

Prof. Karin Weissenborn, Hannover

Gibt es eine HCV-Enzephalopathie?

Ein großer Teil der HCV-infizierten Patienten klagt unabhängig vom Ausmaß der Lebererkrankung über Müdigkeit und eine schlechte geistige Leistungsfähigkeit. Derzeit ist umstritten, ob diese Beschwerden direkte Folge der HCV-Infektion sind. Es gibt mittlerweile jedoch eine Reihe von Befunden, die für eine HCV-induzierte Enzephalopathie sprechen, die vollkommen unabhängig vom Ausmaß der Leberfunktionsstörung und dem Grad der Virusreplikation ist.

Noch vor wenigen Jahren ist die Vorstellung, dass die Infektion mit dem Hepatitis C-Virus per se eine Hirnfunktionsstörung auslösen könnte, auf allgemeines Unverständnis gestoßen. Die Publikation erster Studien zu dieser Thematik wurde wiederholt von Herausgebern und Gutachtern abgelehnt. Als Grund gab man an, das Vorliegen einer Leberzirrhose sei nicht ausreichend sicher ausgeschlossen oder die dokumentierten neuropsychiatrischen Auffälligkeiten hätten mit hoher Wahrscheinlichkeit bereits vor der Infektion bestanden. Schließlich sei ja bekannt, (Zitat!) „dass ein großer Teil der HCV-infizierten Menschen psychisch instabil sei und auch Drogenkontakt gehabt habe“. Trotz dieser ablehnenden Haltung liegt mittlerweile eine Reihe von Untersuchungen vor, die einen Zusammenhang zwischen einer chronischen HCV-Infektion und einer Beeinträchtigung kognitiver Funktionen nahe legen.

Destruktive Müdigkeit

Rund 50% der HCV-infizierten Patienten klagen über chronische Müdigkeit; und zwar unabhängig vom Grad ihrer Lebererkrankung. Der Begriff „Müdigkeit“ verharmlost dabei die Symptomatik, denn die Patienten meinen nicht die Müdigkeit, die der Gesunde kennt. „Diese Müdigkeit ist keine gesunde Müdigkeit“, beschrieb eine Patientin ihre Beschwerden, „sie ist zerstörerisch“.

Erste Hinweise

Bereits Ende der 90er Jahre fand sich in einigen Untersuchungen eine signifikante Reduktion der Lebensqualität bei chronischer Hepatitis C^{1,2}. Charakteristisch waren dabei eine reduzierte Belastbarkeit, ein erhöhtes Erholungsbedürfnis sowie eine vermehrte Tagesmüdigkeit¹.

Die verminderte Lebensqualität bzw. chronische Müdigkeit korrelierte nicht mit der Leberfunktion oder der Virusreplikationsrate^{2,4}.

Eine erfolgreiche antivirale Therapie führte jedoch zumindest bei einem Teil der Patienten zu einer signifikanten Verbesserung der Lebensqualität³.

In einer weiteren Untersuchung, in der 239 ambulante Patienten einer hepatologischen Klinik befragt wurden, gaben 66% der Hepatitis C-Patienten an, unter Müdigkeit zu leiden im Vergleich zu lediglich 30% der Patienten mit alkoholtoxischer Lebererkrankung und 29% der Hepatitis B-Patienten⁵.

Müdigkeit und Depression

Müdigkeit ist das häufigste extrahepatische Symptom. In einer französischen Studie litten mehr als 10% der Patienten mit chronischer Hepatitis C an folgenden sechs extrahepatischen Symptomen: Müdigkeit (53%, 17% davon im Alltag stark beeinträchtigt), Arthralgien (23%), Paraesthesien (17%), Myalgien (15%), Pruritus (15%) und Sicca-Syndrom (11%)⁶. 7% der Patienten zeigten eine behandlungsbedürftige Depression. Die Depression war signifikant mit der Müdigkeit assoziiert: bei 5% der Patienten fand sich beides. Hingegen waren 90% der müden Patienten nicht depressiv: Die Kombination Müdigkeit plus Muskel- oder Gelenkschmerzen fand sich insgesamt bei 19% der Patienten, allerdings bei 35% der müden Patienten.

