

# **Ist die HIV-Infektion ein Risikofaktor für die Entstehung einer Atherosklerose?**

**Inauguraldissertation**

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
des Fachbereichs Medizin  
der Justus-Liebig-Universität Gießen

**vorgelegt von Lange, Dominik Gerd  
aus Beckum**

**Gießen 2019**

Aus der Klinik für Herz-, Kinderherz- und Gefäßchirurgie,  
unter der Leitung von Prof. Dr. Andreas Böning,  
des Fachbereichs Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen

1. Gutachter: Prof. Dr. Andreas Böning
2. Gutachter: Prof. Dr. Holger Nef

Tag der Disputation: 04.03.2020

---

Meinen Kindern

Ida und Sem

---

---

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	
<b>1. Einleitung.....</b>	<b>1</b>
1.1. Atherosklerose .....	1
1.1.1. Atherogenese.....	2
1.1.2. Diagnostik der Atherosklerose.....	3
1.1.3. Folgeerkrankungen und Behandlung der Atherosklerose.....	6
1.2. Humanes Immundefizienz-Virus .....	8
1.2.1. Die HIV-Infektion.....	8
1.2.2. Antiretrovirale Therapie der HIV-Infektion .....	10
1.3. Atherosklerose bei HIV-positiven Personen.....	11
1.4. Fragestellung der Arbeit .....	12
<b>2. Methoden .....</b>	<b>14</b>
2.1. Stichprobe .....	14
2.2. Untersuchungsdurchführung und Ablauf.....	15
2.3. Laboruntersuchungen.....	16
2.3.1. HIV-spezifische Parameter .....	16
2.3.2. Inflammatorische Parameter mit atherosklerotischem Bezug .....	17
2.4. Kardiovaskuläre Risikofaktoren .....	18
2.5. Standardisierte Gehstreckenmessung.....	18
2.6. Knöchel-Arm-Index .....	19
2.7. Intima-Media-Dicke der Carotiden.....	21
2.8. PROCAM-Score .....	24
2.9. Statistische Verfahren .....	24
<b>3. Ergebnisse .....</b>	<b>26</b>
3.1. Intima-Media-Dicke der Carotiden.....	26
3.2. Laborparameter .....	27
3.2.1. Viruslast und CD4-Zellzahl (N=94) .....	27
3.2.2. CRP (N= 94) .....	27
3.2.3. Fibrinogen (N=78) .....	29
3.2.4. D-Dimere (N=77).....	29
3.2.5. Leukozyten (N=94).....	29

---

---

3.3.	Kardiovaskuläre Risikofaktoren .....	30
3.3.1.	Alter, Geschlecht und BMI .....	30
3.3.2.	Positive Familienanamnese für kardiovaskuläre Ereignisse.....	31
3.3.3.	Nikotinabusus .....	31
3.3.4.	Arterielle Hypertonie .....	33
3.3.5.	Diabetes mellitus.....	33
3.3.6.	Blutfettwerte .....	34
3.4.	Standardisierte Gehstreckenmessung.....	34
3.5.	Knöchel-Arm-Index .....	35
3.6.	PROCAM-Score (N=74) .....	36
3.7.	Antiretrovirale Therapie.....	37
<b>4.</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>38</b>
4.1.	Hauptergebnisse in Bezug zur Fragestellung.....	38
4.2.	Diskussion der Ergebnisse .....	38
4.2.1.	Erhöhte IMD als Ausdruck einer Atherosklerose.....	38
4.2.2.	Assoziation einzelner Laborparameter mit der IMD .....	40
4.2.3.	Kardiovaskuläre Risikofaktoren .....	41
4.2.4.	Gehstreckenmessung und Knöchel-Arm-Index .....	41
4.2.5.	PROCAM-Score .....	42
4.2.6.	HIV-Infektion und antiretrovirale Therapie in Assoziation zur IMD	43
4.3.	Diskussion der Methoden .....	44
4.3.1.	Rekrutierung, Einschlusskriterien, Ausschlusskriterien .....	44
4.3.2.	Laborparameter .....	44
4.3.3.	Kardiovaskuläre Risikofaktoren .....	45
4.3.4.	Standardisierte Gehstreckenmessung.....	45
4.3.5.	Knöchel-Arm-Index .....	46
4.3.6.	Intima-Media-Dicke der Carotiden.....	46
4.3.7.	PROCAM-Score .....	47
4.4.	Limitationen .....	47
4.5.	Ausblick .....	48
<b>5.</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>51</b>
<b>6.</b>	<b>Summary.....</b>	<b>52</b>
<b>7.</b>	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>53</b>
<b>8.</b>	<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>62</b>

---

<b>9. Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>63</b>
<b>10. Anhang .....</b>	<b>64</b>
A Ausführliche Tabellen und Statistiken .....	64
B Aufklärung und Einverständniserklärung.....	65
<b>11. Erklärung zur Dissertation .....</b>	<b>73</b>
<b>12. Danksagung .....</b>	<b>74</b>
<b>13. Publikationen.....</b>	<b>75</b>
13.1. Abstracts und Vorträge.....	75
<b>14. Lebenslauf.....</b>	<b>76</b>

---

# Abkürzungsverzeichnis

<b>A.</b>	Arterie
<b>Aa.</b>	Arterien
<b>ABI</b>	Ankle-brachial-index, Knöchel-Arm-Index
<b>ART</b>	Antiretrovirale Therapie
<b>AIDS</b>	Acquired immunodeficiency Syndrome
<b>BMI</b>	Body-Mass-Index
<b>CD4</b>	Cluster of differentiation
<b>cIMT</b>	Carotid Intima Media Thickness
<b>CRP</b>	C-reaktives Protein
<b>CVD</b>	Cardiovascular disease
<b>Geq</b>	Genomäquivalente
<b>HAART</b>	Hoch-aktive antiretrovirale Therapie
<b>HIV</b>	Humanes Immundefizienz-Virus
<b>IMD</b>	Intima Media Dicke
<b>KHK</b>	Koronare Herzkrankheit
<b>pAVK</b>	Periphere arterielle Verschlusskrankheit

---

# 1. Einleitung

In der vorliegenden Arbeit soll die Prävalenz von atherosklerotischen Veränderungen bei HIV-positiven Probanden untersucht werden. Seit der Einführung und stetigen Weiterentwicklung der antiretroviralen Therapie Mitte der 1990er Jahre konnte in Deutschland die HIV-Infektion in eine chronische Erkrankung gewandelt werden (Wiebecke et al., 2014). Unter optimaler Therapie hat ein HIV-positiver Mensch die annähernd gleiche Lebenserwartung wie ein Nicht-infizierter (Trickey et al., 2017). Das Erkennen und die Therapie von Begleiterkrankungen, welche durch die Infektion an sich und durch die antiretrovirale Therapie (ART) begünstigt werden, rückten in den vergangenen Jahren in den Fokus klinischer Forschungen. Früh nach der Etablierung der ART wurden Fälle von kardiovaskulären Ereignissen bei HIV-positiven Personen publiziert, deren Gemeinsamkeit das junge Alter und die Einnahme der Kombinationstherapie war. Mittlerweile existieren nationale und auch internationale Studien, die einen Zusammenhang zwischen der HIV-Infektion und der Atherosklerose sehen (Lorenz et al., 2005; Neumann, 2008).

## 1.1. Atherosklerose

Die Atherosklerose beschreibt Pathologien an den arteriellen Gefäßen durch Veränderungen der Wandbeschaffenheit mit konsekutiven Veränderungen des Blutstromes im Gefäßlumen. Sie ist ein chronisch entzündlicher Prozess und wird durch eine endotheliale Dysfunktion ausgelöst. Bei kompletter Verlegung des Gefäßlumens, durch einen langsam schleichenden Prozess oder durch die plötzliche Ruptur einer Plaque, kommt es zur Ischämie. Diese kann sich klinisch am Herzen durch den Akuten Myokard-Infarkt mit Untergang von Herzmuskelzellen, an den peripheren Gefäßen durch eine periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) mit Einschränkung der Gehstrecke und im zerebralen Stromgebiet durch einen ischämischen Insult, dem Schlaganfall, zeigen (Kreuzer and Tiefenbacher, 2003).

Eine eindeutige Ätiologie der Atherosklerose konnte bislang noch nicht ausreichend beschrieben werden. Der Prozess der Atherogenese ist hochkomplex und bezieht multiple Entstehungsfaktoren mit ein. Unter kardiovaskulären Risikofaktoren versteht man das Vorhandensein von Faktoren, die eine Atherosklerose und ihre Folgeerkrankungen wie



Schlaganfall und pAVK begünstigen und das Entstehen initiieren. Es existieren verschiedene Einteilungen in Haupt- und Neben-Risikofaktoren, beeinflussbare und nicht-beeinflussbare Risikofaktoren, konstitutionelle, extrinsische und intrinsische Faktoren. Zu den konstitutionellen, nicht beeinflussbaren Risikofaktoren zählen zum Beispiel das Lebensalter, das männliche Geschlecht und die positive Familienanamnese bezüglich kardiovaskulärer Erkrankungen wie Schlaganfall, Myokardinfarkt und pAVK. Arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie und Nikotinabusus bilden die Hauptrisikofaktoren zur Entstehung einer Atherosklerose (Gaziano et al., 1997; Gebbers, 2007). Sie sind mehr oder minder durch den Lebensstil beeinflussbar (Diehm et al., 1999).

Über einen langen Zeitraum verläuft die Erkrankung für den Betroffenen „stumm“, ein Voranschreiten der Gefäßveränderungen wird durch den Patienten anfänglich nicht bemerkt. Körperliche Symptome wie Synkopen oder Schmerzen der Beine nach einer gewissen Gehstrecke werden fehlgedeutet und anderen Erkrankungen zugeschrieben. Die Atherosklerose und ihre Folgeerkrankungen sind weiterhin in Industrienationen die Hauptursache für Morbidität und Mortalität (Go et al., 2014). Im Jahr 2012 verstarben laut Statistischem Bundesamt 349.217 Menschen an den direkten oder indirekten Folgen einer Krankheit des Kreislaufsystems in der Bundesrepublik Deutschland. Über 128.171 Sterbefälle waren der ischämischen Herzkrankheit zugeordnet, die eine Folge der Atherosklerose ist (Statistisches Bundesamt, 2013).

### **1.1.1. Atherogenese**

Die Atherosklerose entsteht als Folge einer chronischen Entzündungsreaktion der Gefäßwand, die in einzelne Stadien unterteilt werden kann. Ausgehend von einem lokalen Mangel an Stickstoffmonoxid (NO) in der geschädigten Gefäßwand, kommt es zu einer erhöhten Durchlässigkeit des Endothels, was als Endotheliale Dysfunktion bezeichnet wird. Durch die erhöhte Permeabilität der Gefäßwand können insbesondere Low Density Lipoprotein-Moleküle (LDL-Moleküle) und andere Plasmabestandteile eindringen. Makrophagen nehmen Scavenger-Rezeptor-vermittelt das in der Intima, der innersten Gefäßwandschicht, oxidierte LDL auf und wandeln sich dann zu Schaumzellen um. Hierdurch entstehen subendotheliale Fetteinlagerungen, die sogenannten „fatty streaks“, welche makroskopisch sichtbar sind. Zudem werden lokal verschiedene Wachstumsfaktoren, Adhäsionsmoleküle sowie Entzündungsmediatoren gebildet.

Smooth-muscle-Zellen wandern im Anschluss aus der Tunica media in die Tunica intima ein, proliferieren dort und produzieren eine extrazelluläre Matrix, die die gebildete Fetteinlagerung umhüllt. Auf diese Weise entsteht eine Plaque, welche das Lumen des Gefäßes verschließen kann (Aichner et al., 2002).

Es existieren zwei Hypothesen, wie es zu atherosklerotischen Läsionen kommen kann: Zum einen die „Response-to-injury“-Hypothese von R. Ross (1973), der als auslösendes Ereignis der Atherogenese die Reaktion auf eine Endothelschädigung in mechanischer, chemischer oder immunologischer Weise oder „Endothelfreilegung“ annimmt. In der heutigen, modifizierten Form dieser Hypothese, wird die endotheliale Dysfunktion als Auslöser der Atherosklerose angenommen (Ross and Glomset, 1973). Die zweite Entstehungstheorie ist die „Lipoprotein-induced-atherosclerosis“-Hypothese nach J. L. Goldstein (1977), die von einer oxidativen Modifizierung des LDL ausgeht, welches aus der Media in die Intima eindringt und dort in sogenannte Schaumzellen umgebaut wird (Goldstein and Brown, 1977). Im weiteren Verlauf kommt es dann zu einer Schädigung des Endothels im Sinne einer endothelialen Dysfunktion, welche in der Hypothese von Goldstein allerdings als Teilschritt der Atherogenese verstanden wird und nicht als auslösender Faktor.

Beide Hypothesen beschreiben den weiteren Verlauf nahezu identisch. Über die Bildung von Schaumzellen kommt es zu einer Entzündungsreaktion, die sich langsam von der Intima über die Media ausbreitet und einen Umbau in Richtung Bindegewebe vollzieht. In der Arterie bildet sich eine bindegewebige Haube, die einen Lipidkern aufweist und als Überbleibsel der zu Grunde gegangenen Schaumzellen verstanden werden kann. Ab diesem Zeitpunkt spricht man von einer atherosklerotischen Plaque. Bricht diese Plaque auf, kommt es zu einer Art Gerinnungsreaktion, welche das Gefäßlumen weiter einengt. Zudem wird die Arterie brüchig, da ihr dreischichtiges Grundgerüst bestehend aus Intima, Media und Adventitia von innen heraus zerstört wird. Bis zur Entstehung von Schaumzellen ist die Atherogenese umkehrbar (Barter, 2004).

### **1.1.2. Diagnostik der Atherosklerose**

Atherosklerotische Veränderungen der arteriellen Gefäße sind durch verschiedene invasive und non-invasive Untersuchungen nachweisbar. Neben radiologischen Verfahren wie der Angiographie zur Darstellung von Stenosen und arteriellen Verschlüssen, Koronarangiographien zur Detektion von Strömungshindernissen im

Bereich der Herzkrankgefäße und non-invasiven Untersuchungen wie Doppler-Sonographien, gibt es eine Reihe von Laborparametern, die auf eine Atherosklerose hindeuten. Eine Abschätzung des individuellen kardiovaskulären Risikos ist durch etablierte Risikorechner wie dem PROCAM-Score möglich.

#### *1.1.2.1. C-reaktives Protein*

Das CRP ist ein Serumprotein aus der Gruppe der Pentaxine. Es ist das zentrale Akut-Phase-Protein und ein wichtiger Bestandteil der unspezifischen Immunabwehr. Anstiege des Plasmaspiegels werden durch verschiedene Stressreaktionen ausgelöst, ein Wert oberhalb von 1 mg/dl im Plasma wird als erhöht angesehen. Proinflammatorische Zytokine wie Interleukin-6, Interleukin-1beta und Tumornekrosefaktor alpha leiten die Synthese von CRP ein (Gabay and Kushner, 1999). Das C-reaktive Protein hat direkte Effekte auf das Gefäßendothel und die Gerinnungskaskade. Im Kulturversuch mit Gefäßendothelzellen konnte die Förderung der Endothelin-1-Freisetzung und das Hochregulieren verschiedener Adhäsine nachgewiesen werden, außerdem kommt es zu einer Senkung der Stickstoffmonoxid-Expression, was die endoluminare Adhäsion und Migration von Leukozyten in den subendothelialen Raum ermöglicht und so die Angiogeneese hemmt (Ferri et al., 2007). CRP führt zu einer gesteigerten Aufnahme von oxidiertem LDL in Makrophagen und trägt somit entscheidend zur Bildung von Schaumzellen bei. (Li et al., 2004) An kultivierten Aortenendothelzellen konnte nachgewiesen werden, dass CRP ein starker Inhibitor der Prostaglandinsynthese ist, wodurch es zu einer Proliferation und Migration von glatten Muskelzellen in das Gefäßendothel kommt. Durch den Wegfall des Prostaglandins als Hemmstoff der Plättchenaggregation wird ein thrombogener Effekt aufgebaut, was den Gefäßverschluss fördert. (Kumar et al., 2003) Ist bereits eine Plaque entstanden, besteht die Möglichkeit einer CRP-getriggerten Destabilisierung der Plaque über die Stimulation der Matrix Metalloproteinase-1 in Monozyten. (Montero et al., 2006) Somit ist das CRP nicht nur wichtiges Akut-Phase-Protein, sondern auch Mediator in der Bildung von Gefäßplaques. Von einer atherogenen Wirkung des CRP muss ausgegangen werden (Ferri et al., 2007).

#### *1.1.2.2. Fibrinogen*

Ebenso wie das CRP gehört auch das Fibrinogen zu den Akute-Phase-Proteinen. Der Referenzbereich beim Erwachsenen liegt zwischen 1,8 - 3,5 g/l (Thomas, 2012). Das

Fibrinogen spielt eine zentrale Rolle bei der Blutgerinnung. Im Rahmen der Gerinnungskaskade wird lösliches Fibrinogen durch das Vorhandensein von Thrombin enzymatisch in unlösliche Fibrinmonomere umgewandelt, woraus sich im weiteren Verlauf ein Thrombus bilden kann. Seit der Northwick Park Heart Studie (Meade et al., 1986) konnten weitere epidemiologische Studien eine Verbindung zwischen erhöhten Plasmakonzentrationen des Fibrinogens und verschiedenen Manifestationen der Atherosklerose nachweisen (z.B. Tousoulis and Stefanadis, 2013). Bereits 2001 wiesen Hoffmeister et al. auf signifikant erhöhte Fibrinogenplasmaspiegel bei Patienten mit gesicherter KHK im Vergleich zu Gesunden hin. In weiteren Studien konnte gezeigt werden, dass Patienten mit einer koronarangiographisch gesicherten KHK und erhöhten Fibrinogenspiegeln ein höheres Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis hatten als Patienten mit gesicherter KHK und Fibrinogenspiegeln im Normbereich (z.B. Morange et al., 2006; Thompson et al., 1995). Somit kann davon ausgegangen werden, dass erhöhte Fibrinogenwerte ein Indikator für ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko sind (Thomas, 2012).

#### *1.1.2.3. PROCAM-Score*

Der PROCAM-Score ist ein Risikorechner zur Abschätzung des kardiovaskulären Risikos und gibt das Risiko für einen Myokardinfarkt innerhalb der nächsten 10 Jahre an. PROCAM steht für Prosective Cardiovascular Münster Study. Durchgeführt wurde die Studie auf Initiative des Instituts für Arterioskleroseforschung an der Universität Münster durch Prof. Dr. G. Assmann. Es handelte sich um eine prospektive Studie zur Detektion von Herz- und Gefäßerkrankungen. Seit Beginn der Studie 1978 nahmen über 50.000 Menschen an der Studie teil. Vorwiegend handelte es sich um Beamte und Angestellte von Unternehmen im Umkreis von 100 Kilometern um die Stadt Münster. Von der Studie ausgeschlossen wurden Personen, welche bereits einen Myokardinfarkt oder Schlaganfall erlitten hatten. Durch die Studie konnten neun unabhängige Risikofaktoren für einen Herzinfarkt ermittelt werden, welche eine unterschiedliche Gewichtung haben. In absteigender Reihenfolge sind das: Geschlecht, Lebensalter, LDL-Cholesterin, Raucherstatus, HDL-Cholesterin, systolischer Blutdruck, frühzeitiger Herzinfarkt in der Familienanamnese, Diabetes mellitus, Triglyceride. Er ist mittlerweile valide für Männer und Frauen im Alter zwischen 20 und 75 Jahren. Den einzelnen Werten wird ein spezifischer Punktwert zugeordnet und die Punkte werden addiert. Aus der Anzahl der

Punkte kann dann das prozentuale Risiko für einen Myokardinfarkt innerhalb der nächsten zehn Jahre abgelesen werden (Assmann and Schulte, 1992). Aktuell existiert ein Schnell-Test, der online beantwortet werden kann und verschiedene kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Rauchen, Bluthochdruck und Diabetes abfragt und so einen Prozentwert ermittelt. Ab einem errechneten Prozentwert von über 10% für einen Herzinfarkt in den nächsten 10 Jahren empfehlen die Autoren den PROCAM-Gesundheitstest durchzuführen, hierfür ist eine Blutuntersuchung zur Bestimmung der Blutfettwerte notwendig.

### 1.1.3. Folgeerkrankungen und Behandlung der Atherosklerose

Die Atherosklerose manifestiert sich im gesamten arteriellen Gefäßsystem und generiert Folgeerkrankungen wie Koronare Herzkrankheit (KHK), Myokardinfarkt, Schlaganfall und pAVK. Sie führen im symptomatischen Stadium bei den Betroffenen zu einem hohen Leidensdruck mit weitreichenden Einschränkungen des täglichen Lebens und sind verantwortlich für einen Großteil der Todesursachen in Deutschland. Betroffen sind Männer und Frauen gleichermaßen (Statistisches Bundesamt, 2013). Die KHK gehört mit einer Lebenszeitprävalenz von 9,3% bei den 40-79-Jährigen zu den bedeutendsten Volkskrankheiten in Deutschland (Gößwald et al., 2013). Abhängig von den belastungsabhängigen Symptomen ist eine Einteilung der KHK nach der Canadian Cardiovascular Society (vgl. Campeau, 1976) möglich (siehe Abbildung 1).

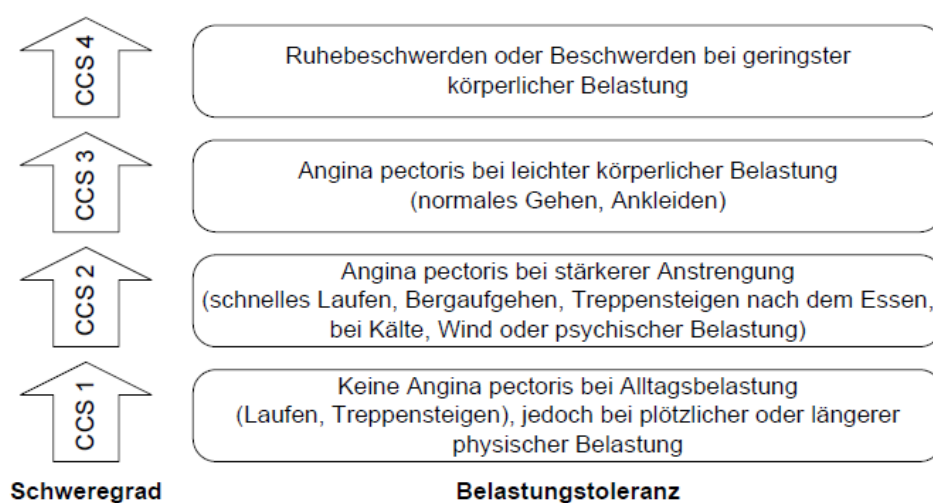


Abbildung 1. Klassifikation der belastungsabhängigen Angina pectoris (entnommen aus Campeau, 1976)

Die kardiale Manifestation der Atherosklerose ist das akute Koronarsyndrom, welches durch eine Minderperfusion im Endstromgebiet einer Koronararterie ausgelöst wird. Ursache hierfür sind Thromben, die sich aus Gefäßwandläsionen bilden und durch den Blutstrom fortgerissen werden (Davies, 1990). Der Myokardinfarkt ist definiert als Tod von Kardiomyozyten als Folge der Sauerstoffunterversorgung durch einen gefäßverschießenden Thrombus.

