

Aus der Klinik für Neurologie mit Experimenteller Neurologie  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Untersuchung des Einflusses einer Interferon-freien HCV-  
Eradikation auf neurokognitive  
Funktionen in HIV/HCV-koinfizierten und HCV-monoinfizierten  
Patienten

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Felix Kleefeld

aus Freiburg im Breisgau

Datum der Promotion: 01.03.2019

## **Vorwort**

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden veröffentlicht in:

Kleefeld F., Heller S., Jessen H., Ingiliz P., Kraft A., Hahn K., Effect of interferon-free therapy on cognition in HCV and HCV/HIV infection: A pilot study. *Neurology*, 2017. 88(7): p. 713-715.

Kleefeld F., Heller S., Ingiliz P., Jessen H., Petersen A., Kopp U., Kraft A., Hahn K., Interferon-free therapy in Hepatitis C virus (HCV) monoinfected and HCV/HIV coinfecting patients: effect on cognitive function, fatigue and mental health. *Journal of NeuroVirology*, 2018 [Epub ahead of print].

## Inhaltsverzeichnis

<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>5</b>
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>6</b>
<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>7</b>
<b>Abstract .....</b>	<b>9</b>
<b>1. Einleitung .....</b>	<b>10</b>
1.1 Die HCV-Infektion und ihre Therapie.....	10
1.2 Neurologische Komplikationen der HCV-Infektion.....	11
1.3 Pathophysiologie der neurologischen Komplikationen bei der HCV-Infektion .....	13
1.4 HCV/HIV-Koinfektion .....	17
1.5 HIV-assoziierte kognitive Defizite .....	18
1.6 Therapeutische Relevanz von kognitiven Defiziten bei HCV-Infektion .....	19
1.7 Ziele und Hypothesen .....	22
<b>2. Methoden.....</b>	<b>23</b>
2.1 Ein- und Ausschlusskriterien .....	23
2.2 Laborbefunde und Krankheitsgeschichte .....	24
2.3 Datenschutz und Ethikvotum.....	25
2.4 Ablauf der Studie.....	25
2.5 Neuropsychologische Untersuchung.....	26
2.5.1 Anamnesegespräch .....	27
2.5.2 Fragebögen.....	27
<i>Beck's Depression Inventory – Fast Screen</i> .....	27
<i>Fatigue Severity Scale</i> .....	28
<i>Short Form 12 Fragebogen</i> .....	28
2.5.3 Neuropsychologische Testung .....	29
<i>Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest</i> .....	31
<i>Zahlenspanne</i> .....	31
<i>Rey-Osterrieth Complex Figure Test</i> .....	32
<i>Farbe-Wort-Interferenztest (Stroop-Test)</i> .....	33
<i>Test d2 - Aufmerksamkeits-Belastungs-Test</i> .....	33
<i>Trail Making Test, Part A und Part B</i> .....	34
<i>Grooved Pegboard Test</i> .....	35
<i>Zahlen-Symbol-Test</i> .....	35
<i>Regensburger Wortflüssigkeitstest, Untertests S-/P-Wörter, Tiere</i> .....	36

<i>Leistungsprüfungssystem, Untertest 3</i> .....	36
2.6 Statistische Auswertung .....	37
<b>3. Ergebnisse</b> .....	<b>38</b>
3.1 Ergebnis des Patientenscreenings .....	38
3.2 Patientencharakteristika und Therapieverlauf .....	38
3.3 Kognitives Leistungsniveau vor HCV-Therapie .....	42
3.4 Einfluss der HCV-Eradikation auf die kognitive Leistung.....	45
3.5 Einfluss der HCV-Eradikation auf Lebensqualität, Fatigue und Depressivität .....	51
<b>4. Diskussion</b> .....	<b>53</b>
4.1 Diskussion der Studienergebnisse .....	53
4.2 Limitationen der Studie.....	57
4.3 Ausblick.....	60
<b>5. Literaturverzeichnis</b> .....	<b>64</b>
<b>6. Anhang</b> .....	<b>70</b>
Anhang 1: Bogen für die Baseline-Erhebung .....	70
Anhang 2: Bogen für die Follow-Up-Erhebung .....	76
<b>Eidesstattliche Versicherung</b> .....	<b>80</b>
<b>Anteilerklärung an erfolgten Publikationen</b> .....	<b>81</b>
<b>Curriculum Vitae</b> .....	<b>83</b>
<b>Publikationsliste und Konferenzbeiträge</b> .....	<b>85</b>
Publikationen.....	85
Konferenzbeiträge .....	85
<b>Danksagung</b> .....	<b>86</b>

## **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Überwindung der Blut-Hirn-Schranke und Infektion des ZNS durch das Hepatitis C Virus.

Abbildung 2: Ablauf der Studie

Abbildung 3: Individuelle Verläufe der kognitiven Leistung.

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Übersicht über die verwendeten neuropsychologischen Tests und Zuordnung zu den jeweils untersuchten kognitiven Domänen.

Tabelle 2: Laborwerte zur Baseline und Follow-Up-Untersuchung.

Tabelle 3: Testleistung von Patienten- und Kontrollgruppe zur Baseline.

Tabelle 4: Zweifaktorielle Varianzanalyse mit dem Innersubjektfaktor Zeitpunkt und dem Zwischensubjektfaktor Patientengruppe.

Tabelle 5: Depressivität, Fatigue-Symptomatik und Lebensqualität zur Baseline und Follow-Up-Untersuchung.

## Zusammenfassung

Die Zulassung neuer, gezielt wirkender antiviraler Medikamente (direct acting antivirals, DAA) hat die Therapieoptionen bei der chronischen Hepatitis C Infektion deutlich verbessert. Patienten können nun Interferon-frei und damit deutlich nebenwirkungsärmer behandelt werden. Es ist nun auch erstmals möglich, den Effekt der Infektion auf neurologische Symptome wie kognitive Defizite ohne Konfundierung durch die Nebenwirkungen des Interferons zu untersuchen. Hepatitis C-assoziierte kognitive Defizite betreffen auch Patienten, die nicht an einer fortgeschrittenen Lebererkrankung oder einer hepatischen Enzephalopathie leiden. Eine besondere Risikopopulation stellen mit dem Humanen Immundefizienzvirus (HIV) koinfizierte Patienten dar. Von diesen Patienten sind bis zu 60% von HIV-assoziierten kognitiven Defiziten (HAND) betroffen. Auch der Schweregrad der bestehenden Defizite ist bei diesen Patienten höher als bei Patienten mit einer HIV-Monoinfektion. Die Gruppe der HCV-/HIV-koinfizierten Patienten könnte somit besonders von einer HCV-Eradikation profitieren. Durch die Einführung der DAAs ist es erstmals möglich, den Effekt einer HCV-Eradikation auf die kognitive Leistung ohne Beeinflussung durch mögliche Nebenwirkungen der Interferontherapie zu untersuchen.

Insgesamt 22 Patienten (8 HCV+, 14 HCV+/HIV+) konnten in diese Pilotstudie eingeschlossen werden. Die Kohorte bestand aus ausgewählten Patienten ohne weitere Komorbiditäten wie Leberfibrose/-zirrhose, Substanzabhängigkeit und zerebrale Vorerkrankungen und ohne Substanzabusus, die in infektiologischen Schwerpunktpraxen rekrutiert wurden. Wir führten eine longitudinale Analyse der Leistung in einer standardisierten neuropsychologischen Testung durch, an der alle Patienten vor Beginn einer Interferon-freien HCV-Therapie und 12 Wochen nach Therapieende teilnahmen. Als sekundäre Endpunkte wurden Ausprägung der Fatigue-Symptomatik, Lebensqualität und Depressivität erfasst. Für die Baseline-Testung standen die Daten einer Kontrollgruppe von 30 HIV-/HCV-negativen Probanden zur Verfügung.

Für die Auswahl der neuropsychologischen Testverfahren maßgeblich war die Abbildung der kognitiven Domänen, die gemäß den Frascati-Kriterien bei HIV-Patienten untersucht werden müssen, um die Diagnose HAND stellen zu können ([visuelles] Gedächtnis/Lernen, Aufmerksamkeit, Sprache, Informationsverarbeitung, Feinmotorik,

Exekutivfunktionen). Depressivität, Lebensqualität und Fatigue-Symptomatik wurden mittels Fragebögen erfasst.

Die kognitive Leistung in der Gruppe der HCV-infizierten Patienten war vor Therapiebeginn signifikant schlechter als die Leistung in der HCV-negativen Kontrollgruppe. Vor Therapiebeginn war bei 54.5% der HCV-positiven Patienten ein kognitives Defizit nachzuweisen. Die Follow-up Analyse zeigte signifikante Verbesserungen in den Domänen visuelles Gedächtnis/Lernen, Exekutivfunktionen, semantische Wortflüssigkeit, Verarbeitungsgeschwindigkeit und Feinmotorik. In den Domänen verbales Lernen, phonematische Wortflüssigkeit und Aufmerksamkeit/Arbeitsgedächtnis zeigten sich keine Veränderungen. Die Fatigue-Symptomatik und Lebensqualität verbesserten sich signifikant. Die Studienergebnisse stützen die Hypothese, dass eine HCV-Eradikation durch Interferon-freie Therapien zu einer Verbesserung bestehender kognitiver Defizite führt. Folgestudien müssen zeigen, ob kognitive Defizite bei HCV-infizierten Patienten möglicherweise eine neue Therapieindikation darstellen.

## **Abstract**

Approval of direct-acting antivirals (DAA) against the hepatitis C virus (HCV) has dramatically changed the management of HCV infection due to high cure rates and a favorable safety profile. Their influence on neurologic aspects is notably relevant, as studies demonstrated active HCV replication within the CNS and alterations in cerebral metabolism consistent with neuroinflammatory conditions. These findings may be causative for cognitive deficits in HCV-infected patients. Similar impairment has been demonstrated in patients coinfecting with HIV, with a prevalence as high as 60%. Therefore, these patients may particularly benefit from HCV eradication. To date, studies addressing the issue of reversibility of cognitive deficits after HCV therapy are based on Interferon treatment, which itself can cause persisting cognitive impairment. With the approval of DAAs, an Interferon-free HCV therapy has become available. Whether HCV-associated cognitive deficits are indeed reversible after HCV eradication remains unsolved to date. To tackle this issue for the first time, we conducted a pilot study to perform a longitudinal analysis of cognitive performance of 22 patients (8 HCV+, 14 HCV+/HIV+) who completed neuropsychological testing before starting and at week 12 after an Interferon-free therapy for chronic HCV infection. Test selection was based on international recommendations for the evaluation of cognitive deficits in patients with HIV-associated neurocognitive disorder (HAND). Tests covered the domains verbal learning, visual learning/memory, attention/working memory, executive function, processing speed and motor function. Depression, fatigue and mental health were assessed as patient reported outcomes. At baseline, 54.5% of the patients met the criteria for cognitive impairment. Follow-up analysis revealed significant improvements in the domains visual memory/learning, executive functions, semantic verbal fluency, processing speed and motor skills but not in verbal learning, phonemic verbal fluency and attention/working memory. Fatigue and mental health significantly improved at follow-up. These findings indicate that successful DAA treatment leads to cognitive improvements in several domains measured by standard neuropsychological testing. In summary, DAA treatment seems to have a positive effect on some cognitive domains and leads to mental health and fatigue improvement in HCV-infected patients. Further studies are needed to clarify whether cognitive impairment may represent a new treatment indication for HCV therapy.

## 1. Einleitung

### 1.1 Die HCV-Infektion und ihre Therapie

Das Hepatitis C Virus (HCV) ist ein behülltes, einzelsträngiges RNA-Virus aus der Familie der Flaviviridae. Bis zu seiner Entdeckung im Jahre 1989 war es als Erreger der sogenannten Non-A-Non-B Hepatitis bekannt [2]. Schon vor Charakterisierung des HCV bestand die Erkenntnis, dass das zum damaligen Zeitpunkt noch unbekannt Virus eine chronische Hepatitis verursachen konnte, die insbesondere nach Bluttransfusionen gehäuft auftrat [3]. Bei etwa 70-80% der Infizierten geht die akute in eine chronische Hepatitis C über. Problematisch im langfristigen Verlauf ist die Entwicklung einer Leberfibrose oder -zirrhose bei etwa jedem fünften Patienten. Die Mortalität ist insbesondere durch die Komplikationen der Leberzirrhose – wie das hepatozelluläre Karzinom (HCC) - deutlich erhöht. Daneben führt die HCV-Infektion bei vielen Patienten zu extrahepatischen Manifestationen, die zum Teil auf Autoimmunphänomene (z.B. Kryoglobuline, Vaskulitiden), zum Teil auf direkte Effekte des HCV zurückgeführt werden (z.B. kognitive Defizite) [4]. Während in Deutschland etwa 0,5% der Bevölkerung HCV-Antikörper-positiv sind, beträgt die Prävalenz der Infektion weltweit etwa 2,5 bis 3% [5]. Dies entspricht 180 Millionen HCV-infizierten Menschen [6]. Aufgrund der hohen Prävalenz der HCV-Infektion und der damit verbundenen Mortalität und Morbidität wurde seit Entdeckung des Virus intensiv an antiviralen Therapien geforscht. Bis 2014 stand als Standardtherapie die Kombination von Interferon und Ribavirin zur Verfügung, seit 2011 zusätzlich die Proteaseinhibitoren Telaprevir und Boceprevir. Problematisch war die hohe Nebenwirkungsrate der antiviralen Therapie, die insbesondere auf Interferon zurückzuführen war. Etwa jeder zehnte Patient brach die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen ab. Diese umfassen grippale Symptome, Autoimmunphänomene (u.a. häufig die Hashimoto-Thyreoiditis) und neuropsychiatrische Symptome wie Depressionen und zum Teil persistierende kognitive Defizite [7, 8]. Je nach Virusgenotyp muss zwischen 24 und 72 Wochen mit Interferon und Ribavirin therapiert werden, bei Ansprechraten von nur etwa 40 bis 50% beim häufigsten Genotyp 1 [9]. Diese Situation hat sich seit 2014 durch die Zulassung neuer, hocheffektiver antiviraler Substanzen dramatisch verändert. Diese sogenannten direkt wirkenden antiviralen Substanzen (direct acting antivirals, DAAs) führen bei über 90% der Patienten unabhängig vom Genotyp zu einer dauerhaften Elimination des Virus bei sehr guter Verträglichkeit,

insbesondere im Vergleich zur Interferontherapie [10, 11]. Die neuen Medikamente wirken gezielt auf den Replikationszyklus des HCV und blockieren diesen an unterschiedlichen Stellen. Die heute verfügbaren Medikamente umfassen Proteaseinhibitoren, NS5A- sowie NS5B-Inhibitoren. Die derzeit empfohlene Therapiedauer beträgt je nach Genotyp, Zirrhosegrad und Viruslast zwischen 8 und 24 Wochen. Bei Therapiekosten zwischen 30 000 und 60 000 Euro pro Behandlung und gleichzeitig hoher Prävalenz der HCV-Infektion ist die korrekte Indikationsstellung einer HCV-Therapie in manchen Ländern auch zu einer gesundheitsökonomischen Frage geworden. So erhalten beispielsweise auch in Österreich bislang nur Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose Zugang zu DAA-Therapien [12]. Insbesondere in ressourcenschwachen Ländern ist eine HCV-Therapie für viele Patienten aufgrund des Patentschutzes der Wirkstoffe derzeit unerschwinglich. Unumstritten ist die Feststellung, dass alle Patienten mit einer Leberzirrhose heutzutage antiviral therapiert werden sollten. Die Frage, ob das Vorliegen anderer, extrahepatischer Manifestationen der HCV-Infektion auch in jedem Fall eine Therapieindikation darstellen sollte, ist bislang nicht eindeutig beantwortet. Dies gilt insbesondere für den Bereich der neurologischen Manifestationen, auf die im Folgenden eingegangen wird.

## 1.2 Neurologische Komplikationen der HCV-Infektion

Die HCV-Infektion verursacht bei vielen Patienten neben einer chronisch-aktiven Hepatitis eine Reihe weiterer, extrahepatischer Manifestationen. Diese führen zu einer erhöhten Morbidität und Mortalität und stellten in der Vergangenheit zum Teil sogar eine Kontraindikation für den Beginn einer Interferontherapie dar [13]. Die extrahepatischen Manifestationen können verschiedene Organsysteme betreffen, darunter auch das zentrale und periphere Nervensystem. Daneben ist die HCV-Infektion mittlerweile als eigenständiger Risikofaktor für verschiedene neurologische (z.B. Demenz, Morbus Parkinson), kardiovaskuläre (z.B. Atherosklerose, Schlaganfall) und metabolische (Diabetes mellitus) Erkrankungen anerkannt [14-16]. Das periphere Nervensystem (PNS) ist bei HCV-infizierten Patienten insbesondere durch vorwiegend distal-symmetrische Polyneuropathien (PNP) betroffen, seltener treten akute oder chronische Polyradikuloneuropathien wie das Guillain-Barré-Syndrom (GBS) oder die chronische inflammatorische demyelinisierende Polyradikuloneuropathie (CIDP) auf. Das GBS und die CIDP werden sowohl bei der akuten, als auch der chronischen HCV-Infektion

beobachtet [17, 18]. Es konnte gezeigt werden, dass die CIDP auf eine antivirale Therapie mit Interferon anspricht, was die Assoziation zur HCV-Infektion plausibel macht [19].

Distal-symmetrische, sensomotorische axonale PNP stellen eine der häufigsten Komplikationen der HCV-Infektion dar und sind stark, aber nicht ausschließlich, mit dem Auftreten von Kryoglobulinen assoziiert. Bis zu 86% der Kryoglobulin-positiven Patienten, aber auch 28-44% der Kryoglobulin-negativen Patienten, sind von PNP betroffen [20, 21]. Unabhängig vom Auftreten von Kryoglobulinen finden sich in Suralisbiopsien von HCV-positiven Patienten mit PNP perivaskuläre inflammatorische Infiltrate mit mononukleären Zellen [22]. Neben der Präsenz von Kryoglobulinen ist insbesondere die Erkrankungsdauer ein Risikofaktor für das Auftreten von PNP bei diesen Patienten [23].

Neben dem PNS kann auch die Muskulatur in seltenen Fällen Manifestationsort von extrahepatischen Symptomen der HCV-Infektion sein. Insbesondere das Auftreten der Polymyositis und der Einschlusskörpermyositis (inclusion body myositis, IBM) ist mit der chronischen Hepatitis C assoziiert [24, 25]. So waren bei 28% der Patienten mit IBM in einer Studie HCV-Antikörper nachweisbar [26].

Die möglichen Manifestationen der HCV-Infektion im zentralen Nervensystem (ZNS) sind vielseitig. Sie umfassen Enzephalitiden, Myelitiden, Fatigue und kognitive Defizite [27-31]. Die Erstbeschreibung von kognitiven Defiziten bei HCV-infizierten Patienten ohne strukturelle Leberveränderungen im Jahre 2002 führte zu einer anhaltenden wissenschaftlichen Debatte [30]. Während die meisten Folgestudien die Existenz kognitiver Defizite bei HCV-infizierten Patienten reproduzieren konnten, stellten einige Autoren mit ihren Ergebnissen die klinische Relevanz und/oder die Existenz der detektierten Defizite infrage [32]. Bei neuropsychologischen Untersuchungen von HCV-positiven Patienten zeigten die Patienten in den meisten Studien reproduzierbare Defizite in verschiedenen kognitiven Domänen. Es handelt sich dabei um die Bereiche Lernen und (Arbeits-)Gedächtnis, Aufmerksamkeit, Konzentration, Exekutivfunktionen und Feinmotorik. Die HCV-Infektion scheint zu einem bestimmten, reproduzierbaren Muster von kognitiven Defiziten zu führen, das möglicherweise auf virusbedingte strukturelle Veränderungen und neuroinflammatorische Prozesse im ZNS zurückzuführen ist. Diese pathophysiologischen Zusammenhänge werden im nächsten Abschnitt erläutert. Neben kognitiven Defiziten leiden viele Patienten auch unter einer Fatigue-Symptomatik und

Depressionen. Zusammengenommen haben diese Symptome einen wichtigen Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten. Es konnte bereits gezeigt werden, dass die erfolgreiche Therapie der HCV-Infektion zu einer Senkung der Mortalität, einer Verbesserung der Fatigue-Symptomatik und der Lebensqualität führt [33, 34].

### 1.3 Pathophysiologie der neurologischen Komplikationen bei der HCV-Infektion

Zunächst erscheint es wenig plausibel, ein primär hepatotropes Virus wie das HCV mit neurologischen Symptomen in Verbindung zu bringen. Dies mag erklären, weshalb die Vorstellung, die HCV-Infektion allein könne kognitive Defizite verursachen, anfangs in wissenschaftlichen Kreisen umstritten war. Nichtsdestotrotz konnten in den letzten 15 Jahren verschiedene Arbeiten die These untermauern, dass das HCV als neurotrop anzusehen ist. Bei der Betrachtung der Pathophysiologie des Neurotropismus von HCV ist es essentiell, zwischen Folgezuständen der Leberinsuffizienz – allen voran der hepatischen Enzephalopathie (HE) und ihren Symptomen – und Symptomen zu unterscheiden, die bei Patienten ohne strukturelle Veränderungen des Leberparenchyms auftreten. Die HE resultiert aus der Akkumulation von toxischen Substanzen im ZNS, insbesondere von Ammoniak, die durch die eingeschränkte Entgiftungsfunktion der Leber – beispielsweise im Rahmen einer Leberzirrhose – nicht mehr abgebaut werden können. In der Folge kommt es durch verschiedene pathophysiologische Mechanismen zur Astrozytenschwellung und sekundär zu neuronalem Funktionsverlust [35]. Die HE verläuft typischerweise stadienhaft und geht mit charakteristischen Symptomen wie flapping tremor, Somnolenz, psychischen und kognitiven Veränderungen einher. Im Elektroenzephalogramm können dabei Verlangsamungen und triphasische Potentiale auftreten. Im Endstadium der HE kommt es zum Coma hepaticum und schließlich zum Tod [36]. Hiervon klar abzugrenzen sind neurologische Symptome wie kognitive Defizite, die bei HCV-infizierten Patienten ohne Leberfibrose oder –zirrhose auftreten. Diese Defizite weisen keinen stadienhaften Verlauf und ein anderes klinisches Muster auf. Da nur etwa jeder fünfte HCV-infizierte Patient eine Zirrhose und in der Folge potentiell eine HE entwickelt, sind von diesen HE-unabhängigen Symptomen potentiell mehr Patienten betroffen. Pathophysiologisch spielen im Gegensatz zur toxischen Genese bei der HE andere Mechanismen eine Rolle bei der Entstehung der Symptome. Es lässt sich hierbei

unterscheiden zwischen primären und sekundären Folgen der HCV-Infektion. Als primäre Folge lässt sich die direkte und indirekte Neurotoxizität des Virus durch Infektion von Zellen des ZNS und PNS beschreiben. Sekundäre Folgen bezeichnen durch die Immunreaktion auf die HCV-Infektion hervorgerufene Phänomene wie Autoimmunität und Sekretion proinflammatorischer Zytokine wie z.B. Interleukin 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) [37].

