

**Aus der Klinik für Innere Medizin II
(Gastroenterologie, Hepatologie, Endokrinologie, Diabetologie, Ernährungsmedizin)
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar**

**Auswirkungen der neuen Therapie mit direkt antiviral wirksamen
Substanzen auf Aktivitätsgrad,
Depressions-Scores und
den Serotonin-Tryptophan-Metabolismus
bei Patienten mit chronischer Hepatitis C Virus-Infektion**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES
2017

vorgelegt von **Daphne Axinja Maria Hahn**, geboren am 02.12.1992 in Saarbrücken

Abstract

Background and aim: The introduction of new direct-acting antiviral agents (DAA) has revolutionised the treatment of patients with chronic hepatitis C virus (HCV) infection. The aims of the present study were to investigate to which extent DAA effect fatigue, mood and physical activity, and in particular whether psychological well-being of the patients results from changes in their serotonin-tryptophan metabolism as reflected by two important biosynthetic pathways: the generation of serotonin (SRT) from tryptophan (TRP) via 5-hydroxytryptophan (5-HTP) and the formation of kynurenine (KYN) by indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO). The KYN to TRP ratio represents an index to measure IDO activity.

Methods: Overall, 24 patients with chronic HCV infection were assessed before (T1), during (T2) and after (T3) treatment with DAA with respect to liver function tests, viral load, alcohol consumption (AUDIT questionnaire), depressive symptoms (BDI-II questionnaire), plasma concentrations of serotonin-tryptophan metabolites (LC/MS) and physical activity (ActiGraph accelerometer). The data were compared with measurements in five patients who received no antiviral treatment. Comparisons were performed using the Friedman, Wilcoxon and Mann-Whitney-U tests, as appropriate.

Results: DAA treatment (79% sofosbuvir-based) achieved sustained virological response (SVR12) in all study participants. Fatigue (scores at: T1 0.83 ± 0.70 , T2 0.48 ± 0.70 , T3 0.30 ± 0.50 ; $p=0.023$) and depressive symptoms (scores at: T1 9.8 ± 10.2 , T2 6.0 ± 7.3 , T3 5.0 ± 7.6 ; $p=0.005$) of the 24 patients improved significantly on therapy, whereas no changes were noted in controls. The biochemical analyses of the patients showed that TRP plasma concentrations (T1 306 ± 179 mg/l, T2 283 ± 84 mg/l) markedly decreased, whereas concentrations of KYN (T1 2.4 ± 2.0 mg/l, T2 3.7 ± 1.4 mg/l, $p=0.025$) and 5-HTP (T1 0.08 ± 0.01 mg/l, T2 0.10 ± 0.06 mg/l; $p=0.26$) increased. The activity of IDO (T1 0.008 ± 0.006 mg/l, T2 0.014 ± 0.004 mg/l; $p<0.001$) increased significantly during treatment. The actigraph data indicated no change of physical activity in any patient group.

Conclusions: The results of this study demonstrate that DAA exert positive and persistent effects on both fatigue and mood in patients with chronic HCV infec-

tion. These extrahepatic benefits are, at least in part, related to the modulation of serotonin metabolism in DAA-treated patients.

Zusammenfassung

Hintergrund & Fragestellung: Mit der Einführung neuer, direkt antiviral wirksamer Substanzen (DAA) wurde die Behandlung der chronischen Hepatitis C Virus (HCV)-Infektion nahezu revolutioniert.

Ziel der vorliegenden Studie war es zu untersuchen, inwiefern sich die neuartige DAA-Therapie auf Müdigkeits-Symptomatik, Stimmungslage und Bewegungsantrieb auswirkt und inwiefern eine Verbesserung des psychischen Wohlbefindens der Patienten auf Veränderungen im Serotonin-Tryptophan-Metabolismus zurückgeführt werden kann. Innerhalb dieses Stoffwechsels werden zwei wichtige biosynthetische Wege unterschieden: die Bildung von Serotonin (SRT) aus Tryptophan (TRP) über 5-Hydroxytryptophan (5-HTP) und die Synthese von Kynurenin (KYN) aus Tryptophan über das Enzym Indolamin 2,3-Dioxygenase (IDO). Der KYN/TRP-Quotient lässt Rückschlüsse auf die IDO-Aktivität zu.

Methodik: Insgesamt wurden 24 Patienten mit chronischer HCV-Infektion vor (T1), während (T2) und nach (T3) einer DAA-Therapie jeweils hinsichtlich Viruslast, Alkoholkonsum (AUDIT-Fragebogen), Depressions-Symptomatik (BDI-II-Fragebogen), Serotonin-Tryptophan-Metabolit-Konzentrationen im Blutplasma (LC/MS) sowie Bewegungsaktivität (ActiGraph Handgelenksmonitor) untersucht. Die Daten wurden mit denen von 5 HCV-infizierten Patienten verglichen, die keine antivirale Therapie erhalten hatten. Ein Vergleich der Parameter wurde mittels Friedman-, Wilcoxon- und Mann-Whitney-U-Tests vorgenommen.

Ergebnisse: Die DAA-Therapie (79% Sofosbuvir-basiert) führte bei allen Studienteilnehmern zu einer Viruselimination (SVR12). Sowohl die Müdigkeit (Scores zu: T1 $0,83 \pm 0,70$, T2 $0,48 \pm 0,70$, T3 $0,30 \pm 0,50$; $p=0,023$) wie auch die depressive Symptomatik (Scores zu: T1 $9,8 \pm 10,2$, T2 $6,0 \pm 7,3$, T3 $5,0 \pm 7,6$; $p=0,005$) verbesserten sich bei den 24 Patienten unter der Therapie signifikant, wohingegen keine Veränderungen bei den Kontroll-Patienten auftraten. Die biochemischen Analysen der Patienten zeigten, dass die TRP-Plasma-Konzentrationen (T1 306 ± 179 mg/l, T2 283 ± 84 mg/l) deutlich abfielen, während die KYN- (T1 $2,4 \pm 2,0$ mg/l, T2 $3,7 \pm 1,4$ mg/l, $p=0,025$) und 5-HTP-Konzentrationen (T1 $0,08 \pm 0,01$ mg/l, T2 $0,10 \pm 0,06$ mg/l; $p=0,26$) anstiegen. Die

IDO-Aktivität (T1 $0,008 \pm 0,006$ mg/l, T2 $0,014 \pm 0,004$ mg/l; $p < 0,001$) stieg während der Therapie signifikant an. Die ActiGraph-Messungen zeigten in beiden Gruppen keine Veränderungen hinsichtlich Bewegungsaktivität bzw. -intensität.

Schlussfolgerungen: Die Ergebnisse der Studie belegen, dass die DAA-Therapie anhaltende positive Auswirkungen auf Müdigkeit und Stimmungslage der Patienten mit chronischer HCV-Infektion hat. Diese extrahepatischen Veränderungen können zumindest teilweise auf Veränderungen im Serotonin-Stoffwechsel der Patienten zurückgeführt werden.

Inhaltsverzeichnis

Abstract	I
Zusammenfassung	III
Inhaltsverzeichnis	V
Abkürzungsverzeichnis	VII
Abbildungsverzeichnis	IX
Tabellenverzeichnis	XI
1 EINLEITUNG	1
1.1 Hepatitis C	1
1.1.1 Epidemiologie und Ätiologie	1
1.1.2 HCV-Genotypen	1
1.1.3 Viruslast und SVR	2
1.1.4 Symptome und Klinik der HCV-Infektion	3
1.2 Müdigkeit und Depression bei HCV-infizierten Patienten	6
1.2.1 Müdigkeit, Depression und Vitamin D-Mangel	9
1.2.2 Mangelnder Bewegungsdrang bei HCV-infizierten Patienten	9
1.3 Serotonin-Tryptophan-Metabolismus	9
1.3.1 Stoffwechselwege	10
1.3.2 Hypothesen zur Entwicklung von Depression	11
1.3.3 Störungen im Serotonin-TRP-Metabolismus	12
1.3.4 Das Immunsystem und der Serotonin-TRP-Metabolismus	12
1.3.5 Antidepressive Behandlung	14
1.4 HCV-Therapie	14
1.4.1 Früher eingesetzte Medikamente	14
1.4.1.1 Wirkmechanismen	14
1.4.1.2 Müdigkeit, Depression und Suizide unter IFN- α -Therapie	15
1.4.1.3 Auswirkungen von IFN- α auf den Serotonin-TRP-Metabolismus	16
1.4.2 Neuartige HCV-Medikation	18
1.4.2.1 Wirkmechanismen	18
1.4.2.2 Vorstellung der verschiedenen Wirkstoffe	19
1.4.2.3 Nebenwirkungen	20
2 FRAGESTELLUNG DER ARBEIT	21
3 PATIENTEN UND METHODEN	22
3.1 Patientenkollektiv	22
3.2 Genotyp- und Viruslastbestimmung	24
3.3 Bestimmung des Fibrosestadiums	24

3.4 Laborparameter	24
3.5 Bestimmung der Serotonin-Tryptophan-Metaboliten	25
3.6 Beurteilung der Bewegungsintensität	26
3.6.1 ActiGraph-Handgelenksmonitor	26
3.6.2 Schlafzeitenbefragung	27
3.7 Fragebögen	28
3.7.1 Anamnese-Fragebogen	28
3.7.2 BDI-II-Fragebogen	28
3.7.3 AUDIT-Fragebogen.....	29
3.8 Statistische Auswertung	30
4 ERGEBNISSE	31
4.1 Patientenkollektiv	31
4.2 Laborparameter	32
4.3 Suchtanamnese	34
4.4 Müdigkeit und Depression im Therapieverlauf	36
4.5 Toxikologische Analysen	40
4.6 ActiGraph-Auslesung	43
5 DISKUSSION	47
5.1 Patientenkollektiv	47
5.2 Müdigkeit und Depression	48
5.3 Serotonin-Tryptophan-Metabolismus	51
5.4 Fazit und Ausblick	53
6 ZUSAMMENFASSUNG	55
7 ANHANG	56
7.1 Anamnesefragebogen.....	56
7.2 BDI-II-Fragebogen	60
7.3 AUDIT-Fragebogen.....	62
7.4 Detaillierte Beschreibung des toxikologischen Verfahrens	63
7.5 Schlafprotokoll während einer ActiGraph-Messung	65
Literaturverzeichnis	66
Kongressvorstellung/Publication	75
Danksagung	76
Lebenslauf.....	77

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AGC	Automatic gain control
AIDS	Acquired immunodeficiency syndrome
ALD	Alcoholic liver disease
AU	Arbitrary units
AUDIT	Alcohol Use Disorders Identification Test
BDI	Beck Depression Inventory
cpm	Counts per minute
CT	Computer-Tomographie
DAA	Direct-acting antiviral agents
EDTA	Ethylene diamine tetraacetic acid
EMA	European Medicines Agency
FS	Full scan
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
HBV	Hepatitis B Virus
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HCV	Hepatitis C Virus
HILIC	Hydrophilic interaction liquid chromatography
HIV	Humanes Immundefizienz Virus
HPLC	High performance liquid chromatography
5-HTP	5-Hydroxy-Tryptophan
ID	Identifikation
IDO	Indolamin-2,3-Dioxygenase
IFN	Interferon
IQR	Interquartile range
Kon	Kontroll-Patienten
KYN	Kynurenin
LC-HRMS	Liquid chromatography-high resolution mass spectrometry
MW	Mittelwert
NAFLD	Non-alcoholic fatty liver disease
P.	Punkte
Pat	Patienten
PC	Personal Computer
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PRM	Product reaction monitoring
RNA	Ribonukleinsäure
SD	Standardabweichung

SRT	Serotonin
SSRI	Selective Serotonin Reuptake Inhibitor
SVR	Sustained virological response
Tab.	Tabelle
TRP	Tryptophan
VCTE	Vibrations-kontrollierte Transiente Elastographie
WV	Wiedervorstellung
ZNS	Zentrales Nervensystem

Abbildungsverzeichnis

- Abb. 1:** Verteilung der HCV-Genotypen in Deutschland
- Abb. 2:** Auswirkungen einer SVR auf Gesamtmortalität, Zirrhose-Risiko und Co-Infektions-Risiko bei HCV-Patienten
- Abb. 3:** HCV-assoziiertes Mortalitätsrisiko bei Frauen
- Abb. 4:** HCV-assoziiertes Mortalitätsrisiko bei Männern
- Abb. 5:** Symptome von HCV-Patienten im Vergleich zur Normalbevölkerung
- Abb. 6:** Korrelation zwischen Depression und Müdigkeit bei HCV-Patienten
- Abb. 7:** Schematische Darstellung des Serotonin-TRP-Metabolismus
- Abb. 8:** IDO-Aktivität und KYN/TRP-Quotient bei HCV-Patienten
- Abb. 9:** TRP-, 5-HTP- und KYN-Konzentrationen bei HCV-Patienten unter IFN- α -Therapie
- Abb. 10:** BDI-Scores bei HCV-Patienten unter IFN- α -Therapie
- Abb. 11:** Viraler Replikationszyklus
- Abb. 12:** Studienmodell, Untersuchungen zu den Zeitpunkten T1, T2 und T3
- Abb. 13:** Mittelwert und Standardabweichung der HCV-Viruslast im Therapieverlauf zu den Zeitpunkten T1, T2 und T3 bei den Patienten
- Abb. 14:** Mittelwert und Standardabweichung der Vitamin D-Spiegel im Therapieverlauf zu den Zeitpunkten T1, T2 und T3 bei den Patienten
- Abb. 15:** Kategorisierter Alkoholkonsum entsprechend den AUDIT-Scores im Therapieverlauf zu den Zeitpunkten T1, T2 und T3 bei den Patienten
- Abb. 16:** Mittelwert und Standardabweichung der AUDIT-Scores im Therapieverlauf zu den Zeitpunkten T1, T2 und T3 bei den Patienten
- Abb. 17:** Kategorisierte Müdigkeits-Ausprägung anhand der BDI-II-Subkategorie „Ermüdung und Erschöpfung“ im Therapieverlauf zu den Zeitpunkten T1, T2 und T3 bei den Patienten
- Abb. 18:** Kategorisierte Müdigkeits-Ausprägung anhand der BDI-II-Subkategorie „Ermüdung und Erschöpfung“ im Therapieverlauf zu den Zeitpunkten T1 und T3 bei den Kontroll-Patienten
- Abb. 19:** Kategorisiertes Depressions-Verhalten entsprechend den BDI-II-Scores im Therapieverlauf zu den Zeitpunkten T1, T2 und T3 bei den Patienten

-
- Abb. 20:** Kategorisiertes Depressions-Verhalten entsprechend den BDI-II-Scores im Therapieverlauf zu den Zeitpunkten T1 und T3 bei den Kontroll-Patienten
- Abb. 21:** Mittelwert und Standardabweichung der BDI-II-Scores im Therapieverlauf zu den Zeitpunkten T1, T2 und T3 bei den Patienten
- Abb. 22:** Mittelwert und Standardabweichung der TRP-Konzentrationen im Therapieverlauf zu den Zeitpunkten T1, T2 und T3 bei den Patienten und Kontroll-Patienten
- Abb. 23:** Mittelwert und Standardabweichung der 5-HTP-Konzentrationen im Therapieverlauf zu den Zeitpunkten T1, T2 und T3 bei den Patienten und Kontroll-Patienten
- Abb. 24:** Mittelwert und Standardabweichung der IDO-Aktivität im Therapieverlauf zu den Zeitpunkten T1, T2 und T3 bei den Patienten und Kontroll-Patienten
- Abb. 25:** Mittelwert und Standardabweichung der KYN-Konzentrationen im Therapieverlauf zu den Zeitpunkten T1, T2 und T3 bei den Patienten und Kontroll-Patienten
- Abb. 26:** Mittelwert und Standardabweichung der ActiGraph-Tragezeit im Therapieverlauf zu den Zeitpunkten T1, T2 und T3 bei den Patienten und Kontroll-Patienten
- Abb. 27:** Mittelwert und Standardabweichung der täglichen Schrittzahl im Therapieverlauf zu den Zeitpunkten T1, T2 und T3 bei den Patienten und Kontroll-Patienten
- Abb. 28:** Mittelwert und Standardabweichung des täglichen kcal-Verbrauchs im Therapieverlauf zu den Zeitpunkten T1, T2 und T3 bei den Patienten und Kontroll-Patienten
- Abb. 29:** Anteil der verschiedenen Aktivität-Intensität-Niveaus im Therapieverlauf zu den Zeitpunkten T1, T2 und T3 bei den Patienten
- Abb. 30:** Anteil der verschiedenen Aktivität-Intensität-Niveaus im Therapieverlauf zu den Zeitpunkten T1 und T3 bei den Kontroll-Patienten

Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Übersicht über die Wirkstoffe der neuartigen HCV-Medikation

Tab. 2: Beschreibung des Studienkollektivs

Tab. 3: Mittelwert und Standardabweichung der Laborparameter im
Therapieverlauf zu den Zeitpunkten T1, T2 und T3 bei den Patienten

Tab. 4: Kategorisierter Vitamin D-Mangel zu den Zeitpunkten T1 und T3 bei den
Patienten

Tab. 5: Suchtanamnese der Patienten

Tab. 6: Ausprägung von Müdigkeit und Depression im Therapieverlauf zu den
Zeitpunkten T1, T2 und T3 bei den Patienten und Kontroll-Patienten

Tab. 7: Mittelwert und Standardabweichung der ActiGraph-Tragedauer, der täg-
lichen Schritt-Zahl und des täglichen kcal-Verbrauchs im Therapiever-
lauf zu den Zeitpunkten T1, T2 und T3 bei den Patienten und Kontroll-
Patienten

1 EINLEITUNG

1.1 Hepatitis C

1.1.1 Epidemiologie und Ätiologie

Weltweit leiden schätzungsweise 170 Millionen Menschen an einer chronischen Hepatitis C Virus (HCV)-Infektion [62, 95, 126]. Jährlich sind über eine halbe Million Todesfälle auf die Folgen dieser Erkrankung zurückzuführen [16]. Die HCV-Infektion ist eine Hauptursache der chronischen Lebererkrankung und sie stellt weltweit den größten Risikofaktor für die Entwicklung einer Leberzirrhose sowie des hepatozellulären Karzinoms (HCC) dar. Die HCV-assoziierte Zirrhose ist ferner die häufigste Indikation für eine Lebertransplantation in Europa und den USA [92, 95, 130]. Deutschland zählt im europäischen Vergleich zu den Ländern mit einer niedrigen HCV-Prävalenz; 0,3% der Bevölkerung – dies entspricht in etwa 250.000 Menschen – sind hierzulande mit HCV infiziert [92]. Im Vergleich zu den anderen Hepatitis Viren wird HCV hauptsächlich durch den Kontakt mit Blut bzw. Blutprodukten übertragen [95, 101]. Bluttransfusionen und intravenöser Drogenkonsum, bedingt durch Weitergabe unsteriler Nadeln und Spritzen, stellten viele Jahre lang die zwei Hauptübertragungswege des Virus dar [4, 39, 62, 90, 95]. Ferner gibt es indirekte Hinweise, dass HCV auch sexuell, insbesondere in homosexuellen Partnerschaften unter Männern, übertragen werden kann [39]. Das Übertragungsrisiko ist mit 0,07% pro Jahr allerdings äußerst gering [120]. Seit 1992 hat sich durch die Einführung des routinemäßigen Blutscreenings auf HCV-Antikörper das Risiko für eine bluttransfusionsbedingte HCV-Infektion drastisch verringert [36, 62, 95]. Aktuell stellt nur noch intravenöser Drogenkonsum den Hauptübertragungsweg für Hepatitis C dar [4, 39, 95, 101].

1.1.2 HCV-Genotypen

Bei dem Hepatitis C Virus handelt es sich um ein behülltes, einzelsträngiges RNA-Virus. Es sind verschiedene, auf unterschiedlichen Nukleotidfrequenzen

beruhende Genotypen bekannt [39]. Derzeit unterscheidet man sieben klinisch relevante HCV-Genotypen, die unterschiedlich therapiert werden müssen [112]. Weltweit ist der Genotyp 1 am häufigsten (46%), gefolgt von den Genotypen 3 (22%), 2 (13%), 4 (13%), 6, 5 und 7 [44, 72]. Eine Mehrfachinfektion mit verschiedenen Genotypen ist möglich. In Deutschland treten insbesondere die Genotypen 1 und 3 auf; dabei macht Genotyp 1 beinahe 2/3 aller Genotypen aus (62%); die Genotypen 5, 6 und 7 sind hingegen extrem selten (0,2%) [51] (s. Abb.1).

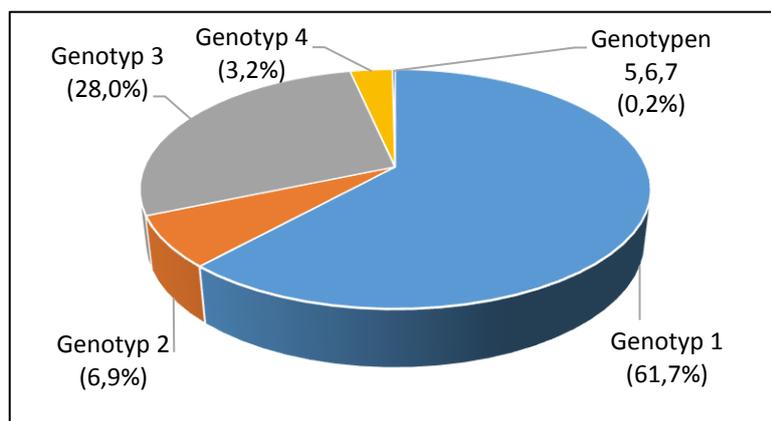


Abb.1: Verteilung der HCV-Genotypen in Deutschland, nach Hüppe et al. [51]

Was die Behandlung der verschiedenen HCV-Genotypen anbelangt, so ist festzuhalten, dass mit dem früheren Behandlungsschema – der Kombination aus Interferon- α (IFN- α) und Ribavirin – bessere Therapieerfolge bei den Genotypen 2 und 3 als bei den Genotypen 1 und 4 erzielt werden konnten [33, 95]. Mit Einführung der DAA (direct-acting antiviral agents) – der neuartigen HCV-Medikation – hat sich dies geändert: Die HCV-Genotypen 1, 2 und 4 sprechen äußerst gut auf die neuartige Therapie an; nur die Behandlung des Genotyps 3 gestaltet sich mit den derzeit zugelassenen Substanzen noch problematisch [33, 106]. Zu den seltenen Genotypen 5, 6 und 7 gibt es nur wenige Therapie-daten.

1.1.3 Viruslast und SVR

Die Viruslast ist definiert als die „Anzahl an replizierten Viren, die in einem Milliliter Körperflüssigkeit nachweisbar sind“ [73]. Der Begriff der Viruslast spielt im

Rahmen der HCV-Therapie eine wichtige Rolle, da die Viruslast Aufschluss darüber gibt, inwiefern der Patient auf die eingeleitete Therapie anspricht oder nicht. Inwieweit die Höhe der Viruslast mit dem Schweregrad der Lebererkrankung korreliert, ist umstritten. Manche Studien belegen einen Zusammenhang, andere dementieren einen solchen [2, 70].

Die Abkürzung SVR (sustained virological response) beschreibt eine anhaltende, unter der Nachweisgrenze liegende HCV-RNA; sie wird i.d.R. 12 Wochen nach Abschluss der Therapie (SVR12) kontrolliert [82]. Eine vorliegende SVR12 ist mit der Ausheilung einer chronischen HCV-Infektion und somit einem Therapieerfolg gleichzusetzen. Eine SVR sollte als Therapieziel angestrebt werden, da sie sowohl die Leber-assoziierte Mortalität wie auch die Gesamtmortalität der Patienten signifikant reduziert. Dies bestätigt eine Meta-Analyse [23], die sich näher mit den Auswirkungen einer SVR bezüglich des Gesamtmortalitätsrisikos, des Zirrhose-Risikos, des Risikos für eine Co-Infektion, eine Lebertransplantation sowie ein HCC bei chronischen HCV-Patienten beschäftigte (s. Abb.2). Ferner kam man zu dem Ergebnis, dass die Patienten mit SVR12 im Allgemeinen ein vierfach geringeres Mortalitätsrisiko aufweisen als Patienten ohne SVR12 [122].

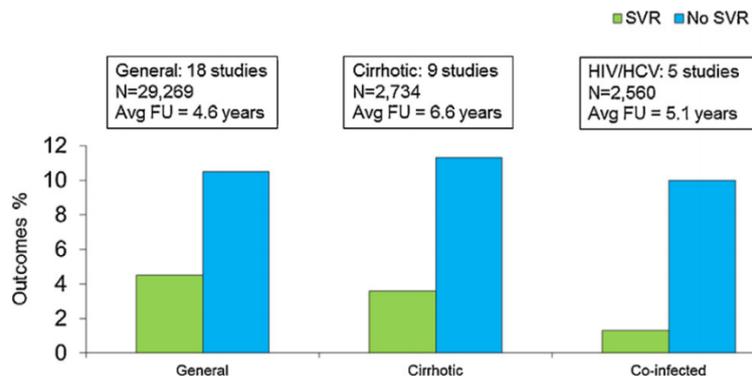


Abb.2: Auswirkungen einer SVR auf Gesamtmortalität, Zirrhose-Risiko und Co-Infektions-Risiko bei HCV-Patienten, nach Colombo et al. [23]

1.1.4 Symptome und Klinik der HCV-Infektion

Hat man sich einmal mit dem Hepatitis C Virus infiziert, verläuft die Infektion in bis zu 80% der Fälle chronisch [126]. Allerdings leiden nicht alle HCV-Patienten unter ihrer Erkrankung. In einer mit Hepatitis C-Patienten durchgeführten Studie

[51] waren rund 30% beschwerdefrei; die übrigen Teilnehmer klagten über uncharakteristische Symptome. Zu diesen zählten Müdigkeit bzw. Mattigkeit, Konzentrationsschwäche, abdominelle Beschwerden, Pruritus, Ikterus, Arthralgien und Gewichtsverlust [51].

Das Hepatitis C Virus führt nicht direkt zur Zerstörung der Hepatozyten, sondern bedingt vielmehr eine Aktivierung des Immunsystems [95]. Diese Immunantwort ist stark genug, um die Leberzellen zu zerstören und sekundär eine Leberfibrose zu induzieren, allerdings nicht ausreichend, um das Virus vollständig aus dem Körper zu eliminieren [95].

Annähernd 25% der HCV-infizierten Patienten entwickeln eine Leberfibrose, welche in eine Leberzirrhose, das Endstadium aller chronischen Lebererkrankungen, übergehen kann [33, 39]. Vom Zeitpunkt der Infektion bis zur Manifestation der Leberzirrhose vergehen im Schnitt 20 Jahre [126]. Faktoren, die einen raschen Progress der Erkrankung verursachen können, sind Alkoholabusus, eine virale Co-Infektion (z.B. mit HBV oder HIV) sowie andere metabolische und autoimmune Lebererkrankungen (z.B. Hämochromatose). Charakteristische Zeichen einer Leberzirrhose, die letztlich in ein Leberversagen münden kann, sind Aszites, portale Hypertension und deren Folgen (z.B. Varizen-Blutungen) sowie eine hepatische Enzephalopathie [39]. Auch steigt das Risiko für ein HCC bei manifester Leberzirrhose mit 1–4% pro Jahr deutlich an [126].

