
**Aus dem Zentrum der Inneren Medizin
Klinikum der Universität des Saarlandes
Homburg/Saar**

Medizinische Klinik II

**Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie, Endokrinologie,
Diabetologie und Ernährungsmedizin
Direktor: Professor Dr. Stefan Zeuzem**

Echokardiographische Untersuchung des Einflusses einer
Interferon-alpha-basierten antiviralen Therapie
bei chronischer Hepatitis C auf kardiale Funktionsparameter

DISSERTATION

**Zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
des Fachbereiches Medizin
der Universität des Saarlandes
Homburg/Saar**

**Vorgelegt von
Simone Westphal
Homburg/Saar 2009**

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	Fragestellung.....	1
1.2	Gewebedoppler TDI (Tissue Doppler Imaging).....	2
1.3	Brain Natriuretic Peptide.....	7
1.3.1	Allgemeines.....	7
1.3.2	Physiologie des BNP.....	7
1.3.3	Klinische Relevanz.....	8
1.4	Die chronische Hepatitis C.....	11
1.4.1	Definition.....	11
1.4.2	Übertragungswege.....	11
1.4.3	Prävention.....	12
1.4.4	Epidemiologie.....	12
1.4.5	Prognose der chronischen Hepatitis C ohne Therapie.....	12
1.4.6	Diagnose.....	13
1.4.7	Therapieindikation.....	13
1.5	Die antivirale Therapie.....	13
1.5.1	Voruntersuchungen.....	13
1.5.2	Therapieregime.....	14
1.5.3	Therapieerfolg.....	14
1.5.4	Kontraindikationen.....	15
1.6	Interferon-alpha.....	15
1.6.1	Wirkmechanismus des Interferons.....	15
1.6.2	Therapie mit Interferon.....	16
1.6.3	Allgemeine Nebenwirkungen von Interferon.....	16
1.6.4	Kardiale Nebenwirkungen von Interferon.....	18
1.6.5	Auftreten von Kardiomyopathien unter Interferontherapie.....	18
1.7	Ribavirin.....	21
1.7.1	Wirkmechanismus von Ribavirin.....	21
1.7.2	Nebenwirkungen.....	21
1.7.3	Wirkmechanismus der Kombination aus Interferon-alpha und Ribavirin.....	22
2	Durchführung Patienten und Methoden.....	23
2.1	Ablauf der Studie.....	23
2.2	Patienten.....	24
2.3	Durchführung der Untersuchungen.....	26
2.3.1	NT- pro BNP-Bestimmung.....	26
2.3.2	Labordiagnostik.....	26
2.3.3	Bestimmung der Viruslast und des Genotyps.....	26
2.3.4	Blutgasanalyse.....	26
2.3.5	Lungenfunktionsprüfung.....	27
2.3.6	Elektrokardiographie.....	27
2.3.7	Echokardiographie.....	27
2.3.8	Fragebogen.....	33
2.3.9	Statistische Auswertung und graphische Darstellung.....	37

3	Ergebnisse	38
3.1	BNP-Kinetik und Interferontherapie	38
3.2	NT-proBNP	39
3.3	Laborwerte	41
3.4	Viruslast (HCV-RNA)	46
3.5	Blutgase	48
3.6	Lungenfunktionsprüfung	48
3.7	EKG	49
3.8	Echokardiographie	52
3.8.1	Ergebnisse Tissuedoppler	57
3.9	Fragebogen	58
3.10	NYHA - Stadium	73
3.11	Korrelation Herzfrequenz - Hämoglobinwert	75
3.12	Zusammenfassung der relevanten Ergebnisse	76
4	Diskussion	78
4.1	NT-proBNP	78
4.2	Echokardiographie	80
4.3	Weitere Ergebnisse der kardio-pulmonalen Diagnostik	83
4.3.1	Lungenfunktionsprüfung	83
4.3.2	Elektrokardiographie	83
4.3.3	Hämoglobin	84
4.3.4	Leberwerte	84
4.3.5	Quick	85
4.4	Fragebogen	85
4.4.1	Fragebogendiagnostik 1: somatische Symptome	87
4.4.2	Fragebogendiagnostik 2: Psycho-soziale Symptome	89
4.5	Zusammenfassung	94
4.5.1	Klinik im Kontext mit NT-proBNP-Werten und echokardiographischer Diagnostik	94
4.5.2	Perspektive - Anregungen	95
4.5.3	Limitierungen der Studie	96
5	Literaturverzeichnis	97
6	Abkürzungsverzeichnis	108
7	Danksagung	110
8	Ehrenwörtliche Erklärung	111
9	Lebenslauf	112

1 Einleitung

1.1 Fragestellung

Die Hepatitis C ist eine weltweit verbreitete Infektionskrankheit und wird heute, um Folgeerscheinungen, wie der Entwicklung einer Leberzirrhose und eines malignen Lebertumors vorzubeugen, standardmäßig mit pegyliertem Interferon und Ribavirin behandelt. Diese Kombinationstherapie erzielt gute Heilungserfolge, hat aber, wie jede medikamentöse Behandlung, auch unerwünschte Wirkungen [11].

Ein relevanter Anteil der Patienten klagt während der Behandlung über vermehrte Müdigkeit, verminderte körperliche Belastbarkeit und Dyspnoe. Die beschriebenen Symptome stimmen überein mit denen, unter denen Patienten mit einer Herzinsuffizienz leiden. Sie könnten aber auch durch den unter Interferon- Therapie häufig auftretenden Hämoglobinabfall verursacht sein [11]. Auch das Auftreten einer therapieinduzierten, reversiblen Kardiomyopathie ist in Fallberichten beschrieben und differentialdiagnostisch zu bedenken [26, 54, 86, 96, 97, 107].

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit kardialen Begleiterscheinungen der antiviralen Therapie. Zur Einordnung der Symptome bezüglich ihrer Genese, kommen in der vorliegenden Arbeit neben den Standarduntersuchungen wie EKG, Lungenfunktion und Laborparametern, zwei weitere diagnostische Verfahren zur Anwendung: die Bestimmung des NT- proBNPs und die echokardiographische Messung der Pumpfunktion mittels Gewebedopplerverfahren (TDI Tissue Doppler Imaging).

BNP gilt als guter Parameter zur Differenzierung zwischen kardialer und pulmonaler Genese einer Dyspnoe und wird heute standardmäßig zur Diagnostik, Therapieverlaufskontrolle und Prognoseeinschätzung bei Patienten mit eingeschränkter Herzfunktion herangezogen [7, 14, 20, 27, 55, 62, 74, 75, 76, 83, 85, 103,104].

Der Gewebedoppler bietet die Möglichkeit, mit hoher Sensitivität nicht invasiv sowohl die systolische als auch die diastolische Pumpfunktion des Myokards zu ermitteln. Er stellt momentan die empfindlichste nicht invasive Untersuchungsmethode der kardialen Leistung dar, mit der auch klinisch nicht manifeste Einschränkungen der Herzfunktion aufgedeckt werden können [8, 9, 10, 33, 36, 77, 78, 79].

Neben den oben genannten technisch-laborchemischen Verfahren wird in der vorliegenden Studie mit dem Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire ein Fragebogen verwendet. Er erfragt, als Standardfragebogen zur Einschätzung der Befindlichkeit bei Patienten mit Herzinsuffizienz, das Auftreten und Ausmaß der von den Patienten subjektiv erlebten Symptome [87, 88].

Ziel der Arbeit ist es, die unter Therapie aufgetretenen Symptome, die die Patienten mittels Fragebogen in ihrer Schwere beurteilten, mit den Befunden im Gewebedoppler zu vergleichen und somit Aussagen über eine eventuelle kardiale Ursache der therapieinduzierten Beschwerden machen zu können. Zudem sollen die in einem ersten Teil der Studie unter Interferon-Alpha aufgetretenen signifikanten NT-proBNP-Anstiege prospektiv bezüglich ihrer klinischen Aussagekraft überprüft werden. Geklärt werden soll, ob die NT-proBNP-Anstiege Ausdruck einer kardialen Schädigung im Sinne einer echokardiographisch nachweisbaren Änderung der Pumpfunktion sind. Dies würde bedeuten, dass eine engermaschigere, intensivere kardiale Überwachung der betroffenen Patienten empfohlen werden sollte.

1.2 Gewebedoppler TDI (Tissue Doppler Imaging)

Der Gewebedoppler (TDI) ist eine neue Entwicklung im Bereich der Ultraschalldiagnostik. Unter Nutzung des Dopplerprinzips wird es ermöglicht, Geschwindigkeiten von Geweben darzustellen. Dabei wird, anders als bei der herkömmlichen Doppleruntersuchung, das Myokard selber und nicht die vorbeiströmenden Erythrozyten als Referenz genutzt. Die gemessenen Bewegungen quantifizieren die Geschwindigkeit, mit der sich der Mitralring in der Systole und Diastole in der Longitudinalebene verschiebt. Sie reflektieren den Vektor, mit der sich die Myokardfasern während des Herzzyklus verkürzen und dehnen [77]. Die gemessenen Parameter sind S (cm/s) - die systolische longitudinale Verkürzungsgeschwindigkeit, E' (cm/s) - die frühdiastolische Elongationsgeschwindigkeit und A (cm/s) - die spätdiastolische Elongationsgeschwindigkeit [33,77]. S spiegelt also diejenige Geschwindigkeit wider, mit der sich die Mitralklappenebene während der systolischen Kontraktion zur Herzspitze hin verlagert. E' und A reflektieren analog dazu die Geschwindigkeiten, mit denen sich in der Diastole der Mitralring von der Herzspitze wegbewegt. Bezüglich des Herzzyklus ist die sys-

tolische Geschwindigkeit S als positive Welle einzuordnen, die nach dem ersten Herzton beginnt und vor dem zweiten Herzton endet. Bei der E'-Welle handelt es sich um eine immer negative, kurz dauernde, nach dem zweiten Herzton auftretende Welle. Die A-Welle ist ebenfalls negativ, beginnt nach der P-Welle im EKG und endet vor dem ersten Herzton [36]. Physiologisch unterscheiden sich die Geschwindigkeiten, je nachdem an welchem Abschnitt des Herzens gemessen wird. Dies liegt in der anatomischen Struktur des Herzmuskels begründet. Der TDI misst die Bewegung der einzelnen Myokardfasern, deren Verteilungsmuster innerhalb des Herzmuskelgewebes variiert. So stellt sich zum Beispiel der laterale Anteil der Herzwand als muskelstärker dar als der septale Anteil des Herzens. Deshalb finden sich im lateralen Wandbereich höhere Verkürzungsgeschwindigkeiten als im Bereich des Septums [36]. Diese regionalen Unterschiede innerhalb des Herzmuskels ermöglichen die Untersuchung des zeitlichen Ablaufes der Kontraktion bzw. Relaxation, können also einen asynchronen Herzzyklus zur Darstellung bringen [33]. Unabhängig von der Lokalisation der Messung unterscheiden sich E', A und S bezüglich ihrer Normalwerte. E' - die frühe (early-) diastolische Elongationsgeschwindigkeit - zeigt die höchsten Geschwindigkeiten. Ihre Höchstgeschwindigkeit erreicht sie im basal lateralen und posterioren Anteil. Die spätdiastolische Relaxationsgeschwindigkeit A stellt sich insgesamt uniformer dar als E'. Sie repräsentiert die passive Entspannung des Myokards nach der Vorhofkontraktion [33]. Mittels der Bestimmung der systolischen Verkürzungsgeschwindigkeit S der Myokardfasern kann also direkt die Kontraktion in der Austreibungsphase dargestellt werden. E' und A repräsentieren die Geschwindigkeit, mit der das Herzmuskelgewebe sich in der Diastole wieder auf den Schallkopf zu bewegt, sich also wieder entspannt.

Tabelle 1.1: Normalwerte für E', A und S bei herzgesunden Probanden

Lateral	S	9,7±2	cm/s
	E'	18,2±3,1	cm/s
	A'	7,5±2	cm/s
Septal	S	8,7±1,1	cm/s
	E'	13,5±2,6	cm/s
	A'	8,3±1,6	cm/s
Anterior	S	9,7±2,1	cm/s
	E'	17±3,4	cm/s
	A'	7,2±1,8	cm/s
Inferior	S	9,8±1,3	cm/s
	E'	16,7±3,4	cm/s
	A'	8,7±2,2	cm/s

Tabelle 1.1 zeigt die mittels Tissue Doppler Imaging gemessenen Normalwerte für E', A' und S bei Herzgesunden. Die Geschwindigkeiten wurden an vier verschiedenen Lokalisationen des linken Ventrikels ermittelt (laterale, septale, anteriore und inferiore Mitralringregion) und als maximale Geschwindigkeit ± Standardabweichung angegeben [33].

Die Untersuchungsmethode ist im Gegensatz zu der echokardiographischen Messung der diastolischen und systolischen Funktionen mittels IVRT, DT sowie E und A-Welle weniger von der Vorlast des Herzens beeinflusst, da im TDI- Modus keine Strömungsgeschwindigkeiten gemessen werden, die von der Klappenöffnungsfläche und damit vom Widerstand und der Vorlast des Herzens abhängig sind. In Studien konnte gezeigt werden, dass der Parameter E', also die frühe diastolische Elongationsgeschwindigkeit, sehr gut die linksventrikuläre Relaxation wiedergibt [77]. Mit zunehmendem Alter und bei Herzinsuffizienz nimmt die Relaxationsfähigkeit des Myokards ab [77]. Der Quotient aus der frühen diastolischen Strömungsgeschwindigkeit E (m/s), die im Standarddopplerverfahren ermittelt wird, und der early diastolic relaxation velocity E'(cm/s), die mittels TDI erfasst wird, (E/E'), wurde als verlässlicher Parameter für die linksventrikulären Füllungsdrücke ermittelt. Auch dieser gilt als weitgehend unabhängig von der kardialen Vorlast. Die Bestimmung des E/E' Quotienten bei Patienten mit Dyspnoe hat sich als sehr sensitive Untersuchungsmethode mit hoher Spezifität zur Unterscheidung von kardialer – bzw. nicht-kardialer Genese der Kurzatmigkeit erwiesen [10]. Es hat sich gezeigt, dass die TDI-Untersuchung bezüglich der Sensitivität und Spezifität der Bestimmung der natriuretischen Peptide ebenbürtig ist [10]. Einschränkend muss bemerkt werden, dass der E/E'- Quotient nur verlässliche Aussagen bei kranken Proban-

den zulässt. Bei gesunden Menschen ist altersabhängig [10]. Der TDI-Modus bietet die Möglichkeit, kardiale und pulmonale Parameter (pulmonar-kapillärer Druck) auf nicht invasive Weise zu messen. Dies macht es leichter, Symptome wie Dyspnoe und Müdigkeit, die regelmäßig im Rahmen einer Herzinsuffizienz auftreten, bezüglich ihrer kardialen Genese zu untersuchen [10]. Die Bestimmung der kardialen Füllungsdrücke ermöglicht hierbei die Differenzierung von Symptomen wie z.B. Kurzatmigkeit in solche kardialen und nicht-kardialen Ursprungs [8]. Pathologisch verlangsamte Verkürzungs- und Elongationsgeschwindigkeiten sind bei Ischämien, bei Infarkten oder Kardiomyopathien messbar [33]. Bei Patienten, die einen Herzinfarkt erlitten hatten, konnten mittels TDI- Dopplermessungen herabgesetzte Geschwindigkeiten am Mitralring gemessen werden. Diese wurden als milde subendotheliale Myokardschäden gedeutet und waren im konventionellen Dopplermodus nicht nachweisbar [4]. Die hohe Sensitivität der Gewebedoppleruntersuchung erlaubt die frühzeitige Diagnose von Kardiomyopathien [33, 32]. Durch die Messung verminderter systolischer (S) und frühdiastolischer (E') longitudinaler Maximalgeschwindigkeiten in der basalen Abschnitten des linken Ventrikels, kann die Diagnose einer Kardiomyopathie schon gestellt werden, bevor die klassischen Parameter wie Wanddickenveränderung und verminderte Ejektionsfraktion im konventionellen Echokardiogramm detektierbar sind und bevor die Patienten klinische Symptome zeigen [33, 32]. So konnten in einer Studie aus dem Jahre 2007 anhand der Gewebedopplerdarstellung im Rahmen der Untersuchung der Herzinsuffizienz ohne systolische Einschränkungen verlässliche Aussagen über die diastolischen Füllungsdrücke in Ruhe und unter Belastung gemacht werden [10]. Anhand der Darstellung von regionalen Differenzen der Geschwindigkeiten innerhalb des Herzzyklus lässt sich die Verformung und die Verformungsrate des Herzmuskels bestimmen. Dadurch können asynchrone Kontraktionsabläufe nach Infarkten oder im Rahmen von Kardiomyopathien frühzeitig erkannt werden. Dies ermöglicht auch die frühzeitige Erkennung und Überwachung von Patienten mit genetisch bedingten Kardiomyopathien. In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass sich schon vor der klinischen Manifestation der Kardiomyopathie und bevor diese im konventionellen Echokardiogramm nachweisbar ist, die Verkürzungs- und Elongationsgeschwindigkeiten des Myokards verändern [45, 78, 79].

Nachfolgende Abbildung 1.1 zeigt die unterschiedlichen Messwerte für S, E' und A' in cm/s bei herzgesunden Probanden (G-/LVH-), klinisch gesunden, aber genetisch vorbelasteten Probanden (G+/LVH-) und Patienten mit klinisch manifester, genetisch deter-

miniierter Herzinsuffizienz (G+/LVH+). Die gesunden, genetisch aber vorbelasteten Probanden wiesen hier im Vergleich zu den gesunden Probanden ohne genetisch festgelegte Kardiomyopathie signifikant erniedrigte TDI-Parameter auf. Die Gewebegeschwindigkeiten waren schon verlangsamt, bevor diese Einschränkung klinisch relevant wurde. Somit bietet der Gewebedoppler die Möglichkeit der frühzeitigen, nicht-invasiven Diagnostik und Überwachung sowohl der systolischen als auch der diastolischen Herzfunktion.