Das HCV kann in Neuronen selbst nicht replizieren. Die Zielzellen des Virus im ZNS sind vielmehr CD-68(+) Makrophagen und Mikroglia sowie zu einem geringeren Grad Astrozyten [38]. Hier ergibt sich eine auffallende Ähnlichkeit zum HI-Virus, das dieselben Zellen im ZNS infiziert und in der Folge zu kognitiven Defiziten und anderen neurologischen Symptomen führen kann. Wie auch bei der HIV-Infektion kommt es im Verlauf der HCV-Infektion als Folge der produktiven Infektion des ZNS zur Virämie im Liquor, zu neuroinflammatorischen Prozessen und schließlich strukturellen Veränderungen mit neuronalem Funktionsverlust [39]. Strukturelle Veränderungen und Neuroinflammation wurden in verschiedenen Arbeiten mittels Magnetresonanztomographie (MRT) und Magnetresonanztomographie (MRS) untersucht. Die Erstbeschreibung von MRS-Veränderungen in den Basalganglien und der weißen Substanz von HCV-infizierten Patienten erfolgte bereits 2001 [40]. Dabei scheint insbesondere die posteriore Corona radiata, der Fasciculus longitudinalis superior und die frontale weiße Substanz von Veränderungen betroffen zu sein [41, 42]. Vergleichbare strukturelle Veränderungen wurden durch bildgebende Verfahren auch bei der HIV-Infektion nachgewiesen [40].

Dabei konnte bislang die Frage, wie die Infektion des ZNS durch das HCV im Detail verläuft, noch nicht abschließend beantwortet werden. Wahrscheinlich überwindet das HCV die Blut-Hirn-Schranke durch verschiedene Mechanismen. Diese sind in Abbildung 1 visualisiert. Dabei kommt dem sogenannten "Trojanischen Pferd"-Mechanismus („trojan horse mechanism“) eine besondere Bedeutung zu [43]. Dieser beschreibt ein Überwinden bzw. Durchwandern der Blut-Hirn-Schranke von HCV-infizierten Monozyten, die dann im ZNS wiederum ortsständige Zellen wie Mikroglia infizieren. In diesen kann das HCV replizieren und eine produktive Infektion des ZNS etablieren. Dieser Mechanismus wird seit Längerem ebenfalls im Kontext der HIV-Infektion diskutiert [44]. Außerdem konnte in vitro nachgewiesen werden, dass das HCV auch Endothelzellen, die Teil der Blut-Hirn-Schranke sind, direkt infizieren kann [45]. Dies führt zu

morphologischen Veränderungen und zum Untergang der infizierten Zellen. Diese Mechanismen bedingen den partiellen Zusammenbruch der Blut-Hirn-Schranke. In der Folge können freie Viruspartikel und proinflammatorische Zytokine in das ZNS einwandern. Die aktive Replikation des Virus im ZNS spiegelt sich in einer Virämie im Liquor wider. Genomische Analysen von HCV-Varianten aus dem Liquor legen sogar den Schluss nahe, dass es zu einer Entwicklung von Quasi-Spezies im ZNS kommt, die sich genetisch von peripheren Hepatitis C Virionen unterscheiden [46]. Patienten, bei denen sich Quasi-Spezies im ZNS entwickeln, leiden darüber hinaus möglicherweise häufiger unter kognitiven Defiziten [46]. Ob die Entwicklung von Quasi-Spezies für eine mögliche Resistenzentwicklung gegen DAAs von Bedeutung ist und das ZNS somit ein Reservoir für eine endogene Re-Infektion darstellen könnte, ist bislang nicht untersucht. Zusammengefasst kommt es bei der HCV-Infektion zu strukturellen und funktionellen Veränderungen im ZNS, die zu Störungen der neuronalen Funktion und als Symptom davon zu kognitiven Defiziten führen können.

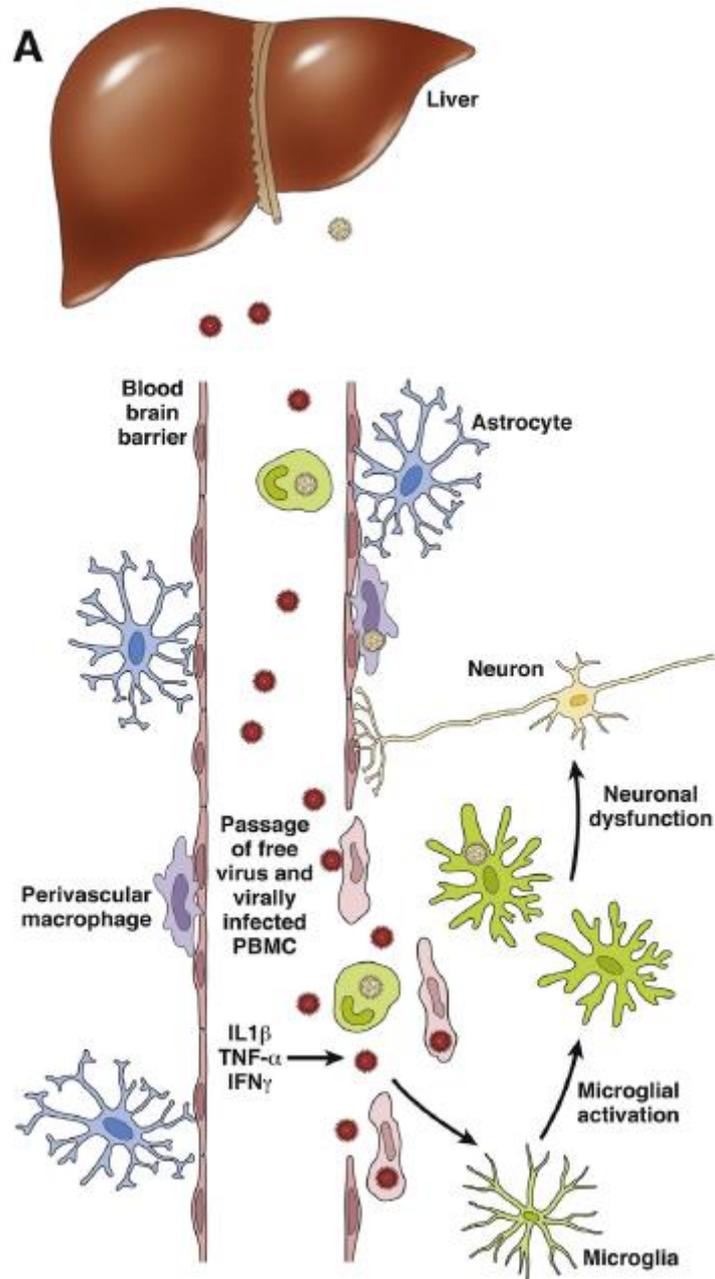


Abb. 1: Überwindung der Blut-Hirn-Schranke und Infektion des ZNS durch das Hepatitis C Virus. Abbildung aus [47]: Zirkulierende Virionen und pro-inflammatorische Mediatoren führen durch Schädigung der Endothelzellen zum Zusammenbruch der Blut-Hirn-Schranke. Es erfolgt die Passage von freien und zellgebundenen Viruspartikeln in das ZNS. Dort werden ortständige Zellen wie Mikroglia infiziert und geschädigt. Es kommt im Verlauf durch verschiedene neuroinflammatorische Mechanismen zu einer neuronalen Dysfunktion und damit Funktionseinschränkung des ZNS.

## 1.4 HCV/HIV-Koinfektion

Aufgrund der ähnlichen Übertragungswege stellt die HCV-/HIV-Koinfektion in der Praxis ein häufiges Phänomen dar. Schätzungen zufolge sind insgesamt etwa 15-30% der HIV-Patienten mit HCV koinfiziert, mit großen regionalen Unterschieden. Insbesondere in osteuropäischen Ländern liegt die Prävalenz der Koinfektion mit bis zu 60% deutlich höher [48]. Aus medizinischer Sicht stellt diese Situation eine besondere Herausforderung dar. So ist die Mortalität und Morbidität dieser Patientengruppe verglichen mit HCV- und HIV-monoinfizierten Patienten deutlich erhöht [49, 50]. Koinfizierte Patienten entwickeln früher eine Leberzirrhose und haben damit auch ein erhöhtes Risiko, an einem HCC zu erkranken. Aus neurologischer Sicht ist eine HCV-/HIV-Koinfektion insofern von Relevanz, als koinfizierte Patienten ein höheres Risiko haben, neurologische Symptome zu entwickeln. Insbesondere das Risiko für die Entwicklung von kognitiven Defiziten bzw. HIV-assoziierten kognitiven Defiziten (HIV-associated neurocognitive disorders, HAND) scheint deutlich erhöht zu sein [51]. Die HCV-Infektion wird deshalb als Risikofaktor für das Auftreten von kognitiven Defiziten bei HIV-Patienten eingestuft [52]. Trotz ihrer sehr unterschiedlichen Genetik – HCV als Flavivirus, HIV als Retrovirus – scheinen beide Viren das ZNS auf ähnliche Weise zu schädigen. Neben ähnlichen Invasionsmechanismen („trojan horse mechanism“) nutzen beide Viren auch die gleichen Zielzellen im ZNS zur Replikation. Auch auf molekularer Ebene bestehen Parallelen. So werden Neurone zwar nicht direkt infiziert, vielmehr indirekt geschädigt. Dies geschieht insbesondere durch die Induktion von neuroinflammatorischen Prozessen und die Sekretion neurotoxischer Proteine [53-55]. Es konnte außerdem gezeigt werden, dass die Koinfektion mit HIV die Neurotoxizität von HCV in vitro potenziert [54]. Der negative Synergismus, der bei der HCV-/HIV-Koinfektion zu beobachten ist, könnte eine Erklärung dafür bieten, warum koinfizierte Patienten möglicherweise häufiger von kognitiven Defiziten betroffen sind.

Dennoch besteht klinisch ein wichtiger Unterschied zwischen HCV- und HIV-Infektion: die HCV-Infektion führt im Gegensatz zur HIV-Infektion nicht zur Demenz, der Schweregrad der kognitiven Defizite ist bei den meisten Patienten als eher mild zu bezeichnen. Auf das HIV-assoziierte kognitive Defizit wird im folgenden Abschnitt eingegangen.

## 1.5 HIV-assoziierte kognitive Defizite

Dass die HIV-Infektion bei einem Teil der HIV-infizierten Patienten kognitive Defizite bis hin zur Demenz hervorrufen kann, ist schon seit den frühen 1980er Jahren bekannt. Die bei AIDS-erkrankten Patienten auftretenden Symptome wurden erstmals 1986 zusammengefasst und AIDS-Demenz-Komplex (AIDS Dementia Complex, ADC) genannt [56]. Bei dieser Demenzform handelt es sich um eine rapid voranschreitende Erkrankung, die oft innerhalb weniger Monate zum Tode führt. Die ersten Symptome beinhalten kognitive Defizite, psychomotorische Verlangsamung, Persönlichkeitsveränderungen und motorische Defizite. Nach wenigen Monaten erreichten viele Patienten das Endstadium der Erkrankung, das durch Demenz, akinetischen Mutismus, Lähmungen und Inkontinenz gekennzeichnet ist [56, 57]. Doch nicht alle unbehandelten HIV-infizierten Patienten mit kognitiven Defiziten zeigten diesen Verlauf. Bei einem Teil der Patienten war über einen längeren Zeitraum ein milderer Krankheitsbild zu beobachten, das erst spät oder gar nicht bis zum Vollbild der Demenz voranschritt. Diese Beobachtung führte schon 1991 zu einer Unterteilung des ADC in zwei Schweregrade: die HIV-assoziierte Demenz (HAD) und das milde kognitiv-motorische Defizit („minor cognitive motor disorder“, MCMD) [58].

Die Einführung der kombinierten antiretroviralen Therapie (cART) führte zu einer dramatischen Verbesserung der Lebenserwartung HIV-infizierter Patienten. Gleichzeitig erkrankten immer weniger Patienten an AIDS und folglich auch am ADC. Der Schweregrad und das Muster der kognitiven Defizite, die man seither bei therapierten HIV-Patienten beobachtet, haben sich zu milderer Formen verschoben, die aber dennoch bis zu 50% der suffizient therapierten HIV-Patienten betreffen. Diese Veränderung spiegelt sich in der überarbeiteten Klassifikation („Frascati-Klassifikation“) von kognitiven Defiziten bei der HIV-Infektion wider, die seit 2007 gültig ist [52]. HIV-assoziierte kognitive Defizite („HIV-associated neurocognitive disorders“, HAND) werden nunmehr in drei Schweregrade eingeteilt:

- Asymptomatisches Neurokognitives Defizit (ANI): nachweisbare Defizite ohne Verlust der Alltagskompetenz
- Mildes Neurokognitives Defizit (MND): Defizite mit geringer Alltagsinterferenz
- HIV-assoziierte Demenz (HAD): Verlust der Alltagskompetenz

Zur Diagnosestellung wird in der Frascati-Klassifikation bei allen Patienten eine ausführliche neuropsychologische Testung gefordert, die mindestens 5 verschiedene kognitive Domänen untersuchen muss. Die Testbatterie muss dabei die Domänen Wortflüssigkeit/Sprachproduktion, Aufmerksamkeit und Arbeitsgedächtnis, Exekutivfunktionen, Gedächtnis, Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit, (Fein-) Motorik sowie visuell-räumliches Denken abdecken. Dabei sollte jede Domäne, wenn möglich, mit zwei verschiedenen Testverfahren untersucht werden. Zusätzlich muss bei jedem Patienten abgefragt werden, ob die möglichen kognitiven Defizite eine Einschränkung der Aktivitäten des täglichen Lebens bzw. eine Alltagsinterferenz verursachen. Außerdem müssen konkurrierende Ursachen für ein kognitives Defizit wie andere Demenzformen, Delir, Depressionen oder Substanzabusus ausgeschlossen werden.

Um schließlich ein HAND diagnostizieren zu können, muss ein Patient in mindestens zwei Domänen  $\geq 1.0$  SD vom Mittelwert (ANI, MND) bzw.  $\geq 2.0$  SD (HAD) vom Mittelwert einer Alters- und Bildungs-gematchten Kontrollgruppe abweichen. Abhängig vom Vorliegen einer Alltagsinterferenz kann dann der Schweregrad des Defizits als ANI, MND oder HAD klassifiziert werden.

#### 1.6 Therapeutische Relevanz von kognitiven Defiziten bei HCV-Infektion

Da die HCV-Infektion - im Gegensatz zur HIV-Infektion - schon früh eine behandelbare und potentiell heilbare Erkrankung darstellte, war prinzipiell auch die kausale Therapie der mit ihr assoziierten kognitiven Defizite möglich. Praktisch war die Frage, ob HCV-infizierte Patienten hinsichtlich kognitiver Defizite von einer HCV-Eradikation profitieren, bislang aber nicht ohne weiteres zu beantworten. Denn die Untersuchung dieser Frage war in der Ära der Interferontherapie in zweierlei Hinsicht schwierig. Erstens führte die Therapie bei vielen Patienten nicht zur Heilung. Zweitens ist die Interferontherapie mit schweren Nebenwirkungen behaftet; besonders problematisch sind in diesem Kontext neuropsychiatrische Nebenwirkungen, zu denen auch therapieinduzierte kognitive Defizite zählen. Es bestehen außerdem Hinweise darauf, dass diese therapieinduzierten Symptome nicht in allen Fällen reversibel sind [59]. Aufgrund fehlender Alternativen untersuchten alle bisher zu dieser Frage durchgeführten Studien

die Wirkung Interferon-basierter Therapien. Trotz möglicher Konfundierung durch die Nebenwirkungen des Interferons konnte in vielen Studien ein positiver Einfluss der HCV-Eradikation auf die kognitive Funktion demonstriert werden [41, 60].

So untersuchten Kraus et al. mithilfe einer computerbasierten neuropsychologischen Testbatterie eine Kohorte HCV-infizierter Patienten mit unterschiedlichen Komorbiditäten [60]. Dabei zeigte sich eine signifikante Verbesserung der kognitiven Leistung in der Gruppe der Patienten mit HCV-Eradikation nach Interferontherapie, nicht aber in der Gruppe der weiterhin HCV-infizierten Patienten. Thein et al. konnten in einer Kohorte HCV-/HIV-koinfizierter und HCV-monoinfizierter Patienten ebenfalls eine Verbesserung der kognitiven Leistung nach Viruseradikation nachweisen [61].

Einige Studien kombinierten die neuropsychologische Untersuchung der Patienten mit bildgebenden Verfahren, insbesondere MRS und MRT. Diese Kombination lieferte Hinweise auf das pathophysiologische Korrelat der beobachteten Defizite auf struktureller Ebene. Kuhn et al. konnten zeigen, dass eine bestimmte Gruppe HCV-infizierter Patienten nach einer Viruseradikation Verbesserungen ihrer kognitiven Leistung zeigten. Dies betraf aber nur diejenigen Patienten, die auch bildgebend in einer DTI-gewichteten MR-Tomographie eine Verbesserung der Integrität der weißen Substanz aufwiesen [41]. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Byrnes et. al. in ihrer Studie, die ebenfalls MRS mit einer neuropsychologischen Testung kombinierte [62]. Patienten, bei denen HCV eradiziert werden konnte, wiesen nach Therapie signifikant niedrigere Cholin/Creatin bzw. Myoinositol/Creatin-ratios in den Basalganglien auf – ein Hinweis auf einen Rückgang der Neuroinflammation. Parallel dazu wiesen diese Patienten nach Therapie eine bessere Leistung in den Domänen verbales und visuelles Gedächtnis auf.

Im Gegensatz dazu kamen andere Studien zu dem Ergebnis, dass die Interferontherapie nicht zu einer Besserung, sondern vielmehr deutlichen Verschlechterung der kognitiven Leistung führte. So konnten Bassiony et al. in einer ägyptischen Kohorte von HCV-infizierten Patienten vor Therapiebeginn bei etwa 40% der Patienten kognitive Defizite nachweisen [63]. Nach Interferontherapie stieg die Rate an kognitiven Defiziten auf fast 70% an. Es ist allerdings anzumerken, dass in dieser Studie lediglich der Montreal Cognitive Assessment (MoCA)-Test und keine ausführliche neuropsychologische Testung durchgeführt wurde. Beim MoCA handelt es

sich um einen Screeningtest zur Erfassung der kognitiven Leistungsfähigkeit. Außerdem wurden auch Patienten mit nachweisbaren histologischen Leberveränderungen im Sinne einer Fibrose/Zirrhose eingeschlossen, was die Testergebnisse beeinflussen könnte. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Cattie et al. [7]. In ihrer Patientenkohorte war vor Therapiebeginn bei etwa jedem fünften Patienten ein kognitives Defizit nachzuweisen. 10 Wochen nach Beginn einer Interferontherapie stieg die Rate auf 47.4% und auch 18 Monate nach Therapiebeginn war noch bei 42.9% der Patienten ein kognitives Defizit nachzuweisen. Dabei erhöhte eine Infektion mit HCV Genotyp 1 das Risiko für eine Verschlechterung der kognitiven Leistung 10 Wochen nach Therapiebeginn. Anzumerken ist auch hier, dass Patienten mit unterschiedlichen Graden der Leberfibrose eingeschlossen wurden.

Im Gegensatz dazu stehen die Ergebnisse, die Pattullo et al. publizierten [64]. In einer Kohorte von HCV-infizierten Patienten konnten die Autoren zwar eine schlechtere kognitive Leistung als bei gesunden Probanden nachweisen; dieser Unterschied bestand aber auch nach HCV-Eradikation weiter und korrelierte nicht mit Veränderungen in der MRS bei diesen Patienten. Auch Huckans et al. konnten in ihrer Kohorte keinen Effekt der Interferontherapie auf die kognitive Leistung während und nach der Therapie nachweisen [65]. Allerdings war eine SVR in dieser Studie mit einem Rückgang von Depressivität und Fatigue-Symptomatik assoziiert.

Diese Daten charakterisieren deutlich die Problematik der Interferontherapie im Kontext der untersuchten Fragestellung. Ob und wenn ja, welchen Einfluss Interferon-freie HCV-Therapien auf kognitive Defizite haben, ist bislang nicht untersucht worden. Verschiedene Studien konnten bereits zeigen, dass Patienten hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Fatigue-Symptomatik von einer erfolgreichen Therapie mit DAAs profitieren [33, 66].

Anknüpfend an diesen Befund möchte die vorliegende Arbeit im Sinne einer Pilotstudie einen ersten Beitrag dazu leisten, die Wirkung neuer HCV-Therapien auf die kognitive Leistung HCV-infizierter Patienten zu untersuchen. Hierzu wurde eine kleine, hochselektierte Gruppe HCV-infizierter Patienten rekrutiert und untersucht. Ziel war es, Patienten ohne konfundierende Faktoren bezüglich ihres therapeutischen Ansprechens zu charakterisieren. Da Patienten mit einer HCV-/HIV-Koinfektion besonders häufig von kognitiven Defiziten betroffen sind, könnten diese Patienten besonders von einer HCV-

Eradikation profitieren und wurden daher in diese Studie mit eingeschlossen. Aufgrund der in dieser Patientengruppe weiterbestehenden HIV-Infektion könnte der Therapieeffekt aber insgesamt geringer ausfallen als in der Gruppe der HCV-monoinfizierten Patienten.

