

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin

AG klinische Studien

Leiter:

Prof. Dr. G. Burchard

Kardiovaskuläre Erkrankungen bei HIV-Patienten in Ghana

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Lisa Claußen
aus Kronprinzenkoog

Hamburg 2015

Angenommen von der

Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 12.10.2015

Veröffentlicht mit Genehmigung der

Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. Gerd Burchard

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: Dr. med. Robin Kobbe

Prüfungsausschuss, dritte/r Gutachter/in: Prof. Dr. Jürgen May

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Epidemiologie	1
1.2 HI-Virus.....	1
1.3 Krankheitsverlauf einer HIV-Infektion	2
1.4 HAART	3
1.5 Kardiovaskuläre Erkrankungen	4
1.6 Zielsetzung dieser Arbeit.....	7
2. Material und Methoden.....	9
2.1 Studiendesign	9
2.2 Studienort	9
2.3 Studienpopulation	9
2.4 Testungen des HIV-Status	12
2.5 Elektrokardiogramm	12
2.6 Innocor®.....	12
2.7 Echokardiographie	16
2.8 Statistik	20
2.9 Ethik.....	20
3. Ergebnisse	21
3.1 Demographie	21
3.2 Bildung.....	22
3.3 Klinisches Bild.....	23
3.4 Labor	26
3.5 Kardiovaskuläre Diagnosen in der Echokardiographie	27
3.6 Elektrokardiogramme	28
3.7 Einfluss der CD4-Klassen auf die kardiovaskuläre Diagnosen	29
3.8 Einfluss der Anamnese und der klinischen Untersuchung auf die kardiovaskuläre Diagnosen	31
3.9 Einfluss der Herzenzyme auf die kardiovaskuläre Diagnosen	36
3.10 Einfluss der demografischen Angaben auf die kardiovaskuläre Diagnosen.....	37
3.11 Einfluss der Bildung auf die kardiovaskuläre Diagnosen	40
3.12 Innocor®.....	42
4. Diskussion.....	44

4.1 Kardiovaskuläre Dysfunktionen.....	44
4.2 Perikarderguss.....	44
4.3 Linksventrikuläre systolische Dysfunktion	46
4.4 Dilatative Kardiomyopathie	46
4.5 Dilatative Kardiomyopathie und Brain Natriuretic Peptide	47
4.6 Pulmonal arterieller Hochdruck	48
4.7 Anamnese und klinisches Bild.....	49
4.8 Kardiovaskuläre Dysfunktionen und sozio-ökonomischer Status.....	49
4.9 Innocor®.....	50
4.10. Anämie und Herzindex.....	51
4.11 Limitierungen	51
5. Zusammenfassung.....	52
6. Abkürzungsverzeichnis.....	53
7. Literaturverzeichnis	56
8. Danksagung	69
9. Lebenslauf.....	70
10. Eidesstattliche Versicherung	71
11. Anhang.....	72
10.1 Einverständniserklärung.....	72
10.2 Case Record Form 1.....	76
10.2 Case Record Form 2.....	79
10.3 Ethiknachweis.....	82

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Ätiologie des Perikardergusses	6
Tabelle 2: Kategorien der CDC-Klassifikation in Abhängigkeit der CD4-Lymphozyten.....	11
Tabelle 3: Metrische Basisdaten	21
Tabelle 4: Daten zur Bildung.....	23
Tabelle 5: Daten zur Berufsverteilung.....	23
Tabelle 6: Ergebnisse der Anamnese der Studienteilnehmer.....	24
Tabelle 7: Ergebnisse der Nikotin- und Alkoholanamnese	24
Tabelle 8: Ergebnisse der ärztlichen Untersuchung.....	25
Tabelle 9: Metrische Daten für Vitalparameter	26
Tabelle 10: Prozent der Studienteilnehmer mit erhöhten Herzenzymen.....	27
Tabelle 11: Auffälligkeiten im EKG.....	29
Tabelle 12: Kardiovaskuläre Diagnosen in Beziehung zu CD4-Klassen.....	30
Tabelle 13: Kardiovaskuläre Diagnosen in Beziehung zur Anamnese 1	32
Tabelle 14: Kardiovaskuläre Diagnosen in Beziehung zur Anamnese 2	32
Tabelle 15: Kardiovaskuläre Diagnosen in Beziehung zur Anamnese 3	33
Tabelle 16: Kardiovaskuläre Diagnosen in Beziehung zur Nikotin- und Alkoholanamnese 1	34
Tabelle 17: Kardiovaskuläre Diagnosen in Beziehung zur Nikotin- und Alkoholanamnese 2.....	34
Tabelle 18: Kardiovaskuläre Diagnosen in Beziehung zur Nikotin- und Alkoholanamnese 3.....	34
Tabelle 19: Kardiovaskuläre Diagnosen in Beziehung zur ärztlichen Untersuchung 1	35
Tabelle 20: Kardiovaskuläre Diagnosen in Beziehung zur ärztlichen Untersuchung 2	36
Tabelle 21: Kardiovaskuläre Diagnosen in Beziehung zur ärztlichen Untersuchung 3	36
Tabelle 22: Patienten mit kardiovaskulärer Diagnose und gleichzeitiger Erhöhung genannter Enzyme	37
Tabelle 23: Geschlechteraufteilung innerhalb der verschiedenen Kohorten mit kardialen Dysfunktionen 1	38
Tabelle 24: Geschlechteraufteilung innerhalb der verschiedenen Kohorten mit kardialen Dysfunktionen 2	38
Tabelle 25: Gewichtsaufteilung innerhalb der verschiedenen Kohorten mit kardialen Dysfunktionen 1	39
Tabelle 26: Gewichtsaufteilung innerhalb der verschiedenen Kohorten mit kardialen Dysfunktionen 2	39
Tabelle 27: Berufe der Patienten innerhalb der verschiedenen Kohorten mit kardialen Dysfunktionen 1	40
Tabelle 28: Berufe der Patienten innerhalb der verschiedenen Kohorten mit kardialen Dysfunktionen 2	41
Tabelle 29: Bildung innerhalb der verschiedenen Kohorten mit kardialen Dysfunktionen 1	42
Tabelle 30: Bildung innerhalb der verschiedenen Kohorten mit kardialen Dysfunktionen 2	42

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Modell der Inertgasrückatmung.....14

Abbildung 3: Heart normal transthoric echocardiography views.....17

Abbildung 4: Einteilung der Studienkohorte in BMI-Klassen22

Abbildung 5: Unterschiedliche Ejektionsfraktionen
& ihr Anteil an der Studienpopulation.....28

1. Einleitung

1.1 Epidemiologie

Laut UNAIDS lebten 2013 35 Millionen Menschen mit HIV (1), wovon 2,1 Millionen sich allein im genannten Jahr neu infizierten. 1,5 Millionen Tote gingen 2013 auf AIDS zurück, 1,1 Millionen von ihnen im subsaharischen Afrika. Dort lebten 2013 24,7 Millionen Menschen mit HIV, wovon 1,5 Millionen sich im gleichen Jahr neu infizierten (1). Damit fanden 2013 im subsaharische Afrika 70% der globalen neu HIV-Infektionen statt. Zum Vergleich lebten nach Schätzungen des Robert-Koch-Instituts Ende 2013 in Deutschland 80.000 Menschen mit einer HIV/AIDS-Erkrankung. Die geschätzte Zahl der HIV-Neuinfektionen in Deutschland im Jahr 2013 betrug 14.000 (2).

In Ghana lebten 2013 220.000 Menschen mit HIV (3). Die Prävalenz für Erwachsene zwischen 15 und 49 betrug 1,3%. 10.000 Tote wurden 2013 in Ghana auf AIDS zurückgeführt. Die HIV-Prävalenz unterscheidet sich in Ghana innerhalb der geografischen Lage, Alter und Geschlecht. Die regionale HIV-Prävalenz schwankt von 3,7% in der östlichen Region bis zu 0,8% in der nördlichen und oberen westlichen Region (4). In der Ashanti Region, in der unsere Studie stattfand, betrug 2013 die HIV-Prävalenz 3,2%. Insgesamt übertrifft die durchschnittliche HIV Prävalenz in urbanen Arealen die in ländlichen Regionen. 2012 wurde die höchste HIV-Prävalenz in der Altersgruppe zwischen 35-39 Jahren (3,3%) festgestellt, gefolgt von der Gruppe zwischen 40-44 Jahren (3,2%) (5). 98.442 Männer (43%) und 132.763 Frauen (57%) lebten 2013 mit HIV in Ghana.

1.2 HI-Virus

Das Humane Immundefizienz-Virus gehört zur Familie der Retroviren und zur Gattung der Lentiviren. Zurzeit sind zwei Typen (HIV-1 und HIV-2) bekannt, wovon HIV-1 unterschiedliche Hauptgruppen aufweist. Beide Typen können weiterhin in Subtypen unterschieden werden (6). Die Mehrheit der HIV-Infektionen wird durch HIV-1 verursacht. HIV-2 ist überwiegend in Westafrika verbreitet (7). In Ghana jedoch ist HIV-1 mit 97,1% der dominante Infektionstyp. Die Prävalenz einer Co-Infektion von HIV-1 und-2 beträgt 2,1% und die einer alleinigen HIV-2 Infektion 0,8% (4).

Das HI-Virus befindet sich im Blut, Sperma, Vaginalsekret, Liquor cerebrospinalis und in geringen Konzentrationen auch in Tränenflüssigkeit und Speichel. HIV kann auf verschiedenen Wegen übertragen werden, wovon der häufigste Übertragungsweg ungeschützter Sexualkontakt ist (8) (9). Weiterhin ist eine Transmission über Blutkontakte (i.v. Drogengebrauch und konnatale Übertragung) und verunreinigte Blutprodukte möglich. Der Hauptübertragungsweg differiert je nach Region. In Deutschland wird HIV meist durch homosexuelle Sexualkontakte übertragen (10), im südlichen Afrika durch heterosexuelle Sexualkontakte (9) und in den GUS-Staaten durch Blutkontakte durch kontaminierte Nadeln bei Drogenkonsum (11) (12) (13).

Zellen mit dem CD4-Oberflächenantigen sind die Ziele der Viren (14). Diese finden sich vor allem auf CD4-positiven Lymphozyten, aber auch auf Monozyten, Makrophagen und an epidermalen Langerhans-Zellen. Um eine Zelle zu infizieren, muss das HI-Virus sein Oberflächenprotein gp120 mit CD4- und Chemokinrezeptoren (CCR5 und CXCR4) der Zielzelle interagieren lassen. Nach der Verschmelzung mit der Wirtszelle wird das virale Genmaterial freigesetzt. Mithilfe der reversen Transkriptase wird die Virus-RNA zunächst in komplementäre Einzelstrang-DNA und dann in doppelsträngige DNA umgeschrieben. Diese wird durch die virale Integrase ins Wirtsgenom integriert (15) und dort transkribiert. Die auf diese Weise gebildete mRNA wird an den Ribosomen der Zelle in virale Proteine translatiert. Die virale Protease prozessiert die Genprodukte proteolytisch. Letztlich können die neuen Viruspartikel aus Hüllproteinen, Enzymen und RNA zusammengefügt und anschließend ausgeschleust werden. Diese Tochter-Viren können nun wieder neue CD4-positive Zellen befallen (16).

1.3 Krankheitsverlauf einer HIV-Infektion

Der Krankheitsverlauf der HIV-Infektion kann in drei Stadien eingeteilt werden:

- Akutes retrovirales Syndrom (1-6 Wochen nach der Infektion)
- Asymptomatisches Stadium (Latenzzeit im Mittel 10 Jahre)
- Symptomatisches Stadium

In der akuten Phase der Infektion kommt es zu einer starken Vermehrung der Viren im lymphatischen Gewebe. Damit verbunden ist eine hohe Viruslast, sodass die Infektiosität in dieser Zeit und im AIDS-Stadium am höchsten ist. Zeitgleich verringert

sich die Anzahl der CD4-Zellen deutlich. Symptomatisch wird dies bei ca. 50% der HIV-Infizierten, nach einer bis sechs Wochen, mit einem mononukleoseähnlichen Krankheitsbild (17) (18) (19). Typische Symptome sind Fieber, Lymphknotenschwellungen, Splenomegalie, Nachtschweiß, Pharyngitis, Exantheme und ein allgemeines Krankheitsgefühl. Nach Einsetzen der Immunantwort bilden sich diese klinischen Veränderungen nach einigen Tagen bis Wochen wieder zurück. Die Viruslast nimmt wieder ab und die Anzahl der CD4-Zellen stabilisiert sich.

In der asymptomatischen Phase der Infektion zeigen die meisten der Betroffenen keine Beschwerden. Der Wert der HIV-RNA im Plasma ist in dieser Zeit relativ konstant, jedoch erfolgt ein unterschiedlich rascher Abfall der CD4-positiven Zellen (20).

Die fortschreitende Zerstörung der CD4-Zellen führt schließlich zum Auftreten erster Symptome. Typischerweise treten opportunistische Infektionen wie zum Beispiel oropharyngeale Kandidiasis, Herpes Zoster Reaktivierung und rezidivierende Pneumonien zuerst als klinische Manifestationen auf (21) (22). Schließlich treten ab einer CD4-Zellzahl $<200/\mu\text{l}$ gehäuft AIDS-definierende Erkrankungen auf. In Afrika und anderen Ländern mit nicht ausreichender medizinischer Versorgung ist die Tuberkulose die führende Erstmanifestation der AIDS-Erkrankung (23) (24), während es in Europa die Pneumocystis-Pneumonie ist (25) (26).

1.4 HAART

Es gibt bisher kein Heilmittel oder eine Impfung gegen die HIV-Infektion (27). Allerdings wurden über die Jahre große Fortschritte in der antiretroviralen Therapie gemacht, sodass sowohl die Lebenserwartung als auch die Lebensqualität betroffener Menschen erheblich verbessert werden konnten. Der Therapiebeginn sollte bei klinischen und laborchemischen Zeichen des Immundefektes beginnen. In der aktuellen Leitlinie empfiehlt die WHO den Beginn der antiretrovirale Therapie bei $\text{CD4} \leq 500$ Zellen/ μl bei Erwachsenen und Kindern über fünf Jahren (28). Unabhängig von der Anzahl der CD4-Zellen soll eine Therapie eingeleitet werden bei zum Beispiel Patienten mit einer gleichzeitig aktiven Tuberkulose, einer Hepatitis B mit schwerer Leberschädigung und bei schwangeren Frauen. Die antiretrovirale Therapie hat verschiedene Angriffspunkte der Virusreplikation zum Ziel. Es werden unterschiedliche Prinzipien verfolgt:

- Hemmung der reversen Transkriptase (man unterscheidet nukleosidale (NRTI) und nicht nukleosidale Reverse-Transkriptase-Hemmer (NNRTI))
- Hemmung der Protease (PI)
- Hemmung der Integrase (INI)
- Fusionsinhibitoren (FI)
- CCR5-Inhibitoren

Zurzeit wird eine Kombinationstherapie aus mindestens drei antiretroviralen Substanzen empfohlen (hochaktive antiretrovirale Therapie = HAART). Durch die Kombination sollen Resistenzentwicklungen verhindert bzw. verzögert und auch die Viruslast deutlich reduziert werden. Die HAART besteht in der Regel aus zwei NRTI (z.B. Tenofovir + Lamivudin) und einer weiteren Substanz, in der Regel NNRTI, PI oder INI (28). Die Kombination und Dosierung der Medikamente sind aufgrund von Interaktionen, Kontraindikationen und Nebenwirkungen für jeden Patienten individuell zu bewerten. Die HAART ist eine lebenslange Therapie und erfordert eine sehr hohe Einhaltungstreue von den Patienten. Eine Compliance von ca. 95% ist nötig, um eine Ansprechrate von über 80% zu erzielen. Die Bandbreite der möglichen Nebenwirkungen der Therapie ist groß. Akut auftretende Beschwerden können Übelkeit, Diarrhöen und Inappetenz sein. Beispiele für langfristige unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) sind Lipodystrophie (29), neurologische Störungen, Osteoporose (30), neuropsychiatrische Störungen und Niereninsuffizienz (31). Weiterhin treten Hypertriglyzeridämie und Hypercholestrinämie gehäuft auf und erhöhen so deutlich das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen (32) (33) (34).

1.5 Kardiovaskuläre Erkrankungen

Die HIV-Infektion hat nicht nur Auswirkungen auf das Immunsystem, sondern betrifft vielmehr eine Reihe von Organsystemen wie die Lunge (35), das Gehirn (36) (37), die Haut (38), den Gastrointestinaltrakt (39) (40) und das Herz-Kreislaufsystem. Aufgrund der längeren Überlebenszeit von HIV-Patienten werden immer mehr Späterscheinungen der HIV-Infektionen in der Zukunft zu sehen sein (41).

Eine Darstellung HIV-assoziiertes kardialer Erkrankungen wurde erstmals Anfang der 80er Jahre veröffentlicht (42). Es wird angenommen, dass die Prävalenz für symptomatisch HIV-assoziierte kardiale Erkrankungen bei ca. vier bis fünf Millionen Fällen liegt (43). Auch bei Kindern mit AIDS zeigen sich bereits kardiale

Abnormitäten (44), diese gehen oft mit niedrigen CD4-Zahlen einher und erhöhen die Letalität nachweislich.

Zahlreiche verschiedene kardiale Erkrankungen sind mit einer HIV-Infektion assoziiert.

Diese beinhalten perikardiale Erkrankungen wie Perikarderguss/-tamponaden (45) (46) (47) (48) (49) (50), Perikarditis (viral, bakteriell, mykotisch) (51) (52) (53) und Neoplasien (Kaposi-Sarkome, Lymphome) (54) (55).

Des Weiteren wird über Erkrankungen des Myokards berichtet. Darunter fallen dilatative Kardiomyopathien (56) (57) (58) (59) (60) (61) (62) (63), Myokarditiden (akut oder chronisch) (64) (65) (66) (58), nichtentzündliche myokardiale Nekrosen (67) (68), Neoplasien (Kaposi-Sarkome, Lymphome) (58) (69) und auch Arzneimittelnebenwirkungen (70) (71) (72).

Ebenso weisen Studien auf eine Beeinflussung des Endokards durch das HI-Virus hin. Es wurde von infektiöser Endokarditis (73) (56) (74) (75) und nichtbakterieller thrombotischer Endokarditis (76) (77) berichtet.

Dazu kommen die vaskulären Erkrankungen wie Vaskulitis, Perivaskulitis (78) sowie Arteriosklerose (79) (80) (81) (82) (83) (84) (85) (86) und pulmonale Hypertonie (87) (88). In Europa und den USA haben HIV-positive Individuen ein ~1,5 fach erhöhtes Risiko für Myokardinfarkte gegenüber nicht infizierten Personen (89).

Als Ursache für diese vielfältigen Manifestationen kommen sowohl das HI-Virus selbst, opportunistische Erreger, HIV-assoziierte Neoplasien als auch die medikamentöse Therapie der Infektion in Betracht (90) (43). In der Studie von Barbaro G et al. wurde 1998 an 440 Patienten, welche an AIDS verstarben, eine Autopsie durchgeführt. Bei 18,6% konnten kardiale Veränderungen nachgewiesen werden. Eine lymphozytäre Myokarditis zeigte sich bei 30 Patienten. Kulturen waren bei zehn Patienten positiv für Coxsakievirus B, bei sieben Patienten für Epstein Barr Virus (EBV), bei sechs Patienten für Cytomegalievirus (CMV), bei zwei für Toxoplasma gondii und bei einem Patienten positiv für Mycobacterium avium intracellulare. Zwölf Patienten hatten eine dilatative Kardiomyopathie und 53 Patienten einen Perikarderguss (58).

Der Perikarderguss wird in mehreren Studien als eine der häufigsten kardialen Manifestationen genannt, gefolgt von der Myokarditis (91) (75) (58), die häufig mit der Ausbildung einer dilatativen Kardiomyopathie assoziiert ist. Die Ätiologie des Perikardergusses ist vielfältig. Sie umfasst infektiöse, nicht-infektiöse und neoplastische Ursachen:

Bakterien	Staphylococcus, Streptococcus, Proteus, Klebsiella, Enterococcus, Listeria, Nocardia, Mycobacterium
Viren	HIV, HSV, CMV, Adenovirus, Echovirus
andere Pathogene	Cryptococcus, Toxoplasma, Histoplasma
Malignome	Karposi-Sarkom, Lymphom, Kapillarlecksyndrom, Wasting-Syndrom, Malnutrition
Hpothyreose	
Urämie	

Tabelle 1: Ätiologie des Perikardergusses (43)

Da die Inzidenz von HIV-assoziierten perikardialen Erkrankungen hoch ist, sollte bei Perikardergüssen unklarer Ursache eine HIV-Infektion stets ausgeschlossen werden (46) (92). Die Letalität eines HIV-Patienten erhöht sich mit der Ausbildung eines Perikardergusses (45) (48).

Die dilatative Kardiomyopathie ist eine der am besten untersuchten HIV-assoziierten Erkrankung (57) (63). In einer englischen Studie (61) wurden 173 HIV-positive Patienten einer echokardiografischen Untersuchung unterzogen. 13 von ihnen hatten eine dilatative Kardiomyopathie. Sie befanden sich alle in einem fortgeschrittenen Stadium der Infektion. In einer anderen Studie wurden 952 asymptomatische HIV-Patienten echokardiografisch untersucht, wodurch bei 8% von ihnen eine dilatative Kardiomyopathie diagnostiziert wurde (57). Auch hier war die Inzidenz der dilatativen Kardiomyopathie höher bei Patienten mit fortgeschrittener Infektion (CD4 Zahlen <400 mm³). Jedoch wurde die Studie 2002 aufgrund von Unregelmäßigkeiten zurückgezogen (93). Somit bleibt eine genaue Prävalenz der HIV-assoziierten dilatativen Kardiomyopathie bisher unklar.