Auch die pAVK kann in verschiedene Stadien unterteilt werden, abhängig von den Symptomen oder bestehenden Schädigungen. In Deutschland wird vorrangig die Fontaine-Klassifikation verwendet, im angelsächsischen Raum und international eher die Einteilung nach Rutherford (Diehm, 2007). Beide Klassifikationen ähneln sich, und basieren auf einer Evaluation der schmerzfrei zurücklegbaren Gehstrecke und dem Vorhandensein von Gewebsdefekten (siehe Tabelle 1).

*Tabelle 1.* Einteilung der pAVK-Stadien nach Fontaine und Rutherford (Diehm, 2007)

<b>Fontaine</b>		<b>Rutherford</b>	
Grad	Klinik	Grad	Klinik
I	keine Symptome	0	keine Symptome
II a	schmerzfreie Gehstrecke > 200 m	1	leichte Claudicatio
II b	schmerzfreie Gehstrecke < 200 m	2	mäßige Claudicatio
III	ischämischer Ruheschmerz	3	schwere Claudicatio
IV	trophische Störungen	4	ischämischer Ruheschmerz
		5	kleiner Gewebedefekt
		6	großer Gewebedefekt

Auf zerebraler Ebene kann ein Thrombus in einer hirnversorgenden Arterie zu einem Schlaganfall führen. Etwa 55% der Schlaganfälle beruhen auf einer Atherosklerose der kleinen und großen kraniozervikalen Gefäße (Kreuzer and Tiefenbacher, 2003). Das Ausmaß der zerebralen Schädigung wird durch die Größe des Infarktareals bestimmt. Die Therapie der Atherosklerose ist multifokal und beginnt bei der Prävention im Sinne eines gesunden Lebensstils und dem Nikotinverzicht. Die klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren wie Arterielle Hypertonie und Diabetes mellitus sollten bestmöglich medikamentös therapiert werden. Schreitet die Atherosklerose voran, zum Beispiel in Form einer pAVK, ist bis zum Stadium IIa nach Fontaine eine konservative Therapie indiziert, idealerweise in Kombination mit einem Geh- und Gefäßtraining. Kommt es zum arteriellen Verschluss mit konsekutiver Ischämie des versorgten Gewebes, ist die

interventionelle oder operative Therapie meist unumgänglich (Kreuzer and Tiefenbacher, 2003).

## **1.2. Humanes Immundefizienz-Virus**

Das Humane Immundefizienz-Virus wurde 1983 von Barré-Sinoussi erstbeschrieben, nachdem es sich von Beginn der 1980er Jahre zu einer weltweiten Pandemie entwickelt hatte (Barré-Sinoussi et al., 1983). Nach Schätzungen der Organisation UNAIDS verstarben bislang ungefähr 39 Millionen Menschen weltweit an den Folgen des HI-Virus, meist unbehandelt im Vollbild der Erkrankung AIDS. Ende 2013 waren weltweit schätzungsweise 35 Millionen Menschen an HIV infiziert (UNAIDS, n.d.). In Deutschland leben nach Schätzungen des Robert Koch Instituts 86.100 Menschen mit dem Virus, zwei Drittel befinden sich in antiretroviraler Therapie (Robert-Koch-Institut, 2018). Durch die ab Mitte der 1990er Jahre verfügbare antiretrovirale Therapie ist es heute möglich, die Viruslast unterhalb der Nachweisgrenze von 50 Kopien pro Milliliter Blut zu senken und ein Fortschreiten der Erkrankung zu verhindern. Dabei ist die ART der HIV-Infektion stets eine Kombinationstherapie aus Medikamenten verschiedener Substanzklassen. Der Therapiebeginn richtete sich in den vergangenen Jahren nach der Höhe der Viruslast und der Anzahl der CD4-positiven T-Lymphozyten. Die aktuelle Leitlinie empfiehlt einen direkten Therapiebeginn nach Bekanntwerden der Infektion, unabhängig von der Anzahl der Virusparameter und klinischer Symptome (Hartmann et al., 2017). Eine konsequente Einnahme der antiretroviralen Medikamente in Verbindung mit regelmäßigen Kontrollen der Laborparameter, um mögliche Resistenzen frühzeitig erkennen zu können, ist der Grundstein für ein Beherrschen der Infektion im Sinne einer chronischen Erkrankung.

### **1.2.1. Die HIV-Infektion**

Das Humane Immundefizienz Virus gehört zur Gruppe der Retroviren. Die Infektion verursacht eine hochgradige Schädigung der zellulären Immunität gegenüber jeglicher Art von Infektionen und begünstigt dadurch lebensbedrohliche Erkrankungen. Geschädigt werden vor allem die T-Lymphozyten, die zur Koordinierung der Immunabwehr benötigt werden. Eine Immunantwort auf das HI-Virus findet zwar statt, es kann jedoch nicht vollständig beseitigt werden. Mit abnehmender Zahl der

funktionsfähigen T-Helferzellen kann das Immunsystem seine Aufgaben nicht mehr wahrnehmen, es kommt zum Erliegen. In der Folge kommt es zu opportunistischen Infektionen, die den geschwächten Organismus weiter angreifen (Lyles et al., 2006).

Am Anfang der Infektion steht der Übertragungsweg. Das Virus wird über Körperflüssigkeiten übertragen und das Risiko einer Infektion steigt mit Höhe der Viruslast der übertragenden Person. Der direkte Blutkontakt, zum Beispiel durch den gemeinsamen Gebrauch von Spritzen, hat weiterhin das höchste Risiko, gefolgt von der Übertragung über Sexualkontakte (Hoffmann and Rockstroh, 2016). Ein akuter Verlauf zu Beginn der Erkrankung ist häufig. Wenige Tage bis ein paar Wochen nach Infektion klagt der Infizierte meist über ein starkes Krankheitsgefühl mit Symptomen wie Fieber, Kopf- und Gliederschmerzen, Diarrhöen, Entzündungen des Hals- und Rachenbereiches, Lymphknotenschwellungen und Hautausschlag. Die Zahl der T-Helferzellen ist häufig bereits erniedrigt. Drei bis vier Wochen später verschwinden die Symptome meist schnell und die T-Helferzellen erholen sich zahlenmäßig wieder. Nach der akuten HIV-Infektion folgt eine meist symptomfreie Phase, in der die Virusreplikation sich auf ein bestimmtes Niveau einpendelt und die Zahl der T-Helferzellen sich meist stetig verringert. Die Dauer dieser Phase ist sehr individuell, wird jedoch im Mittel mit 10 Jahren angegeben (Hoffmann and Rockstroh, 2016). Der Übergang zum Stadium AIDS (Acquired Immunodeficiency Syndrome) kündigt sich bei unbehandelter HIV-Infektion durch eine allmähliche Verschlechterung des Gesundheitszustandes des Patienten an, kann aber auch sehr abrupt erfolgen. Fieber ohne erkennbare Ursache, Leistungsverminderung, Gewichtsverlust, Diarrhöen ohne Erregernachweis, Veränderungen der Haut und Schleimhautinfektionen mit *Candida albicans* sind häufige Symptome dieser Phase. Die amerikanischen Centers for Disease Control and Prevention haben 1993 eine überarbeitete Klassifikation der HIV-Stadien herausgegeben, nach der diese Symptome der Kategorie B zugeordnet werden. Charakteristisch für das AIDS-Stadium ist das Auftreten von Krankheiten aus der Gruppe der sogenannten AIDS-assoziierten Erkrankungen. Lebensbedrohliche opportunistische Erkrankungen und bösartige Neubildungen sind die Folge der fortschreitenden Zerstörung des Immunsystems (Hartmann et al., 2017)

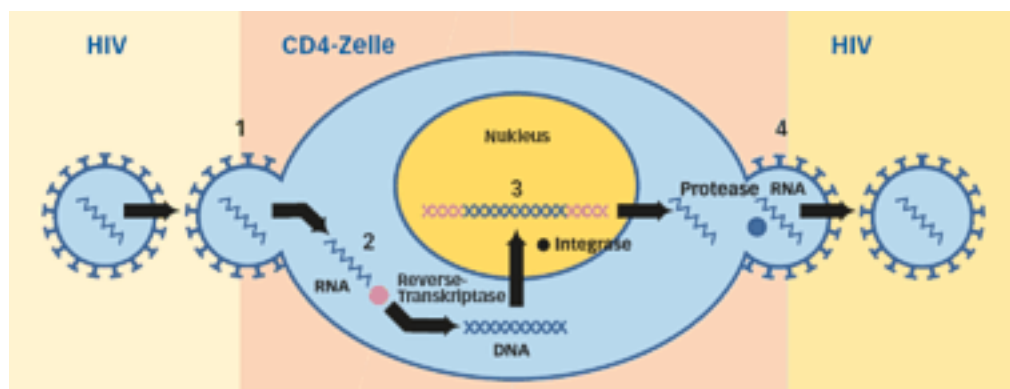


### 1.2.2. Antiretrovirale Therapie der HIV-Infektion

Ziel der antiretroviralen Therapie ist es, die HIV-Replikation und die dadurch bedingten Symptome zu hemmen, um die Krankheitsprogression zu hindern. Die ART soll leitliniengerecht nach Diagnosestellung und nach ausführlicher Aufklärung des Patienten begonnen werden. Bei regelmäßiger Einnahme reduziert die Kombinationstherapie das Transmissionsrisiko, bei einer Plasmavirämie unter 50 Kopien/ml ist eine HIV-Übertragung, z.B. auf den Geschlechtspartner, nicht zu erwarten (Cohen et al., 2011). Vor Einleitung der ART sollte eine genotypische Resistenztestung erfolgen, da diese Primärresistenzen den Therapieerfolg minimieren (Violin et al., 2004). Zur Kombinationstherapie stehen die folgenden Substanzklassen zur Verfügung:

- Nukleosidischen-Reverse-Transkriptase-Inhibitoren, NRTI
- Nicht-nukleosidische-Reversetranskriptasehemmer, NNRTI
- Proteasehemmer
- Booster-Substanzen
- Entry-Inhibitoren
- Integrase-Inhibitoren

Innerhalb dieser Substanzklassen gibt es über 30 Medikamente, die seit einigen Jahren auch in Fixkombinationen in einer Tablette enthalten sind. Die Angriffspunkte der unterschiedlichen Substanzklassen ergeben sich aus dem Infektions- und Replikationszyklus der HIV-Infektion (siehe Abbildung 2). Die „Booster-Substanzen“ haben keine eigene anti-HIV-Wirksamkeit, sondern verstärken die Wirkung der Proteasehemmer über die Hemmung des Leberenzym-System CYP 3A4 (Hartmann et al., 2017).



*Abbildung 2.* Replikationszyklus und Angriffspunkte der verschiedenen Medikamente  
(entnommen aus: HIV-Leitfaden, Hartmann et al., 2017)

Die Entry-Inhibitoren wirken außerhalb der CD4+-Zelle und hindern das Virus am Eintritt in die Wirtszelle. Unterschieden werden hierbei die Korezeptor-Antagonisten, die Rezeptorstellen blockieren, und Fusions-Inhibitoren, die eine Verschmelzung der Virus-Membran mit der CD4+-Zellmembran verhindern. Die Substanzklasse der NRTIs arbeitet bereits in der Zelle. Beim Umschreiben der Virus-RNA in DNA werden sie als „falsche“ Bausteine eingesetzt, was einen Kettenabbruch zur Folge hat und so die Replikation des Virus blockiert. Die NNRTIs wirken auf ähnliche Weise, setzen jedoch an anderer Stelle an. Sie blockieren das Enzym Reverse Transkriptase, was essenziell für die Umschreibung von RNA in DNA ist. Die Substanzklasse der Integrase-Inhibitoren blockiert das vom Virus selbst mitgebrachte Enzym Integrase. Durch das Fehlen der Integrase kann die HIV-DNA nicht in die DNA des Zellkerns integriert werden. Protease-Inhibitoren setzen spät im Vermehrungszyklus des Virus an und binden an die Protease. Dadurch ist sie inaktiv, neue Viruspartikel können nicht zusammengesetzt und die CD4+-Zelle nicht verlassen werden (Hoffmann and Rockstroh, 2016).

### **1.3. Atherosklerose bei HIV-positiven Personen**

Atherosklerotische Veränderungen betreffen HIV-negative und HIV-positive Personen durch den natürlichen Alterungsprozess der arteriellen Gefäße. Es hat jedoch den Anschein, dass HIV-positive Personen frühzeitiger von der Atherosklerose betroffen sind und die Folgeerkrankungen wie Herzinfarkt, Schlaganfall und pAVK protrahierter und schwerer verlaufen. Pittl et al. beschrieben 2006 eine „HAART-Attack“ bei einer 30-jährigen HIV-positiven Patientin mit NSTEMI und koronarer Ein-Gefäß-Erkrankung. „HAART-Attack“ in Anlehnung an die damals noch verwendete Bezeichnung für die antiretrovirale Therapie als „Hoch-aktive antiretrovirale Therapie“, die von der Patientin regelmäßig eingenommen wurde. Bereits im Jahr 2000 berichteten Wild et. al von Bauchortenaneurysmen bei relativ jungen, HIV-positiven Patienten, welche dem HI-Virus und der ART als Ursache zugeordnet wurden. Doch auch HIV-positive Personen, die bislang noch keine ART erhalten hatten, sind von verschiedenen Formen der Atherosklerose betroffen. Von Veller und Pillai wurden 2012 aneurysmatische Veränderungen der Aorta und der großen peripheren Gefäße beschrieben. Somit scheint

sowohl die HIV-Infektion, als auch die antiretrovirale Therapie relevante Einflüsse auf das Gefäßsystem zu haben. Tabelle 2 gibt einen Überblick über die verschiedenen Einflüsse (Hoffmann and Rockstroh, 2016).

*Tabelle 2.* Gegenüberstellung der Einflüsse auf das Gefäßsystem (modif. nach Hoffmann & Rockstroh, 2016)

<b>Einflüsse auf das Gefäßsystem</b>	
<b>HIV-Infektion</b>	<b>ART</b>
Erhöhung der Triglyzeride in Kombination mit erhöhter HIV-RNA	Erhöhung der Triglyzeride
Erhöhung des Cholesterinspiegels	Erhöhung des Gesamtcholesterins
Lipodystrophie	Verstärkte Insulinresistenz
Verstärkte Aktivierung des Endothels durch gesteigerte Expression von Adhäsionsmolekülen	Regulationsstörung im NO-Synthase-System
Aktivierung der Thrombozyten und der Koagulation	Störungen der endothelialen Vasorelaxation
Inflammatorische Effekte auf das Endothel durch Erhöhung der proinflammatorischen Zytokine TNF- $\alpha$ und Interleukin 6	
Verminderte endotheliale Vasorelaxation	

Mehrere Arbeitsgruppen konnten zeigen, dass HIV-positive Personen stärkere atherosklerotische Veränderungen haben als altersgleiche HIV-Negative (P.-C. Chen et al., 2016; Freitas et al., 2014; Jeong et al., 2013). Lorenz et al. sehen die HIV-Infektion als unabhängige Determinante der Atherosklerose und beschreiben die Infektion als unabhängigen Risikofaktor (Lorenz et al., 2005).

#### **1.4. Fragestellung der Arbeit**

Durch die in Deutschland flächendeckend zur Verfügung stehende antiretrovirale Therapie hat sich die HIV-Infektion zu einer gut behandelbaren Erkrankung gewandelt (Wiebecke et al., 2014). HIV-positive Personen, die sich in ART befinden, haben eine nahezu normale Lebenserwartung (Trickey et al., 2017). Gegenstand aktueller Forschungen sind die Detektion und Therapie von Erkrankungen anderer Organsysteme

von HIV-Positiven. Verschiedene Studien konnten zeigen, dass Personen mit einer HIV-Infektion stärkere Veränderungen an den arteriellen Gefäßen aufweisen (Jeong et al., 2013; Lorenz et al., 2006; Mangili et al., 2011). Bislang konnte noch kein eindeutiger Risikofaktor gefunden werden, der den Zusammenhang zwischen HIV-Infektion und dem Vorhandensein einer Atherosklerose erklärt. Mögliche Einflussfaktoren könnten die Dauer der HIV-Infektion, die antiretrovirale Therapie, und hier vor allem die Substanzgruppe der Proteaseinhibitoren, oder das Vorhandensein einer chronischen Inflammation sein.

Ziel dieser Studie ist es, den Zusammenhang zwischen HIV-Infektion und Atherosklerose prospektiv zu untersuchen. Es soll ein Studienkollektiv erfasst werden, welches unter Einhaltung fest definierter Standards untersucht wird und eine Grundlage geschaffen werden, auf Basis der hier gewonnenen Erkenntnisse Follow-Ups durchführen zu können, die die Inzidenz und die Prognose atherosklerotischer Veränderungen erfassen. Langfristig soll diese Studie einen Beitrag zum bestmöglichen Erkennen und Behandeln von atherosklerotischen Veränderungen bei HIV-Positiven leisten.

Vor diesem Hintergrund sollen folgende Fragen bearbeitet werden:

- Gibt es Untersuchungsverfahren oder klinische Parameter, die das Vorhandensein einer subklinischen Atherosklerose nahelegen oder gar beweisen?
- Liegt die Intima-Media-Dicke der Halsschlagadern, als Surrogatmarker einer Atherosklerose, auch in unserem Studienkollektiv erhöht vor?
- Gibt es einen signifikanten Zusammenhang zwischen einer erhöhten Intima-Media-Dicke und anderen messbaren Parametern?
- Ist der PROCAM-Score valide einsetzbar bei HIV-positiven Personen?
- Hat die antiretrovirale Therapie einen signifikanten Einfluss auf die Intima-Media-Dicke?

## 2. Methoden

Bei der Studie handelt es sich um eine prospektive, monozentrische Studie. Vor Beginn der Studie wurde ein Ethik-Antrag unter dem Aktenzeichen AZ 01/13 bei der zuständigen Ethikkommission gestellt und nach positivem Votum vom 21.03.2013 mit der Datenerhebung begonnen. Die klinischen Untersuchungen dauerten bis Ende 2015 an.

### 2.1. Stichprobe

Die Rekrutierung der Probanden erfolgte über die Infektiologische Ambulanz des Universitätsklinikums Gießen und Marburg, Standort Gießen. Unter der Leitung von Herrn Dr. med. Thomas Discher werden dort im Quartal 350 HIV-positive Menschen betreut und zum Großteil antiretroviral therapiert. Die Probanden wurden durch ausliegende Flyer auf die Studie aufmerksam gemacht und aktiv vom Team der Infektiologischen Ambulanz angesprochen. Die Terminvergabe zu den Untersuchungen im Rahmen der Studie wurde nach Möglichkeit an die Laborkontrolle gekoppelt, die routinemäßig einmal im Quartal erfolgt. Im Vorfeld der Studie fand zudem eine Informationsveranstaltung in den Räumlichkeiten der Aids-Hilfe Gießen e.V. statt. Im Rahmen eines Vortrages wurde die Studie und die aktuelle Studienlage zum Thema „HIV und Atherosklerose“ vorgestellt.

Als Einschlusskriterien in die Studie wurden definiert:

- Eine seit mindestens 5 Jahren diagnostizierte HIV-Infektion
- Eine Viruslast unterhalb der Nachweisgrenze
- Keine AIDS-definierenden Erkrankungen
- Keine bekannten atherosklerotischen Veränderungen der peripheren Gefäße

Als Ausschlusskriterien wurden definiert:

- Eine diagnostizierte HIV-Infektion kürzer als 5 Jahre
- Eine HIV-Infektion im Stadium AIDS
- Eine Viruslast oberhalb der Nachweisgrenze von 40 Geq/ml Blut
- Eine Anzahl von CD4+-T-Lymphozyten unterhalb von 250 Zellen/ml Blut
- Bekannte Veränderungen an den arteriellen Gefäßen oder stattgehabte Interventionen am arteriellen Gefäßsystem

Es konnten mit 128 HIV-positiven Personen Termine ausgemacht und die Untersuchungen durchgeführt werden. 94 erfüllten die Einschlusskriterien und konnten in die Studie eingeschlossen werden. Hauptausschlussgründe waren eine bestehende HIV-Infektion kürzer als 5 Jahre und bereits stattgehabte Interventionen am arteriellen Gefäßsystem. Von insgesamt 94 Probanden waren 74,5% männlich. Das Durchschnittsalter der Probanden lag bei  $50,1 \pm 10,1$  Jahre, der jüngste Proband war 26, der älteste 77 Jahre alt. Der BMI lag durchschnittlich bei  $25,2 \pm 4$  kg/m<sup>2</sup> mit einem Range von 17- 40 kg/m<sup>2</sup>.

## **2.2. Untersuchungsdurchführung und Ablauf**

Die Probanden wurden durch ausliegende Flyer in der Infektiologischen Ambulanz auf die Studie aufmerksam gemacht und von den Pflegekräften und medizinischen Fachangestellten nach ihrer Bereitschaft zur Teilnahme gefragt. Sie erhielten dann einen Termin im Rahmen der nächstfolgenden Kontrolle zur Teilnahme an dieser Studie. Die Probanden wurden im Anschluss an die Blutentnahmen und klinischen Kontrollen durch den behandelnden Infektiologen in der Ambulanz der Medizinischen Klinik empfangen. Es erfolgte die Aufklärung über die Studie und die Erläuterung der einzelnen Untersuchungen. Nach schriftlicher Einwilligung in die Studie inklusive dem recht auf Löschung der individuellen Daten, erfolgte als erste Untersuchung die Standardisierte Gehstreckenmessung auf dem Laufband in einem Raum der Kardiologischen Klinik im Neubau des Universitätsklinikums Gießen. Dies geschah zum einen aus logistischen Gründen, zum anderen musste im Anschluss an die Gehstreckenmessung ein kurzer Fußweg in die Chirurgie absolviert werden, wo die weiteren Untersuchungen stattgefunden haben. Die Wegstrecke zwischen beiden Gebäuden beträgt 400 Meter, ist ebenerdig und wurde stets zu Fuß mit den Probanden zurückgelegt. Auf diese Weise konnte überprüft werden, wie aussagekräftig die Gehstreckenmessung auf dem Laufband zu werten ist. Im Untersuchungsraum der Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie wurden die ausführliche Anamnese zur HIV-Infektion, der ART und kardiovaskulärer Risikofaktoren erhoben und die weiteren Untersuchungen durchgeführt. Begonnen wurde mit der Messung des Knöchel-Arm-Index an beiden Unterschenkeln und beiden Oberarmen, verwendet wurde hierzu ein halbautomatisches Gerät (Fa. Elcat, Model vasolab 320). Die Bestimmung der Intima-Media-Dicke beider Halsschlagadern erfolgte als letzte Untersuchung und wurde durch einen erfahrenen Untersucher durchgeführt. Im

Abschlussgespräch mit den Probanden wurden die Ergebnisse direkt besprochen, der behandelnde Infektiologe bekam eine Rückmeldung zu den individuellen Befunden. Eine Therapieempfehlung oder medikamentöse Umstellung erfolgten im Rahmen unserer Studie nicht. Einige Probanden erhielten die Empfehlung zur weiteren radiologischen Diagnostik bei relevantem, therapiebedürftigem Befund. Ihre Daten flossen nicht in die statistische Auswertung ein, da man vermuten musste, dass eine Atherosklerose bereits vorbekannt war.

### **2.3. Laboruntersuchungen**

Um die Durchführbarkeit, Zumutbarkeit und Reproduktionsmöglichkeit zu vereinfachen, sollte in dieser Studie auf hochauflösende Bildgebungen wie Angio-CT oder Angio-MRT und invasive Untersuchungsverfahren verzichtet werden. Um zusätzliche Blutentnahmen zu vermeiden, sollten die Standards, die im Rahmen der infektiologischen Kontrollen erhoben wurden, verwendet werden. Es bestand Zugriff auf die aktuellen Laborparameter, die durch den Infektiologen einmal im Quartal bestimmt werden. Somit wurde die Studie als Screening-Untersuchung aufgebaut und an die regelmäßigen Kontrollen durch den behandelnden Infektiologen angegliedert.