Unabhängige Risikofaktoren für Müdigkeit waren weibliches Geschlecht, Alter über 50 Jahre, eine Zirrhose oder fortgeschrittene Fibrose sowie Purpura. Unabhängig von diesen Faktoren fand sich eine Assoziation der Müdigkeit mit Arthralgien, Myalgien, Paraesthesien, Sicca-Syndrom und Pruritus.



Abb. 1: Patientin mit chronic fatigue-Syndrom nach HCV-Infektion. Beide Aufnahmen wurden am gleichen Tag innerhalb weniger Stunden gemacht. Das untere Bild zeigt die Patientin in einer Phase ausgeprägter Müdigkeit.

Effekt der antiviralen Therapie

Die antivirale Therapie scheint zumindest bei einigen Patienten einen günstigen Einfluss auf die Müdigkeit zu haben⁷. So waren in einer Gruppe von Therapie-Respondern 58% der Patienten vor Behandlungsbeginn müde, nach erfolgreicher Therapie waren es noch 31%. Die Hauptbeschwerden blieben allerdings trotz „erfolgreicher Viruseradikation“ bei etwas mehr als der Hälfte der Betroffenen bestehen. Dies bestätigt erneut, dass Müdigkeit unabhängig von der im Blut gemessenen Rate der Virusreplikation und vom Grad der Leberfunktionsstörung ist.

Mental Fatigue

Chronische Müdigkeit ist keine Befindlichkeitsstörung, sondern ein klassisches Symptom bei einer Vielzahl neurologischer Erkrankungen, insbesondere bei Läsionen, die das Aufmerksamkeits- und Arousal-System betreffen, bei Läsionen des reticulären und limbischen Systems und bei Basalganglienläsionen. Müdig-

keit infolge solcher zentralnervöser Läsionen bedeutet für den Patienten nicht allein physische Erschöpfung, sondern sie hat zusätzlich eine wesentliche kognitive Komponente („Mental Fatigue“). Diese mentale Komponente belastet die Patienten am stärksten. Sie beeinträchtigt die Konzentration und die kognitive Leistungsfähigkeit⁸. Ähnliches gilt für das Fatigue-Syndrom nach HCV-Infektion. Hier klagen die Patienten neben chronischer Müdigkeit über Aufmerksamkeits-, Konzentrations- und Gedächtnisstörungen sowie eine beeinträchtigte Lernfähigkeit.

Psychomotorische Defizite

Zahlreiche Studien untermauern die subjektiven Angaben der Patienten. In einer Untersuchung an 27 PCR-positiven und 16 PCR-negativen HCV-Infizierten sowie altersentsprechenden Kontrollen wurden selektive Defizite in den Bereichen Aufmerksamkeit, Konzentration und psychomotorische Geschwindigkeit dokumentiert. Dabei waren die psychometrischen Tests bei den PCR-positiven Patienten stärker beeinträchtigt als bei den PCR-negativen⁹. In einer anderen Studie wurden 66 HCV-Infizierte mit unterschiedlich ausgeprägter Leberfunktionsstörung und 14 Patienten mit Lebererkrankungen anderer Ursachen mit einer psychometrischen Testbatterie untersucht, die neben Aufmerksamkeit, Konzentrations- und Lernfähigkeit weitere kognitive Fähigkeiten wie visuo-konstruktive Fähigkeiten, psychomotorische Geschwindigkeit usw. prüft¹⁰. Bei vielen HCV-Infizierten ergaben sich pathologische Befunde, insbesondere bei den Aufmerksamkeitstests. Der Anteil der Auffälligkeiten war in der HCV-Gruppe nicht höher als in der Vergleichsgruppe. Allerdings bestand die Vergleichsgruppe im Gegensatz zur HCV-Gruppe zu etwa 60% aus Leberzirrhotikern (8/14 versus 22/66). Die kognitiven Störungen korrelierten in der HCV-Gruppe mit dem Fibrosegrad. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass HCV-Infizierte Patienten schon vor dem Eintreten einer Leberzirrhose kognitive Probleme haben können.