Im Vergleich zur Normalbevölkerung weisen HCV-Patienten eine 6,7-fach erhöhte Gesamtmortalität auf [56]. Die HCV-bedingte Mortalität kann dabei in zwei Phasen unterteilt werden. Die erste Phase repräsentiert das Mortalitätsrisiko insbesondere bei jungen Patienten, welches eng mit Alkohol- und Drogenkonsum sowie Suizid verbunden ist. Das Mortalitätsrisiko der zweiten Phase ist mit dem Schweregrad der HCV-induzierten chronischen Lebererkrankung assoziiert [56] (s. Abb.3, 4).

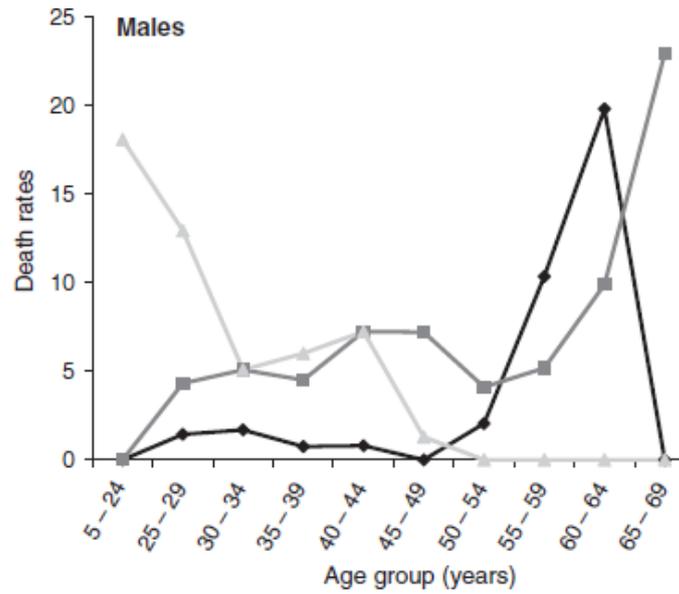


Abb.3: HCV-assoziiertes Mortalitätsrisiko bei Frauen, nach Kristiansen et al. [56]

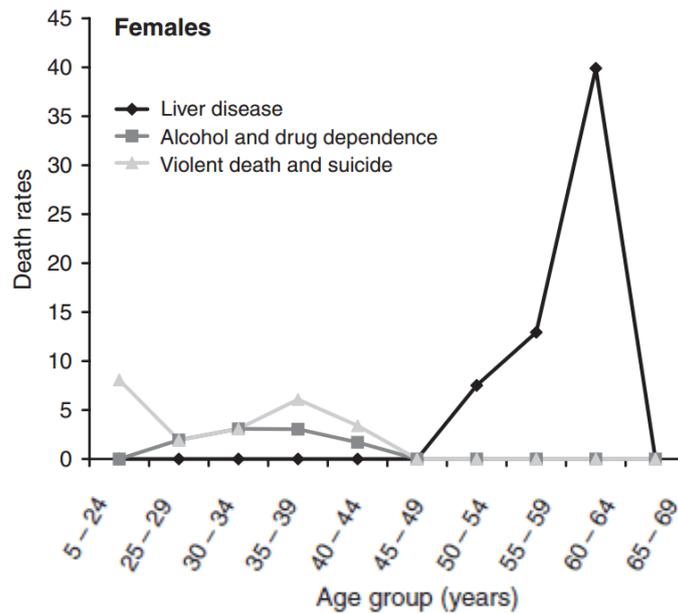


Abb.4: HCV-assoziiertes Mortalitätsrisiko bei Männern, nach Kristiansen et al. [56]

Mögliche extrahepatische Begleitphänomene der chronischen HCV-Infektion sind Arteriosklerose, Vaskulitis, membranöse Glomerulonephritis, Diabetes mellitus, rheumatische Arthralgien und das Non-Hodgkin-Lymphom [62, 82, 130].

1.2 Müdigkeit und Depression bei HCV-infizierten Patienten

Auch neuro-psychische Symptome sind mit einer HCV-Infektion assoziiert. So klagen die Betroffenen über Müdigkeit, kognitive Beeinträchtigung, Angstzustände und Depression [19, 20, 74, 82, 94, 119]. Diese Symptome treten bei HCV-infizierten Patienten im Vergleich zur Normalbevölkerung sowie im Vergleich zu anderen chronischen Lebererkrankungen häufiger auf [20, 82, 95, 107] (s. Abb.5).

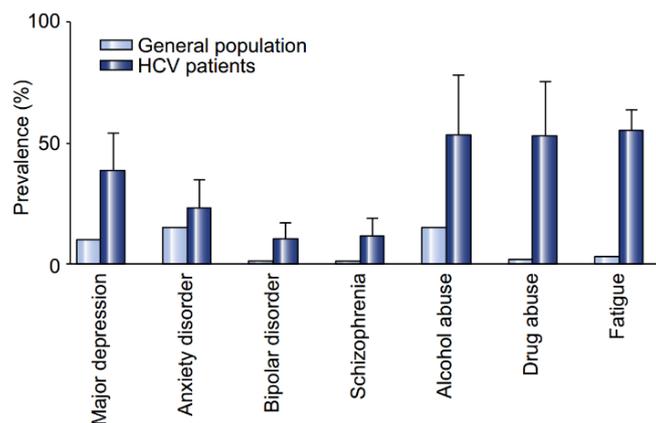


Abb.5: Symptome von HCV-Patienten im Vergleich zur Normalbevölkerung, nach Schaefer et al. [107]

Die Tatsache, dass HCV auch im Hirngewebe betroffener Patienten nachgewiesen werden konnte [41], wirft die Frage auf, ob bei diesen Patienten die neuro-psychischen Symptome nicht auch aus einer direkten Infektion des ZNS resultieren könnten [40, 41].

Bei der Müdigkeit, durch die sich viele HCV-Patienten beeinträchtigt fühlen, handelt es sich um ein komplexes Symptom, das eine Reihe von Beschwerden wie Unwohlsein, Trägheit, Mattigkeit und Erschöpfung umfasst [119]. Über 50% der HCV-infizierten Patienten leiden an Müdigkeit und einem damit oftmals verbundenen reduzierten Wohlempfinden [71, 94, 105]. Man geht ferner davon

aus, dass 50–65% der Patienten mit chronischer HCV-Infektion Schlafstörungen haben, die auch ursächlich für die Müdigkeit sein könnten [19, 110]. Neben der Müdigkeits-Symptomatik leiden HCV-Patienten auch unter Niedergeschlagenheit, schwermütiger Stimmung bis hin zu (schwerer) depressiver Verstimmung [13, 20, 32, 94]. Die genannten neuro-psychischen Symptome werden für die signifikant verminderte Lebensqualität dieser Patientengruppe verantwortlich gemacht [12, 35, 119].

In einer Studie [94], die der Frage nachging, wie häufig Müdigkeit bei HCV-infizierten Patienten auftritt und inwiefern die Patienten durch die Müdigkeit in ihrem alltäglichen Leben beeinträchtigt werden, wurde auch die Ausprägung der Müdigkeit mit Blick auf die Schwere der Lebererkrankung beurteilt. Von den etwa 1.600 HCV-Patienten wiesen 53% Müdigkeits-Symptome auf; 17% empfanden die Müdigkeit so stark, dass sie sich in ihrem Alltag beeinträchtigt fühlten [94]. Neben der Müdigkeit wurden die Patienten in der Studie auch auf das Vorliegen einer manifesten Depression hin untersucht. Diese wurde bei 7% der HCV-Infizierten nachgewiesen; 48% der Studienteilnehmer zeigten sowohl eine Müdigkeits- wie auch eine Depressions-Symptomatik [94]. Zudem ließ sich eine positive Korrelation zwischen den Depressions- und Müdigkeits-Scores feststellen. Eine Verschlimmerung der depressiven Symptomatik ging – laut Aussage der Patienten – mit einer stärkeren Müdigkeit und einer funktionalen Beeinträchtigung einher [32, 71] (s. Abb.6).

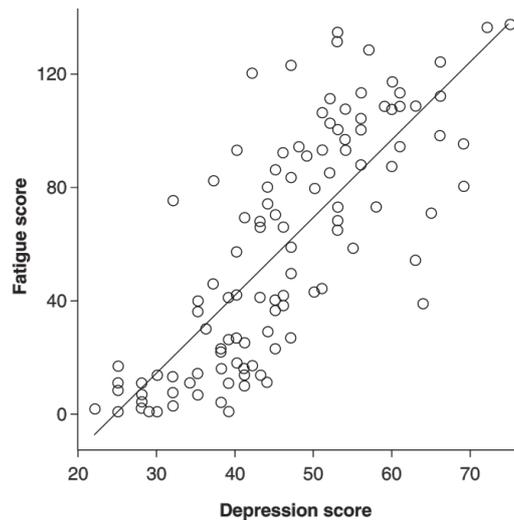


Abb.6: Korrelation zwischen Depression und Müdigkeit bei HCV-Patienten, nach McDonald et al. [71]

Eine weitere Studie [66] verglich die Depressionsneigung bei den unterschiedlichen Formen einer chronischen Lebererkrankung miteinander. Interessanterweise zeigte sich, dass – im Vergleich zu den Gruppen mit chronischer Hepatitis B, ALD (alcoholic liver disease) und NAFLD (non-alcoholic fatty liver disease) – die depressive Symptomatik bei HCV-Patienten signifikant gehäuft auftrat [66]. Dieser Zusammenhang wurde in weiteren Studien bestätigt [20, 32].

Der Anteil der HCV-infizierten Patienten, die eine depressive Symptomatik aufweisen, schwankt je nach Studie stark und beläuft sich auf 28–57% [13, 20, 32, 66, 94]. Eine Verbindung zwischen einer HCV-Infektion und einer depressiven Symptomatik ließ sich unabhängig von Alkohol- oder Drogenkonsum sowie einer Interferon- α -Behandlung nachweisen [20, 66]. Die Ausprägung der Müdigkeit als auch der Schweregrad der depressiven Symptomatik waren dabei nicht von der HCV-Viruslast oder dem Genotyp abhängig [32, 82, 94].

Über die Pathogenese der Müdigkeit im Allgemeinen ist wenig bekannt, ebenso wenig über die Pathogenese der Müdigkeit bei chronischer Lebererkrankung [119]; gleiches gilt für die Pathogenese der Depression. Allerdings gibt es Vermutungen dahingehend, dass die psychische Symptomatik (sowohl Müdigkeit wie auch Depression) bei chronischen Lebererkrankungen auf einer Störung des Serotonin-Tryptophan-Metabolismus und folglich auf verminderten Serotonin-Konzentrationen im Gehirn beruhen könnte [6, 21, 119] (s. Kapitel 1.3.3).

1.2.1 Müdigkeit, Depression und Vitamin D-Mangel

In klinischen Studien [117, 118, 124] konnten bei 70–90% der Patienten mit chronischer Lebererkrankung bzw. chronischer HCV-Infektion erniedrigte Vitamin D-Spiegel beobachtet werden. Da der Vitamin D-Stoffwechsel u.a. in der Leber erfolgt, geht man davon aus, dass der Vitamin D-Mangel bei chronischen Lebererkrankungen auf eine eingeschränkte hepatische Vitamin D-Synthese zurückgeführt werden kann [118]. Vitamin D-Serumkonzentrationen <30 ng/ml werden dabei mit einem Vitamin D-Mangel gleichgesetzt [102, 117, 118]; Vitamin D-Spiegel von 10–20 ng/ml weisen auf einen moderaten, Vitamin D-Spiegel <10 ng/ml auf einen schweren Vitamin D-Mangel hin [117]. Ein Vitamin D-Mangel hat nicht unerhebliche Auswirkungen auf Schlafgewohnheiten, Müdigkeit und depressive Symptome. Die Ausprägung dieser Symptomatik korreliert mit der Schwere des Vitamin D-Mangels [102, 117].

1.2.2 Mangelnder Bewegungsdrang bei HCV-infizierten Patienten

Etwa 25% der HCV-Patienten leiden unter körperlicher Antriebslosigkeit und mangelnder Bewegung [13]. Ursache hierfür sind möglicherweise die Müdigkeit und depressive Symptomatik. Untersuchungen [45] mittels eines Handgelenksmonitors, dem ActiGraph, der die Bewegungsaktivität bzw. -intensität im Tagesverlauf misst, bestätigen eine signifikant höhere nächtliche Aktivität und eine damit einhergehende schlechtere Schlafeffizienz der HCV-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontroll-Patienten. Hinsichtlich der Bewegungsintensität lassen sich allerdings zwischen beiden Gruppen keine wesentlichen Unterschiede feststellen [45].

1.3 Serotonin-Tryptophan-Metabolismus

Serotonin beeinflusst als wichtiger Neurotransmitter im ZNS vielfältige physiologische Systeme wie das kardiovaskuläre System, die Thermoregulation und den zirkadianen Rhythmus [67]. Daneben ist es in zahlreiche, das Verhalten betreffende Prozesse involviert. So ist Serotonin für eine ausgeglichene Stim-

mungslage verantwortlich und nimmt Einfluss auf Bewegungsantrieb und Aktivität, Schlafverhalten, Schmerzempfinden, sexuelles Verhalten und kognitive Prozesse [53, 67]. Störungen im Serotonin-TRP-Stoffwechsel beeinflussen die Serotonin-Synthese im Gehirn [38, 128]. Eine Vielzahl psychischer Erkrankungen wie Angstzustände, Depression und gesteigerte Aggressivität werden mit Veränderungen im Serotonin-Haushalt in Verbindung gebracht [6, 76, 83, 128]. Serotonin gewann in den letzten Jahren zunehmend dahingehend an Bedeutung, dass es anscheinend eine wichtige Rolle in der Pathophysiologie von psychischen Erkrankungen, insbesondere Depressionen, spielt [79, 128].

1.3.1 Stoffwechselwege

Die Serotonin-Synthese erfolgt im menschlichen Körper über den Serotonin-TRP-Metabolismus. Serotonin (SRT) entsteht dabei aus der essentiellen Aminosäure Tryptophan (TRP) über die Aminosäure 5-Hydroxytryptophan (5-HTP) als Zwischenprodukt. Die Reaktion wird über das Enzym TRP-Hydroxylase vermittelt [111], bei dem es sich zugleich um das geschwindigkeitsbestimmende Enzym des Serotonin-Stoffwechsels handelt [81, 125]. Es gibt im menschlichen Körper zwei getrennte Serotonin-(Synthese)-Systeme, die unabhängig voneinander reguliert werden [125]. Während die TRP-Hydroxylase-1 hauptsächlich in der Peripherie wie Darm, Milz und Thymus anzutreffen ist, wird die TRP-Hydroxylase-2 ausschließlich im Gehirn gebildet, wo sie der Serotonin-Synthese dient [81, 125, 132]. Studien [81, 132] haben gezeigt, dass die TRP-Hydroxylase-2 eine zentrale Rolle bei der Serotonin-Synthese im Gehirn spielt, da sie ausschließlich dort exprimiert wird. Inwieweit die TRP-Hydroxylase-1 Einfluss auf die Serotonin-Synthese im Gehirn hat, ist noch nicht geklärt [81]. 5-HTP ist in der Lage, die Blut-Hirn-Schranke problemlos zu passieren und die Serotonin-Synthese im Gehirn effektiv zu steigern [9]. Die Serotonin-Synthese im Gehirn ist daher letztlich sowohl von den TRP- als auch von den 5-HTP-Konzentrationen im Blut und Gehirn abhängig [9, 104], wobei die Verfügbarkeit von TRP im Blut die Serotonin-Synthese im Gehirn limitiert [38, 53, 109, 113]. Innerhalb des Serotonin-TRP-Metabolismus müssen zwei wichtige biosynthetische Wege unterschieden werden: TRP wird einerseits für die bereits ange-

sprochene Bildung von 5-HTP bzw. Serotonin, andererseits für die Synthese von Kynurenin (KYN) innerhalb des KYN-Pathway benötigt [109] (s. Abb.7).

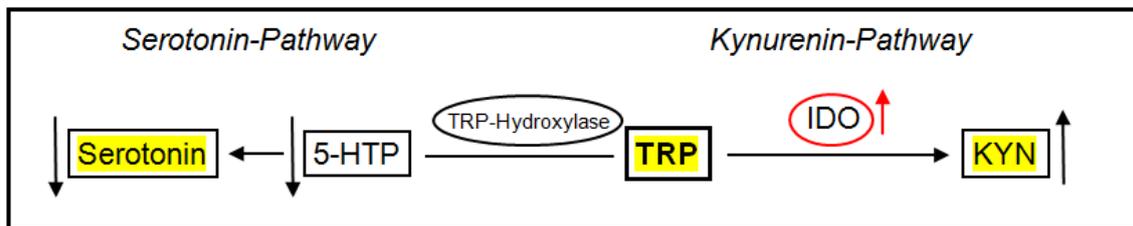


Abb.7: Schematische Darstellung des Serotonin-TRP-Metabolismus

Das Enzym Indolamin 2,3-Dioxygenase (IDO) nimmt als Schlüsselenzym eine wesentliche Rolle im Serotonin-TRP-Stoffwechsel bzw. im KYN-Pathway ein [18, 88]. Es ist als einziges Enzym in der Lage, TRP in KYN abzubauen [17, 18, 28]. Daher führt eine gesteigerte IDO-Aktivität zu einer vermehrten Bildung von KYN, andererseits allerdings auch – aufgrund der dadurch verminderten TRP-Verfügbarkeit – zu einer verminderten Synthese von 5-HTP und folglich zu einer verminderten Serotonin-Synthese, schließlich zu einem Serotonin-Mangel [60, 83, 86]. Aus dem Verhältnis von KYN zu TRP, dem KYN/TRP-Quotienten, kann man Rückschlüsse auf die Aktivität der IDO ziehen [24, 61, 86, 109].

1.3.2 Hypothesen zur Entwicklung von Depression

Bei der Depression handelt es sich um eine multifaktorielle Erkrankung. Hinsichtlich des Pathomechanismus gibt es verschiedene Hypothesen.

Die „Serotonin-Mangel-Hypothese“ aus den 1960er Jahren [26] geht davon aus, dass eine signifikante Anzahl von zuvor (mental) gesunden Personen eine Depression entwickelte, sobald die Serotonin-Spiegel im Gehirn gesunken waren.

Ergänzend wurde im Rahmen der „KYN-Hypothese“ [29, 88] diskutiert, dass erhöhte KYN-Konzentrationen, die aus einem gesteigerten KYN-Pathway innerhalb des Serotonin-TRP-Metabolismus resultieren, an der Pathophysiologie von depressiven Störungen beteiligt sein könnten.

Eine weitere Hypothese [97, 115] hebt die mögliche Bedeutung einer erhöhten Produktion von proinflammatorischen Cytokinen und der Aktivität von Makrophagen hervor.

Die Entdeckung, dass die IDO, das Schlüsselenzym des Serotonin-TRP-Stoffwechsels, interessanterweise durch proinflammatorische Cytokine aktiviert werden kann [85], ist möglicherweise eine Entdeckung, die die Hypothesen miteinander in einen sinnvollen Zusammenhang bringt.

1.3.3 Störungen im Serotonin-TRP-Metabolismus

Es gibt zahlreiche Hinweise dafür, dass psychische Erkrankungen auf Störungen im Serotonin-TRP-Stoffwechsel bzw. auf einen Serotonin-Mangel im Gehirn zurückgeführt werden können [53, 60]. So wiesen depressive Patienten in zahlreichen klinischen Studien [27, 53, 77] verminderte TRP-Plasmakonzentrationen auf. Ein TRP-Mangel ist allerdings nicht immer mit der Entwicklung von depressiven Symptomen assoziiert [98]. Nur bei 30% der Betroffenen löst ein Mangel an TRP letztlich milde bis moderate depressive Symptome aus [75]. Mittels PET-CT-Untersuchungen konnte nachgewiesen werden, dass die Serotonin-Synthese im menschlichen Gehirn geschlechtsspezifischen Veränderungen unterliegt [83]. Die Ergebnisse zeigten eine höhere Serotonin-Syntheserate bei Männern als bei Frauen. Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer Depression bei Männern ist niedriger als bei Frauen [83].

Bei depressiven Patienten fand man ferner, ähnlich wie in Tierversuchen [63, 85, 86], erhöhte KYN-Konzentrationen sowie einen erhöhten KYN/TRP-Quotienten [68]. Zwischen den KYN-Plasmakonzentrationen bzw. dem KYN/TRP-Quotienten und der Schwere der depressiven Symptomatik konnte eine positive Korrelation festgestellt werden [24, 68].

1.3.4 Das Immunsystem und der Serotonin-TRP-Metabolismus

Viele Menschen, die chronisch erkrankt sind, leiden zugleich an einer Depression [85, 96, 128]. Man geht davon aus, dass die depressive Symptomatik bei diesen Patienten nicht auf die chronische Erkrankung, sondern vielmehr auf eine Aktivierung des Immunsystems zurückgeführt werden kann, welche wiederum aus der chronischen Erkrankung resultiert. So konnten zahlreiche klinische Studien [30, 31, 46, 78, 96] bei müden wie auch bei depressiven Patienten er-

höhte Konzentrationen an proinflammatorischen Cytokinen nachweisen. Die IDO kann durch proinflammatorische Cytokine aktiviert werden [61, 77, 84, 88]. Sie stellt möglicherweise insofern eine Verbindung zwischen dem Immunsystem und der Depression dar, als dass sie durch ihre erhöhte Aktivität Metabolit-Veränderungen im Serotonin-TRP-Stoffwechsel herbeiführt, die letzten Endes die depressive Symptomatik bedingen [17, 77, 84, 88, 128]. Eine signifikant erhöhte Expression und eine gesteigerte Aktivität der IDO konnten bei HCV-infizierten Patienten nachgewiesen werden [5, 61]; eine „HCV-Ausheilung“ (SVR12) ging mit einer Normalisierung der IDO-Expression einher [61] (s. Abb.8).

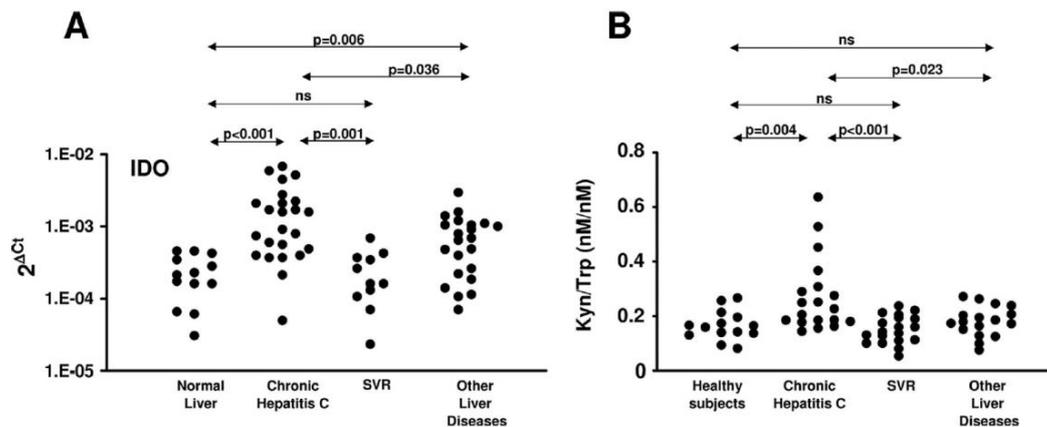


Abb.8: IDO-Aktivität und KYN/TRP-Quotient bei HCV-Patienten, nach Larrea et al. [61]

Auch die therapeutische Anwendung von Cytokinen wie etwa IFN- α führte bei einem beträchtlichen Teil der Patienten (> 50%) zur Entwicklung einer depressiven Symptomatik [17, 18, 96] (s. Kapitel 1.4.1.3).

Hinsichtlich des Serotonin-TRP-Metabolismus gibt es allerdings auch widersprüchliche Studien. So wiesen HCV-infizierte Patienten im Vergleich zu gesunden Kontroll-Personen und HBV-Patienten eine erniedrigte IDO-Aktivität in Makrophagen auf [28]. Bei Untersuchungen, inwieweit sich eine schwere depressive Symptomatik auf den Cytokin-Haushalt sowie den Serotonin-TRP-Stoffwechsel auswirkt, unterschieden sich trotz erhöhter Cytokin-Konzentrationen die IDO-Aktivität und die KYN-Konzentrationen bei depressiven und nicht-depressiven Patienten nicht voneinander [49].

1.3.5 Antidepressive Behandlung

Dass der Serotonin-TRP-Metabolismus offensichtlich in die Pathophysiologie von psychischen Störungen involviert ist, belegt die Tatsache, dass man auch pharmakologisch Einfluss auf diesen Stoffwechsel zu nehmen versucht. So zielen die heutzutage am häufigsten verschriebenen Antidepressiva und Anxiolytika auf den Serotonin-Haushalt ab [60, 76]. Die stimmungshebende Wirkung von trizyklischen Antidepressiva, darunter Serotonin-Reuptake-Inhibitoren (SSRI), wird auf eine Erhöhung der Serotonin-Konzentrationen im Gehirn zurückgeführt [60, 113]. HCV-infizierte Patienten, die unter einer IFN- α -Therapie eine depressive Symptomatik entwickelten, konnten unter Anwendung von SSRI erfolgreich therapiert werden [108, 114].

1.4 HCV-Therapie

Eine erfolgreiche HCV-Therapie senkt die durch die Lebererkrankung bedingte Mortalität, die Gesamtmortalität und ebenso das Risiko für ein HCC und eine Lebertransplantation [122]. Den aktuellen Leitlinien zur Behandlung der chronischen Hepatitis C zufolge sollte prinzipiell jeder an dieser Erkrankung Leidende die Möglichkeit einer antiviralen Therapie haben. Im Januar 2014 ist durch die Entwicklung und Zulassung mehrerer direkt antiviral wirksamer Substanzen (DAA) die Therapie der chronischen HCV-Infektion geradezu revolutioniert worden.

1.4.1 Früher eingesetzte Medikamente

1.4.1.1 Wirkmechanismen

Bis zum Jahr 2011 stellte die Kombination aus IFN- α und Ribavirin die einzige zur Verfügung stehende Möglichkeit dar, eine chronische HCV-Infektion zu behandeln. Die Therapiedauer erstreckte sich – je nach HCV-Genotyp und Krankheitsphase – auf 24 oder 48 Wochen [116]. Unter diesem „alten“ Behandlungsschema konnten bessere Therapieerfolge bei den Genotypen 2 und 3 als bei

den Genotypen 1 und 4 erzielt werden [33, 95]. IFN- α besitzt antivirale, anti-proliferative und immunmodulierende Eigenschaften [37, 121]. Als endogenes Cytokin bewirkt es die Aktivierung des Immunsystems und nimmt Einfluss auf das angeborene und adaptive Immunsystem sowie auf dessen Bestandteile (natürliche Killer-Zellen, zytotoxische T-Zellen, T-Gedächtniszellen) [37, 121]. Ribavirin greift als Nukleosid-Analogon durch Inhibierung der RNA-Polymerase – im Gegensatz zu IFN- α – direkt in den viralen Replikationszyklus ein [37]; es besitzt daher virostatistische Eigenschaften. Allerdings war die antivirale Kombinations-Therapie aus IFN- α und Ribavirin bei der Mehrzahl der HCV-Patienten wenig effektiv [32]. Es konnten nur SVR-Raten von 40–55% erzielt werden [25, 39, 62].