#### **2.3.1. HIV-spezifische Parameter**

Im Rahmen der infektiologischen Kontrollen, in der Regel im 3-Monats-Turnus, wurde die aktuelle Viruslast und die Anzahl der CD4<sup>+</sup>-T-Lymphozyten bestimmt. Die Viruslast sollte unterhalb der Nachweisgrenze von 40 Geq/ml und die Anzahl der CD4<sup>+</sup>-T-Lymphozyten sollte einen Wert von 250 Zellen/ $\mu$ l nicht unterschreiten. Dadurch sollte sichergestellt werden, dass sich zum Zeitpunkt der Datenerhebung kein Proband in einem akuten Stadium der HIV-Infektion oder im Vollbild AIDS befand und die Einschlusskriterien erfüllt waren. Alle Probanden waren gemäß der definierten Einschlusskriterien unterhalb der Nachweisgrenze von 40 Geq/ml Blut, die Anzahl der CD4<sup>+</sup> T- Lymphozyten lag oberhalb von 200 Zellen/ $\mu$ l Blut.

Die antiretrovirale Therapie wurde von allen Probanden regelmäßig eingenommen und in der aktuellen Kombination und Dosierung gut vertragen. Im Durchschnitt wurde die ART seit  $133,2 \pm 51,9$  Monaten erfolgreich zur Unterdrückung der Viruslast täglich eingenommen. Die Zeitspanne zwischen positivem HIV-Test und Beginn der ART lag

im Durchschnitt bei  $24,9 \pm 43,6$  Monaten mit einer Range von sofortigem Therapiebeginn bei Diagnosestellung und einer therapiefreien Zeit von 203 Monaten. Bei 72 Probanden (76,6%) bestand die ART aus drei Medikamentengruppen, bei 8 Probanden war ein Protease-Inhibitor Bestandteil dieser 3-Fach-Kombination. 19 (20,2 %) Probanden wurden mit einer Kombination aus 4 Medikamenten unterschiedlicher Substanzklassen therapiert, bei 13 von ihnen war ein Protease-Inhibitor vorhanden. Die restlichen drei Probanden (3,2%) hatten eine 5-Fach-Therapie (2) oder eine Kombination von nur zwei Medikamenten (1) unterschiedlicher Substanzklassen.

### **2.3.2. Inflammatorische Parameter mit atherosklerotischem Bezug**

Als Marker für eine akute Entzündungsreaktion dient der CRP-Wert. Neben der inflammatorischen Komponente ist das CRP ein Marker der Atherosklerose (vgl. 1.1.2.1) und wird im infektiologischen Standard-Labor bestimmt. Ähnliche Eigenschaften können dem Fibrinogen zugeschrieben werden, dass ebenfalls ein Akut-Phase-Protein ist und in erhöhten Konzentrationen bei atherosklerotischen Erkrankungen vorliegt (vgl. 1.1.2.2.). Weitere in der Studie verwendete Laborparameter sind die D-Dimere und die Leukozyten. Die D-Dimere sind ein Abbauprodukt des quervernetzten Fibrins und werden im Rahmen der Fibrinolyse freigesetzt. Dies bedeutet im Umkehrschluss, dass wenn D-Dimere in erhöhter Konzentration im Blut vorhanden sind, auch Thromben körpereigen beseitigt werden. Es konnte nachgewiesen werden, dass erhöhte D-Dimere mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko einhergehen und einen prädiktiven Wert im Rahmen der KHK haben (Ridker et al., 1994). D-Dimere sind in höherem Lebensalter physiologisch erhöht. Die Zusammenhänge sind noch nicht eindeutig geklärt. Eine mögliche Ursache für diesen Konzentrationsanstieg könnte das Vorhandensein einer generalisierten Atherosklerose in höherem Lebensalter sein, was durch die Ergebnisse der ARIC-Studie unterstützt wird (Salomaa et al., 1995).

Ähnlich wie das C-reaktive Protein sind auch die Leukozyten Indikatoren einer Entzündungsreaktion. Sie sind Teil der spezifischen und unspezifischen Immunabwehr (Thomas, 2012). Den Leukozyten kommt in der Entstehung atherosklerotischer Plaques eine Schlüsselrolle zu. In der frühen Atherogenese wandern die Leukozyten aus dem Blutstrom in den subendothelialen Raum ein (Gerrity, 1981). Die genaue Wechselwirkung zwischen Endothel und Leukozyten konnte noch nicht geklärt werden.



## 2.4. Kardiovaskuläre Risikofaktoren

In der vorliegenden Arbeit wurden die kardiovaskulären Risikofaktoren anhand eines Fragebogens und eines ausführlichen Anamnesegesprächs erhoben (siehe Anhang). Eine Arterielle Hypertonie bestand bei Blutdruckwerten von 140/90 mmHg oder höher und/oder der Dauermedikationen mit einem oder mehreren Blutdrucksenker. Die Familienanamnese für kardiovaskuläre Erkrankungen war positiv, wenn ein Verwandter 1. Grades vor dem 60. Lebensjahr einen Schlaganfall, Myokardinfarkt oder eine operative Behandlung aufgrund einer pAVK erfahren hatte. Ein Diabetes mellitus bestand bei einem Nüchternblutzucker über 120 mg/dl, einem HbA1c-Wert von über 6% oder einer Diabetesmedikation. Als Hyperlipidämie wurden verschiedene Störungen des Fettstoffwechsels zusammengefasst, welche anhand der vorliegenden Laborwerte erhoben werden konnten: Hypercholesterinämie ab einem Wert größer 200 mg/dl, Triglyceride ab einem Wert größer 150 mg/dl, einem LDL-Wert ab 180 mg/dl oder einem HDL-Wert kleiner 40 mg/dl. Der Nikotinabusus, sowohl der fortgesetzte als auch der beendete, wurden als Risikofaktor gleicher Gewichtung angesehen, zudem wurde die Anzahl der packyears erfragt. Unter den Probanden waren 59 (62,8%) aktive oder ehemalige Raucher mit einer durchschnittlichen Anzahl von  $20,97 \pm 29,48$  packyears. In Tabelle 3 sind die weiteren Ausprägungen der kardiovaskulären Risikofaktoren der Stichprobe dargestellt.

Tabelle 3. Übersicht vorhandener kardiovaskulärer Risikofaktoren in der Stichprobe

Kardiovaskuläre Risikofaktoren (N=94)	Vorliegend (%)
Diabetes mellitus	13,8
Hyperlipidämie	24,5
Arterielle Hypertonie	35,1
Positive Familienanamnese	18,1

## 2.5. Standardisierte Gehstreckenmessung

Die Standardisierte Gehstreckenmessung ist ein eher selten genutztes Verfahren, von der Durchführung in der Klinik jedoch unkompliziert. Sie hat das primäre Ziel eine Claudicatio Intermittens zu entdecken oder, wenn vom Patienten derartige Probleme

geschildert werden, zu verifizieren. Dazu benötigt wird ein Laufband, welches eine Steigung von 12% simulieren, eine konstante Geschwindigkeit von 3 km/h halten kann und über einen Not-Stopp verfügt, der vom Probanden selbst zum Abbruch der Untersuchung betätigt werden kann. Der Proband wird in einer kurzen Einführung mit dem Laufband vertraut gemacht und dann in die korrekte Einstellung, wie eingangs beschrieben, verbracht. Bei Auftreten von Brennen in den Beinen, Muskelkrämpfen, Taubheitsgefühlen oder muskulärer Erschöpfung wird die Untersuchung beendet und die zurückgelegte Gehstrecke notiert. Weiter kann der Gehstreckenmessung auf dem Laufband eine Messung des ABI vorangestellt werden, die dann nach Absolvierung des Laufbandtests wiederholt wird. Auf diese Weise können belastungsabhängige Durchblutungsstörungen durch einen erniedrigten ABI im Vergleich zur Voruntersuchung erkannt werden. In der vorliegenden Arbeit wurde auf die zweizeitige ABI-Messung aus Zeitgründen verzichtet. Ebenfalls aus Zeitgründen wurde die maximale Gehstrecke auf 500 Meter begrenzt. Die standardisierte Gehstreckenmessung auf dem Laufband absolvierten alle 94 Probanden und die zurückgelegte Strecke lag im Mittel bei  $267,5 \pm 108,3$  Metern, wobei 80 (85,1%) Probanden eine Gehstrecke über 200 Meter laufen konnten, 14 (14,9%) mussten vor Erreichen der 200 Meter-Marke die Untersuchung abbrechen. Als häufigstes Abbruchkriterium wurde ein nicht-lokalisierbarer, muskulärer Erschöpfungszustand angegeben.

## **2.6. Knöchel-Arm-Index**

Der ankle-brachial-index, ABI, in der deutschen Übersetzung Knöchel-Arm-Index, ist in der gefäßchirurgischen Praxis eine Standard-Untersuchung zur Detektion von Durchblutungsstörungen der unteren Extremitäten. Er ist für den geübten Untersucher schnell durchführbar und bietet eine sehr gute Orientierung zur Durchblutungssituation der unteren Extremität. Zur Grundausstattung gehören eine Blutdruckmanschette, sowie eine 8-10 MHz Dopplersonde. Der Patient wird gebeten sich auf eine Untersuchungs-liege zu legen. Nach einer Ruhezeit von zehn Minuten kann davon ausgegangen werden, dass der systolische Blutdruck der Unterschenkelarterien dem der A. brachialis entspricht. Nun beginnt die dopplersonographische Messung der peripheren Arterien, an den Unterschenkeln, vorwiegend der A. tibialis posterior und der A. dorsalis pedis, an beiden Unterschenkeln (siehe Abbildung 3). Verwendet wird entweder der höhere Druckwert

oder beide Messungen werden separat angegeben und berechnet. Im Anschluss wird dopplersonographisch der systolische Blutdruck über den Aa. brachiales gemessen.



*Abbildung 3.* Dopplersonographische Messung über der A. tibialis posterior zur Berechnung des ABI (eigenes Bildmaterial)

Es wird der Mittelwert aus beiden Messungen verwendet, es sei denn, der Druckunterschied beträgt mehr als 10 mmHg. In diesem Fall wird der höhere Druck verwendet. Dann erfolgt die separate Berechnung für jedes Bein: der höchste Knöcheldruck geteilt durch den mittleren Armdruck. Die so errechneten Werte geben Rückschlüsse auf Veränderungen der Gefäße der unteren, peripheren Gefäße. ABI-Werte zwischen 0,9 und 1,3 gelten als normal und gefäßgesund, eine weitere Diagnostik ist nicht erforderlich (Diehm, 2007). Werte zwischen 0,9 und 0,71 sprechen für eine leichte, zwischen 0,7 und 0,41 für eine mittelschwere pAVK. ABI-Werte unter 0,4 sind Ausdruck einer schweren pAVK und bedürfen dringend einer weiteren Diagnostik (Diehm et al., 1999).

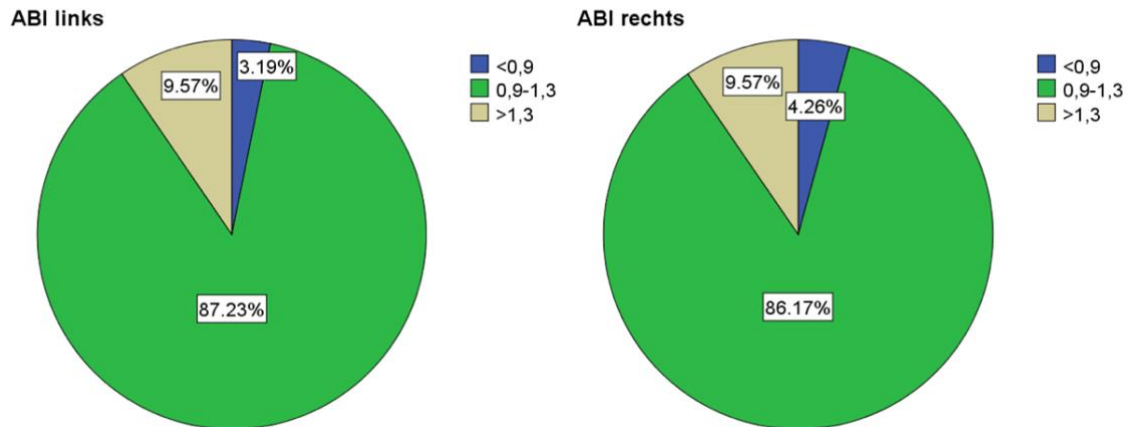


Abbildung 4. Kreisdiagramme ABI links und ABI rechts.

Der Knöchel-Arm-Index wurde bei allen Probanden an beiden Unterschenkeln bestimmt und lag für das rechte Bein im Mittel bei  $1,12 \pm 0,18$  und für das linke Bein bei  $1,12 \pm 0,15$ . In Abbildung 4 sind die Verteilungen der ABI-Gruppen dargestellt, 86 bzw. 87 % befanden sich im physiologischen Korridor

## 2.7. Intima-Media-Dicke der Carotiden

Seit langer Zeit ist der Zusammenhang zwischen der Intima-Media-Dicke der A. carotis und dem kardiovaskulären Risiko bekannt. Eine Zunahme der IMD ist auf der einen Seite Teil des physiologischen Alterungsprozesses, auf der anderen Seite aber auch ein guter Surrogatmarker für eine Atherosklerose. In der ARIC-Studie konnten die Altersnormwerte für die Dicke des Intima-Media-Komplexes der Carotiden bestimmt werden (L. Y. Chen et al., 2016). Die 50. Perzentile wurde als Norm definiert und berücksichtigt den natürlichen Alterungsprozess der Gefäße. Ab der 75. Perzentile besteht die Indikation zur weiteren Abklärung und eine eventuelle Therapiebedürftigkeit. In Anlehnung an die ARIC-Studie darf vereinfachend gesagt werden, dass Werte über einem Millimeter in jedem Alter als pathologisch einzustufen sind und auf eine generalisierte Atherosklerose hinweisen (Chambless et al., 2000). Jede weitere Zunahme der Intima-Media-Dicke der Carotiden um 0,1 Millimeter erhöht das kardiovaskuläre Risiko um 11%. Ist die Millimetermarke bereits überschritten, steigt das Risiko innerhalb von zwei Jahren auf das Doppelte, innerhalb von sechs Jahren auf das Vierfache (Salonen and Salonen, 1993). Erstmals wurde die Methode der Intima-Media-Dicke-Messung mittels B-Bild Ultraschall 1986 von Pignoli et al. beschrieben. Mehrere Studien konnten die Verbindung

von Intima-Media-Dicke und dem Risiko für eine KHK, einen Schlaganfall und Tod aufzeigen (Bots et al., 1997; Chambless et al., 1997; L. Y. Chen et al., 2016). Die Messung der Intima-Media-Dicke der A. carotis communis erfolgt am liegenden Patienten mit einer Seitneigung des Kopfes von 45° der zu untersuchenden Seite abgewandt. Der Untersucher kann zwischen Überkopf- und Lateralposition wählen. Bei der Überkopfposition sitzt der Untersucher oberhalb des Patienten und hat die Möglichkeit den Schallkopf mit beiden Händen zu führen (siehe Abbildung 5). Die Lateralposition erlaubt es dem Untersucher von der Seite aus beide Carotiden untersuchen zu können, meist mit der rechten Hand, und mit der freien Hand das Ultraschall-Gerät zu bedienen. In unserer Studie wurde durchweg die Lateralposition bevorzugt.



*Abbildung 5.* Messung Intima Media Dicke der A. carotis (eigenes Bildmaterial)

Die Messung des Intima-Media-Komplexes erfolgt nach der Leading-edge-Methode, wobei beide Begrenzungslinien sich sonographisch echogen darstellen lassen (siehe Abbildung 6). Die erste Linie ist die Begrenzung zwischen Intima und Gefäßlumen, die zweite Linie ist die Abgrenzung der Media zur Adventitia. Die Distanzmessung erfolgte somit von Vorderkante zu Vorderkante.



Abbildung 6. Leading edge-Methode (entnommen aus Nagele and Nagele, 2015)

Alle sonographischen Untersuchungen der Halsgefäße wurden durch Fachärzte für Herz- oder Gefäßchirurgie durchgeführt, welche große Erfahrung in der Ultraschall-Diagnostik hatten. Als Standard-Messpunkt für die Intima-Media-Dicke der A. carotis communis wurde eine Entfernung von einem Zentimeter zum Carotis-Bulbus festgelegt (siehe Abbildung 7). Dadurch konnte eine hohe Reproduzierbarkeit von Untersucher zu Untersucher erreicht werden. Auch Folge-Untersuchungen sind durch einen auf diese Weise festgelegten Messpunkt möglich.



Abbildung 7. Untersuchung der rechten A. carotis communis und Bestimmung der Intima-Media-Dicke im Abstand von 1 Zentimeter zum Carotis-Bulbus

## 2.8. PROCAM-Score

In der vorliegenden Studie konnten die Werte der Probanden in den großen PROCAM-Gesundheitstest eingetragen werden (vgl. 1.1.2.3). Der errechnete Wert ist ein Prozentwert und gibt das Risiko an einem kardiovaskulären Ereignis innerhalb der nächsten zehn Jahre zu erkranken wieder. Der PROCAM-Score wurde bei 74 Probanden bestimmt und lag im Mittel bei  $6,67 \pm 7,68\%$ , was insgesamt einem geringen kardiovaskulären Risiko entspricht. Bei den verbleibenden 20 Probanden konnte keine Berechnung erfolgen, da relevante Laborwerte nicht vorlagen oder benötigte Angaben seitens der Probanden nicht gemacht werden konnten.

## 2.9. Statistische Verfahren

Die statistischen Auswertungen wurden mit Hilfe von SPSS für Windows, Version 24.0 (SPSS Inc., U.S.A.) durchgeführt. Die Darstellung der metrischen Variablen erfolgte als Mittelwerte und Mediane, während die Streumaße als Standardabweichungen und Quartile angegeben wurden. Die kategorisierten bzw. nominalen Daten wurden als

absolute und relative Häufigkeit angegeben. Die metrischen Variablen wurden mittels des Kolmogorow-Smirnow-Tests hinsichtlich ihrer Normalverteilung überprüft. Während einige der getesteten Variablen keine Normalverteilung aufwiesen (Kolmogorow-Smirnow-Test:  $p < 0,05$ ), konnte für andere Variablen eine Normalverteilung berechnet werden (Kolmogorow-Smirnow-Test:  $p \geq 0,05$ ). Bei den Vergleichen der Stichproben wurden daher Tests für normalverteilte Stichproben und nichtparametrische Tests für nicht normalverteilte Stichproben herangezogen.

Beim Vergleich von 2 unabhängigen, normalverteilten Stichproben wurde der t-Test verwendet. Dabei wurde vorher zur Überprüfung der Homogenität der Varianzen der Levene-Test durchgeführt. Bei nachgewiesener Homogenität der Varianzen wurde der student t-Test durchgeführt, während bei fehlender Gleichheit der Varianzen der Welch-Test als Modifikation des t-Tests durchgeführt wurde. Bei nicht normalverteilten Stichproben wurde der Mann-Whitney-U-Test als nichtparametrisches Verfahren angewendet. Bei allen durchgeführten Tests erfolgte eine zweiseitige Signifikanzüberprüfung, wobei für alle statistischen Tests ein p-Wert  $< 0,05$  als statistisch signifikant angenommen wurde. In den grafischen Darstellungen, die ebenfalls mit SPSS erstellt wurden, wurden zur Veranschaulichung der Mittelwerte bei normalverteilten Stichproben Fehlerbalken verwendet, wobei als Streumaß aufgrund der großen Streubreite die Standardfehler aufgeführt wurden. Zur Veranschaulichung der Mediane und Quartilsabstände bei nicht normalverteilten Stichproben wurden Boxplots verwendet. Während in den Boxen der Median sowie die 25.-75. Perzentile aufgetragen sind, entsprechen die T-Balken dem kleinsten und größten Wert, sofern diese keine Ausreißer bzw. Extremwerte sind. Die Ausreißer sind dabei Werte, die zwischen  $1 \frac{1}{2}$  - 3 Boxlängen außerhalb der Box liegen und sind in den Grafiken als Kreise dargestellt, während Extremwerte, die mehr als 3 Boxlängen außerhalb der Box gemessen wurden, als Kreuze aufgetragen sind. Die kategorisierten Daten bzw. nominalen wurden grafisch mit Hilfe von einfachen und gruppierten Balkendiagrammen dargestellt.



### 3. Ergebnisse

Die allgemeinen Merkmale der Stichprobe wurden bereits in den jeweiligen Unterkapiteln von Abschnitt 2 dargestellt. Im Folgenden werden die Mittelwerte, Standardabweichungen und Verteilungseigenschaften der verwendeten Parameter dargestellt. Vorangestellt werden die Ergebnisse der Intima-Media-Dicke der Halsschlagadern. Die Gesamtstichprobe wurde in zwei Gruppen unterteilt: Probanden mit einer IMD > 1 Millimeter und per definitionem mit einer bereits vorhandenen Atherosklerose, und Probanden mit einer IMD < 1 Millimeter, als formal gefäßgesund. Die vollständige Übersicht ist dem Anhang zu entnehmen (Tabelle 6).

#### 3.1. Intima-Media-Dicke der Carotiden

Bei allen 94 Probanden wurde die Intima Media Dicke der Aa. carotis communes bestimmt. Die IMD lag für die linke Seite bei  $0,98 \pm 0,43$  Millimeter und für die rechte Seite bei  $1,03 \pm 0,48$  Millimeter. 43,6 % der Probanden hatten eine Intima-Media-Dicke über einem Millimeter. Die maximal gemessene IMD betrug 3,2 mm. Plaqueablagerungen im Bereich der Carotis-Bifurkation wurden bei insgesamt 22 (23,4%) Probanden protokolliert. Probanden mit einer IMD über 1 Millimeter hatten signifikant häufiger Plaques (17% vs. 6,4%;  $p=0,006$ ). Abbildung 8 zeigt die Häufigkeiten. Bereits in der Alterskategorie 30-39 Jahre wurden Intima-Media-Dicken über einem Millimeter gemessen. Mit steigendem Lebensalter steigt die Inzidenz für eine IMD > 1 Millimeter, vgl. Tabelle 4.

Tabelle 4. Verteilung der IMD in den verschiedenen Alterskategorien

		Alterskategorie in Jahre						Gesamt
		20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70+	
IMD	<1mm	2	12	20	14	5	0	53
	>1mm	0	3	12	11	13	2	41
Gesamt		2	15	32	25	18	2	94

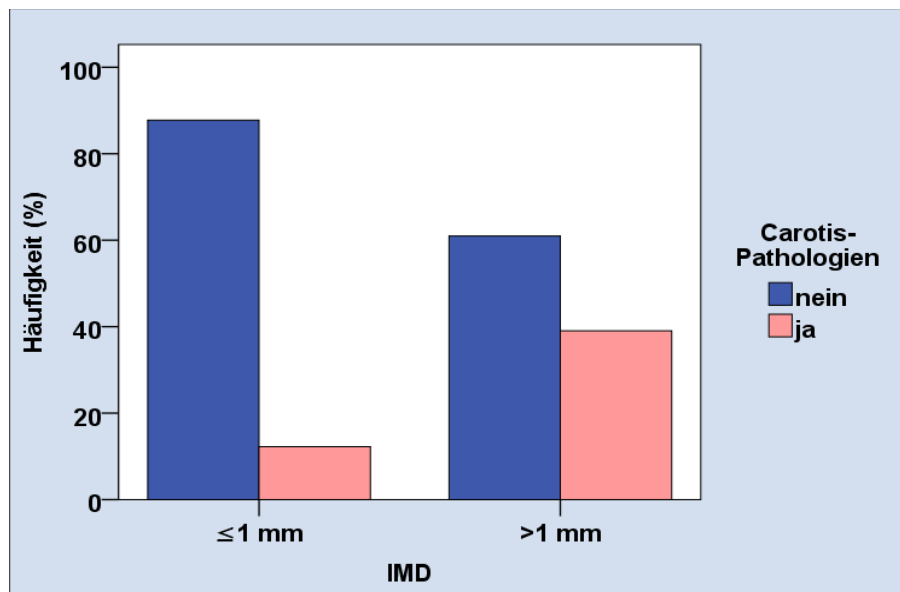


Abbildung 8. Häufigkeit von Plaques im Bereich der A. carotis communis

### 3.2. Laborparameter

Da im Rahmen der Studie auf eine erneute Blutabnahme außerhalb des infektiologischen Routinelabors verzichtet werden sollte, waren nicht alle Werte bei jedem Probanden gleichermaßen vorhanden.

