

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

DISSERTATION

**Untersuchung visueller Aufmerksamkeitsparameter vor und nach einer
Hepatitis C (HCV)-Therapie mit Direct Antiviral Agents bei HCV-
monoinfizierten und HCV/HIV-koinfizierten Patienten**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Sophie Elisabeth Anna Heller

aus Tübingen

Datum der Promotion: 06.03.2020

Vorwort

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden veröffentlicht in:

- 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. *J Neurovirol.* 2018;24(5):557-69
- 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):713-5

* geteilte Erstautorenschaft (equal contribution)

Inhaltsverzeichnis

Vorwort	II
Abkürzungsverzeichnis	V
Zusammenfassung	1
Abstract	3
1. Einleitung	5
1.1. Hintergrund	5
1.1.1. Epidemiologie und Klinik der HCV-Infektion und der HCV/HIV-Koinfektion	5
1.1.2. Kognitive Defizite und neuropsychiatrische Symptome bei HCV-, HIV- und HCV/HIV-koinfizierten Patienten.....	6
1.1.3. Therapie der chronischen HCV-Infektion und kognitive Defizite nach HCV-Eradikation	12
1.2. Aufmerksamkeit bei HIV- und HCV-infizierten Patienten.....	14
1.3. Die Theorie der Visuellen Aufmerksamkeit (TVA)	15
1.4. Ziele der Dissertation und Hypothesen	19
2. Methoden	21
2.1. Ethische Grundsätze	21
2.2. Stichproben.....	21
2.2.1. Patienten	21
2.2.2. Kontrollprobanden	22
2.3. Allgemeiner Ablauf der Studienteilnahme.....	22
2.4. Messinstrumente.....	24
2.4.1. Demografische Daten, Fragebögen, Abschätzung des Intelligenzniveaus und neuropsychologische Testbatterie	24
2.4.2. TVA-basierte Testung	26
2.5. Statistische Auswertung	32
3. Ergebnisse	34
3.1. Charakterisierung der Stichproben.....	34
3.2. Ergebnisse der TVA-Parameteranalyse	37
3.2.1. Anpassungsgüte der TVA-Parameterschätzung	37
3.2.2. Individuelle Beeinträchtigungen der Patienten	37

3.2.3.	Vergleich zwischen Patientengruppe und Kontrollgruppe zum Testzeitpunkt 1 ..	38
3.2.4.	Vergleich der Leistungsänderung zwischen Patientengruppe und Kontrollgruppe von Testzeitpunkt 1 zu Testzeitpunkt 2	39
3.2.5.	Vergleich der Patientensubgruppen (HCV-monoinfizierte und HCV/HIV- koinfizierte Patienten)	43
3.3.	Auswertung der Patient Reported Outcomes	47
3.4.	Interparametrische Korrelationen.....	50
4.	Diskussion	52
4.1.	Zusammenfassung der Ergebnisse	52
4.2.	Interpretation der Ergebnisse der TVA-basierten Testung und Einordnung in die Literatur	53
4.2.1.	Vergleich zwischen Patientengruppe und Kontrollgruppe zum Testzeitpunkt 1 ..	53
4.2.2.	Vergleich der Leistungsänderung zwischen Patientengruppe und Kontrollgruppe von Testzeitpunkt 1 zu Testzeitpunkt 2	56
4.2.3.	Vergleich der Patientensubgruppen (HCV-monoinfizierte und HCV/HIV- koinfizierte Patienten)	59
4.3.	Patient Reported Outcomes	61
4.4.	Limitationen der Arbeit	62
4.5.	Fazit und Ausblick	65
5.	Literaturverzeichnis	67
	Abbildungsverzeichnis.....	78
	Tabellenverzeichnis.....	79
	Anlage 1.....	80
	Anlage 2.....	83
	Eidesstattliche Versicherung.....	85
	Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen.....	86
	Lebenslauf.....	87
	Publikationsliste	88
	Danksagung	89

Abkürzungsverzeichnis

AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome
ALT	Alanin-Aminotransferase
ANT	Attention Network Test
AST	Aspartat-Aminotransferase
BDI-II/BDI-FS	Beck's Depressions Inventar-II/-Fast Screen
BHS	Blut-Hirn-Schranke
BOLD-MRT	“Blood oxygen level dependent”-Magnetresonanztomographie
cART	combined antiretroviral therapy, kombinierte antiretrovirale Therapie
CI	Confidence interval, Konfidenzintervall
DAA	Direct Antiviral Agents
df	degrees of freedom, Freiheitsgrade
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
DTI	Diffusion tensor imaging, Diffusions-Tensor-Bildgebung
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
FSS	Fatigue Severity Scale
GT	Genotyp
HAND	HIV-associated neurocognitive disorders
HCV	Hepatitis C-Virus
HRQOL	Health-Related Quality of Life, gesundheitsbezogene Lebensqualität
IE	Internationale Einheit
IFN	Interferon
IQ	Intelligenzquotient
IVDU	Intravenous drug use, intravenöser Drogengebrauch
KSK	Körperliche Summenskala
LPS	Leistungsprüfsystem
M	Mittelwert
MRS	Magnetresonanztomographie
MSM	Männer, die Sex mit Männern haben
NR	Non-Responder
NTB	Neuropsychologische Testbatterie
PBMC	Peripheral blood mononuclear cells, mononukleäre Zellen des peripheren Blutes
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PROs	Patient Reported Outcomes
PSK	Psychische Summenskala
RBV	Ribavirin
RNA	Ribonukleinsäure
SD	Standardabweichung
SF-12	Short Form-12
SVR	Sustained virological response
T1	Testzeitpunkt 1
T2	Testzeitpunkt 2
TAP	Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung
TMS	Transkranielle Magnetstimulation
TVA	Theory of Visual Attention, Theorie der Visuellen Aufmerksamkeit
VSTM	Visual Short Term Memory, visuelles Kurzzeitgedächtnis
WHO	World Health Organization, Weltgesundheitsorganisation
ZNS	Zentrales Nervensystem

Zusammenfassung

Einleitung

Bei Patienten mit chronischer HCV-Infektion wurden wiederholt kognitive Defizite, auch unabhängig von einer Leberzirrhose, nachgewiesen. Ebenso leidet ein Teil der HIV-Patienten trotz adäquater antiretroviraler Therapie unter kognitiven Beeinträchtigungen, den sogenannten „HIV-associated neurocognitive disorders“ (HAND). HCV/HIV-koinfizierte Patienten könnten stärker von diesen Beeinträchtigungen betroffen sein als HCV- oder HIV-Monoinfizierte. Bei beiden Patientengruppen ist der Bereich Aufmerksamkeit oft beeinträchtigt. Die frühere HCV-Standardtherapie mit Interferon-alpha verursachte häufig selbst neuropsychiatrische Nebenwirkungen. Durch die neuen, interferonfreien Therapiemöglichkeiten für Hepatitis C, die Direct Antiviral Agents (DAA), haben sich sichere und Erfolg versprechende Behandlungsoptionen hinsichtlich der HCV-Eradikation ergeben. Die Auswirkungen einer HCV-Eradikation mit DAA auf kognitive Beeinträchtigungen sind bisher nicht erforscht. In dieser Promotionsarbeit wird der Einfluss einer DAA-Therapie auf visuelle Aufmerksamkeitsparameter, basierend auf der Theorie der visuellen Aufmerksamkeit (TVA), bei HCV-monoinfizierten und HCV/HIV-koinfizierten Patienten untersucht.

Methoden

Fünf visuelle Aufmerksamkeitsparameter wurden in einer Gruppe von 20 HCV-infizierten Patienten, darunter 12 HCV/HIV-Koinfizierte, vor und 12 Wochen nach Ende einer DAA-basierten HCV-Therapie mittels TVA-basierter Testung untersucht. Die Ergebnisse wurden mit einer gesunden, parallelisierten Kontrollgruppe (n = 35), die in ähnlichem Zeitabstand zweimal getestet wurde, verglichen. Im Rahmen einer anderen Dissertation wurde in der gleichen Patientengruppe eine neuropsychologische Standardtestung durchgeführt, deren Ergebnisse zum Vergleich herangezogen wurden*. In der Patientengruppe wurden außerdem subjektive Gesundheitszustände mittels „Patient Reported Outcomes“ (PROs) zu Fatigue, Depression und gesundheitsbezogener Lebensqualität erhoben.

* 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. J Neurovirol. 2018;24(5):557-69

Ergebnisse

Beim ersten Testzeitpunkt gab es hinsichtlich der TVA-Parameter keine signifikanten Unterschiede zwischen der Patienten- und der Kontrollgruppe. Jedoch waren 40% der Patienten in mindestens einem TVA-Parameter beeinträchtigt. 95% der Patienten hatten 12 Wochen nach Therapieende keine nachweisbare Viruslast mehr („Sustained virological response“, SVR12). Hinsichtlich der Leistungsänderung zum zweiten Testzeitpunkt waren keine Unterschiede zwischen Patienten und Kontrollprobanden zu verzeichnen. Der Anteil an in mindestens einem TVA-Parameter beeinträchtigten Patienten blieb konstant. Keine Unterschiede waren zwischen HCV-Monoinfizierten und HCV/HIV-Koinfizierten zu beobachten. In der neuropsychologischen Standardtestung wurden in fünf kognitiven Bereichen signifikante Verbesserungen beobachtet, jedoch nicht im Bereich Aufmerksamkeit/Arbeitsgedächtnis. Die Fatigue-Symptomatik und die mentale Gesundheit in der Patientengruppe verbesserten sich signifikant.

Schlussfolgerung

In dieser Studie wurden erstmals visuelle Aufmerksamkeitsparameter in einer Gruppe HCV-infizierter Patienten im Rahmen einer DAA-Therapie untersucht. Die Therapie hatte keinen signifikanten Einfluss auf die visuelle Aufmerksamkeitsleistung der Patienten. In Übereinstimmung damit wurden in einer neuropsychologischen Standardtestung keine signifikanten Verbesserungen im Bereich Aufmerksamkeit beobachtet. Fortbestehende Defizite bei einem Teil der Patienten könnten Hinweise auf eine HCV-Persistenz im ZNS darstellen. Die Therapie wirkte sich positiv auf die Fatigue-Symptomatik und die mentale Gesundheit aus.

Abstract

Introduction

Cognitive deficits have repeatedly been demonstrated in patients with chronic HCV-infection, independently of liver cirrhosis. Likewise, HIV-infected patients can suffer from “HIV-associated neurocognitive disorders” (HAND), despite adequate antiretroviral therapy. Possibly, HCV/HIV-coinfected patients are affected more severely by these deficits compared to HCV- or HIV-monoinfected. Attention is often affected in both groups. The former interferon-alpha-based HCV-therapy frequently caused neuropsychiatric side effects itself. With the new, interferon-free therapies for hepatitis C, the Direct Antiviral Agents (DAA), arose safe and promising therapeutic options concerning HCV eradication. If an HCV eradication by DAA has positive effects on cognitive deficits has not been explored. In this dissertation, the influence of a DAA therapy on visual attention parameters, based on the Theory of Visual Attention (TVA), in HCV-monoinfected and HCV/HIV-coinfected patients is investigated.

Methods

In a group of 20 HCV-infected patients, including 12 HCV/HIV-coinfected, five parameters of visual attention were assessed before and 12 weeks after a DAA-based therapy, using TVA-based testing. The results were compared to a healthy, matched control group (n = 35) tested twice. In another dissertation, the same patient group underwent a standard neuropsychological testing which was used for a comparison^{*}. Additionally, the subjective state of health was assessed in the patient group, using patient reported outcomes (PROs) for fatigue, depression and health-related quality of life.

Results

At baseline, there were no significant differences between patients and control subjects. However, 40% of the patients were impaired in at least one TVA parameter. 12 weeks after the end of therapy, 95% of the patients had no detectable viral load anymore (“Sustained virological response”, SVR12). Concerning performance changes at follow-up, we did not observe significant differences between patients and controls. The portion of patients who were impaired in TVA parameters remained stable. There were no significant differences between HCV-monoinfected

^{*} 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 coinfected patients: effect on cognitive function, fatigue, and mental health. *J Neurovirol.* 2018;24(5):557-69.

and HCV/HIV-coinfected patients. The neuropsychological standard testing revealed improvements in five cognitive domains, but not in terms of attention/working memory. Fatigue and mental health significantly improved in the patient group.

Conclusions

This study represents the first investigation of visual attention parameters in a group of HCV-infected patients in the context of a DAA-based therapy. There was no significant effect on the patients' visual attention. Consistently with this, there was no improvement in the domain of attention in a neuropsychological standard testing. Remaining deficits in some patients might reflect a CNS-persistence of HCV. The therapy had positive effects on fatigue and mental health.

1. Einleitung

1.1. Hintergrund

1.1.1. Epidemiologie und Klinik der HCV-Infektion und der HCV/HIV-Koinfektion

Das Hepatitis C-Virus (HCV) wurde 1989 erstmals entdeckt (1). Es ist ein behülltes, einzelsträngiges Ribonukleinsäure (RNA)-Virus der Gattung der Flaviviridae (2). Mittlerweile wurden 7 Genotypen (GT) und 67 Subtypen des Virus identifiziert (3). Laut Weltgesundheitsorganisation („World Health Organisation“, WHO) waren 2015 ca. 71 Millionen Menschen mit HCV infiziert, wobei die Prävalenz regionalen Schwankungen unterliegt (4). So variiert sie von ca. 0,5% in Westeuropa über 3,3% in Osteuropa, bis hin zu über 6% z. B. in Ägypten. In Deutschland beträgt die Prävalenz ca. 0,3%. Weltweit und in Europa am häufigsten ist GT 1 (5). Das Virus wird vor allem parenteral über kontaminiertes Blut, d. h. über Injektionen mit verunreinigten Spritzen oder die Transfusion von infizierten Blutprodukten übertragen. Unsichere medizinische Injektionsverfahren sowie intravenöser Drogengebrauch („Intravenous drug use“, IVDU) stellen weltweit die führenden Transmissionswege dar (4). Unter Menschen, die intravenösen Drogengebrauch praktizieren, liegt die Prävalenz der HCV-Antikörper-Positivität bei bis zu 80% (6). Gegenstand anhaltender Forschung ist die sexuelle Übertragung von HCV bei HIV-positiven Männern, die Sex mit Männern (MSM) haben. Seit den 2000er-Jahren wird wiederholt über Ausbrüche von HCV-Infektionen in HIV-positiven MSM-Kohorten berichtet (7, 8). Sexuelles Hochrisikoverhalten, das zu Schleimhautverletzungen führen kann (z. B. ungeschützter Analverkehr, Fisting, nasaler Drogenkonsum mit geteilten Utensilien während des Geschlechtsverkehrs) ist ein entscheidender Risikofaktor (7).

Eine akute HCV-Infektion verläuft klinisch meist asymptomatisch oder mild und kann innerhalb von sechs Monaten spontan ausheilen. In ca. 50–85% der Fälle kommt es jedoch zu einer chronischen HCV-Infektion (9, 10). Diese stellt weltweit eine führende Ursache der Erkrankung an Leberzirrhose und hepatozellulärem Karzinom dar (11). Jährlich sterben nach Schätzungen knapp 400.000 Menschen an den Folgen einer HCV-Infektion (4). Neben den Komplikationen, die das Virus an der Leber verursacht, sind zahlreiche extrahepatische Manifestationen, wie z. B. die kryoglobulinämische Vaskulitis, Non-Hodgkin-Lymphome, ein erhöhtes Risiko für Diabetes mellitus und möglicherweise sogar kardiovaskuläre Komplikationen bekannt (12). Aber auch neurologische Manifestationen, sowohl das periphere als auch das zentrale Nervensystem (ZNS) betreffend, können im Rahmen einer HCV-Infektion auftreten (13, 14). Von besonderem Interesse

für die vorliegende Arbeit sind kognitive Defizite, die bei HCV-Patienten* in den letzten Jahren wiederholt nachgewiesen wurden (15, 16).

Eine Koinfektion mit HCV liegt in Europa je nach Region bei ca. 20–60% der HIV-positiven Patienten vor, wobei die Prävalenz in Nord- und Westeuropa am niedrigsten und in Osteuropa am höchsten ist (17). Bei HIV-positiven MSM in Deutschland beträgt die Prävalenz ca. 8% (18). Patienten mit einer HIV-Infektion haben seit der Einführung der kombinierten antiretroviralen Therapie („combined antiretroviral therapy“, cART) in den 1990er-Jahren erhebliche Verbesserungen hinsichtlich der durch das „Acquired Immune Deficiency Syndrome“ (AIDS) bedingten Krankheitsprogression und Mortalität erfahren, die Lebenserwartung der Patienten ist im Vergleich zur Prä-cART-Ära deutlich gestiegen (19). Zunehmend treten andere, nicht AIDS-bedingte Risikofaktoren für die Morbidität und Mortalität der Patienten in den Vordergrund (20). Einer der wichtigsten Risikofaktoren ist die Koinfektion mit dem Hepatitis-C-Virus, die mit einer erhöhten Mortalität einhergeht (21). Andersherum beschleunigt eine HIV-Infektion die Progression der Leberfibrose bei HCV-Patienten (22).

1.1.2. Kognitive Defizite und neuropsychiatrische Symptome bei HCV-, HIV- und HCV/HIV-koinfizierten Patienten

Kognitive Defizite bei HCV-Infektion

Bei HCV-Patienten kann es im Rahmen einer Leberzirrhose zu einer hepatischen Enzephalopathie kommen. Durch die beeinträchtigte Fähigkeit der Leber zur Entgiftung akkumulieren bestimmte Stoffe, wie z. B. Ammoniak, die schädigende Einflüsse auf das Gehirn haben. Die Ausprägung der hepatischen Enzephalopathie reicht je nach Stadium von bloßen Auffälligkeiten in psychometrischen Tests bei asymptomatischer Klinik, über Konzentrationsstörungen, Apathie und Verwirrung bis hin zu schweren Störungen der Vigilanz und Koma (23).

Seit einigen Jahren werden jedoch immer wieder kognitive Defizite bei HCV-Patienten ohne Leberzirrhose berichtet (16, 24), was vermuten ließ, dass das HCV möglicherweise direkte biologische Einflüsse – unabhängig von einer hepatischen Enzephalopathie – auf das ZNS hat. Diese Hypothese wurde erstmals von Forton et al. aufgestellt, die metabolische ZNS-Veränderungen im Gehirn HCV-infizierter Patienten ohne Leberzirrhose aufzeigten (14).

* Aus Gründen der einfacheren Lesbarkeit werden in dieser Arbeit die Begriffe „Patient“ bzw. „Patienten“ und „(Kontroll-)Proband“ bzw. „(Kontroll-)Probanden“ geschlechtsneutral verwendet und schließen beide Geschlechter gleichermaßen mit ein.

Kognitive Beeinträchtigungen wurden in den Bereichen Aufmerksamkeit, Arbeitsgedächtnis, Verarbeitungsgeschwindigkeit, verbale Flüssigkeit/verbales Lernen, Exekutivfunktionen und Psychomotorik beschrieben (25–29). In anderen Studien hingegen konnten keine kognitiven Beeinträchtigungen nachgewiesen werden bzw. nur in einem so geringen Ausmaß, dass deren klinische Relevanz infrage gestellt wurde (30, 31).

Die Evidenz für eine ZNS-Beteiligung bei HCV-Infektion verdichtet sich jedoch zunehmend. Einige Arbeiten konnten zeigen, dass es bei HCV-infizierten Patienten zu metabolischen Veränderungen im Gehirn kommt, die mit neuroinflammatorischen Prozessen vereinbar sind (28, 29, 32). Eine besondere Rolle scheint hierbei die Aktivierung von Mikrogliazellen zu spielen (32). In funktionellen Magnetresonanztomographie (MRS)-Untersuchungen wurden neurochemische bzw. metabolische Veränderungen z. B. in den Basalganglien und in der weißen Substanz nachgewiesen (16). In einer Gruppe von unter Fatigue und kognitiven Defiziten leidenden HCV-Patienten konnten des Weiteren Veränderungen der Serotonin- und Dopamin-Transmission festgestellt werden (33). Auch mikrostrukturelle Auffälligkeiten des Gehirns, wie z. B. eine größere fraktionelle Anisotropie im Striatum (27) sowie Veränderungen der Mikrozirkulation im Sinne einer Hyperperfusion der Basalganglien wurden beobachtet (34). Die klinische Relevanz dieser Entdeckungen wird von Studie zu Studie unterschiedlich interpretiert. In einigen Arbeiten wurde eine Assoziation der ZNS-Veränderungen mit schlechterem Abschneiden in bestimmten kognitiven Tests oder ausgeprägter Fatigue-Symptomatik festgestellt (27, 28, 32). Bei anderen Autoren korrelierten jedoch erhöhte metabolische Marker für Neuroinflammation mit geringer ausgeprägten klinischen Defiziten, was als Kompensationsprozess bzw. neuroprotektiver Effekt der Mikrogliazell-Aktivierung bei HCV-infizierten Patienten diskutiert wird (35).

HIV-associated neurocognitive disorder (HAND)

Trotz optimaler Therapie treten bei HIV-infizierten Patienten häufig krankheits- oder therapieassoziierte neurologische Komplikationen auf, die unter dem Begriff NeuroAIDS erforscht werden. Ein anerkanntes Problem sind kognitive Beeinträchtigungen, die eingeteilt in verschiedene Schweregrade unter dem Überbegriff „HIV-associated neurocognitive disorders“ (HAND) zusammengefasst werden (36). Vor Einführung der cART präsentierte sich die schwerste Ausprägung dieser Defizite, die HIV-assoziierte Demenz, als „subkortikale“ Demenz mit motorischen Symptomen, Verhaltensstörungen und einem schnellen Voranschreiten (37). Im Gegensatz zu Prä-cART-Zeiten kommt sie heutzutage nur noch selten vor. Die Prävalenz milderer Formen von HAND beläuft sich in verschiedenen Studien jedoch trotz der heutigen Therapiemöglichkeiten auf ca. 30–50% der HIV-Infizierten (38, 39). Die Veränderung der HAND-

Ausprägungen führte 2007 zu einer aktualisierten HAND-Klassifikation (40). **Tabelle 1** veranschaulicht die international anerkannten Definitionskriterien für HAND. Für die Evaluation der Defizite wird die Messung von mindestens sechs kognitiven Fähigkeiten empfohlen: Aufmerksamkeit/Arbeitsgedächtnis, Sprache, Abstraktion/Exekutivfunktionen, Gedächtnis (Lernfähigkeit und Wiedererinnern), Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit, sensomotorische Fertigkeiten (40).

Ursächlich für HAND ist eine direkte ZNS-Infektion durch das HI-Virus, und zwar schon äußerst früh nach stattgehabter Infektion. Bei einigen Patienten konnte bereits nach acht Tagen HIV-RNA im Liquor nachgewiesen werden (41). Die Mechanismen, welche diese ZNS-Infektion herbeiführen, sind noch nicht vollständig erklärt. Anerkannt ist die sogenannte Hypothese des „Trojanischen Pferds“: Man geht davon aus, dass peripher mit HIV infizierte Monozyten die Blut-Hirn-Schranke (BHS) überqueren und sich im ZNS zu Virus-produzierenden Makrophagen entwickeln (42). Im ZNS werden infizierte Makrophagen, Mikrogliazellen und Astrozyten als mögliche Zellreservoirare diskutiert (43). Trotz peripherer Virussuppression durch cART kann es bei Patienten zu aktiver Virusreplikation im Liquor kommen, wobei die Entstehung resistenter Virusvarianten zu einer Kompartimentierung führt (44). Wie genau die ZNS-Infektion durch HIV zu neuronaler Dysfunktion und zu HAND führt, ist noch unklar. Sowohl eine indirekte neuronale Schädigung durch die vorherrschenden Inflammationsprozesse als auch eine direkte Neurotoxizität bestimmter Virusproteine sind möglich (43). Zahlreiche Arbeiten haben mittels funktionellen bildgebenden Methoden neuroinflammatorische Prozesse im Gehirn von HIV-Infizierten dokumentiert. Eine entscheidende Rolle scheint dabei die gesteigerte Aktivierung von Gliazellen zu spielen (45). Es kommt zu gestörter Integrität der weißen Substanz (46) und zu einer Dysfunktion vor allem in fronto-striatalen Netzwerken (47).

Tabelle 1: HAND-Klassifikation, „Frascati“-Kriterien nach Antinori et al. 2007 (40)

Kategorie	Kognitive Beeinträchtigung	Funktioneller Status
HIV-associated asymptomatic neurocognitive impairment	in ≥ 2 Domänen (≥ 1.0 SD unterhalb Normwert)	Keine Beeinträchtigung der Alltagsaktivitäten
HIV-associated mild neurocognitive disorder	in ≥ 2 Domänen (≥ 1.0 SD unterhalb Normwert)	Milde Beeinträchtigung der Alltagsaktivitäten
HIV-associated dementia	in ≥ 2 Domänen (≥ 2.0 SD unterhalb Normwert)	Deutliche Beeinträchtigung der Alltagsaktivitäten

SD = Standardabweichung. Andere Ursachen für eine kognitive Beeinträchtigung (wie z. B. Delir) müssen ausgeschlossen sein. Die Leistung der Patienten in standardisierten neuropsychologischen Test wird anhand demografisch adjustierter Normwerte beurteilt.

Neuropathogenese der HCV-Infektion

Betrachtet man das Muster der beeinträchtigten kognitiven Domänen sowie die Befunde der erwähnten Bildgebungsstudien bei HCV-Infizierten, imponieren deutliche Parallelen zu HAND im Sinne einer fronto-subkortikalen Dysfunktion (15, 16). Dies wirft die Frage nach einer möglicherweise ähnlichen Neuropathogenese der HCV-Infektion auf. Tatsächlich gibt es Hinweise auf eine direkte Infektion des ZNS durch HCV: Replikative Formen des Virus wurden wiederholt in Hirngewebe und Liquor von HCV-Patienten detektiert (48, 49). Die im ZNS gefundenen HCV-Sequenzen unterschieden sich in einigen Fällen von denen im Serum und in der Leber, was auf eine HCV-Quasispezies-Entwicklung und somit mögliche Abschottung im ZNS hinweist (50, 51). Nicht nur in Leber, Serum und Gehirn wurde HCV-RNA nachgewiesen, sondern auch in mononukleären Zellen des peripheren Blutes („Peripheral blood mononuclear cells“, PBMC) (52). Die Ähnlichkeit der in PBMC gefundenen Sequenzen mit denen im Gehirn führte zu der Hypothese, dass das HCV – ähnlich wie HIV – über peripher infizierte Monozyten bzw. Makrophagen ins Gehirn gelangt (48). Neuere Erkenntnisse haben gezeigt, dass Endothelzellen der Blutgefäße des Gehirns alle Rezeptoren exprimieren, die für einen Eintritt des HCV nötig wären (53); somit scheint auch eine direkte Virusinvasion in das ZNS nicht ausgeschlossen. Im ZNS könnten Makrophagen bzw. Mikroglia die Zielzellen sein, die durch HCV infiziert werden und durch Zytokinproduktion neuroinflammatorische Prozesse hervorrufen (54). Die denkbare Neuropathogenese der HCV-Infektion ist in **Abb. 1** illustriert. Die genauen Mechanismen der ZNS-Infektion durch HCV und deren mögliche Zusammenhänge mit kognitiven Beeinträchtigungen sind allerdings noch unklar, weitere Forschungsarbeiten sind notwendig.

Kognitive Defizite bei HCV/HIV-Koinfektion

Die Tatsache, dass sowohl eine HIV- als auch HCV-Infektion zu kognitiven Beeinträchtigungen führen kann, führt zu der Frage nach deren Ausprägung bei HCV/HIV-koinfizierten Patienten. In vielen Studien wurde gezeigt, dass HCV/HIV-koinfizierte Patienten im Vergleich zu Patienten mit einer „einfachen“ HCV- oder HIV-Infektion häufiger und z. T. schwerer von kognitiven Beeinträchtigungen betroffen sein können (55–59). Die Prävalenz kognitiver Beeinträchtigungen bei koinfizierten Patienten wird mit bis zu 60% angegeben (56, 58). Signifikante Unterschiede wurden sowohl in Bezug auf das „globale“ kognitive Abschneiden (58), als auch in einzelnen Bereichen, darunter psychomotorische Fähigkeiten (60), Exekutivfunktionen (55, 61), Aufmerksamkeit/Arbeitsgedächtnis (61), Lernfähigkeit/Gedächtnis (58) und Verarbeitungsgeschwindigkeit (56) beobachtet. Manche Autoren sehen in einem positiven HCV-Serostatus einen Risikofaktor für die Entwicklung von HAND (62), andere wiederum können

diese Ergebnisse nicht bestätigen. So wurden von Clifford et al. (63), Perry et al. (64) und Thein et al. (65) keine signifikanten Unterschiede zwischen Koinfizierten und HIV- oder HCV-Monoinfizierten festgestellt. Caldwell et al. konnte mit einem funktionellen Magnetresonanztomographie-(fMRT)-Paradigma zeigen, dass es trotz vergleichbarem Abschneiden in einer Vigilanz- und Arbeitsgedächtnisaufgabe zu unterschiedlichen Aktivierungsmustern im Gehirn von HIV-, HCV- und HCV/HIV-infizierten Patienten kam, wobei die koinfizierten Patienten durch eine diffuse neuronale Dysregulation auffielen (66).

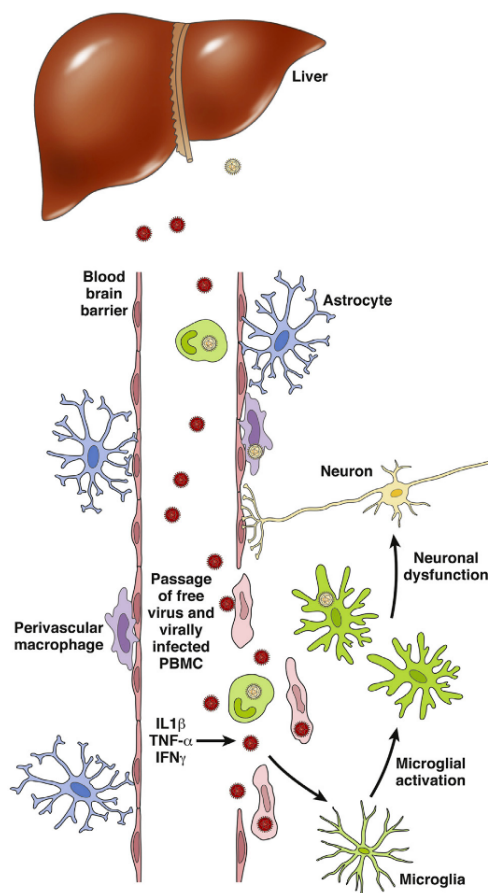


Abb. 1. Interaktionen des Hepatitis C-Virus mit dem Gefäßendothel (12). Mikrovasculäre Endothelzellen des Gehirns exprimieren alle für eine HCV-Infektion nötigen Rezeptoren und lassen eine virale Replikation zu. Infizierte Endothelzellen könnten der Apoptose unterzogen werden und dadurch eine Konformationsänderung induzieren, die zu einer Lückenbildung der Blut-Hirn-Schranke führt. Zirkulierende Zytokine, freies Virus und möglicherweise infizierte mononukleäre Zellen des peripheren Blutes könnten so ins zentrale Nervensystem gelangen und zu Mikroglia-Aktivierung und neuronaler Dysfunktion führen.