Eigene Erfahrungen

Wir selbst verglichen subjektiv müde und subjektiv wenig müde HCV-Infizierte

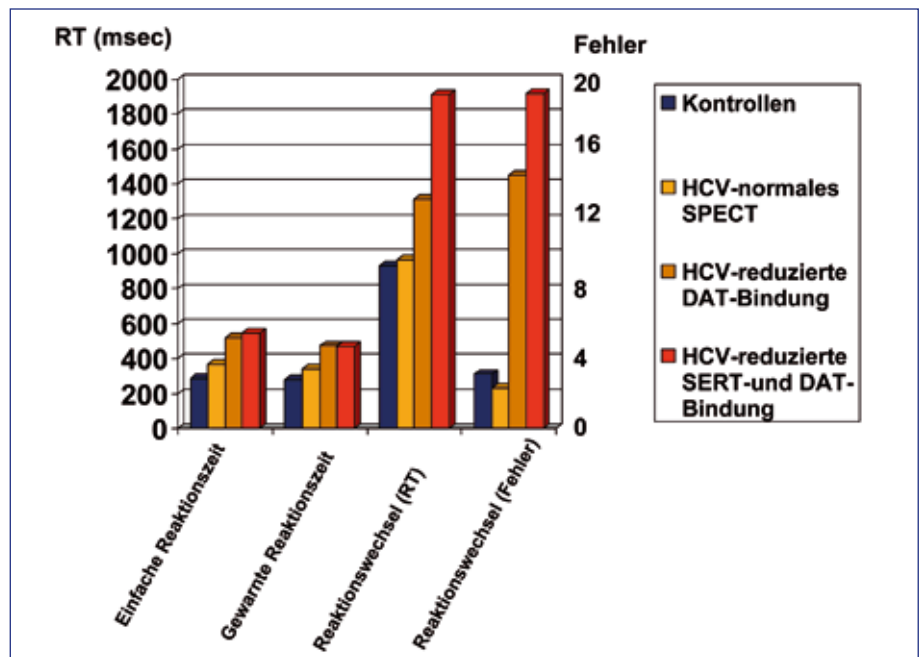


Abb. 2: HCV-infizierte Patienten mit einem pathologischen β -CIT-SPECT-Befund zeigen signifikant verlängerte Reaktionszeiten und eine erhöhte Fehlerrate in Aufmerksamkeitstests.

ohne relevante Lebererkrankung sowie ein nach Alter, Geschlecht und Ausbildung angepasstes Kontrollkollektiv. Es zeigten sich erneut signifikante Unterschiede in den Aufmerksamkeitstests, während die visuo-konstruktiven Fähigkeiten und motorische Geschwindigkeit und Genauigkeit nicht beeinträchtigt waren¹². Letztere sind klassischerweise bei der hepatischen Enzephalopathie vermindert.

Widersprüchliche Befunde

Andere Arbeitsgruppen konnten keine relevante Beeinträchtigung der kognitiven Leistungsfähigkeit bei HCV-infizierten Patienten mit nur geringer Leberfunktionsstörung nachweisen. Ein wesentlicher Grund für diese widersprüchlichen Resultate scheint in der Zusammensetzung der untersuchten Kollektive zu liegen. So wurden in einer Studie beispielsweise Blutspender untersucht, die anlässlich einer Blutspende erstmals von ihrer HCV-Infektion erfahren hatten. Hier handelt es sich um eine „Positivauswahl“, denn Blutspender sind in aller Regel Menschen, die sich vollkommen gesund fühlen¹⁴. In weiteren Untersuchungen fehlen Angaben zu Infektionsweg und Dauer der Infektion, die beide entscheidenden Einfluss auf das Auftreten und das Ausmaß einer HCV-Enzephalopathie haben^{14, 15}.