#### 3.2.1. Viruslast und CD4-Zellzahl (N=94)

Die Viruslast lag gemäß den definierten Einschlusskriterien bei allen Probanden unterhalb der Nachweisgrenze. Die Anzahl der CD4<sup>+</sup> T-Lymphozyten lag im Mittel bei  $659 \pm 315/\mu\text{l}$ . Zwischen beiden IMD-Gruppen gab es keinen Unterschied, ( $658 \pm 310,6$  Zellen/ $\mu\text{l}$  vs.  $659,1 \pm 323,7$  Zellen/ $\mu\text{l}$ ;  $p=0,992$ ).

#### 3.2.2. CRP (N= 94)

Das C-reaktive Protein lag bei allen 94 Probanden zum Zeitpunkt der Datenerhebung vor und war am Untersuchungstag bestimmt worden. Die Probanden in der vorliegenden Studie hatten einen durchschnittlichen CRP von  $2,68$  (SD  $3,36$ ) mg/dl, mit einem Range von  $0,5$  bis  $16,87$  mg/dl. In der IMD-Gruppe  $<1$  mm lag der Mittelwert bei  $1,58 \pm 1,54$  mg/l und in der IMD-Gruppe  $>1$  mm bei  $4,11 \pm 4,41$  mg/l. Das C-reaktive Protein war signifikant höher bei Probanden mit einer Intima-Media-Dicke über 1 Millimeter

( $p < 0,001$ ). Abbildung 9 zeigt grafisch den Unterschied. Tabelle 5 die Deskriptiven Statistiken.

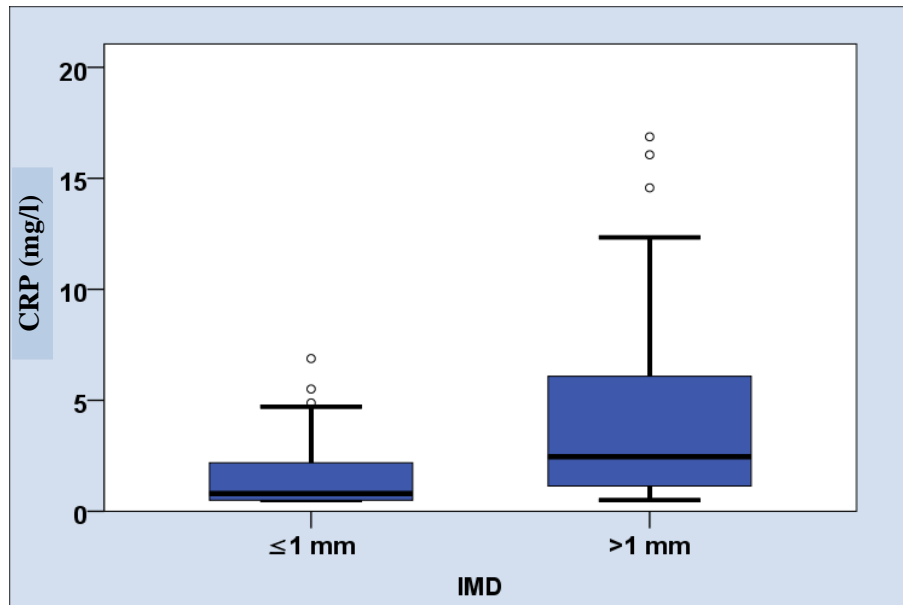


Abbildung 9. Boxplot-Diagramm des CRP-Wertes im Gruppenvergleich

Tabelle 5. Verteilung des CRP-Wertes in den IMD-Gruppen

	CRP (mg/l)		
	IMD		
	≤1 mm	>1 mm	gesamt
<b>Mittelwert</b>	1,58	4,11	2,68
<b>SD</b>	1,54	4,41	3,36
<b>95% KI - untere G.</b>	1,16	2,71	1,99
<b>95% KI - obere G.</b>	2,01	5,50	3,37
<b>25. Perzentile</b>	,50	1,14	,50
<b>Median</b>	,80	2,46	1,22
<b>75. Perzentile</b>	2,19	6,08	2,86
<b>Minimum</b>	,50	,50	,50
<b>Maximum</b>	6,88	16,87	16,87
<b>Anzahl</b>	53	41	94
<b>Gültige Anzahl</b>	53	41	94

### 3.2.3. Fibrinogen (N=78)

Der Fibrinogen-Wert war bei 78 Probanden bestimmt worden und lag im Mittel bei  $3,11 \pm 0,9$  g/l mit einer Range von 1,76 bis 5,72 g/l. In der Gruppe mit einer IMD über 1 Millimeter (n=36) war der Wert signifikant höher als in der Gruppe unter 1 Millimeter (n=42).  $3,34 \pm 0,9$ g/l vs.  $2,92 \pm 0,86$  g/l;  $p=0,028$ . Abbildung 10 zeigt den grafischen Unterschied.

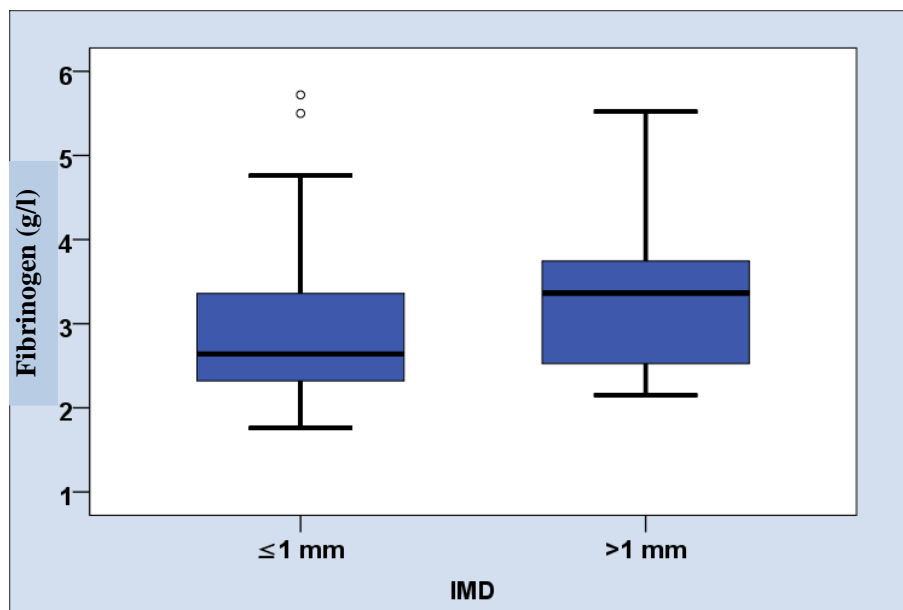


Abbildung 10. Boxplot des Fibrinogen-Wertes im Gruppenvergleich

### 3.2.4. D-Dimere (N=77)

Ein aktueller D-Dimer-Wert lag bei 77 Probanden zum Zeitpunkt der Untersuchung vor. Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede in den beiden IMD-Gruppen ( $0,4 \pm 0,48 \mu\text{g/l}$  vs.  $0,38 \pm 0,25 \mu\text{g/l}$ ;  $p=0,289$ ).

### 3.2.5. Leukozyten (N=94)

Die Leukozyten waren bei allen 94 Probanden bestimmt worden und lagen bei  $6,84 \pm 2,08$  giga/l. Zwischen den Gruppen gab es keine signifikanten Unterschiede, wie Abbildung 11 zeigt ( $6,62 \pm 1,94$  giga/l. vs.  $7,12 \pm 2,24$  giga/l.;  $p=0,245$ ).

### 3.3. Kardiovaskuläre Risikofaktoren

#### 3.3.1. Alter, Geschlecht und BMI

Das Durchschnittsalter der Probanden lag bei  $50,1 \pm 10,1$  Jahre. In der Gruppe mit einer  $\text{IMD} > 1$  Millimeter war das Durchschnittsalter signifikant höher,  $54,2 \pm 9,2$  Jahre vs.  $46,9 \pm 9,1$  Jahre ( $p < 0,001$ ). In Abbildung 11 ist der Unterschied grafisch dargestellt.

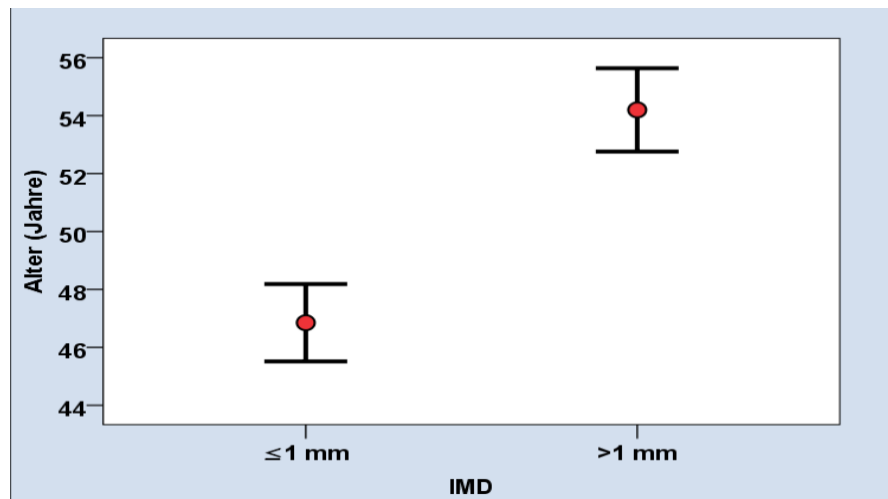


Abbildung 11. Boxplot des Alters im Vergleich der IMD-Gruppen

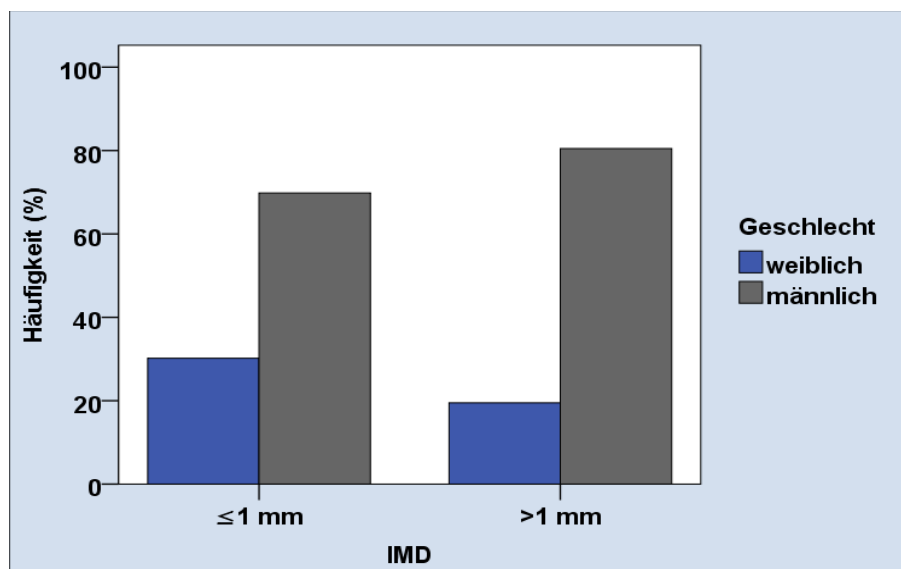


Abbildung 12. Säulen-Diagramm zur Geschlechter-Verteilung

Der Anteil der weiblichen Probanden lag bei 25,5 %. Es gab keine geschlechtsspezifischen Unterschiede zwischen den beiden IMD-Gruppen, ( $p=0,340$ ; Abb. 12).

Der BMI lag im Mittel bei  $25,15 \pm 3,96$ . Auch hier gab es keinen Unterschied zwischen den beiden IMD-Gruppen ( $25,1 \pm 3,45$  vs.  $25,2 \pm 4,58$ ;  $p=0,905$ ).

### 3.3.2. Positive Familienanamnese für kardiovaskuläre Ereignisse

Wie eingangs definiert werteten wir die Familienanamnese als positiv, wenn ein Verwandter 1. Grades früh an einem kardiovaskulären Ereignis verstorben oder behandlungsbedürftig erkrankt war. Eine, in diesem Sinne, positive Familienanamnese wurde bei insgesamt 17 (18,1%) Probanden detektiert (Abbildung 13). Zwischen den IMD-Gruppen gab es keine signifikanten Unterschiede ( $p=0,428$ ).

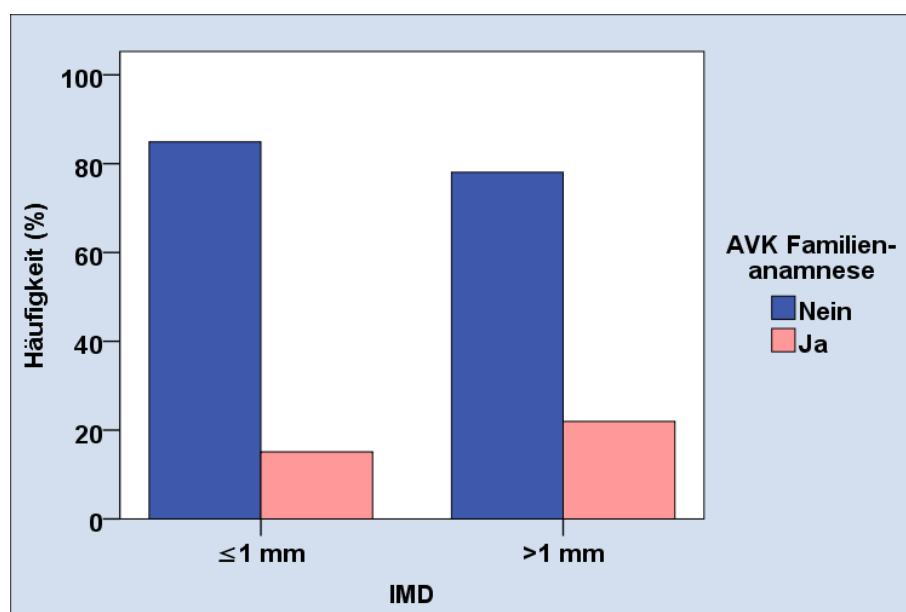


Abbildung 13. Säulendiagramm zur Verteilung der Familienanamnese

### 3.3.3. Nikotinabusus

In der vorliegenden Studie konnte bei den Probanden ein häufiger Nikotinabusus verzeichnet werden. Zum Zeitpunkt der Datenerhebung rauchten 37 (39,4%) Probanden, 22 (23,4%) berichteten von einem ehemaligen und beendeten Nikotinabusus (Abbildung 14). Die durchschnittliche Anzahl der packyears konnte auf  $20,9 \pm 29,4$  beziffert werden mit einem Maximum von 140 packyears bei einem Probanden. Ein Nikotinabusus,

sowohl fortgesetzt als auch beendet, hatte einen signifikanten Einfluss auf die Intima-Media-Dicke ( $p=0,032$ ). Dieser Effekt spiegelt sich bei den packyears wieder (Abbildung 15). In der Gruppe der  $IMD > 1$  Millimeter war die Anzahl der packyears signifikant erhöht ( $26,46 \pm 27,65$  py vs.  $16,73 \pm 30,4$  py;  $p=0,009$ ).

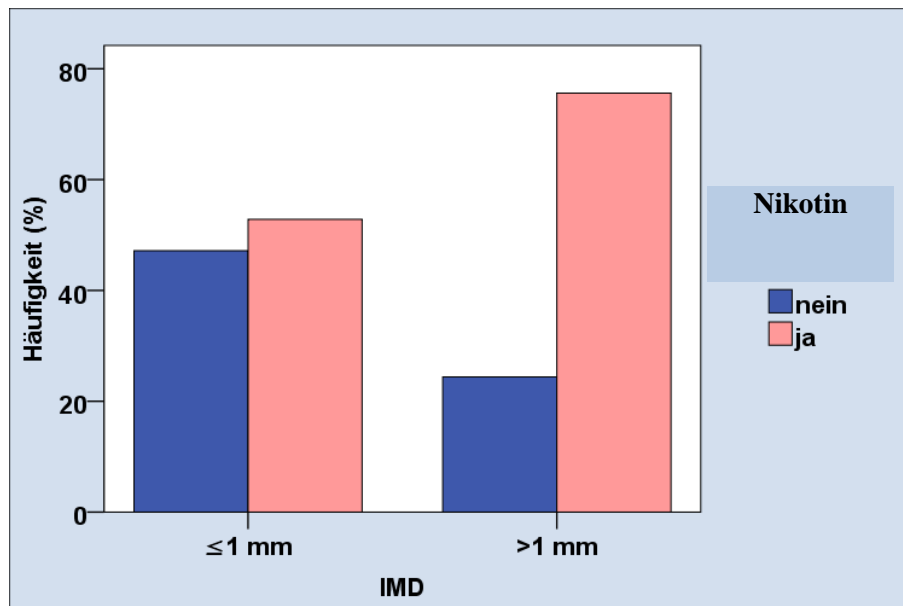


Abbildung 14. Säulendiagramm zum Nikotinabusus

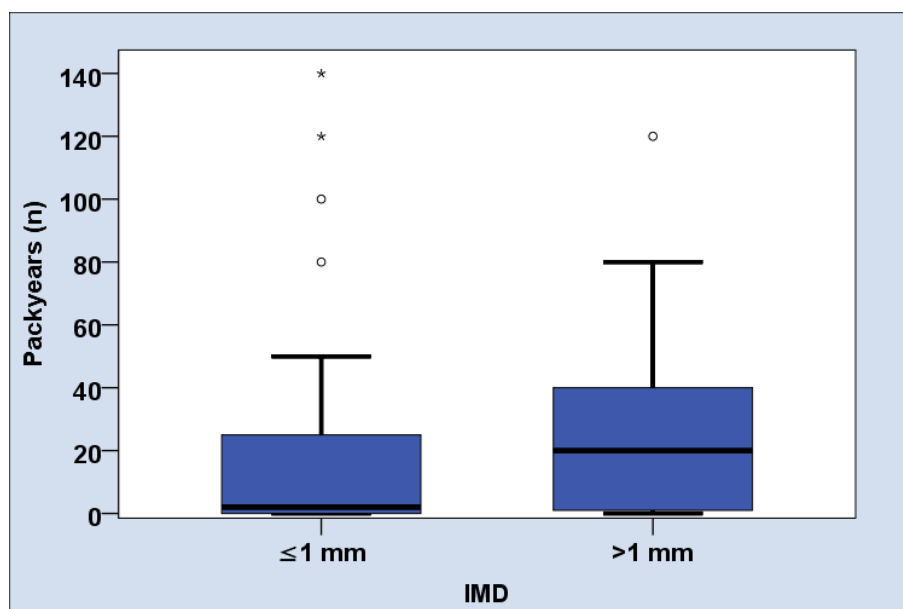


Abbildung 15. Boxplot zur Verteilung der packyears im Gruppen-Unterschied

### 3.3.4. Arterielle Hypertonie

Eine arterielle Hypertonie lag bei 33 Probanden (35,1%) vor und wurde in allen Fällen medikamentös therapiert. In der IMD-Gruppe  $> 1$  Millimeter hatten 18 (54,5%) Probanden eine arterielle Hypertonie, in der Gruppe  $\leq 1$  Millimeter waren dies 15 (45,5%). Es bestand kein signifikanter Unterschied bzgl. Hypertonie und der Intima-Media-Dicke in beiden Gruppen ( $p=0,132$ ). In Abbildung 16 wird dies grafisch dargestellt.

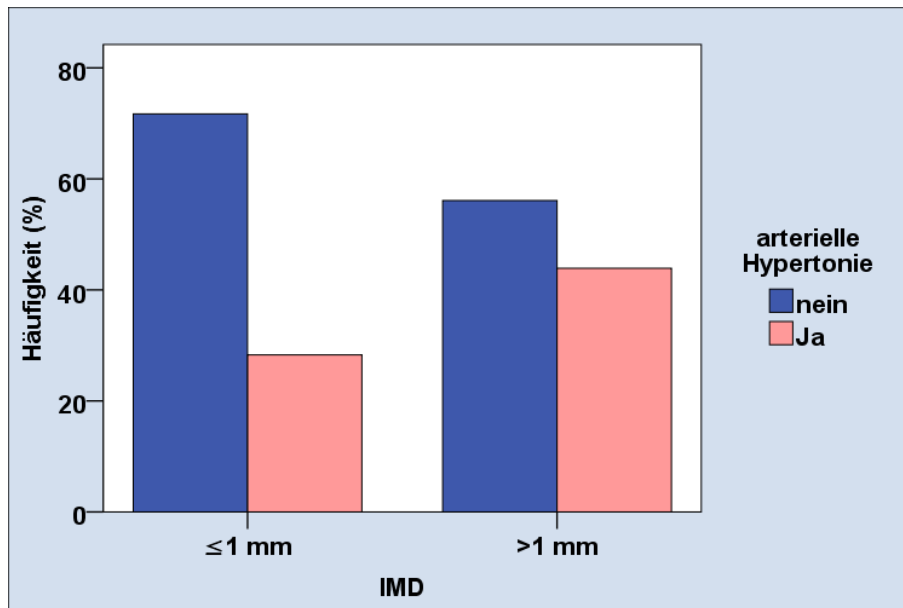


Abbildung 16. Säulendiagramm zur Verteilung der arteriellen Hypertonie

### 3.3.5. Diabetes mellitus

An einem therapiebedürftigen Diabetes mellitus litten insgesamt 13 Probanden (13,8 %). Es handelte sich in allen Fällen um einen Diabetes mellitus Typ 2, welcher erworben war, nach Bekanntwerden der HIV-Infektion und im Verlauf der antiretroviralen Therapie. Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen Diabetes mellitus und einer erhöhten Intima-Media-Dicke, ( $p=0,246$ ) gefunden werden (Abbildung 17). Der HbA1c-Wert lag bei 25 Probanden vor und war bei diesen im Mittel bei  $6,28 \pm 1,23\%$ .