Abbildung 1.1

	G+/LVH+ (n = 18)	G+/LVH- (n = 18)	Herzgesunde (n = 36)
Lateral			
• S	7,9 ± 1,7*	9,3 ± 1,5	9,7 ± 2,0
• E'	10,9 ± 2,5**	15,8 ± 2,6*, ****	18,2 ± 3,1
• A'	8,6 ± 2,9	8,4 ± 2,3	7,5 ± 2,0
Septal			
• S	7,5 ± 1,3*	8,4 ± 1,2	8,7 ± 1,1
• E'	8,5 ± 2,1**	11,6 ± 1,4*, ***	13,5 ± 2,6
• A'	8,1 ± 2,4	8,6 ± 2,0	8,3 ± 1,6
Anterior			
• S	7,7 ± 1,3*	9,2 ± 1,8	9,7 ± 2,1
• E'	9,2 ± 2,1**	13,7 ± 2,1**, ****	17,0 ± 3,4
• A'	7,0 ± 1,6	8,0 ± 2,1	7,2 ± 1,8
Inferior			
• S	8,3 ± 1,3*	9,4 ± 1,2	9,8 ± 1,3
• E'	9,0 ± 2,1**	13,7 ± 2,1*, ****	16,7 ± 3,4
• A'	9,3 ± 2,6	9,3 ± 2,2	8,7 ± 2,2
Mittelwerte für S	7,6 ± 1,4**	9,1 ± 1,2***	9,5 ± 1,3
Mittelwerte für E'	9,3 ± 1,8**	13,7 ± 1,6**, ****	16,6 ± 3,0

*p < 0,05 verglichen mit Gesunden
 **p < 0,0001 verglichen mit Gesunden
 ***p < 0,05 verglichen mit G+/LVH+
 ****p < 0,0001 verglichen mit G+/LVH+

LVH: klinisch manifeste hypertrophe Kardiomyopathie mit linksventrikulärer Hypertrophie; G: genetisch determinierte hypertrophe Kardiomyopathie [33].

1.3 Brain Natriuretic Peptide

1.3.1 Allgemeines

Bei dem Brain Natriuretic Peptide (BNP) handelt es sich um ein Peptidhormon, das vom Myokard synthetisiert wird. Den auslösenden Reiz für die Ausschüttung des Hormons stellt eine Druck- oder Volumenbelastung des Herzens dar. [1, 3, 24, 28] Während das ANP (Atrium Natriuretic Peptide) vor allem im Vorhof hergestellt wird, wird das BNP vorwiegend im linken Ventrikel synthetisiert. Es hat eine mittlere Halbwertszeit von 12-22 Minuten und wird dann renal ausgeschieden. Das Brain Natriuretic Peptide, das als Prohormon, dem prä-proBNP ausgeschüttet wird, ist 134 Aminosäuren lang und wird von Corin, einer membrangebundenen Serinprotease, aufgespaltet [25]. Durch die Abspaltung eines Signalpeptids, des N-Terminal-proBNPs (NT-proBNP), wird das Peptidhormon zum aktiven BNP reduziert. Beide Anteile, die in äquimolaren Verhältnissen ins Serum freigesetzt werden, können nachgewiesen werden, wobei das inaktive Signalpeptid NT-proBNP eine längere Halbwertszeit besitzt und deshalb in höheren Dosen nachweisbar ist. Die Messung des NT-proBNPs hat sich der des BNP überlegen gezeigt. Sie hatte eine höhere Sensitivität und Spezifität [31, 34]. Das BNP wirkt über Peptidrezeptoren auf eine G-Protein-vermittelte Signalkaskade an Niere, Herz, Nebenniere und am Gefäßendothel [25, 28, 71, 98].

1.3.2 Physiologie des BNP

Die physiologischen Effekte des BNP sind vielfältig. Es kommt zu einer Vasodilatation sowie zu vermehrter Diurese und Natriurese. Ein hypotensiver Effekt und eine Verminderung des Sympathikotonus sind weitere Wirkungen. Zudem erfolgt eine Herabregelung hormoneller Systeme, so zum Beispiel des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems, des Vassopressins und von Endothelin und Cytokinen. Gemeinsame Endstrecke dieser Effekte ist die Inhibition pathophysiologischer Mechanismen, die eine vaskuläre und ventrikuläre Hypertrophie begünstigen. Zudem wirkt sich das Peptidhormon positiv aus auf die endotheliale Dysfunktion, die zur Arteriosklerose führen kann und beeinflusst die Blutgerinnung und Fibrinolyse. Die Angabe von Normalwerten für das NT-Brain Natriuretic Peptide bei Herzgesunden ist schwierig. Die Referenzwerte für BNP sind abhängig von verschiedenen Variablen [24]. So finden sich mit zunehmendem Alter sowie bei weiblichem Geschlecht und während einer Schwangerschaft

physiologisch höhere Werte [27, 59, 98]. Mit der Auswurfleistung des Herzens ist der BNP-Wert positiv korreliert, mit erhöhter Herzfrequenz dagegen nehmen die gemessenen Werte ab [59, 98]. Bei adipösen Patienten werden aufgrund des Übergewichtes zu niedrige BNP-Werte gemessen [27].

1.3.3 Klinische Relevanz

Die Ursachen und die Interpretation pathologisch erhöhter BNP-Werte wurden in zahlreichen Studien überprüft. So wurde festgestellt, dass BNP bei erhöhter Dehnung der Herzwand infolge systolischen und diastolischen Herzversagens vermehrt ausgeschüttet wird, aber auch bei Herzerkrankungen, die primär nicht durch eine erhöhte Wandspannung entstehen. Ischämien, Arrhythmien, Nierenversagen [24, 60], primäre pulmonale Hypertension [39], Myokardhypertrophie und Lungenembolien verursachen ebenfalls eine vermehrte Ausschüttung des BNP [38]. Zudem können maligne Erkrankungen sowie die Einnahme von Betablockern zu einer Erhöhung der BNP-Ausschüttung führen [38].

Über die oben genannten Effekte wirkt das BNP dann der neuroendokrinen Aktivierung wie zum Beispiel Vasokonstriktion, Wasserrückresorption und Blutdrucksteigerung, also dem so genannten Remodelling nach Herzversagen, entgegen und vermindert so die Progression der Herzerkrankung [1, 3, 38, 99]. Diese Erkenntnisse gaben Anlass zu der Annahme, dass sich mittels BNP-Bestimmungen aus Serum eine schnellere, billigere und leichtere Überwachung des neuroendokrinen Systems durchführen ließe als das mit der Messung von Katecholaminen, Angiotensin 2 oder Cytokinen möglich ist [24, 53, 55]. Auch wurde die BNP-Bestimmung als Alternative zur Verlaufskontrolle bei Herzinsuffizienz und deren Therapie diskutiert [89]. Zudem ließen sich bei Patienten mit Dyspnoe durch BNP-Messungen kardiale Ursachen, bei denen der BNP-Wert im Vergleich weit höher ansteigt, von pulmonalen Ursachen unterscheiden [7, 20, 28, 74, 94]. Im der Notfallmedizin und im ambulanten Bereich könnte BNP als differentialdiagnostisches Instrument dienen, da sich in Studien gezeigt hat, dass BNP-Werte unter 100 pg/ml eine Herzinsuffizienz als Dyspnoeursache ausschließen [6, 7, 43]. Da in Studien die BNP-Werte bei einer Verbesserung der kardialen Situation wieder abfielen, ließen sich die Messwerte zur Therapiekontrolle und je nach Verlauf auch zur Prognoseabschätzung heranziehen [5, 24, 35, 55, 103]. So waren in einer Studie BNP-Werte über 480 pg/ml mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines chronischen

Herzversagens assoziiert, während Werte unter 230 pg/ml mit einer exzellenten Prognose verbunden waren. Die Höhe der gemessenen BNP-Werte sagt das Auftreten kardiologischer Events innerhalb der folgenden sechs Monate bei Patienten, die sich mit Dyspnoe vorstellen, sehr gut voraus [43]. Dabei waren steigende Werte mit dem vermehrten Auftreten kardialer Ereignisse assoziiert, nicht aber mit dem Auftreten von Todesfällen nicht-kardialer Genese [43]. Bei Patienten, die einen Herzinfarkt erlitten hatten, erwiesen sich BNP-Bestimmungen als sinnvolle Ergänzung der Standarduntersuchungen zur Risikoabschätzung und der Prognose des Langzeitüberlebens [83]. Die Messung der BNP-Werte lässt Aussagen sowohl über das Vorliegen und als auch über die Schwere der Einschränkung der Herzfunktion zu [24, 52, 55]. Niedrige BNP-Werte unter 50 pg/ml hatten in der von Spevack und Schwartzbard 2004 durchgeführten Studie einen negativ prädiktiven Wert von 96% für das Vorliegen einer chronischen Herzinsuffizienz [98]. Eine Grauzone mit unsicherer Diagnose existiert hier für Werte zwischen 80-300 pg/ml bei klinisch auffälligen Patienten [98]. Andere Studien siedelten diesen Wertebereich, der eine Differenzierung in das Vorliegen einer kardial- oder nicht-kardial bedingten Dyspnoe nicht zulässt, bei BNP-Konzentrationen zwischen 100-400 pg/ml an [8]. Für das Vorliegen einer isolierten diastolischen Pumpfunktionsstörung erwies das BNP sich als unabhängiger Prädiktor mit einem positiven Voraussagewert von 84%, einem negativen prädiktiven Wert von 94% und einer Odds ratio von 1,2 [104]. Dieselbe Studie ermittelte für einen Cut-off-Wert von 110 pg/ml eine Sensitivität von 72% bei einer Spezifität von 97% bezüglich der Diagnose einer isolierten diastolischen Dysfunktion. Damit liegt der hier gefundene Wert noch unter dem offiziellen Cut-Wert von 120 pg/ml zur Diagnose einer kardialen Pumpstörung bei klinisch auffälligen Patienten [104]. Dementsprechend bietet sich die BNP-Bestimmung zur Bestätigung oder zum Ausschluss einer Herzinsuffizienz bei Patienten mit dem klinischen Bild einer Herzschwäche an [38, 98, 104]. Bezüglich der Ausprägung der Herzinsuffizienz zeigte sich eine signifikante Korrelation der Höhe der gemessenen BNP-Werte mit der Schwere der diastolischen Herzfunktion und mit dem NYHA-Stadium [52, 104]. Therapieregime der Herzinsuffizienz, bei denen die Medikation (ACE-Hemmer, Diuretika, Betablocker) entsprechend der BNP-Messungen titriert wurde, zeigten eine bessere Inhibition des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems, eine reduzierte Herzfrequenz und eine signifikant bessere Reduktion der BNP-Werte [35, 41, 75, 76, 103]. Dabei erwies sich die Überwachung der BNP-Konzentration auch nach schon

begonnener Therapie mit Betablockern als guter Parameter bzw. Verlaufsparemeter für die Herzfunktion [57]. Ebenso von Interesse und Gegenstand von Studien war die Frage nach nicht kardialen Ursachen für das Auftreten erhöhter BNP-Werte. So wurden zum Beispiel bei Leberzirrhotikern ebenfalls erhöhte BNP-Werte gemessen. Diese, im Rahmen einer Studie bei Patienten mit Leberzirrhose ermittelten erhöhten BNP-Werte, waren aber wohl nicht auf die Zirrhose und die deshalb hyperdynamische Kreislaufsituation, sondern auf das Vorliegen einer eingeschränkten Herzfunktion bei den Probanden zurückzuführen [44]. Eine Lebererkrankung alleine erklärt die BNP-Erhöhung also nicht. Zu dem gleichen Ergebnis kam auch eine Studie an der Uniklinik Homburg [14].

In einer in Japan durchgeführten Studie konnte sogar gezeigt werden, dass BNP-Messungen sich als Screeningmethode zur Identifizierung von Patienten mit kardialen Abweichungen eignen [80]. Zu diesem Zweck wurden im Rahmen einer Gesundheitsvorsorgeuntersuchung 1098 Probanden untersucht. Bei denjenigen Patienten mit kardialen Abnormalitäten konnten mit hoher Spezifität (95,7%) und Sensitivität (89,7%) erhöhte BNP-Werte festgestellt werden. Auch in einer weiteren Veröffentlichung aus dem Jahre 2005 wurde NT-proBNP als Screeningparameter für das Vorliegen einer koronaren Herzerkrankung bei Patienten mit instabiler Angina pectoris, die aber keine pathologischen EKG- und Echokardiographiebefunde aufwiesen, vorgeschlagen [92]. Während sich in einigen Studien [40, 62] BNP auch bei der systolischen Herzinsuffizienz als gutes Screeninginstrument in einer für die Grundgesamtheit repräsentativen Stichprobe erwiesen hat, attestiert die Framingham Heart Study der BNP-Messung als Screeningmethode nur eine suboptimale Aussagekraft [85]. Zum gleichen Ergebnis kam eine Studie aus Korea. Hier erwies sich NT-proBNP bei Personen mit normaler linksventrikulärer Pumpfunktion nicht als geeigneter Screeningparameter: Die meisten dieser Probanden hatten auch bei erhöhtem linksventrikulären Füllungsdruck, was einer eingeschränkten systolischen Herzfunktion entspräche, normale NT-proBNP-Werte [16].

Angeregt durch die Beobachtung der biologischen Effekte des NT-proBNPs, wurde das Peptidhormon, unter anderem in den USA, als Therapeutikum bei Herzinsuffizienz getestet. Nach intravenöser Gabe des unter dem Namen „Nestritide“ bekannten rekombinant hergestellten BNPs kam es zu einem raschen Abfall der intrakardialen Füllungsdrücke und zu einer Verbesserung der subjektiven Symptome. Trotz dieser positiven Sofortwirkungen sind die Effekte auf das Überleben und das klinische Outcome noch nicht ausreichend untersucht [38, 71, 99].

BNP-Messungen stellen eine effiziente sowie kosteneffektive [55], vielfältig einsetzbare Methode dar, die nicht nur zur Diagnose, zur Differentialdiagnostik, zur Therapieeinleitung und Überwachung, sondern auch zur Prognosebeurteilung und sogar als Screeninginstrument eingesetzt werden kann.

1.4 Die chronische Hepatitis C

1.4.1 Definition

Die Infektion mit dem Hepatitis C-Virus verläuft meist asymptomatisch. Der Infizierte zeigt kaum klinische Symptome, in seltenen Fällen äußert sie sich in Form einer Grippe mit Unwohlsein, Müdigkeit und Gliederschmerzen. Die Hepatitis C-Infektion wird aber zu 50-80% chronisch und stellt in der Folge der virusinduzierten Veränderung der Leberzellen einen Risikofaktor für die Entstehung einer Leberzirrhose und eines hepatzellulären Karzinoms dar [11].

Bei der chronischen Hepatitis C handelt sich um eine nekroinflammatorische Leberentzündung mit positivem Virusnachweis, die über mindestens 6 Monate andauert [11, 108].

1.4.2 Übertragungswege

Übertragen wird das Hepatitis C-Virus parenteral. Häufig rekonstruierbare Übertragungswege der aktuell bestehenden HCV-Infektionen sind i.v.-Drogenabusus, die Transfusion von Blutprodukten sowie Dialysetherapie. Selten evaluierbar ist die Übertragung des Virus durch Tätowierungen, Piercing, Akupunktur, medizinische Eingriffe, Sexualkontakte und perinatal von infizierten Müttern auf ihre Kinder. Ein hohes Risiko, sich in Deutschland eine Neuinfektion mit dem HC-Virus zuzuziehen, besteht heutzutage bei i.v.-Drogenabusus sowie bei einer Co-Infektion mit HIV. Dagegen ist das Risiko einer Neuinfektion gering bei der Übertragung von Blutprodukten (1:1000000), bei Stichverletzungen mit kontaminierten Nadeln (1-2%), bei Sexualkontakten mit HCV-Positiven (<2%), bei der Dialysetherapie sowie perinatal bei HCV-infizierten Mütter [11].

1.4.3 Prävention

Entsprechend der oben genannten Übertragungswege und deren Infektionsrisiko scheinen Maßnahmen wie die Bereitstellung sauberen Injektionsbestecks für i.v.-Drogenabhängige, Drogensetzprogramme mit Methadon, die Nutzung separater Dialysemaschinen und im Privatbereich die Nutzung separater Toilettenartikel (z.B. Rasierer) sowie die Verwendung von Kondomen bei wechselnden Sexualpartnern sinnvoll zu sein. Nicht sinnvoll erscheinen der Gebrauch von Präservativen in festen Partnerschaften sowie ein Verzicht auf das Stillen bei infizierten Müttern [11].

1.4.4 Epidemiologie

Die Infektion mit dem Hepatitis C – Virus ist meldepflichtig. Nach Schätzungen der WHO sind 170 Millionen Menschen infiziert. Dies entspricht einer weltweiten Infektionsrate von 2-3% [11]. Weltweit betrachtet ist die Infektion mit dem Hepatitis C-Virus die häufigste Ursache einer chronischen Lebererkrankung [11] und der häufigste Grund für eine Lebertransplantation in den USA [82].

1.4.5 Prognose der chronischen Hepatitis C ohne Therapie

Die akute Hepatitis C-Infektion chronifiziert in 50-80% der Fälle. Ob und wie schnell sich dann im Verlauf der Erkrankung eine Leberfibrose entwickelt ist interindividuell sehr unterschiedlich. So zeigen nach 20-25 Jahren 2-35% [11] bzw. 3-20% [82] der Patienten mit chronischer Hepatitis C-Infektion eine Leberzirrhose. Bei Vorliegen einer Zirrhose liegt dann das Risiko, ein hepatozelluläres Karzinom (HCC) zu entwickeln, bei 2-5% pro Jahr. Der natürliche Verlauf der Infektion ist bei ansonsten gesunden Patienten nicht von virusassoziierten Parametern abhängig. So beeinflussen Viruslast und Genotyp die Progression der Leberveränderung nicht. Die Variabilität der Krankheitsprogression ist vielmehr durch wirts- d.h. patientenabhängige Parameter erklärbar. Folgende Vorraussetzungen zeigen einen eher negativen Einfluss auf das Fortschreiten der Leberzellveränderungen:

Höheres Alter bei Erkrankungsbeginn, männliches Geschlecht, Alkoholkonsum, Koinfektion mit HIV/Hepatitis B, stark erhöhte Transaminasen, starke nekroinflammatorische Aktivität in der Histologie, Vorliegen einer Zirrhose/Fibrosestadium>2 (ISHAK-Score) bzw. einer Steatosis hepatis [11].

1.4.6 Diagnose

Die Diagnose erfolgt meist zufällig durch serologischen Nachweis von Hepatitis C – Virus-Antikörpern und nachfolgenden Bestätigungstest durch einen qualitativen HCV-RNA-Assay.

Vor Therapiebeginn werden zusätzlich eine HCV-Genotypisierung und eine HCV-RNA-Quantifizierung nötig. Die Viruslast und der Genotyp entscheiden über die Therapiedauer und korrelieren mit der Ansprechrate. Eine Leberbiopsie dient zur Bestimmung des Aktivitätsgrades und des Fibrosegrades und sichert die Therapieindikation. Sie dient, ebenso wie die Aktivitätsbestimmung der Leberenzyme, zur Verlaufskontrolle [11].