1.4.1.2 Müdigkeit, Depression und Suizide unter IFN- α -Therapie

Folgende psychische Nebenwirkungen traten unter einer IFN- α -Therapie auf: Schlafstörungen, schwere Müdigkeit, Erschöpfung, Trägheit, kognitive Beeinträchtigung, Unruhezustände, Anspannung, zunehmende Reizbarkeit, sozialer Rückzug, emotionale Labilität, Angstzustände, depressive Verstimmung sowie schwere Depression und suizidale Gedanken bis hin zu Suiziden [8, 54, 79, 105, 114, 116, 121]. Ferner konnte sich bei den Patienten mit chronischer HCV-Infektion eine bereits vorhandene psychische Symptomatik unter Gabe von IFN- α sogar noch verstärken [32, 66]. Die Beschwerden beeinflussten die Bereitschaft der Patienten, die antivirale Therapie fortzusetzen [22, 89, 114]; sie führten mitunter zu einem Abbruch der Therapie [8].

Die Müdigkeit zählt zu den häufigsten und am meisten belastenden Symptomen einer chronischen HCV-Infektion. Nach einer Studie [105] erhöhte sich innerhalb der ersten vier Wochen der IFN- α -Therapie der Anteil an Patienten, die über Müdigkeit berichteten, von 52% auf 78%. 24 Wochen nach Therapieende kam es im Vergleich zur Baseline – insbesondere bei den Patienten, die eine SVR12 erreicht hatten – zu einem signifikanten Abfall der Müdigkeit auf 33% [105].

Neben der Müdigkeit traten Depressionen mitunter am häufigsten als psychische Nebenwirkungen einer IFN- α -Therapie auf [11, 50, 89, 107, 114, 116]. Depressive Symptome zeigten sich dabei auch bei Patienten, die zuvor keiner-

lei psychische Probleme hatten [25]. Es scheint erwähnenswert, dass die IFN- α -induzierte Depression nicht alleine bei den mit IFN- α behandelten HCV-Patienten auftrat, sondern auch bei anderen Erkrankungen beobachtet wurde, bei denen die Indikation zur IFN- α -Therapie gegeben war, so z.B. bei einer HBV-Infektion, dem Melanom sowie bei dem durch AIDS verursachten Karposi-Syndrom [131]. Die Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung einer depressiven Symptomatik bzw. für die Verstärkung einer bereits bestehenden Depression variiert je nach Studie sehr stark. Sie beläuft sich auf 15–60%, wobei die meisten Studien eine Auftretenswahrscheinlichkeit von 20–40% angeben [11, 34, 48, 114, 116].

1.4.1.3 Auswirkungen von IFN- α auf den Serotonin-TRP-Metabolismus

IFN- α beeinflusst den Cytokin-Haushalt, indem es die Synthese proinflammatorischer Cytokine induziert, die wiederum die Aktivität der IDO steigern [10, 11, 24, 79]. Man geht davon aus, dass das Ungleichgewicht im Serotonin-Tryptophan-Stoffwechsel letzten Endes auf die durch IFN- α -induzierte Aktivitätssteigerung der IDO zurückgeführt werden kann. Untersuchungen ergaben, dass die Reduktion der TRP- und 5-HTP-Konzentrationen unter der IFN- α -Therapie ebenso wie der Anstieg der KYN-Konzentrationen bei chronischer HCV-Infektion mit dem Schweregrad der Depression, ermittelt anhand von BDI-II-Fragebögen, korrelieren [24]. Alle Werte normalisierten sich nach Therapieende [24] (s. Abb.9, 10). Weitere Studien [10, 11, 134] kamen zu ähnlichen Ergebnissen.

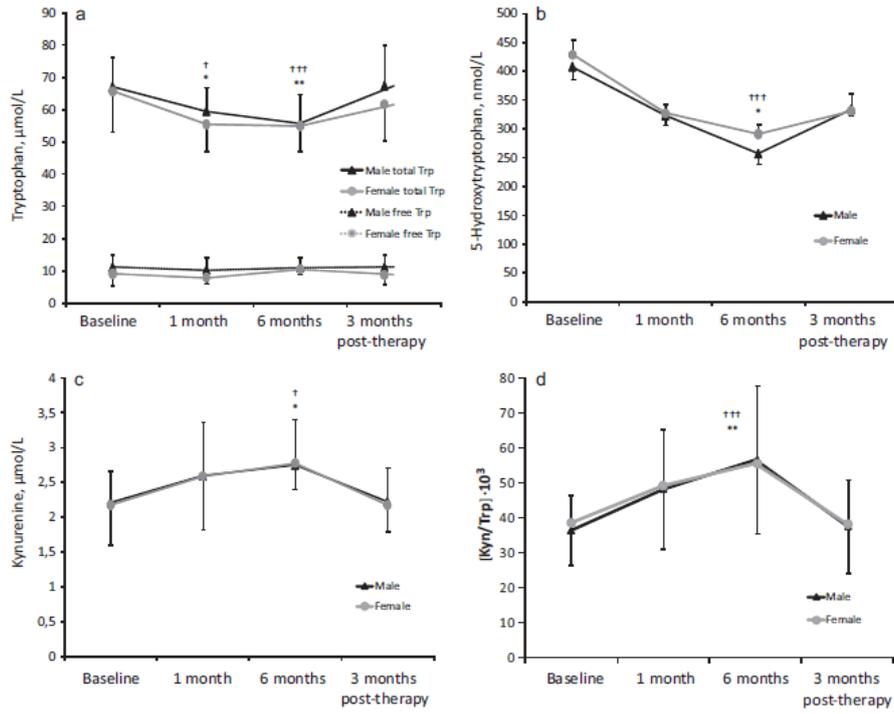


Abb.9: TRP-, 5-HTP- und KYN-Konzentrationen bei HCV-Patienten unter IFN- α -Therapie, nach Comai et al. [24]

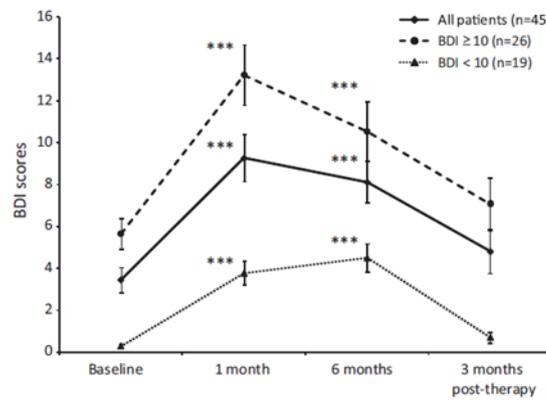


Abb.10: BDI-Scores bei HCV-Patienten unter IFN- α -Therapie, nach Comai et al. [24]

1.4.2 Neuartige HCV-Medikation

Neu entwickelte Wirkstoffe zur HCV-Therapie, die sog. direct-acting antiviral agents (DAA), greifen das Virus direkt in unterschiedlichen Phasen seines Replikationszyklus an. Ziel dieser neuen DAA-Therapie bei einer chronischen HCV-Infektion ist es, das Virus direkt zu hemmen, die Therapiedauer zu verkürzen, die SVR-Raten zu verbessern sowie die Nebenwirkungen zu minimieren [55].

1.4.2.1 Wirkmechanismen

Die virale Replikation (s. Abb.11) beginnt damit, dass das HCV-Virus an die Oberfläche der Hepatozytenzelle andockt, in diese aufgenommen wird und das virale Genom ins Cytoplasma freigesetzt wird [14]. Durch Translation des HCV-Genoms entsteht in einem nächsten Schritt ein Polyprotein, welches durch post-translationales Processing virale Struktur-Proteine sowie Nicht-Struktur-Proteine liefert. Für dieses post-translationale Processing wird u.a. die NS3/4A-Protease benötigt. Sobald das virale Genom translatiert wurde, erfolgt die virale Replikation, für die die NS5B-anhängige RNA-Polymerase sowie die beiden Nicht-Struktur-Proteine NS5A und NS5B erforderlich sind [14]. Auch das Protein NS5A ist an der Replikation beteiligt, wobei der exakte Mechanismus noch unklar ist [91]. Nach erfolgter Translation und Transkription werden die einzelnen Viruskomponenten im Rahmen des viralen Assembly „zusammengesetzt“. Anschließend erfolgt die Freisetzung der neu synthetisierten HCV-Viren [14].

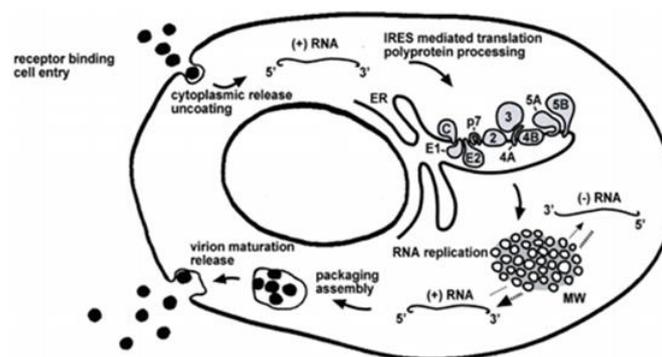


Abb.11: Viraler Replikationszyklus, nach Brass et al. [14]

1.4.2.2 Vorstellung der verschiedenen Wirkstoffe

Mithilfe der neuen DAA ist es nun möglich, den oben beschriebenen viralen Replikationszyklus an verschiedenen Stellen zu unterbrechen. Prinzipiell müssen dabei drei verschiedene Wirkstoffklassen unterschieden werden: die NS3/4A-Protease-Inhibitoren [16], die NS5B-RNA-Polymerase-Inhibitoren (nukleosidische und nicht-nukleosidische) [55, 57] sowie die NS5A-Inhibitoren [91]. Die nachfolgende Tabelle (s. Tab.1) gibt einen Überblick über die zum Zeitpunkt der Erstellung dieser Arbeit zur Behandlung der chronischen HCV-Infektion zur Verfügung stehenden Wirkstoffe, ihre Handelsnamen sowie die HCV-Genotypen, gegen die sie eingesetzt werden können.

NS3/4A-Protease-Inhibitoren

Substanz	Handelsname	Genotyp
<u>Simeprevir</u>	Olysio®	1 und 4
<u>Paritaprevir</u>	Viekirax® (Fixkombi)	1 und 4

NS5B-RNA-Polymerase-Inhibitoren (nukleosidisch)

Substanz	Handelsname	Genotyp
<u>Sofosbuvir</u>	Sovaldi®	alle

NS5B-RNA-Polymerase-Inhibitoren (nicht-nukleosidisch)

Substanz	Handelsname	Genotyp
<u>Dasabuvir</u>	Exviera® (Fixkombi)	1

NS5A-Inhibitoren

Substanz	Handelsname	Genotyp
<u>Daclatasvir</u>	Daklinza®	1,3 und 4
<u>Ledipasvir</u>	Harvoni® (Fixkombi)	1,3 und 4
<u>Ombitasvir</u>	Viekirax® (Fixkombi)	1 und 4

Fixkombinationen

Substanz	Handelsname	Genotyp
<u>Sofosbuvir/Ledipasvir</u>	Harvoni®	1,3 und 4
<u>Paritaprevir /Ombitasvir/ Ritonavir</u>	Viekirax®	1 und 4

Ribavirin

Substanz	Handelsname	Genotyp
<u>Ribavirin</u>	Copegus®	alle

Tab.1: Übersicht über die Wirkstoffe der neuartigen HCV-Medikation

Im Dezember 2011 kamen die beiden NS3/4A-Protease-Inhibitoren Telaprevir und Boceprevir, die sog. Wirkstoffe der ersten Generation, auf den Markt. Sie wurden jeweils in Kombination mit IFN- α und Ribavirin verabreicht [15, 16]; es traten zahlreiche Nebenwirkungen auf [59].

Zu Beginn des Jahres 2014 erhielten die DAA der zweiten Generation die Zulassung; Anfang 2015 folgten Fixkombinationen der Wirkstoffe (s. Tab.1). Die Kombination ein oder mehrerer Wirkstoffe zeigt eine höhere Wirksamkeit hinsichtlich der Viruselimination, ohne dass es zu schwereren Nebenwirkungen kommt [16]. Mit den DAA-Wirkstoffen der zweiten Generation konnten im Rahmen klinischer Studien [3, 15, 47] Viruseradikationsraten (SVR12) von über 95% bei fast allen Patientengruppen und HCV-Genotypen erzielt werden. Die Behandlungsdauer beläuft sich je nach HCV-Genotyp und Schweregrad der Lebererkrankung auf 8 bis 24 Wochen. Die HCV-Genotypen 1, 2 und 4 sprechen äußerst gut auf die neuen Wirkstoffe an; nur die Behandlung des Genotyps 3 gestaltet sich gegenwärtig noch problematisch [33, 106].

Mit Entwicklung und Zulassung der neuen DAA-Therapie ist nun eine Interferon-freie Behandlung aller HCV-Genotypen möglich. Aufgrund der kurzen Therapiedauer und des geringen Nebenwirkungsprofils ist ein Therapieabbruch sehr selten [100]. Auch bisher nur schwer behandelbare Patienten wie etwa Patienten mit Leberzirrhose, HCV/HIV-Co-Infizierte, Lebertransplantierte oder Personen mit psychischen Störungen profitieren von der neuen Therapie [82, 100].

1.4.2.3 Nebenwirkungen

Die DAA weisen ein relativ geringes Nebenwirkungsspektrum auf. Die am häufigsten unter DAA-Therapie beobachteten Nebenwirkungen sind Müdigkeit, Kopfschmerzen, Übelkeit, Schlaflosigkeit und Anämie [3, 36, 57, 93, 133]. Diese treten bei 20–30% der HCV-Patienten auf [3, 93].

2 FRAGESTELLUNG DER ARBEIT

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit der Frage, ob sich die zur Behandlung der chronischen Hepatitis C Virus-Infektion neu eingesetzten Wirkstoffe (DAA) positiv auf Müdigkeits-Symptomatik und Stimmungslage der Patienten auswirken. Ferner soll untersucht werden, inwieweit eine Verbesserung des psychischen Wohlempfindens der Studienteilnehmer auf Veränderungen in deren Serotonin-Tryptophan-Stoffwechsel und die damit verbundenen Serotonin-Konzentrationen im Gehirn zurückgeführt werden kann und inwiefern sich ein Rückgang von Müdigkeit und Depression positiv auf den Bewegungsantrieb und die Aktivität-Intensität der Patienten im Therapieverlauf auswirkt.

Das Thema der Arbeit scheint insofern klinisch relevant, als dass die neuartige DAA-Therapie – neben der Viruselimination – möglicherweise weitere positive Nebeneffekte besitzt. Sollte es bei den HCV-Patienten mit zuvor beeinträchtigender Müdigkeit, mangelndem Bewegungsantrieb und gedrückter Stimmungslage unter DAA-Therapie zu einer Verbesserung dieser Symptomatik kommen, wäre dies mit einer Steigerung des psychischen Wohlbefindens und einem damit verbundenen (Rück)Gewinn an Lebensqualität verbunden.

3 PATIENTEN UND METHODEN

3.1 Patientenkollektiv

Für die Studie wurden im Zeitraum von April 2015 bis Dezember 2015 insgesamt 24 Patienten mit chronischer Hepatitis C Virus-Infektion rekrutiert (s. Abb.12). Bis einschließlich Juni 2016 erfolgte die Nachbeobachtung der Patienten. Als Einschlusskriterien galten ein Mindestalter von 18 Jahren, das Vorliegen einer chronischen HCV-Infektion sowie der Therapiebeginn mit den neuartigen DAA. Es wurden sowohl therapienaive als auch bereits therapeutisch versorgte Patienten in die Studie aufgenommen. Ausschlusskriterien waren die fehlende Einwilligung von Seiten des Patienten, ein zuvor diagnostiziertes HCC, da Tumorerkrankungen unabhängig von der Grunderkrankung mit einer erhöhten Rate an Depressionen einhergehen, sowie eine mangelnde Compliance. Die Rekrutierung der Patienten erfolgte im Rahmen der wöchentlich stattfindenden Hepatitis C-Sprechstunden der Klinik für Innere Medizin II (Gastroenterologie, Hepatologie, Endokrinologie, Diabetologie und Ernährungsmedizin) am Universitätsklinikum des Saarlandes in Homburg.

Nach Abschluss der Patientenrekrutierung wurde das Untersuchungskollektiv durch die bereits vorliegenden Daten weiterer Patienten mit chronischer Hepatitis C (n=11) ergänzt, die sich im Zeitraum von Juli 2013 bis August 2014 bereit erklärt hatten, an der ProbioC-Studie teilzunehmen. Ziel dieser randomisierten kontrollierten Studie, die ebenfalls in der Klinik für Innere Medizin II am Universitätsklinikum des Saarlandes unter der Leitung von Frau Dr. Caroline Stokes durchgeführt wurde, war es zu untersuchen, inwiefern sich die depressive Symptomatik bei HCV-infizierten Patienten unter einer 60tägigen Probiotika-Behandlung verbessert. Im Hinblick auf mögliche Veränderungen der Müdigkeits-Symptomatik, der Depressionsneigung, des Bewegungsantriebs und des Serotonin-Tryptophan-Metabolismus dienten nur die mit Placebo behandelten Patienten aus der ProbioC-Studie (n=5) als Kontroll-Gruppe für das vorliegende Studienkollektiv.

Patientenrekrutierung:

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none"> - Mindestalter (18 Jahre) - chronische HCV-Infektion - Beginn einer DAA-Therapie 	<ul style="list-style-type: none"> - fehlende Einwilligung - diagnostiziertes HCC - mangelnde Compliance

Vor Therapiebeginn (T1)	4 Wochen nach Therapieeinleitung (T2)	12 Wochen nach Therapieabschluss (T3)
<ul style="list-style-type: none"> - Patientengespräch, Anamnese - Bestimmung des Genotyps - Bestimmung des Fibrose-/Zirrhose-Grades - Bestimmung der Viruslast - Blutbild (u.a. GOT, GPT, Vitamin D) - Blutabnahme für Toxikologie - BIA-Messung - Aushändigung des ActiGraphs (Messung über 5 Tage, 5 Nächte) - Aushändigung des Schlafprotokolls (während ActiGraph-Messung) - Ausfüllen von AUDIT und BDI-II 	<ul style="list-style-type: none"> - Patientengespräch - Bestimmung der Viruslast - Blutbild (u.a. GOT, GPT, Vitamin D) - Blutabnahme für Toxikologie - BIA-Messung - Aushändigung des ActiGraphs (Messung über 5 Tage, 5 Nächte) - Aushändigung des Schlafprotokolls (während ActiGraph-Messung) - Ausfüllen von AUDIT und BDI-II 	<ul style="list-style-type: none"> - Patientengespräch - Bestimmung der Viruslast - Blutbild (u.a. GOT, GPT, Vitamin D) - Blutabnahme für Toxikologie - BIA-Messung - Aushändigung des ActiGraphs (Messung über 5 Tage, 5 Nächte) - Aushändigung des Schlafprotokolls (während ActiGraph-Messung) - Ausfüllen von AUDIT und BDI-II
<p> Nach Abschluss der Patientenrekrutierung: 1. tox. Messung: Proben (T1)</p>	<p> Nach WV aller Patienten: 2. tox. Messung: Proben(T2)+ Proben(T1)+Proben(Kontroll-Gruppe)</p>	<p> Nach WV aller Patienten: 3. tox. Messung: Proben(T3)+ Proben(T2)+ Proben(T1)+Proben (Kontroll-Gruppe)</p>
		<p> Nach Vorliegen aller ActiGraph-Messungen: Auslesung der Daten</p>

Abb. 12: Studienmodell, Untersuchungen zu den Zeitpunkte T1, T2 und T3

3.2 Genotyp- und Viruslastbestimmung

Die Bestimmung des HCV-Genotyps wie auch der HCV-Viruslast erfolgte durch das Institut für Virologie des Universitätsklinikums des Saarlandes unter der Leitung von Univ.-Prof. Dr. med. Sigrun Smola. In einigen Fällen war der HCV-Genotyp bereits in auswärtigen Krankenhäusern oder Arztpraxen bestimmt worden. Die Bestimmung der Viruslast erfolgte vor Therapiebeginn (T1), vier Wochen nach Therapiebeginn (T2) sowie nochmals 12 Wochen nach Therapieende (follow-up) (T3). Der HCV-Genotyp der Kontroll-Patienten wurde jeweils der Krankenakte entnommen.

3.3 Bestimmung des Fibrorestadiums

Die Patienten wurden auch auf das Vorliegen einer Leberfibrose bzw. Leberzirrhose hin überprüft. Hierzu wurde auf FibroScan-Messungen zurückgegriffen, die jeweils bei der (Wieder)Vorstellung der Patienten von einem Arzt angeordnet worden waren. Beim FibroScan handelt sich um eine neuartige, nicht-invasive Methode, die es ermöglicht, mittels Vibrations-kontrollierter Transienter Elastographie (VCTE) den Grad einer Leberfibrose abzuschätzen [129]. Dabei zeigen kPa-Werte <6 keine signifikant pathologischen Leberschäden an, kPa-Werte im Bereich von 6–12 sprechen hingegen für das Vorliegen einer Leberfibrose, kPa-Werte >12 für das Vorliegen einer Leberzirrhose [1].

3.4 Laborparameter

Die Blutanalyse wurde im Zentrallabor des Universitätsklinikums des Saarlandes unter der Leitung von Univ.- Prof. Dr. med. Jürgen Geisel vorgenommen. Das Blut wurde den Patienten bei ihrer ambulanten (Wieder)Vorstellung abgenommen und – entsprechend der Viruslastbestimmung – zu den Zeitpunkten T1, T2 und T3 untersucht. Für die Blutentnahmen wurden die regulären (Wieder)Vorstellungstermine der Patienten genutzt. Zusätzliche Blutentnahmen waren nicht erforderlich. Hierbei wurden die Werte für GOT, GPT sowie Vitamin D erhoben. Bei jeder Blutentnahme wurden den Patienten außerdem zwei EDTA-

und ein Serum-Röhrchen entnommen. Diese wurden anschließend zentrifugiert (3.000 Umdrehungen/s, 10 min) sowie kühl und lichtgeschützt gelagert. Ein Teil des Plasmas (ein EDTA-Röhrchen) wurde zur späteren Bestimmung der TRP-, 5-HTP- und KYN-Konzentrationen in die Abteilung für Experimentelle und Klinische Toxikologie transportiert und dort bei -80°C bis zur endgültigen Messung gelagert. Aus dem anderen EDTA- und Serum-Röhrchen wurden jeweils 1µl Serum, Plasma und Zellen gewonnen und bei -80°C im Labor der Klinik für Innere Medizin II eingefroren.

3.5 Bestimmung der Serotonin-Tryptophan-Metaboliten

Die Bestimmung der Metaboliten des Serotonin-TRP-Stoffwechsels erfolgte in der Abteilung für Experimentelle und Klinische Toxikologie des Universitätsklinikums des Saarlandes unter der Leitung von Prof. Dr. Dr. h. c. Hans H. Maurer. Zweck der toxikologischen Analysen war es zu untersuchen, inwiefern eine Verbesserung der Müdigkeits- und Depressions-Symptomatik bei den Patienten unter der neuartigen DAA-Therapie auf Veränderungen in deren Serotonin-TRP-Stoffwechsel zurückgeführt werden kann. Ferner sollte überprüft werden, ob sich die depressiven und nicht-depressiven Studienteilnehmer im Therapieverlauf hinsichtlich der Serotonin-TRP-Metaboliten unterschieden.

Diese Studie beschränkt sich auf die folgenden vier Metaboliten des Serotonin-TRP-Stoffwechsels: SRT, TRP, 5-HTP und KYN, wobei nur die Konzentrationen der letzten drei Metaboliten im Blutplasma bestimmt wurden. Der KYN/TRP-Quotient ließ Rückschlüsse auf die Aktivität der IDO zu. Die Validierung des analytischen Verfahrens (detaillierte Beschreibung s. Anhang 7.4) erfolgte gemäß den Kriterien der europäischen Arzneimittel-Agentur EMA. Die TRP-, 5-HTP- und KYN-Konzentrationen wurden zu drei unterschiedlichen Zeitpunkten bestimmt. Die erste Messung wurde vorgenommen, nachdem alle Studienteilnehmer rekrutiert worden waren, die zweite Messung, nachdem das Blut aller Patienten unter Therapie vorlag und die dritte Messung, nachdem bei allen Patienten das follow-up erfolgt war. Bei jeder Messung wurden die vorherigen Blutproben (aus der ersten bzw. zweiten Messung) nochmals analysiert, um Messabweichungen zu beurteilen. Auch das Blut der Kontroll-Patienten wurde

im Hinblick auf den Serotonin-Tryptophan-Metabolismus untersucht. Das Blut war zu Therapiebeginn und zum Ende der Therapie abgenommen worden.

3.6 Beurteilung der Bewegungsintensität

3.6.1 ActiGraph-Handgelenksmonitor

Bei dem ActiGraph (Modell GT3X), einem kleinen Handgelenksmonitor (38x37x18 mm, Gewicht: 26 g) [45], handelt es sich um ein Gerät, das eine zuverlässige und objektive Erfassung der physikalischen Aktivität über den Tag hinweg und während des nächtlichen Schlafs ermöglicht [69, 80], indem es die Bewegungsrichtung und Bewegungsbeschleunigung in drei Achsen misst und dadurch die Bewegungsintensität ermittelt. Zudem erfasst das Gerät die Anzahl der täglichen Schritte, den individuellen Energieverbrauch und die Lichtintensität.

Die ActiGraph-Messungen dienen dazu, die Bewegungsaktivität der Studienteilnehmer im Tagesverlauf zu beurteilen. Einerseits sollte anhand der Messergebnisse überprüft werden, ob die HCV-infizierten Patienten – insbesondere diejenigen, die angaben, unter Müdigkeit und/oder depressiver Verstimmung zu leiden – wirklich eine verminderte Aktivität im Vergleich zu den Patienten, die keine alltäglichen Einschränkungen durch die chronische Infektion angaben, aufwiesen. Andererseits konnte kontrolliert werden, ob der Bewegungsantrieb der Patienten unter einer Verbesserung der Müdigkeitssymptomatik im Therapieverlauf zunahm.