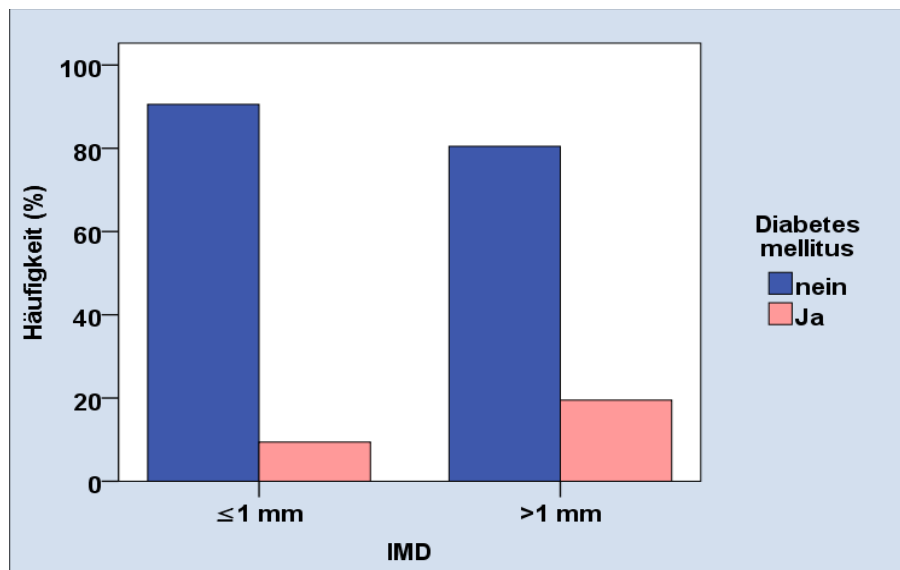


Abbildung 17. Säulendiagramm Diabetes mellitus im Gruppenvergleich

### 3.3.6. Blutfettwerte

Die Triglyzeride, das LDL und das HDL wurden bei allen Probanden am Tag der Untersuchungen bestimmt. Die Triglyzeride lagen im Mittel bei  $158,7 \pm 147,7$  mg/dl Blut. Es zeigte sich kein Unterschied zwischen den IMD-Gruppen, ( $p=0,844$ ). Der LDL-Wert war durchschnittlich bei  $114,5 \pm 31,4$  mg/dl Blut. Der LDL-Wert war in der Gruppe mit einer Intima-Media-Dicke  $> 1$  Millimeter leicht geringer als in der Gruppe  $< 1$  Millimeter. Der Unterschied war nicht signifikant, ( $p=0,684$ ). Der HDL-Wert lag im Durchschnitt bei  $50,1 \pm 16,8$  mg/dl Blut. Zwischen den IMD-Gruppen gab es keine signifikanten Unterschiede, ( $p=0,539$ ). In der Gruppe mit einer IMD  $> 1$  Millimeter war das HDL gering höher als in der Gruppe mit einer IMD  $< 1$  Millimeter,  $52,6$  vs.  $49,1$  mg/dl Blut.

## 3.4. Standardisierte Gehstreckenmessung

Die Gehstreckenmessung auf dem Laufband wurde von allen 94 Probanden absolviert. Im Mittel wurden  $267,5 \pm 108,3$  Meter auf dem Laufband zurückgelegt. Probanden, bei denen eine IMD  $> 1$  Millimeter gemessen wurde, hatten eine geringere Strecke absolvieren können und gaben früher Beschwerden an,  $238 \pm 131$  Meter vs.  $291 \pm 80$  Meter. Abbildung 18 zeigt den signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen ( $p=0,034$ ). Als Abbruchkriterium wurde stets ein muskulärer Erschöpfungszustand genannt, eine genauere Lokalisation war nicht möglich.

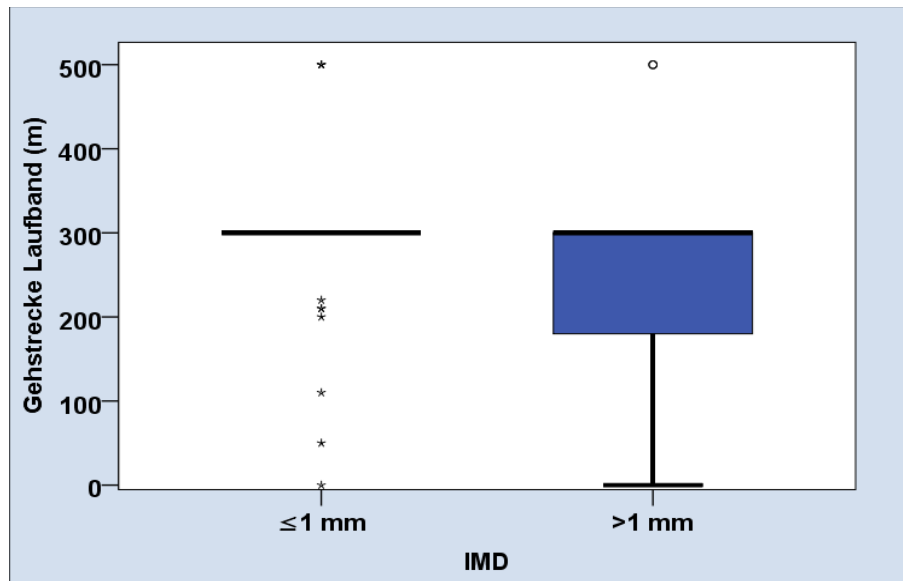


Abbildung 18. Boxplot der Gehstrecke im Gruppenvergleich

### 3.5. Knöchel-Arm-Index

Der ABI wurde für beide Beine bestimmt. Als periphere Gefäße wurden die A. dorsalis pedis und die A. tibialis posterior an beiden Unterschenkeln bzw. Füßen dopplersonographisch untersucht. Der ABI lag für das rechte Bein im Durchschnitt bei  $1,12 \pm 0,18$  und für das linke Bein ebenfalls bei  $1,12 \pm 0,15$ . Werte im Bereich 0,9 bis 1,2 sind als normal definiert. Ein Hinweis auf eine pAVK geben Werte  $< 0,9$ . Insgesamt wurde sieben Mal ein ABI kleiner 0,9 gemessen, alle Probanden hatten eine IMD  $> 1$  Millimeter. Dieser Unterschied zwischen den IMD-Gruppen war signifikant ( $p= 0,038$  links). Die Verteilungen sind in Abbildung 19 dargestellt.

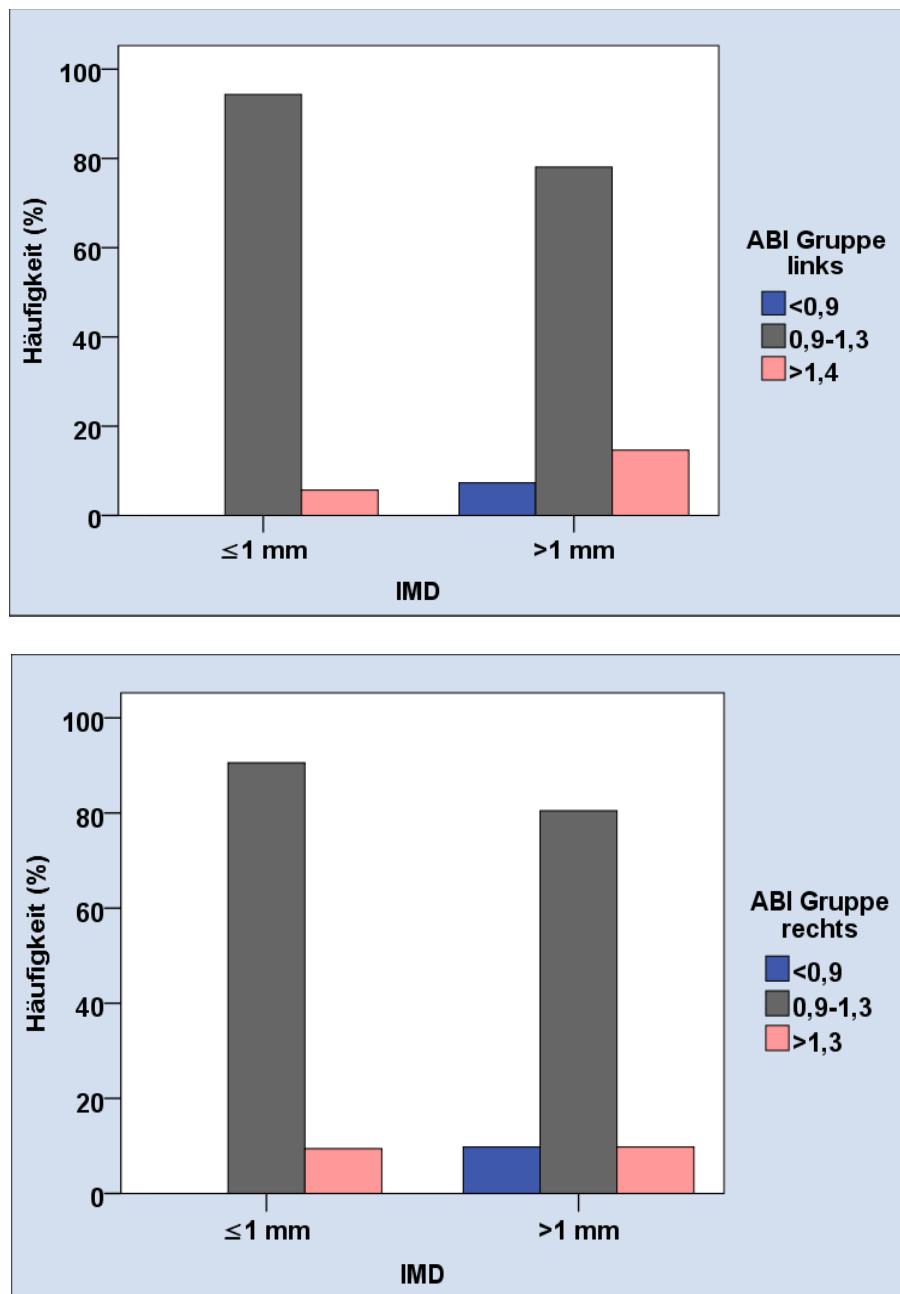


Abbildung 19. Verteilung der gruppierten ABI-Werte für das linke u. rechte Bein

### 3.6. PROCAM-Score (N=74)

Der PROCAM-Score konnte aus den erhobenen Werten bei 74 Probanden berechnet werden. Im Durchschnitt lag der PROCAM-Score bei  $6,67 \pm 7,68$  %. Probanden mit einer Intima-Media-Dicke  $> 1$  Millimeter hatten einen durchschnittlichen PROCAM-Score von  $6,77 \pm 7,03$  %, in der Gruppe  $< 1$  Millimeter lag er bei  $6,57 \pm 8,42$  %. Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen, ( $p=0,226$ ).

### 3.7. Antiretrovirale Therapie

Im Durchschnitt waren die Probanden seit  $133,6 \pm 51,9$  Monaten in antiretroviraler Therapie. In der Gruppe mit einer IMD  $> 1$  Millimeter war die durchschnittliche Therapiedauer länger,  $141,6 \pm 51,9$  Monate vs.  $127,4 \pm 51,5$  Monate. Der Unterschied war nicht signifikant, ( $p=0,171$ ). 24 Probanden (25,5 %) hatten als Bestandteil ihrer Kombinationstherapie einen Protease-Inhibitor (Abbildung 20). In der IMD-Gruppe  $> 1$  Millimeter waren dies 11 Probanden, gegenüber 13 Probanden in der Gruppe  $< 1$  Millimeter. Auch dieser Unterschied war nicht signifikant, ( $p=0,816$ ).

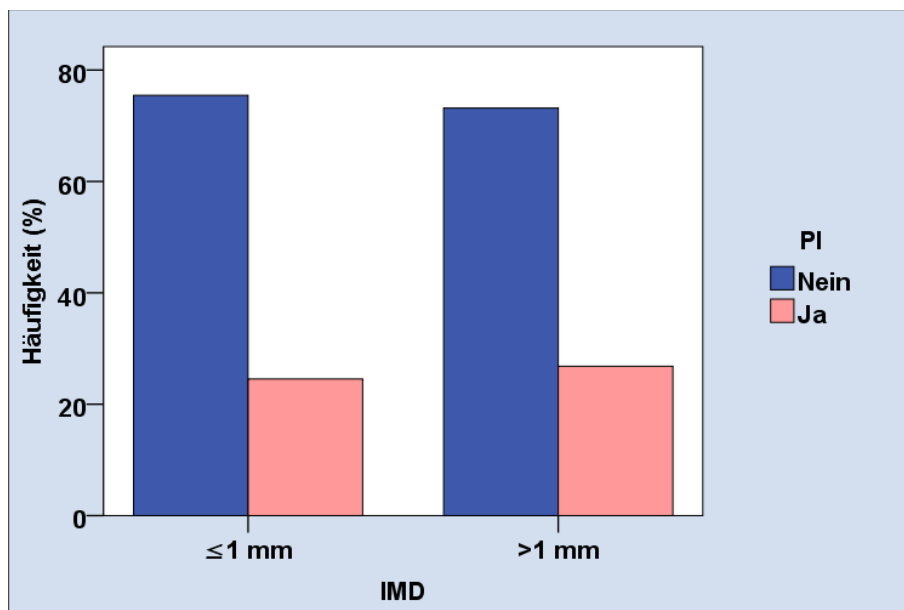


Abbildung 20. Säulendiagramm Proteaseinhibitoren im Gruppenvergleich

## **4. Diskussion**

### **4.1. Hauptergebnisse in Bezug zur Fragestellung**

Bezüglich der Frage ob es Untersuchungsverfahren oder klinische Parameter gibt, die das Vorhandensein einer subklinischen Atherosklerose nahelegen oder gar beweisen, kann festgehalten werden, dass sich die Messung der IMD der Carotiden als etablierter und valider Parameter gezeigt hat. Die Intima-Media-Dicke der Carotiden lag im Durchschnitt bei einem Millimeter und konnte somit das Vorliegen einer Atherosklerose bei 43,6 % der untersuchten Probanden bestätigen. Die IMD als Surrogatmarker lag in unserem Studienkollektiv entsprechend der Annahme somit erhöht vor. Außerdem zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den beiden IMD-Gruppen in Bezug auf weitere Parameter. In der Gruppe der IMD > einem Millimeter zeigten sich signifikant häufiger Plaqueablagerungen im Bereich der Halsschlagadern, höhere CRP-Werte und ein höherer Fibrinogen-Spiegel, ein höheres Lebensalter und ein höherer Nikotinabusus. Signifikant kürzer war die standardisierte Gehstrecke in dieser Gruppe.

Der PROCAM-Score zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden IMD-Gruppen, so dass keine Assoziation zur erhöhten Intima-Media-Dicke festgestellt werden konnte. Er scheint als alleiniges Screening-Tool zur Bestimmung des kardiovaskulären Risikos wenig geeignet.

Ebenfalls keine Unterschiede bzgl. der IMD zeigten die Dauer der HIV-Infektion, die antiretrovirale Therapie oder die Einnahme eines Protease-Inhibitors im Rahmen der ART.

### **4.2. Diskussion der Ergebnisse**

#### **4.2.1. Erhöhte IMD als Ausdruck einer Atherosklerose**

Die Intima-Media-Dicke der Carotiden zeigt sich als ein etablierter und valider Marker zur Detektion einer Atherosklerose. Erhöhte Werte gehen mit einem erhöhten Risiko einer KHK und eines Schlaganfalls einher (Ludwig et al., 2003). Auch Plaqueablagerungen innerhalb des Intima-Media-Komplexes zeigen einen signifikanten Zusammenhang zur Koronaren Herzkrankheit (Hartmann et al., 2017; Lorenz et al., 2006;

Neumann et al., 2002). In der vorliegenden Studie war die IMD im Durchschnitt stark erhöht. Bei 41 Probanden wurde eine Intima Media Dicke über einem Millimeter gemessen, bei 16 Probanden mit IMD über 1 Millimeter sind Plaqueablagerungen gefunden worden (vgl.3.1). Somit ist auch in unserer Studienpopulation von einem erhöhten Atheroskleroserisiko, wenn nicht sogar von dem Vorliegen einer manifesten, subklinischen Atherosklerose auszugehen. Die Frage, ob HIV-positive Personen ein erhöhtes Risiko für eine Atherosklerose haben, ist deshalb mit „Ja“ zu beantworten, auch wenn die Mehrheit der untersuchten Probanden, trotz langjähriger HIV-Infektion und ART, keine erhöhte Intima-Media-Dicken aufwies. Lorenz et al. (2005) kommen in ihrer Fall-Kontroll-Studie an 292 HIV-positiven Patienten zu dem Ergebnis, dass die Intima Media Dicke an mehreren Messstellen im Carotis-Stromgebiet signifikant höher war, als in der alters- und geschlechtsgematchten Kontrollgruppe. In ihrer Schlussfolgerung postulieren die Autoren, dass die langjährige HIV-Infektion nicht von den üblichen vaskulären Risikofaktoren abhängig ist und dass die antiretrovirale Therapie ebenfalls einen Einfluss auf die Atherosklerose-Entstehung haben könnte.

Da wir nicht mit einer Fall-Kontroll-Studie arbeiteten und keine HIV-negative Kontrollgruppe untersuchten, können die gemessenen Intima-Media-Dicken nur eingeschränkt mit anderen Studien, die HIV-negative Probanden untersuchten, vergleichen. Die carotid atherosclerosis progression study, kurz CAPS, wurde in den 1990er Jahren begonnen und untersuchte in einem Follow-Up von durchschnittlich 13 Jahren wie sich die IMD über die Jahre verändert hat, ob Plaques entstanden oder größer geworden waren und ob es eine Korrelation zu kardiovaskulären Ereignissen gibt (P.-C. Chen et al., 2016). Die Autoren sahen einen deutlichen, signifikanten Zusammenhang zwischen der Entstehung neuer Plaques und kardiovaskulären Ereignissen. Eine Zunahme der IMD hatte in dieser Studie keinen signifikanten Einfluss auf die Atherosklerose und auf die Endpunkte Schlaganfall oder Myokardinfarkt. Die durchschnittliche Intima-Media-Dicke der Carotiden lag in der CAPS bei  $0,69 \pm 0,19$  Millimeter. Die Untersuchten waren durchschnittlich 55,9 Jahre alt, hatten keine atherosklerotischen Vorerkrankungen und ähnliche CVRF wie die Probanden in unserer Studie. Vergleicht man die CAPS mit unserer Studie, so wird deutlich, dass die von uns gemessenen Werte für die IMD deutlich höher liegen und der Unterschied vermutlich signifikant wäre. Da wir nur einen Messpunkt festgelegt hatten, ist es möglich, dass in manchen Fällen an dieser Stelle eine Plaqueablagerung war und dementsprechend die Werte für die IMD verzerrt wurden. Ein

Zusammenhang zwischen Plaquebildung und dem Vorhandensein einer Atherosklerose, gemessen an der Intima Media Dicke der Carotiden, ist bereits beschrieben und die Ergebnisse decken sich mit unseren (Jeong et al., 2013).

Mangili et al. (2011) untersuchten den Zusammenhang zwischen Gesamtsterblichkeit und Atherosklerose und dem Vorhandensein einer chronischen Entzündung bei 327 HIV-positiven Patienten über einen Zeitraum von 3,1 Jahren. Die IMD der Halsschlagadern wurde im Durchschnitt mit  $0,61 \pm 0,16$  mm gemessen. Patienten, die im Beobachtungszeitraum verstorben waren, hatten eine signifikant höhere Intima Media Dicke mit durchschnittlich  $0,68 \pm 0,27$  mm vs.  $0,59 \pm 0,14$  mm. In der Mehrzahl der Todesfälle handelte es sich nicht um kardiovaskuläre Ereignisse, 4 Patienten hatten ein kardiales Ereignis, ein Patient verstarb an den direkten Folgen eines Schlaganfalls. Auch in der vorliegenden Studie lag eine chronische Entzündung, gemessen am C-reaktiven Protein, vor.

#### **4.2.2. Assoziation einzelner Laborparameter mit der IMD**

Der CRP-Wert zeigte in der vorliegenden Studie einen signifikanten Unterschied bzgl. der Höhe der Intima-Media-Dicke der Carotiden. Bei Probanden mit einer Intima-Media-Dicke  $> 1$  Millimeter lag das CRP bei durchschnittlich  $4,11 \pm 4,41$  mg/l. In der IMD-Gruppe  $< 1$  Millimeter war der durchschnittliche CRP-Wert signifikant niedriger bei  $1,58 \pm 1,54$  mg/l. In Anlehnung an die Studie von Mangili et al. bedeutet dies ein erhöhtes Mortalitätsrisiko (Mangili et al., 2011). Weiter decken sich unsere Ergebnisse mit den Beobachtungen von Triant et al., die den Zusammenhang zwischen erhöhten CRP-Werten und dem Risiko für einen Myokardinfarkt beschrieben (Triant et al., 2009).

Ebenfalls signifikant höher war der Fibrinogen-Spiegel in der Probanden-Gruppe mit einer Intima-Media-Dicke  $> 1$  Millimeter (vgl. 3.2.3.). Die gemessenen Durchschnittswerte lagen jedoch innerhalb des Normbereichs (Thomas, 2012). Ähnlich wie beim C-reaktiven Protein finden sich erhöhte Fibrinogen-Werte bei HIV-positiven Probanden. Diese sind dann mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko assoziiert (Tien et al., 2010). In der vorliegenden Studie gibt es in beiden IMD-Gruppen vereinzelte Ausreißer-Werte, die in beiden Gruppen gleich hoch sind und bei über 5 g/l liegen. Inwieweit diese extremen Werte dann als pathologisch mit Blick auf eine bestehende Atherosklerose zu werten sind, bleibt offen und könnte erst in einem Follow-Up geklärt werden. Nicht

erhöht und ohne erkennbaren Zusammenhang zur Intima-Media-Dicke war die Höhe der Leukozyten und der D-Dimere. Zumindest auf der Seite der D-Dimere hätten wir einen erhöhten Wert erwartet, in Anlehnung an die START-Studie (Lundgren et al., 2015).

Keine Unterschiede in Bezug auf erhöhte Werte der Intima-Media-Dicke zeigten die CD4-Zellzahlen. Die hohen Werte für die CD4<sup>+</sup>-T-Lymphozyten sind ein Ausdruck einer stabilen Immunität und eine Erfolgskontrolle der antiretroviralen Therapie. In vergleichbaren Studien sahen die Autoren einen signifikanten Abfall der Anzahl der CD4<sup>+</sup>-T-Lymphozyten wenn die Intima-Media-Dicke oder der CRP-Wert erhöht waren (Mangili et al., 2011)

#### **4.2.3. Kardiovaskuläre Risikofaktoren**

Das Alter zeigte einen signifikanten Unterschied in den Gruppen bezogen auf die Intima-Media-Dicke der Carotiden ( $p=0,001$ ). Dieser Effekt ist auch bei HIV-negativen Personen zu beobachten und wird dem natürlichen Alterungsprozess der Gefäße zugeschrieben (Diehm et al., 1999; Tosetto et al., 2005). Einflüsse des Lebensalters auf die IMD, auch bei HIV-positiven Personen, sind von verschiedenen Autoren beschrieben worden und decken sich mit unseren Ergebnissen (z.B. Freitas et al., 2014; Lorenz et al., 2005). Geschlechtsspezifische Unterschiede konnten wir nicht ermitteln. Wie in den meisten Studien zur HIV-Infektion wird ein Geschlechterverhältnis von 3:1 zu Gunsten der Männer angegeben. Auch in der vorliegenden Studie waren es mit 74,5% Männer.

Der Nikotinabusus war auch in der vorliegenden Studie der vorherrschende klassische kardiovaskuläre Risikofaktor, jedoch waren 37,2% der Probanden strikte Nichtraucher, ohne jemals einen Nikotinabusus gehabt zu haben. Zum Zeitpunkt der Untersuchung waren 60,1% der Probanden rauchfrei. Beim Blick auf die Anzahl der packyears mit einem Mittelwert von  $21 \pm 29,5$  zeigt sich die recht hohe Relevanz des Nikotinabusus. Die Anzahl der packyears und der fortgesetzte Nikotinabusus konnten signifikante Unterschiede zwischen den IMD-Gruppen aufweisen. Dies ist in anderen Studien ebenfalls beschrieben (Freitas et al., 2014; Jeong et al., 2013).