Pulmonale arterielle Hypertonie (PAH) wird häufiger in HIV-infizierten Patienten diagnostiziert als in der Allgemeinbevölkerung (94) (95). Ein Zusammenhang

zwischen der PAH und einer HIV-Infektion ist gut dokumentiert (88), allerdings ist der pathologische Mechanismus weitgehend ungeklärt. In einer prospektiven Studie aus der Schweiz wurden über einen Zeitraum von 1988 bis 2006 13400 HIV-infizierte Patienten untersucht. In 66 Fällen beobachtete man eine PAH. Bei 24 Patienten wurde die PAH unter antiretroviraler Therapie diagnostiziert. Die meisten dieser Patienten erhielten die Therapie schon ein Jahr oder länger. Somit wird suggeriert, dass die HAART nicht vor Entwicklung einer pulmonalen Hypertonie schützt (96).

1.6 Zielsetzung dieser Arbeit

Das Hauptziel dieser Arbeit ist es, die Prävalenz und das Spektrum von kardiovaskulären Erkrankungen bei HIV-positiven Patienten in Ghana zu determinieren. Weiterhin sollen Risikofaktoren und ihre Assoziationen mit bestimmten kardiovaskulären Erkrankungen herausgearbeitet werden. In dieser Studie werden ebenfalls die Praktikabilität und Durchführbarkeit des sogenannten Innocors®, ein kompaktes „Point-of-Care-Gerät“ zur nicht-invasiven Messung des Herzzeitvolumens, betrachtet.

2. Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Um die Beeinträchtigung der Herzfunktion bei einer HIV-Infektion weiter zu untersuchen, wurde von der Arbeitsgruppe Klinische Studien des Bernhard-Nochts-Instituts für Tropenmedizin eine Studie in Kumasi, Ghana initiiert. Es handelte sich um eine nicht- interventionelle Querschnittsstudie.

2.2 Studienort

Die Studie wurde in der „Chest Clinic“ des Komfo Anokye Teaching Hospital (KATH) in Kumasi, Ghana durchgeführt. Bei der „Chest Clinic“ handelt es sich um ein ambulantes Behandlungszentrum sowohl für HIV als auch für Tuberkulose-Patienten. Das Zentrum ist an die Klinik der Inneren Medizin des Universitätskrankenhauses angeschlossen. Kumasi ist die Hauptstadt der Ashanti-Region in Ghana und mit ca. 1,5 Millionen Einwohner die zweitgrößte Stadt des Landes. Als Referenzkrankenhaus für die zentralen Regionen des Landes deckt das KATH ein großes Einzugsgebiet ab.

2.3 Studienpopulation

Die Studienteilnehmer wurden in der HIV-Ambulanz des Komfo Anokye Teaching Hospital, Kumasi, Ghana eingeschlossen.

Es wurden 200 Teilnehmer im Zeitraum Juli 2010 bis einschließlich Februar 2011 eingeschlossen. Die Teilnahme an der Studie wurde jedem Patienten der „Chest Clinic“ im genannten Zeitraum, welcher die Einschlusskriterien erfüllte, angeboten. Die Risiken der Teilnahme wurden den Patienten ausführlich erklärt (auch in ihrer lokalen Sprache) und in einer schriftlichen Erklärung festgehalten. Die Teilnahme an der Studie beeinflusste in keiner Weise die von der World Health Organisation empfohlene antiretrovirale Therapie der Patienten und auch ein Rückzug aus der Studie hatte keinerlei negative Einflüsse auf die medizinische Therapie des Patienten.

Die Teilnehmer mussten folgende Kriterien erfüllen:

- schriftliche Einverständniserklärung

- Alter über ≥ 18 Jahre
- bisher keine HAART erhalten

Ausschlusskriterien waren:

- HIV 2 oder HIV1/2 Koinfektion
- bekannter angeborener Herzfehler
- aktive opportunistische Infektion (z.B. Pneumonie) oder andere akute systemische Infektionen oder Malignome (z.B. Lymphom)

Nach Prüfung der Einschlusskriterien wurde jedem Patienten eine individuelle Studienidentifikationsnummer zugeordnet. Bei diesen handelte es sich um aufsteigende Zahlen von B001 bis B200.

Anamneseerhebung, klinische Untersuchung sowie die Vital- und Laborparameter wurden von Ärzten und Krankenpflegern der Ambulanz des Universitätskrankenhauses erhoben. Zusätzliche Informationen zum sozio-ökonomischen Status, Symptome eines Herzversagens und eventuelle Einnahme von herzscheidenden Medikamenten wurden in einem kurzen Fragebogen erfasst (siehe CRF, Anhang 10.2).

Die Herzfunktion wurde mittels Echokardiografie, eines EKGs und der Innocor® Rebreathing-Methode erfasst. Die Untersuchung umfasste Daten zur Diagnose von anatomischen Anomalien, systolischen und diastolischen ventrikulären Dysfunktionen, Perikarderguss sowie pulmonalem Hochdruck. Die Echokardiografie sowie die Befundung der EKGs wurden von einem erfahrenen Kardiologen durchgeführt, der die Laborparameter des Studienteilnehmers nicht kannte.

Zusätzlich zu den regelhaft durchgeführten Laborkontrollen in der HIV-Ambulanz wurde bei den Teilnehmern eine venöse Blutentnahme von 10ml durchgeführt. Das Blutserum wurde zentrifugiert und bei -80°C gelagert. Die Untersuchung der „cardiac markers“ erfolgte am Universitären Herzzentrum Hamburg mittels ELISA. Die untersuchten Herzenzyme beinhalteten Myeloperoxidase (MPO), Brain Natriuretic Peptide (BNP) und Troponin. Die Myeloperoxidase ist ein Enzym in neutrophilen Granulozyten, welches bei Entzündungsprozessen in der systemischen Zirkulation vermehrt nachgewiesen werden kann. Es wurde zuletzt als neuer diagnostischer Marker für koronare Arterienkrankheit diskutiert (97) (98). Brain Natriuretic Peptide

wird von Kardiomyozyten des Herzmuskelgewebes sezerniert und gilt als kardialer Marker in der Diagnostik der Herzinsuffizienz, da es bei Dehnung des Ventrikels, z.B. durch übermäßiges Plasmavolumen, ausgeschüttet wird (99) (100). Troponin wird als kardialer Marker für eine Schädigung des Herzmusekelgewebes regelhaft in der Routinediagnostik angewendet (101). Das Herzzentrum teilte uns folgende Normwerte mit:

- cut off für MPO (95% Percentile) ist 517 pmol/l.
- Troponin bis 0,1 µg/l
- NT proBNP: Frauen bis 50 Jahre: 155 ng/l
 Männer bis 50 Jahre: 84 ng/l
 Frauen über 50 Jahre: 248 ng/l
 Männer über 50 Jahre: 194 ng/l

Im Rahmen der Routine-Untersuchung des HIV-positiven Patienten erfolgte eine Untersuchung des Blutes mit einem Blutbild, CD4 und CD8 Zellzahl. HIV-Tests wurden nach dem nationalen Algorithmus zur Bestätigung der HIV-Diagnose durchgeführt (siehe 2.4).

Die Patienten wurden hinsichtlich ihrer HIV-Infektionen nach der Klassifikation des Centers for Disease Control (CDC Stadieneinteilung) eingeteilt. Dabei werden jeweils drei Kategorien 1 bis 3 nach CD4 Zellzahl und A bis C nach klinischen Kriterien unterschieden.

Kategorie 1	>500 /µl
Kategorie 2	200-499 /µl
Kategorie 3	<200 /µl

Tabelle 2: Kategorien der CDC-Klassifikation in Abhängigkeit der CD4-Lymphozyten

Kategorie A ist definiert als asymptomatische Infektion, eine akute HIV-Krankheit oder das LAS (Lymphadenopathie Syndrom). In die Kategorie C werden Patienten mit AIDS-definierenden Krankheiten eingeteilt. In die Kategorie B fallen Patienten, welche symptomatisch, jedoch nicht in die beiden anderen Kategorien einzuordnen

sind. Für eine Progression der Infektion sprechen ein Anstieg der Viruslast und ein Abfall der T-Helferzellen.

2.4 Testungen des HIV-Status

Bei Verdacht auf eine HIV-Infektion werden nach den ghanaischen Leitlinien Schnelltests (Fist Response HIV Card 1-2.0 [PMC Medical India PVT Ltd]) als Suchtest verwendet. Positive Tests werden mit einem weiteren Schnelltest (OraQuick *ADVANCE* Rapid HIV-1/2 [OraSure Technologies Inc. Manufactures OraQuick]) bestätigt. Bei einem positiven Ergebnis des OraQuick erfolgt ein enzymatisches Immunadsorptionsverfahren mittels ELISA.

2.5 Elektrokardiogramm

Im Rahmen der Studie erhielt jeder Patient ein Ruhe-Elektrokardiogramm. Dabei wurden die bipolaren Extremitätenableitungen (I, II, III) nach Einthoven und die unipolaren Ableitungen (aVR, aVL, aVF) nach Goldberger aufgezeichnet. Die Dokumentation erfolgte auf Standardpapier mit einem Papiervorschub von 25 mm/s und einer Eichamplitude von 1cm =1mV. Die Analyse des EKG fokussierte sich auf Hypertrophie sowie Arrhythmien und wurde von einem Facharzt für Innere Medizin durchgeführt.

2.6 Innocor®

Das Innocor® ist ein kompaktes „Point-of-Care-Gerät“ der dänischen Firma Innovision A/S zur nicht-invasiven Messung des Herzzeitvolumens (Cardiac Output, CO) und ähnlicher kardiopulmonaler Parameter. Das Herzzeitvolumen (HZV) ist definiert als das Blutvolumen, das vom Herzen pro Zeiteinheit ausgeworfen wird (Pumpvolumen in Litern pro Minute). Die Methode basiert auf einer pulmonalen Gasaustauschmethode, der sogenannten Inertgasrückatmung.

Das Funktionsprinzip basiert darauf, dass der Patient über einen Zeitraum von ca. 30 Sekunden ein Gasgemisch (Bolusgas) aus blutlöslichen und blutunlöslichen Anteilen in einem geschlossenen Atemsystem ein- und ausatmet (Rückatmung). Das Blut, welches durch die Lungen fließt (die entsprechende Durchflussmenge wird als „pulmonary blood flow“, PBF, bezeichnet), absorbiert das blutlösliche Gas. Die Absorptionsrate vom blutlöslichen Gas im Blut ist proportional zum Blutfluss. Das vom Patienten rückgeatmete Gasgemisch besteht hauptsächlich aus mit Sauerstoff

angereicherter Raumluft, dem blutlöslichen Lachgas (N_2O , 0,5 %) sowie dem blutunlöslichen Schwefelhexafluorid (SF_6 , 0,1 %). Da das N_2O im Blut löslich ist, wird es nach Einatmung während der Lungenpassage vom fließenden Blut aufgenommen. Die Absorptionsrate des aufgenommenen Gases ist dabei direkt proportional zum Blutfluss (PBF). Das bedeutet, je höher das Herzzeitvolumen (CO) ist, desto höher ist auch die Absorptionsrate dieses Gases (Steigung der gemessenen Gaskurve). Schwefelhexafluorid löst sich nicht im Blut und verbleibt in der Gasphase und somit in den luftgefüllten Abschnitten der Lunge. Aus diesem Grund wird es verwendet, um das Lungenvolumen zu bestimmen. Die Gasanteile werden während der kurzen Messdauer kontinuierlich und gleichzeitig am Mundstück gemessen und mit dem photoakustischen Gasanalysator im Inneren des Innocor® ermittelt (102).

Vor Beginn einer Messung werden der Patientename, das Gewicht, die Größe und der Blutdruck in das System eingegeben. Das Gerät errechnet daraus das ideale Füllvolumen für den Rückatembeutel; dieses Volumen besteht aus Umgebungsluft und den bereits genannten Gasen. Der Patient setzt eine Nasenklammer auf und atmet spontan durch den Mund in ein Mundstück mit Bakterien-/Virenfilter Raumluft hin und her. Am Ende einer Ausatmung schließt sich ein Ventil am Mundstück. Ab diesem Zeitpunkt atmet der Patient für ca. 10-20 Sekunden innerhalb des geschlossenen Systems in einen Rückatembeutel das oben genannte Bolusgas ein und aus. Durch das automatische Öffnen des Mundstückventils nach der Messzeit wird der Test beendet und der Patient bewegt wieder die umgebende Raumluft. Der Patient wird dazu angehalten, regelmäßige und tiefe Atemzüge zu machen und dabei den Beutel vollständig zu entleeren, damit eine optimale Aufnahme und Durchmischung der Gase gewährleistet sind.

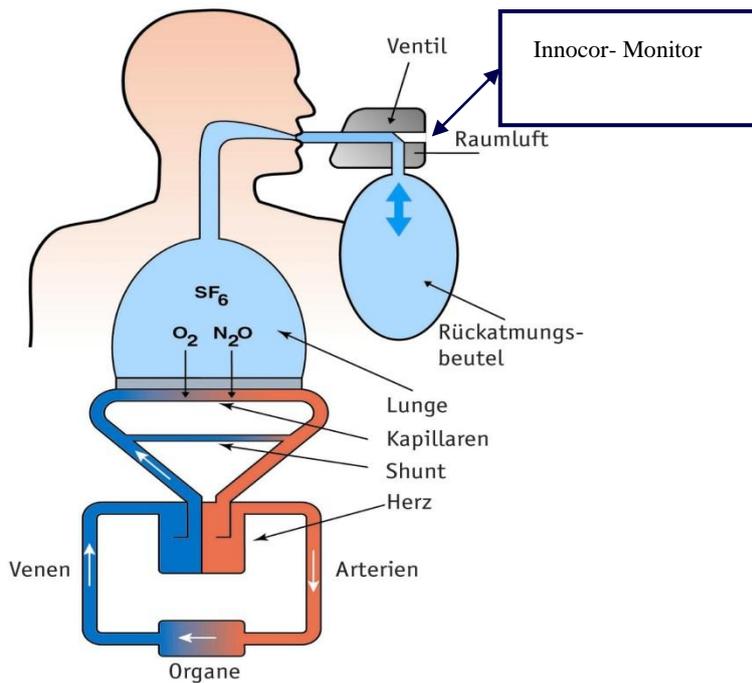


Abbildung 1: Modell der Inertgasrückatmung

Weiterhin wird mit einem Pulsoximeter die Sauerstoffsättigung (SpO_2) gemessen, welche in Prozent angegeben wird. Es ist der Anteil des gebundenen Sauerstoffs geteilt durch die total verfügbare Kapazität von sauerstoffbindendem Hämoglobin. Auch die Herzfrequenz (HF) wird mithilfe des Pulsoximeters während des Testes gemessen und verwendet, um z.B. das Schlagvolumen (SV) abzuleiten. Die arterielle Sauerstoffsättigung (SpO_2) zeigt an, ob die Oxygenierung normal ist und ob es einen signifikanten intrapulmonalen Shunt ($SpO_2 < 95\%$) gibt.

Vor jeder Messung wurde jedem Patienten das Gerät und die Messung ausführlich erklärt und vorgeführt. Danach erfolgten meist mehrere Probemessungen im sogenannten „Demo-Mode“. Dies ist eine Messung, die den exakten obigen Ablauf simuliert nur ohne das Bolusgas, sodass der Patient ein Gespür für den Prozess bekommt.

Die mit dieser Methode bestimmten Parameter waren folgende:

- Herzzeitvolumen (l/min)
- Herzindex (l/min/m²)
- Sauerstoffaufnahme/ kg (ml/min/kg)
- Schlagvolumen (ml)
- O₂-Aufnahme (l/min)
- Herzfrequenz (bpm)
- Sauerstoffsättigung (%)
- Schlag-Index (ml/ m²)
- Lungenvolumen (l)
- Gefäßwiderstand (mmHg/(l/min))
- Gefäßwiderstand-Index (mmHg/(l/min)/m²)
- Körperoberfläche (m²)

Das durchschnittliche Herzzeitvolumen liegt zwischen 5 - 9 l/min bei einen Erwachsenen in Ruhe (103).

Der Herzindex (HI) ist ein Parameter zur Beurteilung der Herzleistung und berechnet sich aus dem Herzminutenvolumen und der Körperoberfläche nach folgender Formel:

$$HI = HMV / KÖ$$

Als Normwert werden für den HI 2,5 – 4 l/min/m² angegeben (104).

Weiterhin wird das Schlagvolumen (SV= HMV:HF oder SV=EDV-ESV) berechnet, das bei Erwachsenen zwischen 70 und 100 ml liegt.

Der totale periphere Widerstand (TPR) ist der Strömungswiderstand im Körperkreislauf, der sich aus der Summe der einzelnen Gefäßwiderstände ergibt. Er berechnet sich wie folgt:

$$TPR = (MAD-ZVD) / HMV$$

Die SI-Einheit des peripheren Widerstandes ist Pa * (s / m³). Es existieren ebenfalls ältere Einheiten wie mmHg * min/l.

2.7 Echokardiographie

Die echokardiographischen Untersuchungen aller Studienteilnehmer erfolgten an dem Gerät Sonos 5000 Philips. Es wurde die transthorakale Motion (M-) Mode-Echokardiographie mit Schallköpfen von 3,5 MHz verwendet. Die Registrierung der Standardschnittebenen und die manuelle Auswertung erfolgten gemäß den Empfehlungen der American Society of Echocardiography (105).

Die echokardiografische Untersuchung beinhaltete folgende Einstellungen:

Der Patient lag bei dieser in einer Grundposition mit 30 Grad erhöhtem Oberkörper auf der Untersuchungsfläche, wobei der linke Arm zur Verbreiterung der Interkostalräume hinter dem Kopf lag.

- *lange parasternale Achse:* In Linksseitenlage des Patienten wird der Schallkopf im 3. Interkostalraum links parasternal positioniert, wodurch man den linken und rechten Ventrikel, den linken Vorhof und die Aortenklappe mit der Aorta ascendens darstellt. Eine gedachte Verbindungslinie von der rechten Schulter zur linken Hüfte bildet die Schallebene.
- *kurze parasternale Achse:* Bei einer Kippung des Schallkopfes um 90 Grad im Uhrzeigersinn und leicht kranial zeigt sich die Aortenklappe in Form eines umgedrehten Mercedessterns, dorsal der linke Vorhof und am linken Bildrand der rechte Ventrikel. In einer gedachten Linie verläuft die Schallebene von der linken Schulter zur linken Hüfte. Nach leichtem Kippen des Schallkopfes nach kaudal im Querschnitt kann man die Mitralklappe im Querschnitt des linken Ventrikels als sog. Fischmaul betrachten. Ein weiteres Kippen des Schallkopfes nach kaudal zeigt den linken Ventrikel in Höhe der Papillarsehnen.
- *Apikale-4-Kammerblick:* Der Schallkopf wird nun tangential im 5. Interkostalraum in der medioklavikular- bis vorderen Axillarlinie aufgesetzt. Die Schallebene verläuft in gedachter Linie zwischen dem rechten Beckenkamm und der linken Schulter. Es werden der linke Ventrikel in der rechten Bildhälfte, der linke Vorhof im rechten unteren Bild, der rechte Ventrikel am linken Bildrand und der rechte Vorhof im linken unteren Bildteil dargestellt.

- *Apikaler-2-Kammerblick*: Der Schallkopf wird um 60 Grad gegen den Uhrzeigersinn gedreht, sodass der linke Ventrikel, der linke Vorhof und das anteriore und inferiore Wandsegment zu sehen sind.
- *Apikaler-3-Kammerblick*: Es folgt eine weitere Schallkopfdrehung gegen den Uhrzeigersinn um weitere 60 Grad zur besseren Darstellung der Ventrikelspitze.
- *Apikaler-5-Kammerblick*: Ausgehend vom 4-Kammerblick wird der Schallkopf im Uhrzeigersinn um 10-20 Grad gedreht sowie zur Wirbelsäule gekippt. Diese Einstellung bietet einen guten Überblick über die kardialen Strukturen (103).

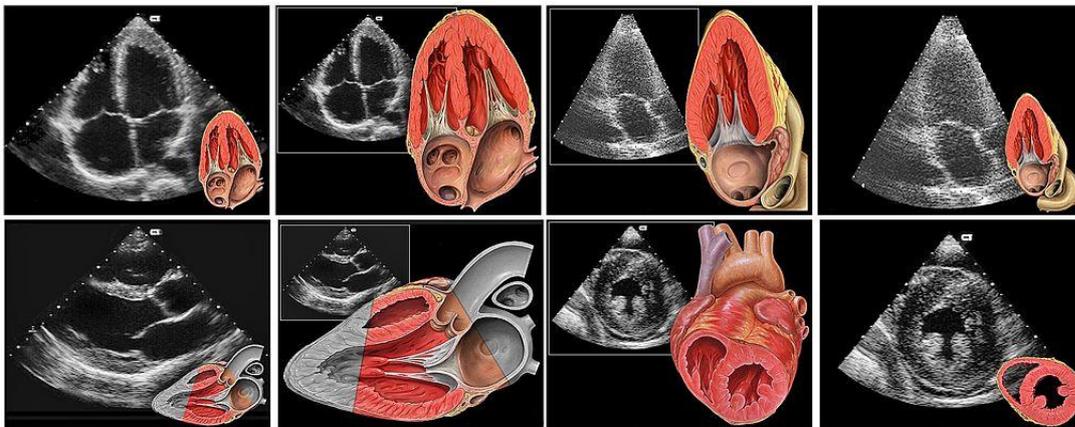


Abbildung 2: Heart normal transthoric echocardiography views, Author Patrick J. Lynch, medical illustrator, permission Creative Commons Attribution 2.5 License 20

In dieser Abbildung werden die Standardschnittebenen einer echokardiografischen Untersuchung mit sonografischen Beispielbildern und ihren anatomischen Korrelaten aufgezeigt.