Die Patienten wurden im Rahmen der Messungen gebeten, den ActiGraph fünf Tage und fünf Nächte lang zu tragen; zum Duschen durften sie ihn ablegen. Bevor die ActiGraphs am Handgelenk der Patienten angebracht wurden, mussten sie mithilfe des PC-Programms ActiLife Software 5.0 unter Eingabe folgender Daten aktiviert werden: Patientennamen, Geburtsdatum, Größe und Gewicht des Patienten, Beginn und Ende der Messzeit, Tragen an der dominanten oder nicht dominanten Hand. Die ActiGraphs wurden auf 60 s und 100 Hz programmiert; dadurch wurden jeweils 6.000 Messsignale über eine Zeitspanne von 60 s erfasst und als cpm (counts per minute) kodiert [45]. Unabhängig davon,

wann die ActiGraphs den Patienten angelegt wurden, begann die Messung erst um 8 Uhr des nächsten Morgens und endete zu genau dieser Uhrzeit fünf Tage später. Nach jeder Messung wurden die Daten der Handgelenksmonitore mithilfe der ActiLife Software 5.0 gespeichert. Parallel dazu erfolgte die Erstellung einer Excel-Tabelle, die folgende Daten umfasste: ActiGraph-ID, Name des Patienten, Geburtsdatum, Datum der Aushändigung, Zeitspanne der Messung, Rückgabe des Gerätes, ferner die Angabe, ob die Messung erfolgreich war oder nicht. Die ActiGraph-Auslesung lieferte folgende relevanten Daten: ActiGraph-Tragedauer, Schritt-Anzahl und kcal-Verbrauch. Die durchschnittliche tägliche Anzahl der Schritte sowie der durchschnittliche tägliche Verbrauch an Kilokalorien (kcal) ergaben sich aus der Relation von Schritt-Anzahl und kcal-Verbrauch zur gesamten ActiGraph-Tragedauer. Des Weiteren wurden – in Anlehnung an die Studie von Heeren et al. [45] – verschiedene Aktivität-Intensitäts-Niveaus festgelegt. Dabei sprachen <100 cpm für eine „sedentary activity“, 100-759 cpm für eine „light physical activity“, 760-1951 cpm für eine „lifestyle physical activity“, 1952-5724 cpm für eine „moderate physical activity“ sowie >5724 cpm für eine „vigerous physical activity“. Wie lange sich die Patienten auf welchem Aktivität-Intensitäts-Level aufhielten, wurde wiederum in Relation zur gesamten Tragedauer gesetzt und in %-Angaben ausgedrückt. In Anlehnung an die Bestimmung der Viruslast und das Blutbild wurde die ActiGraph-Messung vor Therapiebeginn (T1), vier Wochen nach Therapieeinleitung (T2) und 12 Wochen nach Therapieende (T3) vorgenommen bzw. wiederholt. Aus der ProbioC-Studie wurden pro Patient dagegen jeweils nur zwei ActiGraph-Messungen ausgewertet; diese waren vor Therapiebeginn und am Ende der Therapie (nach 60 Tagen) vorgenommen worden.

3.6.2 Schlafzeitenbefragung

Zur Klärung von Unstimmigkeiten bei der Auswertung wurden die Patienten gebeten, während der fünf Tage, in denen sie den ActiGraph trugen, ihre Schlafzeiten zu notieren. Den Patienten wurde dazu ein „Schlafprotokoll“ ausgehändigt (s. Anhang 7.5).

3.7 Fragebögen

3.7.1 Anamnese-Fragebogen

Der für die Studie eigens erstellte Anamnese-Fragebogen (s. Anhang 7.1) diente dazu, Basisdaten der chronischen Hepatitis C zu erheben. Die Patienten wurden über den Zeitpunkt der Erstdiagnose, die ggf. bekannte Infektionsursache und eine möglicherweise bereits in der Vergangenheit stattgefundenene HCV-Therapie mit IFN- α und Ribavirin befragt. Der HCV-Genotyp, die Viruslast wie auch das HCV-Therapieschema und die Therapiedauer waren der Krankenakte zu entnehmen. Des Weiteren wurden demographische Daten wie Geburtsdatum und Geschlecht dokumentiert. Um den allgemeinen Gesundheitszustand beurteilen zu können, erfolgte eine Befragung der Patienten zu ihrem gegenwärtigen Nikotin- und Drogenkonsum, ebenso zu bisherigen körperlichen und/oder psychisch-depressiven Erkrankungen sowie einer ggf. stattgefundenen antidepressiven Behandlung in ihrer eigenen Krankengeschichte wie auch in ihrer Familiengeschichte. Die Studienteilnehmer sollten ihre gegenwärtigen Medikamente und ggf. Nahrungsergänzungsmittel nennen und diese auch unter der neuen HCV-Medikation weiterhin nach gewohntem Schema einnehmen. Bei jeder (Wieder)Vorstellung wurden die Patienten auch nach „traumatischen Ereignissen in ihrer (jüngsten) Vergangenheit“ befragt. Zu diesen „traumatischen Ereignissen“ zählten Arbeitslosigkeit, finanzielle Probleme, schwere Krankheit, Trennung/Scheidung und ein noch nicht lange zurückliegender Todesfall in der Familie. Diese Befragung diente zur Confounder-Kontrolle hinsichtlich einer vorliegenden depressiven Symptomatik.

3.7.2 BDI-II-Fragebogen

Der BDI-II (Beck Depression Inventory)-Fragebogen (s. Anhang 7.2) ist ein Selbstbewertungsbogen, der aus 21 Fragen zu folgenden Kategorien besteht: Traurigkeit, Pessimismus, Versagensgefühle, Verlust von Freude, Schuldgefühle, Bestrafungsgefühle, Selbstablehnung, Selbstvorwürfe, Selbstmordgedanken, Weinen, Unruhe, Interessensverlust, Entschlussunfähigkeit, Wertlosigkeit,

Energieverlust, Veränderung der Schlafgewohnheit, Reizbarkeit, Veränderung des Appetits, Konzentrationsschwierigkeiten, Ermüdung und Erschöpfung wie auch Verlust an sexuellen Interessen. Der BDI-II hat sich – im Vergleich zur Beurteilung des Patienten seitens eines Psychiaters – als ein zuverlässiges Instrument erwiesen [32]. Anhand dieses Selbstbewertungsbogens kann eine Einstufung der momentanen Stimmungslage und der Schwere der Depression vorgenommen werden [7]. Die in der Studie näher analysierte Müdigkeits-Symptomatik der Patienten erfolgte anhand der Subkategorie „Ermüdung und Erschöpfung“. Im Rahmen der Auswertung wurde eine Addition der einzelnen Punktzahlen vorgenommen. Im Bereich <14 Punkte liegt keine Depression vor; 14–19 Punkte sprechen für das Vorhandensein einer milden, 20–28 Punkte für das Vorhandensein einer moderaten und >28 Punkte für das Vorliegen einer starken Depression [7]. Die Patienten wurden gebeten, den Fragebogen zu drei Zeitpunkten – vor, unter und nach der Therapie – selbst auszufüllen. So konnte eine Verlaufskontrolle der Depressions-Scores vorgenommen werden. In die Auswertung aufgenommen wurden auch die BDI-II-Scores der Kontroll-Gruppe, die bei den Patienten vor sowie nach Abschluss der Therapie erhoben worden waren.

3.7.3 AUDIT-Fragebogen

Der AUDIT (Alcohol Use Disorders Identification Test)-Fragebogen (s. Anhang 7.3) diente zur groben Einschätzung der Trinkgewohnheit und des Alkoholkonsums der Patienten [87]. Die sich aus der Beantwortung der Fragen ergebenden Punktzahlen wurden am Ende addiert. Eine Gesamtpunktzahl <8 lässt auf keinen nennenswerten Alkoholkonsum schließen. Bei 8–15 Punkten ist eine leichte und bei 16–20 Punkten eine moderate alkoholbezogene Störung des Patienten zu vermerken. Liegt eine Gesamtpunktzahl >20 vor, muss von einem enorm starken Alkoholkonsum oder einer Alkoholabhängigkeit ausgegangen werden [99]. Den AUDIT-Fragebogen – wie den BDI-II-Fragebogen – bekamen die Patienten zu drei Zeitpunkten vorgelegt.

3.8 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mithilfe des Statistikprogramms SPSS (Version 23). Alle qualitativen Parameter wurden anhand von $MW \pm SD$ bzw. Median und IQR dargestellt. Zu den quantitativen Parametern wurde die jeweilige Anzahl der Patienten mit entsprechendem prozentualen Anteil angegeben. Um die erhobenen Daten aus den Fragebögen, den toxikologischen Messungen und der ActiGraph-Auslesung zu den Zeitpunkten T1, T2 und T3 miteinander vergleichen zu können, kam zunächst der Friedman-Test zur Anwendung. Bei Vorliegen eines statistisch signifikanten Ergebnisses wurden durch den Wilcoxon-Test die einzelnen Messzeitpunkte nochmals gegeneinander getestet. Ein Vergleich von Untergruppen innerhalb des Studienkollektivs bzw. ein Vergleich der Patientendaten mit denen der Kontroll-Gruppe erfolgte mithilfe des Mann-Whitney-U-Tests. Der Spearman-Test diente dazu, Korrelationen zwischen einzelnen Variablen aufzufindig zu machen, wobei man bei Werten von (-) 0,0–(-)0,40 von einer schwachen, von (-)0,41–(-)0,80 von einer mittelstarken sowie von (-)0,81–(-)1,00 von einer starken Korrelation ausgeht. Alle Ergebnisse galten ab einem p-Wert $<0,05$ als statistisch signifikant. Die graphische Darstellung wurde mittels Excel 2013 anhand von Tabellen sowie Balken- und Liniendiagrammen (jeweils mit Fehlerbalken) vorgenommen.

4 ERGEBNISSE

4.1 Patientenkollektiv

Die vorliegende Studie umfasst die Daten von insgesamt 24 HCV-Patienten (13 Männer, 11 Frauen, Durchschnittsalter 53 Jahre). Annähernd 60% dieser Patienten waren zum Zeitpunkt ihrer Vorstellung noch therapienaiv; die restlichen 40% hatten bereits eine IFN- α - und Ribavirin-Therapie erhalten. Die Therapiedauer erstreckte sich – je nach vorliegendem Genotyp und Krankheitsstadium – über 8, 12 oder 24 Wochen. Bei einem der Patienten musste die HCV-Therapie aufgrund einer allergischen Reaktion in der dritten Therapiewoche abgebrochen werden; ursprünglich war eine Therapie von 12 Wochen vorgesehen. Bei den Kontroll-Patienten handelt es sich um 5 Patienten mit chronischer HCV-Infektion (1 Mann, 4 Frauen, Durchschnittsalter 56 Jahre) (s. Tab.2).

		Patienten (n=24)	Kontroll-Patienten (n=5)
Geschlecht (n,%)	- Männer - Frauen	13 (54,2%) 11 (45,8%)	1 (20,0%) 4 (80,0%)
Alter (Median, IQR)		53 (23)	56 (15)
Vermutlicher Übertragungsweg (n,%)	- unklar - Bluttransfusion - Drogenkonsum - perinatal - sexuell	9 (37,5%) 7 (29,2%) 5 (20,8%) 2 (8,3%) 1 (4,2%)	
Genotyp (n,%)	- Genotyp 1 - Genotyp 2 - Genotyp 3	17 (70,8%) 1 (4,2%) 6 (25,0%)	3 (60,0%) 1 (20,0%) 1 (20,0%)
Viruslast (U/ml) (MW \pm SD)	- vor Therapiebeginn (T1) - 4 Wochen nach Therapiebeginn (T2) - 12 Wochen nach Therapieende (T3)	1,5 \pm 2,0 Mio. 34 \pm 60 0	
Fibrose-Stadium (n, %)	- keine Fibrose (<6 kPa) - Fibrose (6-12 kPa) - Zirrhose (>12 kPa)	6 (25,0%) 15 (62,5%) 3 (12,5%)	
Vorthherapie (n,%)	- therapienaiv - therapieerfahren	14 (58,3%) 10 (41,7%)	
HCV-Therapie (n,%)	- Sofosbuvir+Ledipasvir - Sofosbuvir+Ledipasvir+Ribavirin - Sofosbuvir+Ribavirin - Sofosbuvir+Daclatasvir - Paritaprevir+Ombitasvir+ Ritonavir+Dasabuvir - Paritaprevir+Ombitasvir+ Ritonavir+Dasabuvir+Ribavirin	11 (54,8%) 2 (8,3%) 5 (20,8%) 1 (4,2%) 4 (16,7%) 1 (4,2%)	

Therapiedauer (n,%)	- 3 Wochen*	1 (4,2%)	
	- 8 Wochen	4 (16,7%)	
	- 12 Wochen	14 (58,3%)	
	- 24 Wochen	5 (20,8%)	

* Abbruch wegen allergischer Reaktion

Tab.2: Beschreibung des Studienkollektivs

Die Viruslast sank – ausgehend von einer Virusreplikationsrate von durchschnittlich 1,5 Mio. U/ml – im Therapieverlauf kontinuierlich ab. Bei allen Patienten war auch 12 Wochen nach Therapieabschluss keine Viruslast mehr nachweisbar; es trat somit in 100% der Fälle eine Viruselimination (SVR12) ein (s. Abb.13).

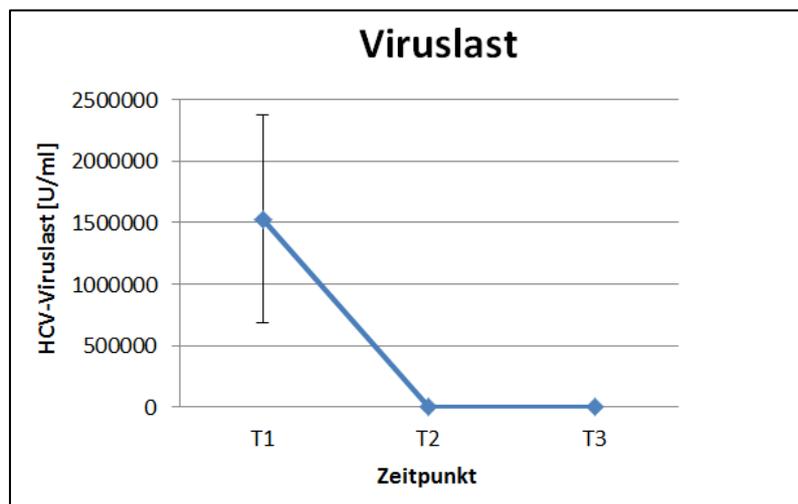


Abb.13: Mittelwert und Standardabweichung der HCV-Viruslast im Therapieverlauf zu den Zeitpunkten T1, T2 und T3 bei den Patienten

4.2 Laborparameter

Die anfänglich erhöhten Transaminasen GOT (56 ± 28 U/l) und GPT (77 ± 44 U/l) sanken im Therapieverlauf signifikant ($p < 0,001$) in den Normbereich ab (24 ± 10 U/l bzw. 20 ± 8 U/l) (s. Tab.3).

Patienten (n=24)			
	Zeitpunkt T1	Zeitpunkt T2	Zeitpunkt T3
GOT (U/l) (MW±SD)	$55,8 \pm 27,5^*$	$26,4 \pm 9,3^*$	$24,3 \pm 9,8^*$
GPT (U/l) (MW±SD)	$77,0 \pm 44,1^*$	$25,2 \pm 11,6^*$	$19,7 \pm 8,1^*$
Vitamin D (ng/ml) (MV±SD)	$26,4 \pm 16,4^*$	$24,0 \pm 11,6^*$	$18,6 \pm 13,0^*$

Tab.3: Mittelwert und Standardabweichung der Laborparameter im Therapieverlauf zu den Zeitpunkten T1, T2 und T3 bei den Patienten, * $p < 0,05$, zu T1 vs. T3

Neben den Leberwerten sanken auch die Vitamin D-Serumkonzentrationen im Therapieverlauf signifikant ($p=0,017$) (s. Abb.14).

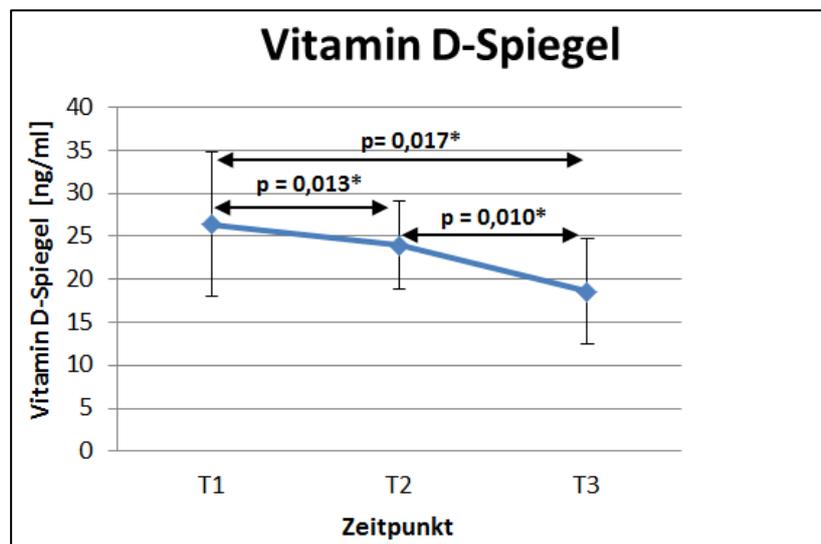


Abb.14: Mittelwert und Standardabweichung der Vitamin D-Spiegel im Therapieverlauf zu den Zeitpunkten T1, T2 und T3 bei den Patienten, * $p<0,05$

Während zu Therapiebeginn nur knapp 60% der Patienten einen Vitamin D-Mangel aufwiesen, war 12 Wochen nach Therapieende bei 85% der Patienten ein Vitamin D-Mangel nachweisbar. Dabei litten zum Zeitpunkt T3 15% unter einem milden, 45% unter einem moderaten und 25% der Patienten unter einem schweren Vitamin D-Mangel (s. Tab.4). Zwei Patienten (8,3%) standen über den gesamten Untersuchungszeitraum aufgrund einer mittels Knochendichtemessung diagnostizierten Osteoporose unter Vitamin D-Substitution.

		Patienten (n=24)
Vitamin D-Spiegel (zu T1) (n,%)	kein Vitamin D-Mangel (>30 ng/ml)	7 (41,2%)
	milder Vitamin D-Mangel (20–30 ng/ml)	3 (17,6%)
	moderater Vitamin D-Mangel (10–20 ng/ml)	4 (23,5%)
	schwerer Vitamin D-Mangel (<10 ng/ml)	3 (17,6%)
Vitamin D-Spiegel (zu T3) (n,%)	kein Vitamin D-Mangel (>30 ng/ml)	3 (15,0%)
	milder Vitamin D-Mangel (20–30 ng/ml)	3 (15,0%)
	moderater Vitamin D-Mangel (10–20 ng/ml)	9 (45,0%)
	schwerer Vitamin D-Mangel (<10 ng/ml)	5 (25,0%)

Tab.4: Kategorisierter Vitamin D-Mangel zu den Zeitpunkten T1 und T3 bei den Patienten

4.3 Suchtanamnese

Annähernd 60% der Patienten gaben an, gegenwärtig zu rauchen. 13% konsumierten – trotz Therapie – weiterhin Drogen, selbst unter der Gefahr, sich erneut zu infizieren. 25% der Patienten berichteten über Drogenabusus in der Vorgeschichte. Ein Fünftel des Studienkollektivs beklagte bisherige psychische oder depressive Erkrankungen im eigenen Leben, jeder Sechste berichtete über derartige Erkrankungen in der Familiengeschichte (s. Tab.5).

		Patienten (n=24)
Nikotinkonsum (n,%)	nie	4 (16,7%)
	früher	6 (25,0%)
	gegenwärtig	14 (58,3%)
Drogenkonsum (n,%)	nie	15 (62,5%)
	früher	6 (25,0%)
	gegenwärtig	3 (12,5%)
Alkoholkonsum (zu T1) (n,%)	kein	18 (75,0%)
	leicht	5 (20,8%)
	moderat	1 (4,2%)
	stark	0 (0%)
bisherige psychische oder depressive Erkrankungen (n,%)	ja	5 (20,8%)
	nein	19 (79,2%)
bisherige psychische oder depressive Erkrankungen in der Familiengeschichte (n,%)	ja	4 (16,7%)
	nein	20 (83,3%)

Tab.5: Suchtanamnese der Patienten

Zu Therapiebeginn bestand bei 75% der Studienteilnehmer kein nennenswerter Alkoholkonsum. 21% von ihnen wiesen zu diesem Zeitpunkt laut AUDIT-Scores einen leichten, 4% einen moderaten Alkoholkonsum auf (s. Abb.15)

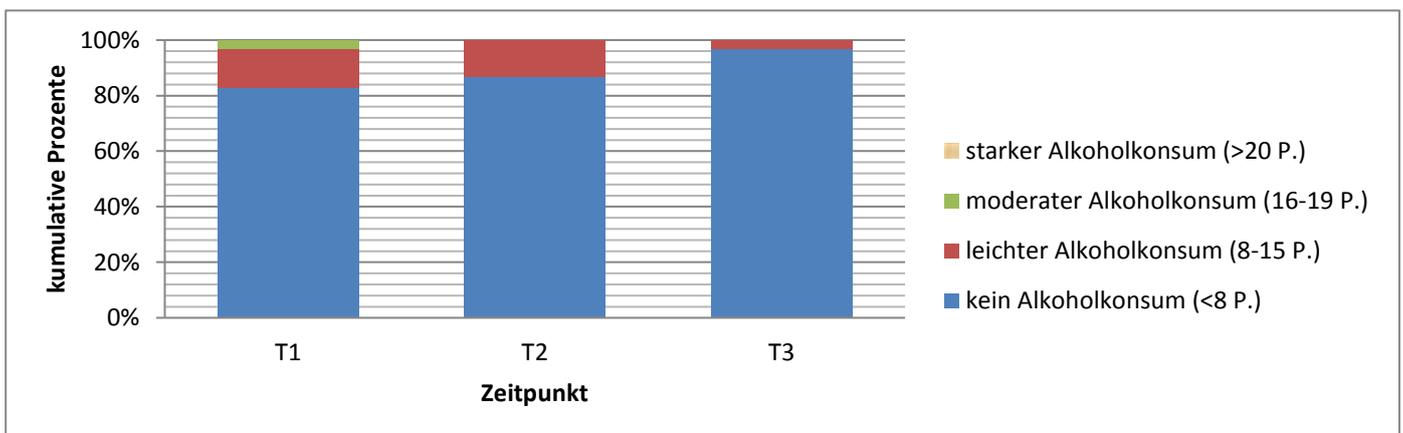


Abb.15: Kategorisierter Alkoholkonsum entsprechend den AUDIT-Scores im Therapieverlauf zu den Zeitpunkten T1, T2 und T3 bei den Patienten

Der Alkoholkonsum der Studienteilnehmer sank im Therapieverlauf signifikant ab ($p=0,04$) (s. Abb.16). Auch wenn Alkohol während der Therapie untersagt war, stiegen die AUDIT-Scores nach Therapieabschluss nicht wieder an, sondern blieben auf entsprechend niedrigem Niveau.

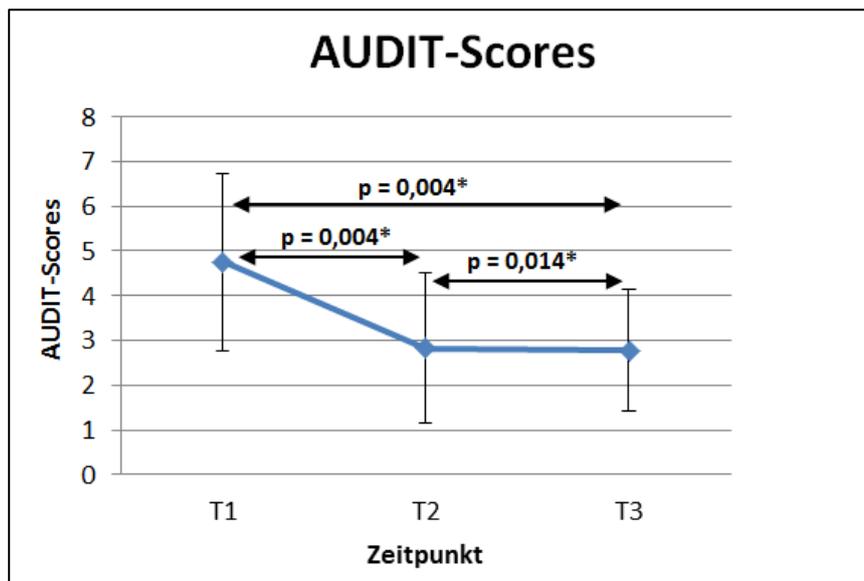


Abb.16: Mittelwert und Standardabweichung der AUDIT-Scores im Therapieverlauf zu den Zeitpunkten T1, T2 und T3 bei den Patienten, * $p < 0,05$

4.4 Müdigkeit und Depression im Therapieverlauf

Die Ausprägung der Müdigkeit nahm bei den Patienten im Therapieverlauf signifikant ab ($p=0,023$). Während zu Therapiebeginn nur 33% der Studienteilnehmer angaben, nicht unter Müdigkeit zu leiden, waren nach Therapieabschluss an die 70% beschwerdefrei (s. Tab.6, Abb.17). Die Ausprägung der Müdigkeit der Kontroll-Patienten hingegen blieb im Therapieverlauf unverändert (s. Tab.6, Abb.18). Patienten und Kontroll-Patienten unterschieden sich hinsichtlich ihrer Müdigkeits-Symptomatik zum Zeitpunkt T3, also nach Therapieende, statistisch signifikant voneinander ($p=0,025$).