Hirnstoffwechsel gestört

Psychometrische Tests zum Nachweis einer HCV-Enzephalopathie sind umstritten, da die Tests von einer Vielzahl von Faktoren beeinflusst werden können, z.B. Alter, Geschlecht, prämorbid Intelligenz, Ausbildung, Motivation, aktuelle Stimmungslage, usw. Für die Existenz der HCV-Enzephalopathie gibt es aber noch weitere Indizien, und zwar Befunde, die auf eine Störung des Hirnstoffwechsels und der Neurotransmission deuten. So wurde in der Magnetresonanztomographie (MRS) ein erhöhtes Verhältnis von Cholin und Creatin-Signalintensität (Cho/Cr) in den Basalganglien und der weissen Substanz bei HCV-infizierten Patienten ohne relevante Lebererkrankung nachgewiesen, nicht jedoch bei Patienten mit chronischer Hepatitis B^{9, 16}. In eigenen Untersuchungen fanden wir im MRS ein erniedrigtes Verhältnis von N-Acetyl-Aspartat- und Creatin-Signalintensität im Bereich des Cortex¹² und eine weitere Arbeitsgruppe beschrieb eine Erhöhung des Cholins und eine Erniedrigung des N-Acetyl-Aspartats in der weissen Substanz¹³. Die Ergebnisse sind (vermutlich infolge unterschiedlicher Methodik) im Detail unterschiedlich, doch sie belegen einhellig das Vorliegen von Veränderungen des Hirnstoffwechsels bei HCV-infizierten Patienten ohne Lebererkrankung. Die beschriebenen >

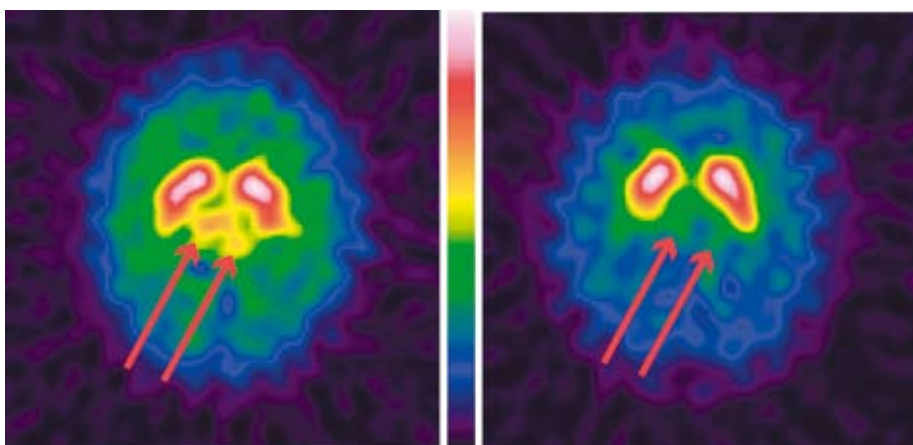


Abb. 3: Vergleich der β -CIT-SPECT-Ergebnisse von zwei Patienten mit HCV-Infektion und chronic fatigue-Syndrom. Die β -CIT-SPECT rechts zeigt eine hochgradig verminderte Serotonin-Transporter-Bindung im Bereich des Hypothalamus/Mittelhirns, links findet sich ein unauffälliger Befund. (Die Abb. wurde freundlicherweise von Herrn Prof. Berding, Klinik für Nuklearmedizin der Medizinischen Hochschule Hannover, zur Verfügung gestellt.)

MRS-Veränderungen ähneln denen bei HIV-Enzephalopathie und unterscheiden sich grundsätzlich von denen bei hepatischer Enzephalopathie, wo ein Anstieg der Glutamat/Glutamin-Signalintensität und eine Erniedrigung der Cholin-Signalintensität beobachtet wurde^{17,18,19}.