1.4.7 Therapieindikation

Indikationen zur Therapie stellen ein positiver HCV-RNA-Nachweis bei symptomatischen Patienten und eine histologisch oder biochemisch nachgewiesene Entzündungsaktivität oder eine signifikante Fibrosierung dar. Ein Anlass zur Therapie besteht zudem bei dem Vorliegen des Risikos für die Entwicklung einer Zirrhose und deren Komplikationen. Da bei dauerhaft normalen Transaminasen das Risiko der Progression sehr gering ist, wird auch die Erhöhung dieser Werte als Therapieindikation gefordert. Ein relevantes Transmissionsrisiko auf Dritte gilt ebenfalls als Indikation zur Behandlung der chronischen Hepatitis C. Ziel der Therapie der chronischen Hepatitis C ist die dauerhafte Elimination des Virus, die Ausheilung der Hepatitis und die Prävention ihrer Komplikationen [11].

1.5 Die antivirale Therapie

1.5.1 Voruntersuchungen

Vor Therapiebeginn werden folgende Untersuchungen durchgeführt:

- Hämatologische Standarddiagnostik: Differentialblutbild, Transaminasen, Bilirubin, Lebersyntheseparameter, Glukose, Nierenfunktionsparameter
- Virologische Diagnostik: HCV-Genotyp, Anti-HCV-Antikörper, Viruslast
- Ausschluss von: Ko-Infektionen, HCC, Schilddrüsenfunktionsstörungen, hepatischen Ko-morbiditäten
- Eventuell Leberbiopsie zur Erfassung des Fibrosegrades (Staging) und der Entzündungsaktivität (Grading) [11].

1.5.2 Therapieregime

Die Standardtherapie der chronischen Hepatitis C wird mit pegyliertem Interferon in Kombination mit dem Guanosinanalogon Ribavirin durchgeführt. Patienten mit einer Genotyp-HCV-1-Infektion sollten über 48 Wochen behandelt werden, bei Patienten mit Genotyp 2- oder 3-Infektion reicht eine 24-wöchige Behandlung aus. Hierbei wird das an Polyethylenglykole gebundene Interferon ein Mal wöchentlich unter die Haut gespritzt und das oral verfügbare Ribavirin täglich eingenommen. Die kombinierte Therapie mit Interferon-alpha und Ribavirin hat sich in einer Vielzahl von Studien als der Monotherapie mit Interferon oder Ribavirin alleine überlegen gezeigt. Die virostatistischen, mutagenen und immunmodulatorischen Wirkungen der Substanzen scheinen synergistische Effekte bezüglich der Viruselimination sowie des histologischen und biochemischen Ansprechens zu haben [11, 37, 51, 82].

Die Therapie erfolgt in der Regel ambulant, es erfolgen regelmäßige Kontrollen im Abstand von 4 Wochen. Hierbei erfolgt eine klinische Anamnese und Untersuchung, sowie die Bestimmung von Laborwerten (Hämoglobin, Leukozyten, Thrombozyten, Transaminasen, Kreatinin, Glukose). Die Schilddrüsenwerte sollten alle 12 Wochen überprüft werden. Die Viruslast wird nach 12 Wochen Therapie quantitativ und nach 24 Wochen qualitativ bestimmt [11].

1.5.3 Therapieerfolg

Von einem Therapieansprechen wird ausgegangen, wenn die Viruslast bis zur Behandlungswoche 12 um mindestens 2-log-Stufen (Faktor 100) abgefallen und zu Woche 24 quantitativ keine HCV-RNA nachweisbar ist. Trifft dies nicht zu, wird die Therapie wegen fehlenden Ansprechens abgesetzt. Als Behandlungserfolg gilt der fehlende Nachweis Hepatitis C-spezifischer RNA im Serum 6 Monate nach Therapieende mittels eines sensitiven molekularen Nachweisverfahrens (Nachweisgrenze <50 IU/ml). Mehrere Parameter haben sich in kontrollierten Studien als prognostisch ungünstig für ein Ansprechen auf die Therapie mit PEG-Interferon und Ribavirin erwiesen. So gelten eine hohe Viruslast vor Behandlungsbeginn (>2 Mio. Kopien/ml), das Vorliegen eines Genotyps 1 oder 4, eine höhergradige Fibrose sowie eine schlechte Compliance als prognostisch ungünstig. Keinen Einfluss auf den zu erwartenden Therapieerfolg haben das Ausmaß der Transaminasenerhöhung, die nekroinflammatorische Aktivität in der histologischen Untersuchung, die Infektionsdauer sowie eine eventuelle Koinfektion mit

HIV bei gutem Immunstatus [11]. Bei der Standardtherapie der chronischen Hepatitis C liegt die Effizienz bei Infektionen mit den Genotypen 2 und 3 bei 87% Therapieansprechen, bei Vorliegen eines Genotyps 1 kann mit einer Ansprechrate von 66% gerechnet werden [11].

1.5.4 Kontraindikationen

Eine antivirale Therapie mit Peg-Interferon und Ribavirin sollte trotz positivem Virusnachweis, biochemischem und histologischem Entzündungsnachweis und dem Nachweis einer Fibrosierung der Leber nicht durchgeführt werden bei Patienten, die eine ausgeprägte Thrombopenie oder Leukopenie zeigen. Ferner bei Patienten, die aktuell i.v.-Drogen oder Kokain konsumieren, alkoholabhängig sind, unter einer dekompensierten Leberfibrose oder/und ein HCC oder extrahepatisches Malignom leiden oder trotz antidepressiver Behandlung aktuell an einer Depression erkrankt sind. Auch der Zustand nach Herz- oder Nierentransplantation stellt eine Kontraindikation zur antiviralen Therapie dar. Bei bestehender Schwangerschaft sowie in der Stillzeit ist eine Therapie absolut kontraindiziert. Relative Kontraindikationen zur Therapie stellen das Vorliegen von Autoimmunerkrankungen, von Krampfleiden, die Diagnose einer koronaren Herzkrankung, eine Depression in der Anamnese, der Status als Drogenpatient im Methadonprogramm, eine HIV-Infektion mit $CD4 > 400/ml$, eine kompensierte Zirrhose sowie eine vorangegangene Lebertransplantation dar. Alle Kontraindikationen begründen sich durch die Gefahr der Verschlimmerung der jeweiligen Grunderkrankung durch die Nebenwirkungen der antiviralen Therapie und durch die zu erwartende mangelnde Compliance bei psychisch kranken und süchtigen Patienten [11].

1.6 Interferon-alpha

1.6.1 Wirkmechanismus des Interferons

Interferon-alpha (IFN) ist ein Protein, das im menschlichen Körper natürlich vorkommt und von diesem ständig in kleinen Mengen synthetisiert wird. Das Vorhandensein dieser geringen Grundmenge an Interferon-alpha dient wahrscheinlich dazu, die durch höhere Mengen von IFN ausgelöste Signalkaskade aktiv und reagibel zu halten. Auslöser einer vermehrten Interferonausschüttung sind Entzündungsreize, die zum Beispiel durch Infektionen mit Viren generiert werden können. IFN wirkt dann innerhalb kürzester Zeit

über die membranständigen IFNAR-1 und 2 –Rezeptoren auf rezeptorassoziierte Tyk2 und Jak1-kinasen, welche dann über die Phosphorylierung von Stat1 und 2 und IRF-9 zur Formation von Transkriptionsfaktoren (ISGF3) und des Transkriptionsaktivator-komplexes (AAF) im Zellkern führen. Letztlich führt die Interferonsynthese zur Transkription bestimmter DNA-Abschnitte im Zellkern und wirkt über die nach Transkription und Translation entstehenden Proteine antiviral, antiproliferativ und immunmodulatorisch. Die direkte antivirale Wirkung kommt durch die Inhibition der viralen Translation, durch die Aktivierung der doppelsträngigen Proteinkinase, einen vermehrten Abbau von Einzelstrang-DNA durch Stimulation einer RNase und über die direkte Hemmung der viralen Transkription über Mx-Proteine zustande. Antiproliferativ wirkt IFN über die Beeinflussung des Zellzyklus. Zudem führt IFN dazu, dass vermehrt MHC I und MHC II-Proteine exprimiert und direkt B-Zellen stimuliert werden, was die immunmodulatorischen Effekte erklärt [101].

1.6.2 Therapie mit Interferon

Bei der Therapie der chronischen Hepatitis C kommt ein biochemisch verändertes Interferon zum Einsatz- das *pegylierte* Interferon-alpha. Hierbei wird das Protein Interferon an *Polyethylenglykol*, ein biologisch stabiles, nicht toxisches Polymer gebunden. Die Halbwertszeit wird dadurch auf 60-80 Stunden (Peg-Interferon a2a) bzw. 30-40 Stunden (a2b) verlängert. Positive Effekte dieser Modifikation sind konstantere Wirkspiegel. Zudem muss pegyliertes Interferon nur einmal wöchentlich appliziert werden, was die Therapie für die Patienten angenehmer gestaltet. Entsprechend der unterschiedlichen Pharmakodynamik infolge der unterschiedlichen PEG-Molekülgröße wird Peg-Interferon a2a bei Erwachsenen in fester Dosierung (180 µg/Woche) und Peg-Interferon a2b in körperrgewichtadaptierter Dosierung (1-1,5 µg/kg Körpergewicht/Woche) appliziert [108].

1.6.3 Allgemeine Nebenwirkungen von Interferon

Typische Nebenwirkungen der Interferontherapie, die zu Beginn der Behandlung bei fast allen Patienten auftreten, sich aber meist innerhalb der ersten 4-6 Wochen verlieren, sind grippeähnliche Symptome wie Fieber, Schüttelfrost und Myalgien, Kopf- und Gliederschmerzen, Müdigkeit und verminderte Leistungsfähigkeit. Außerdem kommen Übelkeit und Erbrechen, Blutbildveränderungen, Knochenmarkssuppression, Magen-Darm-Probleme, Gewichtsverlust, Hautausschlag sowie Störungen des Immun- und des

endokrinen Systems vor [11, 30, 49, 84, 108]. Die Veränderungen des Blutbildes zeigen sich meist nur in Form einer geringen Knochenmarksdepression, die gefährliche Agranulozytose ist selten und zumeist nur bei Patienten zu beobachten, die schon vor der Therapie niedrige Leukozyten-, Erythrozyten- oder Thrombozytenwerte hatten [50]. Des Weiteren können akute interstitielle Nephritiden und Kardiomyopathien auftreten. In Einzelfällen kann es unter Interferontherapie auch zu einer Verschlechterung der Hepatitis kommen [48].

Nicht selten sind unter Therapie auftretende Kurzatmigkeit und Husten sowie eine hypotone Kreislaufdysregulation. Oft wird von den Patienten auch ein vermehrter Haarfall bemerkt [48]. Auch bekannt ist das mögliche Auftreten oder Aufflammen autoimmuner Phänomene unter antiviraler Therapie [84]. Neurologische und psychiatrische Erkrankungen gehören zu den eher spät auftretenden Nebenwirkungen (Woche 24-48). Dabei sind in erster Linie Depressionen, Müdigkeit, Schlafstörungen, Reizbarkeit und Störungen der Konzentration typische Symptome. Schwere neuropsychiatrische Symptome wie Krampfanfälle, Psychosen, Koma, Delir oder das Auftreten einer schweren Depression mit Suizidalität sind eher die Ausnahme [48]. Die Nebenwirkungen, die am häufigsten zu einer Reduktion der Dosis Anlass geben, sind Depressionen und Blutbildveränderungen. Potentiell gefährliche Nebenwirkungen haben häufig eine Dosisreduktion oder sogar das sofortige Absetzen der Therapie zur Folge [48].

Im Allgemeinen existieren keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Nebenwirkungen von Standardinterferon und dem pegylierten Interferon-alpha. Das vermehrte Auftreten von Neutropenien unter Therapie mit Peg-Interferon-alpha ist beschrieben [42]. Zur Behandlung der Grippe-symptomatik werden vor allem Paracetamol und nichtsteroidale Entzündungshemmer eingesetzt, bei Depressionen zeigt die Gabe von Antidepressiva gute Erfolge. Dermatologische Nebenwirkungen können in der Regel topisch angegangen werden. Sind die Nebenwirkungen trotzdem nicht in den Griff zu bekommen, kann eine Dosisreduktion nötig sein [11, 49, 50, 106]. Die unter Interferontherapie auftretenden Nebenwirkungen sind in der Regel nach Therapieende reversibel [11].

1.6.4 Kardiale Nebenwirkungen von Interferon

Als seltene Nebenwirkung wurde unter Interferontherapie eine kardiale Symptomatik beobachtet. Meist werden die unter Therapie auftretende Müdigkeit und die verminderte Leistungsfähigkeit der akuten Toxizität von Interferon-alpha und dem Auftreten der Anämie zugeschrieben. Möglicherweise sind diese aber auch durch einer Verschlechterung der Herzfunktion verursacht. Die Kardiotoxizität manifestierte sich in den meisten Fällen in Form von kurzen Episoden mit Hypotension und Tachykardien [107]. Auch das Auftreten von Arrhythmien und Symptomen ischämischer Herzerkrankungen wurde beschrieben. Des Weiteren liegen Einzelfallbeschreibungen vor, die über AV-Blockierungen berichten, die unter Interferon-alpha-Therapie auftraten und eventuell auf die antivirale Therapie zurück zu führen sind [86]. Eine geringe Anzahl von Patienten zeigte eine wahrscheinlich Interferon-alpha- induzierte Kardiomyopathie, die, wie auch die übrigen Symptome, nach Absetzen der Therapie reversibel war [97]. Insgesamt zeigten die kardiologischen Nebenwirkungen in Studien weder eine Relation zur Tages- oder Kumulativdosis von Interferon, noch eine Assoziation mit der Therapiedauer [97].

1.6.5 Auftreten von Kardiomyopathien unter Interferontherapie

Definition: Der Begriff Kardiomyopathie bezeichnet alle diejenigen Herzmuskelerkrankungen, die nicht durch Koronarsklerose, Erkrankungen des Perikards, eine arterielle oder pulmonale Hypertonie oder durch erworbene und angeborene Herzfehler bedingt sind. Eingeteilt werden die Kardiomyopathien nach ihrer Ätiologie in 1. idiopathische/primäre und 2. sekundäre, im Rahmen einer generalisierten Grunderkrankung auftretenden Form. Letztere kann entzündlich, nutritiv-toxisch, metabolisch, neuro-und myogen, infiltrativ oder viral verursacht sein [105].

Die antivirale Therapie mit Interferon-alpha ist in seltenen Fällen mit kardialen Nebenwirkungen assoziiert. Beschrieben ist hierbei vor allem das Auftreten von Arrhythmien und Tachykardien sowie von Müdigkeit und verminderter körperlicher Belastbarkeit [11]. Diese Symptome sind eventuell nicht auf eine direkte Einwirkung des Medikaments auf den Herzmuskel zurückzuführen, sondern vielmehr im Kontext mit den bekannten Begleiteffekten der antiviralen Kombinationstherapie zu sehen. So könnte zum Beispiel der während der Therapie häufig auftretende Hämoglobinabfall diese Symptomatik mit verursachen. Ebenso käme die unter Interferontherapie vielfach vorkommen-

de Grippesymptomatik mit Fieber und Abgeschlagenheit als Erklärung in Betracht [11]. Darüber hinaus gibt es Fallberichte, die das Auftreten einer Kardiomyopathie unter antiviraler Therapie beschreiben [26, 54, 96]. Es handelt sich dabei um Einzelfälle, bei denen während oder direkt im Anschluss an eine Interferon-alpha basierte antivirale Therapie, sowohl im Rahmen von chronischer Hepatitis C aber auch bei Hauttumoren, eine meist reversible Kardiomyopathie auftrat. In einigen wenigen Fällen war die Kardiomyopathie jedoch nicht reversibel und führte zum Tode [26]. Die Symptome, mit denen die Patienten auffällig wurden, reichten von vermehrter Müdigkeit, reduzierter Belastbarkeit bis hin zu Dyspnoe und radiologisch nachweisbarer Stauung im Lungenkreislauf –Symptome, die als Zeichen einer verminderten kardialen Pumpleistung gewertet werden können. Diese konnte in einem Fall in der echokardiographischen Untersuchung als Hypokinesie mit reduzierter Ejektionsfraktion (linker Ventrikel 13%, rechter Ventrikel 18%) dargestellt werden [96]. Die beobachteten Patienten waren vor Beginn der Interferongabe nachgewiesenermaßen herzgesund. Eine komplette Normalisierung der Herzfunktion war erst nach Absetzen der antiviralen Therapie zu beobachten, was sie als Ursache der aufgetretenen Herzinsuffizienz wahrscheinlich macht [26, 96].

Der Mechanismus, mit dem Interferon die Herzleistung schwächt, ist weitgehend unbekannt. Vermutet wird aber, aufgrund der Reversibilität der Symptome, eine metabolische Veränderung und keine histologische Alteration des Herzmuskelgewebes. Möglicherweise verursacht Interferon-alpha am Herzmuskel Veränderungen an den Fettsäuren [56].