Patienten (n=24)		T1	T2	T3
Müdigkeit (n,%)	„bin nicht müde“	8 (33,3%)	14 (60,9%)	16 (69,6%)
	„werde schneller müde“	12 (50,0%)	7 (30,4%)	7 (30,4%)
	„bin für Vieles zu müde“	4 (16,7%)	2 (8,7%)	0 (0%)
Depression (n,%)	keine	17 (70,8%)	21 (87,5%)	20 (87,0%)
	milde	3 (12,5%)	0 (0%)	2 (8,7%)
	moderate	2 (8,3%)	1 (4,2%)	0 (0%)
	starke	2 (8,3%)	1 (4,2%)	1 (4,3%)

Kontroll-Patienten (n=5)		T1	T3
Müdigkeit (n,%)	„bin nicht müde“	1 (20,0%)	1 (20,0%)
	„werde schneller müde“	3 (60,0%)	3 (60,0%)
	„bin für Vieles zu müde“	1 (20,0%)	1 (20,0%)
Depression (n,%)	keine	0 (0%)	1 (20,0%)
	milde	1 (20%)	0 (0%)
	moderate	3 (60,0%)	4 (80,0%)
	starke	1 (20,0%)	0 (0%)

Tab.6: Ausprägung von Müdigkeit und Depression im Therapieverlauf zu den Zeitpunkten T1, T2 und T3 bei den Patienten und Kontroll-Patienten

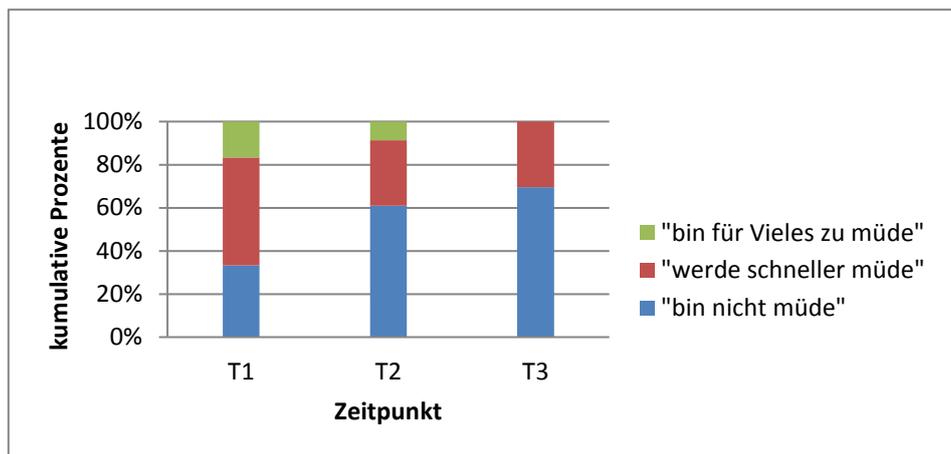


Abb.17: Kategorisierte Müdigkeits-Ausprägung anhand der BDI-II-Subkategorie „Ermüdung und Erschöpfung“ im Therapieverlauf zu den Zeitpunkten T1, T2 und T3 bei den Patienten

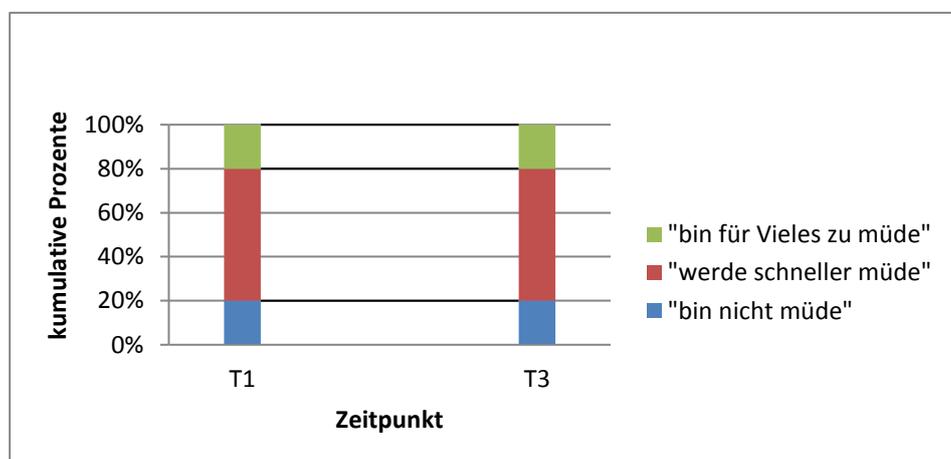


Abb.18: Kategorisierte Müdigkeits-Ausprägung anhand der BDI-II-Subkategorie „Ermüdung und Erschöpfung“ im Therapieverlauf zu den Zeitpunkten T1 und T3 bei den Kontroll-Patienten

Neben der Müdigkeits-Symptomatik verringerte sich im Therapieverlauf auch der Anteil an Patienten, die unter einer depressiven Stimmung litten. Mittels BDI-II-Fragebogen konnte bei etwa 30% der Studienteilnehmer zu Therapiebeginn eine manifeste Depression nachgewiesen werden. Dabei litten 13% unter einer milden und jeweils 8% der Patienten unter einer moderaten sowie einer starken Depression. Nach Therapieabschluss war nur noch bei 13% der Studienteilnehmer eine Depression nachweisbar (s. Abb.19). Auch die Verbesserung der depressiven Symptomatik bei den Patienten – gemessen anhand der BDI-II-Scores – war im Therapieverlauf signifikant ($p=0,005$) (s. Abb.21). Die Länge der DAA-Therapiedauer hatte – wie Korrelationsanalysen zeigten – keine Auswirkungen auf die BDI-II-Scores. Allerdings korrelierten die Ausprä-

gung der Müdigkeit und die BDI-II-Scores der Patienten zu den Zeitpunkten T1, T2 und T3 mittelstark bis stark signifikant miteinander ($r_s=0,625-0,824$, $p<0,05$). Die depressive Symptomatik der Kontroll-Patienten veränderte sich unter der Placebo-Behandlung nicht wesentlich. So litten vor der Therapie alle und nach der Therapie noch vier der fünf Kontroll-Patienten unter einer manifesten Depression (s. Abb.20).

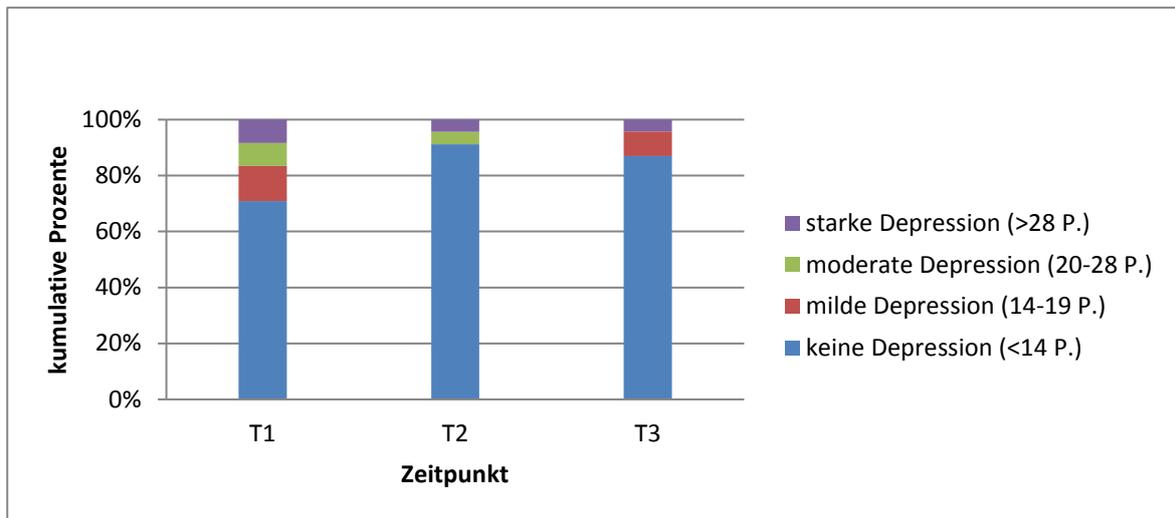


Abb.19: Kategorisiertes Depressions-Verhalten entsprechend den BDI-II-Scores im Therapieverlauf zu den Zeitpunkten T1, T2 und T3 bei den Patienten

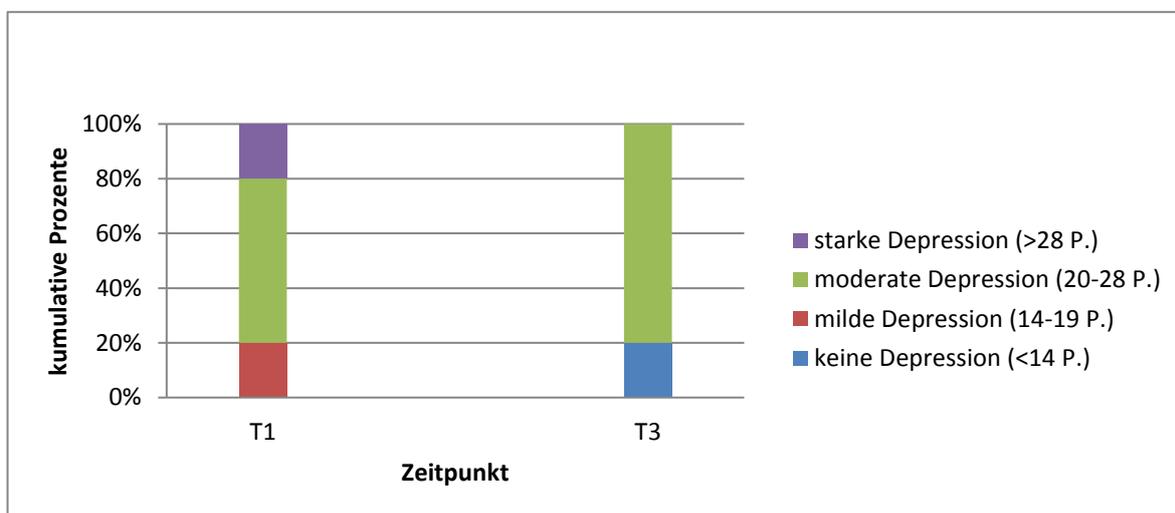


Abb.20: Kategorisiertes Depressions-Verhalten entsprechend den BDI-II-Scores im Therapieverlauf zu den Zeitpunkten T1 und T3 bei den Kontroll-Patienten

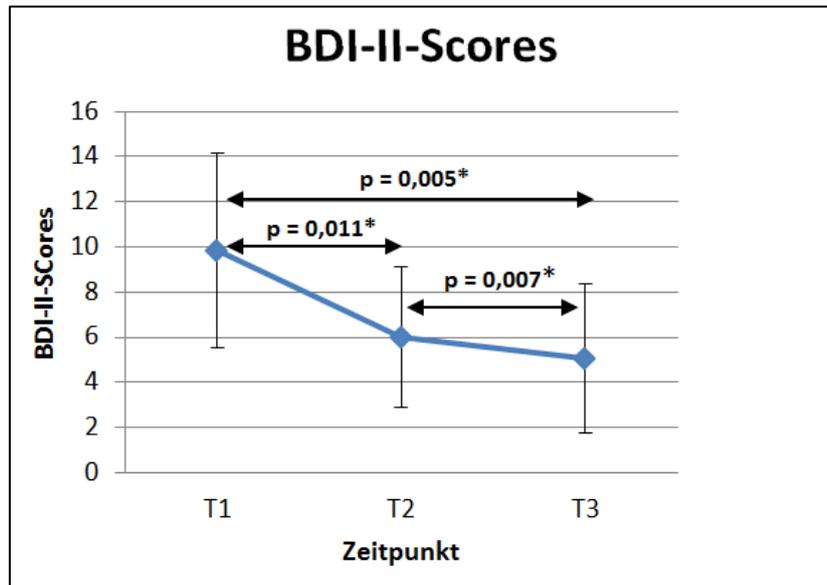


Abb.21: Mittelwert und Standardabweichung der BDI-II-Scores im Therapieverlauf zu den Zeitpunkten T1, T2 und T3 bei den Patienten, * $p < 0,05$

4.5 Toxikologische Analysen

Mit Hilfe der TRP- und KYN-Konzentrationen wurden zu den drei Messzeitpunkten T1, T2 und T3 jeweils die KYN/TRP-Quotienten berechnet, um Rückschlüsse auf die Aktivität der IDO zu gewinnen (s. Kapitel 1.3.1). In dem Maße, in dem die TRP-Konzentrationen im Therapieverlauf absanken, stiegen die 5-HTP-Konzentrationen an. Allerdings unterschieden sich letztlich weder die TRP- ($p=1,000$) noch die 5-HTP-Konzentrationen ($p=0,572$) zu den Zeitpunkten T1, T2 und T3 voneinander (s. Abb.22, 23). Die IDO-Aktivität der Studienteilnehmer stieg im Verlauf kontinuierlich und signifikant an ($p<0,001$) (s. Abb.24). Ebenso stiegen die KYN-Konzentrationen, die hingegen nur einen statistischen Trend ($p=0,071$) zeigten (s. Abb.25). Die im Therapieverlauf absinkenden TRP- und ansteigenden KYN-Konzentrationen lassen sich durch die im Verlauf gesteigerte IDO-Aktivität und eine daraus resultierende verstärkte Umwandlung von TRP zu KYN erklären. Zum Zeitpunkt T1, also vor Therapiebeginn, zeigten sich hinsichtlich der TRP- ($p=0,051$), 5-HTP- ($p=0,066$) und KYN-Konzentrationen ($p=0,155$) sowie der IDO-Aktivität ($p=0,944$) keine Unterschiede zwischen den depressiven und nicht-depressiven Studienteilnehmern. Weder die Ausprägung der Müdigkeit noch die depressive Symptomatik bei den Patienten korrelierten im Verlauf mit den Serotonin-TRP-Metaboliten.

Bei den Kontroll-Patienten veränderten sich die TRP-Konzentrationen unter der Behandlung nicht wesentlich. Allerdings fielen – im Gegensatz zu den Patienten vorliegender Studie – die 5-HTP-Konzentrationen im Verlauf stark ab. Die IDO-Aktivität wie auch die daraus resultierenden KYN-Konzentrationen stiegen hingegen im Therapieverlauf, ähnlich wie im Studienkollektiv, an.

Patienten und Kontroll-Patienten unterschieden sich nur nach Therapieende hinsichtlich ihrer 5-HTP-Konzentrationen signifikant voneinander ($p=0,033$). Im Hinblick auf die anderen Parameter (TRP ($p=0,453$), KYN ($p=0,900$), IDO-Aktivität ($p=0,348$)) zeigten sich in den beiden Gruppen keine Unterschiede.

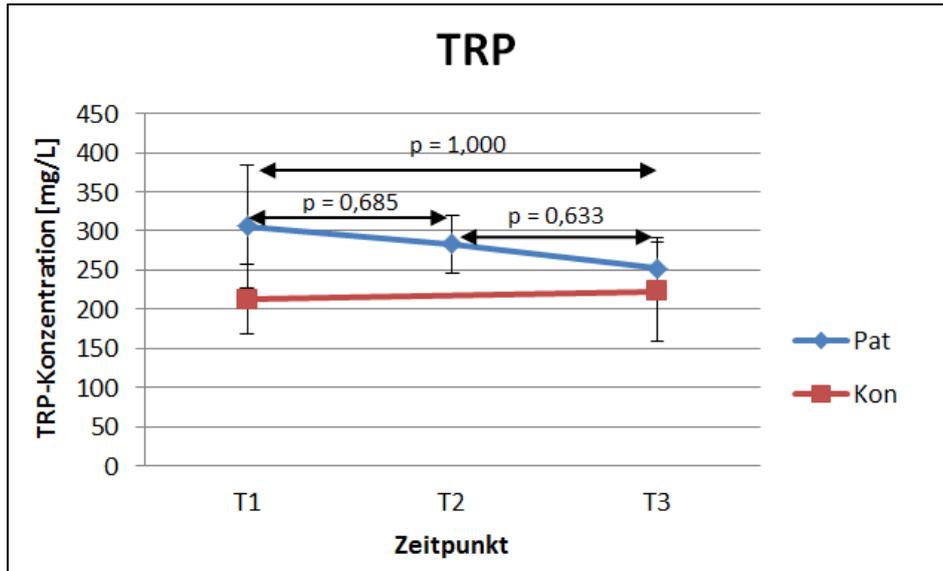


Abb.22: Mittelwert und Standardabweichung der TRP-Konzentrationen im Therapieverlauf zu den Zeitpunkten T1, T2 und T3 bei den Patienten und Kontroll-Patienten

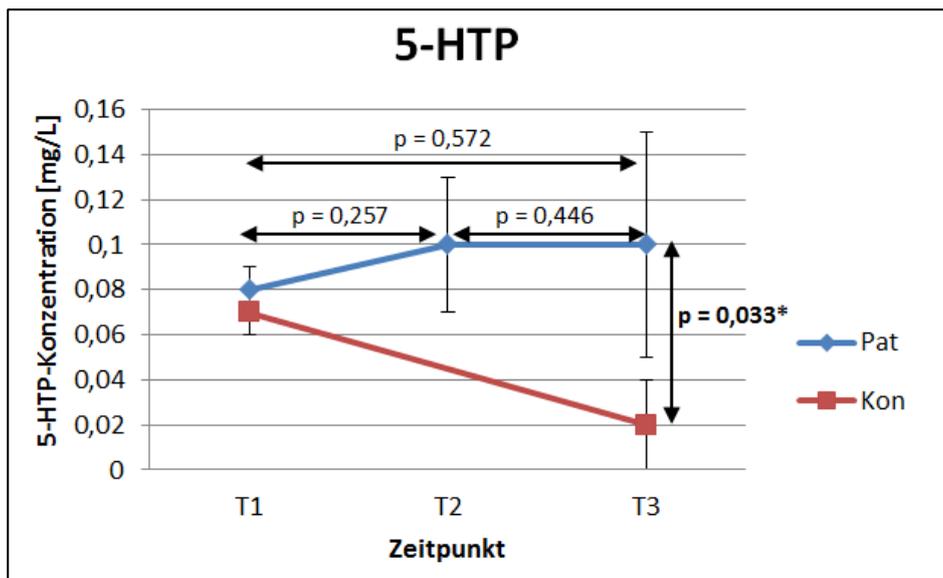


Abb.23: Mittelwert und Standardabweichung der 5-HTP-Konzentrationen im Therapieverlauf zu den Zeitpunkten T1, T2 und T3 bei den Patienten und Kontroll-Patienten, * $p < 0,05$ (Patienten)

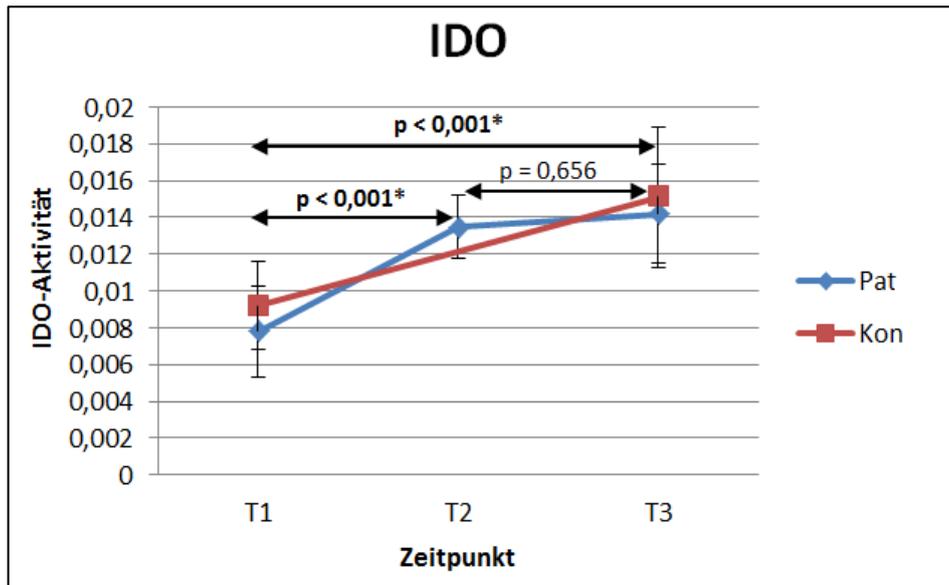


Abb.24: Mittelwert und Standardabweichung der IDO-Aktivität im Therapieverlauf zu den Zeitpunkten T1, T2 und T3 bei den Patienten und Kontroll-Patienten, * $p < 0,05$ (Patienten)

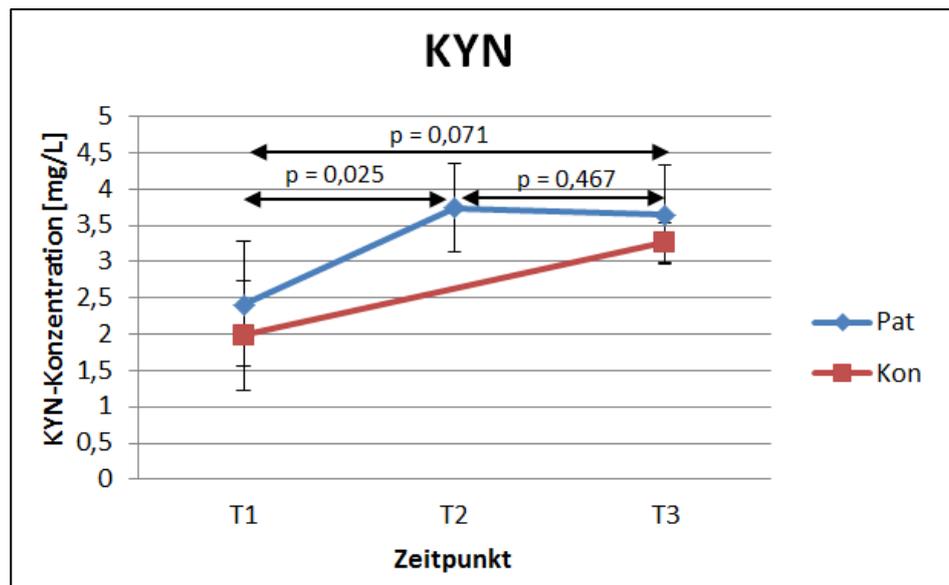


Abb.25: Mittelwert und Standardabweichung der KYN-Konzentrationen im Therapieverlauf zu den Zeitpunkten T1, T2 und T3 bei den Patienten und Kontroll-Patienten

4.6 ActiGraph-Auslesung

Aufgrund fehlerhafter Messungen bzw. auftretender Probleme beim Herunterladen der ActiGraph-Daten mussten 16 Messungen bei der Auswertung unberücksichtigt bleiben. Drei Messungen konnten aus arbeitsrechtlichen Gründen nicht vorgenommen werden. So gingen letztlich nur 53 der anvisierten 72 Messungen in die Auswertung ein. Bei der Hälfte der Patienten lagen die Daten im Studienverlauf zu allen drei Messzeitpunkten vor.

Die Auslesung der ActiGraph-Messungen ergab, dass die Tragezeit der Patienten im Therapieverlauf, wenn auch nicht statistisch signifikant ($p=0,058$), abnahm (s. Tab.7, Abb.26). Die Patienten-Compliance war im Hinblick auf die ActiGraph-Untersuchungen also rückläufig. Die durchschnittliche Zahl der täglichen Schritte nahm unter der Therapie tendenziell zu und blieb auch nach Therapieabschluss im Vergleich zum Ausgangswert erhöht. Allerdings waren diese Veränderungen nicht signifikant ($p=0,978$) (s. Tab.7, Abb.27). Hinsichtlich des durchschnittlichen täglichen kcal-Verbrauchs im Therapieverlauf zeigten sich keine Unterschiede ($p=0,50$) (s. Tab.7, Abb.28).

Patienten (n=24)	Zeitpunkt T1	Zeitpunkt T2	Zeitpunkt T3
Tragedauer (min) (MW±SD)	6712 ± 1101	6144 ± 709	6068 ± 812
tägliche Schritt-Zahl (n) (MW±SD)	13552 ± 3092	15117 ± 3986	14699 ± 4414
täglicher kcal-Verbrauch (kcal) (MW±SD)	1169 ± 290	1355 ± 423	1121 ± 250

Kontroll-Patienten (n=5)	Zeitpunkt T1	Zeitpunkt T3
Tragedauer (min) (MW±SD)	5957 ± 843	6145 ± 703
tägliche Schritt-Zahl (n) (MW±SD)	13809 ± 3618	15326 ± 5490
täglicher kcal-Verbrauch (kcal) (MW±SD)	929 ± 333	984 ± 480

Tab.7: Mittelwert und Standardabweichung der ActiGraph-Tragedauer, der täglichen Schritt-Zahl und des täglichen kcal-Verbrauchs im Therapieverlauf zu den Zeitpunkten T1, T2 und T3 bei den Patienten und Kontroll-Patienten

Die verschiedenen Aktivität-Intensität-Niveaus – „sedentary activity“ ($p=0,978$), „light physical activity“ ($p=0,856$), „lifestyle physical activity“ ($p=0,856$), „moderate physical activity“ ($p=0,434$), „vigerous physical activity“ ($p=1,000$) – veränderten sich bei den Patienten zu den verschiedenen Messzeitpunkten T1, T2 und T3 nicht (s. Abb.29). Zum Messzeitpunkt T1 unterschieden sich die Patienten, die angaben, „depressiv und/oder müde“ zu sein, weder hinsichtlich der durchschnittlichen täglichen Anzahl an Schritten ($p=0,599$) oder des durchschnittli-

chen täglichen kcal-Verbrauchs ($p=0,178$) noch im Hinblick auf die verschiedenen Aktivität-Intensität-Niveaus („sedentary activity“ ($p=0,862$), „light physical activity“ ($p=0,203$), „lifestyle physical activity“ ($p=0,599$), „moderate physical activity“ ($p=0,133$)) von den Patienten, die „nicht depressiv und nicht müde“ waren. Wie bei den Studienteilnehmern veränderten sich Tragezeit und kcal-Verbrauch bei den Kontroll-Patienten im Therapieverlauf nicht wesentlich (s. Tab.7, Abb.26, 28). Allerdings war die Schrittzahl der Kontroll-Patienten zu Therapieende im Vergleich zum Therapiebeginn leicht erhöht (s. Tab.7, Abb.27). Hinsichtlich der Aktivität-Intensität-Niveaus zeigten auch die Kontroll-Patienten im Verlauf keine wesentlichen Veränderungen (s. Abb.30). Patienten und Kontroll-Patienten unterschieden sich hinsichtlich der ActiGraph-Parameter zum Zeitpunkt T3 nicht voneinander [Tragedauer ($p=0,850$), durchschnittliche tägliche Schrittzahl ($p=0,900$), durchschnittlicher täglicher kcal-Verbrauch ($p=0,495$), Aktivität-Intensität-Niveaus: „sedentary activity“ ($p=0,801$), „light physical activity“ ($p=0,415$), „lifestyle physical activity“ ($p=0,659$), „moderate physical activity“ ($p=0,753$)].