Serotonin-Dopamin-Störung

Angeregt durch die klinische Beobachtung von E.A. Jones²⁰, dass sich die neuropsychiatrischen Symptome einer HCV-infizierten Patientin ohne Lebererkrankung unter Therapie mit dem zentral wirksamen Antiemetikum Ondansetron signifikant besserten, suchten wir bei HCV-infizierten Patienten ohne wesentliche Lebererkrankung nach Veränderungen der serotonergen Neurotransmission. Dafür setzten wir das β -CIT-SPECT ein, eine Methode, die sowohl die Serotonin- als auch die Dopamin-Transporter-Bindung misst. 14 von 20 untersuchten Patienten wiesen eine pathologische Serotonin- und/oder Dopamin-Transporter-Bindung auf. Jene Patienten mit normalem SPECT-Befund unterschieden sich hinsichtlich ihrer kognitiven Leistungsfähigkeit nicht von gesunden Kontrollen. Jene mit pathologischer Dopamin- bzw. Serotonin- und Dopamin-Transporter-Bindung hingegen zeigten signifikant schlechtere Testergebnisse als die gesunden Kontrollen²¹. Dies interpretieren wir als weiteres Indiz dafür, dass die HCV-Infektion per se – ohne begleitende Leberzirrhose – zu einer Enzephalopathie führen kann.

Trojanisches Pferd

Bisher ist unklar, auf welche Weise es zu einer ZNS-Beteiligung bei der HCV-Infektion kommt. Die populärste Theorie ist derzeit die „Trojan horse“-Hypothese, die in Analogie zur HIV-Enzephalopathie postuliert, dass das Virus in infizierten Monozyten die Blut-Hirn-Schranke passiert²². Der Nachweis von Intermediärprodukten der Virusreplikation im Hirngewebe von 3 von 6 Patienten, welche an Komplikationen der HCV-Infektion verstorben waren, unterstützt diese Hypothese²³. Forton et al.²⁴ wiesen in post mortem Untersuchungen im Hirngewebe zudem Quasi-Spezies des Virus nach, die sich in ihrem Genom von den Serumvarianten der gleichen Patienten unterschieden, aber große Ähnlichkeit mit den Varianten im Lymphgewebe hatten. Auch diese Befunde unterstützen die Hypothese, dass das Virus über monozytäre Zellen in das Hirn gelangt. Auf welche Weise die Viruspräsenz im Hirngewebe über Jahrzehnte krankheitsauslösend wirkt, ist derzeit unbekannt.

Prof. Dr. med. Karin Weissenborn
Neurologische Klinik
Medizinische Hochschule Hannover
30623 Hannover
Tel.: 0511-532-2339 · Fax: 0511-532-3115
E-mail: weissenborn.karin@mh-hannover.de

Literatur:

¹ Carithers RL, Sugano D, Bayliss M. Health assessment for chronic HCV infection: results of quality of life. *Dig Dis Sci* 1996; 41(12): 75S-80S
² Foster GR, Goldin RD, Thomas HC. Chronic hepatitis C virus infection causes a significant reduction in quality of life in the absence of cirrhosis. *Hepatology* 1998; 27 (1): 209-212
³ Ware JE, Bayliss MS, Mannochia M, Davis GL. Health-related quality of life in chronic hepatitis C:

impact of disease and treatment response. *The International Group. Hepatology* 1999; 30 (2): 550-555
⁴ Goh J, Coughlan B, Quinn J, O'Keane JC, Crowe J. Fatigue does not correlate with the degree of hepatitis C or the presence of autoimmune disorder in chronic hepatitis C infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11 (8): 833-838
⁵ Barkhuizen A, Rosen HR, Wolf S, Flora K, Benner K, Bennett RM. Musculoskeletal Pain and Fatigue are Associated With Chronic Hepatitis C. A Report of 239 Hepatology Clinic Patients. *Am J Gastroenterol* 1999; 94 (5): 1355-1360
⁶ Poynard T, Cacoub P, Ratziu V, Myers RP, Dezaillies MH, Mercadier A, Ghillani P, Charlotte F, Piette JC, Moussalli J, for the multivirc group Fatigue in patients with chronic hepatitis C. *J Viral Hepatitis* 2002; 9: 295-303
⁷ Cacoub P, Ratziu V, Myers RP, Ghillani P, Piette JC, Moussalli J, Poynard T for the Multivirc Group. Impact of treatment on extra hepatic manifestations in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2002; 36: 812-818
⁸ Chaudhuri Abhjit, Behan Peter O. Fatigue in neurological disorders. *Lancet* 2004; 363:978-988
⁹ Forton DM, Thomas HC, Murphy CA, Allsop JM, Foster GR, Main J, Wesnes KA, Taylor-Robinson S. Hepatitis C and Cognitive Impairment in a Cohort of Patients With Mild Liver Disease. *Hepatology* 2002; 35: 433-439
¹⁰ Hilsabeck RC, Perry W, Hassanein TI. Neuropsychological impairment in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002; 35: 440-446
¹¹ Hilsabeck RC, Hassanein TI, Carlson MD, Ziegler EA, Perry W. Cognitive functioning and psychiatric symptomatology in patients with chronic hepatitis C. *J Int Neuropsychol Soc* 2003; 39:231-238
¹² Weissenborn K, Krause J, Bokemeyer M, Hecker H, Schüler A, Ennen JC, Ahl B, Manns MP, Böker KW. Hepatitis C Virus Infection Affects the Brain – Evidence from Psychometric Studies and Magnetic Resonance Spectroscopy. *J Hepatol* 2004; 41: 845-851
¹³ McAndrews MP, Farcnik K, Carlen P, Damyanovich A, Mrkonjic M, Jones S, Heathcote EJ. Prevalence and significance of neurocognitive dysfunction in hepatitis C in the absence of correlated risk factors. *Hepatology* 2005; 41: 801-808
¹⁴ Cordoba J, Flavia M, Jascas C, Sauleda S, Esteban JI, Vargas V, Esteban R, Guardia J. Quality of life and cognitive function in hepatitis C at different stages of liver disease. *J Hepatol* 2003; 39: 231-238
¹⁵ Soogoor M, Lynn HS, Donfield SM, Gomperts E, Bell TS, Daar ES for the Hemophilia Growth and Development Study. *Neurology* 2006; 67:1482-1485
¹⁶ Forton DM, Allsop JM, Main J, Foster GR, Thomas HC, Taylor-Robinson SD Evidence for a cerebral effect of the hepatitis C virus. *Lancet* 2001; 358: 38-39
¹⁷ Meyerhoff DJ, Bloomer C, Cardenas V, Norman D, Weiner MW, Fein G. Elevated subcortical choline metabolites in cognitively and clinically asymptomatic HIV+ patients. *Neurology* 1999; 52: 995-1003
¹⁸ Marcus CD, Taylor-Robinson SD, Sargentoni J, Ainsworth JG, Frize G, Easterbrook PJ et al. 1H MR spectroscopy of the brain in HIV-1-seropositive subjects: evidence for diffuse metabolic abnormalities. *Metab Brain Dis* 1998; 13: 123-136
¹⁹ Köstler H. Proton magnetic resonance spectroscopy in portal-systemic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 1998, 13 (4): 291-301
²⁰ Jones EA. Relief from profound fatigue associated with chronic liver disease by long-term ondansetron therapy. *Lancet* 1999; 354:397
²¹ Weissenborn K, Ennen JC, Bokemeyer M, Ahl B, Wurster U, Tillmann H, Trebst C, Hecker H, Berding G. Monoaminergic neurotransmission is altered in hepatitis C virus infected patients with only mild liver disease. *Gut* 2006
²² Forton DM, Taylor-Robinson SD, Thomas HC. Central nervous system changes in hepatitis C virus infection. *Eur J Gastroenterology & Hepatology* 2006; 18: 333-338
²³ Radkowski M, Wilkinson J, Nowicki M, Adair D, Vargas H, Ingui C, Rakela J, Laskus T. Search for hepatitis C virus negative-strand RNA sequences and analysis of viral sequences in the central nervous system: evidence of replication. *J. Virol.* 2002; 76 (2): 600-608
²⁴ Forton DM, Karayiannis P, Mahmud N, Taylor-Robinson SD, Thomas HC Identification of Unique Hepatitis C Virus Quasispecies in the Central Nervous System and Comparative Analysis of Internal Translational Efficiency of Brain, Liver, and Serum Variants. *J Virology* 2004; 78(10): 5170-5183