Folgende Parameter konnten mittels Echokardiografie erhoben werden:

- RA (cm) = right atrium
- LA (cm) = left atrium
- IVS (cm) = intraventricular septum
- LVPW (cm) = left ventricular posterior wall
- LVIDd (cm) = left ventricular diameter in diastole
- LVIDs (cm) = left ventricular diameter in systole
- EF (%) = ejection fraction
- FS (%) = fractional shortening

- LV= systolic dysfunction
- E/A = ratio between early and late ventricular filling velocity
- LV =diastolic dysfunction
- MV leaflets = mitral valve leaflets
- MR = mitral regurgitation
- MS = mitral stenosis
- AV = aortic valve leaflets
- AV Vmax (m/s) = aortic valve max velocity
- AR = aortic regurgitation
- TV leaflets = tricuspid valve leaflets
- TR = tricuspid regurgitation
- PR = pulmonary regurgitation
- RVSP (mmHg) = right ventricular systolic pressure
- Pulmonary hypertension
- RA dilatation = right atrium dilatation
- Pericardial effusion

Es wurde die prozentuale systolische Durchmesserverkürzung des linken Ventrikels (Fractional Shortening (FS)) aus den Werten des endsystolischen Innendurchmessers des linken Ventrikels (LVIDs) und des enddiastolischen Innendurchmessers des linken Ventrikels (LVIDd) nach der Formel

$$FS = (LVIDd - LVIDs) : LVIDd$$

berechnet. Der Normbereich für die FS ist > 25-30%.

Die Ejektionsfraktion lässt sich wie folgt berechnen:

$$EF = (LVEDd^3 - LVEDs^3) : LVEDd^3$$

Eine Verminderung der Ejektionsfraktion (<50%) ist gleichbedeutend mit einer deutlich eingeschränkten Pumpfunktion.

Mithilfe der Echokardiografie konnten folgende kardiovaskuläre Dysfunktionen an den HIV-positiven Patienten in Kumasi diagnostiziert werden:

- *Dilatierter linker Ventrikel* wurde definiert als ein links ventrikulärer enddiastolischer Durchmesser > 5,7 cm
- *Linksventrikuläre systolische Dysfunktion* wurde definiert als EF < 50 %
- *Linksventrikuläre diastolische Dysfunktion* wurde diagnostiziert, wenn eine der folgenden Aussagen zutrif:
 - Verzögerte Relaxation, E/A <1, DT > 220 ms, IVRT >100ms
 - Pseudonormalisierung. Das verwendete Gerät war nicht im Stande, dass sogenannte „Tissue Doppler Imaging“ zu leisten. Jedoch wurde bei Patienten mit einem unerklärbaren dilatierten linken Vorhof und normaler E/A Ratio eine Pseudonormalisierung erachtet.
 - Restriktion, E/A >2, DT<150ms, IVRT <60ms
- Die Diagnose der *dilatativen Kardiomyopathie* wurde mithilfe folgender Parameter definiert:
 - EF <= 50 %
 - LVEDd > 5,7 cm
- Ein *Perikarderguss* ist eine Flüssigkeitsansammlung im Perikard und zeigt sich als ein echofreier Saum zwischen Epikard und Perikard. Die Größe des Perikardergusses wurde an Hand der Breite des echofreien Raumes zwischen Epi- und Perikard wie folgt definiert:
 - Klein <0,5 cm
 - Moderat >0,5 cm bis <2,0cm
 - Schwer >2,0 cm
- *Pulmonaler arterieller Hochdruck* wurde definiert als ein pulmonaler systolischer Druck > 40 mmHg. In Abwesenheit einer pulmonalen Stenose entspricht der rechte ventrikuläre systolische Druck (RVSP) annähernd dem pulmonalen systolischen Druck.

Es wurde die maximale Flussgeschwindigkeit des trikuspidalen Rückflusses gemessen. Der RVSP lässt sich mithilfe der Summe des transtrikuspidalen Druckgradienten (ΔP_{mayTK}) mit dem rechtsatrialen Druck (RAP) ermitteln. Der ΔP_{mayTK} wird durch die Messung der maximalen Refluxgeschwindigkeit des Trikuspidalinsuffizienzjets mit der Bernoulli-Gleichung ($dP= 4 \times v^2$) berechnet

 - $RVSP=4V^2 + CVP$ mmHg,

wobei CVP dem zentralen venösen Druck entspricht. Dieser wurde wie folgt geschätzt:

- 5 mmHg = IVC < 2.3 cm und kollabiert um > 50% unter Inspiration
- 10 mmHg= IVC <2.3 cm und kollabiert um < 50% unter Inspiration
- 15 mmHg= IVC >2.3 cm und kollabiert um < 50% unter Inspiration
- 20mmHg= IVC >2.3 cm und kein respiratorischer Kollaps

IVC entspricht der Vena cava inferior.

2.8 Statistik

Die in der Studie gewonnen Daten wurden von mir oder einem Arzt vor Ort in einen Studiencomputer eingegeben. Für die statistischen Auswertungen wurde das IBM SPSS Statistics 20 verwendet. Die Basisdaten (Geschlecht, Alter, Gewicht, Größe, BMI) sowie Vital- und Laborparameter der Studienteilnehmer wurden miteinander verglichen sowie die Mittelwerte, die Standardabweichung, der Median und die Spannweite der Daten berechnet. Weiterhin wurden das Bildungsniveau und die Berufe der Teilnehmer ausgewertet. Nominalskalierte dichotome und kategoriale Daten, die potenzielle Risiko- und Einflussfaktoren für die kardialen Dysfunktionen darstellen, wurden univariat mit dem Chi-Quadrat-Test berechnet. Ein p-Wert kleiner 0,05 wurde in unserer Studie als Signifikanzniveau festgelegt.

2.9 Ethik

Die Studie wurde von der Ethik-Kommission des KNUST in Ghana (Ref: CHRPE/22/10) gebilligt (siehe Anhang 10.4). Die Ziele der Studie wurden den potenziellen Studienteilnehmern von mir oder der Stationsleiterin der „Chest Clinic“ erklärt. Das Aufklärungsschreiben wurde von beiden Personen unterschrieben. Alle Teilnehmer erhielten eine Identifikationsnummer, welche für die Datenanalyse pseudoanonymisiert wurde. Der Identifikationsschlüssel war nur dem Studienleiter und mir zugänglich. Das Blutserum der Teilnehmer wurde anonymisiert ins Universitäre Herzzentrum Hamburg zur Auswertung geschickt Das Aufklärungsschreiben sowie alle Fragebögen und Untersuchungen wurden den Studienteilnehmern verständlich erklärt und wenn nötig, auf Twi, der Sprache der Ashanti-Region, übersetzt.

3. Ergebnisse

In diese Studie wurden 200 HIV-positive Patienten der „Chest Clinic“ am KATH eingeschlossen. Von diesen mussten 35 (17,5%) aufgrund von unvollständigen oder fehlerhaften Angaben bezüglich ihres Alters oder dem Zeitpunkt des antiretroviralen Therapiebeginnes ausgeschlossen werden.

3.1 Demographie

In die Analyse wurden insgesamt 175 Patienten (129 Frauen (73,7%), 46 Männer (26,3) mit einem mittleren Alter von 41 Jahren (Range von 20-82) eingeschlossen. Alle Patienten waren HIV positiv mit einer HIV-1 Monoinfektion. Die durchschnittliche Größe der Studienteilnehmer betrug 159,6 cm. Das Durchschnittsgewicht der Patienten betrug 53,6 kg.

	n	MW (SD)	Median (Spannweite)
Alter (Jahre)	175	41,06 (10,1)	41,0 (62,0)
Gewicht (kg)	175	53,6 (10,8)	53,0 (72,0)
Größe (cm)	175	159,6 (7,3)	160,0 (39,6)
BMI (kg/m²)	175	21,0 (4,0)	20,4 (27,2)

Tabelle 3: Metrische Basisdaten

n, Anzahl der Patienten, bei denen die Variable erhoben wurde, MW, Mittelwert; SD, Standardabweichung, BMI, Body Mass Index

Aus dem Gewicht und der Körpergröße der Patienten wurde der Body Mass Index (BMI= kg/m²) berechnet. Der durchschnittliche BMI der gesamten Kohorte betrug 21,0. 26,9% der Patienten wiesen mit einem BMI < 18,5 Untergewicht auf. Übergewichtig, mit einem BMI \geq 25, waren nur 13,7% der Kohorte.

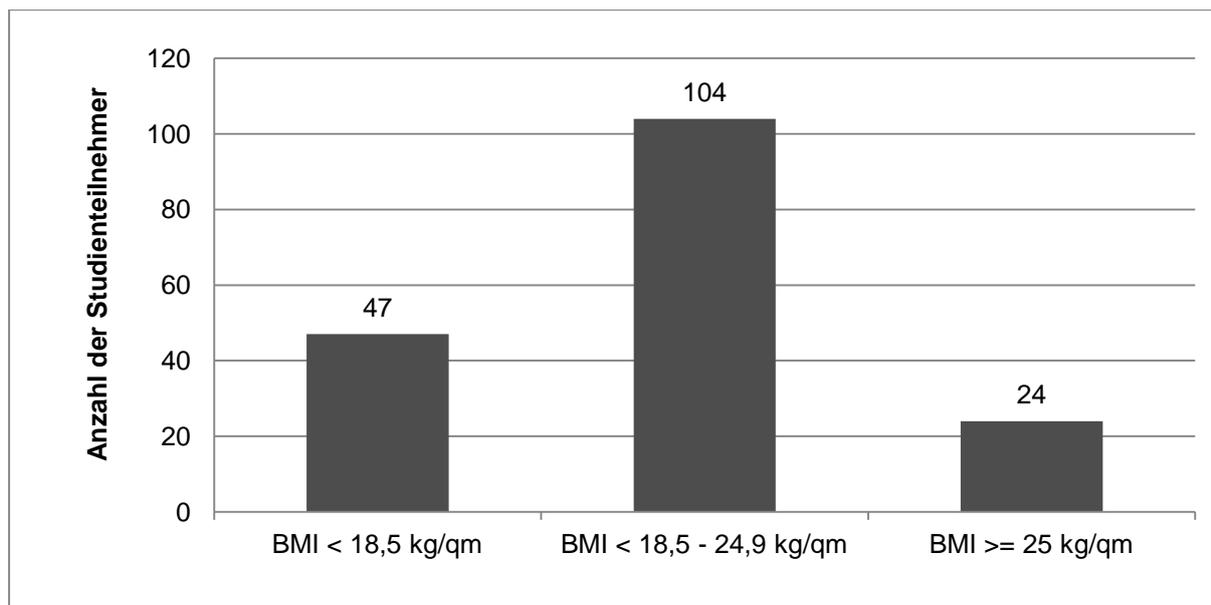


Abbildung 3: Einteilung der Studienkohorte in BMI-Klassen

Es wird deutlich, dass die Mehrheit der Patienten in unserer Studienkohorte mit einem BMI zwischen 18,5 und 24,9 kg/m^2 normalgewichtig waren. Jedoch zeigten 47 Studienteilnehmer mit einem BMI < 18,5 kg/m^2 einen untergewichtigen und 24 einen übergewichtigen (BMI ≥ 25 kg/m^2) Ernährungszustand.

3.2 Bildung

Die Patienten zeigten einen unterschiedlichen Bildungshintergrund. 23,7% der Studienteilnehmer hatten eine Grundschulbildung („primary education“). 43,4% der Patienten gaben an, die sogenannte „basic education“ abgeschlossen zu haben, diese ist vergleichbar mit der ersten Stufe der Sekundarbildung. 3,5% der untersuchten Patienten erhielten eine höhere Ausbildung („sec. education“ = zweite Sekundarstufe) und nur 2,9% eine Universitätsausbildung („tert. education“). 46 (26,6%) der 175 an der Studie teilnehmenden Personen hatten gar keine Schulbildung. Betrachtete man diese Zahl genauer, fiel im Geschlechtervergleich ein ausgeprägtes Ungleichgewicht auf. Die deutliche Mehrheit der Studienteilnehmer ohne Schulbildung waren Frauen (82,6%).

Bildungsniveau	n	%
none	46	26,6
primary education	41	23,7
basic education	75	43,4
sec. education	6	3,5
tert. education	5	2,9

Tabelle 4: Daten zur Bildung

n, Anzahl der Patienten, bei denen die Variable erhoben wurde

Die Mehrheit (40%) der Patienten gab als Beruf Händler an. 21,7% waren arbeitslos. 15,4% nannten Landwirtschaft als ihr Berufsfeld. In der Minderheit waren Patienten mit einer Ausbildung als Friseur/in (4,0%), Fahrer/in (2,9%), Schneider/in (1,1%). 2,9% gaben als Beruf Lehrer/in an.

Beruf	n	%
Arbeitslos	38	21,7
Händler/in	70	40,0
Landwirt/in	27	15,4
Friseur/in	7	4,0
Lehrer/in	5	2,9
Fahrer/in	5	2,9
Schneider/in	2	1,1
Andere Berufe	21	12,0

Tabelle 5: Daten zur Berufsverteilung

n, Anzahl der Patienten, bei denen die Variable erhoben wurde

3.3 Klinisches Bild

In der Anamnese gaben 36,6% der 175 Patienten eine oder mehrere der unten genannten Beschwerden an. Anamnestisch klagten 30,9% der Studienteilnehmer über eine Atemnot in Ruhe und sogar mehr als die Hälfte (52,6%) klagten über Atemnot unter Anstrengung. Ebenfalls häufig (34,9%) gaben die Patienten an, unter

Müdigkeit zu leiden. 23,6% der Teilnehmer litten anamnestisch unter Brustschmerzen.

Anamnese	Prozent der Studienteilnehmer mit diesen Symptomen	
	Ja	Nein
Atemnot in Ruhe	30,9%	69,1%
Atemnot unter Anstrengung	52,6%	47,4%
Paroxysmale nächtliche Atemnot	5,1%	94,9%
Müdigkeit	34,9%	65,1%
Geschwollene Fußknöchel	9,8%	90,2%
Brustschmerz	23,6%	76,4%

Tabelle 6: Ergebnisse der Anamnese der Studienteilnehmer (in Prozent)

Nur 3,4% der Studienteilnehmer waren Raucher, welche sich durch einen täglichen Tabakkonsum definierten. Ebenfalls nur 3,4% der Patienten konsumierten Alkohol. Die deutliche Mehrheit von 96,6% verneinte jeglichen Alkoholkonsum.

Anamnese	Prozent der Studienteilnehmer mit diesen Symptomen	
	Ja	Nein
Raucher	3,4%	96,6%
Einnahme von kardiotoxischen Medikamenten	2,9%	97,1%
Alkoholkonsum	3,4 %	96,6%

Tabelle 7: Ergebnisse der Nikotin- und Alkoholanamnese

In der ärztlichen körperlichen Untersuchung wurde zusätzlich besonders auf klinische Anzeichen für eine Herzbelastung geachtet. Die ärztliche Untersuchung ergab bei 3,4% eine Dyspnoe und ebenfalls bei 3,4% prätibiale oder Fußknöchelödeme. Bei 4,0% der Patienten fiel eine Blässe auf. Bei keinem der Studienteilnehmer wurde auskultatorisch ein Herzgeräusch festgestellt. 4,6% aller Patienten wiesen eines oder mehrere der genannten Symptome auf.

Ärztliche Untersuchung	Prozent der Studienteilnehmer mit diesen Symptomen	
	Ja	Nein
Dyspnoe	3,4 %	96,6%
Ödeme	3,4 %	96,6%
Blässe	4,0%	96,0%
Klinisches pulmonales Ödem	0,6%	99,4%
Herzgeräusch	0,0%	100,0%

Tabelle 8: Ergebnisse der ärztlichen Untersuchung

In der Untersuchung legten wir besonderen Wert auf Symptome einer Herz-Kreislaufbelastung. In dieser Tabelle wird jedoch deutlich, dass nur wenige Studienteilnehmer spezifische Symptome wie Ödeme (3,4%) oder Atemnot (3,4%) hatten.

In der Auswertung der Blutdruckwerte zeigte sich, dass 48,6% der Studienteilnehmer einen normalen systolischen Druck zwischen 120 und 139 mmHg hatten. Der Mittelwert des systolischen Wertes für die gesamte Studienkohorte lag bei 108,5 mmHg und bei 73,4 mmHg für den diastolischen Wert. Jedoch wiesen 46,9% einen Wert unter 100 mmHg systolisch aufwiesen, was einen Hypotonus bedeutet. 4,6% der Patienten hatten mit einem Druck über 140 mmHg in der Systole einen Hypertonus.

Der mittlere arterielle Blutdruck berechnet sich wie folgt:

$$\text{MAD} = \text{diastolischer Blutdruck} + \frac{1}{3} * (\text{systolischer Blutdruck} - \text{diastolischer Blutdruck})$$

Der Mittelwert für den mittleren arteriellen Blutdruck der gesamten Studienpopulation lag bei 85,1 mmHg.

	n	MW (SD)	Median (Spannweite)
BP syst. (mmHg)	175	108,5 (15,9)	110,0 (100,0)
BP diast. (mmHg)	175	73,4 (12,6)	70,0 (70,0)
MAD (mmHg)	175	85,1 (12,8)	83,3 (80,0)
Puls (pro min)	175	87,3 (17,4)	87,0 (126,0)
Atemfrequenz (pro min)	175	19,5 (1,6)	20,0 (12,0)
Temperatur (°C)	175	36,4 (0,4)	36,4 (5,5)

Tabelle 9: Metrische Daten für Vitalparameter

n, Anzahl der Patienten, bei denen die Variable erhoben wurde, MW, Mittelwert; SD, Standardabweichung, BP, Blutdruck, MAD, mittlerer arterieller Blutdruck

3.4 Labor

Im untersuchten Kollektiv hatte der größte Anteil der Patienten (47,7%) CD4 Werte unter 200 Lymphozyten / μ l. CD4 Werte über 500 Lymphozyten / μ l zeigten nur 9,9% der Patienten, sodass 42,4% der Kohorte Werte zwischen 200 und 500 Lymphozyten / μ l hatten. Von drei Patienten lagen keine CD4 Angaben für die Auswertung vor.

Aus den Untersuchungen des Blutes der Studienteilnehmer konnten wir ebenfalls die Diagnose einer Anämie gewinnen. 19,4% der Männer (Hb<13,0 g/dl) und 35,8% der Frauen (Hb<12,0 g/dl) litten zum Untersuchungszeitpunkt an einer Anämie, wobei von fünf Patienten keine Hämoglobinwerte vorlagen.

Eine Untersuchung der spezifischen Enzyme, Brain Natriuretic Peptide (BNP), Troponin und Myeloperoxidase (MPO) konnte an Blutproben von 158 Patienten durchgeführt werden, damit fehlten diese Ergebnisse bei 17 Patienten. Bei der Berechnung der erhöhten BNP-Werte wurden die unterschiedlichen Normwerte für Frauen und Männer und ihr Alter berücksichtigt. Es zeigten sich folgende Ergebnisse:

Enzyme	Prozent der Studienteilnehmer mit einer Enzymerhöhung
MPO	28,5%
BNP	30,4%
Troponin	3,8%

Tabelle 10: Prozent der Studienteilnehmer mit erhöhten Herzenzymen

Auffällig ist eine Erhöhung des Brain Natriuretic Peptide bei 30,4% und eine Erhöhung der Myeloperoxidase bei 28,5% der Patienten in der Studienkohorte.

3.5 Kardiovaskuläre Diagnosen in der Echokardiographie

Betrachtet man die gesamte Studienkohorte, so hatten 21,1% eine oder mehrere der genannten kardiovaskulären Dysfunktionen.

Von 175 untersuchten Patienten wiesen 9 (5,1 %) einen LVIDd >5,7 cm und damit einen dilatierten linken Ventrikel auf.

Eine linksventrikuläre systolische Dysfunktion mit einer verminderten Auswurffraktion (EF \leq 50%) zeigten 20,6% (36 Personen) der 175 Studienteilnehmer. Eine deutliche Mehrheit von 139 (79,4%) Patienten hatten eine EF \geq 50%. Eine Ejektionsfraktion \geq 60% hatten 127 (72,6%) der Studienteilnehmer, was einem Normalbefund entspricht. Jedoch zeigten 12% (21 Personen) mit einer EF \leq 40% eine deutliche Einschränkung in ihrer Auswurffraktion.

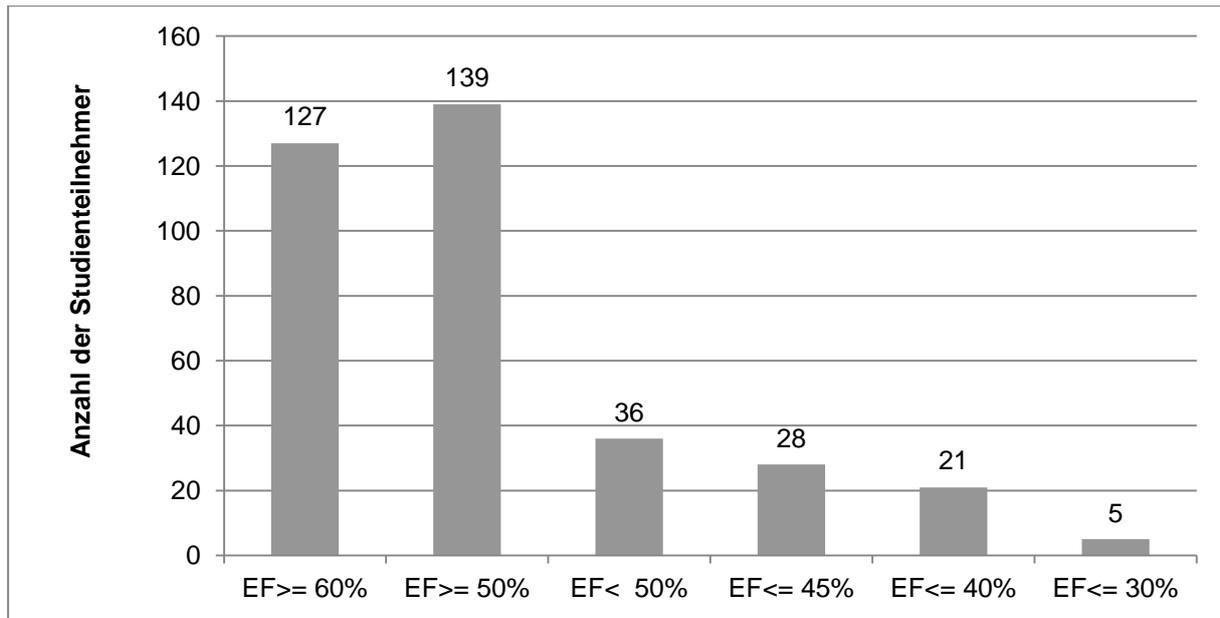


Abbildung 4: Unterschiedliche Ejektionsfraktionen & ihr Anteil an der Studienpopulation

An diesem Balkendiagramm ist abzulesen, dass die Mehrheit (79,4%) der 175 Studienteilnehmer eine EF \geq 50% besaßen. 72,6% (127 Patienten) der gesamten Kohorte hatten mit einer Ejektionsfraktion \geq 60% einen Normalbefund. Eine linksventrikuläre systolische Dysfunktion (EF $<$ 50%) wiesen 20,6% (36 Teilnehmer) aller Patienten auf. 21 (12,0%) der 175 Studienteilnehmer besaßen nur eine Ejektionsfraktion von \leq 40% und 5 (2,9%) sogar nur von \leq 30%.