## 1.7 Ziele und Hypothesen

### Die Ziele dieser Studie sind:

- 1.) Den Effekt einer HCV-Eradikation mit Interferon-freien Therapien auf die kognitive Leistung bei chronisch HCV-infizierten Patienten mit und ohne HIV-Koinfektion zu untersuchen.
- 2.) Die Prävalenz und den Schweregrad von kognitiven Defiziten gemäß den Frascati-Kriterien in einer Gruppe chronisch HCV-infizierter Patienten mit und ohne HIV-Koinfektion vor und nach einer HCV-Eradikation mit Interferon-freien Therapien zu untersuchen.
- 3.) Den Einfluss einer HCV-Eradikation auf Lebensqualität, Fatigue und Depressivität zu untersuchen.

### Hypothesen:

#### Hypothese I

Die kognitive Leistung chronisch HCV-infizierter Patienten ist zur Baselinemessung schlechter als die einer gesunden Kontrollgruppe.

#### Hypothese II

Die kognitive Leistung chronisch HCV-infizierter Patienten verbessert sich nach erfolgreicher HCV-Eradikation.

#### Hypothese III

Nach HCV-Eradikation unterscheidet sich die kognitive Leistung der HCV-infizierten Patientengruppe nicht von einer gesunden Kontrollgruppe.

#### Hypothese IV

Nach der HCV-Eradikation kommt es zu einer Verbesserung der Lebensqualität, Fatigue-Symptomatik und Depressivität.

## 2. Methoden

### 2.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Um in die Studie eingeschlossen werden zu können, mussten alle Patienten die vordefinierten Einschlusskriterien erfüllen. Um eine möglichst homogene Patientenkohorte mit wenig Komorbiditäten zu erhalten, wurde eine Reihe von Ausschlusskriterien definiert. Das Vorliegen der Ein- und Ausschlusskriterien wurde vorab durch das Hinzuziehen der (elektronischen) Patientenakte, durch ein ausführliches Anamnesegespräch mit den Patienten und in unklaren Fällen durch Rücksprache mit dem behandelnden Arzt geprüft. Die Patientenrekrutierung erfolgte in infektiologischen Schwerpunktpraxen im Raum Berlin.

Folgende Einschlusskriterien mussten von den Patienten erfüllt werden:

#### *HCV-monoinfizierte Gruppe:*

- Serologisch (Nachweis von HCV-Antikörpern (ELISA) und HCV-RNA mittels PCR) gesicherte chronische (>6 Monate bestehende) HCV-Infektion

#### *HCV/HIV-koinfizierte Gruppe:*

- Serologisch (Nachweis von HCV-Antikörpern (ELISA) und HCV-RNA mittels PCR) gesicherte chronische (>6 Monate bestehende) HCV-Infektion
- Serologisch gesicherte HIV-Infektion unter stabiler (seit mindestens 3 Monaten unverändert eingenommener) cART mit einer HIV-Viruslast unter der Nachweisgrenze (<50 Kopien/ml bei mindestens zwei Messungen im Abstand von 3 Monaten)

Bei Vorliegen folgender Ausschlusskriterien war eine Studienteilnahme nicht möglich:

- Alter unter 18 Jahren
- Schwere psychiatrische Erkrankungen, z.B. Schizophrenie

- Akute oder zurückliegende opportunistische Infektionen oder Neoplasien des ZNS
- HIV-unabhängige ZNS-Erkrankungen (z.B. zerebrale Ischämie, Blutung etc.)
- Aktueller und vergangener Konsum von Heroin bzw. Substitutionstherapie mit Polamidon/Methadon
- Ärztlich diagnostizierte Abhängigkeit von Kokain, Opiaten, Amphetaminen und Benzodiazepinen
- Übermäßiger (>24g/d Männer, >12g/d Frauen) Alkoholkonsum in den vergangenen 6 Monaten
- Stadium der Leberzirrhose, definiert als durch transiente Elastographie (FibroScan®) gemessene Lebersteifigkeit >12,5 kPa
- Chronische Hepatitis B – Infektion
- Schwangerschaft oder Stillzeit

## 2.2 Laborbefunde und Krankheitsgeschichte

Um das Vorliegen der entsprechenden Einschlusskriterien zu überprüfen und mögliche Ausschlusskriterien zu erfassen, bestand Zugriff auf die (elektronischen) Patientenakten der Studienpatienten. Neben den bereits genannten Kriterien wie HCV- und HIV-Antikörperstatus und –Viruslast sowie HCV-Genotyp wurde eine Reihe weiterer Laborwerte erfasst, die Hinweise auf das Vorliegen einer fortgeschrittenen Leberschädigung oder Komorbiditäten wie bspw. eine Hepatitis B-Virus (HBV)-Infektion liefern könnten. Konkret wurden außerdem folgende paraklinische Befunde erfasst:

- Aspartat Aminotransferase (AST)
- Alanin Aminotransferase (ALT)
- Thrombozytenzahl
- Bilirubin (gesamt)
- International Normalized Ratio (INR)
- Albumin (gesamt)

Es wurde außerdem die Krankheitsvorgeschichte hinsichtlich Infektionszeitpunkt (HCV- bzw. HIV-Infektion), Infektionsweg, Vortherapien mit Interferon und Begleiterkrankungen erfasst. Bei den HIV-koinfizierten Patienten wurden außerdem HIV-spezifische

Parameter wie die CD 4(+)-Helferzellzahl, der CD 4(+)-Nadir, aktuelle und vergangene cART-Regime, cART-Pausen und die Zeit zwischen Diagnosestellung und cART-Beginn erfasst.

### 2.3 Datenschutz und Ethikvotum

Die Studie wurde der Ethikkommission der Charité-Universitätsmedizin Berlin vorgelegt und ein Ethikvotum eingeholt (Votum EA1/153/14). Die Datenschutzbestimmungen und Anforderungen der Charité an gute wissenschaftliche Praxis wurden eingehalten. Die Studie wurde unter Einhaltung der Deklaration von Helsinki zu ethischen Grundsätzen für die medizinische Forschung am Menschen durchgeführt.

Alle Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten, wurden detailliert über die Studie informiert und erhielten eine schriftliche Aufklärung über Studienziele und –inhalte. Nur Patienten, die ihre schriftliche Zustimmung erteilten, wurden in die Studie eingeschlossen. Nach Einschluss in die Studie wurden die Patientendaten in anonymisierter Form erhoben und in digitaler Form weiterverarbeitet.

### 2.4 Ablauf der Studie

Alle eingeschlossenen Patienten willigten in die Durchführung von insgesamt zwei neuropsychologischen Testungen ein. Die erste Testung fand vor Beginn der HCV-Therapie, die zweite 12 Wochen nach Therapieende statt. Zusätzlich wurde allen Patienten die Teilnahme an einer experimentellen, computerbasierten Testung der visuellen Aufmerksamkeit angeboten. Die Patienten, die dieses Angebot annahmen, durchliefen somit zwei Testsitzungen jeweils vor und nach der Therapie. Den Ablauf der Studie illustriert Abbildung 2.

Zusätzlich wurde eine Kontrollgruppe von 30 HCV-/HIV-negativen Probanden aus dem Patientenkollektiv derselben infektiologischen Schwerpunktpraxen rekrutiert und einmalig neuropsychologisch getestet.

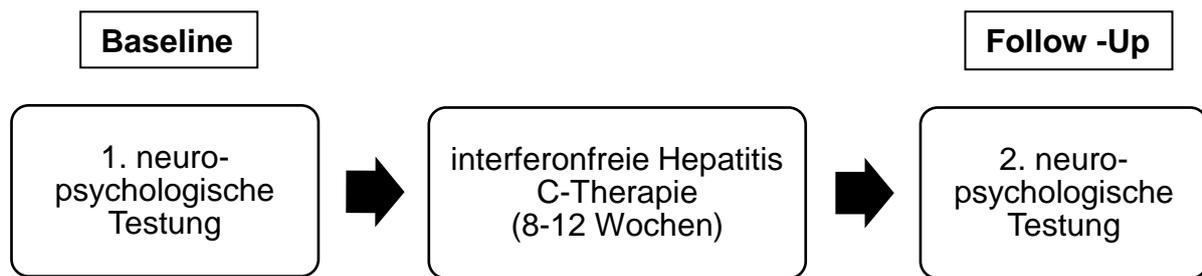


Abb. 2: Ablauf der Studie.

## 2.5 Neuropsychologische Untersuchung

Die neuropsychologische Untersuchung erfolgte bei der Baseline- und Follow-Up-Sitzung durch den gleichen Untersucher. Um Effekte der Tageszeit und der Testumgebung auf die Testleistung der Patienten zu minimieren, wurden die Testungen im gleichen Raum und, sofern möglich, zur gleichen Uhrzeit durchgeführt. Jede neuropsychologische Untersuchung beinhaltete ein Anamnesegespräch, die Aushändigung von Fragebögen zu Depressivität, Fatigue-Symptomatik und Lebensqualität sowie die eigentliche neuropsychologische Testung. Eine Testsitzung dauerte jeweils zwischen 1.5 und 2 Stunden.

Die verwendeten Testverfahren und Fragebögen stellten Testverfahren dar, die die entsprechenden Gütekriterien für psychologische Tests (Reliabilität, Validität und Objektivität) erfüllen. Sie sind deshalb auch Teil der klinisch-neuropsychologischen Routinediagnostik.

Nach Abschluss der Studie wurden die individuellen neuropsychologischen Testergebnisse und ein neuropsychologischer Befund auf Wunsch dem Patienten in schriftlicher Form mitgeteilt und bei Auffälligkeiten eine Weiterbetreuung in den entsprechenden Sprechstunden angeboten.

### 2.5.1 Anamnesegespräch

Vor Beginn der eigentlichen neuropsychologischen Testung wurde mit jedem Patienten eine ausführliche Anamnese erhoben, die Fragen zur Krankheitsgeschichte, Vorerkrankungen und Medikamenteneinnahme berücksichtigte. Jeder Patient wurde vor Beginn der neuropsychologischen Testung außerdem nach dem Vorliegen von subjektiven kognitiven Defiziten und deren Alltagsinterferenz befragt. Der zur strukturierten Erfassung des Anamnesegesprächs verwendete Bogen findet sich als Anhang 1.

### 2.5.2 Fragebögen

Zur Erfassung von Depressivität, Fatigue-Symptomatik und Lebensqualität wurden drei verschiedene Fragebögen eingesetzt, die im Folgenden kurz beschrieben werden.

#### *Beck's Depression Inventory – Fast Screen*

Das Beck Depressionsinventar (BDI) stellt ein etabliertes Verfahren zur Untersuchung und Schweregradeinschätzung einer möglichen depressiven Symptomatik dar. In dieser Studie lag der Fokus auf dem Ausschluss einer zum Testzeitpunkt bestehenden schweren depressiven Symptomatik, die die Leistung in neuropsychologischen Tests konfundieren könnte. Aus diesem Grund wurde die Kurzversion des Beck Depressionsinventars, der Beck's Depression Inventory – Fast Screen (BDI-FS) eingesetzt [67]. Dieser Fragebogen weist eine gute Reliabilität und Validität beim Nachweis einer depressiven Episode gemäß den DSM-V-Kriterien, bei gleichzeitig schneller Durchführbarkeit, auf [68].

Der BDI-FS ist ein vom Patienten auszufüllender Fragebogen, der aus 9 Items besteht. Er fragt die Schwere einer möglichen depressiven Symptomatik anhand der nicht-somatischen Kriterien einer Major Depression nach DSM-V ab. Ein Vorteil des BDI-FS gegenüber dem BDI ist neben der schnelleren Durchführbarkeit die Tatsache, dass somatische Beschwerden nicht abgefragt werden. Dies stellt in einer Population mit

vorbestehenden somatischen Grunderkrankungen einen Vorteil dar, weil die Prävalenz von Depressionen ansonsten falsch-hoch geschätzt würde.

Auswertung: Der maximal zu erreichende Punktwert beträgt 21. Dabei gilt, je höher der Punktwert, desto schwerer die depressive Symptomatik. Ein Wert von unter 4 Punkten schließt das Vorliegen einer depressiven Episode mit hoher Wahrscheinlichkeit aus [69].

### *Fatigue Severity Scale*

Die Fatigue Severity Scale (FSS) ist ein Fragebogen, der der Schweregradeinschätzung einer Fatigue-Symptomatik dient [70]. Der FSS ist ein etabliertes Verfahren und wurde in Patientengruppen mit unterschiedlichen Vorerkrankungen, darunter auch bei Patienten mit chronischer HCV-Infektion, eingesetzt und ist auch in deutschsprachigen Kohorten validiert [71, 72].

Der FSS besteht aus 9 Items, die die Schwere verschiedener Fatigue-Symptome in der vergangenen Woche abfragen. Für jedes Item kann vom Patienten ein Punktwert zwischen 1 und 7 vergeben werden. Eine hohe Punktzahl beschreibt dabei Zustimmung, eine niedrige Punktzahl Ablehnung der im Item angebotenen Aussage.

Auswertung: Die Punktwerte aller Items werden addiert und durch die Gesamtzahl der Items geteilt. Der so erhaltene Mittelwert bildet den Schweregrad der Fatigue-Symptomatik ab. Ein Wert von unter 4 Punkten macht das Vorliegen einer Fatigue-Symptomatik unwahrscheinlich [73].

### *Short Form 12 Fragebogen*

Der Short Form 12 Fragebogen (SF-12) ist eine Kurzversion des weit verbreiteten Short Form 36 Fragebogens (SF-36) zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität [74, 75].

Der SF-36 besteht aus 36 Fragen, die Patienten benötigen deshalb etwa 15-20 Minuten zum Ausfüllen des Fragebogens. Der SF-12 stellt eine auf 12 Fragen reduzierte Version

des SF-36 dar und bedeutet daher eine erhebliche Zeitersparnis bei gleichzeitig guter Korrelation mit dem SF-36 [74].

Der vom Patienten selbst auszufüllende SF-12 enthält insgesamt 12 Items, von denen vier mit Ja/Nein und die übrigen mit bis zu sechs Antwortmöglichkeiten zu beantworten sind. Der SF-12 umfasst Fragen zur allgemeinen Gesundheitswahrnehmung, körperlichen Funktionsfähigkeit und Rollenfunktion, Schmerz, Vitalität, sozialen Funktionsfähigkeit, dem psychischen Wohlbefinden und zur emotionalen Rollenfunktion. Auswertung: Die Auswertung erfolgt durch Eingabe in das für den SF-12 konzipierte Auswertungsprogramm SAS. Man erhält dabei zwei Skalen: die körperliche Summenskala (KSK) und die psychische Summenskala (PSK). Die Skalen können jeweils Werte zwischen 0 und 100 annehmen. Ein höherer Wert bedeutet dabei eine bessere körperliche bzw. psychische Lebensqualität des Patienten.

### 2.5.3 Neuropsychologische Testung

Für die Auswahl der einzelnen Testverfahren maßgeblich war die Abbildung der kognitiven Domänen, die gemäß der Frascati-Klassifikation bei HIV-Patienten untersucht werden müssen, um die Diagnose HAND stellen zu können [52]. Da die gemäß diesen Kriterien zu untersuchenden Domänen sehr breit sind und große Überschneidung mit den Funktionen zeigen, die in der Literatur als bei chronisch HCV-infizierten Patienten häufig beeinträchtigt beschrieben sind, wurden sie als Grundlage für die zu testenden kognitiven Funktionen für die gesamte Patientengruppe ausgewählt. Eine Übersicht über die eingesetzten Testverfahren bietet Tabelle 1. Nachfolgend werden die einzelnen Testverfahren näher erläutert.

Tabelle 1: Übersicht über die verwendeten neuropsychologischen Tests und Zuordnung zu den jeweils untersuchten kognitiven Domänen.

Kognitive Domäne	Test	Quelle
Verbales Gedächtnis	Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT)	[76]
Aufmerksamkeit und Arbeitsgedächtnis und Kurzzeitgedächtnis	Zahlenspanne vorwärts/rückwärts	[77]
Aufmerksamkeit und Arbeitsgedächtnis	Test d2 - Aufmerksamkeits-Belastungs-Test	[78]
Exekutivfunktionen	Farbe-Wort-Interferenztest nach Stroop	[79]
Räumlich-visuelle Konstruktion; Visuelles Gedächtnis	Rey-Osterrieth Complex Figure Test (ROCF)	[80]
Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit	Trail Making Test (TMT), Part A; Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS-III), Untertest Zahlen-Symbol-Test (ZST)	[81];[82]
Aufmerksamkeit, Arbeitsgedächtnis und Exekutivfunktionen	Trail Making Test (TMT), Part B	[81]
Feinmotorik	Grooved Pegboard Test	[83]
Semantische/phonematische Wortflüssigkeit	Regensburger Wortflüssigkeitstest (RWT), Untertests Tiere/ S-Wörter	[84]
Non-verbale Intelligenz	Leistungsprüfungssystem, Untertest 3 (LPS-UT3)	[85]

## *Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest*

In dieser Studie wurde die deutsche Adaptation des ursprünglich englischsprachigen Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT) verwendet. Der im deutschsprachigen Raum verbreitete Verbale Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT) untersucht die verbale Lern- und Gedächtnisleistung bzw. das deklarative Verbalgedächtnis [76].

Bei der Durchführung des Tests liest der Untersucher dem Probanden eine Wortliste aus 15 miteinander nicht verbundenen Wörtern insgesamt fünf Mal vor (Liste A). Nach jedem Durchgang wird der Proband gebeten, die Wortliste wiederzugeben. Nach dem fünften Durchgang wird dem Probanden einmalig eine Wortliste mit 15 völlig unterschiedlichen Wörtern vorgelesen („Interferenzliste“, Liste B). Dann wird der Proband gebeten, sich an die zuvor fünf Mal vorgelesene Wortliste zu erinnern und möglichst viele der Wörter wiederzugeben (Direktabruf). Nach 20 Minuten wird der Proband nochmals gebeten, möglichst viele dieser Wörter wiederzugeben (verzögerter Abruf). Der letzte Teil des Tests besteht aus einer Wiedererkennungsaufgabe. Dem Probanden wird eine Wortliste vorgelesen, die Wörter der Listen A und B sowie zusätzlich 20 semantisch ähnliche Wörter enthält. Dabei soll der Proband möglichst viele Wörter der Liste A korrekt wiedererkennen.

Auswertung: Für jedes korrekt erinnerte Wort erhält der Proband einen Punkt, die Maximalpunktzahl des Parameters Gesamtlernleistung beträgt 75 Punkte.

## *Zahlenspanne*

Der Zahlenspannen-Test (Digit span) ist ein einfach durchzuführendes Testverfahren, das das Kurzzeit- und Arbeitsgedächtnis untersucht. Der Test ist unter anderem im Wechsler Intelligenztest für Erwachsene (WIE) als Subtest enthalten.

Der Proband wird gebeten, eine Zahlenfolge direkt nach dem Vorlesen durch den Untersucher wiederzugeben. Dabei wird zwischen einer Zahlenspanne „vorwärts“ und einer Zahlenspanne „rückwärts“ unterschieden. Bei letzterer besteht die Aufgabe darin, die Zahlen in umgekehrter Reihenfolge wiederzugeben. Die Zahlenfolge wird nach jedem korrekten Durchgang länger, jeder Durchgang besteht aus zwei Zahlenfolgen

gleicher Länge, von denen mindestens eine Zahlenfolge zum Abschluss des Durchgangs korrekt wiedergegeben werden muss. Wenn der Proband keine der beiden Zahlenfolgen gleicher Länge korrekt wiedergeben kann, endet der Test.

Auswertung: Für jede korrekt wiedergegebene Zahlenfolge erhält der Proband einen Punkt, die Maximalpunktzahl beträgt für die Testbedingung „vorwärts“ und „rückwärts“ jeweils 12 Punkte. Dabei bildet die Testbedingung „vorwärts“ die Leistung des Kurzzeitgedächtnisses, die Bedingung „rückwärts“ die des Arbeitsgedächtnisses ab.

### *Rey-Osterrieth Complex Figure Test*

Beim ROCF handelt es sich um einen klassischen neuropsychologischen Test, der die räumlich-visuelle Konstruktion und das visuelle Gedächtnis untersucht.

Dem Probanden wird eine abstrakte geometrische Figur vorgelegt, die er im ersten Durchgang kopieren soll. Dabei wird der Proband nicht darauf hingewiesen, dass er diese Figur zu einem späteren Zeitpunkt noch einmal aus dem Gedächtnis wiedergeben muss. Im zweiten Durchgang wird der Proband direkt im Anschluss an die Kopie der Figur gebeten, die Figur noch einmal ohne Vorlage zu zeichnen. Im dritten Durchgang soll er dies nach 30 Minuten noch einmal wiederholen. Im Anschluss an diesen letzten Durchgang werden dem Probanden verschiedene Ausschnitte der Figur, kombiniert mit Distraktoren, präsentiert. Er soll hierbei diejenigen Ausschnitte identifizieren, die in der ursprünglichen Figur enthalten waren.

Auswertung: Jede vom Probanden gezeichnete Figur wird nach Vollständigkeit und Wiedererkennbarkeit bewertet. Dafür wird die Rey-Osterrieth-Figur in 18 Bestandteile zerlegt und jedes Detail erhält abhängig von Vorhandensein, Vollständigkeit und korrekter Positionierung 0 bis 2 Punkte. Somit ergibt sich für jede kopierte Figur eine Maximalpunktzahl von 36 Punkten. Im Wiedererkennungsdurchgang erhält der Proband für jedes korrekt erinnerte Detail jeweils einen Punkt, für falsch erkannte Details jeweils einen Punkt Abzug. Dabei bildet die Leistung nach der direkten Kopie der Figur die visuokonstruktiven Fähigkeiten, die Abrufbedingungen des Tests hingegen die Fähigkeiten zu Konsolidierung und den Abruf aus dem visuellen Gedächtnis ab.

### *Farbe-Wort-Interferenztest (Stroop-Test)*

Der Farbe-Wort-Interferenztest (FWIT) wurde 1935 von J.R. Stroop erstmals publiziert und wird seither in verschiedenen Abwandlungen in der neuropsychologischen Diagnostik verwendet [86]. In dieser Studie wurde eine deutsche Version des Tests von Wolfram verwendet. Der FWIT untersucht die Fähigkeit eines Probanden, hochautomatisiertes Reaktionsverhalten zugunsten einer Alternativreaktion zu unterdrücken. Die automatisierte Reaktion interferiert hierbei mit der Ausführung der neuen Anforderung.