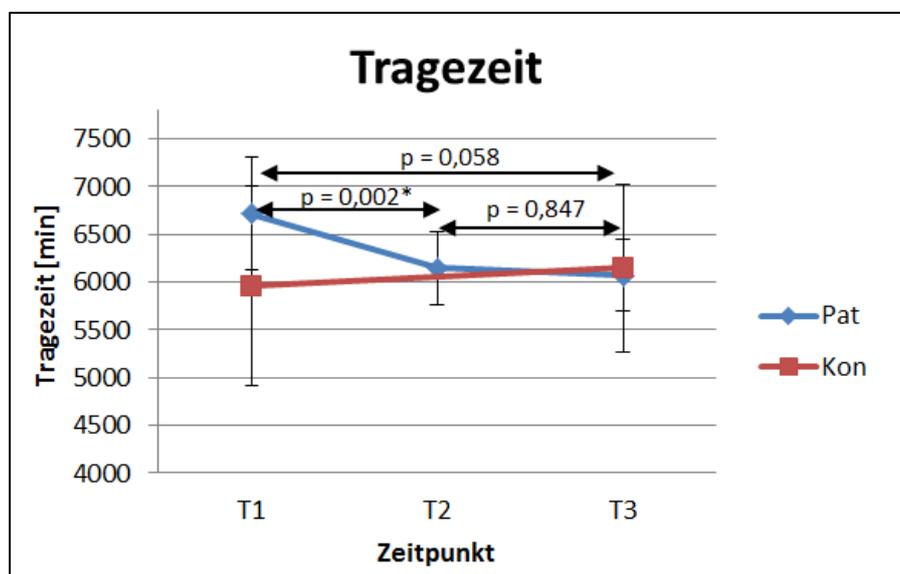


Abb.26: Mittelwert und Standardabweichung der ActiGraph-Tragezeit im Therapieverlauf zu den Zeitpunkten T1, T2 und T3 bei den Patienten und Kontroll-Patienten, * $p<0,05$ (Patienten)

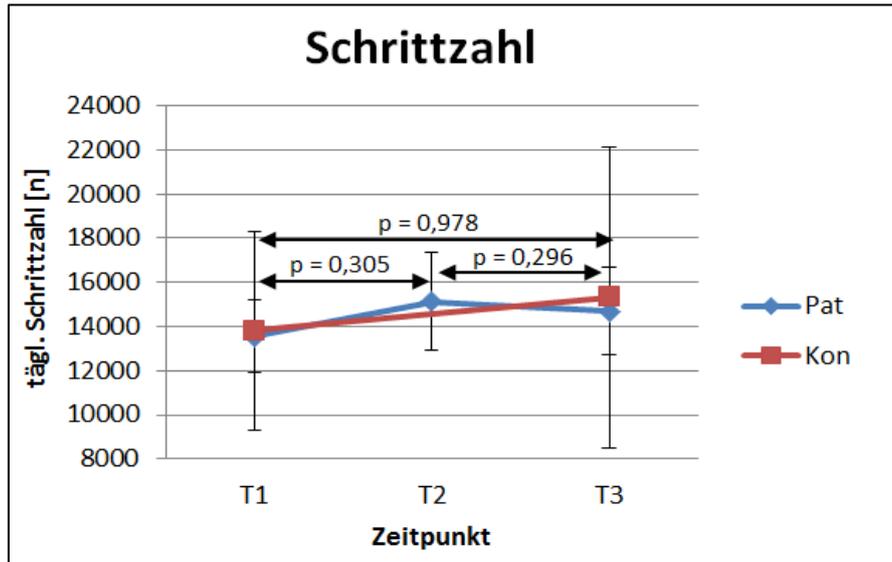


Abb.27: Mittelwert und Standardabweichung der täglichen Schrittzahl im Therapieverlauf zu den Zeitpunkten T1, T2 und T3 bei den Patienten und Kontroll-Patienten

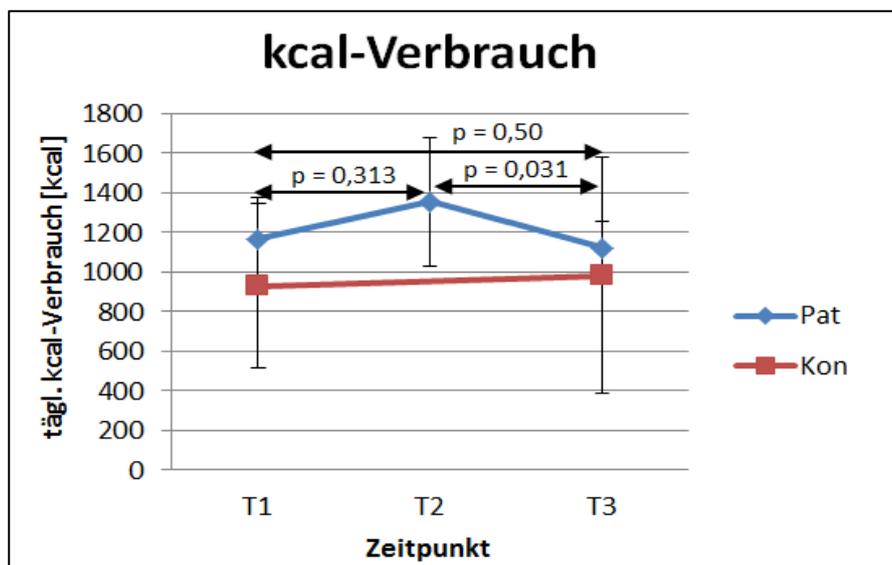


Abb.28: Mittelwert und Standardabweichung des täglichen kcal-Verbrauchs im Therapieverlauf zu den Zeitpunkten T1, T2 und T3 bei den Patienten und Kontroll-Patienten

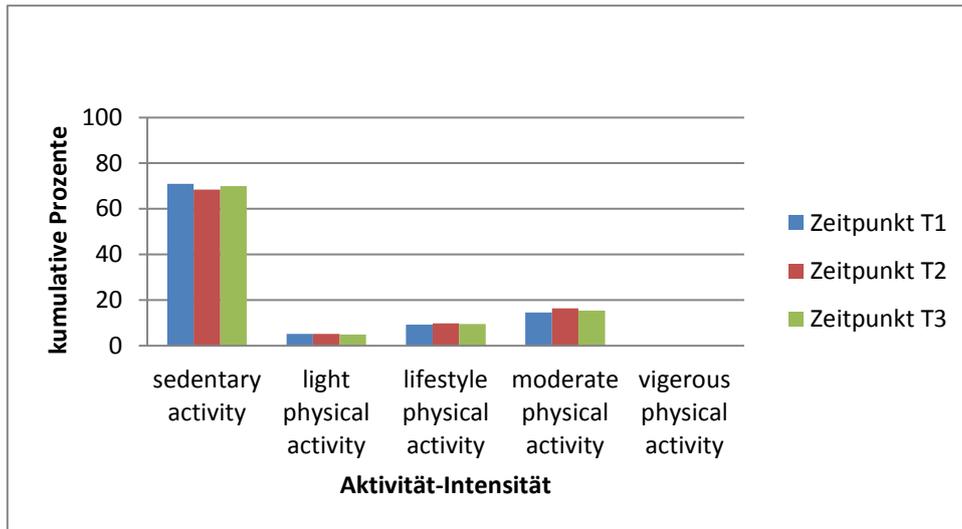


Abb.29: Anteil der verschiedenen Aktivität-Intensität-Niveaus im Therapieverlauf zu den Zeitpunkten T1, T2 und T3 bei den Patienten

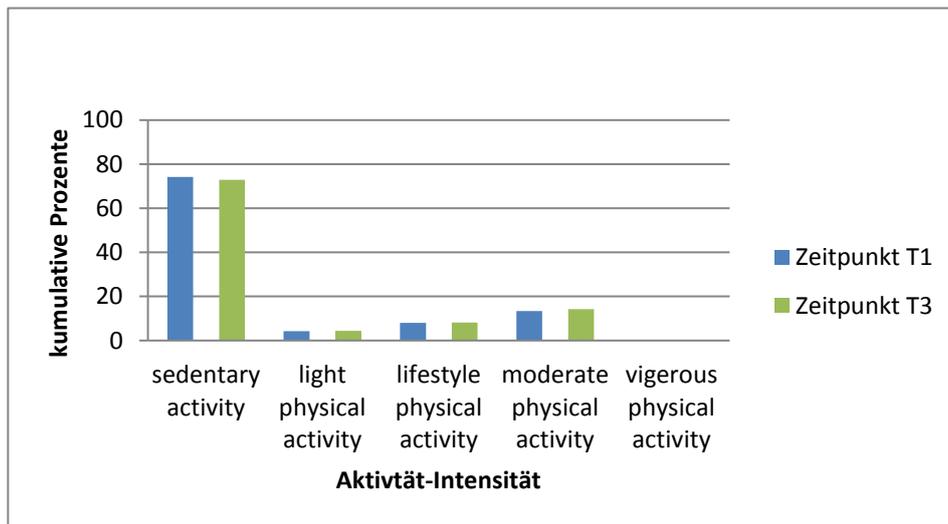


Abb.30: Anteil der verschiedenen Aktivität-Intensität-Niveaus im Therapieverlauf zu den Zeitpunkten T1 und T3 bei den Kontroll-Patienten

5 DISKUSSION

Eine chronische Hepatitis C Virus-Infektion wie auch die bisherige Behandlung mit Interferon-haltigen Therapieregimen sind häufig mit psychischen Phänomenen assoziiert. Insbesondere depressive Symptome und Müdigkeit werden beklagt. Die vorliegende Studie untersuchte erstmals den Einfluss neuartiger DAA-Therapien auf die psychische Verfassung und den Aktivitätsgrad von HCV-infizierten Patienten. Die Ergebnisse wurden zudem zu Metaboliten des Serotonin-Tryptophan-Stoffwechsels, der bei der Entstehung von Depressionen eine zentrale Rolle spielt, in Beziehung gesetzt. In dieser Kombination ist diese Untersuchung einzigartig.

5.1 Patientenkollektiv

Die für die vorliegende Studie rekrutierten 24 HCV-Patienten stimmen in vielerlei Hinsicht mit den Patientenkollektiven anderer Studien überein, die sich ebenfalls näher mit der chronischen HCV-Infektion beschäftigen. Beim Patientenkollektiv stellten – ähnlich wie in der Literatur [4, 62, 90, 95] angeführt – Bluttransfusionen und intravenöser Drogenkonsum in der Vergangenheit die beiden Hauptübertragungswege für die HCV-Infektion dar. Bei über einem Drittel der Studienteilnehmer konnte die Übertragungs-Ätiologie nicht eindeutig eruiert werden.

Beinahe 25% der Patienten mit chronischer HCV-Infektion entwickeln im Verlauf eine – mittels histologischem Befund gesicherte – Leberfibrose [39]. Auch wenn zur Detektion einer Leberfibrose bzw. -zirrhose in der vorliegenden Studie nicht-invasive FibroScan-Messungen – anstatt einer Biopsie – angewandt wurden, war der Anteil der an Leberfibrose erkrankten Patienten mit 63% deutlich erhöht, was durch den Zentrumseffekt erklärt werden könnte, da sich an Universitätskliniken kränkere Patienten vorstellen.

Die in klinischen Studien [3, 36, 57, 93, 133] am häufigsten ermittelten Nebenwirkungen der DAA-Therapie sind Müdigkeit und Kopfschmerzen, gefolgt von Übelkeit, Durchfällen und Schlaflosigkeit, wobei durchschnittlich 20–30% der Patienten von derartigen Nebenwirkungen betroffen sind [3, 93]. 25% der Pati-

enten vorliegender Studie klagten über Müdigkeit, Übelkeit und Durchfälle als Nebenwirkungen der Therapie.

5.2 Müdigkeit und Depression

Die Ergebnisse vorliegender Studie belegen eine Verbesserung sowohl der Ausprägung der Müdigkeit wie auch der depressiven Symptomatik bei den Patienten im Verlauf der neuartigen DAA-Therapie. Die Therapie scheint sich somit – neben der Viruselimination – letztlich zusätzlich positiv auf das psychische Wohlempfinden auszuwirken.

Während vorangehende Studien [71, 94, 105] den Anteil an HCV-infizierten Patienten, die unter Müdigkeit litten, mit 50% angaben, lag im Gegensatz dazu in der vorliegenden Studie der Anteil an müden Patienten zu Therapiebeginn wesentlich höher. Interessanterweise und im Gegensatz zu anderen Studien [3, 36, 57, 93], die bei knapp 1/3 der HCV-Patienten von einer Verschlimmerung der Müdigkeits-Symptomatik als Nebenwirkung der DAA-Therapie ausgehen, konnte diese Studie eine signifikante Verbesserung der Müdigkeits-Symptomatik unter DAA-Therapie feststellen und somit die Ergebnisse einer vorangegangenen Untersuchung [42] bestätigen.

Hinsichtlich des Auftretens von Depressionen bei Patienten mit chronischer HCV-Infektion kommen Studien [13, 20, 32, 66, 94] zu stark voneinander abweichenden Ergebnissen: 28–57% der HCV-Infizierten klagten demnach über eine Depression [13, 20, 32, 51, 66, 94]. Bei annähernd 30% der Patienten der vorliegenden Studie konnte mittels BDI-II zu Therapiebeginn eine manifeste Depression nachgewiesen werden. Der Anteil an depressiven Patienten fiel im Studienverlauf signifikant ab. So war 12 Wochen nach Therapieabschluss nur noch bei knapp 13% der Patienten eine Depression nachweisbar. Die in der Literatur [32, 71] angeführte positive Korrelation zwischen den Depressions- und Müdigkeits-Scores konnte bestätigt werden. So korrelierten die Müdigkeits-Ausprägung und die BDI-II-Scores bei den Patienten signifikant miteinander.

Es bleibt letztlich ungeklärt, worauf genau die Verbesserung des psychischen Wohlempfindens unter der DAA-Therapie zurückzuführen ist. Mögliche Ursachen könnten etwa die komplette Elimination des Hepatitis C Virus, welches auch zentrale Effekte auf die Blut-Hirn-Schranke hat [41], das (wieder herge-

stellte) Gleichgewicht im Serotonin-TRP-Metabolismus der Patienten oder aber auch die neuartigen DAA-Wirkstoffe selbst sein.

Unter der früheren IFN- α Therapie fand nur bei etwa der Hälfte der Patienten (40–55%) eine Viruselimination statt [25, 39, 62]. Nur wenige der Studien [10, 123], die die Auswirkung von IFN- α auf die Psyche der HCV-Patienten untersuchten, beurteilten allerdings die Depressions-Symptomatik der Patienten nach Abschluss der Therapie bzw. nach erfolgreicher Viruselimination. Einzig Comai et al. [24] untersuchten die Patienten drei Monate nach Beendigung der IFN- α -Therapie und kamen zu dem Ergebnis, dass sich die depressive Symptomatik bei 70% der Patienten im Vergleich zur Baseline trotz Viruselimination nicht wesentlich verändert hatte [24].

Die Hypothese, dass die Verbesserung der Müdigkeit und der depressiven Symptomatik unter der antiviralen Therapie mit einer Wiederherstellung des Gleichgewichts im (zuvor gestörten) Serotonin-TRP-Metabolismus der Patienten erklärt werden könnte, fand durch die toxikologischen Analysen nur bedingt Bestätigung (s. Kapitel 5.3). Dennoch scheint es nicht abwegig, hinsichtlich der psychischen Veränderungen bei den Patienten mit dem Serotonin-TRP-Metabolismus zu argumentieren. Ein derartiger Zusammenhang kann durchaus angenommen werden, da es zahlreiche Studien [17, 53, 64, 77, 88, 127, 128] gibt, die die psychischen Veränderungen – gerade bei Patienten mit chronischen Infektionen – auf eine Modulation des Serotonin-TRP-Stoffwechsels zurückführen.

Neben diesen möglichen Ursachen kann ferner nicht ausgeschlossen werden, dass die neuen DAA-Wirkstoffe die Serotonin-Synthese im Gehirn positiv beeinflussen. Zur Überprüfung dieser Hypothese wäre allerdings eine Studie erforderlich, bei der alle Patienten mit DAA behandelt würden, aber nicht alle auf die Therapie ansprechen. Gäbe es Patienten, die nicht auf die DAA-Therapie ansprechen, bei denen sich allerdings eine Verbesserung der Müdigkeits- und Depressions-Symptomatik einstellen würde, dann könnte anhand dieser Patienten gezeigt werden, dass die DAA-Wirkstoffe keinen Einfluss auf die psychischen Veränderungen haben. Ein derartiges Studienmodell ist allerdings nicht umsetzbar, da nahezu alle HCV-Patienten unter der neuen DAA-Therapie das Virus eliminieren.

Der Anteil an HCV-infizierten Patienten mit einem Vitamin D-Mangel beläuft sich laut Literatur [117, 118, 124] auf 70–90% und ähnelt somit dem des Patientenkollektivs in dieser Studie. Konnte die Müdigkeits- und Depressions-Symptomatik bei HCV-Patienten mit einem Vitamin D-Mangel durch die Substitution von Vitamin D signifikant reduziert werden [102, 117], verbesserten sich bei den Patienten in der vorliegenden Studie im Therapieverlauf sowohl die Müdigkeit wie auch die depressive Symptomatik signifikant, obwohl die Vitamin D-Spiegel im Verlauf – ebenfalls signifikant – absanken. Da die Patienten von April 2015 bis Juni 2016 wiederholt vorstellig wurden, dürften jahreszeitlich bedingte Ursachen für ein Absinken der Vitamin D-Spiegel eine untergeordnete Rolle spielen. Die Vitamin D-Spiegel bei HCV-infizierten Patienten unter der neuen DAA-Therapie wurden bislang noch nicht gezielt untersucht. Unklar bleibt, aus welchem Grund die Vitamin D-Konzentrationen unter der Therapie abnahmen. Es können nur Vermutungen dahingehend angestellt werden, dass die neuartigen Wirkstoffe in den Vitamin D-Stoffwechsel eingreifen oder Vitamin D in irgendeiner Weise „verbraucht“ wird. Diesbezügliche Untersuchungen könnten Gegenstand weiterer Studien sein, zumal es sich bei den 24 rekrutierten Patienten nur um ein kleines Studienkollektiv handelt. Ebenso interessant wäre es zu erforschen, inwieweit sich der Anteil an Patienten mit anfänglicher Müdigkeit und/oder depressiver Symptomatik unter DAA-Therapie verringert, sofern neben den DAA-Wirkstoffen zusätzlich noch Vitamin D substituiert würde.

Ähnlich der Studie von Heeren et al. [45], die die durch den ActiGraph ermittelte Aktivität-Intensität von müden und depressiven HCV-Patienten mit einer Kontroll-Gruppe ohne derartige Symptome verglich und keine wesentlichen Aktivitätsunterschiede bei beiden Gruppen feststellte, führte auch die vorliegende Studie zu keinen signifikanten Ergebnissen hinsichtlich der verschiedenen Aktivität-Intensität-Niveaus. Ebenso wenig unterschieden sich zu Studienbeginn die müden und/oder depressiven Patienten mit chronischer HCV-Infektion in den ActiGraph-Parametern von den Patienten ohne Müdigkeits- und Depressions-Symptomatik. Die ActiGraph-Messungen zeigen, dass sich Bewegungsaktivität bzw. -intensität der Patienten im Therapieverlauf nicht wesentlich veränderten, obwohl es den Patienten laut BDI-II-Scores psychisch merklich „besser“ ging. Die objektiven ActiGraph-Messungen spiegeln somit letzten Endes nicht das

subjektive Empfinden der Studienteilnehmer im Therapieverlauf hinsichtlich der Verbesserung ihrer psychischen Symptomatik wider. Die Hypothese, dass sich eine Verbesserung der Müdigkeit und depressiven Symptomatik unter der DAA-Therapie zusätzlich positiv auf die alltägliche Aktivität auswirkt, konnte daher nicht bestätigt werden.

5.3 Serotonin-Tryptophan-Metabolismus

Die TRP-, 5-HTP- und KYN-Konzentrationen veränderten sich im Therapieverlauf – mit Blick auf die Verbesserung des psychischen Wohlbefindens der Patienten – nur zum Teil in der erwarteten Weise. Ausschließlich die IDO-Aktivität wies im Therapieverlauf signifikante Veränderungen auf.

Die Verbesserung der Müdigkeits- und Depressions-Symptomatik bei den Studienteilnehmern könnte auf die steigenden 5-HTP-Konzentrationen und die daraus resultierenden erhöhten Serotonin-Spiegel im Gehirn zurückgeführt werden. Der Anstieg der Konzentrationen ist zwar nicht signifikant; es handelt sich allerdings mit 24 Patienten auch nur um ein kleines Studienkollektiv, so dass hier möglicherweise ein β -Fehler zum Tragen kommt.

Sowohl die KYN/TRP-Quotienten wie auch die KYN-Konzentrationen stiegen bei den Patienten im Therapieverlauf kontinuierlich an; die KYN/TRP-Quotienten unterschieden sich im Verlauf sogar signifikant voneinander. Dies erklärt nicht die Verbesserung der depressiven Symptomatik, da durch die gesteigerte IDO-Aktivität und die damit einhergehenden erhöhten KYN-Konzentrationen weniger TRP bzw. 5-HTP für die Serotonin-Synthese im Gehirn zur Verfügung stehen sollte (s. Abb.7). Die Konstellation aus erniedrigten TRP- bzw. 5-HTP-Konzentrationen, einer gesteigerten IDO-Aktivität und erhöhten KYN-Konzentrationen fand man in Studien [24, 27, 49, 53, 68] insbesondere bei depressiven Patienten.

Es sollte nicht unerwähnt bleiben, dass an der Verbesserung des psychischen Wohlempfindens der Patienten – neben Veränderungen im Serotonin-TRP-Metabolismus – möglicherweise auch andere Mechanismen bzw. Stoffwechselwege beteiligt sein könnten, die etwa die Noradrenalin- oder Dopamin-Konzentrationen im Gehirn beeinflussen, welche in der aktuellen Studie nicht erfasst wurden. Es wird vermutet, dass auch Veränderungen dieser Metaboliten

pathophysiologisch an der Entwicklung depressiver Störungen beteiligt sein könnten [58, 103]. Die vorliegende Studie stützte sich allerdings auf die Serotonin-Hypothese, da sie häufig vertreten und ihr ein großer Stellenwert eingeräumt wird [76, 128]. Zudem wurden die psychischen Veränderungen bei den Patienten unter der früheren IFN- α -Therapie insbesondere auf Veränderungen im Serotonin-TRP-Stoffwechsel der Patienten zurückgeführt [10, 11, 24, 123].

Die depressiven Patienten unterschieden sich im Hinblick auf die TRP-, 5-HTP-, KYN-Konzentrationen und die IDO-Aktivität nicht signifikant von den nicht-depressiven Studienteilnehmern. Auch ergaben die Analysen zwischen den BDI-II-Scores und den Metaboliten des Serotonin-TRP-Stoffwechsels keine signifikanten Korrelationen. Dies kann allerdings möglicherweise durch das kleine Patientenkollektiv bedingt sein, da Untersuchungen in deutlich größeren Kollektiven signifikante Unterschiede aufwiesen [49, 68].

Die toxikologischen Analysen der Kontroll-Patienten zeigten, dass diese eine (durch die HCV-Infektion) gesteigerte IDO-Aktivität sowie daraus resultierende erhöhte KYN-Konzentrationen aufwiesen. Die TRP-Konzentrationen veränderten sich im Therapieverlauf trotz der gesteigerten IDO-Aktivität nur minimal, allerdings fielen die 5-HTP-Konzentrationen im Verlauf stark ab. Dass es den Kontroll-Patienten hinsichtlich Müdigkeit und depressiver Symptomatik unverändert „schlecht“ ging, kann auf die erhöhten KYN-, gleichbleibenden TRP- sowie sogar sinkenden 5-HTP-Konzentrationen zurückgeführt werden.

Die im Therapieverlauf bei den Studienteilnehmern ansteigenden 5-HTP-Konzentrationen müssen auf eine gesteigerte Aktivität der TRP-Hydroxylase zurückgeführt werden, da dieses Enzym die Umwandlung von TRP zu 5-HTP katalysiert. Sollten die DAA-Wirkstoffe Einfluss auf den Serotonin-TRP-Stoffwechsel ausüben, dann möglicherweise über eine Induktion der TRP-Hydroxylase-Aktivität. Damit einhergehend könnten sie auch verantwortlich sein für das Absinken der TRP-Konzentrationen, da TRP einerseits durch die gesteigerte IDO-Aktivität vermehrt zu KYN abgebaut wird und andererseits durch die TRP-Hydroxylase zur Synthese von 5-HTP verbraucht wird. Dass die 5-HTP-Konzentrationen der Kontroll-Gruppe – im Gegensatz zu den mit DAA behandelten Patienten – stark abfielen, stützt die These, dass die TRP-Hydroxylase durch die neuen DAA-Wirkstoffe induziert werden könnte. Erstaunlich ist allerdings, dass die TRP-Hydroxylase auch noch 12 Wochen nach The-

rapieabschluss eine ähnlich hohe Aktivität – ersichtlich an den gleichbleibend hohen 5-HTP-Konzentrationen – wie unter der DAA-Therapie aufwies, obwohl zu diesem Zeitpunkt keiner der DAA-Wirkstoffe mehr im Blut der Patienten vorhanden gewesen sein dürfte, da sich deren Halbwertszeit auf 10h bis 50h beläuft [43, 52, 65].

Letzten Endes ist unklar, warum die IDO-Aktivität bei den Patienten trotz antiviraler Therapie und einem damit einhergehenden Rückgang der Entzündungsreaktion im Therapieverlauf anstieg. Ebenso bleibt offen, wie bzw. warum sich die Ausprägung der Müdigkeit und die depressive Symptomatik bei den Studienteilnehmern im Therapieverlauf – trotz steigender IDO-Aktivität und erhöhten KYN-Konzentrationen – verbesserten. Die Veränderungen im psychischen Wohlempfinden der Patienten vorliegender Studie können somit – im Hinblick auf den Serotonin-TRP-Metabolismus – nur bedingt mit den ansteigenden 5-HTP-Konzentrationen und daraus resultierenden erhöhten Serotonin-Spiegeln im Gehirn erklärt werden.

5.4 Fazit und Ausblick

Die Studienergebnisse belegen eine signifikante Verbesserung der Ausprägung der Müdigkeit und depressiven Symptomatik bei HCV-infizierten Patienten im Verlauf der neuartigen DAA-Therapie. Zum Zeitpunkt der Erstellung dieser Arbeit gab es keine veröffentlichten Studien mit ähnlicher Fragestellung. Die gewonnenen Ergebnisse zeigen, dass die neuartigen DAA-Wirkstoffe zur Behandlung der chronischen HCV-Infektion einen positiven Nebeneffekt besitzen, indem sie eine Reduktion der Müdigkeits- und Depressions-Symptomatik bewirken, die doch recht häufig bei dieser Patientengruppe auftritt, und damit zweifelsohne zu einem (Rück)Gewinn an Lebensqualität beitragen.

Die Untersuchungen dieser Studie waren sehr aufwändig und zeitintensiv, der Zeitraum vom Einschluss des ersten Patienten bis zum Abschluss der Beobachtung des letzten Patienten war mit 14 Monaten recht lang. Die toxikologischen Analysen sowie die ActiGraph-Messungen erforderten einen hohen zeitlichen Aufwand und eine umfangreiche Koordination. Ferner war für die Durchführung der Studie eine gute Patienten-Compliance erforderlich – insbesondere hinsichtlich der ActiGraph-Messungen, bei denen die Patienten zu drei Zeit-

punkten jeweils über fünf Tage und fünf Nächte hinweg den ActiGraph am Handgelenk tragen und ein Schlaf-Protokoll führen mussten. Mit nur 24 rekrutierten HCV-Patienten handelte es sich um ein relativ kleines Studienkollektiv. Die geringe Zahl der Studienteilnehmer ist allerdings dahingehend gerechtfertigt, als dass die aufgeworfenen Fragestellungen und Hypothesen zunächst anhand eines Pilot-Projekts untersucht werden sollten.

Da nicht abschließend geklärt werden konnte, warum es unter der neuartigen DAA-Therapie zu einer Verbesserung des psychischen Wohlempfindens der HCV-infizierten Patienten kommt, sollten sich an diese Studie weitere Studien mit ähnlicher Fragestellung und Untersuchungen des Serotonin-TRP-Metabolismus und anderer Stoffwechselwege in einem größeren Studienkollektiv anschließen. Die gezielte Untersuchung der Vitamin D-Spiegel könnte ebenfalls Gegenstand weiterer Untersuchungen sein, da diese – den vorliegenden Ergebnissen zufolge – im Verlauf der DAA-Therapie erstaunlicherweise absanken. Ferner könnten Patienten in künftigen Studien parallel zur DAA-Therapie zusätzlich Vitamin D substituiert und dabei beobachtet werden, inwieweit eine Vitamin D-Substitution während einer DAA-Therapie die Verbesserung des psychischen Wohlempfindens der HCV-Patienten zusätzlich verstärkt.

6 ZUSAMMENFASSUNG

Zu Beginn des Jahres 2014 wurde mit Einführung neuer, direkt antiviral wirksamer Substanzen (DAA) die Behandlung der chronischen HCV-Infektion revolutioniert. Ziel der vorliegenden Studie war es zu untersuchen, inwiefern sich die neuartige DAA-Therapie auf Müdigkeits-Symptomatik, Stimmungslage und Bewegungsantrieb auswirkt und inwiefern eine Verbesserung des psychischen Wohlempfindens der Patienten auf Veränderungen im Serotonin-Tryptophan-Metabolismus zurückgeführt werden kann.

Zur Beantwortung der aufgeworfenen Fragen wurde ein Studienkollektiv aus 24 Patienten mit chronischer HCV-Infektion vor Therapiebeginn, vier Wochen nach Therapieeinleitung und 12 Wochen nach Abschluss einer DAA-Therapie jeweils hinsichtlich Viruslast, Alkoholkonsum (AUDIT-Fragebogen), Müdigkeits-Ausprägung (BDI-II-Fragebogen), Depressions-Symptomatik (BDI-II-Fragebogen), Serotonin-Tryptophan-Metaboliten (LC/MS) sowie Bewegungsaktivität (ActiGraph Handgelenksmonitor) untersucht. Die Daten wurden mit denen von Patienten verglichen, die keine antivirale Therapie erhalten hatten.