Eine linksventrikuläre diastolische Dysfunktion wurde bei 5 (2,9%) Patienten diagnostiziert.

Ein Perikarderguss zeigte sich in der echokardiographischen Untersuchung bei 24,0% der Studienteilnehmer. Von minimaler Größe war der Erguss bei 26 (14,9%) sowie von moderater Größe bei 16 (8,6%) der untersuchten Patienten. Kein Patient des Kollektivs hatte einen schweren Perikarderguss.

Pulmonaler Hochdruck konnte bei 20,0% der untersuchten Patienten diagnostiziert werden. Vier (2,3%) Patienten zeigten in der Echo-Untersuchung eine Dilatation des linken Vorhofes.

7 (4,0%) der 175 untersuchten Patienten hatte eine dilatative Kardiomyopathie.

3.6 Elektrokardiogramme

In den Elektrokardiogrammen zeigte sich bei 45,1% (79) der Studienteilnehmer eine Auffälligkeit. Diese umfassten unterschiedliche Abnormitäten wie zum Beispiel einen

AV-Block 1. Grades, aber auch Tachy- (Frequenz >100/min) und Bradykardien (Frequenz < 60/min). Alle Patienten befanden sich zum Zeitpunkt der Untersuchung im Sinusrhythmus. Die durchschnittliche Herzfrequenz der Kohorte betrug 87/min.

EKG	Prozent der Studienteilnehmer mit
Tachykardie	18,9%
Bradykardie	2,3%
ST-Strecken Abnormitäten	0.0%

Tabelle 11: Auffälligkeiten im EKG

Diese zeigten sich in Form einer Tachykardie bei 18,9% und bei 2,3% der Patienten in einer Bradykardie in unserer Studie.

3.7 Einfluss der CD4-Klassen auf die kardiovaskuläre Diagnosen

In der näheren Auswertung der Ergebnisse wurden die CD4-Klassen und die kardiovaskulären Dysfunktionen zusammen in Betracht gezogen. Es zeigten sich keine statistische Signifikanzen bezüglich der CD4-Klassen und der kardiovaskulären Diagnosen ($p \geq 0,05$). In die Auswertung konnten nur 172 Patienten einfließen, da von drei Teilnehmern keine CD4-Werte vorlagen.

82 Studienteilnehmer (47,7%) hatten CD4-Werte <200 / μ l. Innerhalb dieser Gruppe besaßen 6,1% einen dilatierten linken Ventrikel. 21,9% von ihnen hatten eine linksventrikuläre systolische Dysfunktion und 2,4% eine linksventrikuläre diastolische Dysfunktion. Eine dilatative Kardiomyopathie hatten 3,6% der Patienten mit CD4-Werten <200 / μ l. Einen Perikarderguss wiesen 24,3% auf. Ein pulmonaler Hochdruck konnte bei 19,5% festgestellt werden.

73 Studienteilnehmer (42,4%) hatten CD4-Werte zwischen 200-499 / μ l. Von ihnen hatten 2,7% einen dilatierten linken Ventrikel und 16,4% eine linksventrikuläre systolische Dysfunktion. Eine linksventrikuläre diastolische Dysfunktion besaßen 2,7% der Patienten mit CD4-Werten zwischen 200-499 / μ l. Eine dilatative Kardiomyopathie besaßen 2,7%. 26,0% dieser Studienteilnehmer hatten einen Perikarderguss und 17,8% einen pulmonalen Hochdruck.

17 Studienteilnehmer (9,9%) hatten CD4-Werte >500 / μ l. Innerhalb dieser Patientengruppe hatten 5,8% einen dilatierten linken Ventrikel. Eine linksventrikuläre

systolische Dysfunktion hatten 29,4% und 5,8% eine linksventrikuläre diastolische Dysfunktion. 5,8% der Patienten mit CD4-Werte >500 / μ l hatten eine dilatative Kardiomyopathie. Einen Perikarderguss hatten 11,7% dieser Studienteilnehmer. 29,4% wiesen einen pulmonalen Hochdruck auf.

	Patienten mit CD4 <200 /μl n=82	Patienten mit CD4 200-499 /μl n=73	Patienten mit CD4>500 /μl n=17
Dilatierter linker Ventrikel	5 von 82 →6,1% p=0,390	2 von 73 →2,7% p=0,307	1 von 17 →5,8% p=0,800
Linksventrikuläre systolische Dysfunktion	18 von 82 →21,9% p=0,618	12 von 73 →16,4% p=0,274	5 von 17 →29,4% p=0,328
Linksventrikuläre diastolische Dysfunktion	2 von 82 →2,4% p=0,727	2 von 73 →2,7% p=0,911	1 von 17 →5,8% p=0,442
Dilatative Kardiomyopa- thie	3 von 82 →3,6% p=0,908	2 von 73 →2,7% p=0,646	1 von 17 →5,8% p=0,571
Perikard- erguss	20 von 82 →24,3% p=0,871	19 von 73 →26,0% p=0,563	2 von 17 →11,7% p=0,218
Pulmonaler Hochdruck	16 von 82 →19,5% p=0,936	13 von 73 →17,8% p=0,580	5 von 17 →29,4% p=0,293

Tabelle 12: Kardiovaskuläre Diagnosen in Beziehung zu CD4-Klassen

Es ist dargestellt, wie sich die Studienteilnehmer mit kardialen Dysfunktionen innerhalb der CD4-Klassen aufteilen.

3.8 Einfluss der Anamnese und der klinischen Untersuchung auf die kardiovaskuläre Diagnosen

In dem nachfolgenden Abschnitt werden die Ergebnisse bezüglich Einfluss der Anamnese und der klinischen Untersuchung auf die kardiovaskulären Diagnosen tabellarisch dargestellt und erörtert.

Es wurde jeweils die Kohorte der Patienten mit einer der genannten kardiovaskulären Diagnosen und dem jeweiligen Symptom der Gruppe von Studienteilnehmern mit einer der genannten kardiovaskulären Diagnosen ohne dem jeweiligen Symptom gegenübergestellt. Es zeigten sich keine statistische Signifikanzen ($p \geq 0,05$).

Es ergab sich, dass die Mehrheit der Patienten mit einem dilatierten Ventrikel (55,6%) Atemnot in Ruhe als Beschwerde angaben. 77,8% von ihnen gaben Atemnot unter Anstrengung an. Ebenfalls eine Mehrzahl von 55,6% der Studienteilnehmer mit einem dilatierten Ventrikel gab an, häufig müde zu sein.

Unter den Patienten mit linksventrikulärer systolischer Dysfunktion gab ebenfalls eine Mehrheit Atemnot unter Anstrengung (55,6%) und Müdigkeit (52,8%) an.

Von den fünf Studienteilnehmern mit einer linksventrikulären diastolischen Dysfunktion klagten 40,0% sowohl über Atemnot in Ruhe als auch in Anstrengung. Gleichermäßen gaben 40,0% Müdigkeit als Beschwerde an.

71,4% Patienten mit einer dilatativer Kardiomyopathie klagten über Atemnot unter Anstrengung und Müdigkeit.

Unter den Studienteilnehmern mit einem Perikarderguss hatten 52,4% eine Atemnot in Ruhe und sogar 66,7% eine Atemnot unter Anstrengung.

Von den Patienten mit pulmonalem Hochdruck klagten 57,1% über Atemnot unter Anstrengung.

	Patienten mit dilatiertem linken Ventrikel (n=9)		Patienten mit linksventrikulärer systolischer Dysfunktion (n=36)	
	Ja	Nein	Ja	Nein
Atemnot in Ruhe	55,6%	44,4%	22,2%	77,8%
Atemnot unter Anstrengung	77,8%	22,2%	55,6%	44,4%
Paroxysmale nächtliche Atemnot	11,1%	88,9%	5,6%	94,4%
Müdigkeit	55,6%	44,4%	52,8%	47,2%
Geschwollene Fußknöchel	11,1%	88,9%	5,6%	94,4%
Brustschmerz	22,2%	77,8%	33,3%	66,7%

Tabelle 13: Kardiovaskuläre Diagnosen in Beziehung zur Anamnese 1

	Patienten mit linksventrikulärer diastolischer Dysfunktion (n=5)		Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie (n=7)	
	Ja	Nein	Ja	Nein
Atemnot in Ruhe	40,0%	60,0%	42,9%	57,1%
Atemnot unter Anstrengung	40,0%	60,0%	71,4%	28,6%
Paroxysmale nächtliche Atemnot	20,0%	80,0%	14,3%	85,7%
Müdigkeit	40,0%	60,0%	71,4%	28,6%
Geschwollene Fußknöchel	0,0%	100,0%	0,0%	100,0%
Brustschmerz	20,0%	80,0%	28,6%	71,4%

Tabelle 14: Kardiovaskuläre Diagnosen in Beziehung zur Anamnese 2

	Patienten mit Perikarderguss (n=42)		Patienten mit pulmonalem Hochdruck (n=35)	
	Ja	Nein	Ja	Nein
Atemnot in Ruhe	52,4%	47,6%	37,1%	62,9%
Atemnot unter Anstrengung	66,7%	33,3%	57,1%	42,9%
Paroxysmale nächtliche Atemnot	11,9%	88,1%	14,3%	85,7%
Müdigkeit	26,2%	73,8%	34,3%	65,7%
Geschwollene Fußknöchel	11,9%	88,1%	5,7%	94,3%
Brustschmerz	21,4%	78,6%	28,6%	71,4%

Tabelle 15: Kardiovaskuläre Diagnosen in Beziehung zur Anamnese 3

Unter den Patienten mit einem dilatierten Ventrikel waren 33,3% Raucher und 11,1% gaben Alkoholkonsum an. Von den Studienteilnehmern mit einer linksventrikulären systolischen Dysfunktion waren nur 5,6% Raucher. Im Gegensatz dazu gaben 20,0% der Patienten mit linksventrikulärer diastolischer Dysfunktion täglichen Tabakkonsum an. Keiner von ihnen nahm kardiotoxische Medikamente oder Alkohol zu sich. Unter den Patienten mit einer dilatativen Kardiomyopathie waren 28,6% Raucher und 14,3% tranken Alkohol. Nur 7,1% der 42 Studienteilnehmer mit einem Perikarderguss rauchten, jedoch nahmen 4,8% kardiotoxische Medikamente ein. 8,6% der Patienten mit einem pulmonalen Hochdruck gaben täglichen Tabakkonsum an.

	Patienten mit dilatiertem linken Ventrikel (n=9)		Patienten mit linksventrikulärer systolischer Dysfunktion (n=36)	
	Ja	Nein	Ja	Nein
Raucher	33,3%	66,7%	5,6%	94,4%
Einnahme von kardiotoxischen Medikamenten	0,0%	100,0%	2,8%	97,2%
Alkoholkonsum	11,1%	88,9%	2,8%	97,2%

Tabelle 16: Kardiovaskuläre Diagnosen in Beziehung zur Nikotin- und Alkoholanamnese 1

	Patienten mit linksventrikulärer diastolischer Dysfunktion (n=5)		Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie (n=7)	
	Ja	Nein	Ja	Nein
Raucher	20,0%	80,0%	28,6%	71,4%
Einnahme von kardiotoxischen Medikamenten	0,0%	100,0%	0,0%	100,0%
Alkoholkonsum	0,0%	100,0%	14,3%	85,7%

Tabelle 17: Kardiovaskuläre Diagnosen in Beziehung zur Nikotin- und Alkoholanamnese 2

	Patienten mit Perikarderguss (n=42)		Patienten mit pulmonalem Hochdruck (n=35)	
	Ja	Nein	Ja	Nein
Raucher	7,1%	92,9%	8,6%	91,4%
Einnahme von kardiotoxischen Medikamenten	4,8%	95,2%	2,9%	97,1%
Alkoholkonsum	2,4%	97,6%	0,0%	100,0%

Tabelle 18: Kardiovaskuläre Diagnosen in Beziehung zur Nikotin- und Alkoholanamnese 3

In der ärztlichen Untersuchung zeigte sich, dass nur eine deutliche Minderheit der Patienten mit den genannten kardiovaskulären Dysfunktionen bestimmte Symptome aufwies.

22,2% der Patienten mit einem dilatierten Ventrikel waren blass. 2,8% der 36 Studienteilnehmer mit einer linksventrikulären systolischen Dysfunktion waren dyspnoeisch, 11,1% hatten Ödeme und ein klinisch pulmonales Ödem. Von den Studienteilnehmern mit einer linksventrikulären diastolischen Dysfunktion hatten 20,0% eine Dyspnoe, Ödeme, Blässe und ein klinisch pulmonales Ödem. Unter den sieben Patienten mit einer dilatativen Kardiomyopathie wiesen 28,6% Blässe auf und 14,3% eine Dyspnoe, Ödeme und klinisch pulmonales Ödem. Die Studienteilnehmer mit einem Perikarderguss wiesen ebenfalls keine spezifischen Symptome auf. 7,1% von ihnen hatten eine Dyspnoe, ein Ödem und Blässe. 5,7% der Patienten mit einem pulmonalen Hochdruck zeigten sich dyspnoeisch, ödematös und blass in der ärztlichen Untersuchung.

	Patienten mit dilatiertem linken Ventrikel (n=9)		Patienten mit linksventrikulärer systolischer Dysfunktion (n=36)	
	Ja	Nein	Ja	Nein
Dyspnoe	11,1%	88,9%	2,8%	97,2%
Ödeme	11,1%	88,9%	2,8%	97,2%
Blässe	22,2%	77,8%	5,6%	94,4%
Klinisches pulmonales Ödem	11,1%	88,9%	2,8%	97,2%
Herzgeräusch	0,0%	0,0 %	0,0%	0,0 %

Tabelle 19: Kardiovaskuläre Diagnosen in Beziehung zur ärztlichen Untersuchung 1

	Patienten mit linksventrikulärer diastolischer Dysfunktion (n=5)		Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie (n=7)	
	Ja	Nein	Ja	Nein
Dyspnoe	20,0%	80,0%	14,3%	85,7%
Ödeme	20,0%	80,0%	14,3%	85,7%
Blässe	20,0%	80,0%	28,6%	71,4%
Klinisches pulmonales Ödem	20,0%	80,0%	14,3%	85,7%
Herzgeräusch	0,0%	0,0 %	0,0%	0,0 %

Tabelle 20: Kardiovaskuläre Diagnosen in Beziehung zur ärztlichen Untersuchung 2

	Patienten mit Perikarderguss (n=42)		Patienten mit pulmonalem Hochdruck (n=35)	
	Ja	Nein	Ja	Nein
Dyspnoe	7,1%	92,9%	5,7%	94,3%
Ödeme	7,1%	92,9%	5,7%	94,3%
Blässe	7,1%	92,9%	5,7%	94,3%
Klinisches pulmonales Ödem	2,4%	97,6%	2,9%	97,1%
Herzgeräusch	0,0%	0,0 %	0,0%	0,0 %

Tabelle 21: Kardiovaskuläre Diagnosen in Beziehung zur ärztlichen Untersuchung 3

3.9 Einfluss der Herzenzyme auf die kardiovaskuläre Diagnosen

Eine Untersuchung der kardialen Auffälligkeiten und der Herzenzyme konnte an 158 Patienten untersucht werden. In der Mehrheit der Fälle waren erhöhte Herzenzyme nicht mit einer der kardiovaskulären Diagnosen vergesellschaftet. Die meisten Patienten, die eine Erhöhung der Enzyme aufwiesen, hatten keine der genannten Befunde. Auffällig jedoch war, dass es im Vergleich zu den anderen Diagnosen

deutlich mehr Patienten gab, die einen Perikarderguss und eine Erhöhung der Enzyme aufwiesen.

	Patienten mit MPO (>517 pmol/l) n=45	Patienten mit BNP (>100 pg/ml) n=48	Patienten mit Troponin (>0,1 µg/l) n=6
Dilatierter linker Ventrikel	4 von 45 → 8,8%	3 von 48 → 6,2%	0 von 6 → 0%
Linksventrikuläre systolische Dysfunktion	13 von 45 → 28,8%	9 von 48 → 18,7%	1 von 6 → 16,6%
Linksventrikuläre diastolische Dysfunktion	2 von 45 → 4,4%	3 von 48 → 6,2%	0 von 6 → 0%
Dilatative Kardiomyopathie	3 von 45 → 6,6%	3 von 48 → 6,2%	0 von 6 → 0%
Perikarderguss	16 von 45 → 35,5%	19 von 48 → 39,5%	3 von 6 → 50%
Pulmonaler Hochdruck	6 von 45 → 13,3%	11 von 48 → 22,9%	2 von 6 → 33,3%

Tabelle 22: Patienten mit kardiovaskulärer Diagnose und gleichzeitiger Erhöhung genannter Enzyme

Es konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen den definierten kardialen Diagnosen und einer Erhöhung der Enzyme festgestellt werden. Jedoch wiesen Patienten mit einem Perikarderguss im Vergleich zu den anderen Patientengruppen wahrnehmbar mehr erhöhte Enzyme auf.

3.10 Einfluss der demografischen Angaben auf die kardiovaskuläre Diagnosen

Die Kriterien für die Diagnose eines dilatierten linken Ventrikels erfüllten neun Patienten, fünf von ihnen waren Männer. Die linksventrikuläre systolische Dysfunktion zeigte eine andere Geschlechteraufteilung. 80,6% der Patienten mit diesem Befund waren weiblich. Bei der linksventrikulären diastolischen Dysfunktion waren vier der fünf Patienten Frauen. Der Befund einer dilatierten Kardiomyopathie

wurde bei einer knappen Mehrheit (57,1%) den weiblichen Studienteilnehmern zugeordnet. 66,7% der Patienten mit einem Perikarderguss waren Frauen, genauso wie 80% der Kohorte mit einem pulmonalem Hochdruck. Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass sich die Mehrheit der kardiovaskulären Diagnosen somit auf die weiblichen Teilnehmer verteilte.

	dilatierter linker Ventrikel (n=9)	linksventrikuläre systolische Dysfunktion(n=36)	linksventrikulärer diastolische Dysfunktion (n=5)
männlich	5 (55,6%)	7 (19,4%)	1 (20,0%)
weiblich	4 (44,4%)	29 (80,6%)	4 (80,0%)

Tabelle 23: Geschlechteraufteilung innerhalb der verschiedenen Kohorten mit kardialen Dysfunktionen 1

	dilatative Kardiomyopathie (n=7)	Perikarderguss (n=42)	pulmonale Hypertonie (n=35)
männlich	3 (42,9%)	14 (33,3%)	7 (20,0%)
weiblich	4 (57,1%)	28 (66,7%)	28 (80,0%)

Tabelle 24: Geschlechteraufteilung innerhalb der verschiedenen Kohorten mit kardialen Dysfunktionen 2

In diesen Tabellen zeigt sich, dass stets die weiblichen Teilnehmerinnen die Mehrheit der verschiedenen Gruppen von kardialen Diagnosen bilden. Nur in der Kohorte dilatierter linker Ventrikel bilden die Männer eine knappe Mehrheit.

Es zeigten sich keine Häufungen kardialer Diagnosen in Bezug auf das Alter der Studienteilnehmer.

Einer der neun Patienten mit einem dilatierten linken Ventrikel war mit einem BMI <18,5 untergewichtig. Die Mehrheit (66,7%) der Kohorte mit einem dilatierten linken Ventrikel war normalgewichtig, jedoch hatten zwei Übergewicht. Andere Verteilungen sah man bei der Diagnose der linksventrikulären systolischen Dysfunktion und dem Body Mass Index. Hier zeigten deutlich mehr Studienteilnehmer (36,1%) ein Untergewicht und eine linksventrikuläre systolische Dysfunktion. Jedoch hatte auch

hier die Mehrheit (50,0%) der betroffenen Studienteilnehmer mit dieser Diagnose einen normalen BMI. Auch der Großteil (80,0%) der Patienten mit linksventrikulärer diastolischer Dysfunktion war normalgewichtig. Die sieben Patienten mit einer dilatierten Kardiomyopathie verteilten sich jedoch etwas unterschiedlicher auf die BMI-Klassen. Einer (14,3%) hatte einen BMI <18,5, vier (57,1%) ein BMI zwischen 18,5 und 24,9 und zwei (22,2%) einen BMI >25. Einen Perikarderguss und Übergewicht hatten nur 7,1% der Kohorte, im Gegensatz zu den 59,6%, welche einen Perikarderguss und Normalgewicht hatten. 33,3% wiesen einen Perikarderguss und Untergewicht auf. Eine ähnliche Streuung zeigte der pulmonale Hochdruck in Bezug auf die Gewichtsklassen. 14 (40,0%) hatten einen BMI <18,5, 18 (51,4%) ein BMI zwischen 18,5 und 24,9 und drei (8,6%) einen BMI >25.

	dilatierter linker Ventrikel (n=9)	linksventrikuläre systolische Dysfunktion(n=36)	linksventrikulärer diastolische Dysfunktion (n=5)
BMI <18,5	1 (11,1%)	13 (36,1%)	0 (0,0%)
BMI 18,5-24,9	6 (66,7%)	18 (50,0%)	4 (80,0%)
BMI >25	2 (22,2%)	5 (13,9%)	1 (20,0%)

Tabelle 25: Gewichtsaufteilung innerhalb der verschiedenen Kohorten mit kardialen Dysfunktionen 1

	dilatative Kardiomyopathie (n=7)	Perikarderguss (n=42)	pulmonale Hypertonie (n=35)
BMI <18,5	1 (14,3%)	14 (33,3%)	14 (40,0%)
BMI 18,5-24,9	4 (57,1%)	25 (59,6%)	18 (51,4%)
BMI >25	2 (28,6%)	3 (7,1%)	3 (8,6%)

Tabelle 26: Gewichtsaufteilung innerhalb der verschiedenen Kohorten mit kardialen Dysfunktionen 2

Hier ist deutlich zu sehen, dass die Mehrheit der Patienten mit einer kardialen Dysfunktion einen durchschnittlichen Body Mass Index besitzt und damit normalgewichtig ist. Es zeigte sich kein Einfluss des Gewichtes auf die besprochenen kardialen Dysfunktionen in dieser Studie.