Der FWIT besteht aus 10 Reihen mit jeweils 10 ausgeschriebenen Farbwörtern (gelb, blau, rot, grün) die auf ein weißes Blatt Papier gedruckt sind. Die Tintenfarbe, in der die Wörter gedruckt sind, entspricht dabei nie der Farbe, die das Wort bezeichnet. Die Aufgabe des Probanden besteht darin, die jeweilige Tintenfarbe zu benennen, dabei aber nicht das gedruckte Wort vorzulesen. Er muss somit aktiv den Impuls unterdrücken, das Wort vorzulesen und stattdessen die Tintenfarbe benennen, die er sieht.

Auswertung: Die Testleistung besteht aus der Zeit, die der Proband benötigt, um alle 10 Wortreihen zu bearbeiten. Fehler werden bei der Testauswertung in Form einer Zeitstrafe berücksichtigt. Die Testleistung in diesem Test ist ein Maß für die Interferenzanfälligkeit des kognitiven Systems.

### *Test d2 - Aufmerksamkeits-Belastungs-Test*

Der vor allem im deutschsprachigen Raum verbreitete d2 – Aufmerksamkeits-Belastungs-Test untersucht die Domänen Konzentration und Aufmerksamkeit.

Der Test besteht aus 14 Reihen mit jeweils 47 kleingedruckten Buchstaben (d und p), die jeweils mit einem bis vier kleinen Strichen kombiniert sind. Die Striche können ober- und/oder unterhalb der Buchstaben erscheinen. Die Aufgabe des Probanden besteht darin, alle „d's“, die mit zwei Strichen kombiniert sind, zu identifizieren und durchzustreichen (Zielobjekte). Alle anderen Buchstaben wirken als Distraktoren und sollen vom Probanden nicht markiert werden. Dabei bleiben dem Probanden pro Zeile

nur 20 Sekunden, bevor der Untersucher ihn zum Wechsel in die nächste Zeile auffordert. Eine Korrektur von Fehlern ist nicht möglich. Der Untersucher hält den Probanden bei der Testdurchführung zu möglichst schnellem, sorgfältigem und konzentriertem Arbeiten an.

Auswertung: Bei der Testauswertung werde alle fehlerhaft markierten und übersprungenen Buchstaben von den korrekt markierten Buchstaben abgezogen. Man erhält so verschiedene Parameter, von denen die sogenannte *Konzentrationsleistung* (KL) den Relevantesten darstellt. Weitere Parameter sind *Fehlerprozent* (F%) und die Zahl der *bearbeiteten Zielobjekte* (BZO).

### *Trail Making Test, Part A und Part B*

Der Trail Making Test ist Bestandteil der neuropsychologischen Routinediagnostik und wird auch in Screeningverfahren wie dem Montreal Cognitive Assessment Test (MoCA-Test) verwendet [87].

Bei Part A des Trail Making Tests (TMT A) besteht die Aufgabe des Probanden darin, auf einem Blatt Papier zufällig angeordnete Zahlen von 1 bis 25 in aufsteigender Reihenfolge schnellstmöglich und fehlerfrei miteinander zu verbinden. Der TMT A untersucht damit die Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit.

Part B des Trail Making Tests (TMT B) kombiniert Zahlen und Buchstaben. Der Proband muss zufällig auf einem Blatt Papier angeordnete Zahlen und Buchstaben in aufsteigender und abwechselnder Reihenfolge (1-A, 2-B usw.) miteinander verbinden. Der TMT B erfasst neben der Fähigkeit zur kognitiven Flexibilität (eine Exekutivfunktion) auch die Aufmerksamkeit und das Arbeitsgedächtnis.

Auswertung: Die Testleistung wird für jeden Untertest als Zeit, die der Proband benötigt, um alle Symbole miteinander zu verbinden, erfasst. Kommt es zu einem Fehler beim Verbinden, wird der Proband vom Testleiter darauf hingewiesen und zur Korrektur aufgefordert. Die Zeit wird dabei nicht gestoppt, Fehler gehen damit indirekt in die Testleistung mit ein.

### *Grooved Pegboard Test*

Der Grooved Pegboard Test besteht aus einem Metallbrett, in das 25 schlüssellochartige Vertiefungen eingelassen sind. Jede Vertiefung ist in einem anderen Winkel ausgerichtet. Korrespondierend dazu erhält der Proband Metallstifte, die bei richtiger Platzierung in den Vertiefungen des Metallbretts versenkt werden können. Dies gelingt nur, wenn der Proband die Stifte entsprechend dem Ausrichtungswinkel der Vertiefungen ausrichtet. Die Aufgabe des Probanden besteht darin, möglichst schnell unter Zuhilfenahme nur einer Hand alle 25 Vertiefungen mit Metallstiften zu besetzen. Es kommt somit auf die Geschicklichkeit des Probanden an, die Ausdruck seiner (fein-) motorischen Fähigkeiten ist.

Auswertung: Die Testleistung entspricht der Zeit, die ein Proband benötigt, um alle 25 Vertiefungen mit Metallstiften zu besetzen. Der Test wird jeweils mit der dominanten und der nicht-dominanten Hand durchgeführt.

### *Zahlen-Symbol-Test*

Der Zahlen-Symbol-Test (ZST) ist Bestandteil des Wechsler Intelligenztests für Erwachsene und untersucht die Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit.

Der ZST besteht aus einem Blatt Papier, auf dem in einer Matrize Zahlen bestimmte geometrische Symbole zugeordnet werden. Unterhalb dieser Matrize sind Zahlen ohne die jeweiligen Symbole angeordnet. Die Aufgabe des Probanden ist es, innerhalb von 120 Sekunden möglichst vielen Zahlen das entsprechende Symbol gemäß der Matrize zuzuordnen.

Auswertung: Die Testleistung entspricht der Anzahl der korrekt innerhalb von 120 Sekunden zugeordneten Zahlen-Symbol-Paare.

### *Regensburger Wortflüssigkeitstest, Untertests S-/P-Wörter, Tiere*

In dieser Studie wurde die deutsche Adaptation des Controlled Oral Word Association Test (COWA), der Regensburger Wortflüssigkeitstest (RWT), verwendet. Dieser Test untersucht die spontane Sprachproduktion bzw. Wortflüssigkeit des Probanden.

Beim Untertest S- bzw. P-Wörter wird der Proband aufgefordert, innerhalb von zwei Minuten möglichst viele Wörter (dabei keine Eigennamen) zu nennen, die mit den Buchstaben S bzw. P beginnen (phonematische Wortflüssigkeit). Beim Untertest Tiere wird der Proband aufgefordert, in derselben Zeit möglichst viele Tiere zu nennen (semantische Wortflüssigkeit). Gerat der Proband bei der Testdurchführung ins Stocken, wiederholt der Testleiter die Instruktionen.

Auswertung: Für jedes korrekt genannte Wort erhält der Proband einen Punkt.

### *Leistungsprüfungssystem, Untertest 3*

Der Untertest 3 des Leistungsprüfungssystems nach Horn (LPS-UT3) ist ein schnell durchzuführender Test, der eine Einschätzung des Intelligenzniveaus (logisch-analytisches Denken) des Probanden erlaubt. Die Untersuchung dieser Domäne wird nicht von der Frascati-Klassifikation gefordert, gleichwohl wird eine Intelligenzschätzung für die Auswertung des FWIT benötigt und dieser Test aus diesem Grund durchgeführt.

Der Proband erhält ein Blatt Papier, das mit in insgesamt 40 Reihen angeordneten Symbolen bedruckt ist. Jede Symbolreihe folgt einem bestimmten Muster, wobei jeweils ein Symbol pro Reihe diesem Muster nicht folgt. Die Aufgabe des Probanden besteht darin, diesen Ausreißer zu erkennen und zu markieren. Der Proband hat fünf Minuten Zeit, um möglichst viele dieser Symbolreihen zu bearbeiten.

Auswertung: Für jedes korrekt erkannte Symbol erhält der Proband einen Punkt. Die Höchstpunktzahl beträgt 40 Punkte. Dieser Punktwert wird in einen alters- und bildungsabhängigen IQ-Wert transformiert.

## 2.6 Statistische Auswertung

Zur Beschreibung der demographischen Variablen und der Testvariablen der Stichprobe wurden deskriptive Statistiken berechnet. Alle Ergebnisse werden, sofern nicht anders angegeben, als Mittelwerte und Standardabweichung (SD) der T-Werte berichtet.

Zur Überprüfung der Hypothese, ob sich die kognitive Leistung chronisch HCV-infizierter Patienten nach einer HCV-Eradikation verbessert, wurden die Ergebnisse aus den einzelnen neuropsychologischen Testverfahren mit einer zweifaktoriellen Varianzanalyse (ANOVA) analysiert. Um Effekte der HCV-Therapie abzubilden, wurde der Innersubjektfaktor ZEITPUNKT (Baseline, vor der HCV-Therapie; Follow-Up, nach der HCV-Therapie) in die Analyse aufgenommen.

Explorativ wurde außerdem untersucht, ob sich Unterschiede zwischen HCV-monoinfizierten und HCV-/HIV-koinfizierten Patienten hinsichtlich des kognitiven Status und der Therapieeffekte zeigten. Es wurde deshalb der zusätzliche Zwischensubjektfaktor PATIENTENGRUPPE (HCV-monoinfiziert; HCV-/HIV-koinfiziert) in die Analyse aufgenommen.

Bei Verletzungen der Sphärizitätsannahme wurde auf die Greenhouse-Geisser Korrektur zurückgegriffen. Um die Gefahr der Alpha-Fehler Kumulierung beim multiplen Testen zu reduzieren, wurde das  $\alpha$ -Niveau entsprechend der Benjamini-Hochberg-Prozedur angepasst [88]. Dabei wurden die Signifikanzwerte der einzelnen Tests in aufsteigender Reihenfolge angeordnet. Ausgehend von einem globalen Signifikanzniveau von  $p = .05$  wurde im nächsten Schritt für jeden Test ein adjustierter kritischer Signifikanzwert (adjustiertes  $p$ ) mit folgender Formel berechnet, mit dem der jeweilige empirische  $p$ -Wert verglichen wird:

$$P_{(k)} < \frac{k}{m} \times .05$$

$P_{(k)}$ : kritischer  $p$ -Wert für Test  $k$

$m$ : Gesamtanzahl aller Tests

$k$ : Position in Rangreihe

Zusätzlich wurde das kognitive Leistungsniveau der Patienten mit dem einer gesunden Kontrollstichprobe verglichen. Dazu gingen in ersten Schritt die Ergebnisse der Patienten aus den neuropsychologischen Testverfahren zum Messzeitpunkt vor der

HCV-Therapie und die Ergebnisse der Kontrollstichprobe in einen t-Test für unabhängige Stichproben ein. Im zweiten Schritt wurde die Analyse mit den Ergebnissen der Patienten zum Messzeitpunkt nach der HCV-Therapie wiederholt. Dabei wurde die bereits oben beschriebene Benjamini-Hochberg-Prozedur angewendet und im Falle einer Verletzung der Annahme der Varianzenhomogenität auf die Welsh-Korrektur zurückgegriffen.

Um den Effekt der HCV-Therapie auf das subjektive Wohlbefinden der Patienten zu erfassen, gingen die Baseline- und Follow Up-Werte aus den Fragebögen zur Erfassung der Lebensqualität, der Fatigue-Symptomatik und der Depressivität in t-Tests für verbundene Stichproben ein. Bei einer Verletzung der Annahme der Varianzenhomogenität wurde auf die Welsh-Korrektur zurückgegriffen. Dabei wurden bei dieser Analyse p-Werte  $< .05$  als statistisch signifikant gewertet.

Alle Analysen wurden mit IBM SPSS Statistics Version 22.0 durchgeführt.

### **3. Ergebnisse**

#### 3.1 Ergebnis des Patientenscreenings

Zwischen März 2015 und April 2016 wurden 206 Patienten in infektiologischen Schwerpunktpraxen in Berlin gescreent. Bei allen Patienten war eine Interferon-freie HCV-Therapie geplant. 25 Patienten stimmten der Studienteilnahme zu und wurden in die Studie eingeschlossen. 22 Patienten (21 männlich, 1 weiblich) nahmen am gesamten Studienablauf teil und wurden in der Auswertung berücksichtigt. 3 Probanden nahmen nicht an der Follow-Up Testung teil und wurden deshalb in der Auswertung nicht berücksichtigt.

#### 3.2 Patientencharakteristika und Therapieverlauf

Von den 22 Patienten waren 14 HCV-/HIV-koinfiziert (63.6%), bei 8 Patienten bestand eine HCV-Monoinfektion.

81.8% (n=18) der Patienten waren mit Genotyp 1 und 18.2% (n=4) mit Genotyp 4 infiziert. Die häufigsten Infektionswege waren gleichgeschlechtliche Sexualkontakte (n=12), intravenöser Substanzkonsum in der Vergangenheit (n=5), Bluttransfusionen (n=3) und unbekannte bzw. andere Infektionswege (n=2).

Die Patienten erhielten unterschiedliche Therapieregime. Die Entscheidung über die Therapie wurde von den behandelnden Ärzten unabhängig von der Studienteilnahme getroffen. Sieben Patienten (31.8 %) hatten in der Vergangenheit bereits eine Interferontherapie erhalten. Mit Abstand am häufigsten wurde die Kombination Ledipasvir/Sofosbuvir (n = 16) verordnet, gefolgt von Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Ribavirin (n = 2), Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Dasabuvir + Ribavirin (n = 1), Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Dasabuvir (n = 1), Sofosbuvir + Ribavirin (n = 1) und Simeprevir + Sofosbuvir + Ribavirin (n = 1). Die Therapiedauer betrug bei allen Patienten zwischen 8 und 12 Wochen.

Bei allen Patienten kam es zu einer Viruseradikation, das heißt einer nicht mehr nachweisbaren HCV-RNA in Woche 12 nach Therapieende (sustained virological response, SVR 12). Bei einem Patienten kam es zu einem späteren Zeitpunkt zu einer erneuten Virämie. Dieser Patient erreichte aber dennoch formal das Kriterium einer SVR 12 und wurde deshalb in der Endauswertung berücksichtigt. Ein weiterer Patient erlitt 4 Wochen nach Therapiebeginn einen Myokardinfarkt und musste die Therapie daraufhin abbrechen. Trotzdem erreichte dieser Patient eine SVR 12. Auch dieser Patient wurde deshalb in der Auswertung berücksichtigt.

Die Therapie wurde von den Patienten insgesamt gut vertragen. 10 Patienten berichteten bei der Follow-Up Befragung über Nebenwirkungen. Diese bestanden aus Fatigue (n = 4), Hautveränderungen/Ausschlag (n = 3), Übelkeit (n = 2), Kopfschmerzen (n = 1), Schlafstörungen (n = 1) und Konzentrationsstörungen (n = 1). Es kam zu keinen nebenwirkungsbedingten Therapieabbrüchen.

Hinsichtlich demographischer Variablen ergab sich für die Patientengruppe ein mittleres Alter von 42.81 ( $SD = 11.62$ ), eine mittlere Anzahl an Bildungsjahren von 15.1 ( $SD = 2.35$ ) und ein mittlerer IQ Wert von 110.8 ( $SD = 38.5$ ). Die gesunde Kontrollgruppe wies ein mittleres Alter von 39.5 ( $SD = 9.92$ ), eine mittlere Anzahl an Bildungsjahren von 16.1 ( $SD = 2.0$ ) sowie einen mittleren IQ Wert von 115.9 ( $SD = 36.6$ ) auf. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich dieser demographischen Variablen zwischen

Patienten- und Kontrollgruppe (alle  $p > .11$ ). Die Kontrollgruppe bestand ausschließlich aus männlichen Probanden. Die paraklinischen Daten zur Baseline- und Follow-up Untersuchung sind in Tabelle 2 aufgeführt. Es gab keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich demographischer und krankheitsbezogener Variablen zwischen HCV-monoinfizierten und HCV-koinfizierten Patienten (alle  $p > .08$ ).

Tab. 2: Laborwerte zu Baseline und Follow-Up-Untersuchung.

	Baseline	Follow-Up
	Mittelwert (SD)	Mittelwert (SD)
AST (IU/L)	62.71 (50.89) (n = 21)	25.15 (9.77) (n = 20)
ALT (IU/L)	95.18 (90.49) (n = 22)	22.24 (16.97) (n = 21)
INR	1.04 (0.12) (n = 15)	1.02 (0.03) (n = 9)
Albumin (g/L)	45.86 (4.36) (n = 21)	46.64 (5.12) (n = 10)
Bilirubin gesamt (mg/dl)	0.83 (0.80) (n = 21)	0.71 (0.66) (n = 20)
Thrombozyten/nL	221.09 (52.98) (n = 22)	234.90 (43.15) (n = 21)
CD 4+ Zellzahl/ $\mu$ l	841.50 (250.38) (n = 14)	814.77 (222.61) (n = 13)
HCV Viruslast (Kopien/ml)	2852491.82 (4721243.46) (n = 22)	-

AST=Aspartat Aminotransferase, ALT=Alanin Aminotransferase, INR=International Normalized Ratio

### 3.3 Kognitives Leistungsniveau vor HCV-Therapie

Zur Beantwortung der Fragestellung, ob sich die kognitive Leistung der Patienten- und Kontrollgruppe zur Baseline unterschieden, wurden t-Tests für unabhängige Stichproben berechnet. Zur Baseline vor Therapiebeginn unterschied sich die kognitive Leistung der HCV-infizierten Patientengruppe in den Domänen verbales Gedächtnis und Wortflüssigkeit nicht signifikant von der Leistung der gesunden Kontrollgruppe. In allen anderen kognitiven Domänen zeigte die Patientengruppe eine signifikant schlechtere Leistung. Die kognitive Leistung der Patienten- und Kontrollgruppe zur Baseline sind in Tab. 3 gegenübergestellt.

Der Diagnose eines kognitiven Defizits wurden die Frascati-Kriterien zugrunde gelegt. Dementsprechend musste ein Patient zur Feststellung eines kognitiven Defizits in mindestens zwei kognitiven Domänen eine Testleistung aufweisen, die  $\geq 1.0$  SD vom Mittelwert einer nach Alter und Bildung gematchten Kontrollgruppe abwich. Das Vorliegen einer Alltagsinterferenz definierte die Einteilung in die Schweregrade asymptomatisches neurokognitives Defizit (ANI), mildes Neurokognitives Defizit (MND) und Demenz (HAD). Gemäß dieser Definition lag bei 54.5% der HCV-infizierten Patienten vor Therapiebeginn ein kognitives Defizit vor. Bei 75% (n = 9) der betroffenen Patienten bestand ein MND, bei den übrigen 25% der Patienten (n = 3) ein ANI. Zur Baseline gaben 68.2 % (n = 15) der Patienten eine subjektiv wahrgenommene Einschränkung ihrer kognitiven Leistung an. Die Prävalenz von kognitiven Defiziten unterschied sich dabei zwischen den Subgruppen der mono- und koinfizierten Patienten nicht signifikant ( $p > .25$ )

Tabelle 3: Testleistung von Patienten- und Kontrollgruppe zur Baseline-Untersuchung.

Domäne	Patientengruppe (n=22)		Kontrollgruppe (n=30)		<i>p</i>	adjustiertes <i>p</i>
	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>		
<b>Visuelles Gedächtnis</b>						
ROCF: UA	51.6	12.01	62.69	11.0	.001*	.015
ROCF: VA	50.39	11.25	62.00	10.81	.000*	.003
<b>Aufmerksamkeit/Arbeitsgedächtnis</b>						
ZS:V	50.09	11.89	59.88	7.84	.002*	.019
ZS:R	51.00	10.84	61.13	8.66	.000*	.012
d2-Test	44.36	8.26	51.50	8.60	.004*	.023
<b>Exekutivfunktionen</b>						
FWIT	48.41	11.27	53.83	9.69	.032*	.035
TMT B	48.88	13.11	57.33	7.63	.005*	.027
<b>Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit</b>						
TMT A	48.27	10.76	55.20	8.04	.015*	.031

Domäne	Patientengruppe (n=22)		Kontrollgruppe (n=30)		<i>p</i>	adjustiertes <i>p</i>
	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>		
ZST	47.44	6.24	51.56	10.56	.085	.038
<b>Verbales Gedächtnis</b>						
VLMT gesamt	55.68	8.16	53.19	7.23	.250	.046
<b>Wortflüssigkeit</b>						
RWT S/P	49.86	10.57	46.03	6.48	.143	.042
RWT Tiere	49.28	13.09	51.24	6.89	.526	.05
<b>(Fein-)Motorik</b>						
GP**	65.18	6.86	61.91	4.29	.000*	.008

ROCF: UA=Rey-Osterrieth Complex Figure test: unmittelbarer Abruf; ROCF: VA= Rey-Osterrieth Complex Figure test: verzögerter Abruf; ZS:V=Zahlenspanne: vorwärts; ZS:R=Zahlenspanne: rückwärts; FWIT=Farbe-Wort-Interferenztest nach Stroop; TMT B=Trail Making Test, Part B; TMT A=Trail Making Test, Part A; ZST=Zahlen-Symbol-Test; VLMT gesamt=Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest, Gesamtlernleistung; RWT S/P= Regensburger Wortflüssigkeitstest, Untertest S- und P-Wörter; RWT Tiere= Regensburger Wortflüssigkeitstest, Untertest Tiere; GP=Grooved pegboard; M=Mittelwert; SD=Standardabweichung.

\*Signifikant  $p < \text{adjustiertes } p$

\*\*Keine T-Werte verfügbar; Rohwerte in Sekunden

### 3.4 Einfluss der HCV-Eradikation auf die kognitive Leistung

Zur Untersuchung des Einflusses einer HCV-Eradikation auf die kognitive Leistung in beiden Patientengruppen wurde eine zweifaktorielle Varianzanalyse mit dem Innersubjektfaktor ZEITPUNKT und dem Zwischensubjektfaktor PATIENTENGRUPPE durchgeführt. Im Falle unterschiedlicher Therapie-Effekte in beiden Patientengruppen, sollte sich ein signifikanter Interaktionseffekt dieser beiden Faktoren zeigen.