(Reprinted from *Gastroenterology*, 149(6), Negro F, Forton D, Craxi A, Sulkowski MS, Feld JJ, Manns MP, Extrahepatic Morbidity and Mortality of Chronic Hepatitis C, pp. 1345-1360. © 2015 AGA Institute, with permission from Elsevier)

Die Interpretation der Forschungslage hinsichtlich kognitiver Defizite bei HCV/HIV-koinfizierten Patienten wird durch eine große Heterogenität der Studiendesigns erschwert. So unterscheiden sich die Arbeiten in Anzahl und Art der verwendeten Messinstrumente, in der Definition kognitiver Defizite, durch den Einschluss unterschiedlicher Kontrollgruppen und durch die z. T. sehr variierende Demografie der Studienpopulationen hinsichtlich Stadium der HIV-Erkrankung, Stadium der Lebererkrankung, Anteil der HIV-Patienten unter Therapie und Einschluss bzw. Ausschluss von drogenabhängigen Patienten und Patienten mit psychiatrischen Komorbiditäten. Trotz der z. T. widersprüchlichen Ergebnisse gibt es Hinweise darauf, dass sich die HIV- und die

HCV-Infektion auch auf molekularer Ebene beeinflussen. So zeigten In-vitro-Untersuchungen, dass HIV-infizierte Makrophagen eine zusätzliche Infektion der Zellen mit HCV erleichtern könnten im Vergleich zu nicht HIV-infizierten Zellen (52). Vivithanaporn et al. fanden eine durch das HCV-Coreprotein hervorgerufene Expression proinflammatorischer Zytokine in Mikrogliazellen sowie neurotoxische Effekte, die durch die Anwesenheit von HIV verstärkt wurden (67). Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass es trotz heterogener Studiendesigns und unterschiedlicher Erkenntnisse eindeutige Hinweise darauf gibt, dass sowohl HCV als auch HIV das ZNS infizieren und dort Veränderungen herbeiführen können. Im Hinblick auf die vermutlich ähnliche Neuropathogenese ist eine Interaktion der Viren bei koinfizierten Patienten, z. B. in Form einer Verstärkung inflammatorischer Prozesse, durchaus denkbar. Eine eindeutige Aussage zum genauen Zusammenhang der objektiven Befunde mit der Entwicklung kognitiver Defizite ist zum jetzigen Zeitpunkt jedoch nicht möglich.

Neuropsychiatrische Symptome bei HCV-Infektion

Eines der prominentesten, extrahepatischen Symptome bei HCV-Patienten ist die Fatigue (68). Darunter versteht man eine chronische Erschöpfbarkeit, welche die Leistungs- und Funktionsfähigkeit der Betroffenen im Alltag erheblich beeinträchtigen kann. Im Vergleich zu gesunden Probanden sind die Fatigue-Level bei Patienten mit chronischer Hepatitis C erhöht, und bis zu 60% der Patienten sind davon betroffen (69). Fatigue ist mit dem Vorhandensein einer Leberzirrhose assoziiert (68), einige Arbeiten konnten jedoch keinen Zusammenhang der Fatigue-Schwere mit dem Grad einer Leberfibrose bei HCV-Patienten feststellen (70, 71). Zudem sind auch Patienten ohne Leberzirrhose von Fatigue betroffen (27). Fatigue bei HCV-Patienten lässt sich demnach nicht ausschließlich auf die begleitende Lebererkrankung zurückführen. Als bedeutende Prädiktoren für Fatigue wurden unter anderem eine begleitende Depression, ein niedriges soziales Funktionslevel, steigendes Alter und weibliches Geschlecht identifiziert (68, 71). In der Tat sind auch psychiatrische Komorbiditäten, wie z. B. Depression, bei HCV-Patienten ein nicht zu vernachlässigender Aspekt. Am höchsten ist die Depressionsrate bei HCV-Patienten unter Methadon-Substitution und am niedrigsten bei Patienten ohne Drogenmissbrauch in der Vergangenheit (72). In Anbetracht der hohen Prävalenz neuropsychiatrischer Symptome wie Fatigue und Depression bei HCV-Patienten ist die Untersuchung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Health related quality of life“, HRQOL) von großer Bedeutung für das Management von Patienten mit chronischer HCV-Infektion. Die negativen Auswirkungen einer HCV-Infektion auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigen sich insbesondere im Hinblick auf die „mentale Gesundheit“ (73).

Die häufige Koinzidenz und die wechselseitigen Einflüsse von Fatigue und Depression bei HCV-Patienten sind schwer voneinander zu trennen und führen zu kontroversen Diskussionen in Bezug auf die Ursache der Fatigue: Während manche Autoren Fatigue bei HCV eher als Folge behandelbarer psychiatrischer Erkrankungen wie z. B. Depression betrachten (74), betonen andere die Eigenständigkeit des Symptoms (75). Einigkeit besteht darin, dass Fatigue besser erforscht werden muss und dass einheitliche, sowohl objektive als auch patientenbezogene, subjektive Forschungsinstrumente nötig sind, um Fatigue im Rahmen einer HCV-Infektion besser zu verstehen.

1.1.3. Therapie der chronischen HCV-Infektion und kognitive Defizite nach HCV-Eradikation

Alte und neue Therapieregimes

Die frühere Therapie der chronischen Hepatitis C-Infektion basierte auf pegyliertem Interferon- α (IFN) in Kombination mit Ribavirin (RBV) (76). Der Erfolg einer HCV-Therapie wird anhand der „Sustained virological response“ (SVR, nicht mehr nachweisbare Viruslast üblicherweise 6 Monate nach Therapieende) beurteilt. Je nach HCV-Genotyp lagen die Ansprechraten mit IFN-Therapie hinsichtlich der SVR bei 70–80% für die Genotypen 2 und 3, jedoch nur bei 40–50% für Genotyp 1, der in Europa und USA am häufigsten vorkommt (77). Außerdem mussten die Patienten schwere Nebenwirkungen und eine lange Therapiedauer von bis zu 48 Wochen in Kauf nehmen. Therapiebedingte Nebenwirkungen wie Influenza-ähnliche Symptome (Fatigue, Kopf- und Muskelschmerzen) und schwere Depression führten häufig zum Abbruch der Therapie (77). Die Einführung der Direct Antiviral Agents (DAA) im Jahr 2011 veränderte diese Situation grundlegend. Mit der Zulassung der Proteaseinhibitoren Boceprevir und Telaprevir etablierten sich erstmals erweiterte IFN-RBV-Regimes mit Substanzen, die direkt in den Replikationszyklus des HCV eingreifen. Diese Substanzen in Kombination mit IFN + RBV erreichten höhere SVR-Raten, jedoch traten bei einem erheblichen Teil der Patienten zusätzliche problematische hämatologische Nebenwirkungen wie z. B. Anämie auf (78). Die Regimes der ersten Generation der DAA sind in Deutschland nicht mehr erhältlich. Mittlerweile sind neue DAA zugelassen, die sich sowohl in Phase-III-Studien als auch in „Real-world“-Kohorten durch eine deutlich verbesserte Verträglichkeit und gute SVR-Raten bis über 90% (auch bei erfolglos vorthreatierten Patienten) auszeichnen (79, 80). Die Zulassung neuer DAA-Klassen mit unterschiedlichen Angriffspunkten im Replikationszyklus des HCV ermöglicht nun interferonfreie Therapieregimes für alle Genotypen. Ziele für die direkt antiviral wirkenden Substanzen sind Virusbestandteile, die an der

Steuerung des Replikationszyklus des HCV beteiligt sind: NS3-Protease, NS5B-RNA-Polymerase und das Protein NS5A. Die Substanzen werden in verschiedenen Kombinationen mit oder ohne Ribavirin in der Regel 8 oder 12 Wochen, je nach Genotyp und Zirrhosestatus, eingesetzt (81). Die häufigsten berichteten Nebenwirkungen der Therapie sind Kopfschmerzen und Fatigue (80). Mit den DAA verbesserte sich auch die Situation für HCV/HIV-koinfizierte Patienten. Verschiedene Einschränkungen, wie z. B. Kontraindikationen, niedrige Ansprechraten (v. a. bei GT 1) und hohe Nebenwirkungsraten führten in der Vergangenheit dazu, dass die HCV-Infektion bei HIV-Patienten mit IFN+RBV als schwer therapierbar galt (82). Seit Einführung der DAA wird nun für alle koinfizierten Patienten eine HCV-Therapie empfohlen (81).

In einem kürzlich erschienenen, systematischen Review der Cochrane Collaboration wurde jedoch darauf hingewiesen, dass Aussagen zu Nutzen oder Schaden der DAA bezüglich der längerfristigen HCV-assoziierten Morbidität und Mortalität bzw. des klinischen Outcomes anhand der bisher durchgeführten Studien nicht gemacht werden könnten (83). Weitere randomisiert-kontrollierte Studien mit niedrigem Bias-Risiko seien daher dringend erforderlich.

Kognitive Defizite und neuropsychiatrische Symptome nach HCV-Eradikation

Es existieren einige Arbeiten, die die Reversibilität kognitiver Defizite bei HCV-Patienten nach HCV-Eradikation untersucht haben. Einige Studien stellten nach einer IFN-Therapie Verbesserungen kognitiver Defizite bei Patienten mit SVR im Vergleich zu Patienten, die keinen Therapieerfolg erzielten, fest (84, 85). Andere Autoren konnten diese Ergebnisse hingegen nicht bestätigen: Cattie et al. stellten fest, dass ein beträchtlicher Anteil der untersuchten HCV-Patienten sogar während der IFN-Therapie kognitive Defizite entwickelte und dieser Anteil auch Monate nach Therapieende nicht wesentlich zurückging (86). Zwei Studien wiederum fanden keine Veränderung kognitiver Funktionen während bzw. nach einer IFN-Therapie (87, 88). Ähnlich kontroverse Ergebnisse zeigen sich bei der Untersuchung metabolischer ZNS-Veränderungen mittels MRS: Byrnes et al. (84) beobachteten eine signifikante Abnahme bestimmter ZNS-Metaboliten bei Patienten mit SVR im Vergleich zu Patienten ohne SVR, wohingegen Pattullo et al. (88) keine Veränderung der Metaboliten nach einer Therapie fanden. Fast allen Studien gemeinsam ist jedoch der negative Einfluss einer IFN-Therapie auf sogenannte „Patient Reported Outcomes“ (PROs) wie Fatigue, Depression und HRQOL, die sich während der Therapie verschlechterten, danach in den meisten Studien aber wieder auf das Baseline-Level zurückfielen oder sich sogar verbesserten (87, 89).

Demzufolge kommt der Untersuchung neuropsychiatrischer Symptome und kognitiver Defizite im Rahmen der neuen DAA-Therapien eine erhebliche Bedeutung zu, da für diese im Vergleich

zur IFN-Therapie keine solch ausgeprägten Nebenwirkungen auf kognitive Funktionen und PROs bekannt sind. Erste Studien zur Untersuchung der Fatigue und HRQOL während und nach einer Therapie mit DAA zeigen, dass es anschließend zu Verbesserungen der PROs kommt (90). Erkenntnisse zur expliziten Untersuchung kognitiver Defizite im Rahmen einer DAA-Therapie gibt es nach aktueller Recherche jedoch noch nicht. Auch zur Entwicklung kognitiver Defizite nach HCV-Therapie bei HCV/HIV-koinfizierten Patienten liegen bisher kaum Erkenntnisse vor. Lediglich eine Arbeit untersuchte kognitive Funktionen bei HCV-monoinfizierten und HCV/HIV-koinfizierten Patienten im Rahmen einer IFN-Therapie und fand keine relevanten Unterschiede der Veränderung kognitiver Funktionen zwischen den beiden Gruppen (91).

1.2. Aufmerksamkeit bei HIV- und HCV-infizierten Patienten

Aufmerksamkeit bei HIV-Patienten

Die meisten Studien zur Untersuchung kognitiver Defizite bei HAND verwendeten eine neuropsychologische Testbatterie mit konventionellen Standardtests. In diesen Studien gehörte die „Domäne“ Aufmerksamkeit zu den am häufigsten beeinträchtigten Bereichen (92, 93). Es gibt jedoch auch einzelne Arbeiten, die versucht haben, Teilfunktionen von Aufmerksamkeit mit computerbasierten neuropsychologischen Tests bei HIV-Patienten genauer zu charakterisieren. In einer kürzlich erschienenen Studie wurde erstmals der „Attention Network Test“ (ANT) in einer Gruppe von HIV-Patienten angewandt (94). Das „Attention Network Model“ wurde von Posner & Petersen (95) entwickelt. Es unterteilt Aufmerksamkeit in drei funktionell unabhängige Netzwerke: das „Alerting network“, das „Orienting network“ und das „Executive network“. Wang et al. stellten bei HIV-Patienten Defizite im „Alerting“ und „Executive network“, jedoch nicht im „Orienting network“ fest (94). Eine Forschungsgruppe, die ein selbst entwickeltes visuelles Aufmerksamkeitsparadigma zur Untersuchung neuronaler Aufmerksamkeitskorrelate mittels „Blood oxygenation level dependent“ (BOLD)-MRT bei HIV-Patienten anwendet, beobachtete eine geringere Aktivierung bestimmter Hirnareale im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden (bestimmte parietale, präfrontale, frontale und temporoparietale Regionen). Gleichzeitig wurde eine erhöhte Aktivierung in anliegenden oder kontralateralen Hirnarealen bei den HIV-Patienten festgestellt, während sich die Leistung als solche in der Aufgabe zwischen den Gruppen nicht unterschied (96). Die Autoren schlussfolgerten, dass es bei HIV-Patienten zu einer verringerten Effizienz im normalen Aufmerksamkeitsnetzwerk komme und zur Aufrechterhaltung einer normalen Leistung zusätzliche Hirnareale aktiviert werden müssten.

Aufmerksamkeit bei HCV-infizierten Patienten

In den meisten Studien zu kognitiven Defiziten bei HCV-Infektion wurden klassische neuropsychologische Tests zur Erfassung der kognitiven „Domäne“ Aufmerksamkeit eingeschlossen (z. B. 25, 26, 29). Spezifische Paradigmen zur expliziten Untersuchung von Aufmerksamkeitsprozessen kamen bisher kaum zum Einsatz. Es gibt einzelne Studien, die ergänzend zu klinisch-neuropsychologischen Standardtests einzelne Untertests der Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP) verwendet haben (85, 97). Die TAP ist ein computergestütztes Verfahren, mit dem verschiedene Teilbereiche der Aufmerksamkeit untersucht werden können (98). In einer Studie von Dirks et al. waren HCV-Patienten in mehreren Untertests der TAP (z. B. „Alertness“) signifikant schlechter als die gesunde Kontrollgruppe (99). Kraus et al. nutzten die TAP, um kognitive Veränderungen nach einer IFN-basierten HCV-Therapie zu untersuchen. Hier wurden nach erfolgreicher Viruseradikation Verbesserungen in den Untertests „Vigilanz“, „geteilte Aufmerksamkeit“ und „Arbeitsgedächtnis“ festgestellt, im Vergleich zu Patienten, bei denen die HCV-Eradikation nicht gelang (85).

In einer Arbeit zeigte sich mittels fMRT-Analyse, dass es bei HCV-Patienten zu erhöhter Konnektivität in bestimmten an der Aufmerksamkeitsregulation beteiligten Netzwerken kommen kann, was mit besserem Abschneiden in Aufmerksamkeits- und Gedächtnistests assoziiert war. Die Autoren schlussfolgerten, dass es bei HCV-Patienten ähnlich wie bei HIV-Patienten kompensatorisch zur zusätzlichen „Rekrutierung“ von Aufmerksamkeitskapazitäten kommt, um die Bewältigung anderer Aufgaben zu gewährleisten (97).

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass Defizite im Bereich Aufmerksamkeit bei HCV-Patienten eine zentrale Rolle spielen, was sowohl mit klinisch-neuropsychologischen Standardtests als auch vereinzelt mit computerbasierten Verfahren gezeigt werden konnte. Es lassen sich hierbei Parallelen zu Ergebnissen von Aufmerksamkeitsuntersuchungen bei HIV-infizierten Patienten ziehen. Eine gezielte Charakterisierung von Aufmerksamkeitsdefiziten bei HCV-Patienten war nach aktueller Literaturrecherche bisher jedoch noch nicht Gegenstand der Untersuchungen.

1.3. Die Theorie der Visuellen Aufmerksamkeit (TVA)

Aufmerksamkeit ist ein elementarer Bestandteil unseres Informationsverarbeitungssystems, dessen Intaktheit für die Ausübung höherer kognitiver Funktionen notwendig ist. Wissenschaftlich gesehen ist das Konstrukt Aufmerksamkeit jedoch nur schwer fassbar. Es sind zahlreiche theoretische, miteinander konkurrierende Erklärungsmodelle für die unter „Aufmerksamkeit“

verstandenen Mechanismen in der Geschichte der Aufmerksamkeitsforschung entstanden (100). Claus Bundesen, Begründer der „Theory of Visual Attention“ (TVA), einer der bedeutendsten Aufmerksamkeitstheorien der Gegenwart, beschreibt Aufmerksamkeit als das Funktionieren einiger spezifischer, mathematisch berechenbarer Mechanismen, die ein gemeinsames Ziel haben: Selektivität. Nur die wichtigsten Reize aus unserem Umfeld werden selektiert und erhalten Zugang zum Bewusstsein und stehen somit für aktuelle, zielgerichtete Handlungen zur Verfügung, gleichzeitig werden irrelevante Informationen ausgeblendet. Diese Selektion ist Voraussetzung für unsere Funktionsfähigkeit (100). Bundesen fügte 1990 verschiedene, bereits charakterisierte Annahmen zu einem generellen Modell der visuellen Aufmerksamkeit zusammen, das genaue mathematische Darlegungen zum Ablauf dieser Selektionsprozesse beinhaltet und die Berechnung einzelner Parameter der visuellen Aufmerksamkeit erlaubt (101). Im Folgenden sollen die Grundannahmen der TVA gemäß Bundesen dargestellt werden (zur Vertiefung der Theorie einschließlich der mathematischen Formeln siehe Bundesen (100, 101)).

Die TVA gehört zu den sogenannten „Race“-Modellen der Aufmerksamkeitsforschung: Alle im visuellen Feld vorhandenen Objekte werden parallel verarbeitet und konkurrieren miteinander um Repräsentation im visuellen Kurzzeitgedächtnis („Visual short term memory“, VSTM). Mit der Enkodierung eines Objekts im VSTM findet gleichzeitig dessen Selektion und Erkennung statt, d.h. es wird dem Bewusstsein zugänglich gemacht. Die Erkennung und Selektion von Objekten basiert in der TVA auf der Erstellung perzeptueller Kategorisierungen. Eine Kategorisierung wird beschrieben als „Objekt x hat das Merkmal i “ bzw. „Objekt x gehört zu Kategorie i “. X ist dabei ein Objekt im visuellen Feld, i ist ein visuelles Merkmal (z. B. Farbe, Form etc.) und Kategorie i ist die Klasse aller Objekte, die das Merkmal i aufweisen. Die Kategorisierung eines Objektes findet mit dessen Enkodierung in das visuelle Kurzzeitgedächtnis statt: Geschieht dies, ist Objekt x selektiert und wird als Mitglied der Kategorie i erkannt. Die Kapazität des VSTM ist jedoch begrenzt, somit entsteht ein Rennen aller Objekte um einen Platz im VSTM. Basierend auf dem „biased competition model“ von Desimone & Duncan (102) werden jedoch bestimmte Objekte in diesem Rennen bevorzugt. Hierbei spielt die unterschiedliche Gewichtung von Objekten eine entscheidende Rolle. Sogenannte „attentional weights“ werden vor Beginn des Rennens für jedes Objekt im visuellen Feld berechnet. Die Stärke der attentionalen Gewichtung hängt von der sogenannten Pertinenz eines Objektes (= Maß für die aktuelle Relevanz eines Objektes) ab. Eine hohe Pertinenz führt zu einer stärkeren Gewichtung des betreffenden Objekts im aktuellen Verarbeitungsprozess. Je nach Wichtung wird ein Objekt schneller oder langsamer verarbeitet, was die Wahrscheinlichkeit, im VSTM enkodiert zu werden, maßgeblich beeinflusst.

CombiTVA-Paradigma

Die Kombination des mathematischen Rahmenwerks der TVA mit zwei experimentellen Paradigmen, namentlich Ganzberichts- und Teilberichtsaufgaben, ermöglicht eine quantitative Schätzung der Kernparameter visueller Aufmerksamkeit. 2011 veröffentlichten Vangkilde et al. das CombiTVA-Paradigma, das auch in dieser Promotionsarbeit verwendet wurde (103). Anhand der mittels des Paradigmas erhobenen Rohdaten lassen sich spezifische Kernfunktionen der Aufmerksamkeit berechnen. Es resultieren folgende Parameter:

K , die Kapazität des VSTM (Anzahl an Buchstaben)

C , die visuelle Verarbeitungsgeschwindigkeit (Anzahl der Objekte, die pro Zeiteinheit verarbeitet werden)

α , die Effizienz der Top-down-Kontrolle (Fähigkeit, bestimmte Objekte vor anderen zu bevorzugen)

w_{index} , die räumliche Verteilung der visuellen Aufmerksamkeit in Bezug auf das rechte und linke Halbfeld

t_0 , die Wahrnehmungsschwelle (in Millisekunden)

Klinische Relevanz

Mit dem TVA-Paradigma kann ein großer Teil der beobachteten Phänomene in der psychologischen und neurophysiologischen Grundlagenforschung zur visuellen Aufmerksamkeit erklärt werden und es hat sich bei der Erforschung der Auswirkungen verschiedener (z. B. pharmakologischer) Interventionen auf Aufmerksamkeit an gesunden Probanden als zweckvoll erwiesen (100, 104). Die TVA hat sich in den letzten Jahren nicht nur bei gesunden Probanden, sondern auch im klinischen Setting als Forschungsinstrument etabliert. Mittlerweile wurden zahlreiche Studien zur Erforschung neurologischer Erkrankungen mittels TVA-basierter Testung publiziert. So wurden unter anderem Patienten mit Schlaganfall, Neglect, Simultanagnosie und Morbus Alzheimer mittels TVA untersucht (Übersicht siehe Habekost (105)). Hierbei erwies sich die TVA als sensitives Instrument zur Detektion spezifischer Aufmerksamkeitsdefizite, die zum besseren Verständnis bestimmter Erkrankungsphänomene beitragen und z. T. sogar mit klinisch relevanten Krankheitsmarkern korrelierten (106). Besonders sensitiv ist die TVA-basierte Messung für Aufmerksamkeitsdefizite, die auf Störungen des fronto-striatalen Netzwerks zurückzuführen sind (106). Die Methode bietet einige Vorteile gegenüber konventionellen „Paper

and Pencil“-basierten neuropsychologischen Standardtests. So findet die Messung der Aufmerksamkeitsleistung mittels TVA-Testung reaktionszeitunabhängig statt, es zählt lediglich die Genauigkeit der Antworten. Die potenzielle Beeinflussung der Testleistung durch (psycho-) motorische Defizite, die zu verlängerten Reaktionszeiten führen können (z. B. in konventionellen Standardtests), wird somit ausgeschlossen (106). Des Weiteren kann die TVA-Testung im Gegensatz zu neuropsychologischen Standardtest mit neurowissenschaftlichen Forschungsmethoden, wie z. B. mit der Diffusions-Tensor-Bildgebung („Diffusion tensor imaging“, DTI) oder der transkraniellen Magnetstimulation (TMS), kombiniert werden und somit Grundlagenforschung mit klinischer Forschung verknüpfen (107, 108).

Anatomische Korrelate der Aufmerksamkeit

Untersuchungen von gesunden Probanden oder Patienten mit Hirnläsionen mittels funktioneller Bildgebung (fMRT, BOLD-MRT, Positronen-Emissions-Tomographie [PET]) während Aufmerksamkeitstestungen haben es ermöglicht, bestimmte Strukturen im Gehirn zu identifizieren, die an der Aufmerksamkeitsregulation beteiligt sind. Es handelt sich um ausgedehnte Netzwerke, die sowohl kortikale als auch subkortikale Strukturen beinhalten. Konsens herrscht darüber, dass fronto-parietale Netzwerke für aufmerksamssteuernde Kontrollprozesse bedeutend sind (109). Auch subkortikale Strukturen, wie z. B. die Basalganglien, haben entscheidenden Einfluss (110). In Studien mit Patienten, bei denen Erkrankungen zur Unterbrechung kortiko-subkortikaler Netzwerke führen, wie zum Beispiel bei Patienten mit Chorea Huntington, bei denen es zur Degeneration des Striatums kommt, konnten spezifische Aufmerksamkeitsdefizite nachgewiesen werden (106).

1.4. Ziele der Dissertation und Hypothesen

In den letzten Jahren wurden bei HCV-Patienten wiederholt kognitive Defizite unabhängig von einer Leberzirrhose beobachtet, was möglicherweise auf eine direkte Infektion des ZNS durch HCV zurückzuführen ist (16). Da eine HCV-Infektion potenziell heilbar ist, ist die Frage nach der Reversibilität beeinträchtigter kognitiver Funktionen von großer Bedeutung. Einige Studien konnten eine Verbesserung kognitiver Defizite nach erfolgreicher HCV-Therapie zeigen (84, 85), andere wiederum konstatierten bleibende Defizite (86). Alle bisherigen Studien erfolgten mit IFN-basierten Therapieschemata, die durch ihre hohe Last an psychiatrischen Nebenwirkungen selbst einen Störfaktor darstellen. Neue, IFN-freie Therapieschemata zeichnen sich durch deutlich weniger Nebenwirkungen und eine höhere Heilungsrate aus (79). Die Auswirkung der DAA auf kognitive Defizite ist bisher jedoch noch nicht untersucht worden. Ebenso gibt es kaum Erkenntnisse zum Verlauf kognitiver Defizite bei HCV/HIV-koinfizierten Patienten im Rahmen einer HCV-Eradikation. Diese Patientengruppe könnte möglicherweise häufiger und stärker von kognitiven Beeinträchtigungen betroffen sein als die Gruppe der HCV- oder HIV-Monoinfizierten (58). Eine beeinträchtigte Aufmerksamkeit wird sowohl bei HCV- als auch bei HIV-Patienten beobachtet (94, 99). Die in funktionellen Bildgebungsstudien identifizierten betroffenen ZNS-Regionen zeigen große Überschneidungen zu Strukturen, die dem visuellen Aufmerksamkeitsnetzwerk zugeordnet werden (27, 47). Die Untersuchung kognitiver Beeinträchtigungen mit einem Messinstrument zur Erfassung von Aufmerksamkeitsdefiziten liegt somit nahe. Da die TVA eine äußerst sensitive und differenzierte Untersuchung des visuellen Aufmerksamkeitssystems ermöglicht, bietet sie einen vielversprechenden Ansatz, Beeinträchtigungen gezielt zu identifizieren.

Ziel der Dissertation ist es, mittels TVA-basierten, computergestützten Messungen Erkenntnisse über die Manifestation kognitiver Defizite im Bereich der visuellen Aufmerksamkeit und deren Verlauf im Rahmen einer IFN-freien HCV-Therapie in einer Gruppe HCV-monoinfizierter und HCV/HIV-koinfizierter Patienten zu gewinnen. Die TVA-basierte Testung wird in dieser Arbeit erstmals bei dieser Patientengruppe angewendet.

Die Ergebnisse werden mit der Leistung der Patienten in einer ausführlichen, konventionellen, neuropsychologischen Testung, die im Rahmen einer anderen Promotionsarbeit durchgeführt wurde, verglichen (111, 112). Von besonderem Interesse ist dabei die Frage, ob sich milde Beeinträchtigungen im Bereich der Aufmerksamkeit, die durch eine konventionelle neuropsychologische Testung möglicherweise nicht erfasst werden, in den Ergebnissen der TVA-

basierten Testung abbilden und diese sich somit als Instrument zur Detektion frühester kognitiver Veränderungen bei der untersuchten Patientengruppe erweisen könnte. Zusätzlich werden klinische Variablen, Fatigue, Depression und HRQOL vor und nach Therapie erfasst.

Zwei Gruppen wurden untersucht: eine Patientengruppe (mit zwei Untergruppen: HCV-monoinfizierte Patienten und HCV/HIV-koinfizierte Patienten) und eine HCV/HIV-negative Kontrollgruppe. Beide Gruppen wurden zweimal getestet: die Patientengruppe vor und nach Therapie, die Kontrollgruppe in vergleichbarem Zeitabstand. Da im Gegensatz zur IFN-basierten Therapie bei der DAA-basierten Therapie SVR-Raten von über 90% erwartet werden, schien die Unterteilung der Patientengruppe in Patienten mit SVR und „Non-Responder“ (NR) nicht zielführend und wurde deshalb in dieser Arbeit nicht vorgenommen.

Hypothesen

- I. Zum Zeitpunkt der ersten Testung sollten sich in der Patientengruppe anhand der TVA-Parameter Defizite der visuellen Aufmerksamkeit im Vergleich zur Kontrollgruppe abbilden. Da die TVA-basierte Testung erstmals in dieser Patientengruppe angewendet wird, werden keine konkreten Annahmen in Bezug auf die einzelnen TVA-Parameter aufgestellt.

- II. Die Leistung in den TVA-Parametern in der Patientengruppe sollte sich nach erfolgreicher DAA-Therapie im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe signifikant verbessern.

Zusätzlich werden in explorativer Absicht mögliche Unterschiede zwischen den Patientensubgruppen (HCV-monoinfizierte und HCV/HIV-koinfizierte Patienten) sowohl zum ersten Testzeitpunkt als auch deren Leistungsänderung nach DAA-Therapie untersucht bzw. verglichen.

Neben der Leistung der Patienten in der TVA-basierten Aufmerksamkeitstestung werden die Fatigue-Symptomatik, die Depressivität und die Ausprägung der HRQOL 12 Wochen nach Ende der Therapie untersucht.

Diese Arbeit ist eine Pilotstudie, da die Medikamentenklasse der DAA erstmals im Hinblick auf spezifische Aufmerksamkeitsparameter untersucht wird. Es konnte somit keine Fallzahlplanung durchgeführt werden, da keine Angaben zu erwarteten Unterschieden vorhanden waren.

2. Methoden

2.1. Ethische Grundsätze

Die vorliegende Arbeit wurde nach den Grundsätzen der Deklaration von Helsinki (World Medical Association) durchgeführt und die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Guten Wissenschaftlichen Praxis wurde beachtet und eingehalten. Es liegt ein positives Ethikvotum der Ethikkommission der Charité Universitätsmedizin Berlin vor (Referenznummer: EA1/153/14). Nach schriftlicher und mündlicher Aufklärung und Information über die Teilnahme an der Studie wurde von allen Teilnehmern die schriftliche Einwilligung zur Teilnahme an der Studie und zur anonymisierten, vertraulichen Verarbeitung ihrer Daten gegeben.