3.11 Einfluss der Bildung auf die kardiovaskuläre Diagnosen

Zwei der neun Patienten mit einem dilatierten linken Ventrikel waren arbeitslos und drei von ihnen gaben Händler als Beruf an. Von den 36 Teilnehmern, die eine linksventrikuläre systolische Dysfunktion hatten, waren 16 (44,4%) ebenfalls Händler. Die linksventrikuläre diastolische Dysfunktion und die dilatierte Kardiomyopathie zeigten keine Häufung in einem der Arbeitsgebiete. Arbeitslos (30,1%) und Händler (28,6%) waren der Großteil der Patienten mit einem Perikarderguss. Einen pulmonalen Hochdruck zeigte sich auch am häufigsten in der Gruppe der Händler (31,4%). 22,3% der Patienten mit einem pulmonalen Hochdruck waren arbeitslos. Die gleiche Anzahl an Patienten (22,3%) mit pulmonalem Hochdruck gab die Landwirtschaft als ihr Berufsfeld an. Bei dieser Auswertung muss jedoch bedacht werden, dass von der gesamten Studienkohorte die Gruppe der Arbeitslosen (38 Studienteilnehmer) und die der Händler (70 Studienteilnehmer) den größten Anteil an den unterschiedlichen Berufskohorten haben. Somit fand sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen einer der kardialen Diagnosen und einer Berufsgruppe.

	dilatierter linker Ventrikel (n=9)	linksventrikuläre systolische Dysfunktion(n=36)	linksventrikulärer diastolische Dysfunktion (n=5)
Arbeitslos	2 (22,2%)	12 (33,3%)	1 (20,0%)
Händler/in	3 (33,3%)	16 (44,4%)	1 (20,0%)
Landwirt/in	1 (11,1%)	2 (5,6%)	0 (0,0%)
Friseur/in	0 (0,0%)	1 (2,8%)	1 (20,0%)
Lehrer/in	1 (11,1%)	1 (2,8%)	0 (0,0%)
Fahrer/in	1 (11,1%)	1 (2,8%)	0 (0,0%)
Schneider/in	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Andere Berufe	1 (11,1%)	3 (8,3%)	2 (40,0%)

Tabelle 27: Berufe der Patienten innerhalb der verschiedenen Kohorten mit kardialen Dysfunktionen 1

	dilatative Kardiomyopathie (n=7)	Perikarderguss (n=42)	pulmonale Hypertonie (n=35)
Arbeitslos	2 (28,6%)	13 (30,1%)	8 (22,3%)
Händler/in	2 (28,6%)	12 (28,6%)	11 (31,4%)
Landwirt/in	1 (14,3%)	6 (14,3%)	8 (22,3%)
Friseur/in	0 (0,0%)	1 (2,4%)	1 (2,9%)
Lehrer/in	1 (14,3%)	2 (4,8%)	1 (2,9%)
Fahrer/in	0 (0,0%)	1 (2,4%)	1 (2,9%)
Schneider/in	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (2,9%)
Andere Berufe	1 (14,3%)	7 (16,7%)	4 (11,4%)

Tabelle 28: Berufe der Patienten innerhalb der verschiedenen Kohorten mit kardialen Dysfunktionen 2

An diesen Tabellen ist abzulesen, wie sich die Studienteilnehmer, welche eine kardiale Dysfunktion besitzen, auf die unterschiedlichen Berufsgruppen aufteilen. Die meisten der Patienten sind arbeitslos oder geben Händler als ihre Tätigkeit an. Es konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen einer der kardialen Diagnosen und einer Berufsgruppe gefunden werden.

Die Mehrheit der Patienten mit einem dilatierten linken Ventrikel (66,7%) hatte die sogenannte „basic education“ abgeschlossen. Studienteilnehmer, die eine linksventrikuläre systolische Dysfunktion aufzeigten, hatten in 36,1% der Fälle ebenfalls die sog. „basic education“. 38,9% hatten jedoch nur eine Grundschulbildung und 22,2% gar keine Schulbildung erhalten. Der Großteil der Patienten mit einer linksventrikulären diastolischen Dysfunktion (60,0%) hatte die erste Sekundarstufe (= basic education) an Bildung erhalten, genauso wie die Patienten mit dilatierten Kardiomyopathie (57,1%). Die sog. „primary education“ (Grundschulbildung) abgeschlossen hatten die meisten Patienten (35,7%) innerhalb der Kohorte mit einem Perikarderguss. Weiterhin hatten 13 (30,1%) der 42 Patienten mit Perikarderguss einen Schulabschluss der ersten Sekundarstufe („basic education“) entsprechend. Die große Mehrheit der Studienteilnehmer mit pulmonalen Hochdruck (62,9%) hatte ebenfalls die sogenannte „basic education“ abgeschlossen. Auch hier zeigte sich keine statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer kardialen Dysfunktion und dem Bildungsgrad der Patienten.

	dilatierter linker Ventrikel (n=9)	linksventrikuläre systolische Dysfunktion(n=36)	linksventrikulärer diastolische Dysfunktion (n=5)
none	1 (11,1%)	8 (22,2%)	1 (20,0%)
primary education	1 (11,1%)	14 (38,9%)	0 (0,0%)
basic education	6 (66,7%)	13 (36,1%)	3 (60,0%)
sec. education	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (20,0%)
tert. education	1 (11,1%)	1 (2,8%)	0 (0,0%)

Tabelle 29: Bildung innerhalb der verschiedenen Kohorten mit kardialen Dysfunktionen 1

	dilatative Kardiomyopathie (n=7)	Perikarderguss (n=42)	pulmonale Hypertonie (n=35)
none	1 (14,3%)	8 (19,1%)	5 (14,3)
primary education	1 (14,3%)	15 (35,7%)	7 (20,0%)
basic education	4 (57,1%)	13 (30,1%)	22 (62,9%)
sec. education	0 (0,0%)	3 (7,1%)	1 (2,9%)
tert. education	1 (14,3%)	3 (7,1%)	0 (0,0%)

Tabelle 30: Bildung innerhalb der verschiedenen Kohorten mit kardialen Dysfunktionen 2

In diesen Abbildungen wird deutlich, dass die Mehrheit der Studienteilnehmer mit einer der aufgeführten kardialen Dysfunktion eine sogenannten „Basis“-Schulbildung genossen hat. Jedoch ist auch zu sehen, dass einige Patienten nur die „primary education“ und sogar keine schulische Bildung erhielten. Nur sechs Patienten von allen Teilnehmern mit einer kardialen Dysfunktion hatten eine Universitätsausbildung (tertiary education).

3.12 *Innocor*®

Aufgrund von fehlerhafter Anwendung konnten nur 39 der 175 angefertigten *Innocor*® Messungen ausgewertet werden. Die Umstände, welche zu diesem Ergebnis führten, werden in der Diskussion (4.9) näher erläutert.

Das durchschnittliche Herzzeitvolumen ist zwischen 5 - 9 l/min bei einem Erwachsenen in Ruhe (103). Aus der Kohorte von 39 Patienten hatten eine Mehrheit von 53,8% eine HZV zwischen 5 und 9 l/min. Bei 41,0% der Patienten pumpte jedoch

nur ein Volumen zwischen 3 und 4,9 l/min durch das Herz. Bei 5,1% der Studienteilnehmer betrug das Herzminutenvolumen sogar weniger als 3 l/min, was eine deutliche Einschränkung des HZV bedeutet. Der Herzindex (HI= HMV / KÖ) sollte zwischen 2,5 und 4 l/min/m² liegen (104), was in unserer Kohorte bei der Mehrheit (82,05%) der Fall war. Vier (10,2%) Patienten hatten einen HI unter 2,5 l/min/m² und drei (7,6%) einen Index über 4 l/min/m².

Es zeigte sich, dass die drei Patienten mit einem erhöhten Herzindex alle Frauen waren, die ebenfalls eine Anämie hatten. Es bestand jedoch keine statistische Signifikanz ($p \geq 0,05$).

Weiterhin wurde mithilfe des Innocor® Gerätes das Schlagvolumen (SV Normwerte: 70-100ml) berechnet. In der Auswertung der Ergebnisse zeigte sich, dass eine deutliche Mehrheit (84,6%) der untersuchten Personen ein Schlagvolumen unter 70 ml hatten, 17 von ihnen sogar unter 50 ml. Die Sauerstoffsättigung unter Raumluft war bei allen Patienten über 90% und bei 84,6% der Patienten über 95%.

Der totale periphere Widerstand (TPR) ist der Strömungswiderstand im Körperkreislauf, der sich aus der Summe der einzelnen Gefäßwiderstände ergibt. Den TPR lag von 36 Patienten vor und zeigte eine Spannbreite von 11,4 mmHg*min/l bis 27,3 mmHg*min/l.

4. Diskussion

4.1 Kardiovaskuläre Dysfunktionen

In dieser Studie konnten echokardiografisch verschiedene kardiovaskuläre Dysfunktionen bei den HIV-positiven Patienten nachgewiesen werden. Diese Ergebnisse sind im Einklang mit vielen anderen in Afrika durchgeführten klinischen Studien (106) (107) (108). Die meisten dieser echokardiographischen Auffälligkeiten waren jedoch klinisch nicht feststellbar. Aus diesem Grund und weil das klinische Bild der HIV-Infektion in Afrika immer noch dominiert ist von opportunistischen Infektionen, haben kardiovaskuläre Erkrankungen bisher noch nicht die nötige Aufmerksamkeit im klinischen Umfeld erhalten. Mit vermehrtem Zugang zu ART kann von einer Abnahme akuter Infektionen ausgegangen werden, jedoch wird insgesamt eine höhere Rate kardialer Manifestationen bei HIV-positiven Patienten erwartet (43). Diese These beruht auf verlängerter Exposition des HI-Virus sowie von Koinfektionen am Myokard und an Nebenwirkungen der virusstatischen Therapie. Daher empfehlen sich ein erhöhtes Bewusstsein für die Problematik bei den behandelnden Ärzten und regelmäßige echokardiographische Untersuchungen von HIV-positiven Patienten zur frühzeitigen Erkennung kardialer Probleme. Das Ziel sollte eine rechtzeitige, adäquate Behandlung zur Reduktion der Morbidität und Mortalität sein.

4.2 Perikarderguss

Die häufigste kardiale Dysfunktion in unserer Kohorte war der Perikarderguss mit 24,0%. Dieses Ergebnis ist einvernehmlich mit anderen Studienergebnissen (109). Pendergast gab in seinem Artikel „HIV and cardiovascular medicine“ (110) eine Prävalenz von perikardialen Erkrankungen bei HIV-positiven Patienten zwischen 10-59% an. In einer großen Studie in San Francisco wurden 1995 über 600 Echokardiogramme an 231 HIV-positiven Patienten über einen Zeitraum von fünf Jahren durchgeführt (48). Diese Untersuchungen bestätigten eine erhöhte Inzidenz von Perikardergüssen in Patienten mit AIDS und zeigten eine Assoziation zwischen Auftreten von Perikardergüssen und einer verkürzten Lebenszeit der Patienten. Von 2006 bis 2008 wurden im Rahmen der sogenannten „Heart of Soweto Study“ im Chris Hani Baragwanath Hospital in Soweto, Südafrika von 5328 de novo Patienten mit kardiovaskulären Krankheiten umfangreiche Daten aufgenommen (111). Die

„Heart of Soweto Study“ ist eine der größten und aufwendigsten Studien von neu diagnostizierten kardiovaskulären Fällen in Afrika südlich der Sahara und hat damit großes Potential, eine realistische Situation der kardiovaskulären Dysfunktion in HIV-positiven Patienten aufzuzeigen. Von den 5328 Patienten wurden 518 (9,7%) als HIV-positiv identifiziert. Von diesen hatten 65 (13,0%) einen Perikarderguss/Perikarditis.

Im Rahmen dieser Studie war es nicht möglich, die genaue Ätiologie der Perikardergüsse zu untersuchen. Die Mehrheit der Ergüsse war klein und eine Perikardiozentrese war unter gegebenen Umständen weder möglich noch sinnvoll. Die genaue Ursache der Ergüsse ist meist nur schwer feststellbar (48) (49), jedoch werden verschiedene Faktoren als Ursache diskutiert. Mycobacterium tuberculosis wurde in 86-100% als Grund für perikardiale Erkrankungen in HIV-infizierten Patienten gefunden (112) (113). In dem Artikel „A modern approach to tuberculous pericarditis“ (114) wurde in ca. 70% der Fälle großer Perikardergüsse Tuberkulose verantwortlich gemacht. In Industrieländern ist das Bakterium nur für 4% der Perikardergüsse ursächlich (114). Andere Ursachen beinhalten unter anderem bakterielle (Staphylokokken, Streptokokken, Proteus), virale (HIV, HSV, CMV) und andere (Cryptococcus, Toxoplasma) Infektionen sowie Kaposi Sarkome und Lymphome (43).

In der Auswertung unserer Daten zeigte sich, dass die meisten der Patienten (26,0%) mit einem Perikardergusses CD4-Werte zwischen 200-499 / μ l hatten und damit eine beginnende Immunsuppression.

In der sogenannten IMPI Studie (115) wurde die Koinfektion von HIV und tuberkulöser Perikarditis erforscht. Die Diagnose einer tuberkulösen Perikarditis wurde definiert als ein Patient mit klinischen Symptomen perikardialer Erkrankungen, welche durch Tuberkulose verursacht wurden. Unter die perikardialen Erkrankungen fielen unter anderem Perikardergüsse, akute Perikarditis und Perikarditis constrictiva. Von 185 rekrutierten Patienten zeigten 40,0% klinische Zeichen einer HIV-Infektion. In der Studie wurde der HIV-Status indessen nicht immer durch serologische Untersuchungen, sondern auch auf klinischen Einschätzungen ohne spezifische Kriterien, des behandelten Arztes definiert. Jedoch ist anzunehmen, dass diese Einschätzungen auf klinischen Symptomen einer Immunsuppression beruhten. Somit sind die Ergebnisse der IMPI und unserer Studie im Einklang. In einer anderen

Studie wurden Perikardergüsse ebenfalls mit erniedrigten CD4 Zellzahlen assoziiert (108).

4.3 Linksventrikuläre systolische Dysfunktion

Eine linksventrikuläre systolische Dysfunktion mit einer verminderten Auswurffraktion (EF \leq 50%), und damit reduzierter Muskelkontraktilität zeigten 20,6% (36) der Studienteilnehmer. Dies ist eine häufig dokumentierte Diagnose in HIV-infizierten Patienten (116) (117) (107). In genannten Quellen wird die Dysfunktion häufiger mit einer Progression der HIV-Infektion beschrieben. In unseren Ergebnissen konnte dies nicht bestätigt werden. 29,4% der Patienten mit CD4 $>$ 500 / μ l besaßen eine linksventrikuläre diastolische Dysfunktion, im Gegensatz zu 21,9% der Studienteilnehmer mit CD4-Werte $<$ 200 / μ l. Somit haben mehr Patienten mit einem guten Immunstatus eine linksventrikuläre diastolische Dysfunktion, als Patienten mit einer Immunsuppression.

4.4 Dilatative Kardiomyopathie

Nur 7 (4,0%) der 175 untersuchten Patienten in dieser Studie hatte eine dilatative Kardiomyopathie. In vielen anderen Studien wurde die Anzahl der HIV-infizierten Teilnehmer mit einer dilatativen Kardiomyopathie höher beschrieben (107) (106) (118) (108). Diese zum Teil sehr unterschiedlichen Prävalenzangaben sind vermutlich auf verschiedene Studiendesigns und eine fehlende, einheitliche Definition der Diagnose dilatative Kardiomyopathie zurückzuführen. In der Soweto Studie waren HIV-verwandte Kardiomyopathien mit 38% die häufigste HIV-assoziierte kardiale Diagnose (111). Patienten mit Kardiomyopathien hatten eine signifikant höhere Viruslast und niedrigere CD4-Werte. Diese Feststellung wurde ebenfalls in Studien in Rwanda (118), in Nigeria (108) und in Kamerun (107) gemacht. Dies steht nicht im Einklang mit unseren Ergebnissen, denn von unseren Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie hatten 5,8% CD4 $>$ 500 / μ l und nur 3,6% CD4-Werte unter 200 / μ l.

Weiterhin wurde eine verminderte Prävalenz HIV-assoziierte dilatativer Kardiomyopathien in Verbindung mit der Verfügbarkeit der antiretroviralen Therapie gemacht. In einer Studie mit perinatal HIV-infizierten Kindern unter HAART konnte eine ~50% Inzidenzreduktion von Kardiomyopathien gegenüber der Kontrollgruppe ohne HAART festgestellt werden (119). In entwickelten Ländern bezifferte Barbaro

die Reduktion von HIV-assoziierten Kardiomyopathien unter HAART auf ca. 30% und führt sie auf einen Rückgang opportunistischer Infektionen und Myokarditiden zurück (120). Weiterhin beschreibt er in dieser Publikation jedoch einen 32%igen Zuwachs an HIV-assoziierten Kardiomyopathien in Entwicklungsländern, wo die Verfügbarkeit von HAART limitiert ist. Die Annahme von einer schlechteren Prognose der HIV-infizierten Patienten mit dilatierter Kardiomyopathie gegenüber nicht-infizierten Patienten im vergleichbaren Krankheitsstadium wurde auch schon in älteren Veröffentlichungen bestätigt (121) (62). In unserer Studie hatten die Teilnehmer noch keine Therapie (HAART) erhalten. Es wäre somit ein mögliches Ziel nachfolgender Studien zu beobachten, ob sich die Symptome der dilatativen Kardiomyopathie unter Therapie bei unseren Patienten ändern oder sogar verbessern würden.

Eine Vielfalt an auslösenden Faktoren wird für die HIV-assoziierten Kardiomyopathien diskutiert. Sie beinhalten myokardiale Infektionen mit HIV selbst, opportunistische Infektionen, virale Infektionen, autoimmune Antworten auf virale Infektionen, Kardiotoxizität oder mitochondriale Beschädigungen durch Medikamente und Fehlernährung (110) (122) (123) (43). In unserer Auswertung ergab sich keine signifikante Häufung von dilatativer Kardiomyopathie und Untergewicht (BMI <18,5). Dies könnte an der im Vergleich zu anderen afrikanischen Ländern besseren Ernährungssituation in Ghana liegen (124). Die Studie wurde in einem Universitätskrankenhaus ausgeführt, in dem die Patienten regelmäßig untersucht und behandelt wurden, sodass opportunistische Infektionen nach Möglichkeit frühzeitig therapiert wurden. Weiterhin war das Vorliegen einer aktiven opportunistischen Infektion oder anderer akuter systemischer Infektionen oder Malignitäten ein Ausschlusskriterium zur Studienteilnahme. Somit kommen Mangelernährung und opportunistische Infektionen als auslösende Faktoren für dilatative Kardiomyopathie in unserer Studie nicht in Betracht. Für die Zukunft stellt sich damit die Frage, wie und in welchen Zusammenhang HIV-assoziierten Kardiomyopathien in einem kommunalen Krankenhaus mit anderen sozio-ökonomischen Umständen der Patienten auftreten.

4.5 Dilatative Kardiomyopathie und Brain Natriuretic Peptide

In Essen fand eine Untersuchung der Wertigkeit des Biomarkers Brain Natriuretic Peptide (BNP) hinsichtlich kardialer Erkrankungen bei HIV-infizierten Patienten statt (125). Es zeigte sich, dass ein signifikanter Zusammenhang zwischen erhöhten BNP-

Konzentrationen und Patienten mit bekannter Herzinsuffizienz, Kardiomyopathie, koronarer Herzerkrankungen und primären Herzklappenerkrankungen bestand. Ein solcher signifikanter Zusammenhang wurde in unseren Untersuchungen nicht gefunden. In unserer Kohorte hatten 48 Teilnehmer erhöhte BNP-Werte (>100 pg/ml) und nur drei von diesen hatten eine dilatative Kardiomyopathie. Bei geringer Fallzahl handelt es sich hierbei jedoch nicht um repräsentative Werte. Es empfiehlt sich trotzdem BNP als Biomarker zur Diagnostik kardialer Beteiligung im Rahmen eines Screenings zu verwenden (125). Im Gegensatz zu Troponin, welches nur im akuten Ereignis den Verlust von Myokardgewebe nachweist (126), lässt BNP eine Aussage über die Art und Schwere einer kardialen Erkrankung zu (127).

4.6 Pulmonal arterieller Hochdruck

20,0% der untersuchten Studienteilnehmer wiesen einen pulmonalen Hochdruck auf. Dieses Ergebnis ist etwas höher als in der Soweto Studie, in der 8,1% einen HIV-verwandten PAH aufwiesen (111). Der Review Artikel aus der „Chest“ (88) bestätigte eine HIV-Infektion als einen unabhängigen Risikofaktor für die Entwicklung eines pulmonalen Hochdruckes. In der WHO Klassifikation der pulmonalen Hypertonie (Venedig 2003) gibt es die Kategorie der „pulmonalarteriellen Hypertonie, assoziiert mit Erkrankungen oder Medikamenten“, wo unter anderem eine HIV-Infektion aufgeführt ist. Die Pathogenese in dieser Population ist noch nicht vollständig verstanden. Etablierte Risikofaktoren für HIV-assoziierte PAH sind anomale zelluläre Antworten (z.B. Apoptose, Proliferation, Angiogenese), Veränderungen im kardiopulmonalen Gefäßsystem (z.B. Entzündung, oxidativer Stress, subzellulärer Transport) und virale Proteine. Weiterhin werden die Folgen der HAART auf das Gefäßsystem (Dyslipidämie) und andere Komorbiditäten wie Diabetes und Hypertonus untersucht (128).