Die kognitive Leistung der HCV-infizierten Patientengruppe, gemessen 12 Wochen nach Ende der HCV-Therapie, verbesserte sich in den Domänen visuelles Gedächtnis, Exekutivfunktionen, Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit, semantische Wortflüssigkeit und (Fein-)Motorik. Keine signifikanten Veränderungen zeigten sich in den Domänen verbales Gedächtnis, phonematische Wortflüssigkeit und Aufmerksamkeit/Arbeitsgedächtnis. Die Testleistungen in den einzelnen neuropsychologischen Tests zur Baseline- und Follow-Up-Untersuchung werden in Tabelle 4 gegenübergestellt. Abbildung 3 illustriert die individuellen Verläufe der Testleistung der Patienten im Rey-Osterrieth Complex Figure Test, Trail Making Test Part A, Farbe-Wort-Interferenztest (Stroop-Test) und Grooved Pegboard Test.

Die unter der Einschränkung kleiner Gruppengrößen durchgeführte, explorative Analyse des Effektes des Faktors PATIENTENGRUPPE wurde für keines der untersuchten Testverfahren signifikant (alle  $p > .13$ ). Auch ein signifikanter Effekt für die Interaktion der Faktoren ZEITPUNKT und PATIENTENGRUPPE konnte nicht gefunden werden (alle  $p > .07$ ). Der Therapieeffekt unterschied sich somit nicht signifikant zwischen den Gruppen der mono- und koinfizierten Patienten.

Nach Therapieende wies die Patientengruppe in der Domäne (Fein-)Motorik trotz Verbesserungen weiterhin eine signifikant schlechtere Leistung als die Kontrollgruppe zur Baseline auf. In allen übrigen Domänen fand sich kein Unterschied mehr zwischen Patienten- und Kontrollgruppe. Die Prävalenz kognitiver Defizite sank von 54.5% auf 27.3% bzw. von 12 auf 6 Patienten. Bei 83% ( $n = 5$ ) der Patienten war ein ANI zu diagnostizieren, bei einem Patienten bestand ein MND. Unter den Patienten mit kognitivem Defizit reduzierte sich damit die Rate an Defiziten vom Schweregrad MND von Baseline zu Follow Up von 75% auf 16%, die Rate an ANI wuchs von 25% auf 83%. Zur Follow-Up-Untersuchung gaben noch 36.4% ( $n = 8$ ) Patienten an, unter einer

subjektiven Einschränkung der kognitiven Leistung zu leiden. Bei keinem Patienten trat nach der Therapie ein neues kognitives Defizit auf.

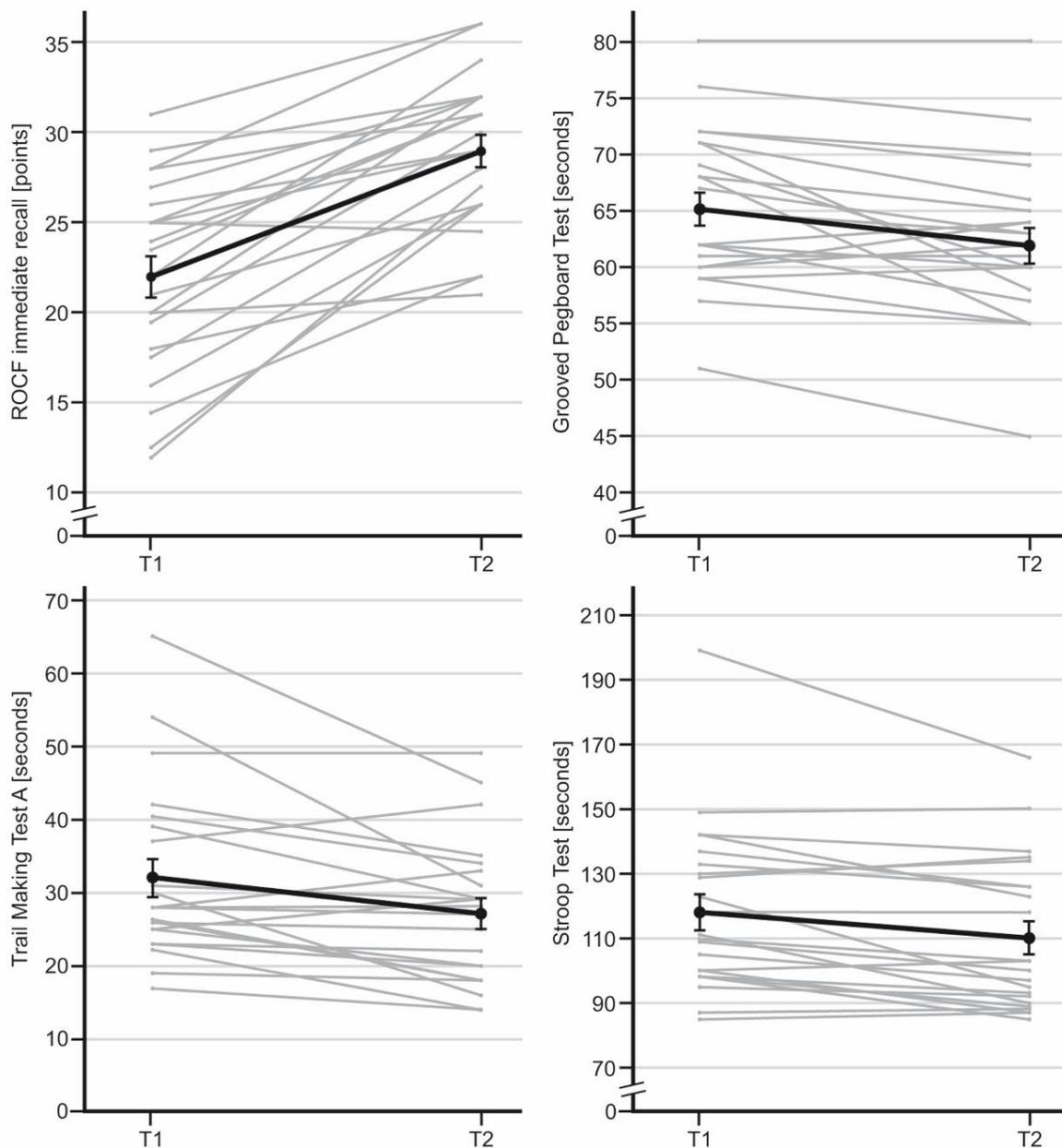


Abb. 3: Individuelle Verläufe der kognitiven Leistung. Dargestellt wird die Leistung (graue Linien) vor (T1) und nach Therapie (T2) in ausgewählten Testverfahren. Es zeigt sich eine signifikante longitudinale Verbesserung der Testleistung in den dargestellten Testverfahren. Grafik entnommen aus eigener Publikation [1].

Schwarze Linie=Mittelwert, Fehlerbalken=Standardfehler des Mittelwertes.

ROCF: Rey-Osterrieth Complex Figure Test.

Tabelle 4: Zweifaktorielle Varianzanalyse mit dem Innersubjektfaktor Zeitpunkt und dem Zwischensubjektfaktor Patientengruppe.

Variable	Baseline		Follow-Up		$F(1,20)$	$p$	adjustiertes $p$	$\eta_p^2$
	$M$	$SD$	$M$	$SD$				
<b>Visuelles Gedächtnis</b>								
ROCF: UA	51.6	12.01	67.686	8.096	62.207	.000*	0,004	.757
ROCF: VA	50.386	11.251	66.827	7.510	68.668	.000*	0,008	.774
<b>Aufmerksamkeit/Arbeitsgedächtnis</b>								
ZS: V	50.090	11.886	53.205	12.833	4.029	.058	0,035	.168
ZS: R	50.995	10.844	53.146	10.54	3.854	.064	0,038	.162
d2-Test	44.364	8.261	46.955	5.403	3.440	.078	0,042	.147
<b>Exekutivfunktionen</b>								
FWIT	48.409	11.274	53.864	11.845	6.420	.020*	0,027	.243
TMT B	48.877	13.107	54.3	10.581	10.148	.005 *	0,023	.337

Variable	Baseline		Follow-Up		$F(1,20)$	$p$	adjustiertes $p$	$\eta_p^2$
	$M$	$SD$	$M$	$SD$				
<b>Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit</b>								
TMT A	48.272	10.757	54.4	13.481	9.966	.005*	0,015	.333
ZST	47.436	6.239	50.023	7.049	5.538	.029*	0,031	.217
<b>Verbales Gedächtnis</b>								
VLMT gesamt	55.682	8.163	54.841	7.33	.980	.334	0,046	.047
<b>Wortflüssigkeit</b>								
RWT S/P	49.855	10.573	49.555	8.747	.072	.791	0,05	.004
RWT Tiere	49.277	13.086	53.391	12.078	11.871	.003*	0,012	.372
<b>(Fein-)Motorik</b>								
GP**	65.181	6.857	61.909	7.263	10.164	.005*	0,019	.337

ROCF: UA=Rey-Osterrieth Complex Figure test: unmittelbarer Abruf; ROCF: VA= Rey-Osterrieth Complex Figure test: verzögerter Abruf; ZS:V=Zahlenspanne: vorwärts; ZS:R=Zahlenspanne: rückwärts; FWIT=Farbe-Wort-Interferenztest nach Stroop; TMT B=Trail Making Test, Part B; TMT A=Trail Making Test, Part A; ZST=Zahlen-Symbol-Test; VLMT gesamt=Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest, Gesamtlernleistung; RWT S/P= Regensburger Wortflüssigkeitstest, Untertest S- und P-Wörter; RWT Tiere= Regensburger Wortflüssigkeitstest, Untertest Tiere; GP=Grooved pegboard; M=Mittelwert; SD=Standardabweichung.

\*Signifikant:  $p$ <adjustiertes  $p$

\*\*Keine T-Werte verfügbar; Rohwerte in Sekunden.

### 3.5 Einfluss der HCV-Eradikation auf Lebensqualität, Fatigue und Depressivität

Der Schweregrad der Fatigue-Symptomatik nahm von Baseline- zu Follow-Up-Untersuchung signifikant ab. Des Weiteren zeigte sich eine signifikante Verbesserung von Teilaspekten der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, namentlich der psychischen Summenskala des SF 12. Depressivität und körperliche Summenskala des SF 12 zeigten hingegen keine signifikanten Veränderungen. Tabelle 5 fasst die Ergebnisse für Lebensqualität, Fatigue und Depressivität zur Baseline- und Follow-Up-Untersuchung zusammen.

Tabelle 5: Depressivität, Fatigue-Symptomatik und Lebensqualität zur Baseline- und Follow Up-Untersuchung

Fragebogen	Baseline	Follow-Up	<i>p</i> -Wert
	Mittelwert (SD)	Mittelwert (SD)	
BDI-FS	1.76 (1.37)	2.10 (2.57)	.557
FSS	4.47 (1.62)	3.75 (1.83)	.029*
SF 12: KSK	50.76 (8.10)	52.81 (8.21)	.233
SF 12: PSK	38.60 (12.19)	45.02 (10.54)	.006*

BDI-FS=Beck's Depression Inventory – Fast Screen; FSS=Fatigue Severity Scale; SF 12: KSK=Short Form 12 Fragebogen: Körperliche Summenskala; SF 12: PSK= Short Form 12 Fragebogen: Psychische Summenskala; SD=Standardabweichung.

\*Signifikant:  $p < .05$

## 4. Diskussion

Wir untersuchten im Rahmen einer Pilotstudie die kognitive Leistung von 22 HCV-infizierten Patienten vor und nach einer Interferon-freien HCV-Therapie. Die Kohorte bestand aus 8 HCV-monoinfizierten und 14 HCV/HIV-koinfizierten Patienten ohne Leberfibrose und ohne wesentliche Komorbiditäten. Zusätzlich wurden die gesundheitsbezogene Lebensqualität, Fatigue-Symptomatik und Depressivität vor und nach Therapie erfasst. Vor Therapiebeginn wiesen 54.5% der Patienten ein kognitives Defizit auf. 12 Wochen nach Therapieende zeigten sich signifikante Verbesserungen der kognitiven Leistung in den Domänen Motorik, Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit, Exekutivfunktionen, semantische Wortflüssigkeit und visuelles Gedächtnis sowie eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Fatigue-Symptomatik. Die Rate an kognitiven Defiziten reduzierte sich auf 27.5%. Bei den weiterhin betroffenen Patienten reduzierte sich der Schweregrad der Defizite, nur bei einem Patienten bestanden nach Therapie noch alltagsrelevante Einschränkungen. Alle Patienten hatten 12 Wochen nach Therapieende HCV eradiziert. Eine explorative Analyse ergab Hinweise darauf, dass sich der Therapieeffekt möglicherweise nicht zwischen der mono- und koinfizierten Patientengruppe unterschied. Die Einordnung unserer Ergebnisse in den wissenschaftlichen Kontext und die möglichen, sich daraus ergebenden, klinischen Implikationen sollen im Folgenden diskutiert werden.

### 4.1 Diskussion der Studienergebnisse

Die Einführung der DAAs in die HCV-Therapie ermöglichte es dieser Studie erstmals, kognitive Defizite bei einer ausgewählten Gruppe von Patienten ohne wesentliche Komorbiditäten zu untersuchen. Hierbei ist anzumerken, dass die vorliegende Arbeit als Pilotstudie konzipiert war. Deshalb müssen die Studienergebnisse aufgrund kleiner Fallzahlen kritisch diskutiert werden. Der Anspruch der Studie war es, einen ersten Beitrag zu diesem Forschungsthema zu leisten und die Durchführung von Folgestudien anzuregen.

Die Gruppengrößen der mono- und koinfizierten Patientengruppe waren aufgrund der strikten Ein- und Ausschlusskriterien relativ klein. Insbesondere das

Ausschlusskriterium „Substanzabusus“ erwies sich bei den gescreenten Patienten als häufig zutreffend. Es wurde deshalb eine vergleichsweise hohe Anzahl an Patienten gescreent, schließlich nur aber eine kleine Gruppe in die Studie eingeschlossen. Da diese Studie als Pilotstudie konzipiert war, entschlossen sich die Autoren, die Ausschlusskriterien trotzdem nicht zu lockern, um eine Konfundierung der Ergebnisse zu vermeiden. Es handelte sich bei unserer Patientenkohorte somit um eine kleine, aber streng selektierte Gruppe von Patienten. Unseres Wissens stellt dies auch die erste Studie zu kognitiven Defiziten bei HCV-Infektion dar, bei der alle Patienten zum Ausschluss einer Leberfibrose mittels transienter Elastographie (FibroScan®) untersucht wurden. Die neuropsychologische Untersuchung erfolgte unter Aufsicht und Anleitung klinisch erfahrener Neuropsychologen und unter kontrollierten Untersuchungsbedingungen, was die Qualität und größtmögliche Reproduzierbarkeit der Untersuchung sicherstellte.

Alle bisher durchgeführten Studien zum Einfluss einer HCV-Therapie auf die kognitive Leistung wurden mit Interferon-basierten Therapien durchgeführt. Wie bereits eingangs dargestellt, schlossen diese Studien Patienten mit zum Teil erheblichen Komorbiditäten, insbesondere Substanzabusus und Leberfibrose/-zirrhose, ein. Es handelte sich somit teilweise um Patienten, die bereits - unabhängig von einer HCV-Infektion – Risikofaktoren für kognitive Defizite aufwiesen. Bei der kritischen Diskussion des Forschungsstandes und Konzeption dieser Studie waren diese Faktoren als konfundierend zu berücksichtigen.

Zusammenfassend lassen sich die Ergebnisse der bisher durchgeführten Studien in drei Kategorien einteilen: Verbesserung, Verschlechterung und keine Veränderung der kognitiven Leistung durch Interferon-Therapie. Die Ursache für die Heterogenität dieser Aussagen bleibt letztlich ungeklärt. Eine wichtige Rolle könnte aber die Tatsache spielen, dass die untersuchten Patientengruppen nur bedingt vergleichbar sind. So schlossen viele Studien in unterschiedlichem Ausmaß Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose, Substanzabusus und anderen Komorbiditäten ein. Weitere konfundierende Faktoren wie Depressivität wurden nicht in jedem Fall kontrolliert.

Zusätzlich gab es erhebliche methodische Unterschiede insbesondere in der Auswahl der neuropsychologischen Untersuchungen, die für die Gesamtinterpretation berücksichtigt werden müssen. So kamen neben etablierten,

papierbasierten Testmethoden computerbasierte Verfahren und zum Teil nur Screeningtests zum Einsatz. Dies ist im Kontext der unterschiedlichen Sensitivität z.B. beim Vergleich computerbasierter versus papierbasierter Testverfahren von besonderer Bedeutung. Die Tatsache, dass einige Studien keine Defizite bei HCV-infizierten Patienten feststellen konnten, wo andere eine hohe Prävalenz detektierten, muss vor diesem Hintergrund kritisch diskutiert werden. In der vorliegenden Studie wurde aus diesem Grund eine ausführliche neuropsychologische Testbatterie eingesetzt, die aus gut validierten und klinisch etablierten Testverfahren bestand.

Hinsichtlich der untersuchten Patientengruppe, der verwendeten Testverfahren und des gewählten Follow Up Zeitraums lässt sich die vorliegende Studie mit der Arbeit von Kuhn et al. gut vergleichen [41]. Die neuropsychologische Testbatterie war im Wesentlichen identisch, darüber hinaus wurde das Vorliegen von psychiatrischen und neurologischen Erkrankungen jeweils als Ausschlusskriterium definiert. Ebenso wurden Patienten mit fortgeschrittener Leberfibrose und fortbestehendem Substanzabusus nicht in die Studie eingeschlossen. Kuhn et al. detektierten in einer Subgruppe von HCV-Patienten Verbesserungen der kognitiven Leistung nach Interferontherapie, welche mit bildmorphologischen Veränderungen im zerebralen MRT (DTI-Sequenzen) korrelierte. Ein Therapieeffekt für die gesamte Gruppe der HCV-Infizierten ließ sich allerdings nicht nachweisen. Im Gegensatz zur vorliegenden Studie schlossen Kuhn et al. keine HIV/HCV-koinfizierten Patienten ein. Darüber hinaus wurden auch Patienten in frühen Stadien der Leberfibrose rekrutiert. Trotzdem zeigten sich für die Subgruppe ähnlich unseren Ergebnissen Verbesserungen u.a. in den Domänen Sprache, Exekutivfunktionen und Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit. Ein Effekt der HCV-Eradikation auf diese Domänen erscheint damit unabhängig vom Therapieregime (Interferon vs. DAA) plausibel.

Bei der Auswertung der Ergebnisse der vorliegenden Studie fiel auf, dass sich in den Domänen Aufmerksamkeit/ Arbeitsgedächtnis, phonematische Wortflüssigkeit sowie im Bereich verbales Gedächtnis im Gegensatz zu den übrigen untersuchten kognitiven Domänen keine signifikanten Verbesserungen zeigten. Ein divergentes Therapieansprechen, bei dem sich Verbesserungen in einigen, aber nicht allen untersuchten kognitiven Domänen zeigten, wurde bereits von anderen Autoren im

Rahmen von Interferon-basierten Therapien berichtet [60, 89]. Hierfür könnte es drei mögliche Erklärungen geben. Zum einen könnten sich unterschiedliche kognitive Funktionen, möglicherweise aufgrund der spezifischen neuroanatomischen Korrelate und der Vulnerabilität derselben gegenüber neuroinflammatorischen Prozessen, unterschiedlich schnell regenerieren. Anders gesagt könnte der Zeitraum von 12 Wochen bei den genannten Domänen nicht ausreichen, um die normale Funktion der zugrundeliegenden neuronalen Netzwerke wiederherzustellen. Eine Testung zu einem späteren Zeitpunkt wäre zur Klärung dieser Hypothese notwendig. Eine andere mögliche Erklärung für die Persistenz der Defizite in den Domänen Aufmerksamkeit/Arbeitsgedächtnis, phonematische Wortflüssigkeit und verbales Gedächtnis könnte eine irreversible Schädigung dieser Funktionen durch die chronische HCV-Infektion sein. Wie bereits diskutiert, könnte eine besondere Vulnerabilität der diesen Funktionen zugrundeliegenden neuronalen Netzwerke gegenüber neuroinflammatorischen Prozessen dies erklären. Dirks et al. vermuteten, dass sich Defizite in den Domänen Aufmerksamkeit und Gedächtnis nach Viruseradikation langsamer oder gar nicht zurückbilden könnten [89].

Denkbar ist theoretisch auch eine Persistenz neuroinflammatorischer Prozesse trotz erfolgreicher HCV-Eradikation. Im Rahmen einer isoliert fortbestehenden Infektion des ZNS mit dem HCV im Sinne eines „viral escape“ wären persistierende neuroinflammatorische Prozesse zu erwarten. Warum davon allerdings nur einzelne kognitive Funktionen betroffen sein könnten, ließe sich nicht ohne Weiteres erklären. Dieser Erklärungsansatz erscheint somit letzten Endes nicht als wahrscheinlich.

Die vergleichsweise hohe Prävalenz von kognitiven Defiziten vor Therapiebeginn in unserer Kohorte könnte darauf zurückzuführen sein, dass die Mehrzahl unserer Patienten unter einer HCV-/HIV-Koinfektion litt und somit per se ein zusätzlicher Risikofaktor für kognitive Defizite bei diesen Patienten bestand. Nach erfolgreicher HCV-Therapie zeigte sich eine deutliche Reduktion der Rate an kognitiven Defiziten. Bemerkenswert ist, dass offenbar auch die Patienten, die nach der Therapie weiterhin ein Defizit aufwiesen, von der Therapie profitierten. Bei diesen Patienten bestanden bis auf eine Ausnahme nur noch Defizite vom mildesten Schweregrad ANI, der durch fehlende Alltagsinterferenz der Defizite definiert ist. Diese Beobachtung erscheint auch im Kontext der bisher erfolgten Studien plausibel, die eine Besserung der kognitiven Leistung nach HCV-Eradikation nachweisen konnten.

Verbesserungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Ausprägung der Fatigue-Symptomatik, die sekundäre Endpunkte dieser Studie darstellten, wurden hingegen bereits im Kontext erfolgreicher DAA-Therapien berichtet. Wir konnten diese Ergebnisse somit reproduzieren.