2.2. Stichproben

2.2.1. Patienten

Tabelle 2: Ein- und Ausschlusskriterien der Patientengruppe

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
<i>alle Patienten:</i> <ul style="list-style-type: none">– serologisch gesicherte chronische HCV-Infektion (> 6 Monate; Nachweis von HCV-Antikörpern und HCV-RNA mittels Polymerase-Kettenreaktion [„Polymerase chain reaction, PCR])– keine Sprachbarriere	<ul style="list-style-type: none">- Alter unter 18 Jahre- aktuelle oder zurückliegende Diagnose einer schweren psychiatrischen Erkrankung, z. B. Schizophrenie, Bipolare Störung, Major Depression- akute oder zurückliegende opportunistische Infektionen oder Neoplasien des ZNS- HIV-unabhängige ZNS-Erkrankungen (z. B. zerebrale Ischämie, Blutung etc.)- Substanzabhängigkeit (z. B. Kokain, Opioide, Stimulanzien, Sedativa) oder Substitutionstherapie mit Polamidon/Methadon- übermäßiger (>24g/d Männer, bzw. >12g/d Frauen) Alkoholkonsum in den vergangenen 6 Monaten- Stadium der Leberzirrhose, definiert als durch transiente Elastografie (FibroScan®) gemessene Lebersteifigkeit >12,5 kPa- chronische Hepatitis B-Infektion- Schwangerschaft oder Stillzeit
<i>HCV/HIV-koinfizierte Gruppe:</i> <ul style="list-style-type: none">– serologisch gesicherte HIV-Infektion unter stabiler (seit mind. 3 Monaten) kombinierter antiretroviraler Therapie (cART) mit einer HIV-Viruslast unter der Nachweisgrenze (< 50 Kopien/ml)	

Im Zeitraum von März 2015 bis April 2016 wurden HCV-monoinfizierte und HCV/HIV-koinfizierte Patienten in insgesamt drei infektiologischen Schwerpunktpraxen (Praxis Jessen² + Kollegen, 10777 Berlin; Zentrum für Infektiologie Berlin/Prenzlauer Berg, 10439 Berlin; Gastroenterologie am Bayerischen Platz, 10825 Berlin) rekrutiert. Die Kriterien für die Patientenrekrutierung sind in **Tabelle 2** dargestellt.

2.2.2. Kontrollprobanden

Von März 2015 bis Mai 2016 erfolgte die Rekrutierung gesunder Kontrollprobanden über verschiedene Wege aus der Allgemeinbevölkerung. Es wurden für jeden Patienten ein bis zwei anhand von Alter, Geschlecht, Bildung und Intelligenzniveau parallelisierte Kontrollprobanden rekrutiert. Es durfte keine Sprachbarriere vorhanden sein.

Ausschlusskriterien für gesunde Kontrollprobanden waren: Alter < 18 Jahre, HIV- oder HCV-Infektion, aktuelle oder zurückliegende Diagnose einer schweren psychiatrischen Erkrankung (z. B. Schizophrenie, Bipolare Störung, Major Depression), akute oder zurückliegende ZNS-Erkrankung, aktueller oder zurückliegender regelmäßiger Konsum von Kokain, Opioiden, Stimulanzien, Sedativa oder Polamidon/Methadon, übermäßiger (>24g/d Männer bzw. >12g/d Frauen) Alkoholkonsum in den vergangenen 6 Monaten, regelmäßige Einnahme von Psychopharmaka, chronische Hepatitis B-Infektion, Schwangerschaft oder Stillzeit.

2.3. Allgemeiner Ablauf der Studienteilnahme

Eine Übersicht zum zeitlichen Ablauf des Procederes ist in **Abb. 2** veranschaulicht. Für jeden Teilnehmer gab es insgesamt zwei Termine in der Klinik für Neurologie mit Experimenteller Neurologie am Charité Campus Mitte. Die Patienten erhielten den ersten Termin vor Beginn ihrer DAA-basierten Therapie. Bei diesem Termin wurde neben einer konventionellen, neuropsychologischen Testbatterie (NTB) (die im Rahmen einer anderen Dissertation durchgeführt wurde, Ergebnisse siehe Kleefeld et al. (111, 112)) die erste TVA-basierte Testung der visuellen Aufmerksamkeit durchgeführt. Außerdem füllten die Patienten ein Fragebogenpaket bestehend aus Fragebögen zu Fatigue, Depression und gesundheitsbezogener Lebensqualität aus und beantworteten Fragen nach subjektiven kognitiven Defiziten. Die Patienten erhielten dann durch ihre behandelnden Ärzte in den Schwerpunktpraxen ihre Therapie, basierend auf einem interferonfreien DAA-Regime, für acht oder 12 Wochen. Ca. 12 Wochen nach Therapieende wurden die Patienten zum zweiten Termin einbestellt und im Hinblick auf die SVR12 (= nicht mehr nachweisbare Viruslast 12 Wochen nach Therapieende) anhand der in der Arztpraxis

ermittelten Laborwerte evaluiert. Wenn zu diesem Zeitpunkt keine HCV-RNA mittels PCR im Blut mehr nachweisbar war, wurde dies als HCV-Eradikation gewertet. Es wurden erneut beide Testverfahren (NTB und TVA-basierte Testung) durchgeführt. Die Patienten wurden zu Verträglichkeit und Nebenwirkungen der Therapie befragt und beantworteten die gleichen Fragen nach subjektiven kognitiven Defiziten wie beim ersten Termin, außerdem füllten sie erneut das Fragebogenpaket aus.

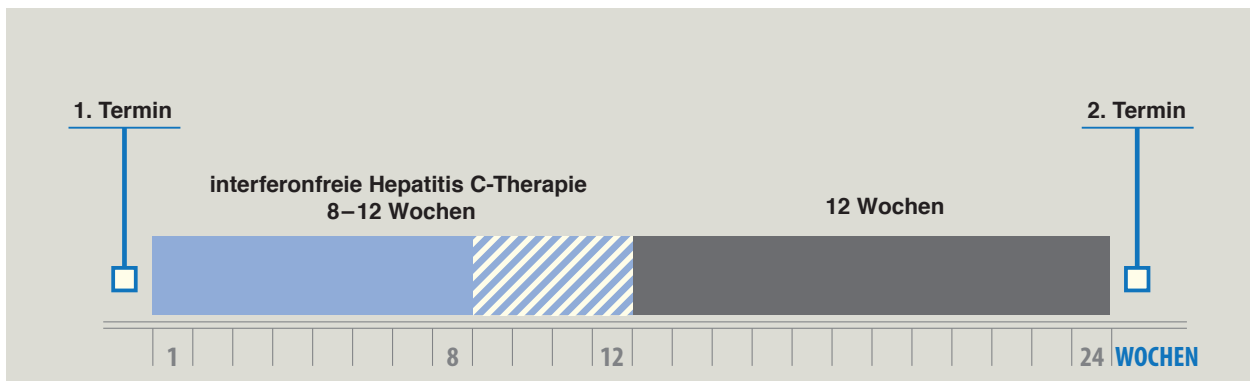


Abb. 2. Zeitlicher Ablauf der Studienteilnahme für Patienten.
Eigene Darstellung.

Die gesunden Kontrollprobanden durchliefen ebenfalls zweimal die TVA-basierte Testung der visuellen Aufmerksamkeit in der Klinik für Neurologie am Charité Campus Mitte. Das Zeitintervall zwischen den beiden Testungen wurde vergleichbar mit dem der Patienten gewählt, betrug also 20–24 Wochen. Die gesunden Kontrollprobanden erhielten eine Aufwandsentschädigung von insgesamt 30,00 € für ihre Teilnahme.

Für alle Teilnehmer (sowohl Patienten als auch Kontrollprobanden) wurde vor jeder Testung mittels Nahleseprobe sichergestellt, dass ein ausreichender Visus ($\geq 0,8$) (ggf. mit Sehkorrektur) vorhanden war. Zu Beginn des ersten Termins wurden außerdem für jeden Teilnehmer demografische Daten, Farbsehen (Verwendung von Ishihara-Tafeln (113)), und Intelligenzniveau erfasst (siehe folgender Abschnitt). Um den Einfluss unterschiedlicher Tageszeiten auf die Leistung in der Testung zu minimieren, wurden die Folgetestungen – wann immer möglich – zur gleichen Tageszeit wie die erste Testung durchgeführt.

2.4. Messinstrumente

2.4.1. Demografische Daten, Fragebögen, Abschätzung des Intelligenzniveaus und neuropsychologische Testbatterie

Demografische Daten

Die demografischen Daten wurden anhand eines selbst erstellten Fragebogens erhoben (siehe **Anlage 1**), der neben den Ein- und Ausschlusskriterien für alle Teilnehmer soziodemografische und klinische Informationen erfasste. Dem schulischen und beruflichen Abschluss wurde jeweils eine festgelegte Anzahl an Jahren zugeordnet, die in der Summe die Variable „Bildungsjahre“ ergaben. Der Fragebogen beinhaltete zusätzlich Fragen nach subjektiven kognitiven Defiziten (Vergesslichkeit, Schwierigkeiten beim Nachdenken und Problemlösen, Konzentrationsstörungen, Probleme Daueraufmerksamkeit aufrechtzuerhalten). Anhand eines zweiten Fragebogens wurden beim zweiten Testzeitpunkt Angaben zur DAA-basierten Therapie (DAA-Regime, Nebenwirkungen etc.) und zu subjektiven kognitiven Defiziten nach Therapie erfragt (siehe **Anlage 2**). Krankheitsspezifische Laborwerte wurden den Patientenakten in den jeweiligen Schwerpunktpraxen entnommen. Dabei wurde das jeweils nächstgelegene Datum zum aktuellen Testzeitpunkt berücksichtigt.

Fatigue Severity Scale (FSS)

Die FSS wurde 1989 von Krupp et al. entwickelt (114). Der Fragebogen besteht aus 9 Aussagen zur Fatigue-Symptomatik, zu denen der Patient seine Zustimmung oder Ablehnung auf einer Skala von 1 (trifft nicht zu) bis 7 (trifft voll zu) angeben soll. Der Mittelwert aller Angaben repräsentiert die Endvariable. Die FSS wurde bereits bei Patienten mit chronischer HCV-Infektion validiert und zeichnet sich durch eine gute Reliabilität aus (interne Konsistenz: Cronbach's α : 0,96; Retest-Reliabilität: intraclass correlation: 0,86, n = 462) (115). Ein Schwellenwert von 4 wird als klinisch bedeutsame Fatigue angesehen (114), eine Veränderung des mittleren FSS-Wertes um $\geq 0,7$ wird als klinisch signifikant gewertet (115).

Beck's Depressions Inventar – Fast Screen (BDI-FS)

Zum Ausschluss einer Major Depression sowie als Maß für die Depressivität im Verlauf wurde das BDI-FS als Kurzform des weit verbreiteten und gut validierten BDI-II angewandt (116). Das BDI-FS beinhaltet sieben der 21 Elemente des BDI-II und misst die Schwere einer Depression entsprechend der psychologischen bzw. nicht-somatischen Kriterien einer Major Depression nach dem „Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders“ (DSM)-IV bzw. -V. Es beinhaltet

die Items Traurigkeit, Pessimismus, Versagensgefühle, Verlust an Freude, Selbstablehnung, Selbstkritik und Suizidgedanken. Jedes Item ist in Form einer Aussage repräsentiert, die der Teilnehmer auf einer Skala von 0 (trifft nicht zu) bis 3 (trifft voll zu) bewerten muss. Die einzelnen Werte werden zu einer Gesamtpunktzahl addiert, die maximal zu erreichende Punktzahl beträgt 21. Die Autoren des BDI-FS schlagen folgende Schweregrade vor: 0–3 minimal; 4–8 mild; 9–12 moderat; 13–21 schwer (116). Die psychometrischen Eigenschaften des BDI-FS werden als gut eingeschätzt (z. B. interne Konsistenz: Cronbach's α : 0,84, $n = 2467$) (116).

Short Form 12 (SF-12)

Zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde der SF-12-Fragebogen ausgewählt (117). Er ist eine Kurzform des weit verbreiteten SF-36 Health Survey, der mit 36 Items 8 Dimensionen der subjektiven Gesundheit erfasst: die körperliche Funktionsfähigkeit, die körperliche Rollenfunktion, körperliche Schmerzen, allgemeine Gesundheitswahrnehmung, Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit, emotionale Rollenfunktion und psychisches Wohlbefinden. Der SF-12 besteht aus 12 Items des SF-36 und ermöglicht eine Gewichtung dieser Items zu einer körperlichen und psychischen Summenskala (KSK und PSK). Für die vorliegende Studie wurde die vom Patienten auszufüllende, schriftliche Form des SF-12, die den Gesundheitszustand der letzten 4 Wochen einbezieht, gewählt. Der SF-12 zeichnet sich durch eine gute Reliabilität aus (interne Konsistenz: Cronbach's $\alpha = 0,83$ für KSK und $0,87$ für PSK, $n = 272$ (118); Retest-Reliabilität: $r = 0,76$ für PSK und $r = 0,89$ für KSK, $n = 232$ (117)). Zur Auswertung des SF-12 wurde die dem Manual des SF-36/SF-12 beiliegende Auswertungsanleitung, Eingabedatei und Syntax für SPSS verwendet, als Referenzwerte wurden die im Manual publizierten Daten der deutschen Normstichprobe von 1994 verwendet (117).

Leistungsprüfsystem (LPS) – Untertest 3

Zur Abschätzung des Intelligenzniveaus (logisch-analytisches Denken) wurde der Untertest 3 des LPS nach Horn (119) verwendet. Dieser Test erfasst die Fähigkeit zum schlussfolgernden Denken, weitgehend unabhängig von schulischer Bildung. Die Aufgabe besteht in der Erkennung von Regelmäßigkeiten bzw. deren Unterbrechung anhand geometrischer Figuren. Der Test besteht aus 40 Reihen mit jeweils 8 Symbolen. Die Symbole jeder Reihe folgen einer bestimmten Systematik, wobei jeweils ein Symbol aus der Reihe fällt. Die Aufgabe besteht darin, dieses eine Symbol zu erkennen und durchzustreichen. Innerhalb von 5 Minuten soll der Teilnehmer so viele Reihen wie möglich bearbeiten. Die Summe aller richtig bearbeiteten Reihen bildet den Rohwert, der altersabhängig in einen Intelligenzquotienten (IQ-Wert) transformiert wird.

Neuropsychologische Testbatterie

Die Untersuchung der Patientengruppe mittels standardisierter NTB ist Gegenstand einer anderen Dissertationsarbeit (detaillierte Zusammensetzung der Testbatterie und Ergebnisse siehe Kleefeld et al. (111, 112)). Die NTB bestand aus 10 verschiedenen Tests, die die erforderlichen kognitiven „Domänen“ zur Erfassung von HAND abdecken (visuelles Lernen/Gedächtnis, Aufmerksamkeit/Arbeitsgedächtnis, Sprache/verbale Flüssigkeit, Exekutivfunktionen, Lernfähigkeit und Wiedererinnern, Informationsverarbeitungs-geschwindigkeit, sensomotorische Fertigkeiten). Alle Tests entsprachen klinisch-neuropsychologischen Standardmethoden. In der vorliegenden Arbeit werden die Ergebnisse der NTB zum Vergleich mit den TVA-basierten Parametern der visuellen Aufmerksamkeit herangezogen.

2.4.2. TVA-basierte Testung

In der vorliegenden Arbeit wurde das 2011 von Vangkilde et al. publizierte, computerbasierte CombiTVA-Paradigma verwendet (103). Zusammenfassend bestand die Aufgabe für die Studienteilnehmenden darin, dass sie Buchstaben, die für kurze Zeit auf dem Computerbildschirm eingeblendet werden, erkennen und anschließend wiedergeben mussten. Das Paradigma besteht aus Ganzberichts- („Whole report“) und Teilberichts-aufgaben („Partial report“). Bei einer „Whole-Report“-Aufgabe werden zwei oder sechs rote Buchstaben auf dem Bildschirm präsentiert, bei einer „Partial-Report“-Aufgabe zwei rote und vier blaue Buchstaben (siehe **Abb. 3**). Die Teilnehmenden sollten nach jedem Durchgang so viele rote Buchstaben wie möglich wiedergeben. Teilberichts-aufgaben erfordern somit die selektive Wiedergabe bestimmter Zielbuchstaben (rote Buchstaben) und die Missachtung von Distraktoren (blaue Buchstaben).

Die Testungen fanden in einem Labor der Klinik für Neurologie mit Experimenteller Neurologie am Charité Campus Mitte statt. Die Testung erfolgte in einem halbdunklen Raum, mit einer kleinen Lampe als Lichtquelle hinter dem Bildschirm. Die Teilnehmenden saßen auf einem nicht höhenverstellbaren Stuhl. Der Kopf wurde auf einer höhenverstellbaren Kinnstütze platziert, die für eine konstante Kopfposition sorgte und eine bequeme Sitzposition ermöglichte. Um eine zentrale Blickposition zu erreichen, wurde der Bildschirm nach Kopfplatzierung in der Höhe verstellt. Der Bildschirm konnte außerdem horizontal nach hinten oder vorne verschoben werden (auf Schienen), um einen Monitor-Augen-Abstand von 60 cm zu gewährleisten. Die Testleiterin befand sich während der Testung im selben Raum und saß ca. 1 Meter hinter dem Probanden bzw.

Patienten. Die Testung lief auf einem 19"-Monitor mit einer Bildschirmwiederholungsfrequenz von 100 Hertz ab. Es wurde die Eprime-2 Software verwendet.

Vor Beginn der Testung las die Testleiterin die standardisierte Testinstruktion vor. Anschließend folgte ein Übungsblock mit 28 Einzeldurchgängen. Die sich anschließende Testung bestand aus neun Blöcken mit jeweils 36 Einzeldurchgängen (insgesamt 324 Durchgänge).

Der Ablauf eines Einzeldurchgangs ist beispielhaft in **Abb. 3** skizziert. Zu Beginn eines jeden Durchgangs wurde ein rotes Fixationskreuz in der Mitte des schwarzen Bildschirmhintergrunds sichtbar. Nach einer anschließenden Latenzzeit von 100 Millisekunden (ms), in der nur der schwarze Bildschirm zu sehen war, wurde das Stimulusdisplay eingeblendet. Dieses bestand aus sechs möglichen Buchstabenpositionen, die um das Fixationskreuz auf einem imaginären Kreis angeordnet waren ($r = 7,5^\circ$ Sehwinkel). „Whole-Report“-Displays mit roten Zielbuchstaben wurden entweder für 10, 20, 50, 80, 140 oder 200 ms präsentiert, alle anderen Displays immer für 80 ms. Nach der Stimuluspräsentation wurde an jeder der sechs möglichen Stimuluspositionen für 500 ms eine Maske aus roten und blauen Buchstabenfragmenten (Größe 100x100 Pixel) eingeblendet, die die zuvor präsentierten Buchstaben vollständig überdeckten. „Whole-Report“- und „Partial-Report“-Aufgaben wurden durchmischt präsentiert und die einzelnen Stimuli pro Durchgang wurden zufällig aus einem Satz von 20 Großbuchstaben (ABCDEFGHIJKLMNPRSTVXZ), dargestellt in der Schrift Arial mit einer Schriftgröße von 68 Punkt, entsprechend $2,7^\circ \times 2,3^\circ$ Sehwinkel, ausgewählt. Nachdem die Maske verschwunden war, blickte der Patient bzw. Proband wieder auf einen schwarzen Bildschirm und sollte alle roten Buchstaben, die er gesehen hatte, wiedergeben. Die Instruktion wies die Patienten bzw. Probanden an, alle roten Buchstaben zu nennen, bei denen sie sich „ziemlich sicher“ waren, sie gesehen zu haben, jedoch nicht zu raten. Die Reihenfolge der wiedergegebenen Buchstaben sowie die Antwortzeit spielten keine Rolle. Die Testleiterin gab die von den Patienten bzw. Probanden genannten Buchstaben auf einer ferngesteuerten Tastatur ein, woraufhin diese in weißer Schrift auf dem Bildschirm erschienen. So konnten sie die Testleiterin korrigieren, falls diese einen Buchstaben akustisch falsch verstanden hatte. Anschließend startete die Testleiterin den nächsten Einzeldurchgang. Nach jedem der 9 Versuchsblöcke wurde die Genauigkeitsrate des Patienten bzw. Probanden auf dem Bildschirm angezeigt (= die Wahrscheinlichkeit, dass ein genannter Buchstabe richtig war). Die Teilnehmenden wurden angewiesen, die Genauigkeitsrate zwischen 80% und 90% zu halten. Die Stimulusdisplays und deren Reihenfolge waren für alle Patienten bzw. Probanden identisch.

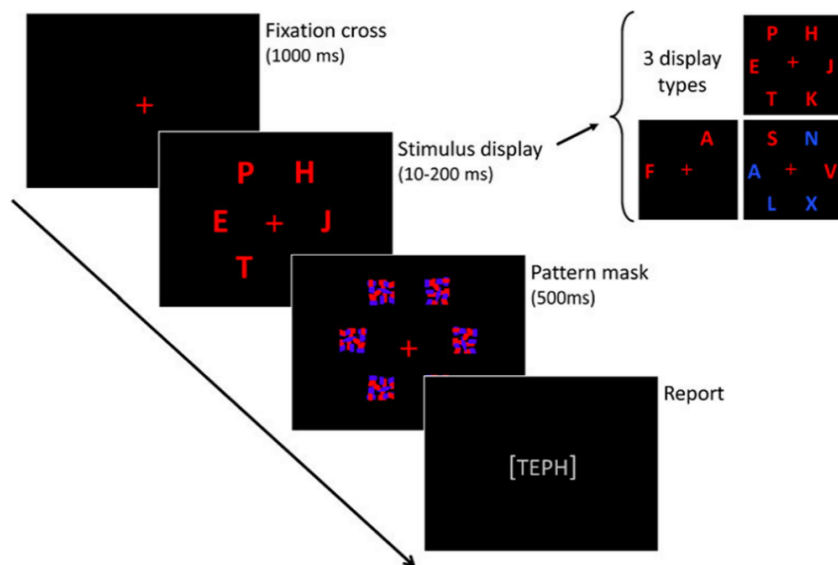


Abb. 3. Aufbau eines Durchgangs des CombiTVA-Paradigmas (103).

Rechts oben die verschiedenen Stimulusdisplays: zwei Ganzberichtsaufgaben (6 oder 2 rote Buchstaben) und eine Teilberichts Aufgabe (2 rote und 4 blaue Buchstaben). Mit freundlicher Genehmigung von Signe Vangkilde.

Schätzung der fünf Aufmerksamkeitsparameter

Anhand der Anzahl korrekt wiedergegebener Buchstaben (= Rohdaten) in jedem Durchgang wurden die einzelnen Aufmerksamkeitsparameter für jeden Probanden mittels der TVA-Formeln computergesteuert geschätzt. Die Schätzung wurde mit der LibTVA Toolbox für MATLAB unter Anwendung einer Maximum-Likelihood-Methode durchgeführt (Details siehe Dyrholm et al. (120)). So wurden für jeden Patienten Parameterwerte berechnet, die mit größter Wahrscheinlichkeit die beobachteten Rohdaten erklären. Bei einem Patienten basierte die Schätzung auf 292 statt 324 Einzeldurchgängen, da die Testung aufgrund eines technischen Problems während des letzten Blocks abgebrochen werden musste. Anhand der folgenden Parameter konnte die Aufmerksamkeitsleistung eines jeden Probanden quantifiziert werden.

K (5 Freiheitsgrade [„degrees of freedom“, df]), die Kapazität des VSTM; angegeben in Anzahl an Buchstaben.

C (1 df), die visuelle Verarbeitungsgeschwindigkeit; angegeben in Buchstaben pro Sekunde.

t_0 (1 df), die Wahrnehmungsschwelle (bzw. die längste ineffektive Stimulus-Darbietungszeit); angegeben in Millisekunden. Bei einem Patienten, bei dem die initiale

Schätzung für t_0 negativ war, wurde die Schätzung nochmals mit einem Protokoll durchgeführt, das t_0 auf null festlegte.

α (1 df), die top-down-kontrollierte Selektivität, definiert als das Verhältnis der attentionalen Gewichtung eines Distraktors ($w_{\text{distractor}}$) zur attentionalen Gewichtung eines Zielbuchstabens (w_{target}) (s. untenstehende Formel). Der α -Parameter wird anhand der Leistung in den Partial-Report-Aufgaben, verglichen mit der Leistung in den Whole-Report-Aufgaben, geschätzt. Ein Proband mit perfekter Selektivität sollte unabhängig von der Anwesenheit von Distraktoren in beiden Aufgabenarten gleich viele rote Buchstaben erkennen. Ein Wert gegen 0 entspricht einer guten Selektivität, während ein Wert gegen 1 eine eher ineffektive Bevorzugung von Zielbuchstaben im Vergleich zu Distraktoren anzeigt.

$$\alpha = w_{\text{distractor}}/w_{\text{target}}$$

w_{index} (5 df), die räumliche Gewichtung der Aufmerksamkeit, definiert als das Verhältnis der Summe aller attentionalen Gewichte, die Elementen im linken Halbfeld zukommen, zur Summe aller attentionalen Gewichte, die dem ganzen Blickfeld zukommen. Ein Wert von 0,5 zeigt eine gleichmäßige Verteilung der Aufmerksamkeit über beide Halbfelder, ein Wert gegen 0 eine Bevorzugung des rechten Halbfeldes und ein Wert gegen 1 eine Bevorzugung des linken Halbfeldes an. Die Parameterschätzung lieferte die attentionale Gewichtung der jeweiligen sechs Stimuluspositionen. Die Berechnung von w_{index} erfolgte in Excel mit folgender Formel:

$$\frac{w_4 + w_5 + w_6}{w_1 + w_2 + w_3 + w_4 + w_5 + w_6}$$

wobei w_x für die relative attentionale Gewichtung der Buchstaben an Position x steht. Die Positionen 1, 2, 3 liegen im rechten Halbfeld und die Positionen 4, 5, 6 im linken Halbfeld.

Für jeden Patienten bzw. Kontrollprobanden wurden die Ergebnisse der TVA-basierten Testung mittels Grafiken visualisiert (beispielhaft in **Abb. 4** veranschaulicht), was die Bewertung der Qualität der TVA-Parameterschätzung erlaubte.

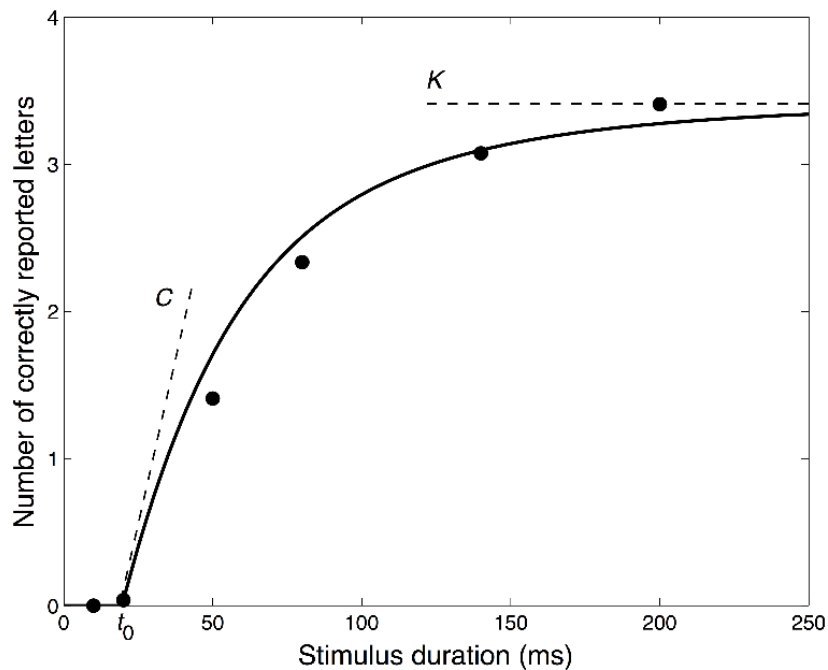


Abb. 4. Veranschaulichung der Ganzberichtsleistung eines Kontrollprobanden im CombiTVA-Paradigma (111). Darstellung der mittleren Anzahl korrekt wiedergegebener Buchstaben als Funktion der Expositionszeit (= Stimulusdauer). Die schwarzen Punkte repräsentieren die real beobachteten Werte für jede Expositionszeit, die Kurve veranschaulicht die vorhergesagte Leistung des Probanden, basierend auf den Parameterschätzungen der TVA-Methode (sogenannter „Fit“). Der Kontrollproband kann bei der niedrigsten Expositionszeit von 10 ms noch keinen Buchstaben erkennen. Der Punkt, in dem die Kurve ihren Anstieg von der x-Achse beginnt, repräsentiert die Wahrnehmungsschwelle t_0 . Mit steigender Expositionszeit werden mehr Buchstaben korrekt wiedergegeben, die Kurve folgt dabei einem exponentiellen Verlauf und nähert sich einem Wert von ca. 3 Buchstaben an. Die horizontale Asymptote der Kurve steht für die geschätzte maximale Anzahl an Elementen, die im visuellen Kurzzeitgedächtnis gespeichert werden können (K). Die Steigung der Kurve im Punkt t_0 entspricht der Verarbeitungsgeschwindigkeit C .

(Reprinted by permission from Springer Nature Customer Service Center GmbH: Springer Nature, Journal of NeuroVirology, Kleefeld F, Heller S, Ingiliz P et al. 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, Inc. (2018). <https://doi.org/10.1007/s13365-018-0647-z>)

Der α -Parameter ist beispielhaft für einen Kontrollprobanden mit guter visueller Selektivität und einen Patienten mit eingeschränkter visueller Selektivität in **Abb. 5** visualisiert.

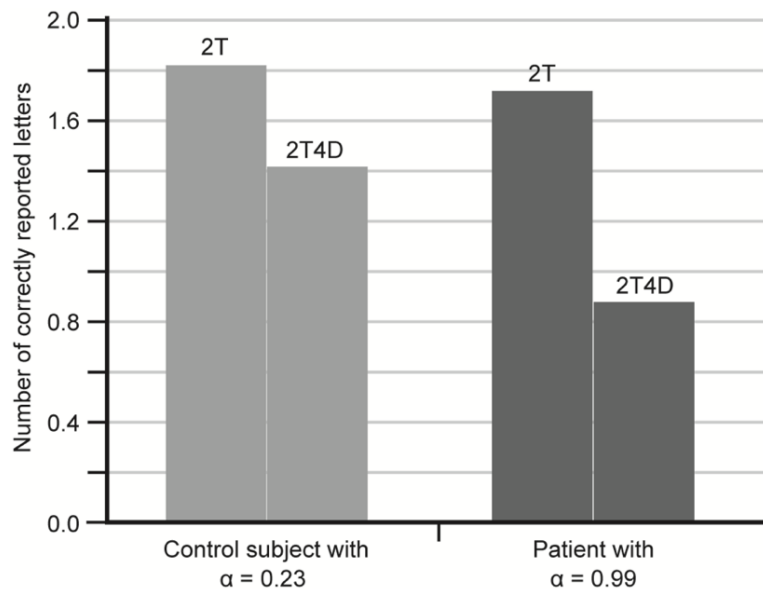


Abb. 5. Veranschaulichung des α -Parameters (111).