#### **4.2.4. Gehstreckenmessung und Knöchel-Arm-Index**

Die Standardisierte Gehstreckenmessung auf dem Laufband zeigte signifikante Ergebnisse, die nicht erwartet wurden. Es konnte ein signifikanter Unterschied zwischen



zurücklegbarer Gehstrecke und einer erhöhten Intima-Media-Dicke im Vergleich zur anderen Gruppe festgestellt werden. Probanden mit einer  $IMD > 1$  Millimeter hatten eine signifikant kürzere Strecke auf dem Laufband zurücklegen können und klagten früher über Schmerzen in den Beinen, als Probanden mit einer  $IMD < 1$  Millimeter. Über diesen Zusammenhang finden sich in der Literatur keine Angaben. Weder HIV-positive noch HIV-negative Personen wurden in einer Studie dahingehend kombiniert untersucht. Da die Gehstreckenmessung der Validierung einer pAVK dient, hätten wir deutlich häufiger pathologische Werte bei der ABI-Messung erwartet. Probanden mit einem  $ABI < 0,9$ , als Hinweis auf eine pAVK, hatten auch eine Intima-Media-Dicke  $> 1$  Millimeter. Die divergenten Ergebnisse in der Literatur, die über erhöhte ABI-Werte bei HIV-positiven Untersuchten berichten, sind kritisch zu betrachten und basieren möglicherweise auf Fehlmessungen oder werden durch eine Media-Sklerose hervorgerufen (Canalejo et al., 2011; Kwiatkowska et al., 2014; Olalla et al., 2009). Interessant wäre die Klärung der Frage, wie hoch der prädiktive Wert der Gehstreckenmessung zur Vorhersage eines erniedrigten ABI-Wertes und einer erhöhten IMD der Carotiden ist.

#### **4.2.5. PROCAM-Score**

Der PROCAM-Score wurde in dieser Studie bei 74 Probanden anhand vorliegender Parameter berechnet. Im Durchschnitt lag ein Wert von  $6,67 \pm 7,68$  % vor. Zwischen den IMD-Gruppen gab es unerwarteter Weise keine Unterschiede. Ein Prozentwert unter 10 wird als niedriges kardiovaskuläres Risiko bezeichnet (Schulte and Assmann, 1988). Bei Intima-Media-Dicken über einem Millimeter, als aussagekräftiger Hinweis für das Vorliegen einer Atherosklerose, hätten wir mit höheren PROCAM-Werten, zumindest über 10 %, gerechnet. Im Umkehrschluss muss man annehmen, dass der PROCAM-Score das kardiovaskuläre Risiko nicht angemessen abbilden kann, da sich keine Unterschiede zwischen den IMD-Gruppen fanden. Hierzu existieren in der Literatur keine vergleichbaren Studien. Guimaraes et al. untersuchten die gängigen kardiovaskulären Risikorechner miteinander, sahen aber keine Überlegenheit eines der untersuchten Tools. Nur eine prospektive Vergleichsstudie könnte Unterschiede bei den Risikorechnern detektieren (Guimarães et al., 2010). Ob der PROCAM-Score bei HIV-positiven Menschen valide einsetzbar ist und ein entsprechend valides kardiovaskuläres Risiko angibt, darf anhand der vorliegenden Daten bezweifelt werden. Vor dem Hintergrund der einfachen und schnellen Durchführbarkeit, sollte der sonographischen Bestimmung der

Intima-Media-Dicke ein höherer Stellenwert eingeräumt werden als dem PROCAM-Score. Idealerweise sollten beide Untersuchungen sich gegenseitig ergänzen.

#### **4.2.6. HIV-Infektion und antiretrovirale Therapie in Assoziation zur IMD**

Die Dauer der HIV-Infektion, die Dauer der ART und die Einnahme eines Proteaseinhibitors zeigten keine Unterschiede in den beiden IMD-Gruppen. Wie bereits in Tabelle 2 dargestellt, beeinflusst sowohl die HIV-Infektion, als auch die antiretrovirale Therapie das arterielle Gefäßsystem, in eher negativem Masse. Diese metabolischen Veränderungen, führend hierbei sind die Dyslipidämie und der Diabetes mellitus, werden in aktuellen Studien eher der antiretroviralen Therapie als der Virus-Infektion an sich zugeschrieben (Brar et al., 2007; Butt et al., 2009). Obwohl viele der untersuchten Probanden bereits seit längerer Zeit in antiretroviraler Therapie waren, konnte kein Effekt auf die Intima-Media-Dicke gesehen werden. Freitas et al. kamen zu gleichen Ergebnissen, auch sie sahen keinen signifikanten Zusammenhang zwischen infektiologischen Parametern und der IMD (Freitas et al., 2014). In der Untersuchung von Mangili et al. waren zwar höhere CD4-Zellzahlen mit der Gesamtmortalität assoziiert, Einflüsse der ART wurden auch hier nicht gefunden (Mangili et al., 2011). Die Zeit zwischen HIV-Diagnose und Beginn der antiretroviralen Therapie wurde in der vorliegenden Studie ebenfalls untersucht, auch hier bestand kein signifikanter Effekt. Unbestritten ist jedoch, dass die Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse mit der Dauer der antiretroviralen Therapie ansteigt (Friis-Møller et al., 2003). Mit der Dauer der ART steigt jedoch auch das Lebensalter, was per se ein kardiovaskulärer Risikofaktor ist und berücksichtigt werden muss. Gänzlich unbehandelt führt eine HIV-Infektion nach spätestens 10 bis 12 Jahren zum Tod. Die dauerhafte Einnahme der antiretroviralen Therapie sichert HIV-positiven Menschen das Überleben und schafft es heutzutage die Lebenserwartung an die HIV-negative Bevölkerung anzugleichen (Trickey et al., 2017; Wiebecke et al., 2014).

### **4.3. Diskussion der Methoden**

#### **4.3.1. Rekrutierung, Einschlusskriterien, Ausschlusskriterien**

Die Rekrutierung und Zuweisung der Probanden erfolgte durch das Team der Infektiologischen Ambulanz am UKGM, Standort Gießen. Grundvoraussetzung zur Teilnahme an den Untersuchungen im Sinne eines klassischen Screeningverfahrens, war die seit mindestens fünf Jahren bestehende HIV-Infektion in antiretroviraler Therapie. Somit fand keine Selektion im Vorfeld statt, eine möglichst große Anzahl an HIV-Positiven sollte untersucht werden. Ob die geforderten Einschlusskriterien in die Studie erfüllt waren, klärte sich häufig erst im Verlauf der Studie im Rahmen des Anamnesegespräches. Es wurde sehr auf die Erfüllung der Einschlusskriterien geachtet. Bei Unklarheiten wurde ein Teilnehmer von der Studie ausgeschlossen, erhielt aber trotzdem sein individuelles Ergebnis der klinischen Untersuchungen. Die in dieser Studie definierten Einschlusskriterien sind enger gefasst als in anderen Studien mit ähnlicher Fragestellung. In der Regel genügte die bestehende HIV-Infektion oder die Einnahme der ART über einen bestimmten Zeitraum. Ein Nachteil der vorliegenden Studie ist die geringe Anzahl der eingeschlossenen Probanden. Dies erklärt sich daher, dass es sich um eine monozentrische Studie handelte und dass die Einschlusskriterien eng definiert waren und strikt eingehalten wurden.

#### **4.3.2. Laborparameter**

Die in der vorliegenden Studie verwendeten Laborparameter waren im Rahmen der infektiologischen Kontrollen am Tag der Untersuchungen abgenommen worden und lagen tagesaktuell vor. Es handelte sich um etablierte und valide Parameter zur Beurteilung atherosklerotischer Veränderungen.

Das C-reaktive Protein ist zum einen ein Akut-Phase-Protein im Rahmen von Entzündungsreaktionen, aber auch Mediator bei der Bildung von Gefäßplaques. Somit ist von einer atherogenen Wirkung des C-reaktiven Proteins auszugehen (Ferri et al., 2007). Die vorliegende Studie unterstützt ebenfalls die atherogene Komponente des CRP, da ein höherer CRP mit der Höhe der Intima-Media-Dicke einhergeht und sich signifikant von der Gruppe mit einer geringeren IMD und einem niedriger ausgeprägten CRP unterscheidet. Vergleichbare Studien kommen zu ähnlichen Ergebnissen. Erhöhte CRP-

Werte und eine bestehende HIV-Infektion bilden ein hohes Risiko für einen Myokard-Infarkt. Die Autoren schlugen vor, den CRP-Wert zur Erfassung des individuellen kardiovaskulären Risikos zu verwenden (Triant et al., 2009). Mangili et al. (2011) untersuchten 327 HIV-positive Personen prospektiv hinsichtlich der IMD der Carotiden und des hsCRP. Sie sahen einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Höhe des gemessenen hsCRP-Wertes, der Höhe der IMD und der Gesamtsterblichkeit im Beobachtungszeitraum.

Das Fibrinogen lag in der IMD-Gruppe  $> 1$  Millimeter in einer signifikant höheren Konzentration vor, als in der Gruppe mit einer IMD  $< 1$  Millimeter. Jedoch überstieg der Fibrinogen-Wert nicht die Grenze von 3,5 g/l als oberster Normwert (Thomas, 2012). Unsere Beobachtungen decken sich mit denen anderer Publikationen. Tien et al. sehen in erhöhten Fibrinogen-Werten ein erhöhtes Mortalitätsrisiko bei HIV-positiven Personen (Tien et al., 2010). Der Fibrinogen-Spiegel liegt laut Madden et al. bei HIV-positiven Männern um 8% und bei Frauen um 6% höher als bei HIV-negativen (Madden et al., 2008).

#### **4.3.3. Kardiovaskuläre Risikofaktoren**

Klassische kardiovaskuläre Risikofaktoren wurden in der vorliegenden Studie anhand einer ausführlichen Anamnese erhoben und durch messbare Parameter wie Blutfettwerten und HbA1c-Wert untermauert. Als wichtige Risikofaktoren gingen das Lebensalter und der Nikotinabusus mit einer erhöhten Intima-Media-Dicke einher. Bei den Angaben zum Nikotinabusus und zur Anzahl der packyears bei jedem einzelnen Probanden, mussten wir uns auf die Aussagen der Teilnehmer verlassen. Ebenso bei den Angaben zur Familien-Anamnese hinsichtlich kardiovaskulärer Erkrankungen. Einige konnten hierbei keine validen Angaben machen, was dann von uns als „negativ“ gewertet wurde. Eine Verzerrung bei diesen Parametern ist somit möglich. Die anderen kardiovaskulären Risikofaktoren waren überprüfbar.

#### **4.3.4. Standardisierte Gehstreckenmessung**

Die Gehstreckenmessung auf dem Laufband unter standardisierten Bedingungen wurde aus logistischen Gründen immer als erstes durchgeführt, da der Untersuchungsraum nah an der Infektiologischen Ambulanz liegt, von wo die Probanden abgeholt wurden.

Insgesamt hatte die Gehstreckenmessung einen recht großen Zeitaufwand von mindestens 20 Minuten inklusive der Vorbereitungen und anschließender Erholungsphase. Außerdem wurde sie von vielen Studienteilnehmern als belastend und unangenehm empfunden, was wir so nicht erwartet hätten. Die Standardisierte Gehstreckenmessung wird häufig zur Detektion und Evaluation einer Claudicatio intermittens im Rahmen einer pAVK eingesetzt (Diehm, 2007). Als Screening-Untersuchung bei Probanden ohne bekannte atherosklerotische Vorerkrankungen wurde die Gehstreckenmessung selten angewandt. Trotz der gefundenen Ergebnisse würde diese Untersuchung zugunsten der Probanden-Compliance und aus Zeitgründen nicht mehr durchgeführt werden.

#### **4.3.5. Knöchel-Arm-Index**

Die Bestimmung des ABI wurde bei allen Studienteilnehmern durchgeführt und zeigte beim Großteil einen physiologischen Wert zwischen 0,9 und 1,2. Er lag im Durchschnitt bei 1,1 in beiden IMD-Gruppen. Es bestand jedoch ein schwach signifikanter Zusammenhang zwischen Werten  $< 0,9$  als Hinweis auf eine pAVK und erhöhten Intima-Media-Dicken. Dies darf als Hinweis für eine generalisierte Atherosklerose gewertet werden. Internationale Studien zum ABI bei HIV-positiven Personen kommen zu ähnlichen Ergebnissen (Gutiérrez et al., 2008). Jedoch gibt es auch Publikationen, die bei HIV-positiven Personen eher höhere ABI-Werte über 1,3 gemessen haben und Protease-Inhibitoren hierfür verantwortlich machten (Olalla et al., 2009; Sharma et al., 2007). Eine Untersuchung an 205 HIV-positiven Menschen, zwei Drittel Männer, im Durchschnitt zwei klassische CVRF, ergab keinen Unterschied zur alters- und geschlechtsgematchten HIV-negativen Kontrollgruppe mit ebenfalls zwei CVRF (Canalejo et al., 2011). Aus Zeitgründen verzichteten wir auf eine zweizeitige ABI-Messung vor und nach körperlicher Belastung. Es besteht die Möglichkeit, dass uns auf diese Weise wertvolle Informationen und Ergebnisse entgangen sind.

#### **4.3.6. Intima-Media-Dicke der Carotiden**

Die Messung der Intima-Media-Dicke der Halsschlagadern war das Kernstück der vorliegenden Studie und wurde bei jedem Probanden auf der linken und rechten Halsseite durchgeführt. Es wurde immer die Lateralposition durch den Untersucher gewählt. Durch die Festlegung des Messpunktes, ein Zentimeter distal vom Carotis-Bulbus, bestand eine hohe Reproduzierbarkeit der gemessenen Dicken zwischen unterschiedlichen

Untersuchern. In vergleichbaren Studien wurden mehrere Messstellen über eine längere Strecke gewählt und aus den gemessenen Werten wurde der Mittelwert errechnet (Freitas et al., 2014; Mangili et al., 2011). Weiter birgt nur ein Messpunkt die Gefahr, dass an dieser Stelle eine Plaque mitgemessen wird und es so zu einer Verzerrung der Ergebnisse hin zu höheren Werten kommt. Wir berücksichtigten die sehr detaillierten Ausführungen zur Durchführbarkeit der Intima-Media-Dicke-Messung von Ludwig et al. (Ludwig et al., 2003). Bei Folgeuntersuchungen würden wir uns nach den Vorgaben von Touboul et al. richten, die zur Vergleichbarkeit von IMD-Messungen internationale Standards definiert haben (Touboul et al., 2012).

#### **4.3.7. PROCAM-Score**

Der PROCAM-Score wurde in der vorliegenden Studie verwendet, um mithilfe eines etablierten Risikorechners das individuelle Risiko für jeden Probanden zu ermitteln, in den nächsten Jahren ein kardiovaskuläres Ereignis zu erleiden. In den PROCAM-Score fließen mehr Variablen ein, als in andere Rechner zum kardiovaskulären Risiko wie dem FRS oder dem SCORE. Aus diesem Grund entschieden wir uns für den PROCAM. Es gibt eine Reihe von Untersuchungen, die sich mit der Frage beschäftigten, welches Tool für HIV-positive Personen geeignet ist, das tatsächliche kardiovaskuläre Risiko zu errechnen. Bislang ist kein Risikorechner den anderen in seiner prädiktiven Aussagekraft überlegen (Guimarães et al., 2010; Knobel et al., 2007; Nery et al., 2013). Der PROCAM-Score konnte nur bei 74 Teilnehmern berechnet werden, da für die anderen 20 Probanden erforderliche Werte fehlten. Dies schränkt die Aussagekraft der Ergebnisse ein.

#### **4.4. Limitationen**

Die vorliegende Arbeit zeigt aufgrund ihrer relativ geringen Stichprobengröße und ihres eher deskriptiven Charakters Limitationen. Eine uneingeschränkte Übertragbarkeit auf alle HIV-positiven und in ART-befindlichen Personen ist aufgrund der geringen Fallzahl nicht möglich. Die Gruppen-Einteilungen in Intima-Media-Dicke über und unter einem Millimeter wurde erst nach Abschluss der Datenerhebung vorgenommen. Durch die Eignung der Intima-Media-Dicke als etablierter und vielfach verwendeter Surrogatmarker einer Atherosklerose, entschlossen wir uns zu dieser Gruppen-Einteilung (Chambless et al., 2000; L. Y. Chen et al., 2016; Kitamura et al., 2004; Salonen and

Salonen, 1993). Die pathologische Grenze der Intima-Media-Dicke bei einem Millimeter zu setzen, ist auf der einen Seite gerechtfertigt, da eine IMD über einem Millimeter in jedem Alter als pathologisch gewertet wird, berücksichtigt auf der anderen Seite aber nur grob altersspezifische pathologische Grenzwerte. In der Literatur existieren hierzu eher uneinheitliche Normwerte (Chambless et al., 2000; Temelkova-Kurktschiev et al., 2001). Das Hauptaugenmerk lag in der vorliegenden Studie auf der Intima-Media-Dicke und Plaquebildungen der Carotiden als aussagekräftiger Parameter für das Vorhandensein einer Atherosklerose.

Da auf erneute Blutentnahmen im Rahmen der Studie verzichtet werden sollte, liegen nicht für alle Parameter Werte vor, welches die Aussagekraft einiger Ergebnisse an der ein oder anderen Stelle mindert. Wie bereits in den entsprechenden Kapiteln erläutert, mussten aus Zeitgründen Untersuchungen verkürzt oder ganz auf sie verzichtet werden, wie z.B. die zweizeitige ABI-Messung vor und nach körperlicher Belastung. Der zeitliche Umfang für die individuellen klinischen Untersuchungen hätte sonst über eine Stunde betragen. Klinische Untersuchungen an HIV-positiven Probanden erfassen in der Regel das Datum der Erstdiagnose und die Dauer der antiretroviralen Therapie. Ein zeitnahe Therapiebeginn nach Diagnosesicherung ist heutzutage Standard und leitliniengerecht (Hoffmann and Rockstroh, 2016). Einige der untersuchten Probanden hatten eine mehr oder weniger große Zeitspanne zwischen HIV-Diagnose und Beginn der ART. Diese ergab sich in der Regel durch die Nicht-Verfügbarkeit der ART vor Mitte der 1990er Jahre. Mehrere Probanden waren da bereits länger als 10 Jahre HIV-positiv.

#### **4.5. Ausblick**

Insgesamt kann festgehalten werden, dass die Ergebnisse dieser Studie das hohe Risiko für HIV-positive Personen, an einer Atherosklerose zu erkranken, unterstreichen. Die vorliegende Studie zeigt außerdem, dass atherosklerotische Veränderungen zum einen laborchemisch und zum anderen auch mit klinischen Untersuchungen nachweisbar sind. Die durchschnittlich gemessenen Intima-Media-Dicken der Carotiden liegen über denen der HIV-negativen Bevölkerung (Chambless et al., 2000). Ob dies eine Folge der HIV-Infektion oder der antiretroviralen Therapie ist, kann anhand der vorliegenden Daten nicht beantwortet werden und sollte in weiteren Studien untersucht werden. Möglich wäre die Bestimmung der Intima-Media-Dicke der Carotiden bei Bekanntwerden der HIV-

Infektion als Ausgangswert. In jährlichen sonographischen Kontrollen der IMD könnte dann eine Zunahme der IMD und das Auftreten von Plaques detektiert werden. Vor dem Hintergrund der Ergebnisse dieser Studie müsste es zu einer rascheren Zunahme der IMD bei HIV-positiven Personen kommen, als bei HIV-Negativen in der gleichen Altersgruppe mit vergleichbarem kardiovaskulärem Risikoprofil. Auf diese Weise könnte der Einfluss des natürlichen Alterungsprozesses der Gefäße eliminiert werden. Es konnte gezeigt werden, dass der PROCAM-Score ein möglicherweise falsch-niedriges kardiovaskuläres Risikoprofil abbildet, gemessen an der Intima-Media-Dicke der Halsschlagadern. Deshalb sollten andere Parameter zur Detektion einer subklinischen, aber bereits bestehenden Atherosklerose berücksichtigt werden.

Nicht alle untersuchten Probanden in der vorliegenden Studie wiesen Veränderungen an den arteriellen Gefäßen auf. 56,4% der HIV-Positiven hatten eine Intima-Media-Dicke unter einem Millimeter. Sie dürfen somit vereinfachend als gefäßgesund bezeichnet werden, obwohl die HIV-Infektion auch in diesem Kollektiv seit über zehn Jahren bekannt war und antiretroviral therapiert wurde. Wie bereits angesprochen ist das Durchschnittsalter der Probanden mit einer IMD < 1 Millimeter um fast acht Jahre niedriger als in der Gruppe mit einer IMD > 1 Millimeter (vgl. Abb. 11). Dieser Umstand deutet die Relevanz des Lebensalters auf das kardiovaskuläre Risiko an. Interessant wäre ebenfalls eine weitere Nachbeobachtung der Probanden-Gruppe mit einer IMD < 1 Millimeter und zu schauen, inwieweit hier Veränderungen detektierbar sind. Möglicherweise gibt es protektive Faktoren, sei es in der Kombination der ART oder in Form von lifestyle-Faktoren, die HIV-Positive vor atherosklerotischen Veränderungen schützen.

Die vorliegende Untersuchung könnte die Basis für weitere multizentrische Studien mit größeren Probandenzahlen sein. Ebenso könnte eine HIV-negative Kontrollgruppe mit gleichem kardiovaskulärem Risikoprofil untersucht werden, um die möglichen Einflüsse der HIV-Infektion und der antiretroviralen Therapie herausfiltern zu können. Trotz der geringen Stichprobengröße darf man zuversichtlich sein, dass aussagekräftige Follow-Ups die Fragen klären können, ob es bei den Probanden zu einem Progress der Intima-Media-Dicke kommt, ob sich weitere Plaques im Carotis-Stromgebiet bilden und ob es zu kardiovaskulären Ereignissen bei den Untersuchten kommt.

Vorstellbar ist auch, dass die vorliegende Untersuchung als festes Gefäß-Screening bei HIV-positiven Personen in regelmäßigen Abständen etabliert wird. Auf diese Weise



könnte ein Progress einer bestehenden Atherosklerose frühzeitig erkannt und gegebenenfalls therapiert werden.

## 5. Zusammenfassung

Hintergrund: HIV-positive Personen scheinen ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen zu haben. Ziel der Studie war es, die Prävalenz einer subklinischen Atherosklerose im eigenen Probandenkollektiv durch non-invasive, klinische Untersuchungen zu erfassen.

Material und Methoden: Es konnten 94 antiretroviral-therapierte, HIV-positive Personen in die Studie eingeschlossen werden. Neben demographischen und laborchemischen Daten wurde eine ausführliche Anamnese zur HIV-Infektion und zu klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren erhoben. Es folgten Bestimmungen der Intima-Media-Dicke der Carotiden, des ABI und der standardisierten Gehstrecke.

Ergebnisse: Die IMD der Carotiden lag bei  $0,98 \pm 0,43$  mm links und  $1,03 \pm 0,48$  mm rechts. Bei 43,6% der Probanden lag die IMD bei über einem Millimeter. Nach der Höhe der IMD, über und unter einem Millimeter, wurden 2 Gruppen gebildet und miteinander verglichen. Das Lebensalter der Probanden ( $50,1 \pm 10,1$  Jahre;  $p < 0,001$ ) und der Nikotinabusus (62,8%;  $p = 0,032$ ) zeigten signifikante Effekte auf die Höhe der IMD. Das Fibrinogen ( $3,34 \pm 0,9$  g/l vs.  $2,92 \pm 0,9$  g/l;  $p = 0,028$ ) war in der Gruppe  $> 1$  Millimeter signifikant erhöht, ebenfalls das CRP ( $4,11 \pm 4,41$  mg/l vs.  $1,58 \pm 1,54$  mg/l,  $p = 0,001$ ). Plaques im Intima-Media-Komplex wurden signifikant häufiger bei Dicken über einem Millimeter gefunden ( $p = 0,006$ ). Weder die Dauer der HIV-Infektion ( $p = 0,171$ ) noch die Einnahme eines Proteaseinhibitors ( $p = 0,816$ ) zeigten einen signifikanten Unterschied. Der PROCAM-Score zeigte ein geringes kardiovaskuläres Risiko in beiden IMD-Gruppen ( $6,77 \pm 7,03$  % vs.  $6,57 \pm 8,42$  %;  $p = 0,226$ ).