Bemerkenswert ist die geringe Rate an Nebenwirkungen, die von den Patienten in unserer Studie angegeben wurden. Hier grenzt sich die DAA-Therapie deutlich von der Interferontherapie ab. Es kam es zu keinem nebenwirkungsbedingtem Therapieabbruch. Somit sollten mögliche Nebenwirkungen bei der Entscheidung für oder gegen den Beginn einer DAA-basierten Therapie nur eine geringe Rolle spielen. Insbesondere deuten unsere Ergebnisse darauf hin, dass auch Patienten mit vorbestehenden kognitiven Defiziten keine Verschlechterung unter der Therapie befürchten müssen. Vielmehr sollte, sofern unsere Ergebnisse an größeren Stichproben reproduziert werden können, eine klare Empfehlung für den Beginn einer DAA-basierten HCV-Therapie bei allen Patienten ausgesprochen werden.

#### 4.2 Limitationen der Studie

Bei der Interpretation der Ergebnisse der vorliegenden Studie müssen einige Limitationen berücksichtigt werden, die das Studiendesign und die Studiendurchführung betreffen. Die vorliegende Studie wurde als Pilotstudie konzipiert und durchgeführt. Aus diesem Grund wurde der Schwerpunkt der Rekrutierung auf eine kleine, aber möglichst homogene Patientengruppe gelegt. Durch die strikten Ein- und Ausschlusskriterien sowie aus studienökonomischen Gründen konnte nur eine vergleichsweise kleine Anzahl von Patienten eingeschlossen werden, insbesondere in die Gruppe der HCV-monoinfizierten Patienten. Die kleine Fallzahl dieser Pilotstudie ist somit die zentrale Limitation, die bei der Interpretation der Studienergebnisse berücksichtigt werden muss.

Für eine vergleichende, valide Analyse des Therapieeffektes zwischen der mono- und koinfizierten Patientengruppe waren die Gruppengrößen zu klein. Dies hatte zur Folge, dass möglicherweise bestehende Unterschiede zwischen diesen Subgruppen aufgrund zu geringer statistischer Power nicht detektiert werden konnten. Die durchgeführte Analyse hatte aus ebendiesen Gründen nur explorativen Charakter.

Außerdem kam es bei allen Patienten zu einer SVR 12 und somit zur Viruseradikation. Ein Vergleich der kognitiven Leistung bei Patienten mit und ohne HCV-Eradikation war aus diesem Grund nicht möglich.

Um die Effekte einer interferonfreien Therapie auf die kognitive Leistung abschließend beurteilen zu können, sollten deshalb weitere Studien mit größeren Patientenzahlen und einer ausreichend hohen statistischen Power durchgeführt werden.

In der vorliegenden Arbeit wurden ausschließlich etablierte neuropsychologische Testverfahren und Fragebögen eingesetzt, die eine hohe Validität und Reliabilität aufweisen. Damit wurde auch die größtmögliche Vergleichbarkeit mit Vorstudien gewährleistet, die gleiche oder ähnliche Testverfahren einsetzten. Nichtsdestotrotz muss im Kontext neuropsychologischer Untersuchungen grundsätzlich berücksichtigt werden, dass eine neuropsychologische Testung und ihr Ergebnis zu einem gewissen Grad untersucherabhängig sind. Abhängig vom einzelnen Testverfahren kann die Interaktion zwischen Untersucher und Patient das Testergebnis mehr oder weniger beeinflussen, bspw. durch Hilfestellungen und Reaktionen auf unerwartete äußere Einflüsse (z.B. Störfaktoren wie Geräusche, Unterbrechungen). Diese Faktoren lassen sich durch standardisierte Untersuchungsbedingungen, wie sie in den Testmanualen beschrieben werden, zwar minimieren, aber nicht gänzlich ausschalten. Um diesen Umständen Rechnung zu tragen, wurden deshalb die Untersuchungen im Rahmen dieser Studie zur gleichen Tageszeit in den gleichen Räumlichkeiten durch den gleichen Untersucher durchgeführt.

Ein Problem, mit dem sich alle Studien, die neuropsychologische Testverfahren einsetzen, konfrontiert sehen, sind Übungseffekte bei wiederholter neuropsychologischer Testung. Es kommt hierbei zu einer Verbesserung der Testleistung der Probanden, die sich von „echten“ Verbesserungen, die beispielsweise auf Therapieeffekte zurückzuführen sind, nur schwer unterscheiden lässt. Übungseffekte lassen sich zu einem gewissen Grad durch die Verwendung alternativer Versionen der Testverfahren minimieren, jedoch nie ganz ausschließen. Ebenso ist die parallele Testung einer Kontrollgruppe zum Abschätzen der Größe des Übungseffekts hilfreich. Es ist aber anzumerken, dass nicht alle neuropsychologischen Tests gleichermaßen für Übungseffekte anfällig sind. So sind beispielsweise für den VLMT nur geringe Übungseffekte beschrieben [90].

Nichtsdestotrotz könnte ein Teil der bei unseren Patienten gesehenen Verbesserungen - trotz Verwendung alternativer Testversionen zur Follow-Up Untersuchung - durch Übungseffekte bedingt sein. Allerdings übersteigen die Effektgrößen der Verbesserungen (Cohen  $d = 0.20-1.79$ ) bei diesen Patienten die Effektgrößen von bekannten Übungseffekten ( $d = 0.00-0.24$ ) deutlich; somit wäre nur ein Teil der Verbesserungen tatsächlich durch Übung zu erklären [91]. Um den Einfluss von Übungseffekten genauer einschätzen zu können, wäre die Testung einer Kontrollgruppe analog zur Patientengruppe 12 Wochen nach Therapieende notwendig gewesen. Dies war im Rahmen dieser Pilotstudie jedoch nicht möglich, sollte jedoch in Folgestudien berücksichtigt werden. Durch Verwendung eines Reliable Change Indexes (RCI) könnten dann Übungseffekte besser in der Auswertung berücksichtigt werden.

Bei der Interpretation neuropsychologischer Testergebnisse muss außerdem eine mögliche Fatigue-Symptomatik berücksichtigt werden, weil diese die Ergebnisse beeinflussen kann [92]. Da in unserer Kohorte eine geringe, aber dennoch signifikante Verbesserung der Fatigue-Symptomatik festzustellen war, könnte dies die Verbesserungen in der kognitiven Leistung teilweise erklären. Bei gezielter Analyse fanden sich aber keine systematischen Korrelationen zwischen der Leistung in neuropsychologischen Tests und Fatigue-Symptomatik bei unseren Patienten. Auch eine depressive Symptomatik kann zu einer Verschlechterung der kognitiven Leistung führen und muss in der Bewertung der Ergebnisse neuropsychologischer Testungen berücksichtigt werden. Dies erscheint bei der vorliegenden Studie aber unwahrscheinlich, da bei keinem der Patienten eine manifeste Depression vorlag und sich auch keine signifikante Veränderung der BDI-FS-Scores von Baseline zu Follow-Up zeigte.

Kritisch zu diskutieren ist allerdings eine mögliche Beeinflussung der Studienergebnisse durch die Patientenselektion in dieser Studie. Wie bereits ausführlich dargelegt, bestand die Kohorte aus HCV-infizierten Patienten ohne wesentliche Komorbiditäten. Die Tatsache, dass sich die Rekrutierung dieser vorselektierten Patienten als Herausforderung darstellte, weist bereits auf das Problem hin, dass unsere Patientenkohorte möglicherweise nicht repräsentativ war für die Gruppe HCV-infizierter Patienten insgesamt. So deuten die Ergebnisse aus anderen Studien darauf hin, dass HCV-Patienten im Durchschnitt möglicherweise „kränker“ sind als die Patienten in unserer Kohorte. Außerdem besteht in vielen

Fällen bei chronisch HCV-infizierten Patienten ein andauernder Substanzabusus mit den damit assoziierten gesundheitlichen Risiken. Gesündere Patienten ohne Substanzabusus und psychiatrische Erkrankungen, wie sie in dieser Studie untersucht wurden, profitieren aber möglicherweise deutlicher von einer HCV-Therapie. Dies sollte bei der Interpretation unserer Ergebnisse berücksichtigt werden.

Ob in Folgestudien Patienten mit weiteren Komorbiditäten und Risikofaktoren für kognitive Defizite eingeschlossen werden sollten, muss allerdings ebenfalls kritisch diskutiert werden. Einerseits ließe sich damit eine bessere Abbildung der Gruppe der HCV-Patienten insgesamt erreichen – allerdings unter dem Risiko der Konfundierung der Ergebnisse durch Komorbiditäten.

Die Patienten in der vorliegenden Studie wurden vor Therapiebeginn und 12 Wochen nach Ende einer interferonfreien HCV-Therapie untersucht. Dabei könnte der Follow-up Zeitraum von 12 Wochen zu kurz gewählt gewesen sein. Möglicherweise benötigen strukturelle und funktionelle Veränderungen im ZNS bei der HCV-Infektion länger als 12 Wochen zur Rückbildung. Dies könnte, wie bereits diskutiert, erklären, warum die Verbesserungen nach Therapieende nicht größer ausgefallen sind und nicht in allen Domänen nachzuweisen waren. Nichtsdestotrotz haben auch andere Studien einen Follow-Up Zeitraum von 12 Wochen verwendet und konnten ebenfalls Verbesserungen nachweisen [41]. Es konnte außerdem gezeigt werden, dass initiale Veränderungen in der MRS bei HCV-Patienten 12 Wochen nach Viruseradikation nicht mehr nachweisbar waren [62]. Dennoch könnte ein zu kurz gewählter Follow-Up Zeitraum eine Begründung dafür sein, dass möglicherweise später auftretende Verbesserungen der kognitiven Leistung nicht detektiert werden konnten.

#### 4.3 Ausblick

Die Zulassung nebenwirkungsarmer und hocheffektiver antiviraler Medikamente hat die Therapie der chronischen Hepatitis C revolutioniert. Viele HCV-infizierte Patienten leiden unter extrahepatischen Manifestationen der Infektion, darunter fallen häufig auch kognitive Defizite. Die vorliegende Studie hat erstmals die Frage untersucht, ob diese Patienten von einer interferonfreien HCV-Eradikation aus neurologischer Sicht profitieren. Unsere Ergebnisse deuten darauf hin, dass HCV-

infizierte Patienten mit bestehenden kognitiven Defiziten in mehrerer Hinsicht von einer Therapie profitieren. So konnten wir eine signifikant verbesserte Leistung in bestimmten neuropsychologischen Tests, eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der Fatigue-Symptomatik nachweisen.

Aus infektiologischer Sicht war die Therapie bei allen Patienten ein Erfolg – alle Patienten erreichten eine SVR 12 und eradizierten somit das Virus.

Der Nutzen der DAA-basierten HCV-Therapie ist aus infektiologischer Sicht unumstritten. Unsere Ergebnisse deuten darüber hinaus darauf hin, dass Patienten nicht nur aus infektiologischer, sondern auch aus neurologischer Sicht von einer HCV-Therapie profitieren. Relevant ist dies insbesondere für Patienten, bei denen keine Leberfibrose nachweisbar ist, die aber gleichzeitig unter kognitiven Defiziten leiden. Bei dieser Patientengruppe lassen sich kognitive Defizite somit nicht auf eine (minimale) HE zurückzuführen. Gleichzeitig bedeutet dies, dass eine kausale Therapie der Defizite durch eine HCV-Eradikation möglich ist. In der Ära der Interferontherapie wurde diese – aus hepatologischer Sicht „gesunde“ - Patientengruppe nur zurückhaltend therapiert, was auf das Nebenwirkungsprofil der Substanz Interferon und auf ihr Potential, kognitive Defizite hervorzurufen oder zu verschlechtern, zurückzuführen war. Kurz gesagt galt: warum einen Patienten einer Interferontherapie aussetzen, wenn dadurch in vielen Fällen keine Heilung möglich, dafür aber – insbesondere neuropsychiatrische - Nebenwirkungen praktisch unumgänglich waren? Unsere Ergebnisse deuten darauf hin, dass diese Sichtweise in der Post-Interferon-Ära revidiert werden sollte. So stellt die Therapie mit DAAs bei HCV-Patienten mit kognitiven Defiziten möglicherweise eine kausale Therapieoption für kognitive Defizite bei gleichzeitig sehr guter Verträglichkeit dar. Da kognitive Defizite im Kontext anderer neurologischer Erkrankungen – allen voran neurodegenerativer Erkrankungen – nur in wenigen Fällen kausal oder auch nur zufriedenstellend symptomatisch therapierbar sind, stellen Defizite im Kontext der HCV-Infektion eine klinisch relevante Ausnahme dar. Die HCV-Infektion sollte somit bei der differentialdiagnostischen Abklärung kognitiver Defizite aufgrund der therapeutischen Konsequenz berücksichtigt werden.

Die Kompartimentalisierung der HCV-Infektion mit der Entwicklung von viralen Quasi-Spezies im ZNS sollte in zukünftigen Studien Berücksichtigung finden. So ist eine Persistenz des HCV im ZNS und damit eine potentielle endogene Re-Infektion

denkbar. Die Persistenz der ZNS-Infektion auch nach Eradikation des Virus im peripheren Blut wurde als mögliche Ursache für persistierende kognitive Defizite bei HCV-Patienten bereits diskutiert [93]. Die Kombination von bildgebenden Verfahren, Liquoruntersuchung und neuropsychologischer Testung in zukünftigen Studien könnte hier wertvolle Hinweise liefern. Elektrophysiologische Verfahren wie P300-ereigniskorrelierte Potentiale wurden in einzelnen Studien ebenfalls verwendet und könnten dank ihrer Objektivierbarkeit eine weitere Methode darstellen, ZNS-Veränderungen bei HCV-Patienten vor, während und nach einer Therapie zu untersuchen [94]. Die studienbegleitende Bestimmung pro-inflammatorischer Biomarker wie Neopterin oder  $\beta$ -2-Mikroglobulin aus dem peripheren Blut, wie bereits in einzelnen Studien erfolgt, könnte außerdem weitere Hinweise auf die Rolle peripherer Inflammation auf die kognitive Leistung vor, während und nach der antiviralen Therapie erbringen [95].

Bei der Durchführung zukünftiger Studien ist außerdem zu berücksichtigen, dass die Rekrutierung entsprechend selektierter Patienten eine praktische Herausforderung darstellt. Zum einen bestehen durch die Übertragungswege der HCV-Infektion – insbesondere durch intravenösen Substanzabusus – bei vielen potentiellen Patienten relevante Komorbiditäten. Zum anderen drängen viele Patienten verständlicherweise auf einen schnellen Therapiebeginn. Dies führte auch in unserer Studie dazu, dass einige Patienten die Teilnahme an der Studie aus Zeitgründen ablehnten – der Therapiebeginn konnte sich im Einzelfall um einige Tage verschieben, bis die Patienten die neuropsychologische Testung absolviert hatten. Die Erhöhung der Zahl der gescreenten Patienten könnte eine mögliche Antwort auf diese Herausforderungen sein. Eine Anpassung der Ein- und Ausschlusskriterien könnte ebenfalls zu höheren Fallzahlen führen, insbesondere, wenn Patienten mit anhaltendem Substanzabusus oder Substitutionstherapie rekrutiert werden. Daneben sollten niedergelassene Ärzte, die die Indikation zu einer HCV-Therapie stellen, in die Studiendurchführung eingebunden werden, um mögliche Patienten frühzeitig zu identifizieren.

Zusammenfassend zeigen unsere Daten eine Verbesserung der kognitiven Leistung, Lebensqualität und Fatigue-Symptomatik bei HCV-infizierten Patienten nach DAA-Therapie bei chronischer Hepatitis C. Die antivirale Therapie wurde insgesamt sehr gut vertragen, insbesondere trat bei keinem Patienten eine Verschlechterung der

kognitiven Leistung auf. Dies stellt einen deutlichen Fortschritt gegenüber der Interferontherapie dar. Da ein relevanter Teil der HCV-infizierten Patienten unter kognitiven Defiziten leidet, sollten diese bei der Planung und Indikationsstellung zu einer DAA-basierten HCV-Therapie Berücksichtigung finden. Die HCV-Infektion stellt somit möglicherweise eine kausal behandelbare Ursache für kognitive Defizite dar und sollte auch bei der differentialdiagnostischen Abklärung von kognitiven Defiziten im klinischen Alltag berücksichtigt werden.

## 5. Literaturverzeichnis

1. Kleefeld, F., S. Heller, P. Ingiliz, H. Jessen, A. Petersen, U. Kopp, A. Kraft, and K. Hahn, *Interferon-free therapy in hepatitis C virus (HCV) monoinfected and HCV/HIV coinfecting patients: effect on cognitive function, fatigue, and mental health*. J Neurovirol, 2018.
2. Choo, Q., G. Kuo, A. Weiner, L. Overby, D. Bradley, and M. Houghton, *Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome*. Science, 1989. **244**(4902): p. 359-362.
3. Wick, M.R., S. Moore, and H.F. Taswell, *Non-A, non-B hepatitis associated with blood transfusion*. Transfusion, 1985. **25**(2): p. 93-101.
4. Ferri, C., M. Sebastiani, D. Giuggioli, M. Colaci, P. Fallahi, A. Piluso, A. Antonelli, and A.L. Zignego, *Hepatitis C virus syndrome: A constellation of organ- and non-organ specific autoimmune disorders, B-cell non-Hodgkin's lymphoma, and cancer*. World J Hepatol, 2015. **7**(3): p. 327-43.
5. Morozov, V.A. and S. Lagaye, *Hepatitis C virus: Morphogenesis, infection and therapy*. World J Hepatol, 2018. **10**(2): p. 186-212.
6. Petruzzello, A., S. Marigliano, G. Loquercio, A. Cozzolino, and C. Cacciapuoti, *Global epidemiology of hepatitis C virus infection: An up-date of the distribution and circulation of hepatitis C virus genotypes*. World Journal of Gastroenterology, 2016. **22**(34): p. 7824-7840.
7. Cattie, J.E., S.L. Letendre, S.P. Woods, F. Barakat, W. Perry, M. Cherner, A. Umlauf, D. Franklin, R.K. Heaton, T. Hassanein, and I. Grant, *Persistent neurocognitive decline in a clinic sample of hepatitis C virus-infected persons receiving interferon and ribavirin treatment*. Journal of NeuroVirology, 2014. **20**(6): p. 561-570.
8. Reichenberg, A., J.M. Gorman, and D.T. Dieterich, *Interferon-induced depression and cognitive impairment in hepatitis C virus patients: a 72 week prospective study*. Aids, 2005. **19 Suppl 3**: p. S174-8.
9. Chander, G., M.S. Sulkowski, M.W. Jenckes, M.S. Torbenson, H.F. Herlong, E.B. Bass, and K.A. Gebo, *Treatment of chronic hepatitis C: a systematic review*. Hepatology, 2002. **36**(5 Suppl 1): p. S135-44.
10. Ingiliz, P., S. Christensen, T. Kimhofer, D. Hueppe, T. Lutz, K. Schewe, H. Busch, G. Schmutz, M.H. Wehmeyer, C. Boesecke, K.G. Simon, F. Berger, J.K. Rockstroh, J.S. Zur Wiesch, A. Baumgarten, and S. Mauss, *Sofosbuvir and Ledipasvir for 8 Weeks for the Treatment of Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection in HCV-Monoinfected and HIV-HCV-Coinfected Individuals: Results From the German Hepatitis C Cohort (GECCO-01)*. Clin Infect Dis, 2016. **63**(10): p. 1320-1324.
11. Sulkowski, M.S., H.E. Vargas, A.M. Di Bisceglie, A. Kuo, K.R. Reddy, J.K. Lim, G. Morelli, J.M. Darling, J.J. Feld, R.S. Brown, L.M. Frazier, T.G. Stewart, M.W. Fried, D.R. Nelson, I.M. Jacobson, and H.-T.S. Group, *Effectiveness of Simeprevir Plus Sofosbuvir, With or Without Ribavirin, in Real-World Patients With HCV Genotype 1 Infection*. Gastroenterology, 2016. **150**(2): p. 419-29.
12. Deutschlandfunk. *Vom Kampf gegen Hepatitis C - Was darf ein Leben kosten?* 2017 [21.02.2018]; Available from: [http://www.deutschlandfunkkultur.de/vom-kampf-gegen-hepatitis-c-was-darf-ein-leben-kosten.976.de.html?dram:article\\_id=394065](http://www.deutschlandfunkkultur.de/vom-kampf-gegen-hepatitis-c-was-darf-ein-leben-kosten.976.de.html?dram:article_id=394065).
13. Lee, M.H., H.I. Yang, S.N. Lu, C.L. Jen, S.L. You, L.Y. Wang, C.H. Wang, W.J. Chen, and C.J. Chen, *Chronic hepatitis C virus infection increases mortality from hepatic and extrahepatic diseases: a community-based long-term prospective study*. J Infect Dis, 2012. **206**(4): p. 469-77.
14. Chiu, W.C., Y.T. Tsan, S.L. Tsai, C.J. Chang, J.D. Wang, and P.C. Chen, *Hepatitis C viral infection and the risk of dementia*. Eur J Neurol, 2014. **21**(8): p. 1068-e59.
15. Wu, W.Y., K.H. Kang, S.L. Chen, S.Y. Chiu, A.M. Yen, J.C. Fann, C.W. Su, H.C. Liu, C.Z. Lee, W.M. Fu, H.H. Chen, and H.H. Liou, *Hepatitis C virus infection: a risk factor for Parkinson's disease*. J Viral Hepat, 2015. **22**(10): p. 784-91.

