisse

Einige Autoren beklagen, dass sich die Darstellung der einzelnen Gefäßschichten der A. carotis mittels Ultraschall oft schwierig gestaltet. Grund dafür ist der Verlauf der A. carotis in tiefen Gewebeschichten. Ferner ist der Bulbus der A. carotis oft noch

¹³⁶ Bozette et al. (2003) ; N Engl J Med 348(8) : 702-710.

¹³⁷ Behrens et al. (1998) ; Lancet 351 : 1958.

¹³⁸ Gallet et al. (1998) ; Lancet 351 : 1958-1959.

schwieriger zu untersuchen, als z.B. die A. carotis communis, weil die Wand des Bulbus nicht gerade, sondern in einem Bogen verläuft. Dadurch wird dem Untersucher die Fähigkeit abverlangt, den Schallkopf dementsprechend abzukippen, um bei der Dickenmessung keine Verfälschung der Messergebnisse zu verursachen. All diese Fähigkeiten setzen einen erfahrenen Untersucher voraus und können deshalb zur Erhebung ungenauer Messergebnisse führen¹³⁹. Betrachtet man die im Kapitel 4.2 aufgeführte Tabelle, so fallen Residualwerte auf, die im Minusbereich liegen. Dies würde bedeuten, dass die Intima-Media-Dicke der A. carotis einiger Patienten innerhalb des Untersuchungszeitraums abgenommen hat. Ob dies auf die oben angesprochenen Messgenauigkeiten oder den auch in der Literatur angeführten, protektiven Effekt der HAAR-Therapie zurückzuführen ist, bleibt ungeklärt.

Ein weiterer Schwachpunkt der Ultraschalluntersuchung der vorliegenden Arbeit liegt darin, dass die Messungen der Intima-Media-Dicke durch zwei verschiedene Untersucher vorgenommen wurden. Ursache dafür war, dass diese Studie auf einer vorangegangenen Arbeit aufbaute. Die Ultraschalluntersuchungen zum Zeitpunkt U1 wurden daher durch den Vorgänger dieser Arbeit durchgeführt. Obgleich Ultraschalluntersuchungen auch in anderen epidemiologischen Studien durch mehrere, verschiedene Untersucher durchgeführt wurden^{140,141}, stellt sich dennoch die Frage in wie weit die interindividuell unterschiedliche Beurteilung der Wanddicke der Gefäße die Ergebnisse beeinflusst hat. Auf der anderen Seite vertreten die Autoren der Rotterdam-Studie die Meinung, dass die interindividuellen Unterschiede der Untersucher hinsichtlich der Basisaussage, ob Veränderungen im Bereich der Gefäße vorliegen oder nicht, sich nicht maßgeblich voneinander unterscheiden. Sie behaupten, dass durch die gewonnenen Untersuchungsergebnisse immer noch einen Zusammenhang zwischen erhöhter Intima-Media-Dicke und einem erhöhten, kardiovaskulären Risiko aufgezeigt werden kann¹⁴². Dennoch war im Rahmen dieser Arbeit keine grundlegende Aussage bezüglich einer bestehenden Arteriosklerose gefragt, sondern die exakte Messung einer Zu-/Abnahme der Intima-Media-Dicke der A. carotis.

¹³⁹ Montauban et al. (1998); *Ultrasound in Medicine and Biology* 24 (3): 323-330.

¹⁴⁰ O'Leary et al. (1999); *N Engl J Med* 340 (1): 14-22.

¹⁴¹ Bots et al. (1992); *Hypertension* 19: 717-720.

¹⁴² Del Sol et al. (2002); *Europ Heart Journal* 23 (12): 934-940.

6.3 Darstellung von Limitationen der Arbeit

In dieser Arbeit wie auch in den meisten zu diesem Thema vorliegenden Studien^{143,144}, wurde nur eine relativ begrenzte Anzahl von Patienten untersucht. Dadurch ist es schwierig aus den Ergebnissen dieser Arbeit allgemein gültige Rückschlüsse auf das gesamte Kollektiv HIV-Infizierter unter HAART zu ziehen.