Die hellgrauen Balken repräsentieren einen Kontrollprobanden mit $\alpha = 0,23$, die dunkelgrauen Balken einen Patienten mit $\alpha = 0,99$. Bei Ganzberichts-aufgaben mit 2 roten Zielbuchstaben (2T, 2 targets) berichten sowohl der Kontrollproband als auch der Patient im Mittel 1,6–1,8 Buchstaben. Kommen in den Teilberichts-aufgaben 4 blaue Distraktoren (2T4D, 2 targets 4 distractors) hinzu, sinkt die mittlere Anzahl korrekt wiedergegebener Buchstaben bei beiden ab, bei dem Patienten jedoch in stärkerem Ausmaß als bei dem Kontrollprobanden.

(Reprinted by permission from Springer Nature Customer Service Center GmbH: Springer Nature, Journal of NeuroVirology, Kleefeld F, Heller S, Ingiliz P et al. Interferon-free therapy in hepatitis C virus (HCV) mono-infected and HCV/HIV co-infected patients: effect on cognitive function, fatigue, and mental health. © Journal of NeuroVirology, Inc. (2018). <https://doi.org/10.1007/s13365-018-0647-z>)

Reliabilität des CombiTVA-Paradigmas

Die Reliabilität des CombiTVA-Paradigmas wurde in einer Arbeit von Habekost et al. untersucht (121). Die Testhalbierungsmethode (Split-Half-Analyse) ergab eine gute Reliabilität für alle Parameter: Die gemittelten Korrelationen mehrerer Testsitzungen ergaben die beste Reliabilität für die Parameter K ($r = 0,95$) und w_{index} ($r = 0,94$), gefolgt von t_0 ($r = 0,91$), α ($r = 0,90$) und C ($r = 0,88$). Die Test-Retest-Korrelationen waren ebenfalls für die Parameter K ($r = 0,84$) und w_{index} ($r = 0,89$) am höchsten, gefolgt von C ($r = 0,63$), α ($r = 0,59$) und t_0 ($r = 0,58$). Die Autoren schlussfolgerten, dass die TVA-basierte Testung für Studiendesigns mit wiederholtem Testen gut geeignet sei (121).

2.5. Statistische Auswertung

Die Charakterisierung der Stichproben erfolgte mittels deskriptiver Statistik der demografischen und klinischen Daten. Gruppenunterschiede hinsichtlich demografischer Daten zwischen Patienten- und Kontrollgruppe wurden mit zweiseitigen t -Tests für unabhängige Stichproben für metrische bzw. mit Fisher's Exaktem Test für kategorische Variablen berechnet.

Die Anpassungsgüte der TVA-Parameterschätzung an die empirisch ermittelten Daten wurde mit bivariaten Korrelationen zwischen den real beobachteten Daten und den durch die TVA-Methode vorhergesagten Daten untersucht.

Es erfolgte für beide Testzeitpunkte eine Einzelbeurteilung der Aufmerksamkeitsleistung der Patienten. Ein Patient wurde als beeinträchtigt klassifiziert, wenn er in einem TVA-Parameter ≥ 1 Standardabweichung unterhalb des Referenzwertes lag. Dieses Kriterium wurde in Anlehnung an die Definition kognitiver Defizite von Antinori et al. (40) zur Beurteilung kognitiver Beeinträchtigungen bei HIV-Patienten festgelegt. Als Referenzwerte wurden für den ersten und zweiten Testzeitpunkt jeweils die entsprechenden Daten der Kontrollgruppe verwendet.

Die Voraussetzungen für die verwendeten Signifikanztests wurden überprüft. Für folgende Variablen konnte die Normalverteilung nicht angenommen werden: Parameter C in der Patientengruppe, Parameter t_0 in Patienten- und Kontrollgruppe, Parameter α zum zweiten Testzeitpunkt in der Kontrollgruppe. Zusätzlich konnten für Parameter C ungleiche Varianzen festgestellt werden. Da t -Tests als robust gegenüber Verletzungen ihrer Voraussetzung gelten (122), wurden dennoch parametrische Testverfahren durchgeführt. Bei Anwendung von Varianzanalysen wurde vor allem bezüglich Parameter C aufgrund der Varianzheterogenität eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für Fehler 1. Art in Kauf genommen (123).

Um Hypothese I zu überprüfen (Gruppenunterschiede zwischen Patienten- und Kontrollgruppe hinsichtlich der TVA-Parameter beim ersten Testzeitpunkt) wurden zweiseitige t -Tests für unabhängige Stichproben berechnet.

Die Analyse des w_{index} -Parameters erforderte zusätzlich den Einsatz von t -Tests für eine Stichprobe, um eine mögliche Abweichung vom Neutralwert 0,5 in jeder Gruppe zu erfassen.

Um Hypothese II zu überprüfen (Gruppenunterschiede zwischen Patienten und Kontrollprobanden hinsichtlich der Veränderung der TVA-Parameter von Testzeitpunkt 1 [T1] zu Testzeitpunkt 2 [T2]) wurden Varianzanalysen mit Messwiederholung mit dem Zwischensubjektfaktor Gruppe (Patienten-/Kontrollgruppe) und dem Innersubjektfaktor Zeit (T1/T2) durchgeführt.

Zur Feststellung von Unterschieden zwischen HCV-Monoinfizierten und HCV/HIV-Koinfizierten beim ersten Testzeitpunkt wurden zweiseitige t -Tests für unabhängige Stichproben eingesetzt.

Unterschiede zwischen HCV-monoinfizierten und HCV/HIV-koinfizierten Patienten hinsichtlich der Veränderung der TVA-Parameter von T1 zu T2 wurden mit Varianzanalysen mit Messwiederholung mit dem Zwischensubjektfaktor Infektionsstatus (monoinfiziert/koinfiziert) und dem Innersubjektfaktor Zeit (T1/T2) untersucht.

Für alle Hypothesentests wurde eine statistische Signifikanz bei $p < 0,05$ angenommen.

Für die TVA-Parameteranalysen wurde zusätzlich eine Bonferroni-Korrektur angewendet, um für multiples Testen zu korrigieren. Da pro TVA-Parameter vier statistische Tests angewandt wurden, ergab sich bei fünf TVA-Parametern ein adjustierter p -Wert von $p = \frac{0,05}{4 \times 5} = 0,0025$.

Die Veränderung der PROs von T1 zu T2 wurde mit zweiseitigen t -Tests für abhängige Stichproben innerhalb der Patientengruppe untersucht und mit Varianzanalysen mit Messwiederholung mit dem Zwischensubjektfaktor Infektionsstatus (monoinfiziert/koinfiziert) und dem Innersubjektfaktor Zeit (T1/T2) zur Feststellung von Unterschieden zwischen HCV-monoinfizierten und HCV/HIV-koinfizierten Patienten.

Interparametrische Zusammenhänge zwischen den einzelnen TVA-Parametern wurden mit bivariaten Korrelationen nach Pearson berechnet.

Als Effektgrößen werden Cohen's d für t -Tests (mit gepoolter Standardabweichung bei t -Tests für unabhängige Stichproben), r für Korrelationen und η_p^2 für Varianzanalysen angegeben.

Alle statistischen Berechnungen wurden mit IBM SPSS Statistics Version 23 und 25 für Mac durchgeführt. Die Einzelbeurteilung der Patienten, die Berechnung der Anpassungsgüte der TVA-Parameterschätzung und die Berechnung von Cohen's d wurden mit Microsoft Excel für Mac Version 15.31 durchgeführt.

3. Ergebnisse

3.1. Charakterisierung der Stichproben

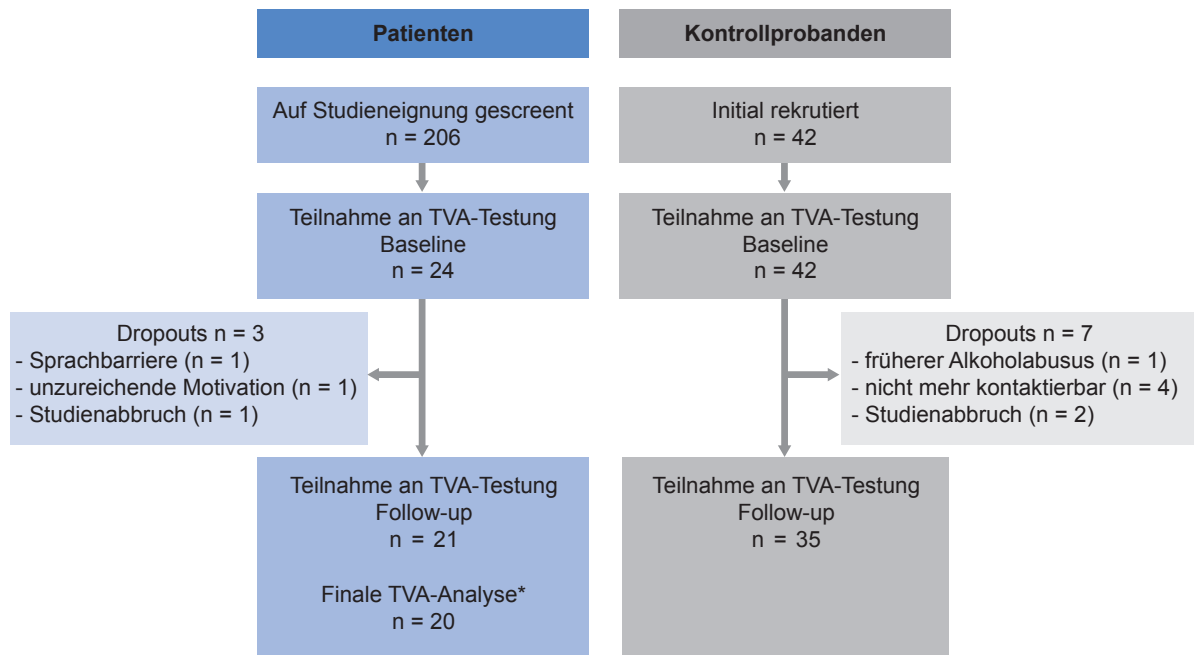
Anzahl eingeschlossener Teilnehmer

Von März 2015 bis April 2016 wurden insgesamt 206 Patienten mit interferonfreien Regimes in den beiden erstgenannten Schwerpunktpraxen behandelt (siehe Abschnitt 2.2.1.). Davon konnten 23 die Ein- und Ausschlusskriterien erfüllende Patienten in die Studie eingeschlossen werden. Zusätzlich wurden zwei Patienten in der dritten Schwerpunktpraxis rekrutiert. Insgesamt wurden 25 Patienten initial in die Studie eingeschlossen, von denen alle an der neuropsychologischen Standardtestung und 24 zusätzlich an der TVA-basierten Testung teilnahmen.

Im Verlauf der Studie ergaben sich drei „Dropouts“: Zwei Patienten wurden nach dem ersten Termin ausgeschlossen (einer aufgrund einer Sprachbarriere, einer aufgrund unzureichender Motivation und dementsprechend nicht verwertbaren Testergebnissen), ein weiterer Patient erschien wiederholt nicht zum vereinbarten zweiten Termin und brach seine Teilnahme schließlich ab.

Ein Patient, der beide Termine durchlaufen hatte, wurde nicht in die finale Analyse der TVA-Parameter eingeschlossen, da die für ihn geschätzten TVA-Parameter als nicht reliabel beurteilt wurden. Somit standen 20 Patienten für die finale Analyse der TVA-Parameter zur Verfügung. 95% der Patienten (n=19) erreichten eine SVR12 nach der DAA-basierten Therapie, lediglich ein Patient hatte einen Rückfall (*engl.* „Relapse“). Da sich die Ergebnisse bzw. Schlussfolgerungen nicht änderten, wenn die Berechnungen ohne diesen Patienten durchgeführt wurden, wurde er in der Analyse belassen.

Insgesamt wurden 42 gesunde Kontrollprobanden rekrutiert. Vier Probanden waren zur Vereinbarung des zweiten Termins nicht mehr kontaktierbar, ein Proband wurde nach der zweiten Testung nachträglich ausgeschlossen, da er von einer zurückliegenden Alkoholerkrankung berichtete, die er beim ersten Termin verschwiegen hatte, und zwei Probanden brachen die Teilnahme ab. Für die finale Analyse standen somit 35 Kontrollprobanden zur Verfügung. Der Verlauf der Einschlusszahlen ist in **Abb. 6** dargestellt.



* Ausschluss des Patienten, dessen TVA-Parameterschätzung als nicht reliabel beurteilt wurde.

Abb. 6. Studienflussdiagramm.

Eigene Darstellung. TVA = Theorie der Visuellen Aufmerksamkeit.

Soziodemografische und klinische Daten

Die soziodemografischen Daten der Patienten- und Kontrollgruppe sind in **Tabelle 3** dargestellt. Es war kein signifikanter Gruppenunterschied hinsichtlich Alter, Geschlecht, Bildungsjahren und IQ zu beobachten; die Parallelisierung war somit gelungen.

Bei 25% (n = 5) der Patienten wurde die HCV-Infektion über früheren IVDU übertragen, bei 55% (n = 11) durch MSM, bei 15% (n = 3) durch die Transfusion von Blutprodukten und bei einem Patienten war der Übertragungsweg unbekannt. Insgesamt berichteten die Hälfte der Patienten (n = 10) über IVDU in der Vergangenheit. 85% (n = 17) der Patienten waren mit HCV-GT 1 und 15% (n = 3) der Patienten mit HCV-GT 4 infiziert. Die Erkrankungsdauer der HCV-Infektion variierte erheblich. Im Mittel betrug die Dauer ab Diagnosezeitpunkt der HCV-Infektion 89,15 Monate (= 7,43 Jahre) (Standardabweichung [SD] = 107,60 Monate). 35% (n = 7) der Patienten hatten bereits eine erfolglose interferonbasierte HCV-Therapie durchlaufen, mit einer mittleren Dauer von 42 Wochen (SD = 20,62). Darunter war ein Patient, der weiterhin eine DAA-basierte Therapie im Rahmen einer Studie erhalten hatte, jedoch ohne Erfolg. Ein Patient hatte in der Vergangenheit ebenfalls eine erfolglose DAA-basierte Therapie mit Ledipasvir + Sofosbuvir durchlaufen. In der Gruppe der koinfizierten Patienten betrug die Dauer ab Diagnose der HIV-Infektion im Mittel 107,17 Monate (entspricht 8,93 Jahren) (SD = 95,93 Monate). Die HIV-

Infektion wurde bei 11 von 12 Patienten durch MSM übertragen, bei einem Patienten war der Transmissionsweg unbekannt.

Tabelle 3: Demografische Daten der Patienten- und Kontrollgruppe

	Patientengruppe (n = 20)	Kontrollgruppe (n = 35)	
	<i>M (SD)</i>	<i>M (SD)</i>	
Alter	41,95 (11,45)	45,49 (11,13)	$t(53) = 1,122, p = 0,267$ [-2,785; 9,857]
Geschlecht	19 männlich, 1 weiblich	34 männlich, 1 weiblich	$p = 0,599^*$
Bildungsjahre	15,25 (2,40)	15,26 (2,32)	$t(53) = 0,011, p = 0,991$ [-1,314; 1,328]
IQ	110,75 (13,73)	112,80 (13,13)	$t(53) = 0,548, p = 0,586$ [-5,456; 9,556]

M (SD) = Mittelwert (Standardabweichung), IQ = Intelligenzquotient, ermittelt mit Leistungsprüfsystem (LPS) – Untertest 3. 95% Konfidenzintervall in eckigen Klammern. * Exakter Test nach Fisher (einseitig).

Die Labordaten der Patientengruppe sind in **Tabelle 4** dargestellt. Da nicht für jeden Patienten zu beiden Zeitpunkten alle ausgewählten Laborwerte in den Schwerpunktpraxen bestimmt wurden, variiert die Anzahl der Beobachtungen je nach Laborwert. Vor der Therapie hatten die Patienten durchschnittlich etwas erhöhte Leberwerte (bei normalem Bilirubinwert), die sich nach der Therapie normalisierten. Die CD4-Zellzahl der HIV-positiven Patienten erwies sich als stabil.

Tabelle 4: Laborwerte der Patientengruppe für beide Testzeitpunkte

	T1	T2
	<i>M (SD)</i>	<i>M (SD)</i>
Viruslast (Kopien/ml)	2570856,00 (4562395,85) (n = 20)	–
AST (IE/l)	59,00 (47,79) (n = 19)	25,61 (10,13) (n = 18)
ALT (IE/l)	87,45 (80,34) (n = 20)	22,95 (17,73) (n = 19)
Bilirubin (mg/dl)	0,85 (0,84) (n = 19)	0,71 (0,69) (n = 18)
CD4+ (Zellzahl/ μ l)*	799,08 (238,62) (n = 12)	769,09 (210,90) (n = 11)
CD4+ Nadir (Zellzahl/ μ l)*	268,30 (164,60) (n = 10)	

T1 = Testzeitpunkt 1, T2 = Testzeitpunkt 2, *M (SD)* = Mittelwert (Standardabweichung), AST = Aspartat-Aminotransferase, ALT = Alanin-Aminotransferase, IE = Internationale Einheit. *Angabe nur für HCV/HIV-koinfizierte Patienten.

Daten zur DAA-basierten Therapie

Die interferonfreie Therapie bestand aus den folgenden Regimes: Ledipasvir + Sofosbuvir (n = 15), Simeprevir + RBV + Sofosbuvir (n = 1), Sofosbuvir (n = 1), Ombitasvir + Paritaprevir + Ritonavir + Dasabuvir (n = 1), Ombitasvir + Paritaprevir + Ritonavir + Dasabuvir + RBV (n = 1) und Ombitasvir + Paritaprevir + Ritonavir + RBV (n = 1). Die mittlere Therapiedauer betrug 10 Wochen ($SD = 2,43$). Ein Patient brach die Therapie nach 4 Wochen aufgrund eines Myokardinfarktes, der als unzusammenhängend mit der Therapie eingeschätzt wurde, ab. Dieser hatte jedoch trotzdem, wie insgesamt 95% der Patienten (n = 19), eine SVR12. Bei einem Patienten kam es zu einem Relapse: Nach initialer Ansprache auf die Therapie wurde die Viruslast 12 Wochen nach Therapieende wieder mit 1.300.000 Kopien/ml gemessen.

50% (n = 10) der Patienten berichteten über Nebenwirkungen der Therapie, darunter Kopfschmerzen (n = 1), Übelkeit (n = 2), Konzentrationsprobleme (n = 1), Fatigue (n = 4), Hauterscheinungen (n = 3) und Schlafstörungen (n = 1). Des Weiteren wurden von einzelnen Patienten jeweils Depression, Gewichtsabnahme und Schwindel als während der Therapie subjektiv auftretende Beschwerden berichtet.

3.2. Ergebnisse der TVA-Parameteranalyse

3.2.1. Anpassungsgüte der TVA-Parameterschätzung

Zur Beurteilung der Anpassungsgüte wurden Korrelationen zwischen den real beobachteten und den mittels TVA geschätzten Daten für jeden Teilnehmer zu beiden Testzeitpunkten und schließlich die mittleren Korrelationen berechnet. In der Patientengruppe erklärte das theoretische Modell durchschnittlich jeweils 92,6% (T1) und 93,3% (T2) der Varianz der empirisch gemessenen Werte ($r^2 \times 100$). In der Kontrollgruppe betrug die Anpassungsgüte im Mittel 90,7% (T1) bzw. 90,8% (T2).

3.2.2. Individuelle Beeinträchtigungen der Patienten

Zum ersten Testzeitpunkt hatten 40% (n = 8) der Patienten nach Anwendung des oben beschriebenen Kriteriums von ≥ 1 SD unterhalb des Mittelwerts der Kontrollprobanden eine Beeinträchtigung in mindestens einem TVA-Parameter. Am häufigsten war der α -Parameter betroffen (n = 5), gefolgt von C (n = 3) und schließlich K und t_0 (jeweils n = 2). 20% der Patienten (n = 4) waren in zwei Parametern beeinträchtigt. Da sich bezüglich des w_{index} -Parameters keine eindeutige Tendenz zur Bevorzugung eines Halbfeldes zeigte, sondern annähernd gleich viele

Patienten ≥ 1 SD unter bzw. über dem Mittelwert der Kontrollgruppe lagen (Bevorzugung des rechten ($n = 4$) bzw. des linken ($n = 3$) Halbfeldes), wurde dieser Parameter nicht in den genannten Anteil der Patienten mit Beeinträchtigung in mindestens einem TVA-Parameter aufgenommen. Zur individuellen Beurteilung der Leistung der Patienten in der TVA-basierten Testung nach erfolgter Therapie dienten die Ergebnisse der Kontrollgruppe zum zweiten Testzeitpunkt als Referenzwerte. 45% ($n = 9$) der Patienten wurden beim zweiten Testzeitpunkt als beeinträchtigt in mindestens einem TVA-Parameter eingestuft.

3.2.3. Vergleich zwischen Patientengruppe und Kontrollgruppe zum Testzeitpunkt 1

Die Ergebnisse der TVA-Parameterschätzung für den ersten Testzeitpunkt sind in **Tabelle 5** dargestellt. Insgesamt hatten die Patienten eine etwas höhere VSTM-Kapazität (K) und höhere visuelle Verarbeitungsgeschwindigkeit (C) als die Kontrollgruppe. Die visuelle Wahrnehmungsschwelle (t_0) war bei den Patienten etwas höher als bei den Kontrollprobanden, die visuelle Top-down-Kontrolle (α) etwas schlechter. Diese Unterschiede zwischen den beiden Gruppen waren jedoch statistisch nicht signifikant und die Effektstärken klein (kleiner Effekt bei $d = 0,2$, mittlerer Effekt bei $d = 0,5$, großer Effekt bei $d = 0,8$ (124)). Die räumliche Gewichtung der Aufmerksamkeit war in beiden Gruppen ungefähr gleich und wich nicht signifikant von 0,5 ab, somit war die Gewichtung des linken und rechten Halbfeldes in beiden Gruppen ausgeglichen. Die Teilnehmer wurden vor jeder Testung angewiesen, die Genauigkeitsrate ihrer Antworten (entspricht dem Anteil korrekt benannter Buchstaben an insgesamt genannten Buchstaben) zwischen 80% und 90% zu halten. Somit lag die erwünschte Fehlerrate bei 10–20%. In beiden Gruppen lag die durchschnittliche Fehlerrate knapp über dem geforderten Kriterium (Patientengruppe: Mittelwert M (SD) = 0,25 (0,11), Kontrollgruppe: M (SD) = 0,25 (0,09); kein signifikanter Unterschied: $t(53) = -0,063$, $p = 0,950$, $d = 0,02$, 95% Konfidenzintervall [„Confidence interval“, CI] [-0,055; 0,052]).

Tabelle 5: Ergebnisse der TVA-Parameterschätzung für Patienten- und Kontrollgruppe zum Testzeitpunkt 1

	Patientengruppe (n = 20)	Kontrollgruppe (n = 35)		<i>d</i>
	<i>M (SD)</i>	<i>M (SD)</i>		
<i>K</i>	3,28 (0,78)	2,99 (0,77)	$t(53) = -1,365, p = 0,178$ [-0,733; 0,139]	0,38
<i>C</i>	59,35 (36,92)	48,14 (17,87)	$t(24,2)^* = -1,275, p = 0,214$ [-29,347; 6,924]	0,43
t_0	16,33 (7,41)	13,61 (8,68)	$t(53) = -1,173, p = 0,246$ [-7,350; 1,925]	0,33
α	0,92 (0,42)	0,81 (0,33)	$t(53) = -1,016, p = 0,314$ [-0,307; 0,101]	0,28
w_{index}	0,49 (0,09)	0,49 (0,10)	$t(53) = 0,110, p = 0,913$ [-0,052; 0,058]	0,03
w_{index} Abweichung von 0,5	$t(19) = -0,512, p = 0,614$ [-0,055; 0,033]	$t(34) = -0,454, p = 0,653$ [-0,042; 0,027]		

M (SD) = Mittelwert (Standardabweichung), *K* (Buchstaben) = visuelles Kurzzeitgedächtnis, *C* (Buchstaben/Sekunde) = visuelle Verarbeitungsgeschwindigkeit, t_0 (Millisekunden) = visuelle Wahrnehmungsschwelle, α = top-down-kontrollierte visuelle Selektivität (Werte gegen 0 = gute Selektivität; Werte gegen 1 = beeinträchtigte Selektivität), w_{index} = räumliche Gewichtung der Aufmerksamkeit (Werte gegen 0 = Bevorzugung des rechten Halbfeldes, Werte gegen 1 = Bevorzugung des linken Halbfeldes, 0,5 = ausgeglichene Verteilung). 95% Konfidenzintervall in eckigen Klammern. * Freiheitsgrade für ungleiche Varianzen berichtet.

3.2.4. Vergleich der Leistungsänderung zwischen Patientengruppe und Kontrollgruppe von Testzeitpunkt 1 zu Testzeitpunkt 2

Die Ergebnisse des Vergleichs der Leistungsänderung zwischen Patienten- und Kontrollgruppe nach DAA-Therapie sind in **Tabelle 6** und **Abb. 7** veranschaulicht.

Speicherkapazität des visuellen Kurzzeitgedächtnisses (VSTM): Parameter K

Die Patienten hatten durchgehend eine höhere VSTM-Kapazität als die Kontrollgruppe. Während *K* in der Kontrollgruppe stabil blieb, verbesserten sich die Patienten zum zweiten Testzeitpunkt leicht. Die Varianzanalyse mit Messwiederholung ergab jedoch keinen signifikanten Haupteffekt der Faktoren Gruppe und Testzeitpunkt und keinen signifikanten Interaktionseffekt (s. **Abb. 7a**).

Visuelle Verarbeitungsgeschwindigkeit: Parameter C

Die visuelle Verarbeitungsgeschwindigkeit war in der Patientengruppe durchgehend höher als in der Kontrollgruppe. Beide Gruppen verbesserten sich in ähnlichem Umfang zum zweiten

Testzeitpunkt. In der Varianzanalyse mit Messwiederholung ergab sich ein signifikanter Haupteffekt des Testzeitpunkts mit mittlerer Effektstärke, der nach Anwendung der Bonferroni-Korrektur jedoch nicht mehr signifikant war. Es wurden kein signifikanter Haupteffekt des Faktors Gruppe und kein signifikanter Interaktionseffekt beobachtet (siehe **Abb. 7b**).

Visuelle Wahrnehmungsschwelle: Parameter t_0

Die visuelle Wahrnehmungsschwelle lag in der Patientengruppe durchgehend über jener der Kontrollgruppe, beiden Gruppen verbesserten sich leicht. In der Varianzanalyse mit Messwiederholung zeigte sich kein signifikanter Haupteffekt der Faktoren Gruppe und Testzeitpunkt und kein signifikanter Interaktionseffekt (siehe **Abb. 7c**).

Top-down-kontrollierte Selektivität der visuellen Aufmerksamkeit: Parameter α

Die top-down-kontrollierte Selektivität war in der Patientengruppe durchgehend schlechter als in der Kontrollgruppe. Während die Kontrollgruppe einen stabilen Wert auch zum zweiten Testzeitpunkt aufwies, näherten sich die Patienten dem Wert der Kontrollgruppe an. In der Varianzanalyse mit Messwiederholung zeigte sich jedoch kein signifikanter Haupteffekt der Faktoren Gruppe und Testzeitpunkt und kein signifikanter Interaktionseffekt (siehe **Abb. 7d**).

Räumliche attentionale Gewichtung: Parameter w_{index}

Die räumliche Gewichtung der Aufmerksamkeit änderte sich in beiden Gruppen zum zweiten Testzeitpunkt nur geringfügig. Die Varianzanalyse mit Messwiederholung ergab keinen signifikanten Haupteffekt der Faktoren Gruppe und Testzeitpunkt und keinen signifikanten Interaktionseffekt (siehe **Abb. 7e**).

Auch beim zweiten Testzeitpunkt wich w_{index} in keiner der Gruppen signifikant von 0,5 ab, es bestand somit keine Bevorzugung eines Halbfeldes (Patientengruppe: $t(19) = -0,688$, $p = 0,500$, 95% CI [-0,053; 0,027]; Kontrollgruppe: $t(34) = -0,536$, $p = 0,595$, 95% CI [-0,037; 0,021]).

Die *Fehlerrate* lag in der Patientengruppe beim zweiten Testzeitpunkt bei 0,23 (0,10), in der Kontrollgruppe ebenfalls bei 0,23 (0,07). Die Änderungen waren in keiner der beiden Gruppen signifikant (t -Test für verbundene Stichproben: Patientengruppe: $t(19) = 1,109$, $p = 0,281$, 95% CI [-0,012; 0,038], $d = 0,12$; Kontrollgruppe: $t(34) = 1,103$, $p = 0,278$, 95% CI [-0,010; 0,035], $d = 0,14$).

Tabelle 6: Varianzanalyse mit Messwiederholung zum Vergleich der Leistungsänderung zwischen Patientengruppe und Kontrollgruppe von Testzeitpunkt 1 zu Testzeitpunkt 2.