Das Vorliegen einer PAH ist ebenfalls ein unabhängiger Risikofaktor für Mortalität bei Patienten mit einer HIV-Infektion und in vielen Fällen steht Exitus ursächlich im Zusammenhang mit dem Vorliegen einer pulmonalen Hypertonie (129) (130).

Der Literatur entsprechend fanden auch wir keinen Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer PAH und dem Immunstatus eines Patienten (129) (131). 29,4% unserer Patienten mit einem PAH hatten $CD4 > 500$ / μ l und somit keine Beeinträchtigung des Immunsystems.

4.7 Anamnese und klinisches Bild

Die Teilnehmer unserer Studie äußerten verschiedene Beschwerden und zeigten unterschiedliche klinische Symptome. 30,9% gaben Atemnot in Ruhe, 52,6% Atemnot unter Anstrengung und 34,9% Müdigkeit an. In der ärztlichen Untersuchung wiesen jedoch nur 3,4% eine Dyspnoe, 3,4% Ödeme und 4,0% Blässe auf. Diese könnten Hinweise auf eine kardiale Dysfunktion sein, treten jedoch auch bei Infektionen, pulmonalen Leiden und anderen Erkrankungen auf. In Publikationen wurde ebenfalls beschrieben, dass die meisten HIV-positiven Patienten frei von spezifischen kardiovaskulären Zeichen und Symptomen sind (106) (107) (118).

Es wird hier eine deutliche Diskrepanz innerhalb der Häufigkeiten der anamnestische erhobenen Daten und der Daten aus der ärztlichen Untersuchung deutlich. Es wäre wünschenswert gewesen, objektivierbare Daten in einer klinischen Untersuchung erheben zu können. Man könnte zum Beispiel das Vorhandensein einer Aszites oder eines Pleuraergusses mittels Sonografie feststellen oder die Lungenfunktion mittels Spirometrie untersuchen. Diese Möglichkeiten waren am KATH jedoch nicht gegeben.

Es konnte keine statistische Signifikanz zwischen dem Auftreten der kardiovaskulären Dysfunktionen und der Anamnese als auch zwischen dem Auftreten der kardiovaskulären Dysfunktionen und der ärztlichen Untersuchung festgestellt werden. Trotzdem ist eine gründliche Anamnese und Untersuchung der Patienten, mit dem besonderen Augenmerk auf kardiovaskuläre Dysfunktionen, für eine weitere zielgerichtete Diagnostik empfehlenswert. Aufgrund der kleinen Fallzahlen in unseren kardiovaskulären Patientenkohorten empfiehlt es sich, die herausgearbeiteten Symptome und wenn möglich objektivierbare Daten in einem größeren Patientenkollektiv auf eine statistische Signifikanz erneut zu prüfen.

4.8 Kardiovaskuläre Dysfunktionen und sozio-ökonomischer Status

Es wurde keine signifikante Korrelation zwischen Bildung oder Beruf und den kardiovaskulären Dysfunktionen gefunden, was im Gegensatz zu anderen Studien steht (107) (132) (118). Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass Ghana ein höheres Pro-Kopf-Einkommen (3,537 Int.-\$) hat und damit eine höhere Wohlstandsentwicklung als die umliegenden ärmeren Länder Westafrikas. Gerade in

einer großen Stadt wie Kumasi ist die Lebenssituation im Verhältnis zu anderen Regionen besser.

4.9 Innocor®

Mithilfe dieser Studie sollte die Praktikabilität zur nicht-invasiven Messung des Herzzeitvolumens durch das Innocor® Gerät untersucht werden. Die Methode der Inertgasrückatmung wurde bereits in Studien den Goldstandards zur Messung des HZV gegenübergestellt. Zum einen wurde Innocor® mit der Thermodilutionsmethode verglichen. Bei dieser wird eine isotone Flüssigkeit über einen Pulmonalkatheter in den rechten Vorhof gespritzt und ein Temperaturfühler in der Pulmonalisarterie misst den Temperaturabfall. Das HZV lässt sich dann durch die Bestimmung des Ausmaßes des Temperaturabfalls und des Temperaturverlaufes berechnen. Es zeigte sich eine starke positive Korrelation zwischen diesen Methoden (133) (134) (135). Zum anderen wurde in Mannheim die Inertgasrückatmung mit einer kardialen MRT zur Bestimmung des Herzzeitvolumens verglichen (136). Auch hier fand man eine hohe Übereinstimmung zwischen den beiden Methoden.

Das Innocor® bietet sich in der Theorie aus verschiedenen Gründen gerade in Entwicklungsländern als Untersuchungsmethode zur HZV-Bestimmung an. Es ist eine nicht-invasive, günstige und einfach anzuwendende Methode. Die Ausführung der Messung kann von einem geschulten Mitarbeiter durchgeführt werden und benötigt keinen Facharzt. Es ist durch seine Kompaktheit auch außerhalb großer Kliniken einsetzbar. In unserer Anwendung mit dem Gerät mussten jedoch einige Schwierigkeiten festgestellt werden. Die Genauigkeit der Messung war sehr von der Kooperation des Patienten abhängig. Die Studienteilnehmer zeigten von Beginn an ein gewisses Misstrauen gegenüber der Untersuchung. Diese wurde jedoch jedem Patienten ausführlich erklärt und mehrfach vorgeführt. Danach wurden ebenfalls jedesmal mehrere „Demo-Messungen“ mit dem Patienten selbst getätigt, um ihm/ihr Angst und Befürchtungen zu nehmen. Trotz dieser sorgfältigen und sehr zeitintensiven (ca. 30 min pro Patient) Vorbereitung war die Mehrheit der Messungen (77,7%) nicht verwertbar. Dies war ersichtlich an den Kurven des normalisierten Sauerstoffflusses in Prozent über die Zeit, welche uns das Innocor® zu jeder Messung lieferte. Die Durchführung der Messungen nach meiner Rückreise nach Deutschland wurde einem ghanaischen ärztlichen Kollegen übertragen. In der Auswertung der Ergebnisse war eine deutliche Qualitätsabnahme ab diesem

Zeitpunkt erkennbar. Es ist anzunehmen, dass dies durch mangelnde Erklärungen dem Studienteilnehmer gegenüber sowie durch fehlende Sorgfalt und Genauigkeit in der Anwendung des Innocors® zustande kam. Somit ist eine erneute Probe des Gerätes in einer Studie mit dauerhafter gewissenhafter Betreuung der Patienten empfehlenswert.

4.10. Anämie und Herzindex

Es war festzustellen, dass die Patienten mit einem erhöhtem Herzindex (HI= HMV / KÖ) ebenfalls an einer Anämie litten (siehe 3.9). Dies ist dadurch erklärbar, dass bei einer Anämie der Sauerstoffbedarf gesteigert wird, was durch ein erhöhtes Herzminutenvolumen ausgeglichen wird. In einer Studie über die Pathophysiologie von Anämie bei akutem oder chronischem Herzversagen wird berichtet, dass hohe Herzminutenvolumina bei mangelnder kompensatorischer Erythropoese einen erhöhten Sauerstofftransport ausgleichen (137).

4.11 Limitierungen

Es gab gewisse Schwierigkeiten bei der Rekrutierung der Patienten für diese Studie. Die Sprachbarriere war spürbar, die meisten Teilnehmer konnten weder Englisch sprechen (Amtssprache) noch schreiben und lesen, sodass die Mitarbeiter der Studie auf die Übersetzung der ghanaischen leitenden Krankenschwester oder des ghanaischen Studienarztes angewiesen waren. Weiterhin wurde die Aktenführung der Patienten in der „Chest Clinic“ nicht immer mit der größten Sorgfalt ausgeführt. Die dort behandelten Ärzte sollten nach jeder Vorstellung eines Patienten einen speziellen Anamnese- und Untersuchungsbogen ausfüllen, dieser war teilweise unvollständig.

Leider konnten auf Grund der technischen Limitierungen des Ultraschallgerätes keine Doppler-Messungen durchgeführt werden, sodass weder Flussgeschwindigkeiten noch Druckgradienten gemessen wurden.

Weiterhin wäre eine Kontrollgruppe ohne HIV-Infektion wünschenswert gewesen, damit ein Vergleich der Prävalenzen von kardialen Dysfunktionen zwischen den beiden Kohorten hätte vorgenommen werden können.

5. Zusammenfassung

35,3 Millionen Menschen leben weltweit mit HIV, 69% von ihnen im subsaharischen Afrika. Dank der antiretroviralen Therapie sind die Überlebenszeiten der betroffenen Patienten heutzutage verlängert. Jedoch treten immer mehr Späterscheinungen der HIV-Infektion auf. Das Ziel dieser Arbeit war die Prävalenz und das Spektrum von kardiovaskulären Erkrankungen bei HIV-positiven Patienten in Ghana zu determinieren. Es wurden 200 Teilnehmer von Juli bis Dezember 2010 in der HIV-Ambulanz des Komfo Anokye Teaching Hospital, Kumasi, Ghana eingeschlossen.

In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass kardiovaskuläre Erkrankungen bei HIV-infizierten Patienten auch in Kumasi ein ernstzunehmendes gesundheitliches Problem sind. 21,1% der Patienten unserer gesamten Studienkohorte wiesen eine oder mehrere kardiale Dysfunktionen auf. Die häufigsten kardialen Diagnosen waren Perikarderguss (24,0%), linksventrikuläre systolische Dysfunktion (20,6%) und pulmonaler arterieller Hochdruck (20,0%). Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit ähnlichen Studien, die in anderen afrikanischen Ländern durchgeführt wurden. Daher empfehlen sich ein erhöhtes Bewusstsein für die Problematik und die Einrichtung eines Screening-Programmes von HIV-positiven Patienten zur frühzeitigen Erkennung kardialer Probleme. So könnte eine adäquate Behandlung früher erfolgen und möglicherweise eine Reduktion der Morbidität und Mortalität erreicht werden.

Im Gegensatz zu anderen Studien bestand zwischen den sozio-demografischen Angaben der Patienten und deren kardiovaskulären Dysfunktionen kein Zusammenhang. Weiterhin zeigten unsere Patienten kein einheitliches Bild bei Betrachtung der kardialen Dysfunktionen und dem Immunstatus. In der Literatur ist das Auftreten einer kardialen Erkrankung meist mit einem niedrigen Immunstatus assoziiert.

Die Benutzung des Innocors® erwies sich als ein hilfreiches diagnostisches Mittel zur Bestimmung der Herzzeitvolumens. Jedoch ist eine strukturierte und zeitintensive Aufklärung mit Demonstration und Übung der Messung unabdingbar, da die Qualität der Messung sehr stark von der Kooperation des Patienten abhängt.

6. Abkürzungsverzeichnis

AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome
AR	aortic regurgitation
ART	Antiretrovirale Therapie
AV	aortic valve
BNP	brain natriuretic peptide
CD4	cluster of differentiation 4
CD8	cluster of differentiation 8
CDC	Centers for Disease Control
CMV	Cytomegalievirus
CO	cardiac output
CRF	case record form
CVP	central venous pressure
DT	deceleration time
E/A	ratio between early and late ventricular filling velocity
EBV	Epstein Barr Virus
EDV	Enddiastolisches Volumen
ESV	Endsystolisches Volumen
EF	ejection fraction
EKG	Elektrokardiogramm
ELISA	Enzyme Linked Immunosorbent Assay
FI	Fusionsinhibitoren
FS	fractional shortening
HAART	Hochaktive antiretrovirale Therapie
Hb	Hämoglobin
HF	Herzfrequenz
HI	Herzindex
HIV	Human Immundeficiency Virus
HIVE	HIV-assoziierte Enzephalopathie
HMV	Herzminutenvolumen
HSV	Herpes Simplex Virus
HZV	Herzzeitvolumen

INI	Integraseinhibitor
IVC	inferior vena cava
IVRT	isovolumetric relaxation
IVS	intraventricular septum
KATH	Komfo Anokye Teaching Hospital
KÖ	Körperoberfläche
LA	left atrium
LV	left ventricle
LVIDd	left ventricular diameter in diastole
LVIDs	left ventricular diameter in systole
LVPW	left ventricular posterior wall
MAD	mittlerer arterieller Blutdruck,
MPO	Myeloperoxidase
MR	mitral regurgitation
MS	mitral stenosis
MV	mitral valve
N ₂ O	Lachgas
NNRTI	Nicht Nukleosidale Reverse-Transkriptase-Hemmer
NRTI	Nukleosidale Reverse-Transkriptase-Hemmer
Pa	Pascale
PAH	pulmonal arterielle Hypertonie
PBF	pulmonary blood flow
PcP	Pneumocystis jireveci Pneumonie
PI	Proteaseinhibitor
P2	Pulmonic valve closure
PR	pulmonary regurgitation
RA	right atrium
RAP	rechtsatrialem Druck
RVSP	right ventricular systolic pressure
SAP	Systolischer Blutdruck
SF ₆	Schwefelhexafluorid
SIV	Simian Immundefizienzvirus
SpO ₂	Sauerstoffsättigung
SV	Schlagvolumen

TPR	totale periphere Widerstand
TR	tricuspid regurgitation
TV	tricuspid valve
UAW	unerwünschte Arzneimittelwirkungen
WHO	World Health Organisation
ZVD	zentraler Venendruck

7. Literaturverzeichnis

1. UNAIDS. <http://www.unaids.org>.
http://www.unaids.org/sites/default/files/documents/20141118_FS_WADreport_en.pdf
(accessed Januar 04, 2015).
2. RKI. www.rki.de, 2013
http://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/H/HIVAIDS/Epidemiologie/Daten_und_Berichte/EckdatenDeutschland.pdf;jsessionid=D1E92052EECC5BDE1A3E70C1AB71A3F3.2_cid298?__blob=publicationFile. (accessed Jan 29, 2014).
3. UNAIDS. <http://www.unaids.org>.
<http://www.unaids.org/en/regionscountries/countries/ghana> (accessed Januar 04, 2015).
4. Summary of the 2013 HIV Sentinel Survey Report. <http://ghanaims.gov.gh>.
http://ghanaims.gov.gh/gac1/aids_info.php (accessed Januar 24, 2015).
5. Ghana Aids Commission. <http://www.unaids.org>.
http://www.unaids.org/sites/default/files/country/documents//GHA_narrative_report_2014.pdf
(accessed Januar 09, 2015).
6. Peeters, M.; Jung, M.; Ayouba, A. The origin and molecular epidemiology of HIV. *Expert Rev Anti Infect Ther.*, Sep;11(9) 2013, 885-896.
7. de Silva, T.; Cotten, M.; Rowland-Jones, S. HIV-2: the forgotten AIDS virus. *Trends Microbiol.*, Dec;16(12) 2008, 588-595.
8. van der Graaf, M.; Diepersloot, R. Transmission of human immunodeficiency virus (HIV/HTLV-III/LAV): a review. *Infection*, Sep-Oct;14(5) 1986, 203-211.
9. Amoran, O.; Ladi-Akinyemi, T. Sexual risk history and condom use among people living with HIV/AIDS in Ogun State, Nigeria. *J Sex Med.*, Apr;9(4) 2012, 997-1004.
- 1 Hamouda, O.; Marcus, U.; Voss, L.; Kollan, C. Verlauf der HIV-Epidemie in Deutschland.
0. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz., Apr;50(4) 2007, 399-411.
- 1 Dehne, K.; Khodakevich, L.; Hamers, F.; Schwartländer, B. The HIV/AIDS epidemic in
1. eastern Europe: recent patterns and trends and their implications for policy-making. *AIDS*, May 7;13(7) 1999, 741-749.
- 1 Hamers, F.; Downs, A. HIV in central and eastern Europe. *Lancet*, Mar 22;361(9362)
2. 2003, 1035-1044.

-
- 1 Smolskaya, T.; Liitsola, K.; Zetterberg, V.; Golovanova, E.; Kevlova, N.; Konovalova, N.;
3. Sevastianova, K.; Brummer-Korvenkontio, H.; Salminen, M. HIV epidemiology in the
Northwestern Federal District of Russia: dominance of HIV type 1 subtype A. *AIDS Res
Hum Retroviruses.*, Nov;22(11) 2006, 1074-1080.
- 1 Libman, H. Pathogenesis, natural history, and classification of HIV infection. *Prim Care*,
4. Mar;19(1) 1992, 1-17.
- 1 Schröder, A.; Shinn, P.; Chen, H.; Berry, C.; Ecker, J.; Bushman, F. HIV-1 integration in
5. the human genome favors active genes and local hotspots. *Cell*, Aug 23;110(4) 2002,
521-529.
- 1 Modrow, S.; Falke, D.; Truyen, U.; Schätzl, H. Viren mit einzelsträngigem RNA-Genom
6. und doppelsträngiger DNA als Zwischenprodukt. In *Molekulare Virologie*, 3rd ed.;
Springer, Ed.; Spektrum Akademischer Verlag: Heidelberg, 2010; pp 409-459.
- 1 Cooper, D.; Gold, J.; Maclean, P.; Donovan, B.; Finlayson, R.; Barnes, T.; Michelmore, H.;
7. Brooke, P.; Penny, R. Acute AIDS retrovirus infection. Definition of a clinical illness
associated with seroconversion. *Lancet*, Mar 9;1(8428) 1985, 537-540.
- 1 Buchanan, J.; Goldwater, P.; Somerfield, S.; Tobias, M. Mononucleosis-like-syndrome
8. associated with acute AIDS retrovirus infectio. *N Z Med J.*, Jun 11;99(803) 1986, 405-407.
- 1 Tindall, B.; Barker, S.; Donovan, B.; Barnes, T.; Roberts, J.; Kronenberg, C.; Gold, J.;
9. Penny, R.; Cooper, D. Characterization of the acute clinical illness associated with human
immunodeficiency virus infection. *Arch Intern Med.*, Apr;148(4) 1988, 945-949.
- 2 Miedzinski, L. Early Clinical Signs and Symptoms of HIV Infection. *Can Fam Physician.*,
0. Jun;38 1992, 1401-1410.
- 2 Gilmore, N.; Beaulieu, R.; Steben, M.; Laverdière, M. AIDS: acquired immunodeficiency
1. syndrome. *Can Med Assoc J.*, Jun 1;128(11) 1983, 1281-1284.
- 2 Landesman, S.; Vieira, J. Acquired immune deficiency syndrome (AIDS). A review. *Arch*
2. *Intern Med.*, Dec;143(12) 1983, 2307-2309.
- 2 Harries, A.; Dye, C. Tuberculosis. *Ann Trop Med Parasitol.*, Jul-Sep;100(5-6) 2006, 415-
3. 431.
- 2 Maher, D.; Harries, A.; Getahun, H. Tuberculosis and HIV interaction in sub-Saharan
4. Africa: impact on patients and programmes; implications for policies. *Trop Med Int Health.*,
Aug;10(8) 2005, 734-742.
- 2 Serraino, D.; Puro, V.; Boumis, E.; Angeletti, C.; Girardi, E.; Petrosillo, N.; Ippolito, G.
5. Epidemiological aspects of major opportunistic infections of the respiratory tract in persons
with AIDS: Europe, 1993-2000. *AIDS*, Sep 26;17(14) 2003, 2109-2116.

-
- 2 Huang, L.; Cattamanchi, A.; Davis, J.; den Boon, S.; Kovacs, J.; Meshnick, S.; Miller, R.;
6. Walzer, P.; Worodria, W.; Masur, H.; Study International HIV-associated Opportunistic
Pneumonias, (.; Study, L. H. HIV-associated Pneumocystis pneumonia. *Proc Am Thorac
Soc.*, Jun;8(3) 2011, 294-300.
- 2 Shytaj, I.; Savarino, A. A cure for AIDS: a matter of timing? *Retrovirology*, Nov 22;10 2013,
7. 145.
- 2 Doherty, M.; Ford, N.; Vitoria, M.; Weiler, G.; Hirschall, G. The 2013 WHO guidelines for
8. antiretroviral therapy: evidence-based recommendations to face new epidemic realities.
Curr Opin HIV AIDS. , Nov;8(6) 2013, 528-534.
- 2 Lana, L.; Junqueira, D.; Perini, E.; Menezes de Pádua, C. Lipodystrophy among patients
9. with HIV infection on antiretroviral therapy: a systematic review protocol. *BMJ Open*, Mar
13;4(3) 2014, e004088.
- 3 de Menezes Barbosa, E.; de Paula, F.; Machado, A.; de Assis Pereira, F.; Barbosa Júnior,
0. F.; Navarro, A. Impact of antiretroviral therapy on bone metabolism markers in HIV-
seropositive patients. *Bone*, Nov;57(1) 2013, 62-67.
- 3 Msango, L.; Downs, J.; Kalluvya, S.; Kidenya, B.; Kabangila, R.; Johnson, W. J.;
1. Fitzgerald, D.; Peck, R. Renal dysfunction among HIV-infected patients starting
antiretroviral therapy. *AIDS*, Jul 17;25(11) 2011, 1421-1425.
- 3 Neto, M.; Zwirtes, R.; Brites, C. A literature review on cardiovascular risk in human
2. immunodeficiency virus-infected patients: implications for clinical management. *Braz J
Infect Dis.* , Nov-Dec;17(6) 2013, 691-700.
- 3 Paula, A.; Falcão, M.; Pacheco, A. Metabolic syndrome in HIV-infected individuals:
3. underlying mechanisms and epidemiological aspects. *AIDS Res Ther.* , Dec 13;10(1)
2013, 32.
- 3 Ng, B.; MacPherson, P.; Haddad, T.; Dwivedi, G. Heart failure in HIV infection: focus on
4. the role of atherosclerosis. *Curr Opin Cardiol.* , Mar;29(2) 2014, 174-179.
- 3 Hou, W.; Fu, J.; Ge, Y.; Du, J.; Hua, S. Incidence and risk of lung cancer in HIV-infected
5. patients. *J Cancer Res Clin Oncol.* , Nov;139(11) 2013, 1781-1794.
- 3 Boissé, L.; Gill, M.; Power, C. HIV infection of the central nervous system: clinical features
6. and neuropathogenesis. *Neurol Clin.*, Aug;26(3) 2008, 799-819.
- 3 Schouten, J.; Cinque, P.; Gisslen, M.; Reiss, P.; Portegies, P. HIV-1 infection and
7. cognitive impairment in the cART era: a review. *AIDS*, Mar 13;25(5) 2011, 561-575.
- 3 Berger, T.; Obuch, M.; Goldschmidt, R. Dermatologic manifestations of HIV infection. *Am
8. Fam Physician.* , Jun;41(6) 1990, 1729-1742.