Grundsätzlich erscheint für weitere Studien auch die Erhebung eines Kontrollkollektiv (HIV-negative Patienten mit Hypercholesterinämie, ggf. zusätzlich HIV-negative Patienten ohne Hypercholesterinämie) zur Erörterung der Fragestellung dieser Arbeit essentiell.

Einen weiteren limitierenden Faktor stellt die Tatsache dar, dass im Rahmen dieser Studie ausschließlich männliche Patienten untersucht wurden. Dadurch beschränkt sich die Aussage dieser Studie ausschließlich auf männliche HIV-Patienten. Um eine allgemeingültigere Aussage treffen zu können sind weitere Untersuchungen notwendig, die sowohl Frauen als auch Kinder in ihre Studien miteinbeziehen.

Ein weiteres Problem stellten die recht unterschiedlichen Zeitspannen zwischen der ersten und der zweiten Untersuchung der unterschiedlichen Patienten dar. Wenn man von einer jährlichen Zunahme der arteriosklerotischen Veränderungen der Gefäße ausgeht, so kommt es demnach, im Verhältnis gesehen, in einem kürzeren Zeitraum zu geringeren Intima-Media-Veränderungen als innerhalb eines längeren Untersuchungszeitraums. Obwohl dies das Untersuchungsergebnis aufgrund der zum Teil langen Abstände zwischen dem ersten und dem zweiten Untersuchungszeitpunkt hätte positiv beeinflussen müssen, konnte keine signifikante Zunahme der Dicke der Gefäßwand nachgewiesen werden.

Nach Aussagen der Framingham Studie¹⁴⁵ stellt das Alter selbst einen Risikofaktor für die Entstehung arteriosklerotischer Veränderungen dar. Es stellt sich daher die Frage, ob mit zunehmendem Alter auch die Intima-Media-Dicke aufgrund der bestehenden Vorschädigungen schneller zunimmt. Wegen des kleinen Patientenkollektiv war jedoch eine Einteilung in Altersgruppen nicht möglich, um die Intima-Media-Veränderungen altersgruppenabhängig zu beurteilen.

Insgesamt muss deshalb die kleine Zahl der untersuchten Patienten, die Ermangelung eines Kontrollkollektivs, sowie die Inhomogenität des Patientenpools als limitierende Faktoren genannt werden.

¹⁴³ Mercie et al. (2002); Ann Med 34: 55-63.

¹⁴⁴ Seminari et al. (2002); Atheroscler 162: 433-438.

¹⁴⁵ Stokes J et al. (1989); Hypertension 13 : 113-118.

7 Zusammenfassung

Ausgangspunkt dieser Arbeit war die Vermutung, dass die Einnahme von HAART zu einem Anstieg der Serumlipide führt. Der Anstieg der Blutfettwerte, insbesondere der Anstieg des Serumcholesterins, stellt einen allgemein bekannten Risikofaktor für die Entstehung einer Arteriosklerose dar. Bei der Messung der Intima-Media-Dicke mittels Ultraschall handelt es sich um eine etablierte Methode, um ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko einzuschätzen. Sie wurde daher als Untersuchungsparameter innerhalb dieser Studie eingesetzt, um die Gefäßwanddicke der A. carotis im Bereich der distalen A. carotis und im Bereich des Bulbus der A. carotis zu untersuchen. Das Ziel dieser Untersuchung war es, das kardiovaskuläre Risikoprofil von HIV-Patienten, die mit HAART behandelt werden, zu beurteilen.