	Patientengruppe (n = 20)		Kontrollgruppe (n = 35)		Haupteffekt Zeit	η^2	Haupteffekt Gruppe	η^2	Interaktionseffekt Zeit \times Gruppe	η^2
	T1 M (SD)	T2 M (SD)	T1 M (SD)	T2 M (SD)						
K	3,28 (0,78)	3,44 (0,79)	2,99 (0,77)	2,96 (0,70)	$F(1,53) = 0,928$ $p = 0,340$	0,017	$F(1,53) = 3,674$ $p = 0,061$	0,065	$F(1,53) = 1,664$ $p = 0,203$	0,030
C	59,35 (36,92)	65,87 (43,47)	48,14 (17,87)	54,13 (20,34)	$F(1,53) = 6,519$ $p = 0,014^*$	0,110	$F(1,53) = 2,260$ $p = 0,139$	0,041	$F(1,53) = 0,012$ $p = 0,914$	0,000
t_0	16,33 (7,41)	15,28 (8,25)	13,61 (8,68)	12,88 (9,45)	$F(1,53) = 0,660$ $p = 0,420$	0,012	$F(1,53) = 1,400$ $p = 0,242$	0,026	$F(1,53) = 0,020$ $p = 0,888$	0,000
α	0,92 (0,42)	0,85 (0,45)	0,81 (0,33)	0,81 (0,39)	$F(1,53) = 0,393$ $p = 0,534$	0,007	$F(1,53) = 0,664$ $p = 0,419$	0,012	$F(1,53) = 0,241$ $p = 0,625$	0,005
w_{index}	0,49 (0,09)	0,49 (0,09)	0,49 (0,10)	0,49 (0,08)	$F(1,53) = 0,014$ $p = 0,906$	0,000	$F(1,53) = 0,032$ $p = 0,860$	0,001	$F(1,53) = 0,016$ $p = 0,899$	0,000

T1 = Testzeitpunkt 1, T2 = Testzeitpunkt 2, M (SD) = Mittelwert (Standardabweichung), K (Buchstaben) = visuelles Kurzzeitgedächtnis, C (Buchstaben/Sekunde) = visuelle Verarbeitungsgeschwindigkeit, t_0 (Millisekunden) = visuelle Wahrnehmungsschwelle, α = top-down-kontrollierte visuelle Selektivität (Werte gegen 0 = gute Selektivität; Werte gegen 1 = beeinträchtigte Selektivität), w_{index} = räumliche Gewichtung der Aufmerksamkeit (Werte gegen 0 = Bevorzugung des rechten Halbfeldes, Werte gegen 1 = Bevorzugung des linken Halbfeldes, 0,5 = ausgeglichene Verteilung). * nach Bonferroni-Korrektur nicht mehr signifikant

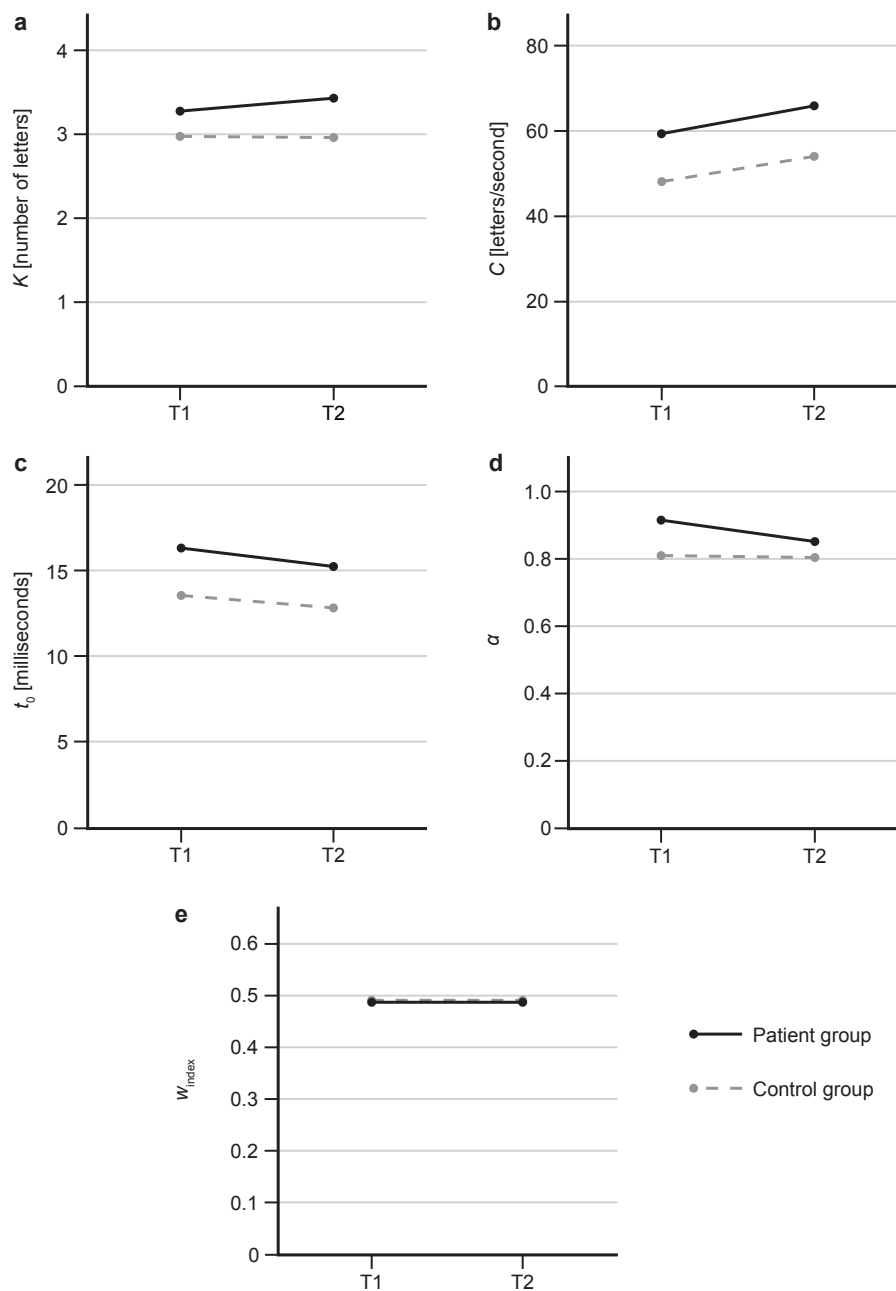


Abb. 7. Darstellung der Mittelwertsverläufe der TVA-Parameter von Testzeitpunkt 1 zu Testzeitpunkt 2 in Patienten- und Kontrollgruppe (111).

a Kapazität des visuellen Kurzzeitgedächtnisses K (Buchstaben). **b** Visuelle Verarbeitungsgeschwindigkeit C (Buchstaben/Sekunde). **c** Wahrnehmungsschwelle t_0 (Millisekunden). **d** Top-down-kontrollierte Selektivität α (Werte gegen 0 = gute Selektivität; Werte gegen 1 = beeinträchtigte Selektivität). **e** Räumliche Gewichtung der visuellen Aufmerksamkeit w_{index} (Werte gegen 0 = Bevorzugung des rechten Halbfeldes, Werte gegen 1 = Bevorzugung des linken Halbfeldes, 0,5 = ausgeglichene Verteilung). T1 = Testzeitpunkt 1, T2 = Testzeitpunkt 2.

(Reprinted by permission from Springer Nature Customer Service Center GmbH: Springer Nature, Journal of NeuroVirology, Kleefeld F, Heller S, Ingiliz P et al. 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, Inc. (2018). <https://doi.org/10.1007/s13365-018-0647-z>)

3.2.5. Vergleich der Patientensubgruppen (HCV-monoinfizierte und HCV/HIV-koinfizierte Patienten)

Demografische und klinische Daten

Die Gruppen der HCV-monoinfizierten und der HCV/HIV-koinfizierten Patienten unterschieden sich nicht in Bezug auf Alter, Bildungsjahre und IQ. Hinsichtlich der klinischen Variablen unterschieden sich die mono- und koinfizierten Patienten bei der HCV-Infektionsdauer, die bei den monoinfizierten Patienten deutlich länger war als bei den koinfizierten Patienten (s. **Tabelle 7**). Außerdem gab es einen signifikanten Unterschied hinsichtlich des Transmissionswegs der HCV-Infektion. Bezüglich Genotyp und IFN-Vortherapiestatus unterschieden sich die Patientensubgruppen nicht signifikant. Die Transmissionswege, Verteilung der Genotypen und der IFN-Vortherapiestatus der beiden Patientensubgruppen sind in **Abb. 8** veranschaulicht. Bezüglich der Laborwerte gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patientensubgruppen (alle $p > 0,05$).

Tabelle 7: Demografische Daten der Patientensubgruppen (HCV-monoinfizierte und HCV/HIV-koinfizierte Patienten)

	HCV+ (n = 8)	HCV+/HIV+ (n = 12)	
	M (SD)	M (SD)	
Alter	44,00 (13,53)	40,58 (10,23)	$t(18) = 0,644, p = 0,528$ [-7,732; 14,565]
Geschlecht	7 männlich, 1 weiblich	12 männlich, 0 weiblich	$p = 0,400^*$
Bildungsjahre	14,5 (2,33)	15,75 (2,42)	$t(18) = -1,149, p = 0,266$ [-3,536; 1,036]
IQ	111,38 (11,54)	110,33 (15,50)	$t(18) = 0,162, p = 0,873$ [-12,472; 14,555]
Monate seit HCV-Diagnose	179,00 (124,91)	29,25 (16,81)	$t(7,2)^{**} 3,371, p = 0,011$ [45,193; 254,307]

HCV+ = HCV-monoinfiziert, HCV/HIV+ = HCV/HIV-koinfiziert, M (SD) = Mittelwert (Standardabweichung), IQ = Intelligenzquotient, ermittelt mit Leistungsprüfsystem (LPS) – Untertest 3. 95% Konfidenzintervall in eckigen Klammern berichtet. * Exakter Test nach Fisher (einseitig). ** Freiheitsgrade für ungleiche Varianzen berichtet.

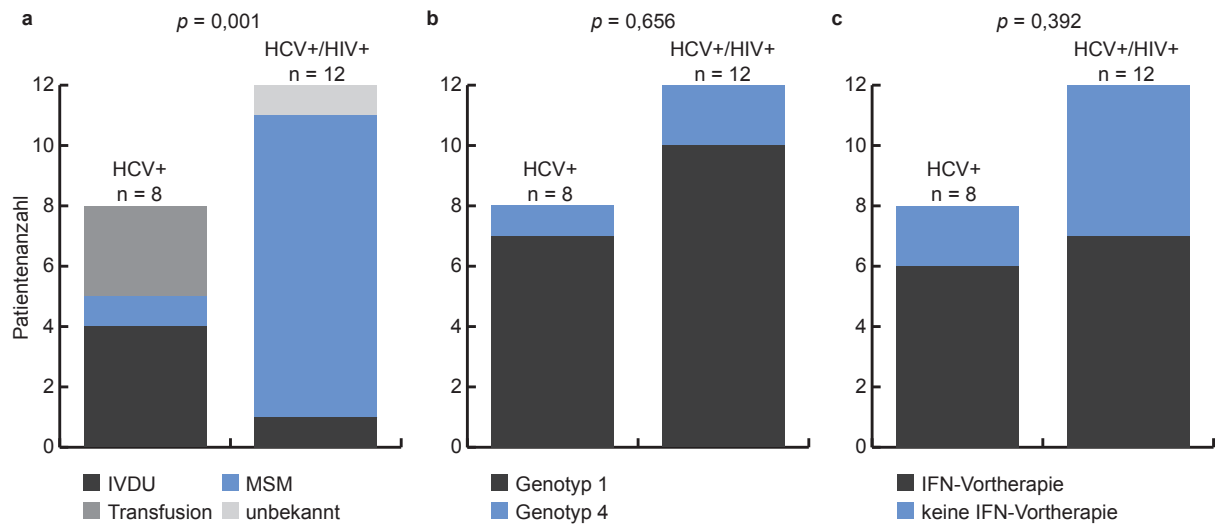


Abb. 8. Transmissionswege der HCV-Infektion, Verteilung der Genotypen und IFN-Vortherapiestatus der Patientensubgruppen.

a Transmissionswege. **b** Verteilung der Genotypen. **c** Interferon-Vortherapiestatus. Jeweils berechnet mit Fisher's Exaktem Test. Eigene Darstellung. HCV+ = HCV-monoinfiziert, HCV+/HIV+ = HCV/HIV-koinfiziert, IVDU = intravenous drug use, MSM = Männer, die Sex mit Männern haben, IFN = Interferon.

Subgruppenunterschiede der TVA-Parameter zum Testzeitpunkt 1

Die Ergebnisse der TVA-Parameteranalyse für die Patientensubgruppen sind in **Tabelle 8** zusammengefasst. Die monoinfizierten Patienten wiesen eine höhere VSTM-Kapazität K , die koinfizierten Patienten eine höhere Verarbeitungsgeschwindigkeit C auf. Weiterhin hatten die Monoinfizierten eine schlechtere top-down-kontrollierte Selektivität α . Keiner der beschriebenen Unterschiede erwies sich als statistisch signifikant. Die Fehlerrate unterschied sich nicht zwischen den beiden Gruppen (Fehlerrate HCV+: $M(SD) = 0,25(0,10)$; HCV+/HIV+: $M(SD) = 0,24(0,12)$, $t(18) = 0,226$, $p = 0,824$, $d = 0,10$, 95% CI $[-0,094; 0,117]$).

Subgruppenunterschiede der Leistungsänderung von Testzeitpunkt 1 zu Testzeitpunkt 2

Tabelle 9 zeigt die Ergebnisse der Varianzanalysen mit Messwiederholung für die Patientensubgruppen. Die monoinfizierten Patienten lagen konstant über der VSTM-Kapazität K der koinfizierten Gruppe mit Verbesserung in ähnlichem Umfang zum zweiten Testzeitpunkt. Während sich die Monoinfizierten hinsichtlich der visuellen Verarbeitungsgeschwindigkeit C durchschnittlich verbesserten, fiel die Verbesserung in der koinfizierten Gruppe nur gering aus. Beide Patientensubgruppen hatten initial eine ähnlich Wahrnehmungsschwelle t_0 , die sich bei den Koinfizierten zum zweiten Testzeitpunkt etwas stärker verbesserte als bei den Monoinfizierten. Die monoinfizierten Patienten hatten konstant eine schlechtere top-down-kontrollierte Selektivität (= höherer α -Wert) als die koinfizierten Patienten. Letztere blieben in ihrem α -Wert konstant, während sich die monoinfizierten Patienten beim zweiten Testzeitpunkt verbesserten. Bezüglich

der räumlichen attentionalen Gewichtung (w_{index}) zeigte sich wie schon beim ersten Testzeitpunkt auch beim zweiten keine signifikante Abweichung vom Neutralwert 0,5 in beiden Patientensubgruppen (HCV+: $t(7) = -0,922, p = 0,387, 95\% \text{ CI } [-0,081; 0,035]$; HCV+/HIV+: $t(11) = -0,242, p = 0,813, 95\% \text{ CI } [-0,068; 0,055]$). In allen Parametern waren weder die Haupteffekte Testzeitpunkt und Infektionsstatus noch die Interaktionseffekte signifikant.

Tabelle 8: Ergebnisse der TVA-Parameterschätzung für HCV-monoinfizierte und HCV/HIV-koinfizierte Patienten zum Testzeitpunkt 1

	HCV+ (n = 8)	HCV+/HIV+ (n = 12)		<i>d</i>
	<i>M (SD)</i>	<i>M (SD)</i>		
<i>K</i>	3,46 (0,60)	3,17 (0,89)	$t(18) = 0,799, p = 0,434$ [-0,468; 1,042]	0,36
<i>C</i>	53,88 (23,07)	63,00 (44,49)	$t(18) = -0,531, p = 0,602$ [-45,209; 26,976]	0,24
t_0	16,44 (7,08)	16,25 (7,94)	$t(18) = 0,054, p = 0,958$ [-7,117; 7,491]	0,02
α	1,04 (0,46)	0,83 (0,39)	$t(18) = 1,116, p = 0,279$ [-0,188; 0,613]	0,51
w_{index}	0,50 (0,11)	0,48 (0,09)	$t(18) = 0,463, p = 0,649$ [-0,072; 0,113]	0,21

w_{index} Abweichung von 0,5	$t(7) = 0,036, p = 0,972$ [-0,092; 0,094]	$t(11) = -0,768, p = 0,459$ [-0,073; 0,035]		

HCV+ = HCV-monoinfiziert, HCV/HIV+ = HCV/HIV-koinfiziert, *M (SD)* = Mittelwert (Standardabweichung), *K* (Buchstaben) = visuelles Kurzzeitgedächtnis, *C* (Buchstaben/Sekunde) = visuelle Verarbeitungsgeschwindigkeit, t_0 (ms) = visuelle Wahrnehmungsschwelle, α = top-down-kontrollierte visuelle Selektivität (Werte gegen 0 = gute Selektivität; Werte gegen 1 = beeinträchtigte Selektivität), w_{index} = räumliche Gewichtung der Aufmerksamkeit (Werte gegen 0 = Bevorzugung des rechten Halbfeldes, Werte gegen 1 = Bevorzugung des linken Halbfeldes, 0,5 = ausgeglichene Verteilung). 95% Konfidenzintervall in eckigen Klammern.

Die Fehlerrate beim zweiten Testzeitpunkt war in der monoinfizierten Gruppe $M = 0,23$ ($SD = 0,09$) und in der koinfizierten Gruppe $M = 0,24$ ($SD = 0,11$). Die Veränderung war in keiner der beiden Patientensubgruppen signifikant (HCV+: $t(7) = 1,333, p = 0,224, d = 0,31, 95\% \text{ CI } [-0,023; 0,081]$; HCV+/HIV+: $t(11) = 0,173, p = 0,866, d = 0,02, 95\% \text{ CI } [-0,026; 0,031]$).

Tabelle 9: Varianzanalyse mit Messwiederholung zum Vergleich der Leistungsänderung zwischen HCV-mono- und HCV/HIV-koinfizierten Patienten von Testzeitpunkt 1 zu Testzeitpunkt 2.

	HCV+ (n = 8)		HCV+/HIV+ (n = 12)		Haupteffekt Zeit	η^2	Haupteffekt Infektionsstatus	η^2	Interaktionseffekt Infektionsstatus \times Zeit	η^2
	T1 M (SD)	T2 M (SD)	T1 M (SD)	T2 M (SD)						
K	3,46 (0,60)	3,58 (0,68)	3,17 (0,89)	3,34 (0,87)	F(1,18) = 2,037 p = 0,171	0,102	F(1,18) = 0,581 p = 0,456	0,031	F(1,18) = 0,046 p = 0,832	0,003
C	53,88 (23,07)	68,61 (45,42)	63,00 (44,49)	64,04 (44,07)	F(1,18) = 2,585 p = 0,125	0,126	F(1,18) = 0,016 p = 0,902	0,001	F(1,18) = 1,945 p = 0,180	0,098
t_0	16,44 (7,08)	15,96 (10,54)	16,25 (7,94)	14,82 (6,81)	F(1,18) = 0,333 p = 0,571	0,018	F(1,18) = 0,041 p = 0,841	0,002	F(1,18) = 0,084 p = 0,775	0,005
α	1,04 (0,46)	0,90 (0,52)	0,83 (0,39)	0,82 (0,42)	F(1,18) = 0,588 p = 0,453	0,032	F(1,18) = 0,723 p = 0,406	0,039	F(1,18) = 0,430 p = 0,520	0,023
W_{index}	0,50 (0,11)	0,48 (0,07)	0,48 (0,09)	0,49 (0,10)	F(1,18) = 0,139 p = 0,714	0,008	F(1,18) = 0,003 p = 0,954	0,000	F(1,18) = 1,285 p = 0,272	0,067

HCV+ = HCV-monoinfiziert, HCV/HIV+ = HCV/HIV-koinfiziert, T1 = Testzeitpunkt 1, T2 = Testzeitpunkt 2, M (SD) = Mittelwert (Standardabweichung), K (Buchstaben) = visuelles Kurzzeitgedächtnis, C (Buchstaben/Sekunde) = visuelle Verarbeitungsgeschwindigkeit, t_0 (Millisekunden) = visuelle Wahrnehmungsschwelle, α = top-down-kontrollierte visuelle Selektivität (Werte gegen 0 = gute Selektivität; Werte gegen 1 = beeinträchtigte Selektivität), W_{index} = räumliche Gewichtung der Aufmerksamkeit (Werte gegen 0 = Bevorzugung des rechten Halbfeldes, Werte gegen 1 = Bevorzugung des linken Halbfeldes, 0,5 = ausgeglichene Verteilung).

3.3. Auswertung der Patient Reported Outcomes

Die Ergebnisse der PRO-Auswertung sind in **Tabelle 10** dargestellt. Da ein Patient die Fragebögen beim zweiten Testzeitpunkt nicht ausfüllte, gingen in die Auswertung der Fragebögen nur 19 statt 20 Patienten ein. Beim ersten Testzeitpunkt hatten die Patienten durchschnittlich eine niedrige BDI-FS-Punktzahl. 79% der Patienten (15 von 19) hatten einen BDI-FS Score von 0–3, was als minimaler Schweregrad einer Depression gewertet wird, 21% ($n = 4$) hatten einen Wert zwischen 4–8, was als milde Ausprägung einer Depressionssymptomatik gilt. Das durchschnittliche Depressionslevel veränderte sich zum zweiten Testzeitpunkt hin nur minimal und nicht signifikant. Hinsichtlich der Ausprägung der Fatigue-Symptomatik lagen die Patienten beim ersten Testzeitpunkt durchschnittlich über dem klinisch relevanten Schwellenwert von 4 Punkten und verbesserten sich signifikant auf knapp unter 4 Punkte. Beim ersten Testzeitpunkt lagen 68% der Patienten ($n = 13$) über dem Schwellenwert von 4, beim zweiten Testzeitpunkt reduzierte sich der Anteil auf 42% ($n = 8$). Hinsichtlich der KSK des SF-12 hatten die Patienten zu Beginn im Mittel einen vergleichbaren Wert wie die deutsche Normstichprobe ($M = 49,03$, $SD = 9,35$, $n = 2805$ (117)) und es zeigte sich keine signifikante Verbesserung zum zweiten Testzeitpunkt. In der PSK lag die Patientengruppe beim ersten Testzeitpunkt mit $M = 36,66$ ($SD 11,02$) deutlich unter dem Mittelwert der deutschen Normstichprobe ($M = 52,24$, $SD = 8,10$, $n = 2805$ (117)). Es wurde eine signifikante Verbesserung um 7,44 Punkte zum zweiten Testzeitpunkt hin beobachtet, die eine mittlere Effektstärke aufwies.

Zu Beginn gaben 75% ($n = 15$) der Patienten subjektive kognitive Defizite wie Vergesslichkeit, Schwierigkeiten beim Nachdenken und Problemlösen, Konzentrationsstörungen und Probleme bei der Aufrechterhaltung der Aufmerksamkeit über einen längeren Zeitraum hinweg an. Dieser Anteil reduzierte sich beim zweiten Testzeitpunkt auf 40% ($n = 8$).

Tabelle 10: PRO-Veränderungen von Testzeitpunkt 1 zu Testzeitpunkt 2 in der Patientengruppe (n=19).

	T1	T2		<i>d</i>
	<i>M (SD)</i>	<i>M (SD)</i>		
BDI-FS Punkte	1,89 (1,37)	2,26 (2,64)	$t(18) = -0,597, p = 0,558$ [-1,666; 0,929]	0,27
FSS Punkte	4,66 (1,48)	3,92 (1,80)	$t(18) = 2,203, p = 0,041^*$ [0,034; 1,450]	0,50
SF-12 KSK	50,54 (8,50)	52,70 (8,29)	$t(18) = -1,237, p = 0,232$ [-5,824; 1,507]	0,25
SF-12 PSK	36,66 (11,02)	44,10 (10,07)	$t(18) = -3,488, p = 0,003^{**}$ [-11,914; -2,957]	0,67

PRO = „Patient reported outcomes“, T1 = Testzeitpunkt 1, T2 = Testzeitpunkt 2, *M (SD)* = Mittelwert (Standardabweichung), BDI-FS = Beck’s Depressions Inventar – Fast Screen, FSS = Fatigue Severity Scale, SF-12 PSK = Short Form-12 Psychische Summenskala, SF-12 KSK = Short Form 12 Körperliche Summenskala. 95% Konfidenzintervall in eckigen Klammern. * sign. bei $p \leq 0,05$, ** sign. bei $p \leq 0,01$.

Die Ergebnisse des Vergleichs der PRO-Veränderungen zwischen den Patientensubgruppen sind in **Tabelle 11** dargestellt. HCV-monoinfizierte (n = 7) und HCV/HIV-koinfizierte (n = 12) Patienten hatten zu Beginn ähnliche mittlere Punktzahlen in den Fragebögen, es ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied (BDI-FS: $t(17) = -0,428, p = 0,674, d = 0,20, 95\% \text{ CI } [-1,693; 1,121]$; FSS: $t(17) = -0,896, p = 0,383, d = 0,43, 95\% \text{ CI } [-2,129; 0,860]$; SF-12 KSK: $t(17) = 0,296, p = 0,770, d = 0,14, 95\% \text{ CI } [-7,524; 9,985]$; SF-12 PSK: $t(17) = 0,188, p = 0,853, d = 0,09, 95\% \text{ CI } [-10,350; 12,380]$). Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen HCV-monoinfizierten und HCV/HIV-koinfizierten Patienten hinsichtlich der PRO-Veränderungen zum zweiten Testzeitpunkt. Der signifikante Haupteffekt des Faktors Zeit bezüglich der PSK des SF-12 (s. **Tabelle 11**) stimmt überein mit der signifikanten Verbesserung dieser Variablen in der gesamten Patientengruppe nach DAA-Therapie (siehe vorheriger Abschnitt und **Tabelle 10**).

Tabelle 11: Varianzanalyse mit Messwiederholung zum Vergleich von PRO-Veränderungen zwischen HCV-mono- und HCV/HIV-koinfizierten Patienten von Testzeitpunkt 1 zu Testzeitpunkt 2

	T1		T2		Haupteffekt Zeit	η^2	Haupteffekt Infektionsstatus	η^2	Interaktionseffekt Infektionsstatus \times Zeit	η^2
	HCV+ (n = 7)	HCV/HIV+ (n = 12)	HCV+ (n = 7)	HCV/HIV+ (n = 12)						
BDI-FS Punkte	1,71 (1,38)	2,00 (1,41)	2,43 (1,62)	2,17 (3,16)	$F(1,17) = 0,452$ $p = 0,511$	0,026	$F(1,17) = 0,000$ $p = 0,988$	0,000	$F(1,17) = 0,175$ $p = 0,681$	0,010
FSS Punkte	4,26 (1,62)	4,89 (1,42)	4,03 (1,93)	3,85 (1,80)	$F(1,17) = 3,379$ $p = 0,084$	0,166	$F(1,17) = 0,100$ $p = 0,756$	0,006	$F(1,17) = 1,385$ $p = 0,256$	0,075
SF-12 KSK Punkte	51,32 (8,48)	50,09 (8,86)	53,04 (8,87)	52,50 (8,32)	$F(1,17) = 1,238$ $p = 0,281$	0,068	$F(1,17) = 0,059$ $p = 0,811$	0,003	$F(1,17) = 0,034$ $p = 0,856$	0,002
SF-12 PSK Punkte	37,30 (11,18)	36,29 (11,41)	41,16 (10,77)	45,82 (9,70)	$F(1,17) = 9,528$ $p = 0,007^*$	0,359	$F(1,17) = 0,156$ $p = 0,698$	0,009	$F(1,17) = 1,714$ $p = 0,208$	0,092

HCV+ = HCV-monoinfiziert, HCV/HIV+ = HCV/HIV-koinfiziert, T1 = Testzeitpunkt 1, T2 = Testzeitpunkt 2, M (SD) = Mittelwert (Standardabweichung), BDI-FS = Beck's Depressions Inventar-Fast Screen, FSS = Fatigue Severity Scale, SF-12 KSK = Short Form-12 Körperliche Summenskala, SF-12 PSK = Short Form 12 Psychische Summenskala. * sign. bei $p \leq 0,01$.

3.4. Interparametrische Korrelationen

Die interparametrischen Korrelationen in der Kontrollgruppe und der Patientengruppe sind in den **Tabellen 12 und 13** dargestellt. Da TVA-Parameter durch das Alter beeinflusst werden (107), wurden die Korrelationen zusätzlich als partielle Korrelationen unter „Kontrolle“ für die Altersvariable gerechnet. Die Ergebnisse bzw. Schlussfolgerungen änderten sich dadurch nicht relevant, nur die Korrelationen zwischen K und α in der Kontrollgruppe (T2) und zwischen t_0 und α in der Patientengruppe (T1) waren dadurch nicht mehr signifikant ($p > 0,05$).

Tabelle 12: Interparametrische Korrelationen in der Kontrollgruppe (n = 35)

	K	C	t_0	α	W_{index}
K	–	$r = 0,634^{**}$	$r = -0,211$	$r = -0,062$	$r = -0,241$
	–	$r = 0,623^{**}$	$r = -0,453^{**}$	$r = -0,353^*$	$r = -0,299$
C	–	–	$r = 0,153$	$r = -0,007$	$r = -0,086$
	–	–	$r = -0,162$	$r = -0,169$	$r = -0,276$
t_0	–	–	–	$r = 0,252$	$r = -0,084$
	–	–	–	$r = 0,295$	$r = 0,022$
α	–	–	–	–	$r = 0,377^*$
	–	–	–	–	$r = 0,204$
W_{index}	–	–	–	–	–

Die jeweils erste, graue Zeile entspricht Testzeitpunkt 1, die jeweils zweite, weiße Zeile Testzeitpunkt 2. K (Buchstaben) = visuelles Kurzzeitgedächtnis, C (Buchstaben/Sekunde) = visuelle Verarbeitungsgeschwindigkeit, t_0 (Millisekunden) = visuelle Wahrnehmungsschwelle, α = top-down-kontrollierte visuelle Selektivität (Werte gegen 0 = gute Selektivität; Werte gegen 1 = beeinträchtigte Selektivität), w_{index} = räumliche Gewichtung der Aufmerksamkeit (Werte gegen 0 = Bevorzugung des rechten Halbfeldes, Werte gegen 1 = Bevorzugung des linken Halbfeldes, 0,5 = ausgeglichene Verteilung). * sign. bei $p \leq 0,05$, ** sign. bei $p \leq 0,01$.

Tabelle 13: Interparametrische Korrelationen in der Patientengruppe (n = 20)

	<i>K</i>	<i>C</i>	<i>t</i> ₀	α	<i>w</i> _{index}
<i>K</i>	–	<i>r</i> = 0,604**	<i>r</i> = –0,092	<i>r</i> = –0,193	<i>r</i> = –0,261
	–	<i>r</i> = 0,626**	<i>r</i> = –0,223	<i>r</i> = –0,053	<i>r</i> = –0,120
<i>C</i>	–	–	<i>r</i> = 0,221	<i>r</i> = –0,591**	<i>r</i> = –0,109
	–	–	<i>r</i> = 0,341	<i>r</i> = –0,315	<i>r</i> = –0,111
<i>t</i> ₀	–	–	–	<i>r</i> = –0,462*	<i>r</i> = –0,106
	–	–	–	<i>r</i> = –0,396	<i>r</i> = –0,117
α	–	–	–	–	<i>r</i> = 0,114
	–	–	–	–	<i>r</i> = 0,146
<i>w</i> _{index}	–	–	–	–	–

Die jeweils erste, graue Zeile entspricht Testzeitpunkt 1, die jeweils zweite, weiße Zeile Testzeitpunkt 2. *K* (Buchstaben) = visuelles Kurzzeitgedächtnis, *C* (Buchstaben/Sekunde) = visuelle Verarbeitungsgeschwindigkeit, *t*₀ (Millisekunden) = visuelle Wahrnehmungsschwelle, α = top-down-kontrollierte visuelle Selektivität (Werte gegen 0 = gute Selektivität; Werte gegen 1 = beeinträchtigte Selektivität), *w*_{index} = räumliche Gewichtung der Aufmerksamkeit (Werte gegen 0 = Bevorzugung des rechten Halbfeldes, Werte gegen 1 = Bevorzugung des linken Halbfeldes, 0,5 = ausgeglichene Verteilung). * sign. bei $p \leq 0,05$, ** sign. bei $p \leq 0,01$.

4. Diskussion

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, visuelle Aufmerksamkeitsparameter bei HCV-monoinfizierten und HCV/HIV-koinfizierten Patienten im Rahmen einer interferonfreien HCV-Therapie zu untersuchen. Anhand fünf spezifischer Parameter, die auf Basis der Theorie der Visuellen Aufmerksamkeit (TVA) geschätzt wurden, wurde die Aufmerksamkeitsleistung der Patienten und Kontrollprobanden quantifiziert. Dies ermöglichte die Untersuchung der Frage, ob HCV- und HCV/HIV-infizierte Patienten im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe eine beeinträchtigte visuelle Aufmerksamkeit haben und ob sich die Aufmerksamkeitsleistung nach einer HCV-Therapie verbessert. Die Ergebnisse werden in Zusammenschau mit Daten einer neuropsychologischen Standardtestung, die an der gleichen Patientengruppe im Rahmen einer anderen Promotionsarbeit durchgeführt wurde (111, 112), diskutiert. Des Weiteren beinhaltete die vorliegende Arbeit die Untersuchung von PROs für Depression, Fatigue und HRQOL und deren Veränderung nach DAA-basierter Therapie.