Mehrere Studien, darunter eine Multicenterstudie aus Japan aus dem Jahre 1998, konnten zeigen, dass das Hepatitis C-Virus im Rahmen der Infektion auch das Herzgewebe befällt und sich dort repliziert. Kardiomyopathien, vor allem hypertrophe Formen der Kardiomyopathie, wurden bei einer Infektion mit dem Hepatitis C-Virus signifikant häufiger diagnostiziert als in der Durchschnittsbevölkerung [67]. Die Autoren sehen die Infektion selber als Ursache der aufgetretenen Kardiomyopathie an und empfehlen eine antivirale Therapie, um die Herzerkrankung zu behandeln [67, 68]. Es konnte gezeigt werden, dass die Expression des Hepatitis C-Virus Core-Proteins ursächlich an der Entstehung der Kardiomyopathie beteiligt ist [53, 64, 66, 67, 100]. Mitochondriale Abnormalitäten konnten in den befallenen Herzmuskelzellen nachgewiesen werden [100], die zusammen mit weiteren, durch die HCV-Infektion bedingten, morphologischen und funktionellen Schäden in der Entwicklung einer Kardiomyopathie resultieren [100]. Auf

biochemischer Ebene wird der Einfluss von Cytokinen auf den Stoffwechsel des Myokards als Ursache für die Ausbildung der Herzmuskelschädigung postuliert [65]. Diese interzellulären Botenstoffe werden bei einer Infektion durch Viren vermehrt ausgeschüttet, um diese, durch die Aktivierung zahlreicher interaktiver Mechanismen, auf zellulärer Ebene zu bekämpfen. Bei Patienten mit idiopathischer Kardiomyopathie konnten erhöhte Konzentrationen der Zytokine IL 1-alpha, Tumor Nekrose Faktor -alpha (TNF-alpha), Interleukin-2 und weiterer Zytokine gemessen werden [65, 93]. Insbesondere dem TNF-alpha wird eine wichtige Rolle bei der Entstehung der Myokardschädigung zugeschrieben. So konnte in histologischen Untersuchungen gezeigt werden, dass die Herzmuskelnekrose und die zelluläre Infiltration stärker ausprägt ist bei höheren TNF-alpha-Konzentrationen und dass bei dem Vorhandensein höherer TNF-alpha-mRNA-Spiegel auch die kardiale Pumpfunktion stärker eingeschränkt ist [21]. Tierexperimentelle Untersuchungen an Mäusen, bei denen die Rezeptoren für TNF-alpha, die physiologisch an allen kernhaltigen Myokardzellen vorhanden sind [17], durch genetische Modulationen überexprimiert waren, ergaben, dass die TNF-alpha induzierte Aktivierung der vermehrt vorhandenen TNF-alpha Rezeptoren bei den Mäusen zu einer eingeschränkten kardialen Pumpfunktion, zu einer biventrikulären Dilatation und zu einer eingeschränkten Ejektionsfraktion führten. Alle Versuchstiere starben vorzeitig. Histologisch konnten eine transmurale Myokarditis, eine globale Dilatation des Herzens und eine Herzmuskelzellapoptose nachgewiesen werden [19]. Die Aktivierung des TNF-alpha-Rezeptors führt am Herzen zu zellulären und molekularen Veränderungen, die zur Entstehung einer Kardiomyopathie beitragen. Gezeigt werden konnte des weiteren, dass TNF-alpha über die Rezeptoren TNFR-I und TNFR-II die Kalzium-induzierte Kalziumfreisetzung im sarkoplasmatischen Retikulum inhibiert, was in einem negativ inotropen Effekt resultiert. Außerdem wirkt TNF-alpha der Wiederaufnahme des freigesetzten Kalziums entgegen und stört so die Relaxation des Myokards. Die vermehrte Stimulation des NO-Systems verstärkt die negative Inotropie und schwächt die positiv inotrope, β -adrenerge Stimulation des Myokards ab [90]. Die gestörte Balance des Zytokinstoffwechsels induziert Größenveränderungen der Herzmuskelzellen und führt zu Abweichungen und Einschränkungen in der kardialen Struktur und dem kardialen Gefüge [17, 91]. Diese Erkenntnisse und die nachgewiesene Wirksamkeit einer Interferon-alpha basierten Therapie bei chronischer Hepatitis C implizieren den Versuch einer antiviralen Behandlung bei virus-positiver, idiopathischer Kardiomyopathie [69]. In einer

Studie konnte gezeigt werden, dass szintigraphisch nachgewiesene kardiale Veränderungen bei Patienten mit chronischer Hepatitis C im Verlauf der antiviralen Therapie verschwanden [70]. Die Diagnose einer relevanten Kardiomyopathie bei chronischer Hepatitis C müsste dann nicht, wie bisher üblich, als Kontraindikation einer antiviralen Therapie angesehen werden. Vielmehr ist die Infektion selber als Auslöser der verminderten Pumpfunktion in Betracht zu ziehen und die Durchführung einer antiviralen Behandlung im Sinne eines kausalen Ansatzes zu erwägen [66].

1.7 Ribavirin

1.7.1 Wirkmechanismus von Ribavirin

Ribavirin ist ein Inosinmonophosphatgehydrogenaseinhibitor und Immunmodulator, der standardmäßig in Kombination mit Interferon-alpha zur Behandlung der chronischen Hepatitis C eingesetzt wird. Es wird von eukaryontischen Zellen schnell aufgenommen und weist nach intrazellulärer Phosphorylierung eine virostatistische Aktivität gegen eine Vielzahl von DNA-RNA-Viren auf. Der genaue Wirkmechanismus in der Kombination mit Interferon-alpha ist bisher nicht genau bekannt, postuliert wird eine Wirkung auf die Genstabilität des Hepatitis C-Virusgenoms. Neueste Studien haben gezeigt, dass Ribavirin im Stande ist, die Level der phosphorylierten Doppelstrang-aktivierten RNA-Proteinkinase (PKA) und des phosphorylierten Interferon-alpha anzuheben, was zu einer Hemmung der HCV-RNA-Replikation führt. Der Abfall der aktivierten PKA hingegen führt zu einer gesteigerten HCV-RNA-Replikation, unterstützt also die Vermehrung des Virus. In der Monotherapie zeigt Ribavirin keine Wirkung gegen das HC-Virus [2].

1.7.2 Nebenwirkungen

Ribavirin gilt als gut verträgliches Medikament mit gering ausgeprägtem Nebenwirkungsspektrum. Hierbei handelt es sich um, vor allem zu Behandlungsbeginn gelegentlich auftretende, gastrointestinale Beschwerden sowie um Reizbarkeit, Schlafstörungen, Dyspnoe und Pruritus [50]. Die häufigste und bedeutendste Nebenwirkung von Ribavirin ist das Auftreten einer hämolytischen Anämie. In einer Studie wurden Hämoglobinwerte zwischen 10 und 12 g/dl bei 83% der Patienten gefunden. Die Anämie ist meist nur gering ausgeprägt und verläuft blande [22]. Sie ist dosisabhängig und reversibel. Behandlungsmöglichkeiten sind die Reduktion der Ribavirindosis sowie die Gabe von

Erythropoetin (1x wöchentlich 40000 IU) [11]. Da Ribavirin teratogen ist, ist eine sichere Kontrazeption bis 6 Monate nach Therapieende erforderlich. [108].

1.7.3 Wirkmechanismus der Kombination aus Interferon-alpha und Ribavirin

Wahrscheinlich ist erst die direkte Wirkung des Ribavirins auf die Genstabilität des Hepatitis C-Virus in Kombination mit den synergistischen Effekten des Interferons verantwortlich für die verbesserte Wirksamkeit der Kombinationstherapie im Vergleich zur Behandlung mit Interferon-alpha oder Ribavirin allein [37, 51, 58, 102]. Studien haben gezeigt, dass bei Relapsen, bei Patienten also, die nach alleiniger Interferongabe nach Therapieende nicht virusfrei blieben, die kombinierte Behandlung mit Interferon und Ribavirin ein deutliches biochemisches, virologisches und histologische Ansprechen zur Folge hatte [18]. Obwohl die Kombinationstherapie der chronischen Hepatitis C mit Interferon und Ribavirin sich in Studien der alleinigen Therapie mit Interferon überlegen zeigte, sind doch unter Interferon/Ribavirin vermehrt Nebenwirkungen zu beobachten [12].

2 Durchführung Patienten und Methoden

2.1 Ablauf der Studie

Alle in der vorliegenden Studie untersuchten Patienten wurden an der Poliklinik der Klinik für Innere Medizin II des Universitätsklinikums des Saarlandes innerhalb von Studienprotokollen aufgrund ihrer chronischen Hepatitis C behandelt. Sie erhielten eine 48-wöchige Interferon-alpha/Ribavirin- Kombinationstherapie. Die Rekrutierung der Probanden erfolgte in der ambulanten Sprechstunde der gastroenterologischen Abteilung der Inneren Medizin, wo die Patienten wegen ihrer chronischen Hepatitis C behandelt wurden. Vor Beginn der antiviralen Therapie wurden sie über den Ablauf, die Risiken, die Zielsetzung und den Aufwand der Untersuchungen aufgeklärt. Sie erhielten ein Informationsblatt, eine ausführlichere Beratung und die Beantwortung eventueller Fragen erfolgten beim ersten Untersuchungstermin oder durch den behandelnden Arzt in der hepatologischen Sprechstunde. Die Studienpatienten unterschrieben im Vorfeld der Studie eine schriftliche Einwilligungserklärung, die jederzeit widerrufbar war. Eine finanzielle Entschädigung erhielten die Patienten nicht. Die Studie war durch die Ethikkommission der Ärztekammer des Saarlandes genehmigt worden. Die Patienten wurden für die vorliegende Studie, zusätzlich zu den Terminen, die sie im Rahmen der Interferontherapie wahrnehmen mussten, insgesamt fünfmal untersucht: Sie wurden vor Beginn der interferonbasierten antiviralen Kombinationstherapie, nach 12 und 24 Wochen antiviraler Therapie, zu Therapieende und 24 Wochen nach Abschluss der Behandlung einbestellt. Bei jeder in Rahmen der Studie stattfindenden Visite wurden dann folgende Untersuchungen durchgeführt:

EKG, Lungenfunktionsprüfung mittels Spirometrie, Blutgasanalyse, Feststellung des aktuellen Körpergewichts und Blutdrucks sowie eine echokardiographische Untersuchung zur Erfassung der Herzfunktion und Morphologie und deren Veränderung unter antiviraler Therapie. Der Fragebogen, der die Belastbarkeit der Patienten abfragte, wurde von diesen am Tag der Visite oder zeitnah zu diesem beantwortet. Bei jeder Visite wurde nach dem aktuellen körperlichen und seelischen Befinden der Patienten, nach dem Auftreten therapieassoziierter Nebenwirkungen und zwischenzeitlich aufgetretenen Beschwerden gefragt. Zusätzlich wurden Krankenhausaufenthalte, Arztbesuche, die Einnahme zusätzlicher Medikamente und das aktuelle NYHA-Stadium erfragt. Der He-

patitis C- Genotyp wurde bei allen Patienten vor Therapiebeginn vom Institut für Mikrobiologie und Virologie der Uniklinikums in Homburg bestimmt. Dort wurde auch die Viruslast vor Therapie, zur Therapiewoche 24,48 und 24 Wochen nach Therapieende ermittelt. Die Patienten wurden für die vorliegende Studie keinen gesonderten Blutentnahmen unterzogen. Die aktuellen Laborwerte wurden im Rahmen der Therapieüberwachung durch den behandelnden Hepatologen bestimmt. Entsprechend der Leitlinien zur Therapie der chronischen Hepatitis C wurden bei den Patienten alle 4 Wochen folgende Laborwerte überprüft: Hämoglobin, Leukozyten, Thrombozyten, Kreatinin, Transaminasen und Glukose. Die Schilddrüsenwerte wurden alle 12 Wochen kontrolliert. Die Viruslast wurde vor Therapie, nach 24 und 48 Wochen bestimmt. [11].

Einschlusskriterien

Voraussetzungen für die Teilnahme eines Patienten an der vorliegenden Studie waren das Vorliegen einer chronischen Hepatitis C und die Behandlung dieser Infektion durch eine Interferon/ Ribavirin-Kombinationstherapie. Weiterhin wurde gefordert, dass die Studienpatienten vor Beginn der Behandlung am Baselinetermin keine kardialen Einschränkungen aufwiesen und ihre Zustimmung zur Teilnahme erteilten.

2.2 Patienten

Die Studie wurde an 17 Patienten durchgeführt, 8 davon weiblich, 9 männlich. Das Durchschnittsalter betrug 46,1 Jahre, das Durchschnittsgewicht 76,4 kg, die Durchschnittsgröße 1,69 cm und der BMI (Body Mass Index) wurde mit durchschnittlich 26,9 kg/m² berechnet. 16 Patienten waren mit Genotyp 1 infiziert, davon 6 mit der Subspezies 1a, 7 mit Genotyp 1b. Bei 3 Patienten war eine Unterscheidung der Unterspezies nicht möglich. Nur ein Patient war mit dem Genotyp 3a infiziert. Zusätzlich zu der antiviralen Therapie nahmen 11 Patienten andere Medikamente ein, darunter Herzmedikamente (4 Patienten), Schmerzmittel (ein Patient), Schilddrüsenhormone (2 Patienten) und Vitaminpräparate (ein Patient). Diejenigen Patienten, die eine antihypertensive Therapie erhielten, hatten darunter normwertige Blutdrücke, eine koronare Herzerkrankung oder funktionelle Herzerkrankung in der Vorgeschichte bestand nicht. Auch die Patienten mit Schilddrüsenunterfunktion waren unter der Substitution mit L-Thyroxin euthyreot. Ein Patient erhielt aufgrund einer Wirbelkörperfraktur eine analgetische Therapie. Diese zusätzliche Medikation wurde während der Studie beibehalten, es gab keine Verände-

rungen der Begleitmedikation, die für die Auswertung der erhobenen Daten von Belang sein könnten. Keiner der Patienten hatte bei Therapiebeginn eine eingeschränkte Herzfunktion, 2 Patienten wurden dem NYHA-Stadium II, die übrigen dem NYHA-Stadium I zugeordnet. Kein Patient wies eine hypertone Kreislaufsituation oder schwerwiegende Veränderungen im EKG auf. Auch die Lungenfunktionsprüfung sowie die arterielle Blutgasanalyse lieferten bei allen Probanden altersentsprechend normale Werte. Als Zeichen der chronischen Leberentzündung wiesen 15 Patienten eine erhöhte GPT/ALAT (Maximalwert 406 U/l, Mittelwert 121,76 U/l, Normwert 10-35 U/l) und 12 Patienten eine erhöhte GOT/ASAT (Maximalwert 173 U/l, Mittelwert 66,41 U/l, Normwert 10-35 U/l) auf. Bei 7 Patienten wurde eine Erhöhung der gGT gemessen (Maximalwert 232 U/l, Mittelwert 68,53 U/l, Normwert 0-39 U/l). Bilirubin, Albumin und TPZ lagen bei allen Patienten im Normalbereich. Die durchschnittliche Viruslast vor Therapiebeginn lag bei $2,92 \times 10^6$ IU/ml. Die vor Therapiebeginn bei allen Studienteilnehmern durchgeführte Echokardiographie zeigte in allen Fällen Normalbefunde. Die Ejektionsfraktion (EF in %) und Verkürzungsfraktion (VF in %) als Parameter der systolischen Funktion wurden mit durchschnittlich 61,93% und 34% angegeben (Normwert EF >55%, VF >25%). Das globale qualitative Kontraktionsverhalten wurde auf einer sechsstufigen Skala von 0-5, auf der 0 „normales Kontraktionsverhalten“ bedeutete, bei allen Patienten mit 0 eingestuft. Auch die in Systole und Diastole gemessenen Volumina (LVESV, LVEDV) sowie Durchmesser (LVESD, LVEDD, IVSD, IVSS, LVPWD) lagen im physiologischen Bereich. Die Herzgröße, bezogen auf die individuelle Körperoberfläche (LVMI), wurde mit durchschnittlich 101,73 g/m² angegeben, die Normwerte liegen bei Frauen bei ungefähr 95g/m², bei Männern bei 115 g/m². Die Untersuchung und Ausmessung der Aorta sowie des linken und rechten Vorhofs (RVEDD) lieferte normwertige Ergebnisse. E und A-Welle sowie das Verhältnis E/A als Parameter für die diastolische Relaxation und Füllung waren normal (Mittelwerte: A = 0,499m/s, Norm <1 m/s; E = 0,74 m/s, Norm ca. 1 m/s, E/A = 1,54, Norm >1), die Dezelerationszeit (DT) lag mit durchschnittlich 180,21 ms über dem Normalwert von <150 ms. Ebenso lieferte die Diagnostik mittels Tissuedoppler (Sm, Em, Am) Werte, die auf eine normale Herzfunktion der Probanden schließen ließen. Insgesamt konnten die 17 Patienten daher als herzgesund in die Studie eingeschlossen werden.

2.3 Durchführung der Untersuchungen

2.3.1 NT- pro BNP-Bestimmung

Die Bestimmung der NT-proBNP-Kinetik erfolgte im Rahmen des ersten Teils der vorliegenden Studie (siehe Ergebnissteil 3.1) Es wurde venöses Blut entnommen, zentrifugiert und das gewonnene Serum wurde bei -80°C eingefroren und im Studienlabor der Medizinischen Klinik II des Uniklinikums Homburg/Saar gelagert. In einem zweiten Arbeitsschritt wurden die Serumproben wieder langsam aufgetaut und es wurden unter sterilen Bedingungen je 200 μL abpipetiert. Die Bestimmung des NT-proBNPs erfolgte mit dem Elecsys 2010, einem Immunoassay, durch Roche Diagnostics.

2.3.2 Labordiagnostik

Die Blutentnahme für die gesamte Labordiagnostik erfolgte im Rahmen des Therapie-monitorings. Die Analyse wurde von dem Zentrallabor der Uniklinik Homburg nach Standardverfahren vorgenommen. Hierbei handelt es sich insbesondere um Parameter für die metabolische und anabole Leberfunktion (AST, ALT, γGT , TPZ, AP, CHE, Albumin, Bilirubin) und den Hämoglobinwert.

2.3.3 Bestimmung der Viruslast und des Genotyps

Genotypisierung (Qualitativ)

Die Bestimmung des Genotyps wurde von dem Institut für Virologie und Mikrobiologie der Universitätsklinik in Homburg nach Standardverfahren durchgeführt.

HCV-RNA-Quantifizierung

Die Viruslast wurde von dem Institut für Virologie und Mikrobiologie der Universitätsklinik Homburg mit dem Cobas Amplicore Monitor HCV der Firma Roche nach der Anleitung des Herstellers bestimmt. Die Nachweisgrenze lag bei 600 IU/ml.

2.3.4 Blutgasanalyse

Für die Blutgasanalyse wurde den Probanden unter Raumluftbedingungen am Ohrläppchen arterielles Blut abgenommen. Die Analyse wurde dann ebenfalls von dem Zentrallabor der Universitätsklinik nach den üblichen Verfahren durchgeführt. Sauerstoffsättigung (SaO_2), Sauerstoff- sowie Kohlendioxidpartialdruck (paO_2 , paCO_2) und der pH-Wert wurden in die Berechnungen miteinbezogen.

2.3.5 Lungenfunktionsprüfung

Die spirometrische Lungenfunktionsprüfung wurde mit dem Pneumoskope der Firma Jäger nach Standardbedingungen durchgeführt. Für die Studie relevante Werte waren: Vitalkapazität (VK) und Sekundenkapazität (FEV1).

2.3.6 Elektrokardiographie

Das Elektrokardiogramm (EKG) wurde mit dem Cardiovit AT 10 der Firma Schiller, einem Standard-12-Kanal-EKG-Gerät, abgeleitet. Dabei wurden zuerst die Extremitätenableitungen I, II, III, aVR, aVR und aVF und nachfolgend die Brustwandableitungen 1-6 abgeleitet. Geschrieben wurde mit 50 mm/s. Von besonderem Interesse waren für die Studie die folgenden Werte: Herzfrequenz, PQ-Zeit, korrigiertes QT-Intervall (QTc) sowie Lagetyp und eventuelle Pathologica. Im Rahmen der elektrokardiographischen Diagnostik wurde auch der arterielle Blutdruck gemessen.

2.3.7 Echokardiographie

Auf die Grundlagen, Anwendung und Durchführung der Echokardiographie wird im Folgenden, aufgrund der zentralen Bedeutung dieses Verfahrens für die Studie, detaillierter eingegangen.