Unter Betrachtung der angeführten Literaturbeispiele und unter Einbeziehen der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit gibt es zwar Hinweise darauf, dass die Einnahme von HAART die Entstehung einer Arteriosklerose begünstigt. Diese Vermutung konnte jedoch im Rahmen dieser Arbeit statistisch nicht untermauert werden. Die errechneten p-Werte für den Anstieg der Intima-Media-Dicke betragen 0,076 für die distale A. carotis und 0,060 für den Bulbus der A. carotis. Beide p-Werte sind definitionsgemäß statistisch nicht signifikant. Es besteht demnach kein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko unter der Einnahme von HAART bei den beobachteten Patienten. Es kann allenfalls von einem Trend gesprochen werden.

Zusätzlich ergab die Subgruppenbetrachtung der untersuchten Patienten bezüglich allgemeiner arteriosklerotischer Risikofaktoren zwar, dass es im Vergleich zu Patienten ohne zusätzliche Risikofaktoren zu einer vermehrten Progression der Intima-Media-Dicke gekommen war. Aufgrund des kleinen Patientenkollektivs erschien jedoch eine statistische Auswertung nicht sinnvoll. Die Ergebnisse wurden daher nur deskriptiv kommentiert.

Der vermutete supportive Einfluß von HIV-spezifischen Risikofaktoren auf eine schnellere Zunahme der Intima-Media-Dicke konnte beim untersuchten Patientenkollektiv dagegen nicht bestätigt werden.

Es bedarf daher weiterer, größerer, experimenteller und klinischer Studien, um die komplexen Pathomechanismen der antiretroviralen Therapie besser zu verstehen. Insgesamt gesehen, wäre es verfrüht, auf der Basis des heutigen Forschungsstandes weitreichende Maßnahmen zu ergreifen, die die Behandlungsregime HIV-positiver Patienten in Frage stellt. Es ist unbestritten, dass seit der Einführung von HAART die Lebenserwartung der Patienten enorm gestiegen ist und große Fortschritte im Bezug auf die Lebensqualität der Patienten erzielt wurden. Diese Errungenschaften

überwiegen eindeutig kardiovaskuläre Risiken, die sich eventuell aus der Einnahme von HAART ergeben. Das Management der multiplen Risikofaktoren (Rauchen, Diabetes mellitus, arterieller Hypertonus, Alter, Geschlecht, Hyperlipidämie, Viruslast, CD₄-Zellzahl) stellt eine große Herausforderung für die Zukunft dar. Sowohl der behandelnde Arzt als auch der Patient stehen dadurch vor einer Herausforderung. Der betreuende Arzt muss bestehende Behandlungsregime immer wieder hinterfragen und der Patient ist dazu aufgefordert beeinflussbare, kardiovaskuläre Risikofaktoren anzugehen.

Aufgrund des Mangels an aussagekräftigen Studien und der immer noch kontroversen Haltung verschiedener Forscher gegenüber diesem Thema, ist das Absetzen von HAART auf keinen Fall gerechtfertigt. Vielmehr sollte versucht werden Cholesterin- und Triglyzeridkonzentrationen, sowie Blutzuckerwerte schon vor dem Ansetzen von HAART zu messen. Diese Parameter sollten danach konsequent in engmaschigen Kontrolluntersuchungen weiterverfolgt werden und gegebenenfalls therapeutische Maßnahmen ergriffen werden. Die Interaktionen zwischen zusätzlichen Medikationen und HAART sollte bei der Verordnung streng beachtet werden. Denn man muss sich darüber im Klaren sein, dass durch die Behandlung von Nebenwirkungen der HIV-Medikamente (Lipidsenker, Medikamente zur Behandlung der Glucoseintoleranz, Diät) die Compliance der Patienten leidet. Es gilt daher PRO und KONTRA gut gegeneinander abzuwägen. Vielleicht besteht in ein paar Jahren die Möglichkeit einen Algorithmus zu finden, der das kardiovaskuläre Risiko von HIV-Patienten unter HAART zuverlässig beurteilt und den vorhandenen Risikofaktoren Rechnung trägt.