4.1. Zusammenfassung der Ergebnisse

Es wurden fünf Aufmerksamkeitsparameter erhoben: 1) K , die Speicherkapazität des visuellen Kurzzeitgedächtnisses, 2) C , die visuelle Verarbeitungsgeschwindigkeit, 3) t_0 , die visuelle Wahrnehmungsschwelle, 4) α , die top-down-kontrollierte visuelle Selektivität und 5) w_{index} , die räumliche Gewichtung der Aufmerksamkeit über die Gesichtshalbfelder.

Vor Therapiebeginn unterschied sich die Patientengruppe in keinem Parameter signifikant von der Kontrollgruppe. Die individuelle Evaluation der Patienten ergab jedoch einen Anteil von 40% der Patienten, die in mindestens einem TVA-Parameter beeinträchtigt waren. Dieser Anteil änderte sich beim zweiten Testzeitpunkt nicht wesentlich (45%). Es wurden keine signifikanten Verbesserungen sowie keine signifikanten Unterschiede der Leistungsänderung zwischen Patienten- und Kontrollgruppe beim zweiten Testzeitpunkt beobachtet.

Die Depressivität bewegte sich in der hier untersuchten Patientenstichprobe zu beiden Testzeitpunkten in einem sehr niedrigen Bereich. Die Fatigue-Symptomatik war vor Therapiebeginn deutlich ausgeprägt. Die mentale Gesundheit (psychische Summenskala des SF-12) der Patienten lag beim ersten Testzeitpunkt deutlich unter den Referenzwerten der deutschen Normstichprobe, dies traf nicht für die körperliche Gesundheit (körperliche Summenskala des SF-12) zu. Zum zweiten Testzeitpunkt hin erfuhren die Patienten eine signifikante Verbesserung ihrer mentalen Gesundheit. Die Verbesserung der Fatigue-Symptomatik wurde ebenfalls als klinisch

signifikant eingeordnet. Bezüglich der Depressivität und der körperlichen Gesundheit gab es keine signifikanten Veränderungen.

4.2. Interpretation der Ergebnisse der TVA-basierten Testung und Einordnung in die Literatur

4.2.1. Vergleich zwischen Patientengruppe und Kontrollgruppe zum Testzeitpunkt 1

Die erste Hypothese konnte nicht bestätigt werden. Die Parameter K und C waren in der Patientengruppe durchschnittlich sogar besser als in der Kontrollgruppe. Obwohl die beiden Kapazitätsparameter theoretisch unabhängig und funktionell voneinander trennbar sind, ist eine empirische Korrelation zwischen K und C bekannt (103), die auch in dieser Arbeit bestätigt wurde. Deshalb ist es nicht erstaunlich, dass das Abschneiden der Patientengruppe in beiden Parametern einem ähnlichen Muster folgt. Das vergleichsweise bessere Abschneiden der Patientengruppe könnte unter anderem dadurch zu erklären sein, dass einige Patienten eine besonders gute Leistung (sog. „high performer“) in diesen beiden Parametern aufwiesen, wohingegen die Kontrollgruppe durchschnittlich in beiden Parametern etwas unter den bereits publizierten Werten vergleichbarer Altersgruppen lag (107).

Obwohl hinsichtlich der visuellen Wahrnehmungsschwelle t_0 nur zwei Patienten beeinträchtigt waren, lag t_0 in der Patientengruppe im Mittel durchgehend höher als in der Kontrollgruppe, die minimale Expositionszeit bis zum richtigen Erkennen eines Buchstabens war also länger. Espeseth et al. fanden heraus, dass eine herabgesetzte Integrität der weißen Substanz (gemessen anhand der mittleren Diffusivität in der DTI-Bildgebung) bei älteren Patienten signifikant mit einem höheren t_0 -Wert korrelierte (107). Auch bei HCV- und HIV-Patienten wurde eine erhöhte mittlere Diffusivität in einigen Hirnregionen, z. B. im fronto-occipitalen Fasciculus gefunden (27, 125). Denkbar wäre, dass es auch bei diesen Patienten einen Zusammenhang zwischen beeinträchtigter Integrität der weißen Substanz und der Wahrnehmungsschwelle t_0 gibt.

Der α -Parameter, die sogenannte top-down-kontrollierte Selektivität, bildet die Fähigkeit ab, Distraktoren von der Verarbeitung auszuschalten bzw. Ziel- vor Ablenkungsbuchstaben zu priorisieren. Somit spiegelt er eine essenzielle Voraussetzung exekutiver Funktionen wider. Habekost et al. fanden eine Korrelation des α -Parameters zum „Executive Control Network“-Parameter des ANT (121), welcher auch in einer Studie mit HIV-Patienten beeinträchtigt war (94). Auch bei HCV-infizierten Patienten imponieren häufig Defizite in Tests für Exekutivfunktionen (29, 61). In der Tat war auch in der vorliegenden Arbeit α der am häufigsten beeinträchtigte

Parameter (25% der Patienten) und die Patientengruppe hatte im Mittel einen schlechteren α -Wert als die Kontrollgruppe, wenn auch nicht signifikant.

Bezüglich der räumlichen Gewichtung der visuellen Aufmerksamkeit konnte keine generelle Priorisierung eines Halbfeldes in der Patientengruppe festgestellt werden. Es wies jeweils fast die gleiche Anzahl an Patienten eine Bevorzugung des linken bzw. rechten Halbfeldes auf. Der w_{index} -Parameter wird als Marker für Asymmetrien des Gehirns, verursacht z. B. durch einen Schlaganfall oder asymmetrisch verlaufende neurodegenerative Prozesse, angesehen (105). Die ZNS-Veränderungen bei HCV-Patienten sind zwar z. T. als einseitig beschrieben (97, 126). Eine mögliche Asymmetrie dieser Veränderungen war jedoch bisher in keiner bildgebenden Studie bei HCV-Patienten eine gezielte Fragestellung. Der w_{index} -Parameter ist theoretisch z. B. mit dem Subtest „Visual Scanning“ der TAP oder dem Orienting Network des ANT einzuordnen (121, 127). Der „Visual Scanning“ Untertest kam nach aktueller Recherche bisher in keiner der Studien mit HCV-Patienten, die die TAP verwendeten, zum Einsatz. Der ANT wurde in einer Studie bei HIV-Patienten angewendet, wobei sich keine Beeinträchtigung des Orienting Network fand (94). Hinweise auf eine systematische Beeinträchtigung der räumlichen visuellen Aufmerksamkeit ergaben sich auch in der hier vorliegenden Arbeit nicht.

In vielen TVA-basierten Studien mit Patienten, die Läsionen z. B. im parietalen Kortex, im frontalen Kortex oder in den Basalganglien hatten, waren K und C reduziert (Übersichtsarbeit siehe (128)). Darauf begründet sich die Annahme, dass eine erhaltene visuelle Aufmerksamkeitskapazität von der Intaktheit fronto-parietaler Netzwerke und der Basalganglien abhängt (128). In Anbetracht der Tatsache, dass bei HCV-Patienten metabolische Veränderungen in frontaler und parietaler weißer Substanz, Veränderungen der Mikrozirkulation in frontalen und temporoparietalen Kortexarealen sowie in den Basalganglien und mikrostrukturelle Veränderungen z. B. des Striatums bekannt sind (27, 34), ist das gute Abschneiden der Patienten in den beiden Kapazitätsparametern überraschend. Es muss jedoch berücksichtigt werden, dass die in den bisherigen TVA-Studien untersuchten Patienten fokale Läsionen durch einen Schlaganfall erlitten hatten oder an einer neurodegenerativen Erkrankung (z. B. Huntington-Erkrankung, Alzheimer-Demenz bzw. deren Vorstufe) litten. Die ZNS-Veränderungen bei HCV-Patienten ohne Leberzirrhose hingegen sind nicht durch den Ausfall bestimmter Hirnareale oder den markanten Abbau von Hirnsubstanz charakterisiert, sondern vor allem funktioneller Natur – die in den Studien untersuchten Patienten hatten ein morphologisch unauffälliges Magnetresonanztomogramm (29, 34). Manche Autoren postulieren sogar, dass die beobachteten ZNS-Veränderungen, wie z. B. erhöhte Marker der Mikroglia-Aktivierung, bei HCV-Patienten

einen protektiven Effekt auf kognitive Funktionen haben (35). In einer kürzlich erschienenen Arbeit wurde z. B. eine erhöhte Konnektivität im Parietallappen festgestellt, die mit einem besseren Abschneiden in Aufmerksamkeits- und Gedächtnistests korrelierte (97). Die Autoren interpretierten dies als Kompensationsmechanismus für ZNS-schädigende Effekte einer chronischen Inflammation. Ähnliche Ergebnisse zeigten sich in Studien, in denen HIV-Patienten zwar eine normale Leistung in einer visuellen Aufmerksamkeitsaufgabe erbrachten, aber gleichzeitig eine herabgesetzte neuronale Effektivität in den der Aufgabe zugeordneten neuronalen Netzwerken sowie eine als kompensatorisch interpretierte erhöhte Aktivität in angrenzenden Hirnarealen aufwiesen (96). Insgesamt sind die Zusammenhänge kognitiver Beeinträchtigungen mit funktionellen ZNS-Veränderungen bei HCV-Patienten noch nicht ausreichend erforscht. Es wäre theoretisch denkbar, dass auch in der hier untersuchten Patientengruppe ZNS-Veränderungen vorhanden waren, die jedoch keine substanziellen Auswirkungen auf visuelle Aufmerksamkeitsparameter hatten.

In der Literatur existieren Arbeiten, die ebenfalls keine signifikanten kognitiven Defizite bei HCV-Patienten feststellen konnten (31, 88, 129). Manche Autoren stellen die klinische Relevanz metabolischer ZNS-Veränderungen bzw. deren Zusammenhang mit kognitiven Defiziten gar infrage (88). Zentral war in diesen Studien die Minimierung möglicher konfundierender Faktoren, die die kognitive Leistung beeinflussen können. Im Gegensatz zu Studien, die Patienten mit Leberzirrhose oder Drogenabusus einschlossen (z. B. (25, 64)), wurde auch die in der vorliegenden Arbeit untersuchte Patientengruppe anhand strenger Ausschlusskriterien rekrutiert. Eine weitere Stärke des Studiendesigns war die Testung einer nach Alter, Geschlecht, Bildung und IQ parallelisierten gesunden HCV-negativen Kontrollgruppe. Somit war, unter weitestgehender Berücksichtigung von Störfaktoren, der Einfluss der HCV-Infektion auf visuelle Aufmerksamkeitsparameter in der hier untersuchten Stichprobe insgesamt gering.

Die Ergebnisse der konventionellen neuropsychologischen Testung, die in der annähernd gleichen Patientengruppe (es befanden sich zwei Patienten mehr in der konventionell getesteten Gruppe, siehe Abschnitt 3.1.) im Rahmen einer anderen Dissertation durchgeführt wurde, zeigten beim ersten Testzeitpunkt ein signifikant schlechteres Abschneiden der Patientengruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe in den Domänen visuelles Gedächtnis/Lernen, Aufmerksamkeit/Arbeitsgedächtnis, exekutive Funktionen, Verarbeitungsgeschwindigkeit und motorische Fähigkeiten (111, 112). Es handelte sich hierbei jedoch um eine andere Kontrollgruppe als die, welche für die vorliegende Arbeit für die TVA-Testung rekrutiert wurde. Da es sich bei konventionellen neuropsychologischen Tests um sogenannte „Paper and Pencil“-Tests handelt, sind intakte psychomotorische Fähigkeiten zu deren Bearbeitung nötig. Viele konventionelle Tests

werden reaktionszeitbasiert bewertet, deshalb können beeinträchtigte motorische Funktionen einen Störfaktor darstellen. Dies stellt einen entscheidenden Unterschied zur Erhebung TVA-basierter Daten dar. Hier zählt nicht die Schnelligkeit der Antworten, sondern deren Genauigkeit. Daraus resultieren Vorteile bei der Untersuchung von Krankheiten, die mit motorischen Defiziten einhergehen können (106). TVA-basierte Daten repräsentieren somit „reine“ visuelle Aufmerksamkeitsfunktionen, unbeeinflusst von motorisch geprägten Reaktionszeiten. Da bei HCV- und HIV-Patienten auch psychomotorische Defizite vorliegen können (60) und auch in der hier untersuchten Patientengruppe Defizite im motorischen Bereich vorhanden waren (111), wurde die Leistung in konventionellen Tests dadurch möglicherweise beeinflusst. Die für die neuropsychologische Standardtestung herangezogene Kontrollgruppe lag in allen Tests deutlich über dem mittleren Skalenwert von $T = 50$ und war somit überdurchschnittlich gut. Die Patientengruppe war zwar in fast allen Tests signifikant schlechter als die Kontrollgruppe, hatte aber in den meisten Tests einen durchschnittlichen Wert von $T \geq 50$ oder nur knapp darunter (112). Die für die TVA-basierte Testung eingesetzte Kontrollgruppe hingegen war in allen Parametern vergleichbar mit bereits publizierten Werten gesunder Probanden vergleichbarer Altersgruppe (107), in zwei Parametern lag sie sogar etwas unter den bisher veröffentlichten Werten. Diese Beobachtungen trugen möglicherweise verstärkend dazu bei, dass die Patientengruppe in der neuropsychologischen Standardtestung in fünf Domänen signifikant schlechter war als die zugehörige Kontrollgruppe, das schlechtere Abschneiden in zwei TVA-Parametern verglichen mit der TVA-Kontrollgruppe jedoch keine Signifikanz erreichte.

4.2.2. Vergleich der Leistungsänderung zwischen Patientengruppe und Kontrollgruppe von Testzeitpunkt 1 zu Testzeitpunkt 2

Es wurden insgesamt keine signifikanten Verbesserungen der TVA-Parameter beim zweiten Testzeitpunkt beobachtet und der Anteil an in mindestens einem Parameter beeinträchtigten Patienten blieb stabil. Ein signifikanter Zeiteffekt der visuellen Verarbeitungsgeschwindigkeit C verlor nach Bonferroni-Korrektur seine Signifikanz, die mittlere Effektstärke dieser Verbesserung ist als genereller Übungseffekt einzuordnen. Die Leistungsverbesserungen der Patientengruppe unterschieden sich nicht signifikant von jenen der Kontrollgruppe, bewegten sich also wahrscheinlich im Rahmen normaler Übungseffekte, die in beiden Gruppen auftraten. Die zweite Hypothese konnte somit nicht bestätigt werden.

Konsistent mit den Ergebnissen der TVA-basierten Testung wurden in der neuropsychologischen Standardtestung keine signifikanten Verbesserungen im Bereich Aufmerksamkeit beobachtet, die

Patienten verbesserten sich jedoch beim zweiten Testzeitpunkt signifikant in den Domänen visuelles Gedächtnis/Lernen, exekutive Funktionen, verbale Flüssigkeit, Verarbeitungsgeschwindigkeit und motorische Fähigkeiten (111). Die Kontrollgruppe für die neuropsychologische Standardtestung wurde jedoch keiner zweiten Folgetestung unterzogen; es wurden lediglich Baseline-Werte erfasst. Somit wurde diesbezüglich nicht für mögliche Übungseffekte, die bei wiederholtem Testen auftreten können, kontrolliert (111, 112).

Die Heterogenität der bisherigen Studien zu kognitiven Defiziten nach IFN-basierter HCV-Eradikation macht den direkten Vergleich der vorliegenden Arbeit mit der Literatur schwierig. Unterschiedliche Studiendesigns, z. T. fehlende Kontrollgruppen, unterschiedliche Charakteristika eingeschlossener Kontrollgruppen, der Anteil HCV/HIV-Koinfizierter, Ausmaß und Art der Methoden zur Erfassung kognitiver Defizite und deren Definition, unterschiedliche Follow-up-Zeitpunkte sowie der Umgang mit Übungseffekten variierten von Studie zu Studie erheblich (84–88). Die Ergebnisse der hier vorliegenden Promotionsarbeit sind konsistent mit den IFN-basierten Studien, die weder signifikante Verbesserungen noch Verschlechterungen kognitiver Defizite nach HCV-Eradikation im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe gezeigt haben (87, 88). Insbesondere eine Studie, die ein ähnliches Studiendesign mit strengen Ausschlusskriterien für die Patienten sowie zweimaliger Testung einer gesunden Kontrollgruppe aufwies, fand weder zu Beginn relevante Unterschiede zwischen Patienten- und Kontrollgruppe noch zeigten sich signifikante Verbesserungen der Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe (88). Dementgegen steht eine Arbeit von Kraus et al., in der bei einer Gruppe HCV-Patienten mit SVR signifikante Verbesserungen beobachtet wurden, die in der NR-Gruppe nicht zu sehen waren (85). Dort wurde allerdings keine Kontrollgruppe zum Vergleich eingeschlossen. Byrnes et al. fanden in einer SVR-Gruppe signifikante kognitive Verbesserungen nach IFN-Therapie, die nicht in der NR-Gruppe auftraten (84). Verbesserungen wurden jedoch auch in der zweimalig getesteten HCV-positiven Kontrollgruppe ohne Therapie beobachtet, was die Relevanz der Berücksichtigung von Übungseffekten bei dieser Art von Studien unterstreicht.

Da die in der vorliegenden Arbeit untersuchte Patientenstichprobe zu 95% eine SVR12 hatte, war es nicht möglich, die Patienten in eine SVR- und eine NR-Gruppe aufzuteilen und den direkten Zusammenhang der HCV-Clearance zu Verbesserungen der Aufmerksamkeitsleistung oder der PROs zu untersuchen. Dass sich die visuellen Aufmerksamkeitsparameter in einer Patientengruppe, die fast nur aus Respondern bestand, nicht signifikant verbesserten, muss, wie bereits erwähnt, auch in Zusammenschau mit dem diesbezüglich hohen Ausgangsniveau der Patientengruppe bewertet werden. Signifikante Verbesserungen im Vergleich zur Kontrollgruppe

wären vielleicht gar nicht zu erwarten gewesen. Eine Patientengruppe mit ausgeprägteren vorbestehenden Defiziten hätte möglicherweise stärker von einer DAA-Therapie profitiert. Hinweise auf die Verursachung oder Verschlechterung kognitiver Defizite, wie für die IFN-basierte Therapie von z. B. Cattie et al. beschrieben (86), konnten in der vorliegenden Studie wie erwartet nicht gefunden werden.

In einer 2017 publizierten Studie wurden kognitive Funktionen bei Patienten mit SVR nach IFN-basierter HCV-Eradikation im Zusammenhang mit DTI-Daten evaluiert (130). Auch hier wurden in der Gesamtgruppe keine signifikanten Verbesserungen nach Therapie im Vergleich mit einer zweimalig getesteten Kontrollgruppe gefunden. In einer Subgruppe jedoch, die sich durch eine verbesserte Integrität der weißen Substanz nach Therapie auszeichnete, waren auch signifikante kognitive Verbesserungen evident. Dies liefert Hinweise darauf, dass sich eine HCV-Eradikation bei Patienten in unterschiedlicher Weise auf ZNS-Veränderungen und kognitive Funktionen auswirken kann. Möglicherweise bestanden auch in der hier untersuchten Patientengruppe signifikante Verbesserungen in einer Subgruppe. Diese Fragestellung könnte mittels gleichzeitiger Durchführung bildgebender Methoden in zukünftigen Studien überprüft werden.

Eine weitere mögliche Erklärung für die fehlenden Verbesserungen im Bereich Aufmerksamkeit bzw. den gleichbleibenden Anteil an in TVA-Parametern beeinträchtigten Patienten könnte sein, dass das Testintervall zu kurz gewählt war. Eine Studie zeigte zwar, dass sich metabolische Veränderungen bei HCV-Patienten 12 Wochen nach Therapieende zurückbildeten (84), Pattullo et al. jedoch fanden unveränderte metabolische Auffälligkeiten noch 6 Monate nach Therapieende (88). So könnte auch die Rückbildung kognitiver Defizite nach einer HCV-Eradikation im Bereich Aufmerksamkeit langsamer stattfinden.

Ein nicht zu vernachlässigender Aspekt ist jedoch auch die Möglichkeit einer Viruspersistenz des HCV im Gehirn. Einige Studien liefern Hinweise darauf, dass das HCV in der Lage sein könnte, sich im ZNS abzuschotten und dort trotz Elimination aus dem Blut zu persistieren (50, 51). Dies könnte dazu führen, dass bestehende Defizite sich nicht durch eine serologische HCV-Eradikation verbessern. Mit den hier gefundenen Ergebnissen ließe sich die Hypothese aufstellen, dass davon insbesondere das Aufmerksamkeitsnetzwerk betroffen sein könnte. In einer anderen Studie fand man ebenfalls, dass sich Patienten nach HCV-Eradikation hinsichtlich Aufmerksamkeits- und Gedächtnisdefiziten nicht von HCV-PCR-positiven Patienten unterschieden (99).

Die Möglichkeit, dass diese Beobachtungen in der vorliegenden Studie vornehmlich durch HIV bzw. HAND verursacht werden, scheint unwahrscheinlich, da auch HCV-monoinfizierte Patienten in der Einzelbewertung von persistierenden Beeinträchtigungen in TVA-Parametern betroffen waren. Studien, die zeigten, dass die translationale Effizienz bzw. die Menge an gefundener HCV-

RNA im Gehirn sehr viel niedriger als in der Leber ist, schlussfolgerten, dass die HCV-Replikation im ZNS so gering sein könnte, dass dadurch eine Persistenz ermöglicht wird (131). Radkowski et al. fanden bei Patienten mit SVR nach IFN-Therapie sogar 5 Jahre später noch HCV-RNA in PBMC (132), was das Konzept einer Viruspersistenz in bestimmten Kompartimenten unterstützt und eine mögliche Erklärung für bleibende kognitive Defizite bieten könnte.

4.2.3. Vergleich der Patientensubgruppen (HCV-monoinfizierte und HCV/HIV-koinfizierte Patienten)

Zu Beginn zeigten sich hinsichtlich der TVA-Parameter und der PROs keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Patientensubgruppen. Ebenfalls kein Gruppenunterschied zwischen mono- und koinfizierten Patienten wurde in Bezug auf die Leistungsänderung in den TVA-Parametern und die Änderungen der PROs nach DAA-Therapie beobachtet.

Wie in Abschnitt 1.1.2. beschrieben, sind koinfizierte Patienten möglicherweise häufiger und stärker von kognitiven Beeinträchtigungen betroffen als Patienten mit einer HIV- oder HCV-Monoinfektion, was zur Hypothese führte, dass sich die Effekte beider Viren auf kognitive Funktionen additiv verhalten (z. B. 56, 58). Dies konnte hier nicht bestätigt werden.

Die meisten Arbeiten, die kognitive Defizite bei HCV/HIV-koinfizierten Patienten mit jenen bei HIV-monoinfizierten Patienten verglichen, fanden ein schlechteres Abschneiden der koinfizierten im Vergleich zu den HIV-monoinfizierten Patienten (55, 58). In der größten bisher untersuchten Kohorte wurden diese Unterschiede jedoch nicht bestätigt (63). Einige Studien verglichen koinfizierte Patienten sowohl mit HIV- als auch mit HCV-monoinfizierten Patienten und fanden ebenfalls stärker ausgeprägte Defizite bei den koinfizierten Patienten, verglichen mit einer „einfachen“ Infektion (56, 57, 61). Die aktuelle Forschungslage zu diesem Thema ist jedoch von sehr heterogenen Studiencharakteristika geprägt. So wurden je nach Studie Patienten mit einer fortgeschrittenen HIV-Erkrankung (55), aber auch HIV-Patienten unter stabiler cART eingeschlossen (61), in manchen Studien praktizierte ein Teil der Patienten IVDU (57), was in anderen wiederum ein Ausschlusskriterium war (56). Nur wenige Studien schlossen Patienten mit fortgeschrittener Lebererkrankung aus, und die Erfassung kognitiver Defizite variierte in der Anzahl und der Art der verwendeten Testverfahren. Die hier gefundenen Ergebnisse stimmen mit denen zweier Arbeiten überein, die ein ähnliches Studiendesign hatten, also HCV-monoinfizierte mit HCV/HIV-koinfizierten Patienten verglichen, und ebenfalls keine Unterschiede in einer

neuropsychologischen Testung beobachteten (64, 65). Die Studienpopulationen in diesen Studien unterschieden sich jedoch von der hier untersuchten durch mehrere Faktoren: 20–30% der Patienten hatten eine Leberzirrhose, in einer Studie hatten zwei Drittel der Patienten GT2/3 (65) und nur 40–50% der koinfizierten Patienten waren unter cART. In einer Studie von Sun et al. wurden ähnlich strenge Ausschlusskriterien wie in dieser Promotionsarbeit zugrunde gelegt und es wurden milde, aber signifikant schlechtere kognitive Leistungen in der koinfizierten Gruppe, verglichen mit „einfach“ Infizierten und einer gesunden Kontrollgruppe gefunden (61). Da die Studienlage somit sehr inkonsistent ist, sind die hier gefundenen Ergebnisse weder als übereinstimmend mit noch als abweichend von der Literatur zu betrachten.

Die Untersuchung kognitiver Defizite im Rahmen einer HCV-Therapie wurde bisher hauptsächlich bei HCV-monoinfizierten Patienten durchgeführt. Fast alle Studien schlossen HIV-positive Patienten aus, es war lediglich eine Studie identifizierbar, die auch HIV-positive Patienten einschloss (86) und nur Thein et al. untersuchten gezielt mögliche Unterschiede zwischen HCV-monoinfizierten und HCV/HIV-koinfizierten Patienten im Rahmen einer IFN-basierter Therapie (91). Die Autoren dieser Studie stellten fest, dass eine SVR mit kognitiven Verbesserungen assoziiert war, dass es jedoch keine relevanten Unterschiede zwischen den beiden HCV-Gruppen hinsichtlich kognitiver Defizite und deren Veränderung gab. Diese Ergebnisse konnten in der vorliegenden Arbeit nur zum Teil bestätigt werden: Mittels TVA-basierter Testung konnten ebenfalls keine Unterschiede zwischen HCV-monoinfizierten und HCV/HIV-koinfizierten Patienten hinsichtlich der Leistungsänderung nach DAA-basierter Therapie festgestellt werden. Es wurden jedoch insgesamt keine signifikanten Verbesserungen der TVA-Parameter nach DAA-Therapie beobachtet.

In der Studie von Thein et al. waren auch bezüglich HRQOL und deren Veränderung keine relevanten Gruppenunterschiede beobachtet worden (91), was mit den hier gefundenen Ergebnissen übereinstimmt. DAA-basierte Studien zur Untersuchung von Fatigue und HRQOL wurden bisher nur mit HCV-monoinfizierten Patienten durchgeführt. Diese Promotionsarbeit ermöglicht den ersten Vergleich einer sogenannten „Real world“-Kohorte von HCV-monoinfizierten und HCV/HIV-koinfizierten Patienten hinsichtlich PROs im Rahmen einer IFN-freien Therapie, wobei sich keine signifikanten Unterschiede der PRO-Veränderungen nach der Behandlung zeigten.

4.3. Patient Reported Outcomes

Sowohl in der Literatur als auch im klinischen Alltag ist bekannt, dass HCV-Patienten unter Fatigue leiden und häufig eine Beeinträchtigung ihrer Lebensqualität erfahren (72, 73). Auch in der hier untersuchten Patientengruppe war die Fatigue-Symptomatik deutlich ausgeprägt und lag beim ersten Testzeitpunkt über dem Schwellenwert für klinisch relevante Fatigue von vier Punkten in der FSS (114). 68% der Patienten hatten zu Beginn einen durchschnittlichen FSS-Wert ≥ 4 . Dieser Anteil ist etwas höher als andere Angaben in der Literatur, die von 52% bis 60% (69, 72) reichen. In diesen Studien wurde jedoch entweder ein anderes Instrument zur Fatigue-Erfassung verwendet, oder der Schwellenwert für klinisch relevante Fatigue wurde etwas höher gesetzt. Die Werte für die psychische Skala der HRQOL in der vorliegenden Arbeit lagen mehr als eine SD unter den publizierten Normalwerten gesunder Probanden, die Summenskala der körperlichen Gesundheit war jedoch mit den Werten der deutschen Normstichprobe vergleichbar. Die Beobachtung, dass sich eine HCV-Infektion stärker auf die mentale subjektive Gesundheit als auf die körperliche subjektive Gesundheit auswirkt, ist bereits beschrieben (73). Die durchschnittlichen BDI-FS-Punktwerte lagen in der Patientengruppe sowohl zu Baseline als auch beim zweiten Testzeitpunkt in einem sehr niedrigen Bereich. Der Großteil der Patienten hatte einen BDI-Wert, der sich im Rahmen einer „minimalen“ Depressionssymptomatik bewegte, und kein Patient hatte eine Major Depression. In einer anderen Studie wiesen 33% der Patienten eine Major Depression auf, hier waren jedoch IVDU bzw. Methadonsubstitution, Alkoholabusus und psychiatrische Vorerkrankungen keine Ausschlusskriterien (72). In anderen Arbeiten, die Patienten mit schweren psychiatrischen Erkrankungen und aktuellem Substanzmissbrauch ausschlossen, war das durchschnittliche Baseline-Depressionslevel, gemessen mit dem BDI-II, ebenfalls in die Kategorie „minimale Depression“ einzuordnen (31, 61). Hinsichtlich PROs war die hier untersuchte Stichprobe also mit anderen, bereits publizierten Stichproben vergleichbar. Die Erforschung der PROs im Rahmen einer DAA-Therapie steckt noch in den Anfängen. In einer kürzlich erschienenen Arbeit der Cochrane Collaboration wurde kritisiert, dass neben der Erforschung von Wirkung und Sicherheit der DAA subjektive Faktoren wie Lebensqualität in bisherigen DAA-Studien als Endpunkte kaum enthalten sind (83). Erste Studien haben gezeigt, dass eine DAA-Therapie zur Verbesserung der Fatigue und der Lebensqualität während und nach Ende der Therapie führt (90, 133). Diese Ergebnisse konnten hier bestätigt werden: Die mentale subjektive Gesundheit und die Fatigue-Symptomatik verbesserten sich signifikant. Ebenso ging der Anteil an Patienten mit subjektiv empfundenen kognitiven Einschränkungen nach DAA-Therapie deutlich zurück. Auf die Depressionslevel hatte die DAA-Therapie in der hier

untersuchten Patientenstichprobe keinen Einfluss, sie änderten sich nur marginal und nicht-signifikant.

4.4. Limitationen der Arbeit

Einige Punkte müssen bei der Interpretation der Ergebnisse kritisch beleuchtet werden.