Mithilfe der neuartigen DAA-Therapie (79% Sofosbuvir-basiert) wurde bei allen Studienteilnehmern eine Viruselimination (SVR12) erreicht. Sowohl die Müdigkeit wie auch die depressive Symptomatik verbesserten sich bei den 24 Patienten unter der Therapie signifikant, wohingegen keine Veränderungen bei den Kontroll-Patienten auftraten. Die biochemischen Analysen der Patienten zeigten, dass die TRP-Plasma-Konzentrationen im Verlauf deutlich abfielen, während die KYN- und 5-HTP-Konzentrationen anstiegen. Die IDO-Aktivität stieg während der Therapie signifikant an. Die ActiGraph-Messungen zeigten in beiden Gruppen keine Veränderungen hinsichtlich der Bewegungsaktivität.

Es bleibt festzuhalten, dass die neuartige DAA-Therapie den Ergebnissen vorliegender Studie zufolge anhaltende, positive Auswirkungen auf Müdigkeit und Stimmungslage der Patienten mit chronischer HCV-Infektion hat. Da diese extrahepatischen Veränderungen letztlich nur teilweise auf Veränderungen im Serotonin-Stoffwechsel der Patienten zurückgeführt werden können, sollten sich an dieses Pilotprojekt weitere Studien mit funktionellen Untersuchungen und einem größeren Patientenkollektiv anschließen.

7 ANHANG

7.1 Anamnesefragebogen

Patient:		Datum: _____		
Kontakt/Tel: _____				
Zeitpunkt des Gesprächs:		<input type="checkbox"/> Vor Therapie	<input type="checkbox"/> Unter Therapie	<input type="checkbox"/> Nach Therapie

HCV-Erkrankung

HCV-Erstdiagnose: _____

HCV-Genotyp: _____

Viruslast: _____

HCV-Therapie: _____

Begleitmedikation: _____

Vorthherapie: _____

Demographische Daten

Geburtsdatum/Alter _____

Geschlecht Männlich Weiblich

Wohnort in der Stadt auf dem Land

Familienstand Ledig Verheiratet Geschieden Verwitwet

Kinder: _____

Beruf/Ausbildung _____

Anthropometrische Daten

Wichtig: Bei Patienten mit Herzschrittmacher o. Schwangerschaft keine BIA durchführen (!)

Größe (m) _____

1

Gewicht (kg) _____
BMI (kg/m²) _____

Körperzusammensetzung

%/kg Muskelmasse _____

%/kg Körperfett _____

%/kg Wasser _____

Phase Angle _____

Gesundheitsstatus/ Vorerkrankungen

Raucher Nie Früher Gegenwärtig

Drogenkonsum Nie Früher Gegenwärtig Drogen-Art _____

Bisherige psychische Erkrankungen Nein Ja Diagnose: _____

Bisherige Depressionen Nein Ja Diagnose: _____

Antidepressive Behandlung Nie Früher Gegenwärtig : _____

Bisherige körperl. Erkrankungen Nein Ja Diagnose: _____

Familiengeschichte: psych. Erkrankungen Nein Ja Diagnose: _____

Familiengeschichte: Depression Nein Ja Diagnose: _____

Familiengeschichte: körperl. Erkrankungen Nein Ja Diagnose: _____

Andere gegenwärtige Krankheiten _____

Anzahl gegenwärtiger Krankheiten Keine 1-2 ≥ 3

Gegenwärtige Medikamente _____

Gegenwärtige Nahrungsergänzungsmittel _____

Organ-/Systemanalyse

Gegenwärtige Schmerzen: _____

Kopf/Nervensystem: _____

Schilddrüse: _____

Herz-Kreislauf-System: _____

GIT: _____

Urogenitaltrakt: _____

Psychische Erkrankungen: _____

Gegenwärtige Medikamente (s.o.): _____

Traumatische Ereignisse in der Vergangenheit

Geht es Ihnen besser? Ja Nein
Ist das Ereignis immer noch traumatisch? Ja Nein

- Arbeitslosigkeit
- Finanzielle Probleme
- Schwere Krankheit
- Trennung/Scheidung
- Todesfall in der Familie
- sonstige Ereignisse
- keine

BDI-II – Fragebogen (Depression)

- 0-14 P --> **keine** Depression
- 14-19 P --> **milde** Depression
- 20-28 P --> **moderate** Depression
- > 28 P --> **starke** Depression

AUDIT – Fragebogen (Alkoholkonsum)

- < 8 P, **kein** nennenswerter Alkoholkonsum
- 8-15 P, **leichte** alkoholbezogene Störungen
- 16-19 P, **moderate** alkoholbezogene Störung
- 20-40 P, enorm starker Alkoholkonsum, ggf. Alkoholabhängigkeit

Körperliche Aktivität (--> Ergebnisse Actigraph)

Aussage Patient

Art der Aktivität _____

Dauer (pro Aktivität) _____

Häufigkeit (pro Woche) _____

Intensität der Aktivität (Kategorie) Wenig Mittel Viel

Actigraph-Auswertung

Art der Aktivität _____

Dauer (pro Aktivität) _____

Häufigkeit (pro Woche) _____

Intensität der Aktivität (Kategorie) Wenig Mittel Viel

7.2 BDI-II-Fragebogen

Fragebogen			
Name	Alter	Geschlecht m / w	Datum
<p>Anleitung: Dieser Fragebogen enthält 21 Gruppen von Aussagen. Bitte lesen Sie jede dieser Gruppen von Aussagen sorgfältig durch und suchen Sie sich dann in jeder Gruppe eine Aussage heraus, die am besten beschreibt, wie Sie sich in den letzten zwei Wochen, einschließlich heute, gefühlt haben. Kreuzen Sie die Zahl neben der Aussage an, die Sie sich herausgesucht haben (0, 1, 2 oder 3). Falls in einer Gruppe mehrere Aussagen gleichermaßen auf Sie zutreffen, kreuzen Sie die Aussage mit der höheren Zahl an. Achten Sie bitte darauf, dass Sie in jeder Gruppe nicht mehr als eine Aussage ankreuzen, das gilt auch für Gruppe 16 (Veränderungen der Schlafgewohnheiten) oder Gruppe 18 (Veränderungen des Appetits).</p>			
<p>1.) Traurigkeit</p> <p>0 Ich bin nicht traurig. 1 Ich bin oft traurig. 2 Ich bin ständig traurig. 3 Ich bin so traurig oder unglücklich, dass ich es nicht aushalte.</p> <hr style="border-top: 1px dashed black;"/> <p>2.) Pessimismus</p> <p>0 Ich sehe nicht mutlos in die Zukunft. 1 Ich sehe mutloser in die Zukunft als sonst. 2 Ich bin mutlos und erwarte nicht, dass meine Situation besser wird. 3 Ich glaube, dass meine Zukunft hoffnungslos ist und nur noch schlechter wird.</p> <hr style="border-top: 1px dashed black;"/> <p>3.) Versagensgefühle</p> <p>0 Ich fühle mich nicht als Versager. 1 Ich habe häufiger Versagensgefühle. 2 Wenn ich zurückblicke, sehe ich eine Menge Fehlschläge. 3 Ich habe das Gefühl, als Mensch ein völliger Versager zu sein.</p> <hr style="border-top: 1px dashed black;"/> <p>4.) Verlust von Freude</p> <p>0 Ich kann die Dinge genauso gut genießen wie früher. 1 Ich kann die Dinge nicht mehr so genießen wie früher. 2 Dinge, die mir früher Freude gemacht haben, kann ich kaum mehr genießen. 3 Dinge, die mir früher Freude gemacht haben, kann ich überhaupt nicht mehr genießen.</p> <hr style="border-top: 1px dashed black;"/> <p>5.) Schuldgefühle</p> <p>0 Ich habe keine besonderen Schuldgefühle. 1 Ich habe oft Schuldgefühle wegen Dingen, die ich getan habe oder hätte tun sollen. 2 Ich habe die meiste Zeit Schuldgefühle. 3 Ich habe ständig Schuldgefühle.</p>	<p>6.) Bestrafungsgefühle</p> <p>0 Ich habe nicht das Gefühl, für etwas bestraft zu sein. 1 Ich habe das Gefühl, vielleicht bestraft zu werden. 2 Ich erwarte, bestraft zu werden. 3 Ich habe das Gefühl, bestraft zu sein.</p> <hr style="border-top: 1px dashed black;"/> <p>7.) Selbstablehnung</p> <p>0 Ich halte von mir genauso viel wie immer. 1 Ich habe Vertrauen in mich verloren. 2 Ich bin von mir enttäuscht. 3 Ich lehne mich völlig ab.</p> <hr style="border-top: 1px dashed black;"/> <p>8.) Selbstvorwürfe</p> <p>0 Ich kritisiere oder tadle mich nicht mehr als sonst. 1 Ich bin mir gegenüber kritischer als sonst. 2 Ich kritisiere mich für all meine Mängel. 3 Ich gebe mir die Schuld für alles Schlimme, was passiert.</p> <hr style="border-top: 1px dashed black;"/> <p>9.) Selbstmordgedanken</p> <p>0 Ich denke nicht daran, mir etwas anzutun. 1 Ich denke manchmal an Selbstmord, aber ich würde es nicht tun. 2 Ich möchte mich am liebsten umbringen. 3 Ich würde mich umbringen, wenn ich die Gelegenheit dazu hätte.</p> <hr style="border-top: 1px dashed black;"/> <p>10.) Weinen</p> <p>0 Ich weine nicht öfter als früher. 1 Ich weine jetzt mehr als früher. 2 Ich weine beim geringsten Anlass. 3 Ich möchte gern weinen, aber ich kann nicht.</p>		
<p>PEARSON PsychCorp</p> <p>© 2010 Pearson Assessment & Information GmbH, Frankfurt/M.</p>		<p>Summe Seite 1:</p> <div style="border: 1px solid black; width: 80px; height: 20px; margin: 0 auto;"></div>	<p> Bitte wenden</p>

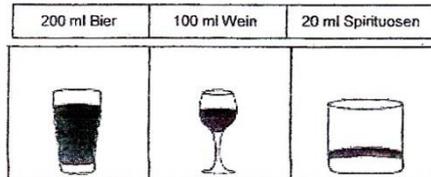
<p>11.) Unruhe</p> <p>0 Ich bin nicht unruhiger als sonst. 1 Ich bin unruhiger als sonst. 2 Ich bin so unruhig, dass es mir schwerfällt, still zu sitzen. 3 Ich bin so unruhig, dass ich mich ständig bewegen oder etwas tun muss.</p> <hr/> <p>12.) Interessenverlust</p> <p>0 Ich habe das Interesse an anderen Menschen oder an Tätigkeiten nicht verloren. 1 Ich habe weniger Interesse an anderen Menschen oder an Dingen als sonst. 2 Ich habe das Interesse an anderen Menschen oder Dingen zum größten Teil verloren. 3 Es fällt mir schwer, mich überhaupt für irgend etwas zu interessieren.</p> <hr/> <p>13.) Entschlussunfähigkeit</p> <p>0 Ich bin so entschlussfreudig wie immer. 1 Es fällt mir schwerer als sonst, Entscheidungen zu treffen. 2 Es fällt mir sehr viel schwerer als sonst, Entscheidungen zu treffen. 3 Ich habe Mühe, überhaupt Entscheidungen zu treffen.</p> <hr/> <p>14.) Wertlosigkeit</p> <p>0 Ich fühle mich nicht wertlos. 1 Ich halte mich für weniger wertvoll und nützlich als sonst. 2 Verglichen mit anderen Menschen fühle ich mich viel weniger wert. 3 Ich fühle mich völlig wertlos.</p> <hr/> <p>15.) Energieverlust</p> <p>0 Ich habe so viel Energie wie immer. 1 Ich habe weniger Energie als sonst. 2 Ich habe so wenig Energie, dass ich kaum noch etwas schaffe. 3 Ich habe keine Energie mehr, um überhaupt noch etwas zu tun.</p> <hr/> <p>16.) Veränderungen der Schlafgewohnheiten</p> <p>0 Meine Schlafgewohnheiten haben sich nicht verändert. 1a Ich schlafe etwas mehr als sonst 1b Ich schlafe etwas weniger als sonst. 2a Ich schlafe viel mehr als sonst. 2b Ich schlafe viel weniger als sonst. 3a Ich schlafe fast den ganzen Tag. 3b Ich wache 1-2 Stunden früher auf als gewöhnlich und kann dann nicht mehr einschlafen.</p>	<p>17.) Reizbarkeit</p> <p>0 Ich bin nicht reizbarer als sonst. 1 Ich bin reizbarer als sonst. 2 Ich bin viel reizbarer als sonst. 3 Ich fühle mich dauernd gereizt.</p> <hr/> <p>18.) Veränderungen des Appetits</p> <p>0 Mein Appetit hat sich nicht verändert. 1a Mein Appetit ist etwas schlechter als sonst. 1b Mein Appetit ist etwas größer als sonst. 2a Mein Appetit ist viel schlechter als sonst. 2b Mein Appetit ist viel größer als sonst. 3a Ich habe überhaupt keinen Appetit. 3b Ich habe ständig Heißhunger.</p> <hr/> <p>19.) Konzentrationsschwierigkeiten</p> <p>0 Ich kann mich so gut konzentrieren wie immer. 1 Ich kann mich nicht mehr so gut konzentrieren wie sonst. 2 Es fällt mir schwer, mich längere Zeit auf irgend etwas zu konzentrieren. 3 Ich kann mich überhaupt nicht mehr konzentrieren.</p> <hr/> <p>20.) Ermüdung oder Erschöpfung</p> <p>0 Ich fühle mich nicht müder oder erschöpfter als sonst. 1 Ich werde schneller müde oder erschöpft als sonst. 2 Für viele Dinge, die ich üblicherweise tue, bin ich zu müde oder erschöpft. 3 Ich bin so müde oder erschöpft, dass ich fast nichts mehr tun kann.</p> <hr/> <p>21.) Verlust an sexuellem Interesse</p> <p>0 Mein Interesse an Sexualität hat sich in letzter Zeit nicht verändert. 1 Ich interessiere mich weniger für Sexualität als früher. 2 Ich interessiere mich jetzt viel weniger für Sexualität. 3 Ich habe das Interesse an Sexualität völlig verloren.</p>
Summe Seite 2:	
Übertrag Seite 1:	
Gesamt Seite 1+2:	

7.3 AUDIT-Fragebogen

Name _____

Datum _____

Screening-Test zur Ermittlung des Alkoholkonsums



Bitte kreuzen Sie an, was für Sie am ehesten zutrifft

Punkte:	0	1	2	3	4
1. Wie oft nehmen Sie alkoholische Getränke zu sich?	Nie	1 mal im Monat oder seltener	2-4 mal im Monat	2-3 mal pro Woche	4 mal oder öfters pro Woche
2. Wie viele Standarddrinks trinken Sie an einem Tag, an welchem Sie alkoholische Getränke konsumieren?	1-2	3-4	5-6	9	10 oder mehr
3. Wie häufig trinken Sie 6 oder mehr Standarddrinks an einem einzigen Anlass?	Nie	seltener als 1 mal pro Monat	1 mal pro Monat	1 mal pro Woche	täglich oder fast täglich
4. Wie oft stellten Sie im Verlauf der letzten 12 Monate fest, dass Sie mit dem Trinken nicht mehr aufhören können, wenn Sie einmal damit angefangen haben?	Nie	seltener als 1 mal pro Monat	1 mal pro Monat	1 mal pro Woche	täglich oder fast täglich
5. Wie oft hinderte Sie im Verlauf der letzten 12 Monate Ihr Alkoholkonsum, das zu tun, was von Ihnen erwartet wurde?	Nie	seltener als 1 mal pro Monat	1 mal pro Monat	1 mal pro Woche	täglich oder fast täglich
6. Wie häufig habe Sie im Verlauf der letzten 12 Monate am Morgen ein erstes Glas Alkohol getrunken, um in Gang zu kommen, nachdem Sie am Vortag viel getrunken hatten?	Nie	seltener als 1 mal pro Monat	1 mal pro Monat	1 mal pro Woche	täglich oder fast täglich
7. Wie oft empfanden Sie in den letzten 12 Monaten Schuld- oder Reuegefühle, nachdem Sie getrunken hatten?	Nie	seltener als 1 mal pro Monat	1 mal pro Monat	1 mal pro Woche	täglich oder fast täglich
8. Wie oft war es Ihnen in den letzten 12 Monaten unmöglich, sich an das zu erinnern, was am Vorabend geschah, weil Sie getrunken hatten?	Nie	seltener als 1 mal pro Monat	1 mal pro Monat	1 mal pro Woche	täglich oder fast täglich
9. Sind Sie oder jemand anderer schon einmal verletzt worden, weil Sie getrunken hatten?	Nein		Ja, aber nicht in den letzten 12 Monaten		Ja, in den letzten 12 Monaten
10. Hat sich ein(e) Angehörige, ein(e) Freund(in), ein(e) Arzt (Ärztin) oder eine andere Person aus dem Gesundheitsbereich schon einmal besorgt über Ihren Alkoholkonsum geäußert oder vorgeschlagen, dass Sie den Konsum einschränken sollten?	Nein		Ja, aber nicht in den letzten 12 Monaten		Ja, in den letzten 12 Monaten

Gesamtpunktzahl

7.4 Detaillierte Beschreibung des toxikologischen Verfahrens

Vor der toxikologischen Analyse wurden die Plasma-Proben der Patienten, die zuvor bei -80°C eingefroren worden waren, aufgetaut. Danach wurden jeweils $100\ \mu\text{L}$ der Plasma-Proben mit $200\ \mu\text{L}$ einer vorgefertigten Mischung aus Acetonitril und 0,1%iger Ameisensäure verdünnt. Durch diese zweifache Verdünnung des Patienten-Plasmas mit dem vorgefertigten Lösungsgemisch kam es zur Proteindenaturierung. Nach dem Zentrifugieren ($14.000\ \text{Umdrehungen/s}$, $2\ \text{min}$) der Mischung wurde schließlich $1\ \mu\text{L}$ des klaren Überstandes zur weiteren Analytik verwendet.

Zur Vorbereitung der Kalibratoren und Kontroll-Proben wurden jeweils zu $180\ \mu\text{L}$ Wasser $20\ \mu\text{L}$ einer "Spike-Lösung" (Lösung einer definierten Metabolitenkonzentration) hinzugegeben. Die Kalibratoren ($n=6$) dienen der Bestimmung des Messbereiches und ihre Konzentrationen reichten von $0,1$ bis $10\ \text{mg/L}$. Die Konzentrationen der Kontroll-Proben waren $0,2$ und $8\ \text{mg/L}$. Eine Messung bestand jeweils aus Wasserproben (Leerproben), Kalibratoren, Kontroll-Proben und den Patienten-Proben.

Die Analytik erfolgte mittels einer LC-HRMS/MS-Massenspektrometrie (liquid chromatography-high resolution mass spectrometry). Dabei diente die Flüssigchromatographie der Auftrennung der chemischen Struktur der Analyte, die Massenspektrometrie der Identifizierung und Quantifizierung der Substanzen. Zunächst erfolgte die chromatographische Auftrennung der Analyte durch das Dionex Ultimate HPLC-System der Firma Thermo Fisher (Dreieich, Deutschland) unter Verwendung einer Macherey-Nagel Nucleodur HILIC Säule ($125\ \text{mm} \times 3\ \text{mm} \times 3\ \mu\text{m}$); die Säule wurde dabei auf 40°C erhitzt. Die mobile Phase bestand aus $10\ \text{mM}$ Ammoniumacetat-Lösung (Eluent A, wässriger Anteil) sowie einem Gemisch aus Acetonitril und 0,1%iger Ameisensäure (Eluent B, organischer Anteil). Die Fließgeschwindigkeit wurde auf $0,5\ \text{mL/min}$ festgelegt. Anfangs belief sich der Anteil von Eluent A auf 20% , der Anteil von Eluent B auf 80% . Im weiteren Verlauf wurde der wässrige Anteil innerhalb der mobilen Phase kontinuierlich gesteigert. Eluent A wurde in der Zeit von $0,5$ bis $3,8\ \text{min}$ auf 50% , in der Zeit von $3,8$ bis $3,9\ \text{min}$ auf 90% erhöht und dann für $1,1\ \text{min}$ beibehalten.

Im Anschluss daran erfolgte die Ionisation der Analyte. Sie war für die spätere Detektion durch das Massenspektrometer erforderlich und erfolgte mithilfe einer beheizten Elektrospray-Quelle des Thermo Fisher Q Exactive plus Systems (Firma Thermo Fisher). Das Gerät wurde wie folgt eingestellt: 50 AU (arbitrary units) Sheathgas, 10 AU Hilfgas, 3.00 kV Spannung, 320°C Heiztemperatur, 320°C Ionentransfer-Kapillartemperatur und 60.0 S-lens RF Level.

Nach Analyt-Ionisation konnten die Analyte schließlich mithilfe des Massenspektrometers identifiziert und quantifiziert werden. Hierzu benötigte man positive FS (full scan)-Daten und den PRM (product reaction monitoring)-Modus. Zur Gewinnung der FS-Daten wurden folgende Einstellungen vorgenommen: Auflösung 35.000, 1 Microscan, 3e6 AGC (automatic gain control) Target, 200 ms maximale Injektions-Zeit und 50–750 m/z Scan Range. Die Einstellungen für den PRM-Modus lauteten: Auflösung 17.500, 1 Microscan, 2e5 AGC Target, 100 ms maximale IT, 1.0 m/z Isolation window, Profildaten und eine Liste mit den relevanten Masse-zu-Ladungs-Verhältnissen (m/z) (114.06610, HCD 50; 138.05490, HCD, 50; 177.10220, HCD 75; 205.09710, HCD 50; 209.9200, HCD 50; and 221.09200, HCD 50).

7.5 Schlafprotokoll während einer ActiGraph-Messung

HASTE-PH
Homburger Akzelerometer Studie bei pulmonaler Hypertonie

S	N	R

Akzelerometer-SN

A	K	Z

PatientenID

Allgemeine Daten

NAME:

Geburtsdatum / /
TT MM JJJJ

Einschlussdatum / /
TT MM JJJJ

Größe cm Gewicht kg

Geschlecht männlich weiblich

Rechtshänder Linkshänder Actigraph rechts Actigraph links

SCHLAFPROTOKOLL Vom Patienten auszufüllen.

Bitte Schlafzeiten eintragen.

Beginn	TT	MM	JJJJ	Ende	TT	MM	JJJJ	hh	mm
<input type="text"/> : <input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
hh : mm	TT	MM	JJJJ	TT	MM	JJJJ		hh	mm
<input type="text"/> : <input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
hh : mm	TT	MM	JJJJ	TT	MM	JJJJ		hh	mm
<input type="text"/> : <input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
hh : mm	TT	MM	JJJJ	TT	MM	JJJJ		hh	mm
<input type="text"/> : <input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
hh : mm	TT	MM	JJJJ	TT	MM	JJJJ		hh	mm
<input type="text"/> : <input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
hh : mm	TT	MM	JJJJ	TT	MM	JJJJ		hh	mm
<input type="text"/> : <input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
hh : mm	TT	MM	JJJJ	TT	MM	JJJJ		hh	mm
<input type="text"/> : <input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
hh : mm	TT	MM	JJJJ	TT	MM	JJJJ		hh	mm
<input type="text"/> : <input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
hh : mm	TT	MM	JJJJ	TT	MM	JJJJ		hh	mm

© Dr. R. Kaiser 2011, V. 1.0 basierend auf Protokollversion 1.0

Seite 1 von 1

Literaturverzeichnis

1. (2015) EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol* 63:237-264
2. Adinolfi LE, Utili R, Andreana A, Tripodi MF, Marracino M, Gambardella M, Giordano M, Ruggiero G (2001) Serum HCV RNA levels correlate with histological liver damage and concur with steatosis in progression of chronic hepatitis C. *Dig Dis Sci* 46:1677-1683
3. Afdhal N, Reddy KR, Nelson DR, Lawitz E, Gordon SC, Schiff E, Nahass R, Ghalib R, Gitlin N, Herring R, Lalezari J, Younes ZH, Pockros PJ, Di Bisceglie AM, Arora S, Subramanian GM, Zhu Y, Dvory-Sobol H, Yang JC, Pang PS, Symonds WT, McHutchison JG, Muir AJ, Sulkowski M, Kwo P (2014) Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 370:1483-1493
4. Alter MJ (2002) Prevention of spread of hepatitis C. *Hepatology* 36:S93-98
5. Asghar K, Ashiq MT, Zulfiqar B, Mahroo A, Nasir K, Murad S (2015) Indoleamine 2,3-dioxygenase expression and activity in patients with hepatitis C virus-induced liver cirrhosis. *Exp Ther Med* 9:901-904
6. Bearn J, Wessely S (1994) Neurobiological aspects of the chronic fatigue syndrome. *Eur J Clin Invest* 24:79-90
7. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J (1961) An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 4:561-571
8. Beratis S, Katrivanou A, Georgiou S, Monastirli A, Pasmatzis E, Gourzis P, Tsambaos D (2005) Major depression and risk of depressive symptomatology associated with short-term and low-dose interferon-alpha treatment. *J Psychosom Res* 58:15-18
9. Birdsall TC (1998) 5-Hydroxytryptophan: a clinically-effective serotonin precursor. *Altern Med Rev* 3:271-280
10. Bonaccorso S, Marino V, Puzella A, Pasquini M, Biondi M, Artini M, Almerighi C, Verkerk R, Meltzer H, Maes M (2002) Increased depressive ratings in patients with hepatitis C receiving interferon-alpha-based immunotherapy are related to interferon-alpha-induced changes in the serotonergic system. *J Clin Psychopharmacol* 22:86-90
11. Bonaccorso S, Meltzer H, Maes M (2000) Psychological and behavioural effects of interferons. *Current Opinion in Psychiatry* 13:673-677
12. Bonkovsky HL, Woolley JM (1999) Reduction of health-related quality of life in chronic hepatitis C and improvement with interferon therapy. The Consensus Interferon Study Group. *Hepatology* 29:264-270
13. Boscarino JA, Lu M, Moorman AC, Gordon SC, Rupp LB, Spradling PR, Teshale EH, Schmidt MA, Vijayadeva V, Holmberg SD (2015) Predictors of poor mental and physical health status among patients with chronic hepatitis C infection: the Chronic Hepatitis Cohort Study (CHeCS). *Hepatology* 61:802-811
14. Brass V, Moradpour D, Blum HE (2006) Molecular virology of hepatitis C virus (HCV): 2006 update. *Int J Med Sci* 3:29-34