Literaturverzeichnis

Alfthan G, Pekkanen J, Jauhiainen M et al. 1994. Relations of serum homocysteine and lipoprotein(a) concentrations to atherosclerotic disease in a prospective Finnish population. *Atherosclerosis* 1994; 106: 9-19.

Barbaro G 2003. Pathogenesis of HIV-associated heart disease. *AIDS* 2003; 17: S12-S20.

Barbaro G, Lipschultz SE, Fisher SD 2001. Pathogenesis of HIV-associated cardiovascular complications. *Lancet Infectious Diseases* 2001; 1: 115-124.

Behrens G, Schmidt H, Meyer D et al. 1998. Vascular complications associated with the use of HIV protease inhibitors. *Lancet* 1998; 351: 1958.

Behrens G, Dejam A, Schmidt H et al. 1999. Impaired glucose tolerance, beta cell function and lipid metabolism in HIV-patients under treatment with protease inhibitors. *AIDS* 1999; 13: F63-F70.

Behrens G, Meyer-Olson D, Stoll M et al. 2003. Clinical impact of HIV-related lipodystrophy and metabolic abnormalities on cardiovascular disease. *AIDS* 2003; 17: S149-S154.

Bernasconi E, Uhr M, Magenta L et al. 2001. Homocysteinaemia in HIV-infected patients treated with highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2001; 15: 1081-1082.

Bob A und Bob K 2001. *Duale Reihe Innere Medizin*. Thieme Verlag Stuttgart 2001.

Boers GH, Smals AG, Trijbles FJ et al. 1985. Heterozygosity for homocystinuria in premature peripheral and cerebral occlusive arterial disease. *New England Journal of Medicine*; 313: 709-715.

Bots ML, Breslau PJ, Briet E et al. 1992. Cardiovascular determinants of carotid artery disease: the Rotterdam Elderly Study. *Hypertension* 1992; 19: 717-720.

Bots ML, Evans GW, Riley WA et al. 2003. Carotid intima-media thickness measurement in intervention studies. Design options, progression rates and sample size considerations: A point of view. *Stroke* 2003; 34: 2985-2994.

Bozzette S, Ake C, Tam H et al. 2003. Cardiovascular events in patients treated for Human Immunodeficiency Virus infection. *New England Journal of Medicine* 2003; 348(8): 702-710.

Bühling KJ, Lepenies J und Witt K 2000. *Allgemeine und spezielle Pathologie*. 2. Auflage. Urban und Fischer Verlag München/Jena 2000.

Carpentier A, Patterson BW, Uffelman KD et al. 2005. Mechanism of highly active antiretroviral therapy-induced hyperlipidemia in HIV-infected individuals. *Atherosclerosis* 2005; 178: 165-172.

Carr A, Samaras K, Burton S et al. 1998. A syndrom of peripheral lipodystrophy and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors. *AIDS* 1998; 12(7): F51-F58.

Carr A, Samaras K, Chrisholm DJ et al. 1998. Pathogenesis of HIV-1-protease inhibitor-associated peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance. *Lancet* 1998, 351: 1881-1883.

Carr A, Samaras K, Thorisdottir A et al. 1999. Diagnosis, prediction and natural course of HIV-1 protease-inhibitor-associated lipodystrophy, hyperlipidaemia, and diabetes mellitus: a cohort study. *Lancet* 1999; 353: 2093-99.

Centers for Disease Control 1982. Kaposi sarcoma and pneumocystis carinii pneumonia among homosexual men - New York City and California. *MMWR* 1982 ; 30: 305-308.

Cheng KS, Mikhailidis DP, Hamilton G et al. 2002. A review of the carotid and femoral intima-media thickness as an indicator of the presence of peripheral vascular disease and cardiovascular risk factors. *Cardiovascular Research* 2002; 54: 528-538.

Chironi G, Escaut L, Gariépy J et al. 2003. Carotid intima-media thickness in heavily pretreated HIV-infected Patients. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 2003; 32: 490-493.