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine Beobachtungsstudie. Da alle Patienten eine DAA-basierte Therapie erhielten, wurde keine Randomisierung durchgeführt. Die Aussagekraft dieser Arbeit ist somit geringer als die randomisiert-kontrollierter klinischer Studien. Des Weiteren ist die kleine Stichprobengröße zu nennen. Diese kam durch verschiedene Faktoren zustande. Eine der wichtigen Stärken dieser Arbeit, nämlich eine Patientengruppe mit minimalen Komorbiditäten zu rekrutieren, war gleichzeitig ein limitierender Faktor bei der Patientenauswahl. Durch die strikten Ausschlusskriterien, v. a. im Hinblick auf Leberbeteiligung, Vorerkrankungen und Drogengebrauch, waren viele der in den Schwerpunktpraxen behandelten Patienten von vornherein nicht für die Studie geeignet. Bei einigen geeigneten Patienten war eine Sprachbarriere ein Ausschlusskriterium. Nicht alle Patienten, die theoretisch für einen Einschluss geeignet gewesen wären, erklärten sich zu einer Teilnahme bereit, da diese einen erheblichen organisatorischen und zeitlichen Aufwand beinhaltete. So konnte im Rekrutierungszeitraum nur eine begrenzte Anzahl von Patienten gewonnen werden. Eine kleine Patientenstichprobe ist in diesem Forschungsfeld zwar nicht unüblich, eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für Fehler 2. Art muss bei der Interpretation der Ergebnisse jedoch erwähnt werden. Des Weiteren muss bei der Interpretation der Varianzanalysen hinsichtlich der Parameter, die eine Verletzung der Testvoraussetzungen aufwiesen, ein erhöhtes Risiko für Fehler 1. Art berücksichtigt werden (123). Da die Ergebnisse jedoch die Nullhypothese bestätigten, ist dies in diesem Fall nicht relevant.

Die Anwendung strenger Ausschlusskriterien führte außerdem dazu, dass die untersuchte Patientengruppe nicht repräsentativ für die Grundgesamtheit HCV-infizierter Patienten war, sondern vergleichsweise relativ „gesund“. Psychische Erkrankungen oder Substanzabhängigkeit sind bei HCV-Patienten jedoch häufig (72) und möglicherweise wären repräsentativere Patienten hinsichtlich der Aufmerksamkeitsleistung in größerem Ausmaß beeinträchtigt gewesen und hätten dementsprechend stärker von einer DAA-Therapie profitiert. Auch die Transmission der HCV-Infektion entsprach in der hier untersuchten Patientengruppe nicht dem häufigsten Weg (IVDU), sondern war bei der Mehrheit der Patienten über sexuellen Kontakt erfolgt. Die Generalisierbarkeit der hier gefundenen Ergebnisse ist somit eingeschränkt.

Nichtsdestotrotz hatte sich ein Teil der Patienten über früheren entweder gelegentlichen oder chronischen intravenösen Drogengebrauch mit HCV infiziert. Bei diesen Patienten hatte der Drogenkonsum jedoch in der Jugend stattgefunden und lag meist über 20 Jahre zurück. Der jüngste Patient hatte zuletzt vor sieben Jahren Drogen konsumiert. Aber auch einige Patienten, bei denen die HCV-Infektion über MSM übertragen wurde, gaben intravenösen Drogenkonsum in der Vergangenheit an. Da intravenöser Drogengebrauch der Hauptübertragungsweg der HCV-Infektion ist, ist es kaum möglich, ausschließlich Patienten zu rekrutieren, die niemals in ihrem Leben intravenös Drogen appliziert haben (ausgenommen spezielle Stichproben, wie z. B. die Kohorte weiblicher Patientinnen, die 1978/79 HCV-kontaminiertes Anti-D-Immunglobulin erhalten hatte (10)). Eine zusätzliche Analyse zeigte, dass es keine signifikanten Korrelationen zwischen IVDU in der Vergangenheit und den TVA-Parametern in der hier untersuchten Patientengruppe gab, dass die Aufmerksamkeitsleistung von früherem Drogenkonsum somit unbeeinflusst war (alle $p > 0,05$). Diese Beobachtung ist konsistent mit Studien, in denen früherer IVDU ebenfalls keinen Einfluss auf die gemessenen kognitiven oder neurophysiologischen Parameter hatte (16, 24).

Die Unterteilung der Patientengruppe in Patienten mit SVR und NR war in der hier untersuchten, kleinen Patientenstichprobe nicht möglich, da bei den DAA-basierten Therapien mit SVR-Raten von über 90% zu rechnen ist. Um einen Effekt direkt auf die HCV-Clearance zurückführen zu können, muss ein Vergleich mit Patienten, bei denen die Therapie nicht die gewünschte Wirkung erzielt, stattfinden. Dies wird in Zukunft große Studienpopulationen erfordern, um statistisch belastbare Ergebnisse in dieser Hinsicht zu erhalten. In der vorliegenden Arbeit hatte lediglich ein Patient einen „Relapse“. Trotzdem wies er beim ersten Testzeitpunkt ein Defizit im α -Parameter auf, das beim zweiten Testzeitpunkt nicht mehr vorhanden war. Dieser einzelne Fall ist für eine reliable Gesamtinterpretation jedoch nicht verwertbar. Um ausreichend große Vergleichsgruppen zu erlangen, wäre eine sehr große Studienpopulation nötig gewesen.

Ein weiterer bereits erwähnter Punkt ist die Dauer des Follow-up-Zeitraums in dieser Arbeit, die möglicherweise zu gering war. Zwar ist die SVR12 ein häufig verwendeter Zeitpunkt bei der Erforschung kognitiver und neuropsychiatrischer Defizite im Rahmen von HCV-Therapien (84, 90), es kann mit diesem Follow-up-Intervall jedoch keine Aussage über die längerfristige Entwicklung kognitiver Defizite und PROs nach einer DAA-Therapie getroffen werden. Um Erkenntnisse darüber zu gewinnen, ob die Rückbildung kognitiver Defizite nach DAA-basierter HCV-Eradikation einen noch längeren Zeitraum erfordert oder ob Beeinträchtigungen

längerfristig bestehen bleiben, sollten in zukünftige Studien zur Untersuchung kognitiver und neuropsychiatrischer Beeinträchtigung zusätzlich zur SVR 12 noch längere Follow-up-Zeitpunkte integriert werden.

Um eindeutige Rückschlüsse bestehender kognitiver Defizite auf ZNS-Veränderungen oder gar auf eine direkte ZNS-Beteiligung des HCV zu ziehen, wäre es nötig gewesen, zusätzlich eine Liquorpunktion und ein funktionelles bildgebendes Verfahren zu beiden Testzeitpunkten bei den Patienten durchzuführen. Wie bereits beschrieben, gibt es Hinweise für eine Persistenz von HCV-Virusvarianten in PBMC bzw. für eine Reservoirbildung im Gehirn (131). Eine solche Persistenz wird durch die SVR, die lediglich die Viruselimination aus dem Blut anzeigt, nicht erfasst. Ob ausbleibende Verbesserungen der Aufmerksamkeitsleistung durch eine HCV-Latenz im Gehirn verursacht wurden, kann in dieser Studie somit nicht beantwortet werden, da die genannten Untersuchungen im Rahmen der Arbeit nicht möglich waren.

Messinstrument

Insgesamt bewegten sich die hier gemessenen durchschnittlichen Werte der TVA-Parameter beider Stichproben im Rahmen der bei gesunden Probanden vergleichbarer Altersgruppe erhobenen Werte in anderen Studien, in denen das CombiTVA-Paradigma zur Anwendung kam (103, 107, 134). Die Anpassungsgüte des TVA-Modells war vergleichbar mit publizierten Werten (121) und betrug in Patienten- und Kontrollgruppe $> 90\%$.

Die Objektivität der TVA-basierten Messung war durch das experimentelle Design und die standardisierte Durchführung grundsätzlich gegeben. Trotzdem kann nicht ausgeschlossen werden, dass tageszeitliche Schwankungen die Konzentrationsfähigkeit der Teilnehmer während der Testung beeinflussten, da es organisatorisch nicht möglich war, jeden Teilnehmer zur gleichen Tageszeit zu testen. Wann immer möglich, wurde individuell jedoch die Folgetestung zur gleichen Tageszeit wie die erste Testung durchgeführt (bei ca. 60% der Teilnehmer).

Die interne Reliabilität aller TVA-Parameter wird insgesamt als hoch eingestuft und hat sich im Vergleich mit einem anderen vergleichbaren experimentellen Verfahren überlegen gezeigt. Auch die Test-Retest-Reliabilität wurde von Habekost et al. für Forschungszwecke als geeignet eingestuft (121).

Trotz theoretischer und mathematischer Unabhängigkeit der einzelnen TVA-Parameter wurden in dieser Studie interparametrische Zusammenhänge mit mittlerer bis großer Effektstärke zwischen einzelnen Parametern gefunden. Die stärkste Korrelation bestand für die Parameter *C* und *K*. Dieser empirische Zusammenhang ist in der Literatur bekannt und ausführlich beschrieben (105, 121, 127). In der vorliegenden Arbeit wurden zusätzlich vereinzelte weitere moderate

interparametrische Zusammenhänge gefunden. Da diese jedoch nicht in der Literatur beschrieben sind, handelt es sich vermutlich um spezifische Effekte der untersuchten Stichproben. Die theoretische Unabhängigkeit der einzelnen Parameter war somit in dieser Studie empirisch nicht vollständig gegeben.

Es muss festgestellt werden, dass mit der TVA-basierten Testung für sich genommen trotz des Nachweises individueller Defizite auf Einzelfallebene keine systematisch abbildbaren, signifikanten Gruppenunterschiede zwischen Patienten und Kontrollprobanden gezeigt werden konnten. Möglicherweise sind visuelle Aufmerksamkeitsdefizite, reaktionszeitenunabhängig gemessen, trotz Beeinträchtigungen in konventionellen neuropsychologischen Tests, insgesamt sehr gering ausgeprägt. Die TVA-basierte Testung konnte sich in diesem Fall nicht wie erwartet als sensitiveres Testinstrument erweisen. Der α -Parameter jedoch, zu dem in der bisherigen Literatur nur geringer klinischer Bezug besteht, könnte sich bei einer repräsentativeren und größeren Patientengruppe als sensitiver Marker für visuelle Aufmerksamkeitsdefizite erweisen, da er den bei HCV- und HIV-Patienten oft beeinträchtigten Bereich Exekutivfunktionen abbildet und auch in der hier untersuchten Patientengruppe der am häufigsten beeinträchtigte Parameter war. Interessant wäre auch die Frage, ob sich andere Dimensionen der Aufmerksamkeit (vgl. (135)) nach DAA-Therapie stärker modulierbar zeigen. Die TVA-basierte Testung ist taxonomisch eher der Aufmerksamkeitsdimension „Selektivität“ zuzuordnen. Ein Vergleich mit Funktionen, die der „Intensitätsdimension“ der Aufmerksamkeit zugeordnet werden, wie z. B. der Vigilanz, könnte für zukünftige Studien von Interesse sein.

4.5. Fazit und Ausblick

In dieser Arbeit wurde erstmals eine Gruppe HCV-monoinfizierter und HCV/HIV-koinfizierter Patienten mittels TVA-basierter Testung im Rahmen einer interferonfreien HCV-Therapie untersucht. Die eingangs formulierte Hypothese, dass sich die Patienten nach einer interferonfreien Therapie im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant verbessern sollten, konnte in dieser Arbeit nicht bestätigt werden. Es waren sowohl zum ersten Testzeitpunkt als auch hinsichtlich der Leistungsänderung nach DAA-Therapie keine signifikanten Unterschiede in den einzelnen TVA-Parametern zwischen Patienten- und Kontrollgruppe zu beobachten, ebenso zeigten sich in einer neuropsychologischen Standardtestung, die im Rahmen einer anderen Dissertation durchgeführt wurde, keine signifikanten Verbesserungen im Bereich Aufmerksamkeit (111, 112). Möglicherweise hätte eine größere und hinsichtlich psychiatrischer Komorbiditäten repräsentativere Patientenkohorte deutlichere Defizite der visuellen Aufmerksamkeit aufgewiesen

und diesbezüglich stärker von einer DAA-basierten Therapie profitiert. Hinweise auf eine Verschlechterung kognitiver Funktionen nach DAA-Therapie, wie z. T. für die IFN-Therapie beschrieben (86), konnten in der vorliegenden Arbeit jedoch nicht gefunden werden. Die Verbesserungen der Patientengruppe in einigen kognitiven Bereichen in der parallel durchgeführten neuropsychologischen Standardtestung weisen insgesamt auf positive Effekte der DAA-basierten HCV-Eradikation auf kognitive Defizite hin (111, 112). Fehlende Verbesserungen der Aufmerksamkeit bzw. ein konstanter Anteil an individuell beeinträchtigten Patienten in der TVA-basierten Testung zum zweiten Testzeitpunkt könnten einen Hinweis auf persistierende Aufmerksamkeitsdefizite nach DAA-basierter HCV-Eradikation darstellen. Um diese Hypothese zu untersuchen, wäre in zukünftigen Studien eine Kombination von Aufmerksamkeitstestungen mit bildgebenden Methoden oder HCV-PCR-Nachweis im Liquor angezeigt. Bei antiretroviralen Medikamenten ist eine unterschiedlich effektive ZNS-Gängigkeit bekannt, die therapeutisch zur Suppression der Virusreplikation im ZNS genutzt werden kann (136). Die ZNS-Gängigkeit der DAA war bisher jedoch nicht Thema von Studien. Im Hinblick auf eine mögliche HCV-Persistenz im Gehirn nach erfolgreicher HCV-Eradikation wird die Untersuchung der ZNS-Gängigkeit der DAA zukünftig an Bedeutung gewinnen.

In dieser Arbeit konnten keine Hinweise dafür gefunden werden, dass HCV/HIV-koinfizierte Patienten stärker von Aufmerksamkeitsdefiziten betroffen sein könnten als HCV-monoinfizierte Patienten. Auch hinsichtlich der Leistungsänderung visueller Aufmerksamkeitsparameter scheint sich eine DAA-Therapie in beiden Patientensubgruppen ähnlich auszuwirken. Diese Ergebnisse müssen in weiteren Studien mit größeren Stichproben überprüft werden, da möglicherweise die Stichprobenzahlen in dieser Arbeit zu klein waren, um signifikante Unterschiede zu detektieren. Erste bereits veröffentlichte Hinweise dafür, dass sich Fatigue und HRQOL nach DAA-Therapie verbessern, konnten in dieser Arbeit bestätigt werden. Da diese Endpunkte für die Patienten von eminenter Bedeutung sind, sollten subjektive Messinstrumente in zukünftigen Studien zu interferonfreien Therapien bei HCV-Patienten als fester Bestandteil integriert werden und auch im Hinblick auf langfristige Follow-up-Zeiträume überprüft werden.

5. Literaturverzeichnis

1. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science*. 1989;244(4902):359-62.
2. Ashfaq UA, Javed T, Rehman S, Nawaz Z, Riazuddin S. An overview of HCV molecular biology, replication and immune responses. *Virology*. 2011;8:161.
3. Smith DB, Bukh J, Kuiken C, Muerhoff AS, Rice CM, Stapleton JT, Simmonds P. Expanded classification of hepatitis C virus into 7 genotypes and 67 subtypes: updated criteria and genotype assignment web resource. *Hepatology*. 2014;59(1):318-27.
4. World Health Organization. Global Hepatitis Report 2017. Geneva: World Health Organization; 2017. (Accessed October 23, 2017, at <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255016/9789241565455eng.pdf;jsessionid=2435F7F397896546C51E8C3DB8588C22?sequence=1>).
5. The Polaris Observatory HCV Collaborators. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017;2(3):161-76.
6. Nelson PK, Mathers BM, Cowie B, Hagan H, Des Jarlais D, Horyniak D, Degenhardt L. Global epidemiology of hepatitis B and hepatitis C in people who inject drugs: results of systematic reviews. *Lancet*. 2011;378(9791):571-83.
7. Danta M, Brown D, Bhagani S, Pybus OG, Sabin CA, Nelson M, Fisher M, Johnson AM, Dusheiko GM, for the HIV and Acute HCV (HAAC) group. Recent epidemic of acute hepatitis C virus in HIV-positive men who have sex with men linked to high-risk sexual behaviours. *AIDS*. 2007;21(8):983-91.
8. Rauch A, Rickenbach M, Weber R, Hirschel B, Tarr PE, Bucher HC, Vernazza P, Bernasconi E, Zinkernagel AS, Evison J, Furrer H, and the Swiss HIV Cohort Study. Unsafe sex and increased incidence of hepatitis C virus infection among HIV-infected men who have sex with men: the Swiss HIV Cohort Study. *Clin Infect Dis*. 2005;41(3):395-402.
9. Webster DP, Klenerman P, Dusheiko GM. Hepatitis C. *Lancet*. 2015;385(9973):1124-35.
10. Wiese M, Grüngreiff K, Güthoff W, Lafrenz M, Oesen U, Porst H, for the East German Hepatitis C Study Group. Outcome in a hepatitis C (genotype 1b) single source outbreak in Germany – a 25-year multicenter study. *J Hepatol*. 2005;43(4):590-8.
11. Perz JF, Armstrong GL, Farrington LA, Hutin YJ, Bell BP. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. *J Hepatol*. 2006;45(4):529-38.
12. Negro F, Forton D, Craxi A, Sulkowski MS, Feld JJ, Manns MP. Extrahepatic morbidity and mortality of chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2015;149(6):1345-60.

13. McCarthy M, Ortega MR. Neurological complications of hepatitis C infection. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2012;12(6):642-54.
14. Forton DM, Allsop JM, Main J, Foster GR, Thomas HC, Taylor-Robinson SD. Evidence for a cerebral effect of the hepatitis C virus. *Lancet.* 2001;358(9275):38-9.
15. Hilsabeck RC, Perry W, Hassanein TI. Neuropsychological impairment in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2002;35(2):440-6.
16. Forton DM, Thomas HC, Murphy CA, Allsop JM, Foster GR, Main J, Wesnes KA, Taylor-Robinson SD. Hepatitis C and cognitive impairment in a cohort of patients with mild liver disease. *Hepatology.* 2002;35(2):433-9.
17. Peters L, Mocroft A, Lundgren J, Grint D, Kirk O, Rockstroh J. HIV and hepatitis C co-infection in Europe, Israel and Argentina: a EuroSIDA perspective. *BMC Infect Dis.* 2014;14 Suppl 6:S13.
18. Jansen K, Thamm M, Bock CT, Scheufele R, Kücherer C, Muenstermann D, Hagedorn HJ, Jessen H, Dupke S, Hamouda O, Gunsenheimer-Bartmeyer B, Meixenberger K, HIV Seroconverter Study Group. High Prevalence and High Incidence of Coinfection with Hepatitis B, Hepatitis C, and Syphilis and Low Rate of Effective Vaccination against Hepatitis B in HIV-Positive Men Who Have Sex with Men with Known Date of HIV Seroconversion in Germany. *PLoS One.* 2015;10(11):e0142515.
19. The Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. Life expectancy of individuals on combination antiretroviral therapy in high-income countries: a collaborative analysis of 14 cohort studies. *Lancet.* 2008;372(9635):293-9.
20. The Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. Causes of death in HIV-1-infected patients treated with antiretroviral therapy, 1996-2006: collaborative analysis of 13 HIV cohort studies. *Clin Infect Dis.* 2010;50(10):1387-96.
21. Greub G, Ledergerber B, Battegay M, Grob P, Perrin L, Furrer H, Burgisser P, Erb P, Boggian K, Piffaretti JC, Hirschel B, Janin P, Francioli P, Flepp M, Telenti A. Clinical progression, survival, and immune recovery during antiretroviral therapy in patients with HIV-1 and hepatitis C virus coinfection: the Swiss HIV Cohort Study. *Lancet.* 2000;356(9244):1800-5.
22. Benhamou Y, Bochet M, Di Martino V, Charlotte F, Azria F, Coutellier A, Vidaud M, Bricaire F, Opolon P, Katlama C, Poynard T. Liver fibrosis progression in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfecting patients. The Multivirc Group. *Hepatology.* 1999;30(4):1054-8.
23. Flamm SL. Complications of Cirrhosis in Primary Care: Recognition and Management of Hepatic Encephalopathy. *Am J Med Sci.* 2018;356(3):296-303.
24. Kramer L, Bauer E, Funk G, Hofer H, Jessner W, Steindl-Munda P, Wrba F, Madl C, Gangl A, Ferenci P. Subclinical impairment of brain function in chronic hepatitis C infection. *J Hepatol.* 2002;37(3):349-54.

25. Hilsabeck RC, Hassanein TI, Carlson MD, Ziegler EA, Perry W. Cognitive functioning and psychiatric symptomatology in patients with chronic hepatitis C. *J Int Neuropsychol Soc.* 2003;9(6):847-54.
26. Huckans M, Seelye A, Parcel T, Mull L, Woodhouse J, Bjornson D, Fuller BE, Loftis JM, Morasco BJ, Sasaki AW, Storzbach D, Hauser P. The cognitive effects of hepatitis C in the presence and absence of a history of substance use disorder. *J Int Neuropsychol Soc.* 2009;15(1):69-82.
27. Thames AD, Castellon SA, Singer EJ, Nagarajan R, Sarma MK, Smith J, Thaler NS, Truong JH, Schonfeld D, Thomas MA, Hinkin CH. Neuroimaging abnormalities, neurocognitive function, and fatigue in patients with hepatitis C. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2015;2(1):e59.
28. Forton DM, Hamilton G, Allsop JM, Grover VP, Wesnes K, O'Sullivan C, Thomas HC, Taylor-Robinson SD. Cerebral immune activation in chronic hepatitis C infection: a magnetic resonance spectroscopy study. *J Hepatol.* 2008;49(3):316-22.
29. Weissenborn K, Krause J, Bokemeyer M, Hecker H, Schüler A, Ennen JC, Ahl B, Manns MP, Böker KW. Hepatitis C virus infection affects the brain-evidence from psychometric studies and magnetic resonance spectroscopy. *J Hepatol.* 2004;41(5):845-51.
30. Córdoba J, Flavià M, Jacas C, Sauleda S, Esteban JI, Vargas V, Esteban R, Guardia J. Quality of life and cognitive function in hepatitis C at different stages of liver disease. *J Hepatol.* 2003;39(2):231-8.
31. McAndrews MP, Farcnik K, Carlen P, Damyanovich A, Mrkonjic M, Jones S, Heathcote EJ. Prevalence and significance of neurocognitive dysfunction in hepatitis C in the absence of correlated risk factors. *Hepatology.* 2005;41(4):801-8.
32. Grover VP, Pavese N, Koh SB, Wylezinska M, Saxby BK, Gerhard A, Forton DM, Brooks DJ, Thomas HC, Taylor-Robinson SD. Cerebral microglial activation in patients with hepatitis C: in vivo evidence of neuroinflammation. *J Viral Hepat.* 2012;19(2):e89-96.
33. Weissenborn K, Ennen JC, Bokemeyer M, Ahl B, Wurster U, Tillmann H, Trebst C, Hecker H, Berding G. Monoaminergic neurotransmission is altered in hepatitis C virus infected patients with chronic fatigue and cognitive impairment. *Gut.* 2006;55(11):1624-30.
34. Bladowska J, Zimny A, Knysz B, Małyszczak K, Kołtowska A, Szewczyk P, Gąsiorowski J, Furdal M, Szaśiadek MJ. Evaluation of early cerebral metabolic, perfusion and microstructural changes in HCV-positive patients: a pilot study. *J Hepatol.* 2013;59(4):651-7.
35. Pflugrad H, Meyer GJ, Dirks M, Raab P, Tryc AB, Goldbecker A, Worthmann H, Wilke F, Boellaard R, Yaqub M, Berding G, Weissenborn K. Cerebral microglia activation in hepatitis C virus infection correlates to cognitive dysfunction. *J Viral Hepat.* 2016;23(5):348-57.
36. Eggers C, Arendt G, Hahn K, Husstedt IW, Maschke M, Neuen-Jacob E, Obermann M, Rosenkranz T, Schielke E, Straube E, for the German Association of Neuro-AIDS und Neuro-Infectiology (DGNANI). HIV-1-associated neurocognitive disorder: epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *J Neurol.* 2017;264(8):1715-27.

37. Navia BA, Jordan BD, Price RW. The AIDS dementia complex: I. Clinical features. *Ann Neurol.* 1986;19(6):517-24.
38. Heaton RK, Clifford DB, Franklin DR, Woods SP, Ake C, Vaida F, Ellis RJ, Letendre SL, Marcotte TD, Atkinson JH, Rivera-Mindt M, Vigil OR, Taylor MJ, Collier AC, Marra CM, Gelman BB, McArthur JC, Morgello S, Simpson DM, McCutchan JA, Abramson I, Gamst A, Fennema-Notestine C, Jernigan TL, Wong J, Grant I, for the CHARTER Group. HIV-associated neurocognitive disorders persist in the era of potent antiretroviral therapy: CHARTER Study. *Neurology.* 2010;75(23):2087-96.
39. Robertson KR, Smurzynski M, Parsons TD, Wu K, Bosch RJ, Wu J, McArthur JC, Collier AC, Evans SR, Ellis RJ. The prevalence and incidence of neurocognitive impairment in the HAART era. *AIDS.* 2007;21(14):1915-21.
40. Antinori A, Arendt G, Becker JT, Brew BJ, Byrd DA, Cherner M, Clifford DB, Cinque P, Epstein LG, Goodkin K, Gisslen M, Grant I, Heaton RK, Joseph J, Marder K, Marra CM, McArthur JC, Nunn M, Price RW, Pulliam L, Robertson KR, Sacktor N, Valcour V, Wojna VE. Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders. *Neurology.* 2007;69(18):1789-99.
41. Valcour V, Chalermchai T, Sailasuta N, Marovich M, Lerdlum S, Suttichom D, Suwanwela NC, Jagodzinski L, Michael N, Spudich S, van Griensven F, de Souza M, Kim J, Ananworanich J, on behalf of the RV254/SEARCH 010 Study Group. Central nervous system viral invasion and inflammation during acute HIV infection. *J Infect Dis.* 2012;206(2):275-82.
42. Williams DW, Veenstra M, Gaskill PJ, Morgello S, Calderon TM, Berman JW. Monocytes mediate HIV neuropathogenesis: mechanisms that contribute to HIV associated neurocognitive disorders. *Curr HIV Res.* 2014;12(2):85-96.
43. Zayyad Z, Spudich S. Neuropathogenesis of HIV: from initial neuroinvasion to HIV-associated neurocognitive disorder (HAND). *Curr HIV/AIDS Rep.* 2015;12(1):16-24.
44. Canestri A, Lescure FX, Jaureguiberry S, Moulignier A, Amiel C, Marcelin AG, Peytavin G, Tubiana R, Pialoux G, Katlama C. Discordance between cerebral spinal fluid and plasma HIV replication in patients with neurological symptoms who are receiving suppressive antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis.* 2010;50(5):773-8.
45. Garvey LJ, Pavese N, Politis M, Ramlackhansingh A, Brooks DJ, Taylor-Robinson SD, Winston A. Increased microglia activation in neurologically asymptomatic HIV-infected patients receiving effective ART. *AIDS.* 2014;28(1):67-72.
46. Wright PW, Heaps JM, Shimony JS, Thomas JB, Ances BM. The effects of HIV and combination antiretroviral therapy on white matter integrity. *AIDS.* 2012;26(12):1501-8.
47. Plessis SD, Vink M, Joska JA, Koutsilieri E, Stein DJ, Emsley R. HIV infection and the fronto-striatal system: a systematic review and meta-analysis of fMRI studies. *AIDS.* 2014;28(6):803-11.

48. Radkowski M, Wilkinson J, Nowicki M, Adair D, Vargas H, Ingui C, Rakela J, Laskus T. Search for hepatitis C virus negative-strand RNA sequences and analysis of viral sequences in the central nervous system: evidence of replication. *J Virol.* 2002;76(2):600-8.
49. Laskus T, Radkowski M, Bednarska A, Wilkinson J, Adair D, Nowicki M, Nikolopoulou GB, Vargas H, Rakela J. Detection and analysis of hepatitis C virus sequences in cerebrospinal fluid. *J Virol.* 2002;76(19):10064-8.
50. Fishman SL, Murray JM, Eng FJ, Walewski JL, Morgello S, Branch AD. Molecular and bioinformatic evidence of hepatitis C virus evolution in brain. *J Infect Dis.* 2008;197(4):597-607.
51. Tully DC, Hjerrild S, Leutscher PD, Renvillard SG, Ogilvie CB, Bean DJ, Videbech P, Allen TM, McKeating JA, Fletcher NF. Deep sequencing of hepatitis C virus reveals genetic compartmentalization in cerebrospinal fluid from cognitively impaired patients. *Liver Int.* 2016;36(10):1418-24.
52. Laskus T, Radkowski M, Piasek A, Nowicki M, Horban A, Cianciara J, Rakela J. Hepatitis C virus in lymphoid cells of patients coinfecting with human immunodeficiency virus type 1: evidence of active replication in monocytes/macrophages and lymphocytes. *J Infect Dis.* 2000;181(2):442-8.
53. Fletcher NF, Wilson GK, Murray J, Hu K, Lewis A, Reynolds GM, Stamataki Z, Meredith LW, Rowe IA, Luo G, Lopez-Ramirez MA, Baumert TF, Weksler B, Couraud PO, Kim KS, Romero IA, Jopling C, Morgello S, Balfe P, McKeating JA. Hepatitis C virus infects the endothelial cells of the blood-brain barrier. *Gastroenterology.* 2012;142(3):634-43.e6.
54. Wilkinson J, Radkowski M, Eschbacher JM, Laskus T. Activation of brain macrophages/microglia cells in hepatitis C infection. *Gut.* 2010;59(10):1394-400.
55. Ryan EL, Morgello S, Isaacs K, Naseer M, Gerits P, the Manhattan HIV Brain Bank. Neuropsychiatric impact of hepatitis C on advanced HIV. *Neurology.* 2004;62(6):957-62.
56. Ciccarelli N, Fabbiani M, Grima P, Falasca K, Tana M, Baldonero E, Colafigli M, Silveri MC, Vecchiet J, Cauda R, Di Giambenedetto S. Comparison of cognitive performance in HIV or HCV mono-infected and HIV-HCV co-infected patients. *Infection.* 2013;41(6):1103-9.
57. Cherner M, Letendre S, Heaton RK, Durelle J, Marquie-Beck J, Gragg B, Grant I, the HIV Neurobehavioral Research Center Group. Hepatitis C augments cognitive deficits associated with HIV infection and methamphetamine. *Neurology.* 2005;64(8):1343-7.
58. Hinkin CH, Castellon SA, Levine AJ, Barclay TR, Singer EJ. Neurocognition in individuals co-infected with HIV and hepatitis C. *J Addict Dis.* 2008;27(2):11-7.
59. Vivithanaporn P, Nelles K, DeBlock L, Newman SC, Gill MJ, Power C. Hepatitis C virus co-infection increases neurocognitive impairment severity and risk of death in treated HIV/AIDS. *J Neurol Sci.* 2012;312(1-2):45-51.
60. von Giesen HJ, Heintges T, Abbasi-Boroudjeni N, Kücükköylü S, Köller H, Haslinger BA, Oette M, Arendt G. Psychomotor slowing in hepatitis C and HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2004;35(2):131-7.