Schlussfolgerung: HIV-positive Personen haben subklinische, atherosklerotische Veränderungen gemessen an der IMD der Carotiden. Bei erhöhten CRP- und Fibrinogen-Werten sollte eine Untersuchung der Halsschlagadern und eine Bestimmung des ABI erfolgen. Der PROCAM-Score sollte nicht als alleiniges Screening-Tool zur Evaluation des kardiovaskulären Risikos verwendet werden.

## 6. Summary

**Background:** HIV-infected persons seem to have an increased risk of cardiovascular disease. The aim of this study was to detect atherosclerosis changes in the participants of this study with non-invasive, clinical examinations.

**Methods:** 94 HIV-infected persons, all antiretroviral treated, were included in the analysis. In addition to demographical and chemical data, medical history of HIV-infection and classical CVD-risk-factors were documented. This was followed by an assessment of Carotid-IMT, ABI and a standardised walk-distance.

**Results:** cIMT was  $0,98 \pm 0,43$  mm for the left and  $1,03 \pm 0,48$  mm for the right side. 43,6% of the participants had a cIMT over 1 millimetre. The cohort was split into two groups according to cIMT above and below 1 millimetre to be compared with each other. The median age of the participants ( $50,1 \pm 10,1$  years;  $p < 0,001$ ) and smoking (62,8%;  $p = 0,032$ ) had a significant influence on the height of cIMT. A significant increase of fibrinogen-levels ( $3,34 \pm 0,9$  g/l vs.  $2,92 \pm 0,9$  g/l;  $p = 0,028$ ) and CRP ( $4,11 \pm 4,41$  mg/l vs.  $1,58 \pm 1,54$  mg/l,  $p = 0,001$ ) were seen in the group with cIMT above 1 millimetre. Plaques in the intima-media-complex were significantly more frequent when cIMT measured above 1 millimetre ( $p = 0,006$ ). Neither the duration of HIV-infection ( $p = 0,171$ ), nor the use of protease inhibitors ( $p = 0,816$ ) had a significant influence on cIMT. The PROCAM score showed a low risk of CVD in both cIMT groups ( $6,77 \pm 7,03$  % vs.  $6,57 \pm 8,42$  %;  $p = 0,226$ ).

**Conclusion:** HIV-infected persons have sub-clinical atherosclerotic changes in measured according to IMT of the carotids. If increased concentrations of CRP and fibrinogen are found, a testing and measurement of IMT and determination of ABI should be carried out. The PROCAM score should not be used as the only screening tool for cardiovascular risk.

## 7. Literaturverzeichnis

Aichner, F.T., Brainin, M., Eber, B., Huber, K., Magometschnigg, H., Wiedermann, C., 2002. *Atherothrombose*, 1. ed. Thieme, Stuttgart.

Assmann, G., Schulte, H., 1992. Relation of high-density lipoprotein cholesterol and triglycerides to incidence of atherosclerotic coronary artery disease (the PROCAM experience). *The American Journal of Cardiology* 70, 733–737.

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

Barter, P., 2004. Is high-density lipoprotein the protector of the cardiovascular system? *European Heart Journal* 6, 19–22.

Bots, M.L., Hofman, A., Grobbee, D.E., 1997. Increased common carotid intima-media thickness. Adaptive response or a reflection of atherosclerosis? Findings from the Rotterdam Study. *Stroke* 28, 2442–2447.

Brar, I., Shuter, J., Thomas, A., Daniels, E., Absalon, J., Minorities and Women's Task Force of Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS, 2007. A comparison of factors associated with prevalent diabetes mellitus among HIV-Infected antiretroviral-naive individuals versus individuals in the National Health and Nutritional Examination Survey cohort. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 45, 66–71.

Butt, A.A., McGinnis, K., Rodriguez-Barradas, M.C., Crystal, S., Simberkoff, M., Goetz, M.B., Leaf, D., Justice, A.C., Veterans Aging Cohort Study, 2009. HIV infection and the risk of diabetes mellitus. *AIDS* 23, 1227–1234.

Campeau, L., 1976. Letter: Grading of angina pectoris. *Circulation* 54, 522–523.

Canalejo, E., Cabello, N., Perales, I., Allodi, S., Sánchez-Purificación, A., 2011. Asymptomatic peripheral arterial disease detected by the ankle-brachial index in HIV-infected patients: prevalence and associated risk factors. *Enfermedades Infecciosas Y Microbiología Clínica* 29, 672–678.

Chambless, L.E., Folsom, A.R., Clegg, L.X., Sharrett, A.R., Shahar, E., Nieto, F.J., Rosamond, W.D., Evans, G., 2000. Carotid wall thickness is predictive of incident clinical stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *American Journal of Epidemiology* 151, 478–487.

Chambless, L.E., Heiss, G., Folsom, A.R., Rosamond, W., Szklo, M., Sharrett, A.R., Clegg, L.X., 1997. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987-1993. *American Journal of Epidemiology* 146, 483–494.

Chen, L.Y., Leening, M.J.G., Norby, F.L., Roetker, N.S., Hofman, A., Franco, O.H., Pan, W., Polak, J.F., Wittteman, J.C.M., Kronmal, R.A., Folsom, A.R., Nazarian, S., Stricker, B.H., Heckbert, S.R., Alonso, A., 2016. Carotid Intima-Media Thickness and Arterial Stiffness and the Risk of Atrial Fibrillation: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA), and the Rotterdam Study. *Journal of the American Heart Association* 5.

Chen, P.-C., Jeng, J.-S., Hsu, H.-C., Su, T.-C., Chien, K.-L., Lee, Y.-T., 2016. Carotid Atherosclerosis Progression and Risk of Cardiovascular Events in a Community in Taiwan. *Scientific Reports* 6.

Cohen, M.S., Chen, Y.Q., McCauley, M., Gamble, T., Hosseinipour, M.C., Kumarasamy, N., Hakim, J.G., Kumwenda, J., Grinsztejn, B., Pilotto, J.H.S., Godbole, S.V., Mehendale, S., Chariyalertsak, S., Santos, B.R., Mayer, K.H., Hoffman, I.F., Eshleman, S.H., Piwowar-Manning, E., Wang, L., Makhema, J., Mills, L.A., de Bruyn, G., Sanne, I., Eron, J., Gallant, J., Havlir, D., Swindells, S., Ribaud, H., Elharrar, V., Burns, D., Taha, T.E., Nielsen-Saines, K., Celentano, D., Essex, M., Fleming, T.R., 2011. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *The New England Journal of Medicine* 365, 493–505.

Davies, M.J., 1990. A macro and micro view of coronary vascular insult in ischemic heart disease. *Circulation* 82, 38–46.

Diehm, C., 2007. Periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK), in: Schölmerich, J. (Ed.), *Medizinische Therapie 2007 | 2008*. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, pp. 1311–1317.

Diehm, C., Allenberg, J.-R., Nimura-Eckert, K., 1999. *Farbatlas der Gefäßkrankheiten*. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York.

- Ferri, C., Croce, G., Cofini, V., De Berardinis, G., Grassi, D., Casale, R., Properzi, G., Desideri, G., 2007. C-reactive protein: interaction with the vascular endothelium and possible role in human atherosclerosis. *Current Pharmaceutical Design* 13, 1631–1645.
- Freitas, P., Carvalho, D., Santos, A.C., Madureira, A.J., Martinez, E., Pereira, J., Sarmiento, A., Medina, J.L., 2014. Carotid intima media thickness is associated with body fat abnormalities in HIV-infected patients. *BMC infectious diseases* 14, 348.
- Friis-Møller, N., Sabin, C.A., Weber, R., d'Arminio Monforte, A., El-Sadr, W.M., Reiss, P., Thiébaud, R., Morfeldt, L., De Wit, S., Pradier, C., Calvo, G., Law, M.G., Kirk, O., Phillips, A.N., Lundgren, J.D., Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (DAD) Study Group, 2003. Combination antiretroviral therapy and the risk of myocardial infarction. *The New England Journal of Medicine* 349, 1993–2003.
- Gabay, C., Kushner, I., 1999. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *The New England Journal of Medicine* 340, 448–454.
- Gaziano, J.M., Hennekens, C.H., O'Donnell, C.J., Breslow, J.L., Buring, J.E., 1997. Fasting triglycerides, high-density lipoprotein, and risk of myocardial infarction. *Circulation* 96, 2520–2525.
- Gebbers, J.-O., 2007. Atherosclerosis, cholesterol, nutrition, and statins – a critical review. *GMS German Medical Science* 5.
- Gerrity, R.G., 1981. The role of the monocyte in atherogenesis: I. Transition of blood-borne monocytes into foam cells in fatty lesions. *The American Journal of Pathology* 103, 181–190.
- Go, A.S., Mozaffarian, D., Roger, V.L., Benjamin, E.J., Berry, J.D., Blaha, M.J., Dai, S., Ford, E.S., Fox, C.S., Franco, S., Fullerton, H.J., Gillespie, C., Hailpern, S.M., Heit, J.A., Howard, V.J., Huffman, M.D., Judd, S.E., Kissela, B.M., Kittner, S.J., Lackland, D.T., Lichtman, J.H., Lisabeth, L.D., Mackey, R.H., Magid, D.J., Marcus, G.M., Marelli, A., Matchar, D.B., McGuire, D.K., Mohler, E.R., Moy, C.S., Mussolino, M.E., Neumar, R.W., Nichol, G., Pandey, D.K., Paynter, N.P., Reeves, M.J., Sorlie, P.D., Stein, J., Towfighi, A., Turan, T.N., Virani, S.S., Wong, N.D., Woo, D., Turner, M.B., 2014. Heart disease and stroke statistics-2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 129, 399–410.

Goldstein, J.L., Brown, M.S., 1977. Atherosclerosis: the low-density lipoprotein receptor hypothesis. *Metabolism: Clinical and Experimental* 26, 1257–1275.

Gößwald, A., Schienkiewitz, A., Nowossadeck, E., Busch, M., 2013. Prävalenz von Herzinfarkt und koronarer Herzkrankheit bei Erwachsenen im Alter von 40 bis 79 Jahren in Deutschland. *Bundesgesundheitsblatt* 56, 650–655.

Guimarães, M.M.M., Greco, D.B., Garces, Á.H.I., Oliveira, A.R.D., Fóscolo, R.B., Machado, L.J.D.C., 2010. Coronary heart disease risk assessment in HIV-infected patients: a comparison of Framingham, PROCAM and SCORE risk assessment functions. *International Journal of Clinical Practice* 64, 739–745.

Gutiérrez, F., Bernal, E., Padilla, S., Hernández, I., Masiá, M., 2008. Relationship between ankle-brachial index and carotid intima-media thickness in HIV-infected patients. *AIDS* 22, 1369–1371.

Hartmann, M., Bechtold, J., Braun, P., Buchholz, B., Eigel, G., Hensel, M., Klinker, H., Losse-Brust, P., Mosthaf, F., Mosthaf, H., Müller, M., Pfitzer, W., Plöger, C., Procaccianti, M., Ries, A., Rump, J.A., Schaller, U., Schulze, M., Schuster, D., Stich, A., Vogelmann, R., 2017. HIV Leitfaden [WWW Document]. URL <https://www.hivleitfaden.de> (accessed 1.13.19).

Hoffmann, C., Rockstroh, J., 2016. HIV 2016/17: [www.hivbuch.de](http://www.hivbuch.de).

Hoffmeister, A., Rothenbacher, D., Bätzner, U., Fröhlich, M., Brenner, H., Hombach, V., Koenig, W., 2001. Role of novel markers of inflammation in patients with stable coronary heart disease. *The American Journal of Cardiology* 87, 262–266.

Jeong, S.J., Kim, H.W., Ku, N.S., Han, S.H., Kim, C.O., Choi, J.Y., Song, Y.G., Kim, J.M., 2013. Clinical Factors Associated with Carotid Plaque and Intima-Medial Thickness in HIV-Infected Patients. *Yonsei Medical Journal* 54, 990–998.

Kitamura, A., Iso, H., Imano, H., Ohira, T., Okada, T., Sato, S., Kiyama, M., Tanigawa, T., Yamagishi, K., Shimamoto, T., 2004. Carotid intima-media thickness and plaque characteristics as a risk factor for stroke in Japanese elderly men. *Stroke* 35, 2788–2794.

Knobel, H., Jericó, C., Montero, M., Sorli, M.L., Velat, M., Guelar, A., Saballs, P., Pedro-Botet, J., 2007. Global Cardiovascular Risk in Patients with HIV Infection: Concordance and Differences in Estimates According to Three Risk Equations (Framingham, SCORE, and PROCAM). *AIDS Patient Care and STDs* 21, 452–457.

Kreuzer, J., Tiefenbacher, C., 2003. *Atherosklerose: Taschenatlas spezial*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart.

Kumar, V.S., Sridevi, D., Ishwarlal, J., 2003. C-Reactive Protein Decreases Prostacyclin Release From Human Aortic Endothelial Cells. *Circulation* 108, 1676–1678.

Kwiatkowska, W., Knysz, B., Arczyńska, K., Drelichowska, J., Czarnecki, M., Gąsiorowski, J., Karczewski, M., Witkiewicz, W., 2014. Peripheral Arterial Disease and Ankle-Brachial Index Abnormalities in Young and Middle-Aged HIV-Positive Patients in Lower Silesia, Poland. *PLoS One* 9.

Li, L., Roumeliotis, N., Sawamura, T., Renier, G., 2004. C-reactive protein enhances LOX-1 expression in human aortic endothelial cells: relevance of LOX-1 to C-reactive protein-induced endothelial dysfunction. *Circulation Research* 95, 877–883.

Lorenz, M., Harmjan, A., Staszewski, S., Bühler, A., Von Kegler, S., Ruhkamp, D., Sitzer, M., 2005. Langjährige HIV-Infektion als unabhängige Determinante der Arteriosklerose- eine Fall-Kontroll-Studie. *Ultraschall in der Medizin - European Journal of Ultrasound* 26, 217.

Lorenz, M.W., von Kegler, S., Steinmetz, H., Markus, H.S., Sitzer, M., 2006. Carotid intima-media thickening indicates a higher vascular risk across a wide age range: prospective data from the Carotid Atherosclerosis Progression Study (CAPS). *Stroke* 37, 87–92.

Ludwig, M., Petzinger-Kruthoff, A. v, Buquoy, M. v, Stumpe, K.O., 2003. Intima-Media-Dicke der Karotisarterien: Früher Indikator für Arteriosklerose und therapeutischer Endpunkt. *Ultraschall in der Medizin* 24, 162–174.

Lundgren, J.D., Babiker, A.G., Gordin, F., Emery, S., Grund, B., Sharma, S., Avihingsanon, A., Cooper, D.A., Fätkenheuer, G., Llibre, J.M., Molina, J.-M., Munderi, P., Schechter, M., Wood, R., Klingman, K.L., Collins, S., Lane, H.C., Phillips, A.N., Neaton, J.D., 2015. Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. *The New England Journal of Medicine* 373, 795–807.

Lyles, C.M., Crepaz, N., Herbst, J.H., Kay, L.S., 2006. Evidence-Based HIV Behavioral Prevention From the Perspective of the CDC's HIV/AIDS Prevention Research Synthesis Team. *AIDS Education and Prevention* 18, 21–31.



- Madden, E., Lee, G., Kotler, D.P., Wanke, C., Lewis, C.E., Tracy, R., Heymsfield, S., Shlipak, M.G., Bacchetti, P., Scherzer, R., Grunfeld, C., 2008. Association of Antiretroviral Therapy with Fibrinogen Levels in HIV Infection. *AIDS* 22, 707–715.
- Mangili, A., Polak, J.F., Quach, L.A., Gerrior, J., Wanke, C.A., 2011. Markers of Atherosclerosis and Inflammation and Mortality in Patients with HIV Infection. *Atherosclerosis* 214, 468–473.
- Meade, T.W., Mellows, S., Brozovic, M., Miller, G.J., Chakrabarti, R.R., North, W.R., Haines, A.P., Stirling, Y., Imeson, J.D., Thompson, S.G., 1986. Haemostatic function and ischaemic heart disease: principal results of the Northwick Park Heart Study. *Lancet* 2, 533–537.
- Montero, I., Orbe, Varo, 2006. C-reactive protein induces matrix metalloproteinase-1 and -10 in human endothelial cells: implications for clinical and subclinical atherosclerosis. *The American Journal of Cardiology* 7, 1369–1378.
- Morange, P.E., Bickel, C., Nicaud, V., Schnabel, R., Rupprecht, H.J., Peetz, D., Lackner, K.J., Cambien, F., Blankenberg, S., Tiret, L., 2006. Haemostatic factors and the risk of cardiovascular death in patients with coronary artery disease: the AtheroGene study. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 26, 2793–2799.
- Nagele, W., Nagele, J., 2015. Sonographie der Karotis-Intima-Media-Dicke. *Zeitschrift für Gefäßmedizin* 12, 5–9.
- Nery, M.W., Martelli, C.M.T., Aparecida Silveira, E., Sousa, C.A. de, Falco, M. de O., Castro, A. de C.O. de, Esper, J.T., Souza, L.C.S. e, Turchi, M.D., 2013. Cardiovascular Risk Assessment: A Comparison of the Framingham, PROCAM, and DAD Equations in HIV-Infected Persons. *The Scientific World Journal* 2013, 9.
- Neumann, T., 2008. HIV, AIDS und kardiovaskuläres Risiko. *Der Internist* 49, 429–435.
- Olalla, J., Salas, D., de la Torre, J., del Arco, A., Prada, J.L., Martos, F., Perea-Milla, E., García-Alegría, J., 2009. Ankle-brachial index in HIV infection. *AIDS Research and Therapy* 6, 6.
- Pignoli, P., Tremoli, E., Poli, A., Oreste, P., Paoletti, R., 1986. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation* 74, 1399–1406.

Pittl, U., Keller, D.I., Kaiser, C.A., Battagay, M., Pfisterer, M.E., Linka, A., 2006. „HAART-Attack“ bei junger HIV-Patientin. *Der Internist* 47, 939–943.

Ridker, P.M., Hennekens, C.H., Cerskus, A., Stampfer, M.J., 1994. Plasma concentration of cross-linked fibrin degradation product (D-dimer) and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. *Circulation* 90, 2236–2240.

Robert-Koch-Institut, 2018. Schätzung der Zahl der HIV-Neuinfektionen und der Gesamtzahl von Menschen mit HIV in Deutschland. *Epidemiologisches Bulletin* 47, 509–526.

Ross, R., Glomset, J.A., 1973. Atherosclerosis and the arterial smooth muscle cell: Proliferation of smooth muscle is a key event in the genesis of the lesions of atherosclerosis. *Science* 180, 1332–1339.

Salomaa, V., Stinson, V., Kark, J.D., Folsom, A.R., Davis, C.E., Wu, K.K., 1995. Association of fibrinolytic parameters with early atherosclerosis: The ARIC study. *Circulation* 91, 284–290.

Salonen, J.T., Salonen, R., 1993. Ultrasound B-mode imaging in observational studies of atherosclerotic progression. *Circulation* 87, 56–65.

Schulte, H., Assmann, G., 1988. Ergebnisse der «Prospective Cardiovascular Münster» (PROCAM)-Studie. *Sozial- und Präventivmedizin* 33, 32–36.

Sharma, A., Holman, S., Pitts, R., Minkoff, H.L., Dehovitz, J.A., Lazar, J., 2007. Peripheral arterial disease in HIV-infected and uninfected women. *HIV Medicine* 8, 555–560.

Spence, J.D., 2002. Ultrasound measurement of carotid plaque as a surrogate outcome for coronary artery disease. *The American Journal of Cardiology* 89, 10–15.

Statistisches Bundesamt, 2013. Todesursachen in Deutschland (No. 12), 4. Wiesbaden.

Temelkova-Kurktschiev, T., Fischer, S., Koehler, C., Mennicken, G., Henkel, E., Hanefeld, M., 2001. Intima-Media-Dicke bei Gesunden ohne Risikofaktoren für Arteriosklerose. *DMW - Deutsche Medizinische Wochenschrift* 126, 193–197.

Thomas, L., 2012. Labor und Diagnose: Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik, 8. ed. Th-Books, Frankfurt am Main.

Thompson, S.G., Kienast, J., Pyke, S.D., Haverkate, F., van de Loo, J.C., 1995. Hemostatic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. *The New England Journal of Medicine* 332, 635–641.

Tien, P.C., Choi, A.I., Zolopa, A.R., Benson, C., Scherzer, R., Bacchetti, P., Shlipak, M., Grunfeld, C., 2010. Inflammation and Mortality in HIV-infected Adults: Analysis of the FRAM Study Cohort. *Journal of acquired immune deficiency syndromes* 55, 316–322.

Tosetto, A., Prati, P., Baracchini, C., Manara, R., Rodeghiero, F., 2005. Age-adjusted reference limits for carotid intima-media thickness as better indicator of vascular risk: population-based estimates from the VITA project. *Journal of thrombosis and haemostasis* 3, 1224–1230.

Touboul, P.-J., Hennerici, M.G., Meairs, S., Adams, H., Amarenco, P., Bornstein, N., Csiba, L., Desvarieux, M., Ebrahim, S., Hernandez Hernandez, R., Jaff, M., Kownator, S., Naqvi, T., Prati, P., Rundek, T., Sitzer, M., Schminke, U., Tardif, J.-C., Taylor, A., Vicaut, E., Woo, K.S., 2012. Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004-2006-2011). An update on behalf of the advisory board of the 3rd, 4th and 5th watching the risk symposia, at the 13th, 15th and 20th European Stroke Conferences. *Cerebrovascular Diseases (Basel, Switzerland)* 34, 290–296.

Tousoulis, D., Stefanadis, C., 2013. *Biomarkers in Cardiovascular Diseases*. CRC Press.

Triant, V.A., Meigs, J.B., Grinspoon, S.K., 2009. Association of C-Reactive Protein and HIV Infection With Acute Myocardial Infarction. *Journal of acquired immune deficiency syndromes* 51, 268–273.

Trickey, A., May, M.T., Vehreschild, J.-J., Obel, N., Gill, M.J., Crane, H.M., Boesecke, C., Patterson, S., Grabar, S., Cazanave, C., Cavassini, M., Shepherd, L., Monforte, A. d'Arminio, Sighem, A. van, Saag, M., Lampe, F., Hernando, V., Montero, M., Zangerle, R., Justice, A.C., Sterling, T., Ingle, S.M., Sterne, J.A.C., 2017. Survival of HIV-positive patients starting antiretroviral therapy between 1996 and 2013: a collaborative analysis of cohort studies. *The Lancet HIV* 4, 349–356.

UNAIDS, n.d. *Global HIV & AIDS statistics — 2018 fact sheet* [WWW Document]. unaid. URL <http://www.unaids.org> (accessed 4.10.19).

Veller, M., Pillai, J., 2012. *Gefäßkrankungen bei HAART-naiven HIV-Patienten*.

Gefäßchirurgie 17, 8–11. <https://doi.org/10.1007/s00772-011-0947-6>

Violin, M., Cozzi-Lepri, A., Velleca, R., Vincenti, A., D’Elia, S., Chiodo, F., Ghinelli, F., Bertoli, A., Monforte, A.D., Perno, C.F., Moroni, M., Balotta, C., 2004. Risk of failure in patients with 215 HIV-1 revertants starting their first thymidine analog-containing highly active antiretroviral therapy. *AIDS (London, England)* 18, 227–235.