Chi D, Henry J, Kelley J et al. 2000. The effects of HIV infection on endothelial function. *Endothelium* 2000; 7(4): 223-242.

Coffin JM, Haase A, Levy JA et al. 1986. Human Immunodeficiency Viruses. *Science* 1986; 232: 697.

Constans J, Pellegrin JL, Peuchant E et al. 1994. Plasma lipids in HIV-infected patients : a prospective study in 95 patients. *European Journal of Clinical Investigations* 1994; 24: 416-420.

Currier JS, Kendall MA, Zackin R et al. 2005. Carotid artery intima-media thickness and HIV infection: traditional risk factors overshadow impact of protease inhibitor exposure. *AIDS* 2005; 19: 927-933.

Dagleish AG, Beverly PC, Clapham PR et al. 1984. The CD₄ (T4) antigene is an essential component of the receptor for the AIDS retrovirus. *Nature* 1984; 312: 763-767.

Danesh J, Collins R, Petro R et al. 1997. Chronic infections and coronary artery disease: Is there a link? *Lancet* 1997; 350: 430-436.

De Gaetano Donati K, Rabagliati R, Iacoviello L et al. 2004. HIV infection , HAART and endothelial adhesion molekules: current perspectives. *Lancet Infectious Diseases* 2004; 4: 213-222.

Del Sol IA, Bots ML, Grobbee DE et al. 2002. Carotid intima-media thickness at different sites: relation to insident myocardial infarction. The Rotterdam Study. *European Heart Journal* 2002; 23 (12): 934-940.

Depairon M, Chessex S, Sudre P et al. 2001. Swiss HIV Cohort Study. Premature atherosclerosis in HIV-infected individuals: focus on protease inhibitor therapy. *AIDS* 2001; 15: 329-334.

Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-infected Adults and Adolescents (AACTG). Panel of Clinical Practices for the Treatment of HIV Infection convened by the Department of Health and Human Services (DHHS), USA 7th of April 2005.

El-Sadr WM, Carr A, Gibert C et al. 2005. Effects of HIV disease on lipid, glucose and insulin levels: results from a large antiretroviral-naïve cohort. *HIV Medicine* 2005; 6: 114-121.

Evans RW, Shaten BJ, Hempel JD et al. 1997. Homocysteine and risk of cardiovascular disease in the Multiple Risk Factors Intervention Trial. *Atherosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology* 1997; 17: 1947-1953.

Evans WD 2000. Carotid wall thickness is predictive of incident clinical stroke. *American Journal of Epidemiology* 2000; 151: 478-87.

Fantoni M, Del Borgo C, Autore C et al. 2002. Metabolic disorders and cardiovascular risk in HIV-infected patients treated with antiretroviral agents. *Italian Heart Journal* 2002; 3 (5): 294-299.

Feingold KR, Krauss RM, Pang M et al. 1993. The hypertriglyceridemia of acquired immunodeficiency syndrome is associated with an increased prevalence of low density lipoprotein subclass pattern B. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1993; 76: 559-565.

Friedl AC, Attendorfer J, Schalcher C et al. 2000. Acceleration of confirmed coronary artery disease among HIV-infected patients on potent antiretroviral therapy. *AIDS* 2000; 14: 2790-2792.

Friis-Møller N, Weber R, Reiss P et al. for the DAD study group 2003. Cardiovascular risk factors in HIV patients – association with antiretroviral therapy. Results from the DAD study. *AIDS* 2003; 17: 1179-1193.

Gallet B, Pulik M, Genet P et al. 1998. Vascular complications associated with use of HIV protease inhibitors. *Lancet* 1998; 351: 1959.

Gallo RC, Salshuddin SZ, Popovic M et al. 1984. Frequent detection and isolation of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and a risk for AIDS. *Science* 1984 ; 224: 500-504.

Grahame-Clarke C, Alber DG, Lucas SB et al. 2001. Association between Kaposi's sarcoma and atherosclerosis: implications for gamma herpes viruses and vascular disease. *AIDS* 2001; 15: 1902-1905.