16. He, H., R. Kang, and Z. Zhao, *Hepatitis C Virus Infection and Risk of Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis*. PLoS ONE, 2013. **8**(11): p. e81305.
17. Lacaille, F., H. Zylberberg, H. Hagege, B. Roualdes, C. Meyrignac, M. Chousterman, and R. Girot, *Hepatitis C associated with Guillain-Barre syndrome*. Liver, 1998. **18**(1): p. 49-51.
18. Chin, R.L., H.W. Sander, T.H. Brannagan, 3rd, E. De Sousa, and N. Latov, *Demyelinating neuropathy in patients with hepatitis C virus infection*. J Clin Neuromuscul Dis, 2010. **11**(4): p. 209-12.
19. Corcia, P., D. Barbereau, A.M. Guennoc, B. de Toffol, and Y. Bacq, *Improvement of a CIDP associated with hepatitis C virus infection using antiviral therapy*. Neurology, 2004. **63**(1): p. 179-80.
20. Monaco, S., S. Ferrari, A. Gajofatto, G. Zanusso, and S. Mariotto, *HCV-related nervous system disorders*. Clin Dev Immunol, 2012. **2012**: p. 236148.
21. Yoon, M.S., M. Obermann, C. Dockweiler, R. Assert, A. Canbay, S. Haag, G. Gerken, H.C. Diener, and Z. Katsarava, *Sensory neuropathy in patients with cryoglobulin negative hepatitis-C infection*. J Neurol, 2011. **258**(1): p. 80-8.
22. Russi, S., D. Sansonno, S. Monaco, S. Mariotto, S. Ferrari, F. Pavone, G. Lauletta, and F. Dammacco, *HCV RNA Genomic sequences and HCV-E2 glycoprotein in sural nerve biopsies from HCV-infected patients with peripheral neuropathy*. Neuropathol Appl Neurobiol, 2017.
23. Biasiotta, A., M. Casato, S. La Cesa, S. Colantuono, G. Di Stefano, C. Leone, M. Carlesimo, S. Piroso, G. Cruccu, and A. Truini, *Clinical, neurophysiological, and skin biopsy findings in peripheral neuropathy associated with hepatitis C virus-related cryoglobulinemia*. J Neurol, 2014. **261**(4): p. 725-31.
24. Alric, L., J. Partensky, D. Reynaud, O. Rauzy, and M. Duffaut, *[Association between polymyositis and hepatitis C infection. Treatment-related difficulties]*. Rev Med Interne, 2000. **21**(6): p. 542-6.
25. Horsmans, Y. and A.P. Geubel, *Symptomatic myopathy in hepatitis C infection without interferon therapy*. The Lancet, 1995. **345**(8959): p. 1236.
26. Uruha, A., S. Noguchi, Y.K. Hayashi, R.S. Tsuburaya, T. Yonekawa, I. Nonaka, and I. Nishino, *Hepatitis C virus infection in inclusion body myositis: A case-control study*. Neurology, 2016. **86**(3): p. 211-7.
27. Aktipi, K.M., S. Ravaglia, M. Ceroni, R. Nemni, M. Debiaggi, S. Bastianello, E. Alfonsi, E. Zardini, L. Minoli, E. Tavazzi, and E. Marchioni, *Severe recurrent myelitis in patients with hepatitis C virus infection*. Neurology, 2007. **68**(6): p. 468-9.
28. Seifert, F., T. Struffert, M. Hildebrandt, I. Blumcke, W. Bruck, D. Staykov, H.B. Huttner, M.J. Hilz, S. Schwab, and J. Bardutzky, *In vivo detection of hepatitis C virus (HCV) RNA in the brain in a case of encephalitis: evidence for HCV neuroinvasion*. Eur J Neurol, 2008. **15**(3): p. 214-8.
29. Sacconi, S., L. Salviati, and E. Merelli, *Acute disseminated encephalomyelitis associated with hepatitis C virus infection*. Arch Neurol, 2001. **58**(10): p. 1679-81.
30. Forton, D.M., H.C. Thomas, C.A. Murphy, J.M. Allsop, G.R. Foster, J. Main, K.A. Wesnes, and S.D. Taylor-Robinson, *Hepatitis C and cognitive impairment in a cohort of patients with mild liver disease*. Hepatology, 2002. **35**(2): p. 433-9.
31. Poynard, T., P. Cacoub, V. Ratzu, R.P. Myers, M.H. Dezaillies, A. Mercadier, P. Ghillani, F. Charlotte, J.C. Piette, and J. Moussalli, *Fatigue in patients with chronic hepatitis C*. J Viral Hepat, 2002. **9**(4): p. 295-303.
32. McAndrews, M.P., K. Farcnik, P. Carlen, A. Damyanovich, M. Mrkonjic, S. Jones, and E.J. Heathcote, *Prevalence and significance of neurocognitive dysfunction in hepatitis C in the absence of correlated risk factors*. Hepatology, 2005. **41**(4): p. 801-8.
33. Gerber, L., M. Estep, M. Stepanova, C. Escheik, A. Weinstein, and Z.M. Younossi, *Effects of Viral Eradication With Ledipasvir and Sofosbuvir, With or Without Ribavirin, on Measures of Fatigue in Patients With Chronic Hepatitis C Virus Infection*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2016. **14**(1): p. 156-64.e3.
34. van der Meer, A.J., B.J. Veldt, J.J. Feld, H. Wedemeyer, J.F. Dufour, F. Lammert, A. Duarte-Rojo, E.J. Heathcote, M.P. Manns, L. Kuske, S. Zeuzem, W.P. Hofmann, R.J.

- de Knegt, B.E. Hansen, and H.L. Janssen, *Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis*. *Jama*, 2012. **308**(24): p. 2584-93.
35. Elwir, S. and R.S. Rahimi, *Hepatic Encephalopathy: An Update on the Pathophysiology and Therapeutic Options*. *J Clin Transl Hepatol*, 2017. **5**(2): p. 142-151.
  36. Hadjihambi, A., N. Arias, M. Sheikh, and R. Jalan, *Hepatic encephalopathy: a critical current review*. *Hepatol Int*, 2018. **12**(Suppl 1): p. 135-147.
  37. Burdette, D., A. Haskett, L. Presser, S. McRae, J. Iqbal, and G. Waris, *Hepatitis C virus activates interleukin-1beta via caspase-1-inflammasome complex*. *J Gen Virol*, 2012. **93**(Pt 2): p. 235-46.
  38. Wilkinson, J., M. Radkowski, and T. Laskus, *Hepatitis C Virus Neuroinvasion: Identification of Infected Cells*. *Journal of Virology*, 2009. **83**(3): p. 1312-1319.
  39. Laskus, T., M. Radkowski, A. Bednarska, J. Wilkinson, D. Adair, M. Nowicki, G.B. Nikolopoulou, H. Vargas, and J. Rakela, *Detection and Analysis of Hepatitis C Virus Sequences in Cerebrospinal Fluid*. *Journal of Virology*, 2002. **76**(19): p. 10064-10068.
  40. Forton, D.M., J.M. Allsop, J. Main, G.R. Foster, H.C. Thomas, and S.D. Taylor-Robinson, *Evidence for a cerebral effect of the hepatitis C virus*. *Lancet*, 2001. **358**(9275): p. 38-9.
  41. Kuhn, T., P. Sayegh, J.D. Jones, J. Smith, M.K. Sarma, A. Ragin, E.J. Singer, M. Albert Thomas, A.D. Thames, S.A. Castellon, and C.H. Hinkin, *Improvements in brain and behavior following eradication of hepatitis C*. *J Neurovirol*, 2017. **23**(4): p. 593-602.
  42. Bladowska, J., A. Zimny, B. Knysz, K. Malyszczak, A. Koltowska, P. Szewczyk, J. Gasiorowski, M. Furdal, and M.J. Sasiadek, *Evaluation of early cerebral metabolic, perfusion and microstructural changes in HCV-positive patients: a pilot study*. *J Hepatol*, 2013. **59**(4): p. 651-7.
  43. Argyris, E.G., E. Acheampong, G. Nunnari, M. Mukhtar, K.J. Williams, and R.J. Pomerantz, *Human immunodeficiency virus type 1 enters primary human brain microvascular endothelial cells by a mechanism involving cell surface proteoglycans independent of lipid rafts*. *Journal of virology*, 2003. **77**(22): p. 12140-12151.
  44. Liu, N.Q., A.S. Lossinsky, W. Popik, X. Li, C. Gujuluva, B. Kriederman, J. Roberts, T. Pushkarsky, M. Bukrinsky, M. Witte, M. Weinand, and M. Fiala, *Human immunodeficiency virus type 1 enters brain microvascular endothelia by macropinocytosis dependent on lipid rafts and the mitogen-activated protein kinase signaling pathway*. *J Virol*, 2002. **76**(13): p. 6689-700.
  45. Fletcher, N.F., G.K. Wilson, J. Murray, K. Hu, A. Lewis, G.M. Reynolds, Z. Stamataki, L.W. Meredith, I.A. Rowe, G. Luo, M.A. Lopez-Ramirez, T.F. Baumert, B. Weksler, P.O. Couraud, K.S. Kim, I.A. Romero, C. Jopling, S. Morgello, P. Balfe, and J.A. McKeating, *Hepatitis C virus infects the endothelial cells of the blood-brain barrier*. *Gastroenterology*, 2012. **142**(3): p. 634-643.e6.
  46. Tully, D.C., S. Hjerrild, P.D. Leutscher, S.G. Renvillard, C.B. Ogilvie, D.J. Bean, P. Videbech, T.M. Allen, J.A. McKeating, and N.F. Fletcher, *Deep sequencing of hepatitis C virus reveals genetic compartmentalization in cerebrospinal fluid from cognitively impaired patients*. *Liver Int*, 2016. **36**(10): p. 1418-24.
  47. Negro, F., D. Forton, A. Craxi, M.S. Sulkowski, J.J. Feld, and M.P. Manns, *Extrahepatic morbidity and mortality of chronic hepatitis C*. *Gastroenterology*, 2015. **149**(6): p. 1345-60.
  48. Peters, L., A. Mocroft, J. Lundgren, D. Grint, O. Kirk, and J.K. Rockstroh, *HIV and hepatitis C co-infection in Europe, Israel and Argentina: a EuroSIDA perspective*. *BMC Infectious Diseases*, 2014. **14**(Suppl 6): p. S13-S13.
  49. Rockstroh, J.K., A. Mocroft, V. Soriano, C. Tural, M.H. Losso, A. Horban, O. Kirk, A. Phillips, B. Ledergerber, and J. Lundgren, *Influence of hepatitis C virus infection on HIV-1 disease progression and response to highly active antiretroviral therapy*. *J Infect Dis*, 2005. **192**(6): p. 992-1002.

50. Pineda, J.A., J.A. Garcia-Garcia, M. Aguilar-Guisado, M.J. Rios-Villegas, J. Ruiz-Morales, A. Rivero, J. del Valle, R. Luque, J. Rodriguez-Bano, M. Gonzalez-Serrano, A. Camacho, J. Macias, I. Grilo, and J.M. Gomez-Mateos, *Clinical progression of hepatitis C virus-related chronic liver disease in human immunodeficiency virus-infected patients undergoing highly active antiretroviral therapy*. *Hepatology*, 2007. **46**(3): p. 622-30.
51. Sun, B., L. Abadjian, H. Rempel, A. Monto, and L. Pulliam, *Differential cognitive impairment in HCV coinfecting men with controlled HIV compared to HCV mono-infection*. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2013. **62**(2): p. 190-6.
52. Antinori, A., G. Arendt, J.T. Becker, B.J. Brew, D.A. Byrd, M. Cherner, D.B. Clifford, P. Cinque, L.G. Epstein, K. Goodkin, M. Gisslen, I. Grant, R.K. Heaton, J. Joseph, K. Marder, C.M. Marra, J.C. McArthur, M. Nunn, R.W. Price, L. Pulliam, K.R. Robertson, N. Sacktor, V. Valcour, and V.E. Wojna, *Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders*. *Neurology*, 2007. **69**(18): p. 1789-99.
53. Paulino, A.D., K. Ubhi, E. Rockenstein, A. Adame, L. Crews, S. Letendre, R. Ellis, I.P. Everall, I. Grant, and E. Masliah, *Neurotoxic effects of the HCV core protein are mediated by sustained activation of ERK via TLR2 signaling*. *J Neurovirol*, 2011. **17**(4): p. 327-40.
54. Vivithanaporn, P., F. Maingat, L.T. Lin, H. Na, C.D. Richardson, B. Agrawal, E.A. Cohen, J.H. Jhamandas, and C. Power, *Hepatitis C virus core protein induces neuroimmune activation and potentiates Human Immunodeficiency Virus-1 neurotoxicity*. *PLoS One*, 2010. **5**(9): p. e12856.
55. Wilkinson, J., M. Radkowski, J.M. Eschbacher, and T. Laskus, *Activation of brain macrophages/microglia cells in hepatitis C infection*. *Gut*, 2010. **59**(10): p. 1394-400.
56. Navia, B.A., B.D. Jordan, and R.W. Price, *The AIDS dementia complex: I. Clinical features*. *Ann Neurol*, 1986. **19**(6): p. 517-24.
57. Price, R.W., B. Brew, J. Sidtis, M. Rosenblum, A.C. Scheck, and P. Cleary, *The brain in AIDS: central nervous system HIV-1 infection and AIDS dementia complex*. *Science*, 1988. **239**(4840): p. 586-92.
58. *Nomenclature and research case definitions for neurologic manifestations of human immunodeficiency virus-type 1 (HIV-1) infection. Report of a Working Group of the American Academy of Neurology AIDS Task Force*. *Neurology*, 1991. **41**(6): p. 778-85.
59. Cattie, J.E., S.L. Letendre, S.P. Woods, F. Barakat, W. Perry, M. Cherner, A. Umlauf, D. Franklin, R.K. Heaton, T. Hassanein, I. Grant, and T.M.A.R.C.T. Group, *Persistent neurocognitive decline in a clinic sample of hepatitis C virus-infected persons receiving interferon and ribavirin treatment*. *J Neurovirol*, 2014. **20**(6): p. 561-70.
60. Kraus, M.R., A. Schafer, G. Teuber, H. Porst, K. Sprinzl, S. Wollschlager, C. Keicher, and M. Scheurlen, *Improvement of neurocognitive function in responders to an antiviral therapy for chronic hepatitis C*. *Hepatology*, 2013. **58**(2): p. 497-504.
61. Thein, H.H., P. Maruff, M.D. Krahn, J.M. Kaldor, D.J. Koorey, B.J. Brew, and G.J. Dore, *Improved cognitive function as a consequence of hepatitis C virus treatment*. *HIV Med*, 2007. **8**(8): p. 520-8.
62. Byrnes, V., A. Miller, D. Lowry, E. Hill, C. Weinstein, D. Alsop, R. Lenkinski, and N.H. Afdhal, *Effects of anti-viral therapy and HCV clearance on cerebral metabolism and cognition*. *J Hepatol*, 2012. **56**(3): p. 549-56.
63. Bassiony, M.M., A. Yousef, Y. Raya, A. El-Shabrawi, E. Fouad, and M. El-Shafeey, *Cognitive impairment in relation to depression, anxiety and virological response in hepatitis C patients in Egypt*. *Int J Psychiatry Clin Pract*, 2015. **19**(3): p. 208-15.
64. Pattullo, V., M.P. McAndrews, A. Damyanovich, and E.J. Heathcote, *Influence of hepatitis C virus on neurocognitive function in patients free from other risk factors: validation from therapeutic outcomes*. *Liver Int*, 2011. **31**(7): p. 1028-38.
65. Huckans, M., B. Fuller, V. Wheaton, S. Jaehnert, C. Ellis, M. Kolessar, D. Kriz, J.R. Anderson, K. Berggren, H. Olavarria, A.W. Sasaki, M. Chang, K.D. Flora, and J.M. Loftis, *A longitudinal study evaluating the effects of interferon-alpha therapy on*

- cognitive and psychiatric function in adults with chronic hepatitis C*. J Psychosom Res, 2015. **78**(2): p. 184-92.
66. Younossi, Z.M., M. Stepanova, L. Henry, E. Gane, I.M. Jacobson, E. Lawitz, D. Nelson, F. Nader, and S. Hunt, *Minimal impact of sofosbuvir and ribavirin on health related quality of life in chronic hepatitis C (CH-C)*. J Hepatol, 2014. **60**(4): p. 741-7.
  67. Beck, A.T., R.A. Steer, and G.K. Brown, *Beck Depression Inventory-Fast Screen for Medical Patients: Manual*. 2000, Psychological Corporation: San Antonio, TX.
  68. Kliem, S., T. Mossle, M. Zenger, and E. Brahler, *Reliability and validity of the Beck Depression Inventory-Fast Screen for medical patients in the general German population*. J Affect Disord, 2014. **156**: p. 236-9.
  69. Neitzer, A., S. Sun, S. Doss, J. Moran, and B. Schiller, *Beck Depression Inventory-Fast Screen (BDI-FS): an efficient tool for depression screening in patients with end-stage renal disease*. Hemodial Int, 2012. **16**(2): p. 207-13.
  70. Krupp, L.B., N.G. LaRocca, J. Muir-Nash, and A.D. Steinberg, *The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus*. Arch Neurol, 1989. **46**(10): p. 1121-3.
  71. Rosa, K., M. Fu, L. Gilles, K. Cerri, M. Peeters, J. Bubb, and J. Scott, *Validation of the Fatigue Severity Scale in chronic hepatitis C*. Health Qual Life Outcomes, 2014. **12**: p. 90.
  72. Valko, P.O., C.L. Bassetti, K.E. Bloch, U. Held, and C.R. Baumann, *Validation of the Fatigue Severity Scale in a Swiss Cohort*. Sleep, 2008. **31**(11): p. 1601-1607.
  73. Johansson, S., C. Ytterberg, B. Back, L.W. Holmqvist, and L. von Koch, *The Swedish occupational fatigue inventory in people with multiple sclerosis*. J Rehabil Med, 2008. **40**(9): p. 737-43.
  74. Ware, J., M. Kosinski, and S.D. Keller, *A 12-Item Short-Form Health Survey: construction of scales and preliminary tests of reliability and validity*. Med Care, 1996. **34**(3): p. 220-33.
  75. Gandek, B., J.E. Ware, N.K. Aaronson, G. Apolone, J.B. Bjorner, J.E. Brazier, M. Bullinger, S. Kaasa, A. Leplege, L. Prieto, and M. Sullivan, *Cross-validation of item selection and scoring for the SF-12 Health Survey in nine countries: results from the IQOLA Project. International Quality of Life Assessment*. J Clin Epidemiol, 1998. **51**(11): p. 1171-8.
  76. Helmstaedter, C., M. Lendt, and S. Lux, *VLMT Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest*. 2001, Beltz Test: Göttingen.
  77. von Aster, M., A. Neubauer, and R. Horn, *Zahlennachsprechen in: Wechsler Intelligenztest für Erwachsene (WIE)*. 2006, Pearson: Frankfurt am Main.
  78. Brickenkamp, R., L. Schmidt-Atzert, and D. Liepmann, *d2R Test d2 – Revision*. 2010, Hogrefe: Göttingen.
  79. Bäuml, G., *Farbe-Wort-Interferenztest (FWIT) nach J. R. Stroop (FWIT)*. 1985, Hogrefe: Göttingen.
  80. Strauss, E., E.M.S. Sherman, and O. Spreen, *A Compendium of Neuropsychological Tests: Administration, Norms, and Commentary*. 2006, Oxford University Press: New York.
  81. Reitan, R., *Trail Making Test*. 1979, Reitan Neuropsychology Laboratory: Arizona.
  82. von Aster, M., A. Neubauer, and R. Horn, *Zahlen-Symbol-Test (Kodierung) in: Wechsler Intelligenztest für Erwachsene (WIE)*. 2006, Pearson: Frankfurt am Main.
  83. Trites, R., *Grooved Pegboard Test User Instructions*. 2002, Lafayette Instrument Company: Lafayette, IN.
  84. Aschenbrenner, A., O. Tucha, and K. Lange, *RWT: Regensburger Wortflüssigkeits-Test*. 2001, Hogrefe: Göttingen.
  85. Horn, W., *Leistungsprüfsystem L-P-S. 2., erweiterte und verbesserte Auflage*. 1983, Hogrefe: Göttingen.
  86. Stroop, J.R., *Studies of interference in serial verbal reactions*. Journal of Experimental Psychology, 1935. **18**(6): p. 643-662.

87. Nasreddine, Z.S., N.A. Phillips, V. Bedirian, S. Charbonneau, V. Whitehead, I. Collin, J.L. Cummings, and H. Chertkow, *The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment*. J Am Geriatr Soc, 2005. **53**(4): p. 695-9.
88. Benjamini, Y. and Y. Hochberg, *Controlling the False Discovery Rate: A Practical and Powerful Approach to Multiple Testing*. Journal of the Royal Statistical Society. Series B (Methodological), 1995. **57**(1): p. 289-300.
89. Dirks, M., H. Pflugrad, K. Haag, H.L. Tillmann, H. Wedemeyer, D. Arvanitis, H. Hecker, A. Tountopoulou, A. Goldbecker, H. Worthmann, and K. Weissenborn, *Persistent neuropsychiatric impairment in HCV patients despite clearance of the virus?! J Viral Hepat*, 2017.
90. Lemay, S., M.A. Bedard, I. Rouleau, and P.L. Tremblay, *Practice effect and test-retest reliability of attentional and executive tests in middle-aged to elderly subjects*. Clin Neuropsychol, 2004. **18**(2): p. 284-302.
91. Kleefeld, F., S. Heller, H. Jessen, P. Ingiliz, A. Kraft, and K. Hahn, *Effect of interferon-free therapy on cognition in HCV and HCV/HIV infection: A pilot study*. Neurology, 2017. **88**(7): p. 713-715.
92. Majer, M., L.A. Welberg, L. Capuron, A.H. Miller, G. Pagnoni, and W.C. Reeves, *Neuropsychological performance in persons with chronic fatigue syndrome: results from a population-based study*. Psychosom Med, 2008. **70**(7): p. 829-36.
93. Tillmann, H.L., *Hepatitis C virus infection: when is a cure not a cure?* J Infect Dis, 2014. **209**(1): p. 6-8.
94. Kramer, L., E. Bauer, G. Funk, H. Hofer, W. Jessner, P. Steindl-Munda, F. Wrba, C. Madl, A. Gangl, and P. Ferenci, *Subclinical impairment of brain function in chronic hepatitis C infection*. J Hepatol, 2002. **37**(3): p. 349-54.
95. Gess, M. and D. Forton, *Peripheral markers of immune activation are not associated with depression and cognitive impairment before and during antiviral therapy in chronic hepatitis C infection*. Gut, 2010. **59**(Suppl 2): p. A46-A46.