Wiebecke, S., Schulze, P., Heinz, W.J., Klinker, H., 2014. HIV-Infektion: hoher Therapiestandard, neue Ziele. *DMW - Deutsche Medizinische Wochenschrift* 139, 1216–1219.

Wild, M., Mickley, V., Adili, F., Schmitz-Rixen, T., 2000. Operationsindikationen von HIV-assoziierten Bauchortenaneurysmen. *Gefäßchirurgie* 5, 241–245.

## 8. Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1.</i>	Klassifikation der belastungsabhängigen Angina pectoris (entnommen aus Campeau, 1976) .....	6
<i>Abbildung 2.</i>	Replikationszyklus und Angriffspunkte der verschiedenen Medikamente (entnommen aus: HIV-Leitfaden, Hartmann et al., 2017) .....	11
<i>Abbildung 3.</i>	Dopplersonographische Messung über der A. tibialis posterior zur Berechnung des ABI (eigenes Bildmaterial).....	20
<i>Abbildung 4.</i>	Kreisdiagramme ABI links und ABI rechts. ....	21
<i>Abbildung 5.</i>	Messung Intima Media Dicke der A. carotis (eigenes Bildmaterial) ....	22
<i>Abbildung 6.</i>	Leading edge-Methode (entnommen aus Nagele and Nagele, 2015)....	23
<i>Abbildung 7.</i>	Untersuchung der rechten A. carotis communis und Bestimmung der Intima-Media-Dicke im Abstand von 1 Zentimeter zum Carotis-Bulbus.....	24
<i>Abbildung 8.</i>	Häufigkeit von Plaques im Bereich der A. carotis communis.....	27
<i>Abbildung 9.</i>	Boxplot-Diagramm des CRP-Wertes im Gruppenvergleich .....	28
<i>Abbildung 10.</i>	Boxplot des Fibrinogen-Wertes im Gruppenvergleich .....	29
<i>Abbildung 11.</i>	Boxplot des Alters im Vergleich der IMD-Gruppen .....	30
<i>Abbildung 12.</i>	Säulen-Diagramm zur Geschlechter-Verteilung.....	30
<i>Abbildung 13.</i>	Säulendiagramm zur Verteilung der Familienanamnese .....	31
<i>Abbildung 14.</i>	Säulendiagramm zum Nikotinabusus .....	32
<i>Abbildung 15.</i>	Boxplot zur Verteilung der packyears im Gruppen-Unterschied .....	32
<i>Abbildung 16.</i>	Säulendiagramm zur Verteilung der arteriellen Hypertonie.....	33
<i>Abbildung 17.</i>	Säulendiagramm Diabetes mellitus im Gruppenvergleich .....	34
<i>Abbildung 18.</i>	Boxplot der Gehstrecke im Gruppenvergleich .....	35
<i>Abbildung 19.</i>	Verteilung der gruppierten ABI-Werte für das linke u. rechte Bein..	36
<i>Abbildung 20.</i>	Säulendiagramm Proteaseinhibitoren im Gruppenvergleich .....	37
<i>Abbildung 21.</i>	Rekrutierungsbogen (3 Seiten) .....	67
<i>Abbildung 22.</i>	Teilnahmeerklärung .....	68
<i>Abbildung 23.</i>	HAVK Untersuchungsbogen (2 Seiten).....	70
<i>Abbildung 24.</i>	Einwilligungserklärung.....	71
<i>Abbildung 25.</i>	Datenschutzerklärung .....	72

## 9. Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1.</i>	Einteilung der pAVK-Stadien nach Fontaine und Rutherford (Diehm, 2007)	7
<i>Tabelle 2.</i>	Gegenüberstellung der Einflüsse auf das Gefäßsystem (modif. nach Hoffmann & Rockstroh, 2016).....	12
<i>Tabelle 3.</i>	Übersicht vorhandener kardiovaskulärer Risikofaktoren in der Stichprobe	18
<i>Tabelle 4.</i>	Verteilung der IMD in den verschiedenen Alterskategorien .....	26
<i>Tabelle 5.</i>	Verteilung des CRP-Wertes in den IMD-Gruppen .....	28
<i>Tabelle 6.</i>	Übersicht Deskriptive Statistiken und Signifikanzen aller Parameter .....	64

## 10. Anhang

### A Ausführliche Tabellen und Statistiken

Tabelle 6. Übersicht Deskriptive Statistiken und Signifikanzen aller Parameter

Variable	≤1 mm	>1 mm	p-Wert
Geschlecht, männlich	37(39,4%)	33(35,1%)	0,340
Alter, Jahre	46,9 ± 9,7	54,2 ± 9,2	<0,001**
BMI	25,1 ± 3,45	25,2 ± 4,58	0,905
Positive Familienanamnese (n=17)	8(47,1%)	9 (52,9%)	0,428
Arterielle Hypertonie (n=33)	15 (45,5%)	18 (54,5%)	0,132
Diabetes mellitus (n=13)	5 (38,5%)	8 (61,5%)	0,229
Hyperlipidämie (n=23)	11 (47,8%)	12 (52,2%)	0,469
Nikotinabusus (n=59)	28 (47,5%)	31 (52,5%)	0,032*
Packyears, Jahre (n=59)	16,7 ± 30,4	26,5 ± 27,6	0,009**
CD4-Zellzahl Zellen/μl	658,5 ± 310,6	659,1 ± 323,7	0,992
Dauer zw. HIV u. ART, Monate	20 (0-203)	31 (0-158)	0,707
Gesamtdauer ART, Monate	127 (60-251)	142 (60-216)	0,171
Proteaseinhibitor (n=24)	13 (54,2%)	11(45,8%)	0,816
CRP, mg/l	1,58 ± 1,54	4,11 ± 4,41	<0,001**
Leukozyten, tsd./mikrol.	6,62 ± 1,94	7,12 ± 2,24	0,245
D-Dimere, μg/l	0,4 ± 0,48	0,38 ± 0,25	0,289
Fibrinogen, mg/l	2,92 ± 0,86	3,34 ± 0,9	0,028*
ABI rechts < 0,9	0	4 (9,8%)	0,066
ABI links < 0,9	0	3 (7,3%)	0,038*
Gehstrecke Laufband, Meter	290 ± 80	238 ± 131	0,034*
PROCAM, %	6,6 (0,2 – 32)	6,8 (0,2 – 32)	0,226
Carotis-Plaques (n=22)	6 (27,3%)	16 (72,7%)	0,006**

Anmerkungen. \* signifikant p< .05; \*\* p<.01

## B Aufklärung und Einverständniserklärung

Prüfstelle: Klinik für Herz-, Kinderherz- und Gefäßchirurgie  
Rudolf-Buchheim-Straße 7  
35392 Gießen  
Telefon: 0641 / 985-44301

Prüfärzte: A. Koshty  
Sektionsleiter Gefäßchirurgie

Dr. med. Th. Discher  
Oberarzt SP Infektiologie

### **Ist die HIV- Infektion ein Risikofaktor für eine Arteriosklerose?**

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

Wir möchten Sie fragen, ob Sie bereit sind, an der nachfolgend beschriebenen Studie teilzunehmen.

Klinische Studien sind notwendig, um Erkenntnisse über die Wirksamkeit und Verträglichkeit von medizinischen Behandlungsmethoden zu gewinnen oder zu erweitern. Die klinische Studie, die wir Ihnen hier vorstellen, wurde von der zuständigen Ethikkommission zustimmend bewertet.

Diese klinische Prüfung wird in der Universitätsklinik in Gießen durchgeführt; es sollen insgesamt ungefähr 150 Personen daran teilnehmen.

Ihre Teilnahme an dieser klinischen Studie ist freiwillig. Sie werden in diese Prüfung also nur dann einbezogen, wenn Sie dazu schriftlich Ihre Einwilligung erklären. Sofern Sie nicht an der klinischen Studie teilnehmen oder später aus ihr ausscheiden möchten, erwachsen Ihnen daraus keine Nachteile.

Sie wurden bereits auf die geplante Studie angesprochen. Der nachfolgende Text soll Ihnen die Ziele und den Ablauf erläutern. Anschließend wird ein Prüfarzt das Aufklärungsgespräch mit Ihnen führen. Bitte zögern Sie nicht, alle Punkte anzusprechen, die Ihnen unklar sind. Sie werden danach ausreichend Bedenkzeit erhalten, um über Ihre Teilnahme zu entscheiden.



- 1. Warum wird diese Studie durchgeführt?**

Aktuelle Fallbeschreibungen und einige wenige Daten geben Hinweise darauf, dass HIV-Infizierte ein erhöhtes Risiko haben, an Veränderungen der Gefäße zu erkranken. Aus diesem Grund sollen nun Daten gewonnen werden, um diesen Verdacht zu widerlegen oder zu bestätigen. Aus diesen Daten können Rückschlüsse auf den Gefäßstatus gezogen werden und gegebenenfalls Therapievorschlüsse gemacht oder Behandlungsstrategien erarbeitet werden.
- 2. Wie ist der Ablauf der Studie und was muss ich bei Teilnahme beachten?**

Sie bekommen einen Termin in der gefäßchirurgischen Ambulanz. Hier wird ein ausführliches Anamnesegespräch mit Ihnen geführt und anschließend werden Sie untersucht. Es werden mehrere Blutdruckmessungen durchgeführt, eine am Oberarm und zwei an den Unterschenkeln auf beiden Seiten (sog. ABI-Messung). Ihre Halsschlagader wird mit einem Ultraschallgerät untersucht und die Dicke der Wandschichten wird ausgemessen (Messung der Intima-Media-Dicke). Im Anschluss werden die Pulse in der Leiste, der Kniekehle und den Füßen getastet, um ein eventuelles Pulsdefizit oder pathologische Turbulenzen zu erkennen. Zum Schluss laufen Sie auf einem Laufband eine maximale Strecke von 500 Metern mit einer Geschwindigkeit von 3km/h und einer Steigung von 12 Prozent (sog. Standardisierte Gehstreckenmessung). Treten hierbei Symptome wie Kribbeln oder Brennen in den Muskeln oder allgemeine Schwäche auf, wird die Untersuchung auf dem Laufband sofort beendet. All diese Untersuchungen sind nicht schmerzhaft und führen zu keinen Beeinträchtigungen.
- 3. Welchen persönlichen Nutzen habe ich von der Teilnahme an der Studie?**

Sie bekommen eine eingehende Untersuchung, in der ihr Gefäßstatus erfasst wird. Eventuell bestehende Veränderungen können auf diese Weise bereits früh diagnostiziert und besprochen werden.
- 4. Welche Risiken sind mit der Teilnahme an der Studie verbunden?**

Die Untersuchungen sind nicht invasiv und bergen keine Risiken. Sollten Sie sich während den Untersuchungen unwohl fühlen, können diese zu jedem Zeitpunkt abgebrochen werden.
- 5. Wer darf an dieser klinischen Studie nicht teilnehmen?**

Nicht teilnehmen dürfen Personen unter 18 Jahren und schwangere Frauen. Außerdem von der Studie ausgeschlossen sind Personen, die behandelte Veränderungen an den peripheren Gefäßen haben (Bypässe o.ä.), sowie Personen, die seit weniger als fünf Jahren eine antiretrovirale Therapie erhalten. Ob Sie für die Studie in Frage kommen, entscheidet ihr behandelnder Infektiologe (Dr. Discher) zusammen mit dem Prüfarzt dieser Studie (A.Koshty).
- 6. Entstehen für mich Kosten durch die Teilnahme an der Studie?**

**Erhalte ich eine Aufwandsentschädigung?**  
Kosten entstehen Ihnen durch die Teilnahme an der Studie selbst nicht. Eine Aufwandsentschädigung ist nicht vorgesehen.
- 7. Bin ich während der klinischen Prüfung versichert?**

Während der klinischen Prüfung sind Sie selbstverständlich über das Universitätsklinikum Gießen versichert. Wir müssen Sie allerdings darauf hinweisen, dass Sie auf dem Weg zum und vom Untersuchungsort nicht über das UKGM versichert sind.
- 8. Werden mir neue Erkenntnisse während der klinischen Studie mitgeteilt?**

Ihnen wird am Ende der Untersuchungen das Ergebnis Ihrer Untersuchung mitgeteilt. Das bedeutet, dass Sie über eventuelle Veränderungen an ihren Gefäßen informiert werden. Neue Erkenntnisse können erst am Ende der Studie veröffentlicht werden.

**9. Wer entscheidet, ob ich aus der klinischen Studie ausscheide?**

Wie oben bereits erwähnt, haben Sie zu jeder Zeit die Möglichkeit ohne Angabe von Gründen aus der Studie auszusteigen bzw. die Untersuchungen abzubrechen. Sollte sich im Verlauf der Studie herausstellen, dass die nötigen Kriterien zur Teilnahme an der Studie nicht erfüllt sind, werden Sie davon in Kenntnis gesetzt, ihre Daten fließen dann nicht in die Studie ein.

**10. Was geschieht mit meinen Daten?**

Während der wissenschaftlichen Studie werden medizinische Befunde und persönliche Informationen von Ihnen erhoben und in der Prüfstelle in Ihrer persönlichen Akte niedergeschrieben oder elektronisch gespeichert. Die für die wissenschaftliche Studie wichtigen Daten werden zusätzlich in pseudonymisierter Form gespeichert, ausgewertet und gegebenenfalls weitergegeben. Pseudonymisiert bedeutet, dass keine Angaben von Namen oder Initialen verwendet werden, sondern nur ein Nummern- und/oder Buchstabencode, evtl. mit Angabe des Geburtsjahres. Bei Widerruf bzw. Abbruch der Studienteilnahme Ihrerseits, haben Sie ein uneingeschränktes Löschrrecht Ihrer Daten und Ihrer Untersuchungsergebnisse. Die Daten sind gegen unbefugten Zugriff gesichert.

**11. An wen wende ich mich bei weiteren Fragen?**

Sie haben stets die Gelegenheit zu weiteren Beratungsgesprächen mit dem auf Seite 1 genannten oder einem anderen Prüfarzt.

Abbildung 21. Rekrutierungsbogen (3 Seiten)



# HA VK-Untersuchungsbogen

Pat-Etikett

Laufnummer:

Patientendaten:

Adresse:

Tel.:

Geschlecht:  weibl.  männl.

Größe: .....160.....cm      Gewicht: .....63.....kg

Hausarzt:

Name:

Ort:

Datum- Erstdiagnose:

Beginn-antiretrovirale Therapie:

Medikamente:

- ①
- ②
- ③

Familienanamnese:

	ja	nein
Arterielle Hypertonie		<input checked="" type="checkbox"/>
Myokardinfarkt		<input checked="" type="checkbox"/>
Atherosklerose		<input checked="" type="checkbox"/>
Bekannte pAVK		<input checked="" type="checkbox"/>
Diabetes mellitus		<input checked="" type="checkbox"/>
Hyperlipidämie		<input checked="" type="checkbox"/>
Nikotinabusus		<input checked="" type="checkbox"/>

**Pulsstatus:**

	rechts	links
A. femoralis		
A. poplitea		
A. tibialis post.		
A. dorsalis pedis		

**ABI-Messung:**

	rechts	links
Arm A. brachialis		
Bein A. tibialis posterior A. dorsalis pedis		
Quotient		

**Carotis-Duplex:**

	rechts	links
Intima-Media-Dicke [mm]		
Pathologien, Stenosen		

**Standardisierte Gehstrecken-Messung: (max 500m)**

Max. Strecke: .....<sup>300</sup>.....m

Erste Beschwerden: .....<sup>7</sup>.....m *fit*

Lokalisation d. Beschwerden:

...Füße                       Oberschenkel                       nicht lokalisierbar  
 ...Unterschenkel            Becken

Abbruchkriterien:

...0= Luftnot                       3= Angina pectoris                       5=andere (s.u.)  
 ...1= Schwindel                       4= hypertensive Krise

.....

.....

Abbildung 23. HAVK Untersuchungsbogen (2 Seiten)

Prüfstelle: Klinik für Herz-, Kinderherz- und Gefäßchirurgie  
Rudolf-Buchheim-Straße 7  
35392 Gießen  
Telefon: 0641 / 985-44301  
Prüfartz: A. Koshty  
Sektionsleiter Gefäßchirurgie

**Ist die HIV-Infektion ein Risikofaktor für eine Arteriosklerose?**

**Einwilligungserklärung**

.....  
Name des Probanden in Druckbuchstaben

geb. am ..... Teilnehmer-Nr. ....

Ich bin in einem persönlichen Gespräch durch den Prüfartz

.....  
Name der Ärztin/des Arztes

ausführlich und verständlich über die zu prüfende Behandlungsmethode und die Vergleichsmethode sowie über Wesen, Bedeutung, Risiken und Tragweite der wissenschaftlichen Studie aufgeklärt worden. Ich habe darüber hinaus den Text der Probandeninformation sowie die hier nachfolgend abgedruckte Datenschutzerklärung gelesen und verstanden. Ich hatte die Gelegenheit, mit dem Prüfartz über die Durchführung der wissenschaftlichen Prüfung zu sprechen. Alle meine Fragen wurden zufrieden stellend beantwortet.

Möglichkeit zur Dokumentation zusätzlicher Fragen seitens des Probanden oder sonstiger Aspekte des Aufklärungsgesprächs:

---

---

---

---

---

Ich hatte ausreichend Zeit, mich zu entscheiden.

Mir ist bekannt, dass ich jederzeit und ohne Angabe von Gründen meine Einwilligung zur Teilnahme an der Prüfung zurückziehen kann (mündlich oder schriftlich), ohne dass mir irgendwelche Nachteile entstehen.

Abbildung 24. Einwilligungserklärung

<b>Datenschutz:</b>
<p>Mir ist bekannt, dass bei dieser wissenschaftlichen Prüfung personenbezogene Daten, insbesondere medizinische Befunde über mich erhoben, gespeichert und ausgewertet werden sollen. Die Verwendung der Angaben über meine Gesundheit erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen und setzt vor der Teilnahme an der wissenschaftlichen Prüfung folgende freiwillig abgegebene Einwilligungserklärung voraus, das heißt ohne die nachfolgende Einwilligung kann ich nicht an der wissenschaftlichen Prüfung teilnehmen.</p>
<p>1. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass im Rahmen dieser wissenschaftlichen Studie personenbezogene Daten, insbesondere Angaben über meine Gesundheit, über mich erhoben und in Papierform sowie auf elektronischen Datenträgern bei/in ..... (<i>Institution/Ort der Aufzeichnung angeben</i>) aufgezeichnet werden. Soweit erforderlich, dürfen die erhobenen Daten pseudonymisiert (verschlüsselt) weitergegeben werden an ....., den Verantwortlichen oder eine von diesem beauftragte Stelle zum Zwecke der wissenschaftlichen Auswertung.</p>
<p>2. Außerdem erkläre ich mich damit einverstanden, dass autorisierte und zur Verschwiegenheit verpflichtete Beauftragte des Verantwortlichen sowie die zuständigen Überwachungsbehörden in meine beim Prüfarzt vorhandenen personenbezogenen Daten, insbesondere meine Gesundheitsdaten, Einsicht nehmen, soweit dies für die Überprüfung der ordnungsgemäßen Durchführung der Studie notwendig ist. Für diese Maßnahme entbinde ich den Prüfarzt von der ärztlichen Schweigepflicht.</p>
<p>3. Ich bin bereits darüber aufgeklärt worden, dass ich jederzeit die Teilnahme an der wissenschaftlichen Prüfung beenden kann. Im Fall eines solchen Widerrufs meiner Einwilligung, an der Studie teilzunehmen, erkläre ich mich damit einverstanden, dass die bis zu diesem Zeitpunkt gespeicherten Daten weiterhin verwendet werden dürfen, soweit dies erforderlich ist, um sicherzustellen, dass meine schutzwürdigen Interessen nicht beeinträchtigt werden. Falls ich meine Einwilligung, an der Studie teilzunehmen, widerrufe, müssen alle Stellen, die meine personenbezogenen Daten, insbesondere Gesundheitsdaten, gespeichert haben, unverzüglich prüfen, inwieweit die gespeicherten Daten zu dem vorgenannten Zweck noch erforderlich sind. Nicht mehr benötigte Daten sind unverzüglich zu löschen.</p>
<p>4. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass meine Daten nach Beendigung oder Abbruch der Studie zehn Jahre aufbewahrt werden. Danach werden meine personenbezogenen Daten gelöscht, soweit nicht gesetzliche, satzungsmäßige oder vertragliche Aufbewahrungsfristen entgegenstehen (<i>vertraglich vereinbarte Fristen müssen hier genannt werden</i>).</p>
<p>6. Ich bin damit einverstanden, dass mein Hausarzt</p> <p>.....</p> <p>Name</p> <p>über meine Teilnahme an der wissenschaftlichen Studie informiert wird (falls nicht gewünscht, bitte streichen).</p>

Abbildung 25. Datenschutzerklärung

## 11. Erklärung zur Dissertation

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter Wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität-Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, und dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

Datum:

Unterschrift:



## 12. Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. Andreas Böning danke ich für die Überlassung des Themas.

Herrn Dr. med. Ahmed Koshty danke ich für die fachliche und menschliche Betreuung während der Datenerhebung.

Mein besonderer Dank gilt dem Team der Infektiologischen Ambulanz unter der Leitung von Herrn Dr. med. Thomas Discher. Ohne die großartige Unterstützung wäre die Zahl der Probanden viel geringer gewesen.

Ebenso gilt mein herzlicher Dank allen Probanden, die den Mut gefunden haben, an der Studie teilzunehmen.

Besonders danken möchte ich meiner Frau Mimi und unserer Familie für die Geduld und die Ermutigung diese Arbeit fertig zu stellen.

## 13. Publikationen

### 13.1. Abstracts und Vorträge

Lange, D., Discher, Th., Böning, A., Elzien, M., Koshty, A. (2015, November). *Ist die HIV-Infektion ein Risikofaktor für eine pAVK?* Vortrag beim „1. Mitteldeutschen Gefäßsymposium“ in Gießen

Lange, D., Discher, Th., Böning, A., Elzien, M., Koshty, A. (2015, September). *Die HIV-Infektion als zusätzlicher Risikofaktor für die Entstehung einer Atherosklerose - Daten aus der Gießener HAVK-Studie.* Vortrag beim 31. Jahreskongress der DGG in Münster

Koshty, A., Kunold, A., Lange, D., Böning, A., Nink, N. (2014, September). *Hybridbehandlung einer symptomatischen langstreckigen Carotis interna Stenose mit Pseudookklusion – ein Fallbericht.* Vortrag beim 30. Jahreskongress der DGG in Hamburg

Koshty, A., Kunold, A., Lange, D., Böning, A., Wittekindt, C. (2014, September). *Resektion und Rekonstruktion der A. carotis bei fortgeschrittenem Kopf-Hals-Karzinom.* Vortrag beim 30. Jahreskongress der DGG in Hamburg

Koshty, A., Lange, D., Nink, N., Böning, A., Pleger, S. (2014, September) *Stellenwert der endovaskulären Behandlung der thorakalen Aorta bei vorhandener A. lusoria.* Vortrag beim 30. Jahreskongress der DGG in Hamburg

Lange, D., Discher, Th., Böning, A., Kunold, A., Koshty, A. (2013, September). *Die HIV-Infektion als Risikofaktor für eine Arteriosklerose – Ein Überblick zur Datenlage.* Vortrag auf der Dreiländertagung der DGG, ÖGG und SGG in Linz

## **14. Lebenslauf**

*Der Lebenslauf wurde aus der elektronischen Version der Arbeit entfernt.*

---