Grunfeld C, Pang M, Dörrler W et al. 1992. Lipids, lipoproteins, triglyceride clearance and cytokines in Human Immunodeficiency Virus infection and the Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1992; 74: 1045-1052.

Gujuluva C, Burns AR, Pushkarsky T et al. 2001. HIV-1 penetrates coronary artery endothelial cells by transcytosis. *Molecular Medicine* 2001; 7: 169-176.

Hadigan C, Miller K, Corcoran C et al. 1999. Fasting Hyperinsulinemia and changes in regional body composition in Human Immunodeficiency Virus infected women. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1999; 84: 1932-1937.

Haseltine WA 1991. Molecular biology of the Human Immunodeficiency Virus type 1. *FA-SEB Journal* 1991; 5: 2349-2360.

Herold 2006. *Innere Medizin – Eine vorlesungsorientierte Darstellung.*

Howard G, Bergmann R, Wagenknecht LE et al. 1998. Ability of alternative indices of insulin sensitivity to predict cardiovascular risk: comparison with the 'minimal model'. Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS) Investigators. *Annals of Epidemiology* 1998; 8: 358-69.

Howard G, Sharrett AR, Heiss G et al. 1993. Carotid artery intimal-medial thickness distribution in general populations as evaluated by B-mode ultrasound. ARIC Investigators. *Stroke* 1993; 24: 1297-1304.

Hsue PY, Lo JC, Franklin A et al. 2004. Progression of atherosclerosis as assessed by carotid intima-media thickness in patients with HIV infection. *Circulation* 2004; 109: 1603-1608.

Jones S, Qazi N, Morelese J, Lebrecht D et al. 2005. Assessment of adipokine expression and mitochondrial toxicity in HIV patients with lipoatrophy on stavudine- and zidovudine-containing regimens. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrom* 2005; 40(5): 565-572.

Jütte A, Schwenk A, Franzen C et al. 1999. Increasing morbidity from myocardial infarction during HIV protease inhibitor treatment. *AIDS* 13(13): 1796.

Klatzmann D, Champagne JM, Chamaret S et al. 1984. T-Lymphocyte T₄ molecule behaves as the receptor for Human Retrovirus LAV. *Nature* 1984; 312: 767-768.

Lo JC, Mulligan K, Tai VW et al. 1998. "Buffalo hump" in men with HIV-1 infection. *Lancet* 1998; 351: 867-870.

Lumpkin M 1997. FDA public health advisory: reports of diabetes and hyperglycemia in patients receiving protease inhibitors for the treatment of human immunodeficiency virus (HIV). Washington, DC: US Government Printing Office, 1997.

Mack WJ, LaBree L, Liu CR et al. 2000. Correlations between measures of atherosclerotic change using carotid ultrasonography and coronary angiography. *Atherosclerosis* 2000; 150: 371-379.

Maggi P, Serio G, Epifani G et al. 2000. Premature lesions of the carotid vessel in HIV-1-infected patients treated with protease inhibitors. *AIDS* 2000; 14: 123-128.

Maggi P, Lillo A, Perilli F, Maserati R, Chirianni A on behalf of the PREVALEAT Group 2004. Colour-doppler ultrasonography of carotid vessels in patients treated with antiretroviral therapy: a comparative study. *AIDS* 2004; 18: 1023-1028.

Mary-Krause M, Cotte L, Simon A et al. 2003. Increased risk of myocardial infarction with duration of protease inhibitors in HIV-infected men. *AIDS* 2003; 17: 2479-2486.

Masur H, Michaelis MA, Greene JB et al. 1981. An outbreak of community-acquired pneumocystis carinii pneumonia: initial manifestations of cellular immune dysfunction. *New England Journal of Medicine* 1981; 305: 1431-1438.

Melnick JI, Adam E, DeBakery ME 1990. Possible role of cytomegalovirus in atherogenesis? JAMA 1990; 263: 2204-2222.