15. Brennan T, Shrank W (2014) New expensive treatments for hepatitis C infection. *Jama* 312:593-594
16. Buti M, Riveiro-Barciela M, Esteban R (2015) Management of direct-acting antiviral agent failures. *J Hepatol* 63:1511-1522
17. Capuron L, Dantzer R (2003) Cytokines and depression: the need for a new paradigm. *Brain Behav Immun* 17 Suppl 1:S119-124
18. Capuron L, Ravaud A, Neveu PJ, Miller AH, Maes M, Dantzer R (2002) Association between decreased serum tryptophan concentrations and depressive symptoms in cancer patients undergoing cytokine therapy. *Mol Psychiatry* 7:468-473
19. Carlson MD, Hilsabeck RC, Barakat F, Perry W (2010) Role of Sleep Disturbance in Chronic Hepatitis C Infection. *Curr Hepat Rep* 9:25-29
20. Carta MG, Hardoy MC, Garofalo A, Pisano E, Nonnoi V, Intilla G, Serra G, Balestrieri C, Chessa L, Cauli C, Lai ME, Farci P (2007) Association of chronic hepatitis C with major depressive disorders: irrespective of interferon-alpha therapy. *Clin Pract Epidemiol Ment Health* 3:22
21. Çelik T, Gören MZ, Çınar K, Gürdal H, Önder FO, Tan A, Terzioğlu B, Bozdayı AM, Bozkaya H, Uzunalimoğlu Ö (2005) Fatigue of cholestasis and the serotonergic neurotransmitter system in the rat. *Hepatology* 41:731-737
22. Chang SC, Ko WS, Wu SS, Peng CY, Yang SS (2008) Factors associated with quality of life in chronic hepatitis C patients who received interferon plus ribavirin therapy. *J Formos Med Assoc* 107:454-462
23. Colombo M (2015) Interferon-free therapy for hepatitis C: The hurdles amid a golden era. *Dig Liver Dis* 47:727-733
24. Comai S, Cavalletto L, Chemello L, Bernardinello E, Ragazzi E, Costa CV, Bertazzo A (2011) Effects of PEG-interferon alpha plus ribavirin on tryptophan metabolism in patients with chronic hepatitis C. *Pharmacol Res* 63:85-92
25. Conversano C, Carmassi C, Carlini M, Casu G, Gremigni P, Dell'Osso L (2015) Interferon α therapy in patients with chronic hepatitis C infection: quality of life and depression. *Hematology reports* 7:
26. Coppen A (1967) The biochemistry of affective disorders. *The British Journal of Psychiatry* 113:1237-1264
27. Cowen PJ, Parry-Billings M, Newsholme EA (1989) Decreased plasma tryptophan levels in major depression. *J Affect Disord* 16:27-31
28. Cozzi A, Zignego AL, Carpendo R, Biagiotti T, Aldinucci A, Monti M, Giannini C, Rosselli M, Laffi G, Moroni F (2006) Low serum tryptophan levels, reduced macrophage IDO activity and high frequency of psychopathology in HCV patients. *J Viral Hepat* 13:402-408
29. Curzon G, Bridges P (1970) Tryptophan metabolism in depression. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 33:698-704
30. Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG, Johnson RW, Kelley KW (2008) From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nat Rev Neurosci* 9:46-56
31. Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W, Liu H, Sham L, Reim EK, Lanctot KL (2010) A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biol Psychiatry* 67:446-457
32. Dwight MM, Kowdley KV, Russo JE, Ciechanowski PS, Larson AM, Katon WJ (2000) Depression, fatigue, and functional disability in patients with chronic hepatitis C. *J Psychosom Res* 49:311-317

33. Ermis F, Senocak Tasci E (2015) New treatment strategies for hepatitis C infection. *World J Hepatol* 7:2100-2109
34. Evon DM, Ramcharran D, Belle SH, Terrault NA, Fontana RJ, Fried MW (2009) Prospective analysis of depression during peginterferon and ribavirin therapy of chronic hepatitis C: results of the Virahep-C study. *Am J Gastroenterol* 104:2949-2958
35. Fabregas BC, de Avila RE, Faria MN, Moura AS, Carmo RA, Teixeira AL (2013) Health related quality of life among patients with chronic hepatitis C: a cross-sectional study of sociodemographic, psychopathological and psychiatric determinants. *Braz J Infect Dis* 17:633-639
36. Fantasia HC (2015) Emerging Options for Treating Hepatitis C Infection. *Nursing for women's health* 19:183-187
37. Feld JJ, Hoofnagle JH (2005) Mechanism of action of interferon and ribavirin in treatment of hepatitis C. *Nature* 436:967-972
38. Fernstrom JD, Wurtman RJ (1971) Brain serotonin content: physiological dependence on plasma tryptophan levels. *Science* 173:149-152
39. Flamm SL (2003) Chronic hepatitis C virus infection. *Jama* 289:2413-2417
40. Fletcher NF, McKeating JA (2012) Hepatitis C virus and the brain. *J Viral Hepat* 19:301-306
41. 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 (2012) Hepatitis C virus infects the endothelial cells of the blood-brain barrier. *Gastroenterology* 142:634-643.e636
42. Gerber L, Estep M, Stepanova M, Escheik C, Weinstein A, Younossi ZM (2016) 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* 14:156-164.e153
43. German P, Mathias A, Brainard D, Kearney BP (2016) Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Ledipasvir/Sofosbuvir, a Fixed-Dose Combination Tablet for the Treatment of Hepatitis C. *Clin Pharmacokinet*
44. Gower E, Estes C, Blach S, Razavi-Shearer K, Razavi H (2014) Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 61:S45-57
45. Heeren M, Sojref F, Schuppner R, Worthmann H, Pflugrad H, Tryc AB, Pasedag T, Weissenborn K (2014) Active at night, sleepy all day--sleep disturbances in patients with hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 60:732-740
46. Hestad KA, Tonseth S, Stoen CD, Ueland T, Aukrust P (2003) Raised plasma levels of tumor necrosis factor alpha in patients with depression: normalization during electroconvulsive therapy. *J ect* 19:183-188
47. Hoofnagle JH, Sherker AH (2014) Therapy for hepatitis C--the costs of success. *N Engl J Med* 370:1552-1553
48. Horsmans Y (2006) Interferon-induced depression in chronic hepatitis C. *J Antimicrob Chemother* 58:711-713
49. Hughes MM, Carballedo A, McLoughlin DM, Amico F, Harkin A, Frodl T, Connor TJ (2012) Tryptophan depletion in depressed patients occurs

- independent of kynurenine pathway activation. *Brain Behav Immun* 26:979-987
50. Hunt CM, Dominitz JA, Bute BP, Waters B, Blasi U, Williams DM (1997) Effect of interferon-alpha treatment of chronic hepatitis C on health-related quality of life. *Dig Dis Sci* 42:2482-2486
 51. Huppe D, Zehnter E, Mauss S, Boker K, Lutz T, Racky S, Schmidt W, Ullrich J, Sbrijer I, Heyne R, Schober A, John C, Hey KH, Bokemeyer B, Kallinowski B, Moller B, Pape S, Gutmann M, Alshuth U, Niederau C (2008) [Epidemiology of chronic hepatitis C in Germany--an analysis of 10,326 patients in hepatitis centres and outpatient units]. *Z Gastroenterol* 46:34-44
 52. Izquierdo L, Helle F, François C, Castelain S, Duverlie G, Brochot E (2014) Simeprevir for the treatment of hepatitis C virus infection. *Pharmacogenomics and personalized medicine* 7:241
 53. Jans LA, Riedel WJ, Markus CR, Blokland A (2007) Serotonergic vulnerability and depression: assumptions, experimental evidence and implications. *Mol Psychiatry* 12:522-543
 54. Janssen HL, Brouwer JT, van der Mast RC, Schalm SW (1994) Suicide associated with alfa-interferon therapy for chronic viral hepatitis. *J Hepatol* 21:241-243
 55. Jazwinski AB, Muir AJ (2011) Direct-acting antiviral medications for chronic hepatitis C virus infection. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 7:154-162
 56. Kristiansen MG, Lochen ML, Gutteberg TJ, Mortensen L, Eriksen BO, Florholmen J (2011) Total and cause-specific mortality rates in a prospective study of community-acquired hepatitis C virus infection in northern Norway. *J Viral Hepat* 18:237-244
 57. Kumar S, Jacobson IM (2014) Antiviral therapy with nucleotide polymerase inhibitors for chronic hepatitis C. *J Hepatol* 61:S91-97
 58. Kunugi H, Hori H, Ogawa S (2015) Biochemical markers subtyping major depressive disorder. *Psychiatry Clin Neurosci* 69:597-608
 59. Kwo PY, Lawitz EJ, McCone J, Schiff ER, Vierling JM, Pound D, Davis MN, Galati JS, Gordon SC, Ravendhran N, Rossaro L, Anderson FH, Jacobson IM, Rubin R, Koury K, Pedicone LD, Brass CA, Chaudhri E, Albrecht JK (2010) Efficacy of boceprevir, an NS3 protease inhibitor, in combination with peginterferon alfa-2b and ribavirin in treatment-naive patients with genotype 1 hepatitis C infection (SPRINT-1): an open-label, randomised, multicentre phase 2 trial. *Lancet* 376:705-716
 60. Lapin IP, Oxenkrug GF (1969) Intensification of the central serotonergic processes as a possible determinant of the thymoleptic effect. *Lancet* 1:132-136
 61. Larrea E, Riezu-Boj JI, Gil-Guerrero L, Casares N, Aldabe R, Sarobe P, Civeira MP, Heeney JL, Rollier C, Verstrepen B, Wakita T, Borrás-Cuesta F, Lasarte JJ, Prieto J (2007) Upregulation of indoleamine 2,3-dioxygenase in hepatitis C virus infection. *J Virol* 81:3662-3666
 62. Lauer GM, Walker BD (2001) Hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 345:41-52
 63. Laugeray A, Launay JM, Callebort J, Surget A, Belzung C, Barone PR (2011) Evidence for a key role of the peripheral kynurenine pathway in the modulation of anxiety- and depression-like behaviours in mice: focus on individual differences. *Pharmacol Biochem Behav* 98:161-168

64. Launay JM, Copel L, Callebert J, Corvaia N, Lepage E, Bricaire F, Saal F, Peries J (1988) Decreased whole blood 5-hydroxytryptamine (serotonin) in AIDS patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1:324-325
65. Lee C (2013) Daclatasvir: potential role in hepatitis C. *Drug design, development and therapy* 7:1223
66. Lee K, Otgonsuren M, Younoszai Z, Mir HM, Younossi ZM (2013) Association of chronic liver disease with depression: a population-based study. *Psychosomatics* 54:52-59
67. Lucki I (1998) The spectrum of behaviors influenced by serotonin. *Biol Psychiatry* 44:151-162
68. Maes M, Verkerk R, Bonaccorso S, Ombélet W, Bosmans E, Scharpe S (2002) Depressive and anxiety symptoms in the early puerperium are related to increased degradation of tryptophan into kynurenine, a phenomenon which is related to immune activation. *Life Sci* 71:1837-1848
69. Masse LC, Fuemmeler BF, Anderson CB, Matthews CE, Trost SG, Catellier DJ, Treuth M (2005) Accelerometer data reduction: a comparison of four reduction algorithms on select outcome variables. *Med Sci Sports Exerc* 37:S544-554
70. McCormick SE, Goodman ZD, Maydonovitch CL, Sjogren MH (1996) Evaluation of liver histology, ALT elevation, and HCV RNA titer in patients with chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 91:1516-1522
71. McDonald J, Jayasuriya J, Bindley P, Gonsalvez C, Gluseska S (2002) Fatigue and psychological disorders in chronic hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol* 17:171-176
72. Messina JP, Humphreys I, Flaxman A, Brown A, Cooke GS, Pybus OG, Barnes E (2015) Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology* 61:77-87
73. Modjarrad K, Vermund SH (2010) Effect of treating co-infections on HIV-1 viral load: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 10:455-463
74. Monaco S, Mariotto S, Ferrari S, Calabrese M, Zanusso G, Gajofatto A, Sansonno D, Dammacco F (2015) Hepatitis C virus-associated neurocognitive and neuropsychiatric disorders: Advances in 2015. *World J Gastroenterol* 21:11974-11983
75. Moreno FA, Heninger GR, McGahuey CA, Delgado PL (2000) Tryptophan depletion and risk of depression relapse: a prospective study of tryptophan depletion as a potential predictor of depressive episodes. *Biol Psychiatry* 48:327-329
76. Mosienko V, Bert B, Beis D, Matthes S, Fink H, Bader M, Alenina N (2012) Exaggerated aggression and decreased anxiety in mice deficient in brain serotonin. *Transl Psychiatry* 2:e122
77. Myint AM, Kim YK (2003) Cytokine-serotonin interaction through IDO: a neurodegeneration hypothesis of depression. *Med Hypotheses* 61:519-525
78. Myint AM, Leonard BE, Steinbusch HW, Kim YK (2005) Th1, Th2, and Th3 cytokine alterations in major depression. *J Affect Disord* 88:167-173
79. Myint AM, Schwarz MJ, Steinbusch HW, Leonard BE (2009) Neuropsychiatric disorders related to interferon and interleukins treatment. *Metab Brain Dis* 24:55-68

80. Naismith SL, Rogers NL, Lewis SJ, Terpening Z, Ip T, Diamond K, Norrie L, Hickie IB (2011) Sleep disturbance relates to neuropsychological functioning in late-life depression. *J Affect Disord* 132:139-145
81. Nakamura K, Sugawara Y, Sawabe K, Ohashi A, Tsurui H, Xiu Y, Ohtsuji M, Lin QS, Nishimura H, Hasegawa H, Hirose S (2006) Late developmental stage-specific role of tryptophan hydroxylase 1 in brain serotonin levels. *J Neurosci* 26:530-534
82. Negro F, Forton D, Craxi A, Sulkowski MS, Feld JJ, Manns MP (2015) Extrahepatic morbidity and mortality of chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 149:1345-1360
83. Nishizawa S, Benkelfat C, Young SN, Leyton M, Mzengeza S, de Montigny C, Blier P, Diksic M (1997) Differences between males and females in rates of serotonin synthesis in human brain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 94:5308-5313
84. O'Brien SM, Scott LV, Dinan TG (2004) Cytokines: abnormalities in major depression and implications for pharmacological treatment. *Hum Psychopharmacol* 19:397-403
85. O'Connor JC, Andre C, Wang Y, Lawson MA, Szegedi SS, Lestage J, Castanon N, Kelley KW, Dantzer R (2009) Interferon-gamma and tumor necrosis factor-alpha mediate the upregulation of indoleamine 2,3-dioxygenase and the induction of depressive-like behavior in mice in response to bacillus Calmette-Guerin. *J Neurosci* 29:4200-4209
86. O'Connor JC, Lawson MA, Andre C, Moreau M, Lestage J, Castanon N, Kelley KW, Dantzer R (2009) Lipopolysaccharide-induced depressive-like behavior is mediated by indoleamine 2,3-dioxygenase activation in mice. *Mol Psychiatry* 14:511-522
87. Organization WH, Organization WH (2001) The alcohol Use disorders identification test. Guidelines for use in primary care. Geneva: World Health Organization
88. Oxenkrug G (2013) Serotonin-kynurenine hypothesis of depression: historical overview and recent developments. *Curr Drug Targets* 14:514-521
89. Oxenkrug G, Perianayagam M, Mikolich D, Requentina P, Shick L, Ruthazer R, Zucker D, Summergrad P (2011) Interferon-gamma (+874) T/A genotypes and risk of IFN-alpha-induced depression. *J Neural Transm (Vienna)* 118:271-274
90. Palitzsch KD, Hottentrager B, Schlottmann K, Frick E, Holstege A, Scholmerich J, Jilg W (1999) Prevalence of antibodies against hepatitis C virus in the adult German population. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 11:1215-1220
91. Pawlotsky JM (2013) NS5A inhibitors in the treatment of hepatitis C. *J Hepatol* 59:375-382
92. Poethko-Muller C, Zimmermann R, Hamouda O, Faber M, Stark K, Ross RS, Thamm M (2013) [Epidemiology of hepatitis A, B, and C among adults in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1)]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 56:707-715
93. Poordad F, Hezode C, Trinh R, Kowdley KV, Zeuzem S, Agarwal K, Shiffman ML, Wedemeyer H, Berg T, Yoshida EM, Fornis X, Lovell SS, Da Silva-Tillmann B, Collins CA, Campbell AL, Podsadecki T, Bernstein

- B (2014) ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin for hepatitis C with cirrhosis. *N Engl J Med* 370:1973-1982
94. Poynard T, Cacoub P, Ratziu V, Myers RP, Dezaillies MH, Mercadier A, Ghillani P, Charlotte F, Piette JC, Moussalli J (2002) Fatigue in patients with chronic hepatitis C. *J Viral Hepat* 9:295-303
95. Poynard T, Yuen MF, Ratziu V, Lai CL (2003) Viral hepatitis C. *Lancet* 362:2095-2100
96. Raison CL, Capuron L, Miller AH (2006) Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression. *Trends Immunol* 27:24-31
97. Renault PF, Hoofnagle JH, Park Y, Mullen KD, Peters M, Jones DB, Rustgi V, Jones EA (1987) Psychiatric complications of long-term interferon alfa therapy. *Arch Intern Med* 147:1577-1580
98. Richard DM, Dawes MA, Mathias CW, Acheson A, Hill-Kapturczak N, Dougherty DM (2009) L-tryptophan: basic metabolic functions, behavioral research and therapeutic indications. *International journal of tryptophan research: IJTR* 2:45
99. Room R, Babor T, Rehm J (2005) Alcohol and public health. *Lancet* 365:519-530
100. Rowan PJ, Bhulani N (2015) Psychosocial assessment and monitoring in the new era of non-interferon-alpha hepatitis C virus treatments. *World J Hepatol* 7:2209-2213
101. Roy K, Hay G, Andragetti R, Taylor A, Goldberg D, Wiessing L (2002) Monitoring hepatitis C virus infection among injecting drug users in the European Union: a review of the literature. *Epidemiol Infect* 129:577-585
102. Roy S, Sherman A, Monari-Sparks MJ, Schweiker O, Hunter K (2014) Correction of Low Vitamin D Improves Fatigue: Effect of Correction of Low Vitamin D in Fatigue Study (EViDiF Study). *N Am J Med Sci* 6:396-402
103. Ruhe HG, Mason NS, Schene AH (2007) Mood is indirectly related to serotonin, norepinephrine and dopamine levels in humans: a meta-analysis of monoamine depletion studies. *Mol Psychiatry* 12:331-359
104. Russo S, Kema IP, Bosker F, Haavik J, Korf J (2009) Tryptophan as an evolutionarily conserved signal to brain serotonin: molecular evidence and psychiatric implications. *World J Biol Psychiatry* 10:258-268
105. Sarkar S, Jiang Z, Evon DM, Wahed AS, Hoofnagle JH (2012) Fatigue before, during and after antiviral therapy of chronic hepatitis C: results from the Virahep-C study. *J Hepatol* 57:946-952
106. Sarwar S, Khan AA, Tarique S (2015) Response Guided Interferon Therapy for Genotype 3 of Chronic Hepatitis C: Compliance and Outcome. *Pak J Med Sci* 31:843-847
107. Schaefer M, Capuron L, Friebe A, Diez-Quevedo C, Robaey G, Neri S, Foster GR, Kautz A, Forton D, Pariante CM (2012) Hepatitis C infection, antiviral treatment and mental health: a European expert consensus statement. *J Hepatol* 57:1379-1390
108. Schaefer M, Schwaiger M, Garkisch AS, Pich M, Hinzpeter A, Uebelhack R, Heinz A, van Boemmel F, Berg T (2005) Prevention of interferon-alpha associated depression in psychiatric risk patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 42:793-798

109. Schrocksnadel K, Wirleitner B, Winkler C, Fuchs D (2006) Monitoring tryptophan metabolism in chronic immune activation. *Clin Chim Acta* 364:82-90
110. Shouval D (2014) The impact of chronic hepatitis C infection on the circadian clock and sleep. *J Hepatol* 60:685-686
111. Siassi F, Wang M, SWENDSEID JD KAE (1977) Plasma Tryptophan Levels and Brain Serotonin Metabolism in Chronically UrÃ©mie Rats¹2.
112. Smith DB, Bukh J, Kuiken C, Muerhoff AS, Rice CM, Stapleton JT, Simmonds P (2014) Expanded classification of hepatitis C virus into 7 genotypes and 67 subtypes: updated criteria and genotype assignment web resource. *Hepatology* 59:318-327
113. Smith KA, Fairburn CG, Cowen PJ (1997) Relapse of depression after rapid depletion of tryptophan. *Lancet* 349:915-919
114. Smith KJ, Norris S, O'Farrelly C, O'Mara SM (2011) Risk factors for the development of depression in patients with hepatitis C taking interferon-alpha. *Neuropsychiatr Dis Treat* 7:275-292
115. Smith RS (1991) The macrophage theory of depression. *Med Hypotheses* 35:298-306
116. Sockalingam S, Links PS, Abbey SE (2011) Suicide risk in hepatitis C and during interferon-alpha therapy: a review and clinical update. *J Viral Hepat* 18:153-160
117. Stokes CS, Grunhage F, Baus C, Volmer DA, Wagenpfeil S, Riemenschneider M, Lammert F (2015) Vitamin D supplementation reduces depressive symptoms in patients with chronic liver disease. *Clin Nutr*
118. Stokes CS, Volmer DA, Grunhage F, Lammert F (2013) Vitamin D in chronic liver disease. *Liver Int* 33:338-352
119. Swain MG (2006) Fatigue in liver disease: pathophysiology and clinical management. *Can J Gastroenterol* 20:181-188
120. Terrault NA, Dodge JL, Murphy EL, Tavis JE, Kiss A, Levin TR, Gish RG, Busch MP, Reingold AL, Alter MJ (2013) Sexual transmission of hepatitis C virus among monogamous heterosexual couples: the HCV partners study. *Hepatology* 57:881-889
121. Udina M, Castellvi P, Moreno-Espana J, Navines R, Valdes M, Fornis X, Langohr K, Sola R, Vieta E, Martin-Santos R (2012) Interferon-induced depression in chronic hepatitis C: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 73:1128-1138
122. van der Meer AJ, Veldt BJ, Feld JJ, Wedemeyer H, Dufour JF, Lammert F, Duarte-Rojo A, Heathcote EJ, Manns MP, Kuske L, Zeuzem S, Hofmann WP, de Knegt RJ, Hansen BE, Janssen HL (2012) Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. *Jama* 308:2584-2593
123. Vignau J, Costisella O, Canva V, Imbenotte M, Duhamel A, Lhermitte M (2009) [Impact of interferon alpha immunotherapy on tryptophan metabolism in patients with chronic hepatitis C. Results of a pilot studies on ten patients]. *Encephale* 35:477-483
124. Villar LM, Del Campo JA, Ranchal I, Lampe E, Gomez MR (2013) Association between vitamin D and hepatitis C virus infection: a meta-analysis.

125. Walther DJ, Bader M (2003) A unique central tryptophan hydroxylase isoform. *Biochem Pharmacol* 66:1673-1680
126. Wang CC, Chang CT, Lin CL, Lin IC, Kao CH (2015) Hepatitis C Virus Infection Associated With an Increased Risk of Deep Vein Thrombosis: A Population-Based Cohort Study. *Medicine (Baltimore)* 94:e1585
127. Werner ER, Fuchs D, Hausen A, Jaeger H, Reibnegger G, Werner-Felmayer G, Dierich MP, Wachter H (1988) Tryptophan degradation in patients infected by human immunodeficiency virus. *Biol Chem Hoppe Seyler* 369:337-340
128. Widner B, Laich A, Sperner-Unterweger B, Ledochowski M, Fuchs D (2002) Neopterin production, tryptophan degradation, and mental depression--what is the link? *Brain Behav Immun* 16:590-595
129. Xu H, Kong W, Liu L, Chi X, Wang X, Wu R, Gao X, Wang H, Qu L, Qi Y, Pan Y, Niu J (2017) Accuracy of M2BPGi, compared with Fibro Scan(R), in analysis of liver fibrosis in patients with hepatitis C. *BMC Gastroenterol* 17:62
130. Zampino R, Marrone A, Restivo L, Guerrera B, Sellitto A, Rinaldi L, Romano C, Adinolfi LE (2013) Chronic HCV infection and inflammation: Clinical impact on hepatic and extra-hepatic manifestations. *World J Hepatol* 5:528-540
131. Zdilar D, Franco-Bronson K, Buchler N, Locala JA, Younossi ZM (2000) Hepatitis C, interferon alfa, and depression. *Hepatology* 31:1207-1211
132. Zhang X, Beaulieu JM, Sotnikova TD, Gainetdinov RR, Caron MG (2004) Tryptophan hydroxylase-2 controls brain serotonin synthesis. *Science* 305:217
133. Zhu GQ, Zou ZL, Zheng JN, Chen DZ, Zou TT, Shi KQ, Zheng MH (2016) Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials: Comparative Effectiveness and Safety of Direct-Acting Antiviral Agents for Treatment-Naive Hepatitis C Genotype 1. *Medicine (Baltimore)* 95:e3004
134. Zignego AL, Cozzi A, Carpenedo R, Giannini C, Rosselli M, Biagioli T, Aldinucci A, Laffi G, Moroni F (2007) HCV patients, psychopathology and tryptophan metabolism: analysis of the effects of pegylated interferon plus ribavirin treatment. *Dig Liver Dis* 39 Suppl 1:S107-111

Kongressvorstellung/Publication

Kongressvorstellung

Daphne Hahn, Caroline S. Stokes, Ralf Kaiser, Markus R. Meyer, Frank Lamert, Frank Grünhage. Effects of direct-acting antiviral agents for the treatment of chronic hepatitis C virus infection on serotonin metabolism, depression scores and fatigue

Poster, EASL, ILC 2017 (April 2017, Amsterdam, The Netherlands)

Publikation

Die Publikation ist in Bearbeitung.

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater und Betreuer Herrn Prof. Dr. Frank Grünhage sowie Frau Dr. Caroline Stokes, die mir bei der Suche eines interessanten Themas geholfen und mich bei der Planung, Durchführung und Auswertung vorliegender Arbeit mit Anregungen und Ratschlägen stets sehr unterstützt haben. Frau Dr. Caroline Stokes stellte mir zudem freundlicherweise ihre Daten aus der ProbioC-Studie zur Verfügung.

Prof. Dr. Frank Lammert danke ich für die Möglichkeit der Promotion in der Klinik für Innere Medizin II, für sein Engagement und seine tatkräftige Hilfe.

Bei der Patientenrekrutierung und jeglichen Fragen waren mir Dr. Markus Casper, Dr. Christoph Jüngst, Dr. Beate Appenrodt, Dr. Senad Alickovic, Dr. Marcin Krawczyk sowie Anita Arslanow hilfreiche Ansprechpartner.

Des Weiteren möchte ich mich sehr herzlich bei Prof. Dr. Markus Meyer bedanken, der viel Zeit und Mühe in die Entwicklung und Validierung eines geeigneten Verfahrens sowie letztlich in die Durchführung der toxikologischen Analysen investiert hat.

Ebenso danke ich Dr. Ralf Kaiser für die investierte Arbeit bei der Auslesung der Messungen sowie dem stets offenen Ohr bei auftretenden Fragen und Problemen.

Bedanken möchte ich mich auch bei Alexander Olbricht für die Betreuung in technischen Fragen sowie bei Jakob Schöpe für die aufwendige, zeitintensive Beratung und seine Geduld im Rahmen der biometrischen Betreuung.

Abschließend danke ich insbesondere meiner Mutter für das Korrekturlesen dieser Arbeit, meinem Vater, meinen Großeltern, meiner Schwester, meinen Freunden sowie meiner besten Freundin Linda, die mich während der Doktoranden-Zeit über alle Höhen und Tiefen hinweg unterstützt und begleitet haben, mich immer wieder ermutigten und motivierten und zu wirklich jeder Tag- und Nacht-Zeit für mich da waren!

„Man überschätzt recht leicht das eigene Wirken und Tun in seiner Wichtigkeit gegenüber dem, was man nur durch andere geworden ist.“

(Dietrich Bonhoeffer)

Vielen herzlichen Danke an alle, die in jedweder Form zum Gelingen meiner Dissertation beigetragen haben!

Lebenslauf