2.3.7.1 Physikalische Grundlagen der Echokardiographie

Zur Untersuchung innerer Organe mittels Ultraschalldiagnostik werden Schallwellen oberhalb von 200000 Hertz (meist 3-10 Megahertz) genutzt. Das Prinzip der Sonographie beruht auf der Streuung, Reflexion und Absorption der auftreffenden Schallwellen in Abhängigkeit des Gewebes beziehungsweise der Grenzflächen von Geweben. Dabei detektiert der Ultraschallkopf den reflektierten Anteil der Wellen und analysiert diese bezüglich ihrer Laufzeit (Abstand zum Ultraschallkopf) und Amplitude (Stärke des Signals, Helligkeit der Bildpunkte). Zur Untersuchung tiefer liegender Organe werden niederfrequente Schallköpfe mit hoher Eindringtiefe (z.B. 3,5 MHz) aber niedriger Auflösung benutzt, für oberflächlichere Organe werden hochfrequente, hochauflösende Schallköpfe (7,5 Megahertz) mit nur niedriger Eindringtiefe angewandt [13].

Grundlagen und Anwendungsbereiche der unterschiedlichen Ultraschallmethoden

B-Mode: Brightness-mode

Je nach Anteil der reflektierten Schallwellen werden diese als Helligkeitspunkte unterschiedlicher Intensität wiedergegeben.

M-Mode: motion mode

Dies beschreibt eine eindimensionale Messung in Abhängigkeit von der Zeit. Bei der Untersuchung des Myokards bietet diese Bildgebung die Möglichkeit, Bewegungsabläufe einzelner Strukturen im Zeitverlauf darzustellen (z.B. Klappenbewegungen).

Doppler-Methode

Hier wird die Änderung der Schallfrequenz bei Bewegung der Schallquelle oder des Reflexionsortes gemessen und dargestellt. Dabei ist die Geschwindigkeit proportional zur Höhe der Frequenzänderung. Bei der konventionellen Doppleruntersuchung werden die Erythrozyten als Referenz gewählt. Es gibt CW-Doppler, bei dem kontinuierlich (Continuous wave) Schallemission und Registrierung durch den Schallkopf gemessen werden, PW-Doppler (pulsed wave), bei dem im Wechsel empfangen und gesendet wird und HPRF-Doppler (High Pulse Repetition Frequency), bei dem die Pulsrepetitionsrate erhöht wird, was das exakte Messen höherer Geschwindigkeiten ermöglicht.

Farb-Doppler-Methode oder farbkodierte Dopplersonographie

Hierbei handelt es sich um eine Kombination aus einer flächenhaften PW-Darstellung und farbiger Kodierung des Doppler-Shifts. Ein Fluss auf den Schallkopf zu wird hierbei vereinbarungsgemäß rot kodiert, der Fluss vom Schallkopf weg blau. Ist der Fluss zu schnell bzw. verwirbelt, wird dieser grün oder weiß abgebildet (Aliasing-Effekt). Diese Untersuchungsmethode eignet sich besonders zur Darstellung eventueller Vitien der Herzklappen.

Myokard-, Gewebe-, Tissuedoppler

Diese Methode analysiert die niederfrequenten Bewegungen des linken Ventrikels hinsichtlich ihres Dopplershifts. Anders als bei der normalen Doppleruntersuchung dient hier der Herzmuskel selber und nicht die Erythrozyten als Referenz der Berechnungen. Gemessen werden die Geschwindigkeiten, mit der sich der Herzmuskel verkürzt und entspannt. Eingesetzt wird die Untersuchungsmethode zur direkten Beurteilung des Ab-

laufes von systolischer Kontraktion sowie der diastolischen Relaxation. Außerdem lassen sich die frühdiastolische Füllung und die Vorhofkontraktion gut darstellen. Das TDI-Verfahren als zentrale Untersuchungsmethode wurde im Kapitel 1 „Einleitung“ genauer beschrieben [13, 33].

Um vergleichbare Ergebnisse bei wiederholten, eventuell durch verschiedene Untersuchern durchgeführte Untersuchungen zu erhalten und um die Parameter mit Standardnormalwerten vergleichen zu können, wurden Standardeinstellungen vereinbart.

Echokardiographische Standardeinstellungen

Parasternale lange Achse

Aufgesetzt wird der Schallkopf im 3. Interkostalraum links parasternal. Dabei sollte das Septum waagrecht zur Darstellung kommen.

B-Mode in Aortenklappenhöhe

- Beurteilung von Klappenveränderungen, intrakavitären Raumforderungen, ev. Hypertrophien des linken Ventrikels, Veränderungen der Aorta ascendens

M-Mode in Aortenklappenhöhe

- Messung des Aortenklappendurchmessers (Normwert > 20/38 mm) und des rechten Vorhofes (20/40 mm)

M-Mode in Mitralklappenhöhe

- Messung der Umkehrpunkte des anterioren Mitralsegels zur Beurteilung der diastolischen Füllung
- E-Punkt: Maximum der frühdiastolischen Öffnungsbewegung (e wie early)
- A-Punkt: spätdiastolische Öffnung aufgrund der Vorhofkontraktion (a wie atrial)
- CD-Strecke: geschlossene Mitralklappe in der Systole
- Messung des rechten Ventrikels in leichter Linksseitenlage, Normwert 20-30mm

Parasternale kurze Achse

Der Schallkopf wird aus der Einstellung der langen Achse um 90 Grad im Uhrzeigersinn gedreht.

B-mode

- Beurteilung der Aortenklappe
- Beurteilung der Mitralklappe ("Fischmaul-Aspekt")

Beurteilung der Papillarmuskelkontraktion

- M-Mode
- Messung der systolischen (IVSS-interventrikuläres Septum systolisch) und diastolischen (IVSD-interventrikuläres Septum diastolisch) Septumdicke.
- Messung der linksventrikulären Hinterwand systolisch (LVPWS) und diastolisch (LVPWD)

Farbdoppler

- Darstellung eventueller Vitien, vor allem Insuffizienzen durch den Regurgitationsjet.

Apikaler Vierkammerblick

Aufsetzen des Schallkopfes tangential im Bereich des Herzspitzenstoßes, also ungefähr im 5. Interkostalraum links in der Medioklavikular- bis zur vorderen Axillarlinie.

B-Mode

- Darstellung der beiden Vorhöfe und sowie beider Ventrikel. Beurteilung der Kontraktion der einzelnen Strukturen, der Klappen, eventueller Raumforderungen, Aneurysmen.

PW-Doppler

- Erfassen des transmitralen Einstroms im 2- Kammerblick
- E-Welle: frühdiastolischer (e wie early) Einstrom aufgrund der linksventrikulären Relaxation
- A-Welle: spätdiastolischer Einstrom aufgrund der Vorhofkontraktion (a wie atrial)

Farbdoppler

- Beurteilung von Klappenvitien [13]

2.3.7.2 Durchführung der echokardiographischen Untersuchung

Geräte

Die echokardiographische Untersuchung wurde mit dem EUB 8500 der Firma Hitachi durchgeführt. Hierbei handelt es sich um ein modernes sog. „high end“ Sonographiegerät, das zusätzlich zum B-(brightness) und M-(measure) Modus noch die Möglichkeit bietet, mittels einer Tissue-Dopplerfunktion (TDI) die Bewegungen des Myokards darzustellen. Die echokardiographische Untersuchung fand in Linksseitenlage bei normaler Atmung statt, es wurden die Standardschnitte und -techniken angewandt.

Durchführung der Untersuchung

Nach der Einstellung der langen und kurzen Achse von parasternal im B-Mode, bei der sich der Untersucher einen ersten Überblick über die Pumpfunktion, die Lage, Größe und allgemeine Morphologie der Herzens verschaffen konnte, wurden im M-Mode die üblichen Messungen wie Wanddickenmessung, Bestimmung systolischer und diastolischer Volumina sowie der Auswurfleistung des Herzens durchgeführt. Die diastolische Funktion des Herzens wurde mittels E/A-Quotient, IVRT und DT ermittelt. Im apikalen Schnitt wurden im Vierkammerblick unter zu Hilfenahme eines Farbdopplers Vitien ausgeschlossen. Abschließend wurde im TDI-Modus die Pumpfunktion und Kontraktilität des Myokards gemessen. Die Durchführung der echokardiographischen Untersuchung erfolgte mit Ausnahme von zwei Voruntersuchungen immer durch denselben Untersucher.

Nachfolgende Tabelle 2.1 gibt einen Überblick über die innerhalb der Studie gemessenen bzw. beurteilten echokardiographischen Parameter. Sie entspricht sowohl im Aufbau als auch im Umfang den durchgeführten Untersuchungen.

Tabelle 2.1: Erläuterung zu den einzelnen gemessenen Parametern

<u>Linker Ventrikel</u>		<u>Normwerte</u>
LVEDD	linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser	23-40 mm
LVESD	linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser	36-56 mm
IVSD	Interventrikuläres Septum diastolisch	6-12mm
IVSS	Interventrikuläres Septum systolisch	
LVEDV	linksventrikuläres enddiastolisches Volumen	100 ml
LVESV	linksventrikuläres endsystolisches Volumen	<40 ml
<u>Errechnete Werte</u>		
LVEF	linksventrikuläre Auswurfraction	>55%VF
VF	Verkürzungsfraction	>25%
LVMI	linksventrikulärer Massenindex	95g/m ² /115g/m ²
SV	Schlagvolumen	60 ml
HZV	Herzzeitvolumen Schlagvolumen x Herzfrequenz	
LA	linker Vorhofsdurchmesser	<40 mm
Ao asc	Durchmesser Aorta ascendens	<40mm
Perikard (morphologisch)		
<u>Rechter Ventrikel</u>		
RVEDD	rechtsventrikuläres enddiastolisches Volumen	<20mm
Globales Kontraktionsverhalten		0-5
Wanddicke freie Wand		
Zusatzstrukturen		
<u>Klappen</u>		
Aorten-, Mitral-, Trikuspidal- und Pulmonalklappe morphologisch und funktionell		
<u>Doppleruntersuchung</u>		
E	frühe (early) Vorhoffüllung	ca. 100m/s
A	atriale Vorhoffüllung	<100m/s
E/A		>1
DT	Dezelerationszeit	<150ms
IVRT	isovolumetrische Relaxationszeit	60-80 ms
<u>Gewebedoppler</u>		
Sm- Systolische Verkürzungsgeschwindigkeit mitral, mital-septal, septal, trikuspidal		(vergleiche Tabelle 1.1)
Em- Frühe diastolische Elongationsgeschwindigkeit mitral, mital-septal, septal, trikuspidal		(vergleiche Tabelle 1.1)
Am- Späte diastolische Elongationsgeschwindigkeit mitral, mital-septal, septal, trikuspidal		(vergleiche Tabelle 1.1)

2.3.8 Fragebogen

Bei dem Fragebogen, der zur Beurteilung der subjektiven klinischen Symptome benutzt wurde, handelte es sich um die deutsche Version des Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHF-Q), der standardmäßig zur Evaluation der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patienten mit Herzinsuffizienz eingesetzt wird [88].

Der Fragebogen, den die Patienten idealerweise entweder am Untersuchungstag selber oder zeitnah zu diesem ausfüllten, umfasst 21 Fragen zur Lebensqualität unter Interferontherapie. Abgefragt werden hier zum Einen klinische Symptome, die kardiale und kreislaufassoziierte Einschränkungen aufdecken sollen, wie zum Beispiel die Frage nach Knöchelödemen, Kurzatmigkeit, Schwierigkeiten beim Treppensteigen, bei der Ausübung von Haus- und Gartenarbeit oder bei Freizeitaktivitäten. Zum anderen werden psychische (Depressionen, Schlafstörungen, Angstgefühle u.a.) und soziale Belastungen (Unternehmungen mit Freunden und Familie, Gefühl, der Familie eine Last zu sein u.a.) erfragt. Bei einem Teil der Fragen gibt es auch Überschneidungen zwischen diesen Kategorien, wie zum Beispiel bei der Frage nach beruflichen Einschränkungen, nach Müdigkeit, Kraftlosigkeit oder nach Appetitlosigkeit- Symptome, die sich weder eindeutig der physischen, noch der psycho-sozialen Ebene zuordnen lassen. Außerdem enthält der Fragebogen auch 3 Fragen, die die therapieinduzierten Nebenwirkungen und deren Folgen (Geldausgaben für medizinische Behandlungen, Krankenhausaufenthalte) betreffen. Als Antwortmöglichkeiten auf die 21 Fragen stehen auf einer sechsstufigen Likertskala die Werte 0-5 zur Auswahl, wobei 0 bedeutete, dass die beschriebenen Beschwerden „nicht“ auftraten, 1 stand für „sehr wenig“ und 5 für „sehr stark“. Alle Fragen haben die gleiche Fragerichtung, es gibt keine Negativaussagen. In Studien, die sich mit der Sensitivität und der Validität des MLHF-Q beschäftigten, konnte gezeigt werden, dass der Fragebogen ein effizientes und effektives Instrument in der Einschätzung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patienten mit Herzinsuffizienz darstellt. So konnte signifikant zwischen Patienten mit NYHA- Stadium I und solchen mit NYHA- Stadium II und III unterschieden werden ($p < 0,001$) [88,73]. Auch erwies sich der Fragebogen als valider Indikator für den therapeutischen Nutzen medikamentöser Behandlungen. In einer klinischen Studie zeigte sich bei den herzinsuffizienten Patienten, die mit ACE-Inhibitoren therapiert wurden, eine signifikant höhere Änderung der Antwortscores als bei solchen, die ein Placebo erhielten. Bei nachgewiesener Wirksamkeit der medikamentösen Therapie beweist das die Sensitivität des Fragebogens [87].

Einschränkend muss bemerkt werden, dass sich der Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire nur bei ausgeprägten Veränderungen der Herzfunktion als sensitiv erwiesen hat, subtile, leichte Differenzen konnten nicht aufgedeckt werden [88].

Im Folgenden ist der Originalfragebogen abgedruckt.

Fragebogen zur Lebensqualität unter Interferontherapie

Die folgenden Fragen betreffen die Beeinträchtigungen des täglichen Lebens durch Ihre Therapie mit Interferon in den letzten Monaten.

Falls eine der Beschwerden bei Ihnen nicht aufgetreten ist oder Sie glauben, dass sie nicht mit Ihrer Interferontherapie in Zusammenhang steht, kreuzen Sie bitte die null (Nein) an und gehen Sie zur nächsten Frage. Trifft eine Beschwerde auf Sie zu, dann kreuzen Sie bitte an wie stark Sie hierdurch im täglichen Leben beeinträchtigt werden.

Bitte tragen Sie hier Ihren Namen, Vornamen, Ihr Geburtsdatum sowie das heutige Datum ein

Name _____ Vorname _____ Geb.-. _____

Heutiges Datum: _____

Bestanden bei Ihnen in den letzten Monaten Beschwerden durch die Interferontherapie, die Sie im täglichen Leben beeinträchtigt haben, wie z.B.

	Nein	Sehr wenig				Sehr stark
1. Schwellung der Knöchel, Beine, etc.	0	1	2	3	4	5
2. Notwendigkeit, sich tagsüber hinzusetzen / hinzulegen, um sich auszuruhen	0	1	2	3	4	5
3. Schwierigkeiten beim Gehen oder Treppensteigen	0	1	2	3	4	5
4. Schwierigkeiten bei der Haus-/Gartenarbeit	0	1	2	3	4	5
5. Schwierigkeiten, das Haus zu verlassen	0	1	2	3	4	5
6. Schlafstörungen	0	1	2	3	4	5
7. Schwierigkeiten bei gemeinsamen Aktivitäten mit Familie oder Freunden	0	1	2	3	4	5
8. berufliche Einschränkungen	0	1	2	3	4	5

9. Schwierigkeiten bei Ausübung von Hobbies, Sport und Freizeitbeschäftigungen	0	1	2	3	4	5
10. Einschränkungen der sexuellen Aktivität	0	1	2	3	4	5
11. Appetitlosigkeit	0	1	2	3	4	5
12. Kurzatmigkeit	0	1	2	3	4	5
13. Müdigkeit, Kraftlosigkeit	0	1	2	3	4	5
14. Notwendigkeit eines Krankenhausaufenthaltes	0	1	2	3	4	5
15. Geldausgaben für medizinische Behandlungen	0	1	2	3	4	5
16. Nebenwirkungen von Medikamenten	0	1	2	3	4	5
17. das Gefühl, eine Last für Familie und Freunde zu sein	0	1	2	3	4	5
18. das Gefühl, die Kontrolle über das eigene Leben zu verlieren	0	1	2	3	4	5
19. Angstgefühle	0	1	2	3	4	5
20. Störungen der Konzentrations- und Merkfähigkeit	0	1	2	3	4	5
21. Depressionen	0	1	2	3	4	5

2.3.9 Statistische Auswertung und graphische Darstellung

Die deskriptive statistische Auswertung erfolgte mit dem Statistikprogramm SPSS in der Version 11,0. Die Daten wurden als Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben. Um die Übersichtlichkeit zu erhöhen, wurden die Werte in den Tabellen und im Text auf maximal eine Nachkommastelle gerundet. Ab einer Ziffer von „5“ aufwärts wurde aufgerundet, Ziffern kleiner „5“ wurden abgerundet. Die statistischen Berechnungen erfolgten auf Grundlage der Originaldaten. Die Veränderung der Mittelwerte der untersuchten Variablen im Zeitverlauf wurde auf statistische Signifikanz getestet. Dazu wurden für die Variablen jeweils separate einfaktorielle Varianzanalysen (One Way Repeated Measures Analysis of Variance ANOVA) mit Messwiederholung durchgeführt. Um zu überprüfen, welche der Mittelwerte sich statistisch signifikant unterscheiden, wurden Post-Hoc Tests (Duncan-Methode) angewandt. Das statistische Signifikanzniveau wurde mit $p < 0,05$ festgelegt. Korrelationsanalysen wurden mit der Pearsons Product Moment Correlation berechnet. Sowohl für die Varianz- als auch für die Korrelationsanalyse kam das Statistikprogramm Sigmastat in der Version 3.5 zur Anwendung.

Die graphische Darstellung erfolgte unter Verwendung des Programms SigmaStat in der Version 3.5 und Microsoft Office PowerPoint 2003.