Mercie P, Tchamgoue S, Thiebaut R et al. 2000. Atherogen lipid profile in HIV-infected patients with lipodystrophy syndrom. European Journal of Internal Medicine 2000; 11: 257-263.

Mercie P, Thiebaut R, Lavignolle V et al. 2002. Evaluation of cardiovascular risk factors in HIV-1-infected patients using carotid intima-media thickness measurement. Annals of Medicine 2002; 34: 55-63.

Montauban van Swijndregt AD, De Lange EE, De Groot E et al. 1998. An in vivo evaluation of the reproducibility of intima-media thickness measurements of the carotid artery segment using B-mode ultrasound. Ultrasound in Medicine and Biology 1998; 24(3) : 323-330.

Neumann T, Miller M, Esser S et al. 2002. Atherosclerosis in HIV-positive patients. Cardiology 2002; 91: 879-888.

O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA et al. 1999. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovasculat Health Study Collaborative Research Group. New England Journal of Medicine 1999; 340(1) : 14-22.

Pallela FJ, Delaney KM, Moorman AC et al. 1998. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. New England Journal of Medicine 1998; 338: 853-860.

Peregrin T 2001. Treating lipodystrophy: First step, finding a working definition. A comment in Research 2001; 101(10): 1180.

Pignoli P, Tremoli E, Poli A et al. 1985. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: A direct measurement with ultrasound imaging. Circulation 1985; 74:1399-1406.

Popovic M, Sarngadharan MG, Read E et al. 1984. Detection, isolation and continuous production fo cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and pre-AIDS. Science 1984; 224: 497-500.

Purnell DN, Zambon A, Knopp RH et al. 2000. Effect of ritonavir on lipids and post-heparin lipase activities in normal subjects. *AIDS* 2000; 14: 51-57.

Rickerts V, Brodt H, Staszewski S et al. 2000. Incidence of myocardial infarctions in HIV-infected patients between 1983 and 1998: the Frankfurter HIV-cohort study. *European Journal of Medicine and Resuscitation* 2000; 5(8): 329-333.

Saint-Marc T, Partisani M, Poizot-Martin I et al. 2000. Fat distribution evaluated by computed tomography and metabolic abnormalities in patients undergoing antiretroviral therapy : preliminary results of the LIPOCO study. *AIDS* 2000; 14: 37-49.

Salonen R, Salonen et al. 1991. Ultrasonographically assessed carotid morphology and the risk of coronary heart disease. *Arteriosclerosis and Thrombosis* 1991; 11: 1245-1249.

Sanjay N, Ameet D, Eknath N et al. 2005. Lipodystrophy and dyslipidemia among patients taking first-line, World Health Organization-recommended highly active antiretroviral therapy regimes in Western India. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrom* 2005; 39(2): 199-202.

Sattentau OJ, Weiss RA 1988. The CD₄ antigen: Physiological ligand and HIV receptor. *Cell* 1988; 52: 631-633.

Saves M, Raffi F, Capeau J et al. and the Antiproteases Cohorte (APROCO) Study Group 2002. Factors relating to lipodystrophy and metabolic alterations in patients receiving highly active antiretroviral therapy. *Clinical Infectious Diseases* 2002; 34: 1396-1405.

Schmidt HH-J, Behrens G, Genschel J et al. 1999. Lipid evaluation in HIV-1 positive patients treated with protease inhibitors. *Antiviral Therapy* 1999; 4: 163-170.

Seminari A, Pan A, Voltini G et al. 2002. Assessment of atherosclerosis using carotid ultrasonography in a cohort of HIV-positive patients treated with protease inhibitors. *Atherosclerosis* 2002; 162: 433-438.

Sklar P, Masur H 2003. HIV infection and cardiovascular disease – is there really a link? *New England Journal of Medicine* 2003; 349: 1993-2003.