- 3 Persson, E.; Shiels, M.; Dawsey, S.; Bhatia, K.; Anderson, L.; Engels, E. Increased risk of stomach and esophageal malignancies in people with AIDS. *Gastroenterology*, Oct;143(4) 2012, 943-950.
- 4 Liu, R.; Huang, L.; Li, J.; Zhou, X.; Zhang, H.; Zhang, T.; Lei, Y.; Wang, K.; Xie, N.; Zheng, Y.; Wang, F.; Nice, E.; Rong, L.; Huang, C.; Wei, Y. HIV Infection in gastric epithelial cells. *J Infect Dis.*, Oct 15;208(8) 2013, 1221-1230.
- 4 Achhra, A.; Phanuphak, P.; Amin, J. Long-term immunological outcomes in treated HIV-1 infected individuals in high-income and low-middle income countries. *Curr Opin HIV AIDS.*, Jul;6(4) 2011, 258-265.
- 4 Fink, L.; Reichek, N.; Sutton, M. Cardiac abnormalities in acquired immune deficiency syndrome. *Am J Cardiol.* 1984, 1661-1663.
- 4 Fisher, S.; Lipshultz, S. Cardiovascular abnormalities in HIV infected individuals. In *Braunwald's heart disease: a text book of cardiovascular medicine*, 9th ed.; Elsevier/Saunders: Philadelphia, 2012; p 1618.
- 4 Al-Attar, I.; Orav, E.; Exil, V.; Vlach, S.; Lipshultz, S. Predictors of cardiac morbidity and related mortality in children with acquired immunodeficiency syndrome. *J Am Coll Cardiol.*, Mai 2003, 1593-1605.
- 4 Blanchard, D.; Hagenhoff, C.; Chow, L.; McCann, H.; Dittrich, H. Reversibility of cardiac abnormalities in human immunodeficiency virus (HIV)-infected individuals: a serial echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol.*, May;17(6) 1991, 1270-1276.
- 4 Eisenberg, M.; Gordon, A.; Schiller, N. HIV-associated pericardial effusions. *chest*, 6. Sep;102(3) 1992, 956-958.
- 4 Kwan, T.; Karve, M.; Emerole, O. Cardiac tamponade in patients infected with HIV. A report from an inner-city hospital. *Chest*, Oct;104(4) 1993, 1059-1062.
- 4 Heidenreich, P.; Eisenberg, M.; Kee, L.; Somelofski, C.; Hollander, H.; Schiller, N.; Cheitlin, M. Pericardial effusion in AIDS. Incidence and survival. *Circulation*, Dec 1;92(11) 1995, 3229-3234.
- 4 Silva-Cardoso, J.; Moura, B.; Martins, L.; Mota-Miranda, A.; Rocha-Gonçalves, F.; Lecour, H. Pericardial involvement in human immunodeficiency virus infection. *Chest*, Feb;115(2) 1999, 418-422.
- 5 Neumann, T.; Chanbay, A.; Barkhausen, J.; Bartel, T. Paracardial lipodystrophy versus pericardial effusion in HIV positive patients. *Heart*, May;87(5) 2002, E4.
- 5 Brivet, F.; Livartowski, J.; Herve, P.; Rain, B.; Dormont, J. Pericardial cryptococcal disease in acquired immune deficiency syndrome. *Am J Med*, Juni 82(6) 1987, 1273.

-
- 5 Toma, E.; Poisson, M.; Claessens, M.; Vega, C.; Morisset, R. Herpes simplex type 2
2. pericarditis and bilateral facial palsy in a patient with AIDS. *J Infect Dis*, Sep;160(3) 1989, 553-554.
- 5 Nathan, P.; Arsura, E.; Zappi, M. Pericarditis with tamponade due to cytomegalovirus in
3. the acquired immunodeficiency syndrome. *Chest*, Mar;99(3) 1991, 765-766.
- 5 Ziegler, J.; Bragg, K.; Abrams, D.; Beckstead, J.; Cogan, M.; Volberding, P.; Baer, D.;
4. Wilkinson, L.; Rosenbaum, E.; Grant, K. High-grade non-Hodgkin's lymphoma in patients with AIDS. *Ann N Y Acad Sci.*, Dec 1984, 412-419.
- 5 Stotka, J.; Good, C.; Downer, W.; Kapoor, W. Pericardial effusion and tamponade due to
5. Kaposi's sarcoma in acquired immunodeficiency syndrome. *Chest*, Jun;95(6) 1359-61, 1989.
- 5 Acierno, L. Cardiac complications in acquired immunodeficiency syndrome (AIDS): a
6. review. *J Am Coll Cardiol.*, Apr;13(5) 1989, 1144-1154.
- 5 Barbaro, G.; Di Lorenzo, G.; Grisorio, B.; Barbarini, G. Incidence of dilated
7. cardiomyopathy and detection of HIV in myocardial cells of HIV-positive patients. *N Engl J Med.*, Oct 15;339(16) 1998a, 1093-1099.
- 5 Barbaro, G.; Di Lorenzo, G.; Grisorio, B.; Barbarini, G. Cardiac Involvement in the
8. Acquired Immunodeficiency Syndrome a multicenter clinical pathological study. *AIDS Res Hum Retroviruses*, Aug 10;14(12) 1998b, 1071-1077.
- 5 Currie, P.; Boon, N. Cardiac involvement in human immunodeficiency virus infection. *Q J
9. Med.*, Dec;86(12) 1993, 751-753.
- 6 Hastillo, A.; Willis, H.; Hess, M. The heart as a target organ of immune injury. *Curr Probl
0. Cardiol.*, Jun;16(6) 1991, 377-442.
- 6 Jacob, A.; Sutherland, G.; Bird, A.; Brettle, R.; Ludlam, C.; McMillan, A.; Boon, N.
1. Myocardial dysfunction in patients infected with HIV: prevalence and risk factors. *Br Heart J.*, Dec;68(6) 1992, 549-553.
- 6 Currie, P.; Jacob, A.; Foreman, A.; Elton, R.; Brettle, R.; Boon, N. Heart muscle disease
2. related to HIV infection: prognostic implications. *BMJ*, Dec 17;309 1994, 1605-1607.
- 6 Felker, G.; Thompson, R.; Hare, J.; Hruban, R.; Clemetson, D.; Howard, D.; Baughman,
3. K.; Kasper, E. Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. *N Engl J Med.*, Apr 13;342(15) 2000, 1077-1084.
- 6 Grody, W.; Cheng, L.; Lewis, W. Infection of the heart by the human immunodeficiency
4. virus. *Am J Cardiol.*, Jul 15;66(2) 1990, 203-206.

- 6 Lipshultz, S.; Fox, C.; Perez-Atayde, A.; Sanders, S.; Colan, S.; McIntosh, K.; Winter, H.
5. Identification of human immunodeficiency virus-1 RNA and DNA in the heart of a child with cardiovascular abnormalities and congenital acquired immune deficiency syndrome. *Am J Cardiol.*, Jul 15;66(2) 1990, 246-250.
- 6 Wu, T.; Pizzorno, M.; Hayward, G.; Willoughby, S.; Neumann, D.; Rose, N.; Ansari, A.;
6. Beschorner, W.; Baughman, K.; Herskowitz, A. In situ detection of human cytomegalovirus immediate-early gene transcripts within cardiac myocytes of patients with HIV-associated cardiomyopathy. *AIDS*, Aug;6(8) 1992, 777-785.
- 6 Finkel, T.; Banda, N. Indirect mechanisms of HIV pathogenesis: how does HIV kill T cells?
7. *Curr Opin Immunol.*, Aug;6(4) 1994, 605-615.
- 6 Herskowitz, A.; Willoughby, S.; Vlahov, D.; Baughman, K.; Ansari, A. Dilated heart muscle
8. disease associated with HIV infection. *Eur Heart J*, Dec;16 Suppl O 1995, 50-55.
- 6 Sturm, A.; Noppeney, R.; Reimer, J.; Ross, B.; Baumgart, D.; Sundermann, T.; Sadony,
9. V.; Gerken, G. AIDS and non-Hodgkin's lymphoma: initial cardiac manifestations of highly malignant B-cell lymphoma 18 years after HIV infection. *Dtsch Med Wochenschr.*, Mar 30;126(13) 2001, 364-366.
- 7 Deyton, L.; Walker, R.; Kovacs, J.; Herpin, B.; Parker, M.; Masur, H.; Fauci, A.; Lane, H.
0. Reversible cardiac dysfunction associated with interferon alfa therapy in AIDS patients with Kaposi's sarcoma. *N Engl J Med.*, Nov 2;321(18) 1989, 1246-1249.
- 7 Ho, D.; Pomerantz, R.; Kaplan, J. Pathogenesis of infection with human immunodeficiency
1. virus. *N Engl J Med.*, Jul 30;317(5) 1987, 278-286.
- 7 Herskowitz, A.; Willoughby, S.; Baughman, K.; Schulman, S.; Bartlett, J. Cardiomyopathy
2. associated with antiretroviral therapy in patients with HIV infection: a report of six cases. *Ann Intern Med.*, Feb 15;116(4) 1992, 311-313.
- 7 Henochowicz, S.; Mustafa, M.; Lawrinson, W.; Pistole, M.; Lindsay, J. J. Cardiac
3. aspergillosis in acquired immune deficiency syndrome. *Am J Cardiol.*, Apr 15;55(9) 1985, 1239-1240.
- 7 Nahass, R.; Weinstein, M.; Bartels, J.; Gocke, D. Infective endocarditis in intravenous drug
4. users: a comparison of human immunodeficiency virus type 1-negative and -positive patients. *J Infect Dis.*, 1990 Oct;162(4) 1990, 967-970.
- 7 Kaul, S.; Fishbein, M.; Siegel, R. Cardiac manifestations of acquired immune deficiency
5. syndrome: a 1991 update. *Am Heart J.*, Aug;122(2) 1991, 535-544.
- 7 Lopez, J.; Ross, R.; Fishbein, M.; Siegel, R. Nonbacterial thrombotic endocarditis: a
6. review. *Am Heart J.*, 1987 Mar;113(3) 1987, 773-784.
- 7 Currie, P.; Sutherland, G.; Jacob, A.; Bell, J.; Brettle, R.; Boon, N. A review of endocarditis
7. in acquired immunodeficiency syndrome and human immunodeficiency virus infection. *Eur Heart J.*, Apr;16 Suppl B 1995, 15-18.

- 7 Kestelyn, P.; Lepage, P.; Van de Perre, P. Perivasculitis of the retinal vessels as an
8. important sign in children with AIDS-related complex. *Am J Ophthalmol.*, Oct 15;100(4)
1985, 614-615.
- 7 Paton, P.; Tabib, A.; Loire, R.; Tete, R. Coronary artery lesions and human
9. immunodeficiency virus infection. *Res Virol.*, May-Jun;144(3) 1993, 225-231.
- 8 Périard, D.; Telenti, A.; Sudre, P.; Cheseaux, J.; Halfon, P.; Reymond, M.; Marcovina, S.;
0. Glauser, M.; Nicod, P.; Darioli, R.; Mooser, V. Atherogenic dyslipidemia in HIV-infected
individuals treated with protease inhibitors. The Swiss HIV Cohort Study. *Circulation.*, Aug
17;100(7) 1999, 700-705.
- 8 Koppel, K.; Bratt, G.; Eriksson, M.; Sandström, E. Serum lipid levels associated with
1. increased risk for cardiovascular disease is associated with highly active antiretroviral
therapy (HAART) in HIV-1 infection. *Int J STD AIDS.*, Jul;11(7) 2000, 451-455.
- 8 Lewis, W. Atherosclerosis in AIDS: potential pathogenetic roles of antiretroviral therapy
2. and HIV. *J Mol Cell Cardiol.*, Dec;32(12) 2000, 2115-2129.
- 8 Penzak, S.; Chuck, S. Hyperlipidemia associated with HIV protease inhibitor use:
3. pathophysiology, prevalence, risk factors and treatment. *Scand J Infect Dis.*, 32(2) 2000,
111-123.
- 8 Duong, M.; Buisson, M.; Cottin, Y.; Piroth, L.; Lhuillier, I.; Grappin, M.; Chavanet, P.; Wolff,
4. J.; Portier, H. Coronary heart disease associated with the use of human immunodeficiency
virus (HIV)-1 protease inhibitors: report of four cases and review. *Clin Cardiol.*, Oct;24(10)
2001, 690-694.
- 8 Stein, J.; Klein, M.; Bellehumeur, J.; McBride, P.; Wiebe, D.; Otvos, J.; Sosman, J. Use of
5. human immunodeficiency virus-1 protease inhibitors is associated with atherogenic
lipoprotein changes and endothelial dysfunction. *Circulation.*, Jul 17;104(3) 2001, 257-262.
- 8 Mehta, N.; Khan, I. HIV-associated coronary artery disease. *Angiology.*, May-Jun;54(3)
6. 2003, 269-275.
- 8 Mette, S.; Palevsky, H.; Pietra, G.; Williams, T.; Bruder, E.; Prestipino, A.; Patrick, A.;
7. Wirth, J. Primary pulmonary hypertension in association with human immunodeficiency
virus infection. A possible viral etiology for some forms of hypertensive pulmonary
arteriopathy. *Am Rev Respir Dis.*, May;145(5) 1992, 1196-1200.
- 8 Mehta, N.; Khan, I.; Mehta, R.; Sepkowitz, D. HIV-Related pulmonary hypertension:
8. analytic review of 131 cases. *Chest*, Oct;118(4) 2000, 1133-1141.
- 8 Zanni, M.; Schouten, J.; Grinspoon, S.; Reiss, P. Risk of coronary heart disease in
9. patients with HIV infection. *Nat Rev Cardiol.*, Dec;11(12) 2014, 728-741.
- 9 Acierno, L. Cardiac complications in acquired immunodeficiency syndrome (AIDS): a
0. review. *J Am Coll Cardiol.*, April 1989, 1144-1154.

-
- 9 Baroldi, G.; Corallo, S.; Moroni, M.; Repossini, A.; Mutinelli, M.; Lazzarin, A.; Antonacci, C.; Cristina, S.; Negri, C. Focal lymphocytic myocarditis in acquired immunodeficiency syndrome (AIDS): a correlative morphologic and clinical study in 26 consecutive fatal cases. *J Am Coll Cardiol.*, Aug;12(2) 1988, 463-469.
- 9 Chen, Y.; Brennessel, D.; Walters, J.; Johnson, M.; Rosner, F.; Raza, M. Human immunodeficiency virus-associated pericardial effusion: report of 40 cases and review of the literature. *Am Heart J.*, Mar;137(3) 1999, 516-521.
- 9 Drazen, J.; Curfman, G. Retraction: Barbaro et Al. Incidence of dilated cardiomyopathy and detection of HIV in myocardial cells of HIV-positive patients. *N Engl J Med* 1998;339:1093-9. *N Engl J Med.*, Jul 11;347(2):140 2002.
- 9 Zuber, J.; Calmy, A.; Evison, J.; Hasse, B.; Schiffer, V.; Wagels, T.; Nuesch, R.; Magenta, L.; Ledergerber, B.; Jenni, R.; Speich, R.; Opravil, M.; Group, S. H. C. S. Pulmonary arterial hypertension related to HIV infection: improved hemodynamics and survival associated with antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis.*, Apr 15;38(8) 2004, 1178-1185.
- 9 Degano, B.; Guillaume, M.; Savale, L.; Montani, D.; Jaïs, X.; Yaici, A.; Le Pavec, J.; Humbert, M.; Simonneau, G.; Sitbon, O. HIV-associated pulmonary arterial hypertension: survival and prognostic factors in the modern therapeutic era. *AIDS*, Jan 2;24(1) 2010, 67-75.
- 9 Opravil, M.; Sereni, D. Natural history of HIV-associated pulmonary arterial hypertension: trends in the HAART era. *AIDS*, Sep;22 Suppl 3 2008, 35-40.
- 9 Meuwese, M.; Stroes, E.; Hazen, S.; van Miert, J.; Kuivenhoven, J.; Schaub, R.; Wareham, N.; Luben, R.; Kastelein, J.; Khaw, K.; Boekholdt, S. Serum myeloperoxidase levels are associated with the future risk of coronary artery disease in apparently healthy individuals: the EPIC-Norfolk Prospective Population Study. *J Am Coll Cardiol.*, Jul 10;50(2) 2007, 159-165.
- 9 Zhang, R.; Brennan, M.; Fu, X.; Aviles, R.; Pearce, G.; Penn, M.; Topol, E.; Sprecher, D.; Hazen, S. Association between myeloperoxidase levels and risk of coronary artery disease. *JAMA*, Nov 7;286(17) 2001, 2136-2142.
- 9 Maisel, A.; Krishnaswamy, P.; Nowak, R.; McCord, J.; Hollander, J.; Duc, P.; Omland, T.; Storrow, A.; Abraham, W.; Wu, A.; Clapton, P.; Steg, P.; Westheim, A.; Knudsen, C.; Perez, A.; Kazanegra, R.; Herrmann, H.; McCullough, P.; Invest, B. N. P. M. S. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med.* , Jul 18;347(3) 2002, 161-167.
- 1 Prahash, A.; Lynch, T. B-type natriuretic peptide: a diagnostic, prognostic, and therapeutic tool in heart failure. *Am J Crit Care.*, Jan;13(1) 2004, 46-53.
- 0.

- 1 ESC, E. S. o. C. www.escardio.org, 2011. <http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-0-guidelines/GuidelinesDocuments/Guidelines-NSTE-ACS-appendix.pdf> (accessed April 10, 1. 2014).
- 1 Innovision, A. Innocor Gebrauchsanweisung. 2008, No. Ausgabe B, Rev.9.
0
2.
- 1 Böhmeke, T.; Schmidt, A. Checkliste Echokardiographie, 4th ed.; Thieme: Stuttgart, 2008.
0
3.
- 1 Leuwer, M.; Trappe, H.; Schürmeyer, T.; Zuzan, O. Checkliste Interdisziplinäre
0 Intensivmedizin, 2nd ed.; Thieme Verlag, 2004.
4.
- 1 Gottdiener, J.; Bednarz, J.; Devereux, R.; Gardin, J.; Klein, A.; Manning, W.; Morehead,
0 A.; Kitzman, D.; Oh, J.; Quinones, M.; Schiller, N.; Stein, J.; Weissman, N.;
5. Echocardiography, A. S. o. American Society of Echocardiography recommendations for
use of echocardiography in clinical trials. *J Am Soc Echocardiogr.*, 2004 Oct;17(10) 2004,
1086-1119.
- 1 Longo-Mbenza, B.; Seghers, K.; Phuati, M.; Bikangi, F.; Mubagwa, K. Heart involvement
0 and HIV infection in African patients: determinants of survival. *Int J Cardiol.*, Mar 13;64(1)
6. 1998, 63-73.
- 1 Nzuobontane, D.; Blackett, K.; Kuaban, C. Cardiac involvement in HIV infected people in
0 Yaounde, Cameroon. *Postgrad Med J.*, Nov 78(925) 2002, 678-81.
7.
- 1 Olusegun-Joseph, D.; Ajuluchukwu, J.; Okany, C.; Mbakwem, A.; Oke, D.; Okubadejo, N.
0 Echocardiographic patterns in treatment-naïve HIV-positive patients in Lagos, south-west
8. Nigeria. *Cardiovasc J Afr.*, Sep;23(8):e1-6. doi 2012, 10.5830/CVJA-10.52012-048.
- 1 Chillo, P.; Bakari, M.; Lwakatare, J. Echocardiographic diagnoses in HIV-infected patients
0 presenting with cardiac symptoms at Muhimbili National Hospital in Dar es Salaam,
9. Tanzania. *Cardiovasc J Afr.*, Mar;23(2) 2012, 90-97.
- 1 Pendergast, B. HIV and cardiovascular medicine. *Heart*, Jul;89(7) 2003, 793-800.
1
0.
- 1 Sliwa, K.; Carrington, M.; Becker, A.; Thienemann, F.; Ntsekhe, M.; Stewart, S.
1 Contribution of the human immunodeficiency virus/acquired immunodeficiency syndrome
1. epidemic to de novo presentations of heart disease in the Heart of Soweto Study cohort.
Eur Heart J. 2012, 866-874.