3 Ergebnisse

3.1 NT-proBNP-Kinetik und Interferontherapie

Im Rahmen einer Studie an der Universitätsklinik des Saarlandes [14] in Homburg/Saar, wurden bei 48 Patienten (15 weiblich, 33 männlich, Durchschnittsalter 51 Jahre (31-76 Jahre)), die eine Interferon/Ribavirin-Therapie bei chronischer Hepatitis C erhielten, vor Therapiebeginn (Baseline), zu den Therapiewochen 24, 48 (Therapieende) und 72 (6 Monate nach Therapieende) die jeweiligen NT-proBNP-Werte bestimmt. Alle untersuchten Patienten waren herzgesund und litten auch sonst an keiner schwerwiegenden Erkrankung. Keiner der Studienteilnehmer zeigte Zeichen einer Beeinträchtigung durch kardiale, renale oder maligne Erkrankungen. Diabetes mellitus und Schilddrüsenerkrankungen konnten ausgeschlossen werden. Die Probanden erhielten eine 48-wöchige antivirale Therapie mit Interferon-alpha und Ribavirin, wobei sie an unterschiedlichen Therapieprotokollen teilnahmen, die sich bezüglich der Dosierung und Applikationsintervalle der Medikamente unterschieden. Sechzehn Patienten bekamen 3 Millionen IU Interferon 2b 3 mal wöchentlich plus 1000/1200 mg Ribavirin pro Tag; 14 Patienten erhielten 9 Millionen IU Interferon2a pro Tag für zwei Wochen, 6 Millionen IU pro Woche für 4 Wochen, 3 Millionen IU pro Tag für 3 Wochen und 3x3 Millionen IU wöchentlich plus 1000/1200 mg Ribavirin pro Tag; 11 Patienten bekamen 10 Millionen Interferon 2b für 2 Wochen, 5 Millionen IU für 6 Wochen, 3 Millionen wöchentlich für die Dauer von 16 Wochen und abschließend 3x3 Millionen IU Interferon 2b für eine Woche plus 1000/1200 mg Ribavirin pro Tag; 3 Patienten erhielten 1,5µg/kg Körpergewicht PEG-Interferon-2b für 4 Wochen, dann 0,5µg/kg Körpergewicht plus 1000/1200 mg Ribavirin pro Tag; 2 Patienten erhielten PEG2a 180 µg/kg Körpergewicht plus 1000/1200 mg Ribavirin pro Tag und 2 Patienten bekamen PEG 2b 1,5µg/kg Körpergewicht plus 800 mg Ribavirin täglich. Die Serumproben, die vor Therapiebeginn, zu Therapiewoche 24 und 48 sowie 24 Wochen nach Ende der antiviralen Therapie gewonnen wurden, wurden von der Firma Roche in einem Immunassay mit dem Elecsys 2010 (Roche Diagnostics Mannheim, Deutschland) analysiert. Die Blutentnahme erfolgte beim nüchternen Patienten, die Seren wurden bis zur Analyse bei -80 °C aufbewahrt.

3.2 NT-proBNP

Anhand der Daten der unter 3.1 beschriebenen, retrospektiven Studie [14], die zunächst im Vorfeld der vorliegenden Untersuchung durchgeführt wurde, zeigte sich, dass die NT-proBNP-Konzentrationen während der antiviralen Therapie (Therapiewoche 24) sowie an deren Ende (Woche 48) im Vergleich zum Baselinewert signifikant anstiegen (Baseline $59 \pm 9,4$ pg/ml vs. $102 \pm 18,4$ pg/ml Therapiewoche 24; $p < 0,05$; vs. $89 \pm 12,4$ pg/ml Woche 48, $p < 0,05$) und auch nach Beendigung der Therapie weiterhin erhöht blieben (Follow-up: $83 \pm 14,1$ pg/ml; $p < 0,05$) (siehe Tabelle 3.2.1, Abbildung 3.2.1 a). NT-proBNP-Werte vor Therapiebeginn korrelierten zudem positiv mit den Werten zu Woche 24 ($r = 0,8$; $p < 0,001$) (siehe Abbildung 3.2.1 b). Sieben der 48 Probanden hatten nach 24-wöchiger Interferontherapie NT-proBNP-Konzentrationen über 200 pg/ml, während vor Therapie nur ein Patient einen so hohen Wert aufwies. Sechs dieser 7 Patienten hatten eine Hochdosis-Interferontherapie zu Beginn der Behandlung erhalten, ein Proband war nach dem Standardtherapieregimen behandelt worden. In multiplen Regressionsanalysen zeigte sich, dass die BNP-Werte vor der Therapie weder mit klinischen Parametern noch mit biochemischen Laborwerten, die als Zeichen der Leberschädigung gelten (GOT, GPT, gGT), noch mit der Viruslast oder dem Therapieansprechen korrelierten (siehe Tabelle 3.2.2). Jedoch erwies sich in einer multiplen Regressionsanalyse die Baseline-NT-proBNP-Konzentration als hoch signifikanter Prädiktor für erhöhte NT-proBNP-Werte zur Therapiewoche 24 (siehe Abbildung 3.2.1 b) [14].

Tabelle 3.2.1

NT-proBNP (ng/l)	Baseline	Woche 24	Woche 48	Follow-up
Mittelwerte	$59,5 \pm 65,2$	$102,6 \pm 127,6$	$89,12 \pm 85,1$	$83,2 \pm 97,9$
Median	37,1	44,3	52,4	49
Maximum	367,6	696,4	376,5	433,3
Minimum	5	9,3	5	5

Tabelle 3.2.1 zeigt die Mittelwerte mit Standardabweichung, den Median sowie die Minimal- und Maximalwerte der NT-proBNP-Konzentrationen (ng/l) zu den Untersuchungszeitpunkten Baseline (vor Beginn der Interferontherapie), zu Therapiewoche 12,24,48 sowie 6 Monate nach beendeter Therapie zum Follow-up-Termin.

Abbildung 3.2.1

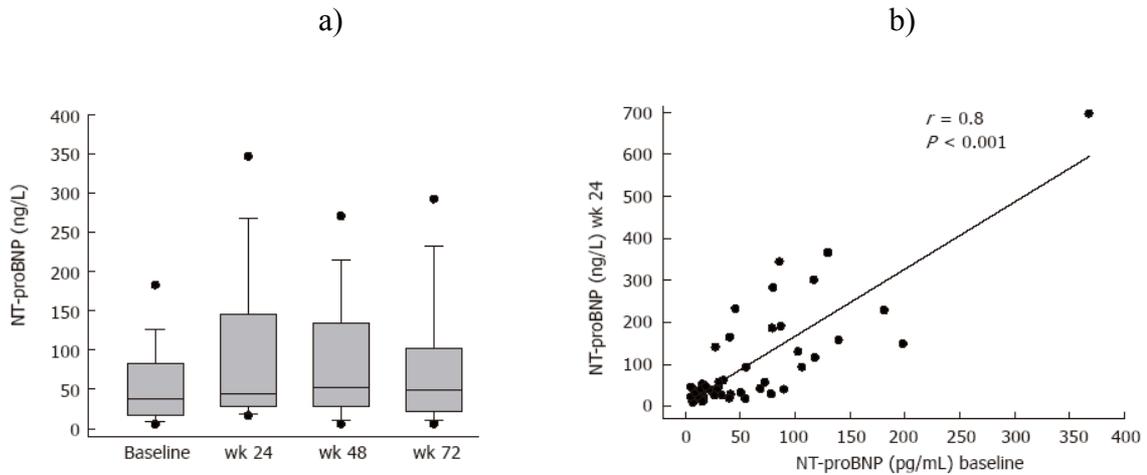


Abbildung 3.2.1 a) zeigt die Plasma NT- proBNP-Konzentrationen vor Therapiebeginn, zu Therapiewoche 24 ,48 und zum Follow-up-Termin zu Woche 72 (Median mit 5. und 95. Perzentile, Mittelwert als gestrichelte Linie, Friedman Repeated measures ANOVA, Student-Newman-Keuls method).

Abbildung 3.2.1 b) zeigt die Korrelation zwischen Plasma NT-proBNP-Konzentrationen vor Therapiebeginn und nach 24-wöchiger Therapie mit Interferon und Ribavirin (Spearman Rank Order Test) [14].

Tabelle 3.2.2

Variable	Mittelwert ± SD	Regressionskoeffizient	Standardfehler	p
Alter(Jahre)	51 ± 1,6	-0,03	0,8	0,96
Körpergewicht(kg)	76,5 ± 1,9	0,2	0,7	0,76
ALT(U/l)	59 ± 5,9	0,3	0,34	0,35
AST(U/l)	31 ± 2,9	-0,3	0,84	0,67
gGT(U/l)	41 ± 6,1	-0,01	0,2	0,95
Bilirubin(mg/dl)	0,7 ± 0,04	77	105,7	0,47
g-Globuline(mg/dl)	1,5 ± 0,07	2,4	17,7	0,89
Prothrombinzeit(%)	95 ± 1,5	0,7	1	0,51
Albumin(g/l)	4,8 ± 0,04	-9,1	33,2	0,78
Cholinesterase(kU/l)	6,1 ± 0,23	-1,4	6,1	0,81
Baseline HCV RNA (IU/ml)	4705302 ± 984817	0,02x10-5	0,2x19-5	0,31
log(HCV RNA)baseline Wo12	2,7 ± 0,12	-5,9	16	0,71

Tabelle 3.2.2 zeigt klinische, biochemische und virologische Parameter am Baseline-termin und ihre Relation zur Baseline-NT-proBNP-Konzentration in einer multiplen Regressionsanalyse (Mittelwert ± Standardabweichung) [14].

3.3 Laborwerte

Bezüglich der Laborparameter zeigten sich über den Beobachtungszeitraum hinweg einige Veränderungen, die statistische Signifikanz erreichten (Vergleiche Tabelle 3.3.3).

Hämoglobinkonzentration

Der Hämoglobinwert (Hb) fiel mit Beginn der Therapie von durchschnittlich 15,1 g/dl (± 1 g/dl) vor Therapiebeginn auf 12,5 g/dl ($\pm 0,8$ g/dl) zur Therapiewoche 12 ab ($p < 0,05$). Auch zu den Untersuchungsterminen nach 24 (12,3 g/dl $\pm 1,5$ g/dl) und 48 Wochen (12,7 g/dl $\pm 1,5$ g/dl) sank der Hämoglobinwert im Vergleich mit dem Baselinewert statistisch signifikant ab ($p < 0,05$) (siehe Abbildung 3.3.1). Alle während der Therapie gemessenen Hämoglobinwerte (zu Woche 12 (12,5 g/dl $\pm 0,8$ g/dl), 24 (12,3 g/dl $\pm 1,5$ g/dl) und 48 (12,7 g/dl $\pm 1,5$ g/dl)) waren gegenüber dem Hämoglobinwert beim Follow-up-Termin signifikant reduziert ($p < 0,05$).

Abbildung 3.3.1

Mittelwerte Hämoglobin (g/dl)

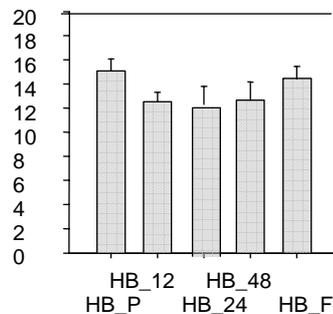


Abbildung 3.3.1 zeigt die Mittelwerte mit Standardabweichung der Hämoglobinkonzentration (g/dl) zu den Beobachtungszeitpunkten Pretreat, Therapiewoche 12, 24, 48 sowie zum Follow-up-Termin.

Transaminasen GPT und GOT

Weiterhin signifikant unterschiedliche Werte zeigten sich im Therapieverlauf für die Transaminasen GPT und GOT.

Die GPT, die vor Behandlungsbeginn durchschnittlich $121,8 \text{ U/l} \pm 114 \text{ U/l}$ betrug, fiel im Verlauf der Therapie kontinuierlich über $50,3 \text{ U/l} \pm 38,7 \text{ U/l}$ zur Woche 12, auf $45,7 \text{ U/l} \pm 34,8 \text{ U/l}$ zur Woche 24 weiter auf $30 \text{ U/l} \pm 19,5 \text{ U/l}$ zur Woche 48 und $73,1 \text{ U/l} \pm 125 \text{ U/l}$ bei der Nachkontrolle 6 Monate nach Therapieende ab (siehe Tabelle 3.3.1; Abbildung 3.3.2). Der Abfall des Leberfunktionsparameters vom Pretreattermin nach Woche 12 ($p < 0,05$), Woche 24 ($p < 0,05$), Woche 48 ($p < 0,05$) war jeweils signifikant. Der über den gesamten Beobachtungszeitraum zu verzeichnende Rückgang des GPT-Mittelwertes von $121,77 \text{ U/l} \pm 114,05 \text{ U/l}$ zum Baselinetermin auf durchschnittlich $73,11 \text{ U/l} \pm 124,93 \text{ U/l}$ beim Follow-up erreichte ebenfalls das statistische Signifikanzniveau ($p < 0,05$). Den Normbereich, der für die GPT zwischen 10-35 U/l liegt, erreichte die untersuchte Patientengruppe im Durchschnitt nur am Ende der Therapie (Woche 48).

Die GOT fiel von durchschnittlich $66,4 \text{ U/l} \pm 44,4 \text{ U/l}$ vor Beginn der Therapie auf $35,4 \text{ U/l} \pm 15,4 \text{ U/l}$ zum Therapieende nach 48 Wochen ab, erreichte dort den Normalbereich (10-35 U/l). Dieser Abfall war statistisch signifikant ($p < 0,05$). Auch der Rückgang von $66,4 \text{ U/l} \pm 44,4 \text{ U/l}$ vor Therapiebeginn auf $42,6 \text{ U/l} \pm 38,1 \text{ U/l}$ zum Nachsorgetermin war statistisch signifikant ($p < 0,05$) (vergleiche Tabelle 3.3.2; Abbildung 3.3.4).

Bezüglich des Wiederanstieges, der bei der Nachsorgeuntersuchung sowohl für GOT als auch für GPT zu verzeichnen war, muss darauf hingewiesen werden, dass bei diesem Termin nur 9 der insgesamt 17 Patienten untersucht werden konnten. Ferner deutet die, gegenüber den GOT-Werten während der Therapie, stark erhöhte Varianz der GOT-Konzentration beim Follow-up-Termin darauf hin, dass die Daten nicht normal verteilt waren. Deshalb wurden hier zusätzlich die Medianwerte ermittelt. Betrachtet man nun den Verlauf der Mediane über die Studie hinweg, so erkennt man auch beim Follow-up-Termin einen weiteren Abfall der Parameter (Vergleiche Abbildungen 3.3.3/ 3.3.5; Tabellen 3.3.1/ 3.3.2).

Tabelle 3.3.1

	Pretreat	Th-Woche 12	Th-Woche 24	Th-Woche 48	follow-up
GPT (10-35)(U/l)	Medianwert				
	69	40	35	23	22
	25% Perzentile				
	52,5	23,25	22,5	17	16
	75% Perzentile				
	155	55,75	54,5	45,75	53,75

Tabelle 3.3.1 zeigt die Medianwerte mit 25 und 75% Perzentile des Parameters GPT (U/l) zu den 5 verschiedenen Untersuchungszeitpunkten.

Tabelle 3.3.2

	Pretreat	Th-Woche 12	Th-Woche 24	Th-Woche 48	follow-up
GOT (10-35)(U/l)	Medianwert				
	48	35	35,5	30	26
	25% Perzentile				
	34	29,75	28	25,25	21,25
	75% Perzentile				
	82,5	55,25	40	46	44,25

Tabelle 3.3.2 zeigt die Medianwerte mit 25 und 75%-Perzentile des Parameters GPT (U/l) zu den 5 verschiedenen Untersuchungszeitpunkten.

Abbildung 3.3.2

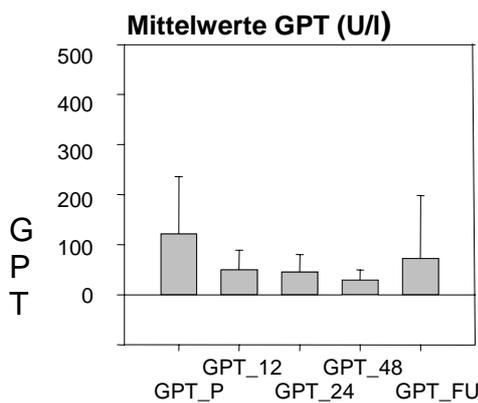
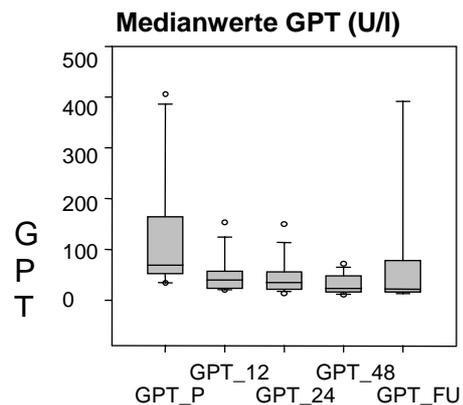


Abbildung 3.3.3



Abbildungen 3.3.2 und 3.3.3 zeigen die Mittelwerte mit Standardabweichung bzw. Mediane mit 25 und 75 % Perzentile des Parameters GPT (U/l) zu den Messzeitpunkten Pretreat, Therapiewoche 12,24,48 und zum Follow-up-Termin.

Abbildung 3.3.4

Mittelwerte GOT

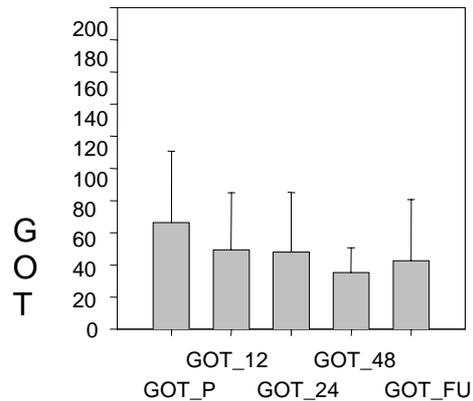
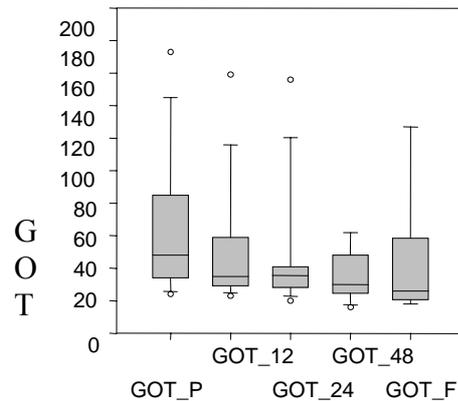


Abbildung 3.3.5

Medianwerte GOT



Abbildungen 3.3.4 und 3.3.5 zeigen die Mittelwerte mit Standardabweichung bzw. Mediane mit 25 und 75 % Perzentile des Parameters GOT (U/l) zu den Messzeitpunkten Pretreat, Therapiewoche 12,24,48 und zum Follow-up-Termin.

Quick

Ein weiterer Parameter, der die Leberfunktion widerspiegelt, unterlag signifikanten Veränderungen. Der Quickwert, auch TPZ (Thromboplastinzeit) genannt, ein Parameter für die Syntheseleistung der Leber, stieg von einem Mittelwert von durchschnittlich $95\% \pm 10\%$ beim Baselinetermin auf durchschnittlich $99\% \pm 4\%$ zur Therapiewoche 24 ($p < 0,05$) bzw. $99\% \pm 3\%$ ($p < 0,05$) zur Therapiewoche 48. Während des gesamten Beobachtungszeitraums lag der Quickwert im Normalbereich zwischen 70-130% (siehe Abbildung 3.3.6).