## 6. Anhang

### Anhang 1: Bogen für die Baseline-Erhebung

Datum: \_\_\_\_\_

Patienten-Nummer: \_\_\_\_\_

Interviewer: \_\_\_\_\_

#### Angaben zum Patienten

1. Ist die Einverständniserklärung (Version 02.12.14) bereits unterschrieben?  ja  
 nein

2. Alter \_\_\_\_\_ Jahre

3.  HCV-Infektion  HIV/HCV-Koinfektion

#### 4. Ausbildung und Beruf

a) höchster schulischer Bildungsabschluss:

- Hauptschulabschluss (9 Jahre)
- mittlere Reife/Realschulabschluss (10 Jahre)
- Abschluss der polytechnischen Oberschule 10. Klasse (10 Jahre)
- Fachhochschulreife (12 Jahre)
- allgemeine Hochschulreife/Abitur (>12 bzw. 13 Jahre)
- kein Schulabschluss (7 Jahre)
- anderer Abschluss:

\_\_\_\_\_ b) beruflicher Bildungsstatus:

- Noch in beruflicher Ausbildung (Azubi/Student)
- kein beruflicher Abschluss und keine berufliche Ausbildung
- Lehre/Berufsausbildung im dualen System (3 Jahre)
- Berufsfachschulabschluss (3 Jahre)
- Meister-/Technikerausbildung o. gleichwert. Fachschulabschluss (4 Jahre)
- Fachhochschulabschluss (5 Jahre)
- Universitätsabschluss (5 Jahre)
- anderer Abschluss:

\_\_\_\_\_ c) Bildungsjahre: \_\_\_\_\_

d) Sind sie aktuell berufstätig?  ja  nein

a. Wenn nicht, warum?

- HIV/HCV-bedingt
- durch andere Erkrankung bedingt
- nicht krankheitsbedingt (z. B. Altersrente, betriebliche Frührente)

**Daten zur HCV-Infektion und -Therapie**

5. Gesicherte chronische (>6 Monate) HCV-Infektion durch Nachweis von HCV-Antikörpern und

HCV-RNA mittels PCR:  ja  nein

6. HCV-Genotyp: \_\_\_\_\_

7. Wann war der vermutete Infektionszeitpunkt? Datum: \_\_\_\_\_ (MM/YYYY)

Wann wurde die HCV-Infektion erstmals diagnostiziert? Datum: \_\_\_\_\_ (MM/YYYY)

8. Ist der Patient bisher mit interferonbasierten Regimes behandelt worden?  ja  nein

Falls ja, welches Regime wurden verabreicht? \_\_\_\_\_

Dauer der Therapie: \_\_\_\_\_ (Wochen)

Beginn: \_\_\_\_\_ (MM/YYYY) Ende: \_\_\_\_\_ (MM/YYYY)

9. Wie hoch war die zuletzt gemessene HCV-Viruslast (HCV-RNA)?

\_\_\_\_ (> oder <) \_\_\_\_\_ (Kopien/ml)

Datum der Messung: \_\_\_\_\_ (MM/YYYY)

10. Stadium der Leberzirrhose (FibroScan Lebersteifigkeit >12,5 kPa):  ja  nein

11. Laborwerte:

**ALT:** \_\_\_\_\_

Datum: \_\_\_\_\_ (dd/MM/YYYY)

**AST:** \_\_\_\_\_

Datum: \_\_\_\_\_ (dd/MM/YYYY)

**Thrombozyten:** \_\_\_\_\_

Datum: \_\_\_\_\_ (dd/MM/YYYY)

**Bilirubin:** \_\_\_\_\_

Datum: \_\_\_\_\_ (dd/MM/YYYY)

**INR:** \_\_\_\_\_

Datum: \_\_\_\_\_ (dd/MM/YYYY)

**Albumin:** \_\_\_\_\_

Datum: \_\_\_\_\_ (dd/MM/YYYY)

Daten zur HIV-Infektion und -Therapie

13. Wann war der vermutete Infektionszeitpunkt? \_\_\_\_\_ (MM/YYYY)

12. Wie wurde die HCV-Infektion übertragen?

- Intravenöser Drogengebrauch
- Sexuelle Kontakte unter Männern
- Heterosexuelle Kontakte
- Hämophilie
- Blutprodukte/Bluttransfusion (außer Hämophilie)
- Berufliche Exposition (medizinische Berufe)
- andere

Wann wurde die HIV-Infektion erstmals diagnostiziert? \_\_\_\_\_  
(MM/YYYY)

14. Wie wurde die HIV-Infektion übertragen?

- Intravenöser Drogengebrauch
- Sexuelle Kontakte unter Männern
- Heterosexuelle Kontakte
- Hämophilie
- Blutprodukte/Bluttransfusion (außer Hämophilie)
- Berufliche Exposition (medizinische Berufe)
- andere

15. CDC-Stadium: A1 A2 A3 B1 B2 B3 C1 C2 C3

16. Wie hoch war die Viruslast (HIV-RNA) der letzten 3 Messungen?

- Nachweisbar  nicht nachweisbar: \_\_\_ (> oder <) \_\_\_\_\_ (Kopien/ml)
- Nachweisbar  nicht nachweisbar: \_\_\_ (> oder <) \_\_\_\_\_ (Kopien/ml)
- Nachweisbar  nicht nachweisbar: \_\_\_ (> oder <) \_\_\_\_\_ (Kopien/ml)

17. CD4-Zellzahl:

Wie hoch war die zuletzt gemessene CD4-Zellzahl? \_\_\_\_\_ (µl)

Datum: \_\_\_\_\_ (dd/MM/YYYY)

Wie hoch war die niedrigste, jemals gemessene, CD4-Zellzahl? \_\_\_\_\_ (µl)

18. Welches cART-Therapieregime wird aktuell verabreicht?

\_\_\_\_\_ Beginn \_\_\_\_\_ (MM/YYYY)

19. Wurden in der Vergangenheit schon andere Regimes verabreicht?

nein

ja

1. \_\_\_\_\_

2. \_\_\_\_\_

3. \_\_\_\_\_

4. \_\_\_\_\_

20. Wann wurde erstmals ein Therapieregime begonnen?

\_\_\_\_\_ (Monate nach Diagnose)

21. Gab es Unterbrechungen der Therapie (> 15 Tage)?  ja  nein

#### Angaben zu weiteren Erkrankungen

22. Aktuelle oder zurückliegende Diagnose einer schweren psychiatrischen Erkrankung  
(Schizophrenie, bipolare Störung)  ja  nein

23. Akute oder zurückliegende opportunistische Infektionen oder Neoplasien des ZNS

(zerebrale Toxoplasmose, CMV-Enzephalitis, tuberkulöse Meningitis/andere bakterielle Erreger, Herpes simplex-Enzephalitis, VZV-Enzephalitis, Progressive multifokale Leukenzephalopathie, Kryptokokkose, ZNS-Lymphom, raumfordernde Läsionen (Tumor/Abszess))  ja  nein

24. HIV-unabhängige ZNS Erkrankungen

(zerebrale Ischämie (TIA bis Schlaganfall), Blutung, Epilepsie, epileptischer Anfall, Alzheimer-Demenz, andere Formen der Demenz, Traumatic brain injury, raumfordernde Läsionen (Tumor/Metastasen/Abszess), MS, Neurolyues, Meningitis...)  ja  nein

25. Chronische Hepatitis B Infektion:  ja  nein

26. Sonstige Vorerkrankungen (inklusive opportunistische Infektionen):

#### Angaben zur Medikamenteneinnahme

27. Werden regelmäßig Medikamente (außer HIV-Therapie) eingenommen?  ja   
nein Wenn ja, welche (wichtig: Psychopharmaka)?

#### Angaben zum Alkoholkonsum

28. Alkoholkonsum in den letzten 6 Monaten pro Tag:  
 <24g/d  > 24 g/d (entspricht ca. 2 Gläsern Wein oder Sekt/0,5l Bier/8 cl Schnaps)

29. In der Vergangenheit diagnostizierte Alkoholabhängigkeitserkrankung:  
 ja  nein

#### Angaben zum Drogenkonsum

30. Konsum von Heroin bzw. Substitutionstherapie mit Polamidon/Methadon aktuell oder in der Vergangenheit?  ja  nein
31. In der Vergangenheit diagnostizierte Substanzgebrauchsstörung/Abhängigkeitserkrankung (nach DSM-IV oder -V bzw. ICD-10) folgender Substanzen: Kokain, Halluzinogene (LSD), Metamphetaminderivate, Opioide, Sedativa  
 ja  nein
32. Chronische/fortgesetzte Einnahme einer der oben genannten Substanzen:  
 aktuell (bei Nachfrage: in den letzten 6 Monaten, regelmäßig)  in der Vergangenheit
33. Wurde jemals intravenöser Drogengebrauch praktiziert?  ja  nein
34. Gab es jemals einen medizinischen Notfall aufgrund der Einnahme einer der o. g. Substanzen (Reanimation oder Hospitalisierung)?  
 ja  nein
35. Stehen sie aktuell unter dem Einfluss o.g. Substanzen/berauschender Substanzen?  
 ja  nein

#### Angaben zu kognitiven Beschwerden

36. Vergessen Sie häufig Dinge, die vor kurzem passiert sind, z. B. den Ort, an dem sie etwas hingelegt hatten oder Verabredungen?

ja  nein

37. Haben Sie Schwierigkeiten beim Nachdenken und beim Lösen von Problemen, z. B. beim Planen von Aktivitäten, Entscheidungen treffen, Erlernen neuer Dinge?

ja  nein

38. Haben Sie Schwierigkeiten Ihre Aufmerksamkeit über einen längeren Zeitraum hinweg auf eine Tätigkeit zu richten (z. B. während einer Unterhaltung, Buch lesen, Film schauen)?  ja  nein

39. Haben Sie Schwierigkeiten, Tätigkeiten auszuführen, die Konzentration und Nachdenken erfordern?  ja  nein

(bei uneindeutiger Antwort nach Beeinträchtigungen im Alltag fragen und Vergleich zu früher)

### Sonstiges

Bestehen Erkrankungen des Auges (Glaukom/Katarakt/Strabismus/Amblyopie/entzündlich/diabet. Retinopathie/Kurz- bzw. Weitsichtigkeit/Achromatopsie **etc.**)?

nein  ja: \_\_\_\_\_

Korrektur durch Sehhilfen?  nein

ja  **zu den Testungen mitbringen!!!**

### Notizen


## Anhang 2: Bogen für die Follow-Up-Erhebung

Datum: \_\_\_\_\_

Patienten-Nummer: \_\_\_\_\_

Interviewer: \_\_\_\_\_

### Angaben zur Therapie

Welches Therapieschema wurde eingenommen?

a) Wirkstoff(e): \_\_\_\_\_

b) Dauer: \_\_\_\_\_ Wochen

Wurde die Einnahme unterbrochen?

ja  nein

Wenn ja, warum?

\_\_\_\_\_

Sind Nebenwirkungen aufgetreten?

ja  nein

Wenn ja, welche?

Kopfschmerzen

Schlafstörungen

Konzentrations- und Gedächtnisstörungen

Erschöpfung

Hautsymptome

Nausea

Dyspnoe

Sonstiges:

\_\_\_\_\_

Therapieziel der HCV-Eradikation erreicht? (12 Wochen nach Therapieende keine Viruslast mehr nachweisbar = SVR)

ja  nein

Besonderes (schnelles Ansprechen, Rebound, Verkürzung der Therapiedauer etc):

---

---

---

---

---

--

<b>Laborwerte</b>
-------------------

1. Wenn keine SVR, wie hoch war die Viruslast nach Therapieende?
--

\_\_ (> oder <) \_\_\_\_\_ (Kopien/ml)

\_\_\_\_\_ Wochen nach Ende

2. Laborwerte (aktuellste Messung):
-------------------------------------

**ALT:** \_\_\_\_\_

Datum: \_\_\_\_\_ (dd/MM/YYYY)

**AST:** \_\_\_\_\_

Datum: \_\_\_\_\_ (dd/MM/YYYY)

**Thrombozyten:** \_\_\_\_\_

Datum: \_\_\_\_\_ (dd/MM/YYYY)

**Bilirubin:** \_\_\_\_\_

Datum: \_\_\_\_\_ (dd/MM/YYYY)

**INR:** \_\_\_\_\_

Datum: \_\_\_\_\_ (dd/MM/YYYY)

**Albumin:** \_\_\_\_\_

Datum: \_\_\_\_\_ (dd/MM/YYYY)

<b>Daten zur HIV-Infektion und –Therapie (HIV Infektion während Therapie stabil?)</b>
---

1. Wie hoch war die Viruslast (HIV-RNA) der letzten 3 Messungen?
--

Nachweisbar  nicht nachweisbar: \_\_ (> oder <) \_\_\_\_\_ (Kopien/ml)

Datum: \_\_\_\_\_ (dd/MM/YYYY)

Nachweisbar  nicht nachweisbar: \_\_ (> oder <) \_\_\_\_\_ (Kopien/ml)

Datum: \_\_\_\_\_ (dd/MM/YYYY)

Nachweisbar  nicht nachweisbar: \_\_ (> oder <) \_\_\_\_\_ (Kopien/ml)

Datum: \_\_\_\_\_ (dd/MM/YYYY)

2. CD4-Zellzahl:
------------------

Wie hoch war die zuletzt gemessene CD4-Zellzahl? \_\_\_\_\_ (µl)

Datum: \_\_\_\_\_ (dd/MM/YYYY)

<b>Angaben zu kognitiven Beschwerden zwischen den Testzeitpunkten</b>
---

1. Vergessen Sie häufig Dinge, die vor kurzem passiert sind, z. B. den Ort, an dem sie etwas hingelegt hatten oder Verabredungen?  
 ja  nein
2. Haben Sie Schwierigkeiten beim Nachdenken und beim Lösen von Problemen, z. B. beim Planen von Aktivitäten, Entscheidungen treffen, Erlernen neuer Dinge?  
 ja  nein
3. Haben Sie Schwierigkeiten Ihre Aufmerksamkeit über einen längeren Zeitraum hinweg auf eine Tätigkeit zu richten (z. B. während einer Unterhaltung, Buch lesen, Film schauen)?  
 ja  nein
4. Haben Sie Schwierigkeiten, Tätigkeiten auszuführen, die Konzentration und Nachdenken erfordern?  
 ja  nein  
(bei uneindeutiger Antwort nach Beeinträchtigungen im Alltag fragen und Vergleich zu früher)
5. Haben Sie das Gefühl, dass sich ihre kognitiven Funktionen während der Therapie verändert haben?  
 ja  nein  
Wenn ja, wie?  
 besser geworden  
 schlechter geworden  
 gleich geblieben  
 sonstiges: \_\_\_\_\_
6. Haben Sie das Gefühl, dass sich ihre kognitiven Funktionen nach Ende der Therapie (ca. in den letzten drei Monaten) verändert haben?  
 ja  nein  
Wenn ja, wie?  
 besser geworden  
 schlechter geworden  
 gleich geblieben  
 sonstiges: \_\_\_\_\_

<b>Notizen</b>

## Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Felix Denis Kleefeld, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: *Untersuchung des Einflusses einer Interferon-freien HCV-Eradikation auf neurokognitive Funktionen in HIV/HCV-koinfizierten und HCV-monoinfizierten Patienten* selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -[www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an den ausgewählten Publikationen entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit der Betreuerin, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

---

Unterschrift

## Anteilerklärung an erfolgten Publikationen

Felix Kleefeld hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

### Publikation 1:

Kleefeld F, Heller S, Ingiliz P, Jessen H, Petersen A, Kopp U, Kraft A, Hahn K, Interferon-free therapy in Hepatitis C virus (HCV) monoinfected and HCV/HIV coinfecting patients: effect on cognitive function, fatigue and mental health. *Journal of NeuroVirology*, 2018. Accepted for publication and in press.

Beitrag im Einzelnen: Entwicklung des Studiendesigns; Erhebung, Analyse und Interpretation der Daten und Darstellung der Ergebnisse.

### Publikation 2:

Kleefeld, F., Heller S., Ingiliz P., Jessen H., Kraft A., Hahn K., Effect of interferon-free therapy on cognition in HCV and HCV/HIV infection: A pilot study. *Neurology*, 2017.

Beitrag im Einzelnen: Entwicklung des Studiendesigns; Erhebung, Analyse und Interpretation der Daten und Darstellung der Ergebnisse.

### Publikation 3:

Kleefeld, F., Heller S., Ingiliz P., Jessen H., Kraft A., Hahn K., *HCV-Therapie: neurokognitive Veränderungen und Verbesserungen unter Therapie*. Vortrag bei der 7. Münchner AIDS und Hepatitis Werkstatt, 2017.

Beitrag im Einzelnen: Entwicklung des Studiendesigns; Erhebung, Analyse und Interpretation der Daten; Darstellung und Präsentation der Ergebnisse als Vortrag.

### Publikation 4:

Kleefeld, F., Heller S., Ingiliz P., Jessen H., Kraft A., Hahn K., Untersuchung des Einflusses einer interferonfreien HCV-Eradikation auf neurokognitive Funktionen bei HCV-/HIV-koinfizierten und HCV-monoinfizierten Patienten. Vortrag auf dem STI-Kongress der Deutschen STI-Gesellschaft, 2016.

Beitrag im Einzelnen: Entwicklung des Studiendesigns; Erhebung, Analyse und Interpretation der Daten; Darstellung und Präsentation der Ergebnisse als Vortrag.

Publikation 5:

Kleefeld, F., Heller S., Ingiliz P., Jessen H., Kraft A., Hahn K., *Einfluss der HCV-Eradikation auf neurokognitive Funktionen in HIV/HCV-koinfizierten und HCV-monoinfizierten Patienten.* Vortrag auf dem 88. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, 2015.

Beitrag im Einzelnen: Entwicklung des Studiendesigns; Erhebung, Analyse und Interpretation der Daten; Darstellung und Präsentation der Ergebnisse als Vortrag.

Unterschrift, Datum und Stempel der betreuenden Hochschullehrerin

Unterschrift des Doktoranden

## **Curriculum Vitae**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.



## Publikationsliste und Konferenzbeiträge

### Publikationen

Kleefeld F., Heller S., Ingiliz P., Jessen H., Petersen A., Kopp U., Kraft A., Hahn K., Interferon-free therapy in Hepatitis C virus (HCV) monoinfected and HCV/HIV coinfecting patients: effect on cognitive function, fatigue and mental health. *Journal of NeuroVirology*, 2018 [Epub ahead of print].

Kleefeld, F., Heller S., Ingiliz P., Jessen H., Kraft A., Hahn K., *Effect of interferon-free therapy on cognition in HCV and HCV/HIV infection: A pilot study*. *Neurology*, 2017.

Holzinger, F., Fahrenkrog S., Roll S., Kleefeld F., Adli M., Heintze C., *Discharge management strategies and post-discharge care interventions for depression - Systematic review and meta-analysis*. *Journal of Affective Disorders*, 2017.

Kleefeld, F., Hahn, K., *HCV-associated neurological disorders*. *Internal Medicine Review*, 2017.

Kleefeld, F., Hahn, K., *Polyneuropathien des älteren Patienten*. *Geriatric-Journal*, 2015.

### Konferenzbeiträge

Kleefeld, F., Heller S., Ingiliz P., Jessen H., Kraft A., Hahn K., *HCV-Therapie: neurokognitive Veränderungen und Verbesserungen unter Therapie*. Vortrag bei der 7. Münchner AIDS und Hepatitis Werkstatt, 2017.

Kleefeld, F., Heller S., Ingiliz P., Jessen H., Kraft A., Hahn K., *Untersuchung des Einflusses einer interferonfreien HCV-Eradikation auf neurokognitive Funktionen bei HCV-/HIV-koinfizierten und HCV-monoinfizierten Patienten*. Vortrag auf dem STI-Kongress der Deutschen STI-Gesellschaft, 2016.

Kleefeld, F., Heller S., Ingiliz P., Jessen H., Kraft A., Hahn K., *Einfluss der HCV-Eradikation auf neurokognitive Funktionen in HIV/HCV-koinfizierten und HCV-monoinfizierten Patienten*. Vortrag auf dem 88. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, 2015.

## Danksagung

Mein Dank gilt an erster Stelle meiner Betreuerin Frau PD Dr. Katrin Hahn, die mir immer motivierend mit Rat und Tat zur Seite stand und diese Arbeit von Anfang an begleitet hat. Ich danke ihr insbesondere für das in mich gesetzte Vertrauen und die stoische Beantwortung der unzähligen E-Mails, die ich ihr über die Jahre geschickt habe. Liebe Katrin, ich hätte mir keine bessere Betreuung wünschen können und freue mich auf weitere gemeinsame Projekte in der Zukunft!

Mein besonderer Dank gilt meiner Kommilitonin Sophie Heller, mit der ich gemeinsam diese Studie durchgeführt habe. Wir haben zusammen die vielen Höhen und Tiefen dieses Projektes durchlebt und so manche Herausforderung nur dank Sophies Organisationstalent gemeistert. Bei vielen Tassen Tee und Kaffee grübelten wir gemeinsam über dem Konzept, der Durchführung und Auswertung unserer Studie. Vielen Dank für diese schöne gemeinsame Zeit!

Daneben gilt mein Dank Dr. Antje Kraft, die unsere Studie ebenfalls von Anfang an begleitet und uns insbesondere mit ihrer (neuro-)psychologischen Expertise unterstützt hat. Gleiches gilt für Dr. Patrick Ingiliz und Dr. Heiko Jessen. Lieber Patrick, lieber Heiko: ohne Patienten funktioniert auch die beste Studie nicht – euch ist es zu verdanken, dass wir diese Studie überhaupt durchführen konnten.

Bei Dr. Ute Kopp möchte ich mich herzlich für die Möglichkeit bedanken, die Durchführung der neuropsychologischen Untersuchung zu erlernen.

Nicht unerwähnt lassen möchte ich auch meine Eltern, die mir das Medizinstudium und damit diese Arbeit ermöglicht und immer an mich geglaubt haben. Dafür - aber nicht nur dafür! - herzlichen Dank!

Die Höhen und Tiefen dieser Arbeit hat insbesondere Sebastian mitbekommen. Er war es, der mich in Momenten der Enttäuschung wieder motiviert und an mich geglaubt hat. Er war es auch, der mir so manches statistische Verfahren mit schier endloser Geduld wieder und wieder erklärt hat. Ich übertreibe nicht, wenn ich sage, dass diese Arbeit ohne ihn wahrscheinlich nicht zum Abschluss gekommen wäre.