-
- 1 Taelman, H.; Kagame, A.; Batungwanayo, J.; Nyirabareja, A.; Abdel Aziz, M.; Blanche, P.;
1 Bogaerts, J.; van de Perre, P. Pericardial effusion and HIV infection. *Lancet.*, Apr
2. 14;335(8694) 1990, 924.
- 1 Cegielski, J.; Lwakatare, J.; Dukes, C.; Lema, L.; Lallinger, G.; Kitinya, J.; Reller, L.;
1 Sheriff, F. Tuberculous pericarditis in Tanzanian patients with and without HIV infection.
3. *Tuber Lung Dis.*, Dec;75(6) 1994, 429-434.
- 1 Syed, F.; Mayos, i. B. A modern approach to tuberculous pericarditis. *Prog Cardiovasc*
1 *Dis.*, Nov-Dec;50(3) 218-36, 2007.
4.
- 1 Mayosi, B.; Wiysonge, C.; Ntsekhe, M.; Volmink, J.; Gumedze, F.; Maartens, G.; Aje, A.;
1 Thomas, B.; Thomas, K.; Awotedu, A.; Thembela, B.; Mntla, P.; Maritz, F.; Blackett, K.;
5. Nkouonlack, D.; Burch, V.; Rebe, K.; Parish, A.; Sliwa, K.; Vezi, B.; Alam, N.; Brown, B.;
Gould, T.; Visser, T.; Shey, M.; Magula, N.; Commerford, P. Clinical characteristics and
initial management of patients with tuberculous pericarditis in the HIV era: the
Investigation of the Management of Pericarditis in Africa (IMPI Africa) registry. *BMC Infect*
Dis., Jan 6;6:2 2006, doi: 10.1186/1471-2334-6-2.
- 1 Cardoso, J.; Moura, B.; Martins, L.; Mota-Miranda, A.; Rocha Gonçalves, F.; Lecour, H.
1 Left ventricular dysfunction in human immunodeficiency virus (HIV)-infected patients. *Int J*
6. *Cardiol.*, Jan 5;63(1) 1998, 37-45.
- 1 Werneck, G.; Mesquita, E.; Romêo Filho, L.; Ribeiro, M. Doppler echocardiographic
1 evaluation of HIV-positive patients in different stages of the disease. *Arq Bras Cardiol*,
7. Aug;73(2) 1999, 157-168.
- 1 Twagirimukiza, M.; Nkeramihigo, E.; Seminega, B.; Gasakure, E.; Boccara, F.; Barbaro,
1 G. Prevalence of dilated cardiomyopathy in HIV-infected African patients not receiving
8. HAART: a multicenter, observational, prospective, cohort study in Rwanda. *Curr HIV Res.*,
Jan;5(1) 2007, 129-37.
- 1 Patel, K.; Van Dyke, R.; Mittleman, M.; Colan, S.; Oleske, J.; Seage, G. The impact of
1 HAART on cardiomyopathy among children and adolescents perinatally infected with HIV-
9. 1. *AIDS*, Oct 23;26(16) 2012, 2027-2037.
- 1 Barbaro, G. Heart and HAART: Two sides of the coin for HIV-associated cardiology
2 issues. *World J Cardiol.*, Mar 26;2(3) 2010, 53-57.
0.
- 1 Lipshultz, S. Dilated cardiomyopathy in HIV-infected patients. *N Engl J Med.*, Oct
2 15;339(16) 1998, 1153-1155.
1.
- 1 Sliwa K, D. A. M. B. Epidemiology and etiology of cardiomyopathy in Africa. *Circulation*,
2 Dec 6;112(23) 2005, 3577-3583.
2.

-
- 1 Ntsekhe, M.; Mayosi, B. Cardiac manifestations of HIV infection: an African perspective.
 - 2 Nat Clin Pract Cardiovasc Med. , Feb;6(2) 2009, 120-127.
 - 3.
- 1 IFPRI; Welthungerhilfe; Concern, w. Welthunger-Index; Bonn / Washington, DC / Dublin,
 - 2 2014.
 - 4.
- 1 Neumann, T.; Reinsch, N.; Neuhaus, K.; Brockmeyer, N.; Potthoff, A.; Esser, S.; Hower,
 - 2 M.; Neumann, A.; Mostardt, S.; Gelbrich, G.; Erbel, R. Wertigkeit des Biomarkers BNP bei
 5. HIV-infizierten Patienten. Herz, Dec;34(8): 2009, 634-640.
- 1 Reichlin, T.; Hochholzer, W.; Bassetti, S.; Steuer, S.; Stelzig, C.; Hartwiger, S.; Biedert, S.;
 - 2 Schaub, N.; Buerge, C.; Potocki, M.; Noveanu, M.; Breidthardt, T.; Twerenbold, R.;
 6. Winkler, K.; Bingisser, R.; Mueller, C. Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays. N Engl J Med., Aug 27;361(9) 2009, 858-867.
- 1 Felker, G.; Hasselblad, V.; Hernandez, A.; O'Connor, C. Biomarker-guided therapy in
 - 2 chronic heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. Am Heart J.,
 7. Sep;158(3) 422-30, 2009.
- 1 Cicalini, S.; Almodovar, S.; Grilli, E.; Flores, S. Pulmonary hypertension and human
 - 2 immunodeficiency virus infection: epidemiology, pathogenesis, and clinical approach. Clin
 8. Microbiol Infect., Jan;17(1) 2011, 25-33.
- 1 Petitpretz, P.; Brenot, F.; Azarian, R.; Parent, F.; Rain, B.; Herve, P.; Simonneau, G.
 - 2 Pulmonary hypertension in patients with human immunodeficiency virus infection.
 9. Comparison with primary pulmonary hypertension. Circulation., Jun;89(6) 1994, 2722-2727.
- 1 Nunes, H.; Humbert, M.; Sitbon, O.; Morse, J.; Deng, Z.; Knowles, J.; Le Gall, C.; Parent,
 - 3 F.; Garcia, G.; Hervé, P.; Barst, R.; Simonneau, G. Prognostic factors for survival in
 0. human immunodeficiency virus-associated pulmonary arterial hypertension. Am J Respir Crit Care Med., May 15;167(10) 2003, 1433-1439.
- 1 Petrosillo, N.; Pellicelli, A.; Boumis, E.; Ippolito, G. Clinical manifestation of HIV-related
 - 3 pulmonary hypertension. Ann N Y Acad Sci., Nov;946 2001, 223-235.
 - 1.
- 1 Barbaro, G. Cardiovascular manifestations of HIV infection. Circulation, Sep 10;106(11)
 - 3 2002, 1420-1425.
 - 2.
- 1 Gabrielsen, A.; Videbaek, R.; Schou, M.; Damgaard, M.; Kastrup, J.; Norsk, P. Non-
 - 3 invasive measurement of cardiac output in heart failure patients using a new foreign gas
 3. rebreathing technique. Clin Sci (Lond). , Feb;102(2) 2002, 247-252.

-
- 1 Dong, L.; Wang, J.; Jiang, C. Validation of the use of foreign gas rebreathing method for
3 non-invasive determination of cardiac output in heart disease patients. *J Zhejiang Univ Sci*
4. B., 2005 Dec;6(12) 2005, 1157-1162.
- 1 Agostoni, P.; Cattadori, G.; Apostolo, A.; Contini, M.; Palermo, P.; Marenz, i. G.;
3 Wasserman, K. Noninvasive measurement of cardiac output during exercise by inert gas
5. rebreathing technique: a new tool for heart failure evaluation. *J Am Coll Cardiol.* , Nov
1;46(9) 2005, 1779-1781.
- 1 Saur, J.; Fluechter, S.; Trinkmann, F.; Papavassiliu, T.; Schoenberg, S.; Weissmann, J.;
3 Haghi, D.; Borggreffe, M.; Kaden, J. Noninvasive determination of cardiac output by the
6. inert-gas-rebreathing method--comparison with cardiovascular magnetic resonance
imaging. *Cardiology*, 114(4) 2009, 247-254.
- 1 Anand, I. Pathophysiology of anemia in heart failure. *Heart Fail Clin.*, Jul;6(3) 2010, 279-
3 288.
7.
- 1 Dybul, M.; Fauci, A.; Bartlett, J.; Kaplan, J.; Pau, A.; Panel on Clinical Practices for
3 Treatment of HIV. Guidelines for using antiretroviral agents among HIV-infected adults
8. and adolescents. *Ann Intern Med.*, Sep 3;137(5 Pt 2) 2002, 381-433.
- 1 DAIG; ÖIAG; DGIM; DSTIG; DGI; GfV; DAH. Antiretrovirale Therapie der HIV-Infektion,
3 Leitlinie; 2012. <http://www.awmf.org/leitlinien.html>.
9. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/055-001I_S2k_Antiretrovirale_Therapie_der_HIV-Infektionen_2012-10.pdf (accessed April 05, 2014).
- 1 CDC, C. f. D. C. Kaposi's sarcoma and Pneumocystis pneumonia among homosexual
4 men--New York City and California. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.*, Jul 3;30(25): 1981,
0. 305-308.
- 1 Greene, W. A history of AIDS: looking back to see ahead. *Eur J Immunol.*, Nov;37 Suppl 1
4 2007, S94-102.
1.
- 1 Gallo, R.; Salahuddin, S.; Popovic, M.; Shearer, G.; Kaplan, M.; Haynes, B.; Palker, T.;
4 Redfield, R.; Oleske, J.; Safai, B.; al., e. Frequent detection and isolation of cytopathic
2. retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and at risk for AIDS. *Science*, May
4;224(4648) 1984, 500-503.
- 1 Hahn, B.; Shaw, G.; De Cock, K.; Sharp, P. AIDS as a zoonosis: scientific and public
4 health implications. *Science*, Jan 28;287(5453) 2000, 607-614.
3.

1 Greene, W.; Peterlin, B. Charting HIV's remarkable voyage through the cell: Basic science
4 as a passport to future therapy. *Nat Med.*, Jul;8(7) 2002, 673-680.

4.

1 Cammarosano, C.; Lewis, W. Cardiac lesions in acquired immune deficiency syndrome
4 (AIDS). *J Am Coll Cardiol.*, 1985 Mar;5(3 1985, 703-706.

5.

1 Feijoo, M.; Toro, R.; López Vazquez de la Torre, M.; Lennie, V.; Arce, C.; Moreno, V.;
4 Valencia, E.; Vispo, E.; Almería, C.; Mangas, A.; Carbonero, L. Relationship between
6. endothelin-1 levels and pulmonary arterial hypertension in HIV-infected patients. *AIDS*,
Nov 28;28(18) 2014, 2693-2699.

8. Danksagung

Hiermit danke ich allen Personen, die mir durch Ihre vielfältige Unterstützung zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Burchard und Herrn Dr. Torsten Feldt für die besondere Möglichkeit eines Forschungsaufenthaltes in Ghana und Ihre stets kompetente und freundliche Unterstützung bei der Bearbeitung dieser Dissertation. Weiterhin bedanke ich mich bei Frau Dr. Kirsten Eberhardt für Ihre Hilfestellung.

Den Ärzten, insbesondere Dr. Owusu und Dr. Oppong, und dem gesamten Pflegepersonal der „Chest Clinic“, danke ich für meine freundliche Aufnahme in ihr Team und ihre stetige Mitarbeit und Hilfeleistung bei der Durchführung der Studie. Den Patienten danke ich insbesondere für ihre Teilnahme und stetige Geduld.

Weiterhin danke ich meinen Eltern von Herzen für die kontinuierliche bedingungslose Unterstützung in all meinen Lebensphasen. Vielen Dank auch an Sibille Bulich für das eingehende Korrekturlesen dieser Arbeit. Bei meinen Freunden bedanke ich mich für fortdauernden Rat und Zuspruch. Jana Baum danke ich für eine einmalige gemeinsame Zeit in Kumasi.

9. Lebenslauf

entfällt aus datenschutzrechtlichen Gründen

10. Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift:

11. Anhang

10.1 Einverständniserklärung

Dies ist der Aufklärungsbogen zur Erläuterung der Studie für die Teilnehmer in englischer Sprache, bzw. bei fehlenden Englischkenntnissen steht ein Dolmetscher zur Verfügung. Der Bogen beinhaltet die Namen und Institute der Verantwortlichen der Studie. Es werden der Grund der Studie erläutert und die Untersuchungen, die an dem Patienten durchgeführt werden sollen. Auch Vor- und Nachteile für den Patienten werden erläutert. Wert gelegt wurde auf den Hinweis, dass die Studienteilnahme freiwillig ist und es keine Nachteile für den Betroffenen bei Verlassen der Studie gibt.

Als Abschluss der Einverständniserklärung wurden Ort, Datum und Unterschrift bzw. ein Fingerabdruck bei Analphabetismus festgehalten. Dieses Formular wurde kopiert, eines dem Patienten ausgehändigt und das andere separat in der Patientenakte aufbewahrt.

INFORMED CONSENT FORM

INFORMATION SHEET

Title of the research: *Cardiovascular Dysfunction in Patients with HIV and AIDS in Ghana*

Name(s) and affiliation(s) of researcher(s) of applicant(s):

This study is being conducted by

Dr. Isaac Owusu, Directorate of Medicine, Komfo Anokye Teaching Hospital (KATH), Kumasi, Ghana

Dr. Torsten Feldt, Bernhard-Nocht-Institute for Tropical Medicine, Komfo Anokye Teaching Hospital (KATH), and Kumasi Centre for Collaborative Research (KCCR), Kumasi, Ghana

Dr. Jakob Cramer, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Germany and Bernhard-Nocht-Institute for Tropical Medicine, Hamburg, Germany and

Purpose(s) of research:

This research is being done to investigate the heart and blood circulatory function in patients infected with HIV in the Komfo Anokye Teaching Hospital in Kumasi. By obtaining several clinical, functional and laboratory information we intend to better understand the impact of HIV infection on the heart function and blood circulation. These data are intended to help us improve treatment options.

Procedure of the research, what shall be required of each participant and approximate total number of participants that would be involved in the research:

In all 150 patients including you will be involved in this study by the time it comes to an end. To do this we will examine you and perform some analyses from blood before and one year after starting HIV treatment. Besides routine analysis like blood laboratory tests, we will obtain a limited amount (approx. 10ml), for clinical chemistry analyses specifically related to the cardiovascular system and HIV infection. We will also test your cardiac function by performing an ultrasound analysis as well as an ECG which are painless. In addition, a method to measure the heart function will be applied. You will breathe harmless gases that allow us to calculate respective parameters. All investigations do not interact with your body and will not influence or affect your clinical condition in any way. You will be treated according to your national guidelines and we will undertake every possible effort to help you. After 12 months, the above mentioned examinations are repeated to investigate the effect of the antiretroviral therapy on the function of the heart.

Risk(s) & Benefits:

You will benefit from participating in this study because you will be treated in one of the leading hospitals in Ghana and according to standard guidelines. In addition, our analyses may help diagnose and treat heart problems and complications.

The blood sample will be taken together with the normal tests, so that there is no additional stitch. The amount of blood taken is small and not relevant for your health.

Benefit(s):

Information generated from this study will throw more light on a neglected area of HIV infection. This could further lead to better management of patients with HIV infection and improve treatment. It could also serve as a basis for further study into the role of cardiovascular support in patients with HIV infection.

Confidentiality:

To make sure no one knows about the information you are providing or we are getting from you, all information and data concerning your results of blood tests and functional analyses will be treated confidentially and all data will be handled with anonymous identification numbers. They shall be kept under lock and key and will be only accessible to the head of this study team.

Voluntariness:

Your participation is completely voluntary. We do, however, ask you to come back for routine follow up visits within the normal treatment plan if you do decide to participate. If you do not want to participate in this study, you will still receive treatment. You will not experience any disadvantages if you decide not to take part in the study. You may withdraw your consent at any time without giving a reason.

Alternatives to participation:

If you decide not to participate in this study you will be treated with the standard drugs according to national guidelines. No treatment, investigations or attention will be withheld from you because you decided not to participate in this study.

Consequences of participants' decision to withdraw from research and procedure for orderly termination of participation:

You can also choose to withdraw from the research at anytime. Please note that some of the information that has been obtained about you before you chose to withdraw may have been modified or used in reports and publications. These cannot be removed anymore. However the researchers promise to make good faith effort to comply with your wishes as much as is practicable.

CONSENT FORM

Statement of person obtaining informed consent:

I have fully explained this research to _____
and have given sufficient information, including about risks and benefits, to make an
informed decision.

DATE: _____

SIGNATURE:

NAME: _____

Statement of person giving consent:

I have read the description of the research or have had it translated into
language I understand. I have also talked it over with the interviewer to my
satisfaction. I understand that my participation is voluntary. I know enough
about the purpose, methods, risks and benefits of the research study to judge
that I want to take part in it. I understand that I may freely stop being part of
this study at any time. I have received a copy of this consent form and
additional information sheet to keep for myself.

DATE: _____

SIGNATURE/THUMB

PRINT:

WITNESS' SIGNATURE (if applicable): _____

WITNESS' NAME (if applicable): _____

10.2 Case Record Form 1

V1 - ADMISSION

Study ID:

Title: Cardiovascular Dysfunction in Patients with HIV and AIDS in Ghana

--- Case Record Form (CRF) ---

PART I – CLINICAL EXAMINATION

Name:

Date of examination (dd/mm/yy):

Diagnosis:

Examining physician:

Age (years)/ Date of Birth:

Occupation:

Telephone Nr.:

Residence:

Educational background

<input type="checkbox"/> None
<input type="checkbox"/> Primary Education
<input type="checkbox"/> Completed Basic Education
<input type="checkbox"/> Completed Secondary Education
<input type="checkbox"/> Tertiary Education

Date of ART Start?

What ART?

Previous CD4 counts:

CLINICAL EXAMINATION / ADMISSION

Date of HIV Diagnosis:

Previous HIV associated diseases?

Staging CDC/WHO:

History:

- Dyspnoea on exertion
- Dyspnoea at rest.....
- Fatigue.....
- Paroxysmal nocturnal dyspnoea.....
- Ankle swelling.....

- Cigarette smoking.....
If yes, how many Packyears?
- Cough/sputum
- Chestpain.....
- Exposure to cardiotoxic drugs (pentamidine,doxorubicine)

- Alcohol.....
If yes, please specify amount and time?

<input type="checkbox"/> yes	<input type="checkbox"/> no
<input type="checkbox"/> yes	<input type="checkbox"/> no
<input type="checkbox"/> yes	<input type="checkbox"/> no
<input type="checkbox"/> yes	<input type="checkbox"/> no
<input type="checkbox"/> yes	<input type="checkbox"/> no
<input type="checkbox"/> yes	<input type="checkbox"/> no
<input type="checkbox"/> yes	<input type="checkbox"/> no
<input type="checkbox"/> yes	<input type="checkbox"/> no
<input type="checkbox"/> yes	<input type="checkbox"/> no
<input type="checkbox"/> yes	<input type="checkbox"/> no

Biometric data

- Weight (kg):

Height (m):

Vital signs

- Blood Pressure.....
- Pulse Rate.....
- Respiratory Rate.....
- Temperature.....

/	mmHg
	/ min
	/ min
	°C

- Capillary Refill Time.....

	sec
--	-----

Clinical examination:

- Respiratory Distress.....

<input type="checkbox"/> yes	<input type="checkbox"/> no
------------------------------	-----------------------------

- Pedal oedema.....

<input type="checkbox"/> yes	<input type="checkbox"/> no
------------------------------	-----------------------------

- Pallor.....

<input type="checkbox"/> yes	<input type="checkbox"/> no
------------------------------	-----------------------------

- Ascites.....

<input type="checkbox"/> yes	<input type="checkbox"/> no
------------------------------	-----------------------------

- Displaced apex beat.....

<input type="checkbox"/> yes	<input type="checkbox"/> no
------------------------------	-----------------------------

- Raised JVP.....

<input type="checkbox"/> yes	<input type="checkbox"/> no
------------------------------	-----------------------------

- Pulmonary oedema (clinically).....

<input type="checkbox"/> yes	<input type="checkbox"/> no
------------------------------	-----------------------------

- Loud P2.....

<input type="checkbox"/> yes	<input type="checkbox"/> no
------------------------------	-----------------------------

- Hepatomegaly.....

<input type="checkbox"/> yes	<input type="checkbox"/> no
------------------------------	-----------------------------

- Murmur.....

<input type="checkbox"/> yes	<input type="checkbox"/> no
------------------------------	-----------------------------

- Other Clinical Observation.....

Doctor's Signature: _____

Date: _____

10.2 Case Record Form 2

V1 - ADMISSION

Study ID:

Title: Cardiovascular Dysfunction in Patients with HIV and AIDS in Ghana

--- Case Record Form (CRF) ---

PART II – LABORATORY TESTS

1. Virology:

HIV serology	<input type="checkbox"/>	
HIV Viral load	<input type="checkbox"/>	/ μ l
Full blood count	<input type="checkbox"/>	(result attached)

2. Haematology:

Haematocrit.....	<input type="checkbox"/>	Result (fraction).	<input type="text"/>
Haemoglobin.....	<input type="checkbox"/>	Result (g/dl).....	<input type="text"/>
MCV	<input type="checkbox"/>	Result (fl)....	<input type="text"/>
CD4	<input type="checkbox"/>	Results	<input type="text"/>
CD8	<input type="checkbox"/>	Results	<input type="text"/>
CD 4/8 ratio	<input type="checkbox"/>	Results	<input type="text"/>
Other parameters:	<input type="text"/>		

3. Clinical Chemistry

Creatinine.....	<input type="checkbox"/>	Result (mg/dl)....	<input type="text"/>
-----------------	--------------------------	--------------------	----------------------

BUN.....	<input type="checkbox"/>	Result (mg/dl)....	
Glucose.....	<input type="checkbox"/>	Result (mg/dl)....	
Chlorid.....	<input type="checkbox"/>	Result (mmol/l)..	
Natrium.....	<input type="checkbox"/>	Result (mmol/l)..	
Kalium.....	<input type="checkbox"/>	Result (mmol/l)..	

4. Echocardiography

AR (cm).....		MV leaflets.....	
LA (cm).....		MR.....	
LA dilatation		MS.....	
IVS (cm).....		AV leaflets.....	
LVPW (cm).....		AV Vmax.....	
LVIDd (cm).....		AR.....	
LVIDs (cm).....		TV leaflets.....	
LV dilatation			
EF (%).....		TR.....	
FS (%).....		PR.....	
LV systolic dysfunction		RA dilatation	

E/A.....		RVSP (mmHg)..	
		Pulmonary hypertension	
LV diastolic dysfunction		Pericardial effusion	
Other abnormalities:			

Cardiac markers

CK-MB.....	<input type="checkbox"/>	Result.....	
NT-proBNP.....	<input type="checkbox"/>	Result (mmHg)..	

6. **Blood sample taken**

7. **Chest X-ray**

CTR.....

Upper lobe blood diversion/pulmonary eodema.....

8. **ECG Results:**

Doctor's Signature: _____

Date: _____

10.3 Ethiknachweis