Abbildung 3.3.6

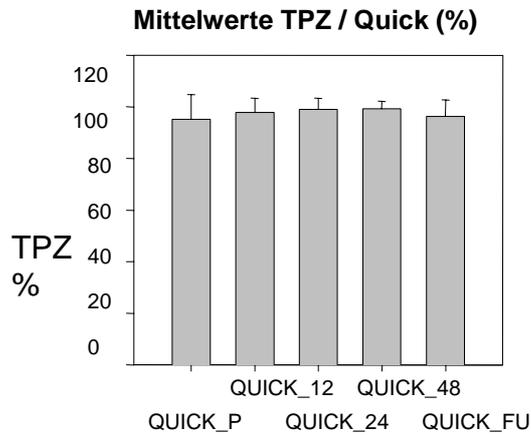


Abbildung 3.3.6 zeigt die Mittelwerte mit Standardabweichung des Quickwertes (%) zu den Beobachtungszeitpunkten Pretreat, Therapiewoche 12, 24, 48 sowie zum Follow-up-Termin.

Tabelle 3.3.3

Mittelwerte Laborwerte							
	Pretreat	Woche 12	Woche 24	Woche 48	Follow-up	p	
Hämoglobin (12-16 g/dl)	15±1	12,5±0,8	12,3±1,5	12,6±1,5	14,4±1,0	<0,001*	
GPT/ALT (10-35 U/l)	121,7±114	50,3±38,7	45,7±34,7	30±19,5	73,1±125	0,005*	
GOT/AST (10-35 U/l)	66,4±44,3	49,4±35,7	48±37,1	35,4±15,2	42,6±38,1	0,025*	
GGT (0-39 U/l)	68,5±56,1	62,5±63,5	71,2±94,9	73,7±111,8	57±56	0,386	
Bilirubin (0,1-1,0 g/dl)	0,65±0,3	0,7±0,2	0,62±0,3	0,59±0,3	0,46±0,1	0,171	
TPZ/Quick (70-130 %)	95±10	98±5	99±4	99±3	96±6	0,031*	
Albumin (34-48 g/l)	45,8±3	44,2±4,8	44±4,5	44,5±3,2	47±2,7	0,128	
CHE (5,32-2,92 U/l)	8,8±2,3	8,2±2,7	8,1±2,3	8,1±1,6	8,1±1,3	p>0,05	
AP (35-104 U/l)	74,9±17,3	84,5±14,6	79,8±19	78,3±26,	78,8±16	0,094	

Tabelle 3.3.3 zeigt die jeweiligen Mittelwerte mit Standardabweichung der Laborparameter zu den Zeitpunkten Pretreat, Woche 12, Woche 24, Woche 48 und Follow-up. In Klammern angegeben sind die Normwerte und die jeweilige Maßeinheit. Der p-Wert bezieht sich auf die Ergebnisse der ANOVA.

3.4 Viruslast (HCV-RNA)

Die Viruslast lag vor Beginn der Interferontherapie bei durchschnittlich $2,92 \text{ IU/ml} \pm 2,26 \times 10^6 \text{ IU/ml}$ ($\log 0,257 \text{ IU/ml}$). Nach 12-wöchiger Behandlung mit Interferon und Ribavirin war die Viruslast bei allen Patienten auf 0 abgefallen ($p < 0,05$). Auch zur Therapiewoche 24 waren alle Studienteilnehmer virusfrei, erst zur Woche 48 wurden bei einem Probanden wieder $< 600 \text{ IU/ml}$ ($\log - 3,22 \text{ IU/ml}$) nachgewiesen.

Bei der Nachuntersuchung 24 Wochen nach Ende der antiviralen Therapie lag die durchschnittliche Viruslast bei $1,01 \times 10^6 \text{ IU/ml}$ ($\log 0,467 \pm \log 1,48$). Dabei ist zu beachten, dass zu diesem Messzeitpunkt nur bei 8 der insgesamt 17 Patienten die Viruslast vorlag und zwei hiervon eine sehr hohe Viruslast ($5,4 \times 10^6 \text{ IU/ml}$ und $5,2 \times 10^6 \text{ IU/ml}$) aufwiesen. Bei zwei weiteren Patienten lag die Viruslast bei 0,004 und $0,135 \times 10^6 \text{ IU/ml}$, die restlichen 4 Patienten waren virusfrei (vergleiche Tabelle 3.4. und Abbildung 3.4.2). Zu einem signifikanten Abfall der Viruslast kam es zwischen dem Messzeitpunkt 1 (Baseline) und allen nachfolgenden Untersuchungszeitpunkten im Verlauf der Interferontherapie (Baseline vs Woche12: $p < 0,05$, Baseline vs Woche24: $p < 0,05$, Baseline vs. Woche48: $p < 0,05$). Auch die Differenz zwischen dem Mittelwert der Viruslast vor und nach der antiviralen Therapie der chronischen Hepatitis C war statistisch signifikant ($p < 0,05$) (siehe Tabelle 3.4; Abbildungen 3.4.1/3.4.2).

Tabelle 3.4

Mittelwerte Viruslast					
	Pretreat	Woche 12	Woche 24	Woche 48	Follow-up
Viruslast $\times 10^6 \text{ IU /ml}$	$2,92 \pm 2,26$	0	0	0	$3,22 \pm 8,48$
	n=17	n=15	n=15	n=14	n=8

Tabelle 3.4. zeigt die Mittelwerte mit Standardabweichung der Viruslast (IU/ml) zu den Beobachtungszeitpunkten Pretreat, Therapiewoche 12, 24, 48 sowie zum Follow-up-Termin.

Abbildung 3.4.1

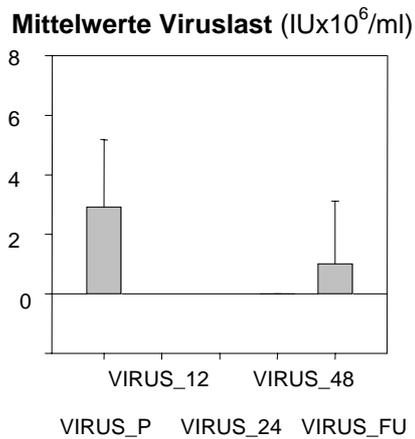


Abbildung 3.4.2:

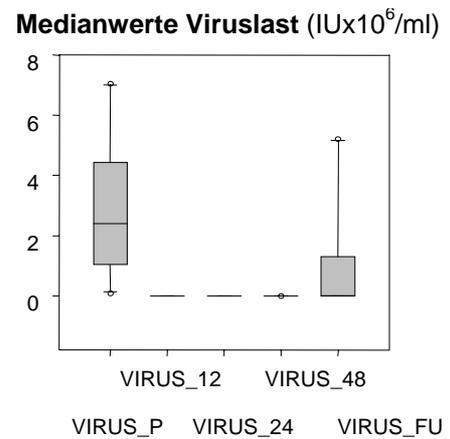


Abbildung 3.4.1 zeigt die Mittelwerte mit Standardabweichung der Viruslast (IU/ml) zu den Beobachtungszeitpunkten Pretreat, Therapiewoche 12, 24, 48 sowie zum Follow-up-Termin.

Abbildung 3.4.2 zeigt den Median, das 1. und 3. Quartil, Minima und Maxima des Parameters Viruslast (IU/ml) zu den Beobachtungszeitpunkten Pretreat, Therapiewoche 12, 24, 48 sowie zum Follow-up-Termin.

3.5 Blutgase

Die im Rahmen der arteriellen Blutgasanalyse gemessenen Werte pH-Wert, Sauerstoffsättigung (SaO_2), O_2 – und CO_2 -Partialdruck (pO_2 , pCO_2) zeigten über den gesamten Messzeitraum keine signifikanten Veränderungen. Sie befanden sich zu jedem Messzeitpunkt bei jedem Patienten innerhalb des physiologischen Normbereichs (siehe Tabelle 3.5).

Tabelle 3.5

Mittelwerte Blutgase						
	Pretreat	Woche 12	Woche 24	Woche 48	Follow-up	p
pH	7,42 ± 0,02	7,41 ± 0,03	7,4 ± 0,02	7,4 ± 0,38	7,4 ± 0,26	0,253
SaO₂ (%)	95,4 ± 2,7	96,5 ± 1,5	96,5 ± 1,3	96,4 ± 1,3	97 ± 0,9	0,091
paO₂ (mmHg)	74,8 ± 9,3	77 ± 14,7	75,5 ± 6,0	73,9 ± 6,3	78,1 ± 5	0,575
paCO₂ (mmHg)	95 ± 18	95,8 ± 18	91,6 ± 22	97,8 ± 20,5	97,7 ± 20	0,246

Tabelle 3.5 zeigt die Mittelwerte mit Standardabweichung der bei der Blutgasanalyse ermittelten Parameter pH, $\text{SaO}_2(\%)$, $\text{paO}_2(\text{mmHg})$, $\text{pCO}_2(\text{mmHg})$ zu den Beobachtungszeitpunkten Pretreat, Therapiewoche 12, 24, 48 sowie zum Follow-up-Termin. Die p-Werte beziehen sich auf die Ergebnisse nach ANOVA.

3.6 Lungenfunktionsprüfung

Bei der Lungenfunktionsprüfung zeigten sich im beobachteten Zeitraum keine statistisch signifikante Abweichungen. Die FEV1 (forcierte Einsekundenkapazität) und die Vitalkapazität (VK) blieben unverändert normwertig.

Tabelle 3.6

Lungenfunktion						
	Pretreat	Woche12	Woche24	Woche48	Follow-up	p
Vitalkapazität (l)	3,9 ± 1,2	3,8 ± 1,4	3,9 ± 1,3	3,6 ± 1,3	3,8±1,2	0,973
FEV1 (l)	3,3 ± 1,2	3,2 ± 1,3	2,9 ± 1,2	3,3 ± 1	3,1±1,1	0,962

Tabelle 3.6 zeigt die Mittelwerte mit Standardabweichung der bei der Lungenfunktionsprüfung ermittelten Parameter Vk (l) und FEV1(l) zu den Beobachtungszeitpunkten Pretreat, Therapiewoche 12, 24, 48 sowie zum Follow-up-Termin.

3.7 EKG

Die elektrokardiographischen Parameter waren über den gesamten Beobachtungszeitraum weitgehend stabil. Signifikante Veränderungen zeigten sich bei der EKG-Ableitung nur bei dem Parameter Herzfrequenz (ANOVA: $p < 0,001$). Als statistisch signifikant voneinander verschieden erwiesen sich die Mittelwerte vor Therapiebeginn ($63/\text{min} \pm 12/\text{min}$) und Woche 12 ($72/\text{min} \pm 10/\text{min}$, $p < 0,05$). Ferner unterschieden sich die Werte vor Therapiebeginn signifikant von denen nach 24- und 48-wöchiger Behandlung mit Interferon/ Ribavirin (Woche 24: $73/\text{min} \pm 10/\text{min}$, $p < 0,05$; Woche 48: $74/\text{min} \pm 10/\text{min}$). Die Herzfrequenz beim Follow-up-Termin, bei dem die Patienten 6 Monate nach beendeter Therapie untersucht wurden, war im Durchschnitt signifikant niedriger als bei den Untersuchungen zu Woche 12, 24 und 48 (Pretreat: $63/\text{min} \pm 12/\text{min}$ vs Woche 12 $72/\text{min} \pm 12/\text{min}$, $p < 0,05$; Woche 24 $73/\text{min} \pm 10/\text{min}$; $p < 0,05$; Woche 48 $74/\text{min} \pm 10/\text{min}$, $p < 0,05$). Kein statistisch signifikanter Unterschied bestand beim Mittelwert der Herzfrequenz vor Therapiebeginn und nach Therapieende ($63/\text{min} \pm 12/\text{min}$ vs. $64/\text{min} \pm 3/\text{min}$) (Vergleiche Tabelle 3.7.1). Insgesamt fällt auf, dass die Herzfrequenz vor und nach Therapie bei durchschnittlich ungefähr 63 Schlägen/min lag, während der Therapie aber bei einem Mittelwert von 73 Schlägen/Minute. Alle Mittelwerte lagen aber, trotz ihrer Variabilität, immer im physiologischen Bereich. Es traten durchschnittlich weder bradykarde noch tachykarde Frequenzen auf. Zu den einzelnen Beobachtungszeitpunkten schwankten die Herzfrequenzen zwischen einem Maximum von 100/min und einem Minimum von 45 Schlägen/min (Vergleiche Tabelle 3.7.2)(siehe Abbildungen 3.7.1 und 3.7.2)

Tabelle 3.7.1

EKG						
	Pretreat	Woche 12	Woche 24	Woche 48	Follow-up	p
Herzfrequenz (1/min)	63 ± 12	72 ± 10	73 ± 10	74 ± 10	64 ± 10	<0,001*
PQ-Zeit (ms)	156 ± 23	158 ± 22	155 ± 21	161 ± 17	162 ± 24	0,819
QTc (ms)	393 ± 18	403 ± 14	395 ± 56	406 ± 14	389 ± 17	0,509

*-statistisch signifikant

Tabelle 3.7.1 zeigt die Mittelwerte mit Standardabweichung der bei der EKG-Ableitung ermittelten Parameter Herzfrequenz (1/min), PQ-Zeit (ms) sowie QTc (ms) zu den Beobachtungszeitpunkten Pretreat, Therapiewoche 12, 24, 48 sowie zum Follow-up-Termin. Die p-Werte beziehen sich auf die Ergebnisse nach der One Way Repeated Measures Analysis of Variance (ANOVA).

Tabelle 3.7.2

	Max	Min	Median
Herzfrequenz_P (1/min)	100	45	60
Herzfrequenz_12 (1/min)	96	55	70
Herzfrequenz_24 (1/min)	93	61	72
Herzfrequenz_48 (1/min)	98	60	71,5
Herzfrequenz_FU (1/min)	84	48	63

Tabelle 3.7.2 zeigt die Minimal- und Maximalwerte und den Median des Parameters Herzfrequenz in 1/min zu den Untersuchungszeitpunkten Baseline (vor Beginn der Interferontherapie), zu Therapiewoche 12, 24, 48 sowie 6 Monate nach beendeter Therapie zum Follow-up-Termin.

Abbildung 3.7.1

Mittelwerte Herzfrequenz

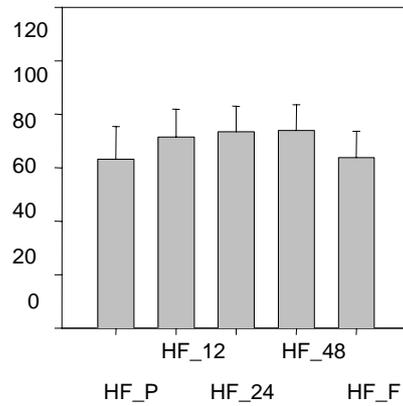
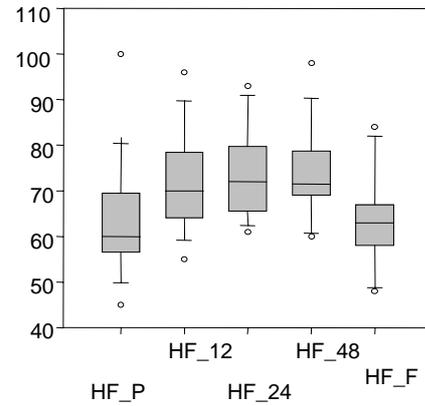


Abbildung 3.7.2

Box Plot Herzfrequenz



Abbildungen 3.7.1 zeigt die Mittelwerte mit Standardabweichung, Abbildung 3.7.2 die Mediane, Minimal und- Maximalwerte, das 1. bzw.3. Quartil und Extremwerte des Parameters Herzfrequenz (1/min) zu den Messzeitpunkten Pretreat, Therapiewoche 12, 24, 48 und zum Follow-up-Termin.

3.8 Echokardiographie

Die bei der echokardiographischen Untersuchung gemessenen Parameter und beurteilbaren Größen blieben während der antiviralen Therapie größtenteils stabil. Eine Veränderung, die statistische Signifikanz erreichte, war die Abnahme des linksventrikulären endsystolischen Volumens (LVESV)(ANOVA $p=0,002$). Die Mittelwertsdifferenzen zur Baseline ($43,6 \text{ ml} \pm 4,6 \text{ ml}$) waren von denen zum Therapieende nach 48-wöchiger antiviraler Behandlung ($28,4 \text{ ml} \pm 15,5 \text{ ml}$) signifikant verschieden ($p<0,05$). Signifikant wurde ebenfalls der Abfall des Mittelwertes von $43,1 \text{ ml} \pm 15,8 \text{ ml}$ bei Therapiewoche 12 auf $28,4 \text{ ml} \pm 15,5 \text{ ml}$ bei Therapiewoche 48 ($p<0,05$) sowie der Abfall von $39,7 \text{ ml} \pm 11,8 \text{ ml}$ nach 24-wöchiger Therapie zu Therapiewoche 48 ($p<0,05$) (Vergleiche Abbildung 3.8.1).

Annähernd parallel dazu verhielt sich der Parameter LVESD (ANOVA $p=0,038$.) Die Abnahme des mittleren linksventrikulären endsystolischen Durchmessers (LVESD) von $31,9 \text{ mm} \pm 4,12 \text{ mm}$ zur Baseline bzw. $32,2 \text{ mm} \pm 5,1 \text{ mm}$ bei Therapiewoche 12 auf $29 \text{ mm} \pm 4,9 \text{ mm}$ bei Therapiewoche 48 war jeweils statistisch signifikant ($p<0,05$) (Vergleiche Abbildung 3.8.2).

Die Differenzen, die sich bezüglich der Mittelwerte der Parameters Verkürzungsfraction (VF) ergaben, erreichten das Signifikanzniveau (ANOVA $p=0,021$). So war der vor Therapiebeginn gemessene Mittelwert von durchschnittlich $34 \% \pm 5,7 \%$ signifikant verschieden von den Durchschnittswerten nach 48 Wochen ($38,7 \% \pm 7 \%$, $p<0,05$) und zum Nachsorgetermin ($38,5 \% \pm 7,3 \%$, $p<0,05$). Der niedrigste mittlere Wert für die Verkürzungsfraction wurde mit $33,7 \% \pm 5,7 \%$ nach 24-wöchiger Therapie gemessen und unterschied sich signifikant von den zu Woche 48 und bei dem Follow-up-Termin erhobenen Werten (Woche 48 $38,7 \% \pm 7 \%$, $p<0,05$, Follow-up $38,5 \% \pm 7,3\%$, $p<0,05$). Der festgelegte Minimalwert von 25% wurde im Mittel nicht unterschritten (Vergleiche Abbildung 3.8.3).