Stamler J, Wentworth D, Neaton JD 1986. Is relationship between serum cholesterol and risk of premature coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356222 primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *Journal of the American Medical Association* 1986; 256: 2823-2828.

Stokes JL, Kannel WB, Wolf PA et al. 1989. Blood pressure as a risk factor for cardiovascular disease: the Framingham Study- 30 years of follow-up. *Hypertension* 1989; 13: S113-S118.

Sullivan AK, Nelson MR 1997. Marked hyperlipidemia on ritonavir therapy. *AIDS* 1997; 11: 938-942.

Teitel JM, Shore A, Read SE et al. 1989. Immune function of vascular endothelial cells is impaired by HIV. *Journal of Infectious Diseases* 1989; 160: 551-552.

Tsai JC, Perella MA, Yoshizumi M et al. 1994. Promotion of vascular smooth muscle cell growth by homocysteine: a link to atherosclerosis. *Protocol of National Academy of Science, USA* 91: 6369-6373.

UNAIDS 2001. The AIDS-epidemic update – December 2001. Unter www.data.unaids.org.

UNAIDS 2006. The AIDS-epidemic update – May 2006. Unter www.data.unaids.org.

Urbina EM, Srinivasan SR, Tang R et al. 2002. Impact of multiple coronary risk factors on the intima media thickness of different segments of carotid artery in healthy young adults. *The American Journal of Cardiology* 2002; 90: 953-958.

Vittecoq D, Escaut L, Monsuez JJ 1998. Complications with the use of protease inhibitors. *Lancet* 1998; 351: 1959-1960.

Walli R, Herford O, Michl GM et al. 1998. Treatment with protease inhibitors associated with peripheral insulin resistance and impaired glucose tolerance in HIV-1 infected patients. *AIDS* 1998; 12: F173-F176.

Weintraub MI, Lambert D, Rothman AI et al. 1985. Carotid ultrasonography—the new „gold standard“ . Surgical and angiographic correlation. *Angiology* 1985; 36(1): 19-22.

Worm D, Kirk O, Anderson O et al. 2002. Clinical lipoatrophy in HIV-1 patients on HAART is not associated with increased abdominal girth, hyperlipidaemia or glucose intolerance. *HIV Medicine* 2002; 3(4): 239-248.

Curriculum Vitae

Stefanie Schiele

Persönliche Daten

Geb. 18.09.1974 in Stuttgart
Staatsangehörigkeit: deutsch

Schulische Ausbildung

Sep. 1981 – Aug. 1985 **Grundschule Hans-Kammerer, Burghausen**
Sep. 1985 – Aug. 1994 **Kurfürst-Maximilian Gymnasium Burghausen**
Allgemeine Hochschulreife, Note: 1,8
Aug. 1991 – Jul. 1992 **Academic Year in America**
Lincoln Highschool in Portland, Oregon, USA

Berufsausbildung

Aug. 1995 – Aug. 1998 **Ausbildung zur Physiotherapeutin**
Staatliche Berufsfachschule für Physiotherapie am Klinikum Ingolstadt.
Abschluß: Staatlich geprüfte Physiotherapeutin
Note: 2,0

Hochschulstudium

Seit Nov. 1999 **Studium der Humanmedizin, Ludwig-Maximilian Universität, München**
Physikum im September 2001
1. Staatsexamen im August 2002
2. Staatsexamen im September 2004
3. Staatsexamen im November 2005

Berufstätigkeit

Aug. 1998 – Nov. 1999 **Anstellung als Physiotherapeutin**
In der Praxis für Physiotherapie Frank Visser, Burghausen
Dez. 1999 – Aug. 2004 **Nebenberufliche Beschäftigung als Physiotherapeutin**
In der Praxis für Physiotherapie Hartmut Eyring, München
Seit Feb. 2006 **Beginn der Ausbildung zum Facharzt für Gynäkologie und Geburtshilfe**
An der Kreisklinik Altötting-Burghausen