61. Sun B, Abadjian L, Rempel H, Monto A, Pulliam L. Differential cognitive impairment in HCV coinfecting men with controlled HIV compared to HCV monoinfection. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2013;62(2):190-6.
62. The Mind Exchange Working Group. Assessment, diagnosis, and treatment of HIV-associated neurocognitive disorder: a consensus report of the mind exchange program. *Clin Infect Dis*. 2013;56(7):1004-17.
63. Clifford DB, Vaida F, Kao YT, Franklin DR, Letendre SL, Collier AC, Marra CM, Gelman BB, McArthur JC, Morgello S, Simpson DM, Grant I, Heaton RK, for the CHARTER Group. Absence of neurocognitive effect of hepatitis C infection in HIV-coinfecting people. *Neurology*. 2015;84(3):241-50.
64. Perry W, Carlson MD, Barakat F, Hilsabeck RC, Schiehser DM, Mathews C, Hassanein TI. Neuropsychological test performance in patients co-infected with hepatitis C virus and HIV. *AIDS*. 2005;19 Suppl 3:S79-84.
65. Thein H, Maruff P, Krahn M, Kaldor J, Koorey D, Brew B, Dore G. Cognitive function, mood and health-related quality of life in hepatitis C virus (HCV)-monoinfecting and HIV/HCV-coinfecting individuals commencing HCV treatment. *HIV Med*. 2007;8(3):192-202.
66. Caldwell JZ, Gongvatana A, Navia BA, Sweet LH, Tashima K, Ding M, Cohen RA. Neural dysregulation during a working memory task in human immunodeficiency virus-seropositive and hepatitis C coinfecting individuals. *J Neurovirol*. 2014;20(4):398-411.
67. Vivithanaporn P, Maingat F, Lin LT, Na H, Richardson CD, Agrawal B, Cohen EA, Jhamandas JH, Power C. Hepatitis C virus core protein induces neuroimmune activation and potentiates Human Immunodeficiency Virus-1 neurotoxicity. *PLoS One*. 2010;5(9):e12856.
68. Poynard T, Cacoub P, Ratziu V, Myers RP, Dezailles MH, Mercadier A, Ghillani P, Charlotte F, Piette JC, Moussalli J, for the Multivirc group. Fatigue in patients with chronic hepatitis C. *J Viral Hepat*. 2002;9(4):295-303.
69. Zalai D, Sherman M, McShane K, Shapiro CM, Carney CE. The importance of fatigue cognitions in chronic hepatitis C infection. *J Psychosom Res*. 2015;78(2):193-8.
70. Goh J, Coughlan B, Quinn J, O'Keane JC, Crowe J. Fatigue does not correlate with the degree of hepatitis or the presence of autoimmune disorders in chronic hepatitis C infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1999;11(8):833-8.
71. Hilsabeck RC, Hassanein TI, Perry W. Biopsychosocial predictors of fatigue in chronic hepatitis C. *J Psychosom Res*. 2005;58(2):173-8.
72. Tavakkoli M, Ferrando SJ, Rabkin J, Marks K, Talal AH. Depression and fatigue in chronic hepatitis C patients with and without HIV co-infection. *Psychosomatics*. 2013;54(5):466-71.
73. Younossi Z, Park H, Henry L, Adeyemi A, Stepanova M. Extrahepatic Manifestations of Hepatitis C: A Meta-analysis of Prevalence, Quality of Life, and Economic Burden. *Gastroenterology*. 2016;150(7):1599-608.

74. Hjerrild S, Dalgard O, Christensen PB, Leutscher P. Debilitating fatigue as a treatment indication in chronic hepatitis C. *J Hepatol.* 2015;63(6):1533-4.
75. Gerber L, Younossi Z. Reply to "Debilitating fatigue as a treatment indication in chronic hepatitis C". *J Hepatol.* 2015;63(6):1534-5.
76. Manns MP, Wedemeyer H, Cornberg M. Treating viral hepatitis C: efficacy, side effects, and complications. *Gut.* 2006;55(9):1350-9.
77. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Gonçales FL, Häussinger D, Diago M, Carosi G, Dhumeaux D, Craxi A, Lin A, Hoffman J, Yu J. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med.* 2002;347(13):975-82.
78. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, Di Bisceglie AM, Reddy KR, Bzowej NH, Marcellin P, Muir AJ, Ferenci P, Flisiak R, George J, Rizzetto M, Shouval D, Sola R, Terg RA, Yoshida EM, Adda N, Bengtsson L, Sankoh AJ, Kieffer TL, George S, Kauffman RS, Zeuzem S, for the ADVANCE Study Team. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med.* 2011;364(25):2405-16.
79. Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, Chojkier M, Gitlin N, Puoti M, Romero-Gomez M, Zarski JP, Agarwal K, Buggisch P, Foster GR, Bräu N, Buti M, Jacobson IM, Subramanian GM, Ding X, Mo H, Yang JC, Pang PS, Symonds WT, McHutchison JG, Muir AJ, Mangia A, Marcellin P, for the ION-1 Investigators . Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med.* 2014;370(20):1889-98.
80. Ingiliz P, Christensen S, Kimhofer T, Hueppe D, Lutz T, Schewe K, Busch H, Schmutz G, Wehmeyer MH, Boesecke C, Simon KG, Berger F, Rockstroh JK, Zur Wiesch JS, Baumgarten A, Mauss S. 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):1320-4.
81. Sarrazin C, Zimmermann T, Berg T, Neumann UP, Schirmacher P, Schmidt H, Spengler U, Timm J, Wedemeyer H, Wirth S, Zeuzem S. S3-Leitlinie „Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus (HCV)-Infektion“ – AWMF-Register-Nr.: 021/012. *Z Gastroenterol.* 2018;56(7):756-838.
82. Thomas DL. The challenge of hepatitis C in the HIV-infected person. *Annu Rev Med.* 2008;59:473-85.
83. Jakobsen JC, Nielsen EE, Feinberg J, Katakam KK, Fobian K, Hauser G, Poropat G, Djuricic S, Weiss KH, Bjelakovic M, Bjelakovic G, Klingenberg SL, Liu JP, Nikolova D, Koretz RL, Glud C. Direct-acting antivirals for chronic hepatitis C. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;9:CD012143.
84. Byrnes V, Miller A, Lowry D, Hill E, Weinstein C, Alsop D, Lenkinski R, Afdhal NH. Effects of anti-viral therapy and HCV clearance on cerebral metabolism and cognition. *J Hepatol.* 2012;56(3):549-56.

85. Kraus MR, Schäfer A, Teuber G, Porst H, Sprinzl K, Wollschläger S, Keicher C, Scheurlen M. Improvement of neurocognitive function in responders to an antiviral therapy for chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2013;58(2):497-504.
86. Cattie JE, Letendre SL, Woods SP, Barakat F, Perry W, Cherner M, Umlauf A, Franklin D, Heaton RK, Hassanein T, Grant I, the Translational Methamphetamine AIDS Research Center (TMARC) Group. Persistent neurocognitive decline in a clinic sample of hepatitis C virus-infected persons receiving interferon and ribavirin treatment. *J Neurovirol*. 2014;20(6):561-70.
87. Huckans M, Fuller B, Wheaton V, Jaehnert S, Ellis C, Kolessar M, Kriz D, Anderson JR, Berggren K, Olavarria H, Sasaki AW, Chang M, Flora KD, Loftis JM. 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):184-92.
88. Pattullo V, McAndrews MP, Damyanovich A, Heathcote EJ. Influence of hepatitis C virus on neurocognitive function in patients free from other risk factors: validation from therapeutic outcomes. *Liver Int*. 2011;31(7):1028-38.
89. Mandorfer M, Payer BA, Scheiner B, Breitenecker F, Aichelburg MC, Grabmeier-Pfistershammer K, Rieger A, Trauner M, Peck-Radosavljevic M, Reiberger T. Health-related quality of life and severity of fatigue in HIV/HCV co-infected patients before, during, and after antiviral therapy with pegylated interferon plus ribavirin. *Liver Int*. 2014;34(1):69-77.
90. Younossi ZM, Stepanova M, Marcellin P, Afdhal N, Kowdley KV, Zeuzem S, Hunt SL. Treatment with ledipasvir and sofosbuvir improves patient-reported outcomes: Results from the ION-1, -2, and -3 clinical trials. *Hepatology*. 2015;61(6):1798-808.
91. Thein HH, Maruff P, Krahn MD, Kaldor JM, Koorey DJ, Brew BJ, Dore GJ. Improved cognitive function as a consequence of hepatitis C virus treatment. *HIV Med*. 2007;8(8):520-8.
92. Tate DF, DeLong A, McCaffrey DE, Kertesz K, Paul RH, Conley J, Russell T, Coop K, Gillani F, Flanigan T, Tashima K, Hogan JW. Recent clinical history and cognitive dysfunction for attention and executive function among human immunodeficiency virus-infected patients. *Arch Clin Neuropsychol*. 2011;26(7):614-23.
93. Rubin LH, Maki PM, Springer G, Benning L, Anastos K, Gustafson D, Villacres MC, Jiang X, Adimora AA, Waldrop-Valverde D, Vance DE, Bolivar H, Alden C, Martin EM, Valcour VG, for the Women's Interagency HIV Study. Cognitive trajectories over 4 years among HIV-infected women with optimal viral suppression. *Neurology*. 2017;89(15):1594-603.
94. Wang YQ, Pan Y, Zhu S, Wang YG, Shen ZH, Wang K. Selective impairments of alerting and executive control in HIV-infected patients: evidence from attention network test. *Behav Brain Funct*. 2017;13(1):11.
95. Posner MI, Petersen SE. The attention system of the human brain. *Annu Rev Neurosci*. 1990;13:25-42.

96. Chang L, Tomasi D, Yakupov R, Lozar C, Arnold S, Caparelli E, Ernst T. Adaptation of the attention network in human immunodeficiency virus brain injury. *Ann Neurol.* 2004;56(2):259-72.
97. Kharabian Masouleh S, Herzig S, Klose L, Roggenhofer E, Tenckhoff H, Kaiser T, Thöne-Otto A, Wiese M, Berg T, Schroeter ML, Margulies DS, Villringer A. Functional connectivity alterations in patients with chronic hepatitis C virus infection: A multimodal MRI study. *J Viral Hepat.* 2017;24(3):216-25.
98. Zimmermann P, Fimm B. Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung Version 2.3.1. Herzogenrath: Psytest Psychologische Testsysteme; 2017.
99. Dirks M, Pflugrad H, Haag K, Tillmann HL, Wedemeyer H, Arvanitis D, Hecker H, Tountopoulou A, Goldbecker A, Worthmann H, Weissenborn K. Persistent neuropsychiatric impairment in HCV patients despite clearance of the virus?! *J Viral Hepat.* 2017;24(7):541-50.
100. Bundesen C, Habekost T. Principles of Visual Attention: Linking Mind and Brain. New York: Oxford University Press; 2008: 3-73.
101. Bundesen C. A theory of visual attention. *Psychol Rev.* 1990;97(4):523-47.
102. Desimone R, Duncan J. Neural mechanisms of selective visual attention. *Annu Rev Neurosci.* 1995;18:193-222.
103. Vangkilde S, Bundesen C, Coull JT. Prompt but inefficient: nicotine differentially modulates discrete components of attention. *Psychopharmacology (Berl).* 2011;218(4):667-80.
104. Finke K, Dodds CM, Bublak P, Regenthal R, Baumann F, Manly T, Müller U. Effects of modafinil and methylphenidate on visual attention capacity: a TVA-based study. *Psychopharmacology (Berl).* 2010;210(3):317-29.
105. Habekost T. Clinical TVA-based studies: a general review. *Front Psychol.* 2015;6:290.
106. Finke K, Bublak P, Dose M, Müller HJ, Schneider WX. Parameter-based assessment of spatial and non-spatial attentional deficits in Huntington's disease. *Brain.* 2006;129(Pt 5):1137-51.
107. Espeseth T, Vangkilde SA, Petersen A, Dyrholm M, Westlye LT. TVA-based assessment of attentional capacities-associations with age and indices of brain white matter microstructure. *Front Psychol.* 2014;5:1177.
108. Kraft A, Dyrholm M, Kehrer S, Kaufmann C, Bruening J, Kathmann N, Bundesen C, Irlbacher K, Brandt SA. TMS over the right precuneus reduces the bilateral field advantage in visual short term memory capacity. *Brain Stimul.* 2015;8(2):216-23.
109. Hopfinger JB, Buonocore MH, Mangun GR. The neural mechanisms of top-down attentional control. *Nat Neurosci.* 2000;3(3):284-91.
110. van Schouwenburg MR, den Ouden HE, Cools R. The human basal ganglia modulate frontal-posterior connectivity during attention shifting. *J Neurosci.* 2010;30(29):9910-8.

111. 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. *J Neurovirol.* 2018;24(5):557-69.
112. 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):713-5.
113. Ishihara S. Tests for Colour-Blindness (24 plates ed.). Tokyo, Japan: Kanehara Shuppan Co., Ltd.; 1976.
114. Krupp LB, LaRocca NG, Muir-Nash J, Steinberg AD. The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arch Neurol.* 1989;46(10):1121-3.
115. Rosa K, Fu M, Gilles L, Cerri K, Peeters M, Bubb J, Scott J. Validation of the Fatigue Severity Scale in chronic hepatitis C. *Health Qual Life Outcomes.* 2014;12:90.
116. Beck AT, Steer RA, Brown GK. Beck Depressions-Inventar – Fast Screen: Manual (1. Auflage) . Deutsche Bearbeitung von Sören Kliem & Elmar Brähler. Frankfurt am Main: Pearson Assessment; 2013.
117. Morfeld M, Kirchberger I, Bullinger M. SF-36 Fragebogen zum Gesundheitszustand Manual. Deutsche Version des Short Form-36 Health Survey, 2., ergänzte und überarbeitete Auflage. Göttingen: Hogrefe Verlag; 2011: 92-111.
118. Bullinger M, Morfeld M, Kohlmann T, Nantke J, van den Bussche H, Dodt B, Dunkelberg S, Kirchberger I, Krüger-Bödecker A, Lachmann A, Lang K, Mathis C, Mittag O, Peters A, Raspe HH, Schulz H. Der SF-36 in der rehabilitationswissenschaftlichen Forschung – Ergebnisse aus dem Norddeutschen Verbund für Rehabilitationsforschung (NVRF) im Förderschwerpunkt Rehabilitationswissenschaften. *Rehabilitation (Stuttg).* 2003;42(4):218-25.
119. Horn W. Leistungsprüfsystem L-P-S. 2., erweiterte und verbesserte Auflage. Göttingen: Hogrefe Verlag; 1983.
120. Dyrholm M, Kyllingsbæk S, Espeseth T, Bundesen C. Generalizing parametric models by introducing trial-by-trial parameter variability: The case of TVA. *J Math Psychol.* 2011;55(6):416–29.
121. Habekost T, Petersen A, Vangkilde S. Testing attention: comparing the ANT with TVA-based assessment. *Behav Res Methods.* 2014;46(1):81-94.
122. Boneau CA. The effects of violations of assumptions underlying the t test. *Psychol Bull.* 1960;57:49-64.
123. Glass GV, Peckham PD, Sanders JR. Consequences of Failure to Meet Assumptions Underlying the Fixed Effects Analyses of Variance and Covariance. *Review of Educational Research.* 1972;42(3):237-88.
124. Cohen J. Statistical power analysis for the behavioral sciences (Second Edition). Hillsdale, New Jersey: Lawrence Erlbaum Associates; 1988: 24-27.

125. Gongvatana A, Schweinsburg BC, Taylor MJ, Theilmann RJ, Letendre SL, Alhassoon OM, Jacobus J, Woods SP, Jernigan TL, Ellis RJ, Frank LR, Grant I, the CHARTER Group. White matter tract injury and cognitive impairment in human immunodeficiency virus-infected individuals. *J Neurovirol.* 2009;15(2):187-95.
126. Bladowska J, Knysz B, Zimny A, Małyszczak K, Kołtowska A, Szewczyk P, Gąsiorowski J, Furdal M, Szaśiadek MJ. Value of perfusion-weighted MR imaging in the assessment of early cerebral alterations in neurologically asymptomatic HIV-1-positive and HCV-positive patients. *PLoS One.* 2014;9(7):e102214.
127. Finke K, Bublak P, Krummenacher J, Kyllingsbaek S, Muller HJ, Schneider WX. Usability of a theory of visual attention (TVA) for parameter-based measurement of attention I: evidence from normal subjects. *J Int Neuropsychol Soc.* 2005;11(7):832-42.
128. Habekost T, Starrfelt R. Visual attention capacity: a review of TVA-based patient studies. *Scand J Psychol.* 2009;50(1):23-32.
129. Abrantes J, Torres DS, de Mello CE. Patients with hepatitis C infection and normal liver function: an evaluation of cognitive function. *Postgrad Med J.* 2013;89(1054):433-9.
130. Kuhn T, Sayegh P, Jones JD, Smith J, Sarma MK, Ragin A, Singer EJ, Albert Thomas M, Thames AD, Castellon SA, Hinkin CH. Improvements in brain and behavior following eradication of hepatitis C. *J Neurovirol.* 2017;23(4):593-602.
131. Forton DM, Karayiannis P, Mahmud N, Taylor-Robinson SD, Thomas HC. Identification of unique hepatitis C virus quasispecies in the central nervous system and comparative analysis of internal translational efficiency of brain, liver, and serum variants. *J Virol.* 2004;78(10):5170-83.
132. Radkowski M, Opoka-Kegler J, Cortes KC, Bukowska-Ośko I, Perlejewski K, Pawełczyk A, Laskus T. Evidence for immune activation in patients with residual hepatitis C virus RNA long after successful treatment with IFN and ribavirin. *J Gen Virol.* 2014;95(Pt 9):2004-9.
133. Gerber L, Estep M, Stepanova M, Escheik C, Weinstein A, Younossi ZM. 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):156-64.e3.
134. McAvinue LP, Habekost T, Johnson KA, Kyllingsbæk S, Vangkilde S, Bundesen C, Robertson IH. Sustained attention, attentional selectivity, and attentional capacity across the lifespan. *Atten Percept Psychophys.* 2012;74(8):1570-82.
135. Van Zomeran AH, Brouwer WH. *Clinical Neuropsychology of Attention.* New York: Oxford University Press; 1994.
136. Letendre S, Marquie-Beck J, Capparelli E, Best B, Clifford D, Collier AC, Gelman BB, McArthur JC, McCutchan JA, Morgello S, Simpson D, Grant I, Ellis RJ, the CHARTER Group. Validation of the CNS Penetration-Effectiveness rank for quantifying antiretroviral penetration into the central nervous system. *Arch Neurol.* 2008;65(1):65-70.

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1. Interaktionen des Hepatitis C-Virus mit dem Gefäßendothel.	10
Abb. 2. Zeitlicher Ablauf der Studienteilnahme für Patienten.	23
Abb. 3. Aufbau eines Durchgangs des CombiTVA-Paradigmas.	28
Abb. 4. Veranschaulichung der Ganzberichtsleistung eines Kontrollprobanden im CombiTVA-Paradigma.	30
Abb. 5. Veranschaulichung des α -Parameters.	31
Abb. 6. Studienflussdiagramm.	35
Abb. 7. Darstellung der Mittelwertsverläufe der TVA-Parameter von Testzeitpunkt 1 zu Testzeitpunkt 2 in Patienten- und Kontrollgruppe.	42
Abb. 8. Transmissionswege der HCV-Infektion, Verteilung der Genotypen und IFN-Vorthapiestatus der Patientensubgruppen.	44

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: HAND-Klassifikation, „Frascati“-Kriterien nach Antinori et al. 2007	8
Tabelle 2: Ein- und Ausschlusskriterien der Patientengruppe	21
Tabelle 3: Demografische Daten der Patienten- und Kontrollgruppe.....	36
Tabelle 4: Laborwerte der Patientengruppe für beide Testzeitpunkte	36
Tabelle 5: Ergebnisse der TVA-Parameterschätzung für Patienten- und Kontrollgruppe zum Testzeitpunkt 1	39
Tabelle 6: Varianzanalyse mit Messwiederholung zum Vergleich der Leistungsänderung zwischen Patientengruppe und Kontrollgruppe von Testzeitpunkt 1 zu Testzeitpunkt 2.....	41
Tabelle 7: Demografische Daten der Patientensubgruppen (HCV-monoinfizierte und HCV/HIV-koinfizierte Patienten).....	43
Tabelle 8: Ergebnisse der TVA-Parameterschätzung für HCV-monoinfizierte und HCV/HIV-koinfizierte Patienten zum Testzeitpunkt 1	45
Tabelle 9: Varianzanalyse mit Messwiederholung zum Vergleich der Leistungsänderung zwischen HCV-mono- und HCV/HIV-koinfizierten Patienten von Testzeitpunkt 1 zu Testzeitpunkt 2	46
Tabelle 10: PRO-Veränderungen von Testzeitpunkt 1 zu Testzeitpunkt 2 in der Patientengruppe (n=19).....	48
Tabelle 11: Varianzanalyse mit Messwiederholung zum Vergleich von PRO-Veränderungen zwischen HCV-mono- und HCV/HIV-koinfizierten Patienten von Testzeitpunkt 1 zu Testzeitpunkt 2	49
Tabelle 12: Interparametrische Korrelationen in der Kontrollgruppe (n = 35).....	50
Tabelle 13: Interparametrische Korrelationen in der Patientengruppe (n = 20)	51

Anlage 1

Demographische Daten HCV/HIV Kognition, Stand: 25.01.2015

6. HCV-Genotyp 1: <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
7. Wann war der vermutete Infektionszeitpunkt? Datum: _____ (MM/YYYY) Wann wurde die HCV-Infektion erstmals diagnostiziert? Datum: _____ (MM/YYYY) Falls ja, welches Regime wurden verabreicht? _____ Dauer der Therapie: _____ (Wochen) Beginn: _____ (MM/YYYY) Ende: _____ (MM/YYYY)
8. Ist der Patient bisher mit interferonbasierten Regimes behandelt worden? <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
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): <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> 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)
12. Wie wurde die HCV-Infektion übertragen? <input type="checkbox"/> Intravenöser Drogengebrauch <input type="checkbox"/> Sexuelle Kontakte unter Männern <input type="checkbox"/> Heterosexuelle Kontakte <input type="checkbox"/> Hämophilie <input type="checkbox"/> Blutprodukte/Bluttransfusion (außer Hämophilie) <input type="checkbox"/> Berufliche Exposition (medizinische Berufe) <input type="checkbox"/> andere

Daten zur HIV-Infektion und -Therapie

Demographische Daten HCV/HIV Kognition, Stand: 25.01.2015

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

13. Wann war der vermutete Infektionszeitpunkt? _____ (MM/YYYY) Wann wurde die HIV-Infektion erstmals diagnostiziert? _____ (MM/YYYY)
14. Wie wurde die HIV-Infektion übertragen? <input type="checkbox"/> Intravenöser Drogengebrauch <input type="checkbox"/> Sexuelle Kontakte unter Männern <input type="checkbox"/> Heterosexuelle Kontakte <input type="checkbox"/> Hämophilie <input type="checkbox"/> Blutprodukte/Bluttransfusion (außer Hämophilie) <input type="checkbox"/> Berufliche Exposition (medizinische Berufe) <input type="checkbox"/> andere
15. CDC-Stadium: <input type="checkbox"/> A1 <input type="checkbox"/> A2 <input type="checkbox"/> A3 <input type="checkbox"/> B1 <input type="checkbox"/> B2 <input type="checkbox"/> B3 <input type="checkbox"/> C1 <input type="checkbox"/> C2 <input type="checkbox"/> C3
16. Wie hoch war die Viruslast (HIV-RNA) der letzten 3 Messungen? <input type="checkbox"/> Nachweisbar <input type="checkbox"/> nicht nachweisbar: __ (> oder <) _____ (Kopien/ml) <input type="checkbox"/> Nachweisbar <input type="checkbox"/> nicht nachweisbar: __ (> oder <) _____ (Kopien/ml) <input type="checkbox"/> Nachweisbar <input type="checkbox"/> 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- Therapier regime wird aktuell verabreicht? _____ Beginn _____ (MM/YYYY)
19. Wurden in der Vergangenheit schon andere Regimes verabreicht? <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja 1. _____ 2. _____ 3. _____ 4. _____
20. Wann wurde erstmals ein Therapier regime begonnen? _____ (Monate nach Diagnose)
21. Gab es Unterbrechungen der Therapie (> 15 Tage)? <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein

Angaben zu weiteren Erkrankungen
22. Aktuelle oder zurückliegende Diagnose einer schweren psychiatrischen Erkrankung (Schizophrenie, bipolare Störung) <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> 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)) <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> 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...) <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
25. Chronische Hepatitis B Infektion: <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
26. Sonstige Vorerkrankungen (inklusive opportunistische Infektionen):

Angaben zur Medikamenteneinnahme
27. Werden regelmäßig Medikamente (außer HIV-Therapie) eingenommen? <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein Wenn ja, welche (wichtig: Psychopharmaka)?

Angaben zum Alkoholkonsum
28. Alkoholkonsum in den letzten 6 Monaten pro Tag: <input type="checkbox"/> <24g/d <input type="checkbox"/> > 24 g/d (entspricht ca. 2 Gläsern Wein oder Seki/0,5l Bier/8 cl Schnaps)
29. In der Vergangenheit diagnostizierte Alkoholabhängigkeitserkrankung: <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein

Angaben zum Drogenkonsum
30. Konsum von Heroin bzw. Substitutionstherapie mit Polamidon/Methadon aktuell oder in der Vergangenheit? <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
31. In der Vergangenheit diagnostizierte Substanzgebrauchsstörung/Abhängigkeitserkrankung (nach DSM-IV oder -V bzw. ICD-10) folgender Substanzen: Kokain, Halluzinogene (LSD), Metamphetaminderivate, Opiode, Sedativa

<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
32. Chronische/fortgesetzte Einnahme einer der oben genannten Substanzen: <input type="checkbox"/> aktuell (bei Nachfrage: in den letzten 6 Monaten, regelmäßig) <input type="checkbox"/> in der Vergangenheit
33. Wurde jemals intravenöser Drogengebrauch praktiziert? <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
34. Gab es jemals einen medizinischen Notfall aufgrund der Einnahme einer der o. g. Substanzen (Reanimation oder Hospitalisierung)? <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
35. Stehen sie aktuell unter dem Einfluss o.g. Substanzen/berauschender Substanzen? <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> 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? <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
37. Haben Sie Schwierigkeiten beim Nachdenken und beim Lösen von Problemen, z. B. beim Planen von Aktivitäten, Entscheidungen treffen, Erlernen neuer Dinge? <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> 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)? <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
39. Haben Sie Schwierigkeiten, Tätigkeiten auszuführen, die Konzentration und Nachdenken erfordern? <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> 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.)? <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja: _____
Korrektur durch Sehhilfen? <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja → zu den Testungen mitbringen!!!

Notizen

Anlage 2

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)

Daten zur HIV-Infektion und –Therapie (HIV Infektion während Therapie stabil?)

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)

Angaben zu kognitiven Beschwerden zwischen den Testzeitpunkten

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?

Datum: _____

Patienten-Nummer: _____

Interviewer: _____

Angaben zur Therapie

Welches Therapieschema wurde eingenommen?

a) Wirkstoff(e): _____

b) Dauer: _____ Wochen

Würde 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):

Laborwerte

1. Wenn keine SVR, wie hoch war die Viruslast nach Therapieende?
 _____ (> oder <) _____ (Kopien/ml)
 _____ Wochen nach Ende

<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> 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? <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein Wenn ja, wie? <input type="checkbox"/> besser geworden <input type="checkbox"/> schlechter geworden <input type="checkbox"/> gleich geblieben <input type="checkbox"/> sonstiges: _____
6. Haben Sie das Gefühl, dass sich ihre kognitiven Funktionen nach Ende der Therapie (ca. in den letzten drei Monaten) verändert haben? <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein Wenn ja, wie? <input type="checkbox"/> besser geworden <input type="checkbox"/> schlechter geworden <input type="checkbox"/> gleich geblieben <input type="checkbox"/> sonstiges: _____

Notizen

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Sophie Heller, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Untersuchung visueller Aufmerksamkeitsparameter vor und nach einer Hepatitis C (HCV)-Therapie mit Direct Antiviral Agents bei HCV-monoinfizierten und HCV/HIV-koinfizierten 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 kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit der Betreuerin, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

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

Datum

Unterschrift

Anteilserklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Sophie Heller hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: 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):713-5.

Beitrag im Einzelnen: Datenerhebung (Patientenrekrutierung), Mitwirkung an Analyse und Interpretation der Daten, Revision des Manuskripts.

Publikation 2: 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. *J Neurovirol*. 2018;24(5):557-69

Beitrag im Einzelnen: Datenerhebung (Patientenrekrutierung, Rekrutierung der TVA-Kontrollgruppe, Erfassung demografischer/klinischer Daten, Durchführung der TVA-basierten Testungen), Analyse und Interpretation der Daten zur TVA-basierten Testung, Entwurf des Manuskripts

* geteilte Erstautorenschaft (equal contribution)

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers/der betreuenden Hochschullehrerin

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

Lebenslauf

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

Publikationsliste

- 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. *J Neurovirol.* 2018;24(5):557-69
- 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):713-5.

Konferenzbeiträge

- Heller S, Kleefeld F, Ingiliz P, Jessen H, Petersen A, Hahn K, Kraft A. TVA based assessment of visual attention parameters in HCV monoinfected and HCV/HIV coinfecting patients. Posterbeitrag 42. Tagung Psychologie & Gehirn, Berlin 2016.

* geteilte Erstautorenschaft (equal contribution)

Danksagung

An erster Stelle gilt mein herzlichster Dank meiner Doktormutter PD Dr. med. Katrin Hahn und meiner Betreuerin Dr. rer. nat. habil. Antje Kraft für die Ermöglichung dieser Arbeit. Danke für die Bereitstellung des Themas, für die konstante Unterstützung und Motivation in allen Belangen und für die immer schnelle Rückmeldung während der gesamten Bearbeitungsphase meiner Dissertation. Antje Kraft danke ich sehr für die unermüdliche und geduldige Beantwortung meiner vielen Fragen. Liebe Katrin, liebe Antje, Danke für alles.

Außerdem danke ich herzlich Professor Claus Bundesen und den Mitgliedern seiner Arbeitsgruppe für die Einladung nach Kopenhagen zu einer Einführung in die TVA-Methode und insbesondere Anders Petersen für die darüber hinaus andauernde Unterstützung in allen Fragen bezüglich der TVA.

Danke an meinen Mitdoktoranden Felix Kleefeld für die erfolgreiche Zusammenarbeit und die gegenseitige Unterstützung in allen Höhen und Tiefen während der letzten Jahre!

Danke auch an alle Koautoren der aus dieser Arbeit entstandenen Publikation und an die Mitarbeiter der infektiologischen Schwerpunktpraxen, insbesondere Patrick Ingiliz und Heiko Jessen, die uns tatkräftig bei der Patientenrekrutierung unterstützten. Ohne sie wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

All meinen Freunden und meinem Freund Marcel danke ich von Herzen für den starken Rückhalt während des gesamten Studiums und der Promotion. Für statistischen Beistand danke ich Sebastian!

Zuletzt möchte ich meinen Eltern dafür danken, dass sie mir dieses Studium und somit auch die Promotion ermöglicht haben und dafür, dass sie immer an mich glauben.