Signifikante Veränderungen zeigte auch der Parameter „Linksventrikuläre Ejektionsfraction“ (LVEF) (ANOVA $p=0,034$). Der niedrigste erhobene Mittelwert von $59 \% \pm 15,5 \%$, der bei der Untersuchung nach 24-wöchiger Therapiedauer ermittelt wurde, erwies sich als signifikant verschieden von den zu Woche 48 und zum Follow-up-Termin gemessenen Mittelwerten. (Woche 48 $7,5 \% \pm 8,8 \%$, $p<0,05$, Follow-up $68,6\%$

$\pm 8,6 \%$, $p < 0,05$). Die mittlere LVEF lag zu jeder Zeit über dem geforderten Minimalwert von 55% (Vergleiche Abbildung 3.8.4).

Die statistisch signifikanten Differenzen der Echoparameter im Therapieverlauf konnten nicht durch klinisch relevante Veränderungen bestätigt werden. Die Pumpfunktion und das Kontraktionsverhalten im B-Bild waren stets zufrieden stellend. Bezüglich der echokardiographischen Untersuchung lässt sich keine klinisch relevante Veränderung verzeichnen. Einen Gesamtüberblick über die im Verlauf der Studie gemessenen echokardiographische Parameter gibt Tabelle 3.8.

Abbildung 3.8.1

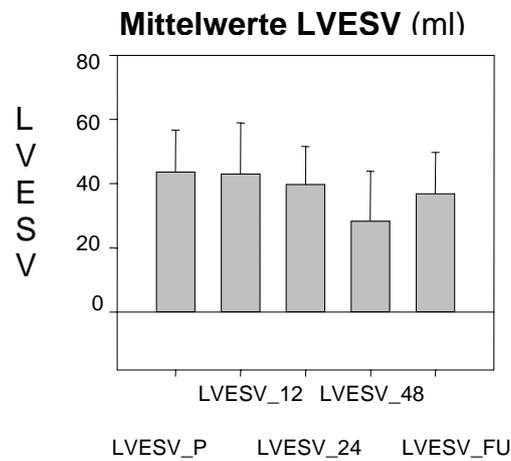


Abbildung 3.8.1 zeigt die Mittelwerte mit Standardabweichung des Echoparameters „Linksventrikuläres endsystolisches Volumen“ in (ml) zu den Beobachtungszeitpunkten Pretreat, Therapiewoche 12, 24, 48 und zum Follow-up-Untersuchungstermin.

Abbildung 3.8.2

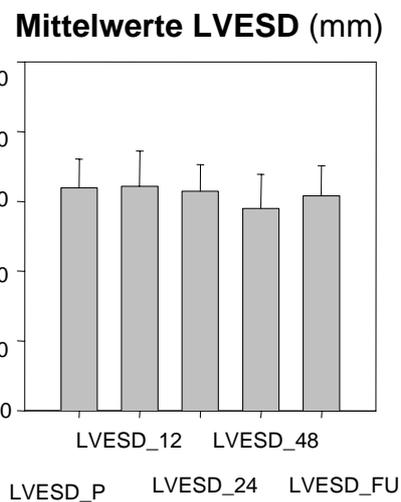


Abbildung 3.8.2 zeigt die Mittelwerte mit Standardabweichung des Echoparameters „Linksventrikulärer endsystolisches Durchmesser“ in (mm) zu den Beobachtungszeitpunkten Pretreat, Therapiewoche 12, 24, 48 und zum Follow-up-Untersuchungstermin.

Abbildung 3.8.3

Mittelwerte VF (%)

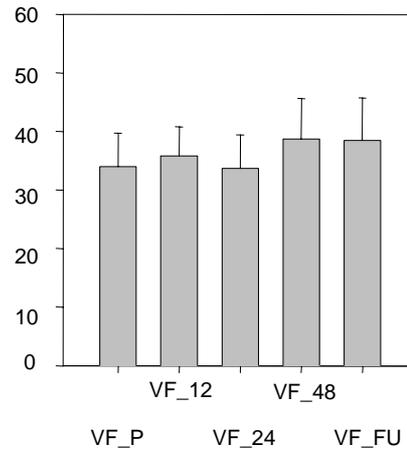


Abbildung 3.8.3 zeigt die Mittelwerte mit Standardabweichung des Echoparameters „Verkürzungsfraktion“ in % zu den Beobachtungszeitpunkten Pretreat, Therapiewoche 12, 24, 48 und zum Follow-up-Untersuchungstermin

Abbildung 3.8.4

Mittelwerte LVEF (%)

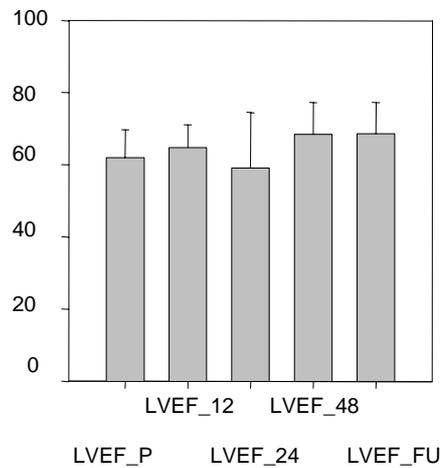


Abbildung 3.8.4 zeigt die Mittelwerte mit Standardabweichung des Echoparameters „linksventrikuläre Ejektionsfraktion“ in % zu den Beobachtungszeitpunkten Pretreat, Therapiewoche 12, 24, 48 und zum Follow-up-Untersuchungstermin.

Tabelle 3.8: Mittelwerte der echokardiographischen Untersuchung						
	Pretreat	Th-Woche 12	Th-Woche 24	Th-Woche 48	Follow-up	p
LVEDD(mm)	49,6±4,6	50±6,2	47,6±5,5	47,47±5,6	49,18±5,5	0,085
LVESD(mm)	31,9±4,14	32,2±5	31,5±3,8	29±4,9	30,8±4,3	0,038*
IVSD(mm)	9,8±1,4	9,8±1,4	9,8±1,3	9,5±1,2	9,3±1,2	0,659
IVSS(mm)	13,8±1,6	13,9±2,5	13,5±1,7	13,4±2,2	14,3±1,7	0,759
LVPWD(mm)	9,4±1	9,4±1,5	9,5±0,9	9,1±1,5	9,4±1,3	0,8
LVEDV(ml)	116,3±26,5	120,5±34	108,4±29,1	106,4±29	115,7±30	0,109
LVESV(ml)	43,6±13	43,1±15,8	39,7±11,8	28,4±15,5	36,82±12,9	0,002*
LVEF(%)	61,9±7,7	64,7±6,4	59±15,5	68,5±8,8	68,6±8,6	0,034*
VF(%)	34±5,7	35,8±5	33,7±5,7	38,7±7	38,5±7,3	0,021*
LVMI(g/m²)	101,7±11,9	107,5±25,2	103,5±20,7	97,2±22,7	116±51,3	0,541
LA(mm)	34±5,2	34,3±5	32,7±4,6	33,3±4,7	33,9±4,7	0,544
Ao asc(mm)	30,3±2,8	30,8±3,5	30,9±3,9	29,6±3,2	30,1±2,5	0,367
RVEDD(mm)	25±5	24,9±5,3	25,5±4,4	23,9±5,1	22,4±4,5	0,065
GQKV(0-5)	0,1±0,3	0±0	0±0	0±0	0±0	0,4
WFW (mm)	5,3±0,6	5,2±0,4	5±0,4	5±0	5±0	0,1
E(m/s)	0,7±0,2	0,7±0,1	0,7±0,2	0,7±0,2	0,7±0,1	0,266
A(m/s)	0,5±0,1	0,5±0,1	0,5±0,1	0,6±0,1	0,5±0,1	0,173
E/A	1,5±0,5	1,4±0,4	1,3±0,3	1,2±0,4	1,6±0,7	0,063
DT(ms)	180,2±47,7	190,6±31,6	180,4±32,7	187,9±5,4	187,9±25,3	0,898
IVRT(ms)	91,9±18,5	108,2±19,1	101,5±25,2	96,3±24	100,7±22,8	0,172
TISSUE DOPPLER						
Sm (cm/s) mitral-lat.	11,5±5,8	10,2±1,9	10,1±2	97,±1,3	10±2,3	0,675
Sm (cm/s) mitral-septal	9,7±6	8,1±1,9	7,2±0,8	7,5±1,1	7,1±1,8	0,115
Sm(cm/s)septal	7,3±2,1	7,7±1,5	6,7±1,2	6,3±1	7,2±2,5	0,131
Sm (cm/s) trikuspidal-lat.	17±13,5	13,8±2,9	13,8±2,2	12,4±1,6	10,5±2,5	**
Em(cm/s)mitral-lat.	16,8±6,7	12,5±4,5	13,3±5,1	11,9±4,2	12,7±4,8	0,124
Em(cm/s)mitral-septal	12,6±7,4	9,2±5	8,7±3,1	9,1±2,8	8,9±2,1	0,109
Em(cm/s)septal	10,5±3,9	9,3±3,8	8,5±2,8	9,2±2,8	8,9±2,5	0,687
Em(cm/s) trikuspidal-lat.	20,4±11,7	9,3±3,8	8,5±2,8	9,2±2,8	8,9±2,5	**
Am(cm/s)mitral-lat.	10,8±5,8	9,4±2,3	10,3±3,1	9,7±2,6	9,7±2,1	0,679
Am(cm/s) mitral-septal	9,9±7,3	8,5±2,2	8,4±1,5	8,1±2,1	7,9±1,9	0,368
Am(cm/s)septal	8,2±1,2	8,4±2,2	8,1±1,4	7,9±1,4	7,9±1,4	0,24
Am(cm/s)trikusp.-lat.	14,6±11,6	10,6±2,3	12,1±3,3	11,4±2	11,9±2,7	**

*-statistisch signifikant, p-Werte nach ANOVA

** - Datenmenge zu gering, um aussagefähigen Mittelwert angeben zu können.

Tabelle 3.8. zeigt die Mittelwerte mit Standardabweichung aller bei der echokardiographischen Untersuchung ermittelten Parameter zu den Beobachtungszeitpunkten Pretreat, Therapiewoche 12, 24, 48 sowie zum Follow-up-Termin.

3.8.1 Ergebnisse Tissuedoppler

Aufgrund der zentralen Bedeutung der Gewebedoppleruntersuchung für die Studie werden die hier gefundenen Ergebnisse im Folgenden nochmals gesondert besprochen. Die mittels der sehr sensitiven TDI-Technik gemessenen Größen zeigten keinerlei signifikante Veränderungen. Dieses Ergebnis schließt sowohl kardiologisch relevante als auch subklinische Einschränkungen der Herzfunktion mit hoher Wahrscheinlichkeit aus. Wie vorangehender Tabelle (Tabelle 3.8.) zu entnehmen ist, ergaben die Gewebedopplermessungen während des Beobachtungsintervalls keine pathologischen Geschwindigkeiten oder signifikanten Veränderungen (Vergleiche Tabelle 1.1).

3.9 Fragebogen

Berechnet wurden die Mittelwerte der einzelnen Fragebogenitems über die Zeit hinweg. Außerdem wurden die Mittelwerte der Gesamtsummenscores bei den fünf Messzeitpunkten bestimmt. Die Differenzen wurden auf statistische Signifikanz getestet.

Tabelle 3.9.1: Fragebogen Mittelwerte Einzelfragen						
	Pretreat	Woche 12	Woche 24	Woche 48	Follow-up	p
Frage 1	0,3±0,9	0,1±0,5	0,7±1,1	0,5±1,2	0,9±1,6	0,356
Frage 2	0,9±1,2	2,2±1,4	1,9±1,6	2,3±1,4	1,4±1,4	0,009*
Frage 3	0,5±0,9	1,6±1,2	2±1,6	1,9±1,5	1,1±1,5	0,002*
Frage 4	0,6±1,1	1,7±1,3	1,8±1,69	1,7±1,6	0,9±1,4	0,012*
Frage 5	0±0	0,5±0,8	0,5±0,9	0,9±1,6	0,5±1,2	0,092
Frage 6	0,9±1,4	2,1±1,6	2,2±1,8	2,3±1,9	1,3±1,9	0,014*
Frage 7	0,7±1,2	0,9±1,2	1,6±1,3	1,4±1,5	0,9±1,4	0,162
Frage 8	1,2±1,9	1,5±1,7	1,5±1,7	1,6±1,8	0,6±1,4	0,237
Frage 9	0,9±1,6	2,1±1,7	2,±1,3	2,3±2	1,2±1,8	0,002*
Frage 10	0,6±1,3	1,9±1,7	2±1,6	2,1±1,9	1,1±1,9	0,002*
Frage 11	0,4±0,9	1,4±1,5	1,2±1,6	1,3±1,5	0,9±1,3	0,044*
Frage 12	0,7±1,1	1,8±1,5	2±1,7	1,7±1,6	1,2±1,6	0,04*
Frage 13	1,4±1,5	2,3±1,4	2,5±1,6	2,3±1,6	1,8±1,8	0,012*
Frage 14	0,4±1,3	0,2±1,4	0,1±0,3	0,3±1,3	0,0±0,0	0,718
Frage 15	0,7±1,4	1,3±1,7	1,7±1,6	0,9±1,4	0,7±1,3	0,165
Frage 16	0,5±1,3	2,1±1,2	2,4±1,4	1,9±1,8	0,9±0,6	<0,001*
Frage 17	0,3±0,8	0,4±1,1	1,1±1,5	1,1±1,4	0,8±1,4	0,026*
Frage 18	0,5±1,3	0,0±0,0	1±1,3	1,1±1,5	0,6±1,3	0,039*
Frage 19	0,9±1,7	0,5±0,6	0,8±0,9	0,7±1,2	0,8±1,4	0,596
Frage 20	0,9±1,4	0,9±1,2	1,6±1,5	1,2±1,3	0,6±1,3	0,117
Frage 21	0,4±0,9	1±1,1	1,1±1,4	1,2±1,4	0,6±1,6	0,232

Tabelle 3.9.1 zeigt die Mittelwerte mit Standardabweichung aller Einzelfragenscores zu den Beobachtungszeitpunkten Pretreat, Therapiewoche 12, 24, 48 sowie zum Follow-up-Termin. Die angegebenen p-Werte beziehen sich auf die Berechnung nach (ANOVA).

*- statistisch signifikant

Die Betrachtung der Veränderungen der Mittelwerte der Einzelfragen während des Beobachtungszeitraums ergab folgende Ergebnisse:

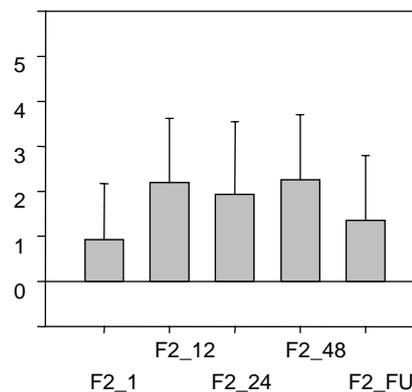
Signifikant unterschiedlich voneinander waren die Mittelwerte der Bewertungsscores der Fragen 2, 3, 4, 6, 9, 10, 11, 12, 13, 16, 17 und 18. Diese Einzelfragenergebnisse werden nachfolgend separat beschrieben. Die Mittelwerte der übrigen Fragebogenscores zeigten über den gesamten Beobachtungszeitraum keine statistisch signifikanten Veränderungen und werden hier nicht im Einzelnen besprochen (vergleiche Abbildung 3.9.1)

Frage 2: „Notwendigkeit, sich tagsüber hinzusetzen/hinzulegen, um sich auszuruhen“.

Auf Frage 2 antworteten die Probanden vor Therapiebeginn mit durchschnittlich $0,9 \pm 1,2$ Punkten. Davon signifikant unterschiedlich waren jeweils die Antworten nach 12-24-bzw 48-wöchiger Therapie (Woche 12 $2,2 \pm 1,4$ Punkte, $p < 0,05$, Woche 24 $1,9 \pm 1,6$ Punkte, $p < 0,05$, Woche 48 $2,3 \pm 1,4$, $p < 0,05$). Das Bedürfnis der Patienten sich tagsüber auszuruhen nahm also während der Therapie mit Interferon statistisch signifikant zu. Nach Therapieende ließ dieses wieder nach, diese Veränderung erreichte aber keine statistische Signifikanz. Weiterhin unterschied sich bei den Patienten die Stärke des Bedürfnisses sich auszuruhen vor und nach Therapieende nicht signifikant voneinander (Vergleiche Abbildung 3.9.1).

Abbildung 3.9.1

Mittelwerte Frage 2

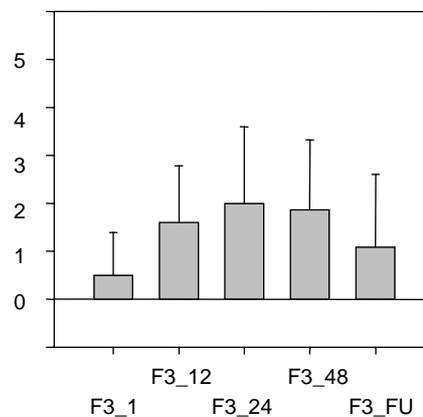


„Notwendigkeit, sich tagsüber hinzusetzen/hinzulegen, um sich auszuruhen“.

Abbildung 3.9.1 zeigt die Mittelwerte mit Standardabweichung der Scores der Frage 2 zu den Zeitpunkten (Pretreat), zu Therapiewoche 12, 24, 48 und zum Follow-up Termin 6 Monate nach beendeter antiviraler Therapie.

Frage 3: „Schwierigkeiten beim Gehen oder Treppensteigen“

Signifikant voneinander verschieden bezüglich dieser Frage waren die Mittelwertsdifferenzen zwischen dem Baselinetermin ($0,5 \pm 0,9$ Punkte) und den Punktwerten, die die Patienten bei Woche 12, 24 und 48 durchschnittlich erreichten (Woche 12 $1,6 \pm 1,2$ Punkte, $p < 0,05$, Woche 24 $2 \pm 1,6$ Punkte, $p < 0,05$; Woche 48 $1,9 \pm 1,5$ Punkte, $p < 0,05$). Die mittleren Punktwerte nach 24-wöchiger Therapie sowie am Therapieende (Woche 48) waren im Vergleich zu denen beim Follow-up Termin 6 Monate nach beendeter Therapie signifikant erhöht (Woche 48 $1,8 \pm 1,5$ Punkte, $p < 0,05$, Follow-up $0,9 \pm 1,4$ Punkte). Im Verlauf der Therapie hatten die Patienten demzufolge vermehrt Schwierigkeiten bei körperlicher Betätigung, wie beim Gehen und Treppensteigen. Diese Einschränkungen gingen nach Abschluss der antiviralen Behandlung wieder zurück. Die Mittelwertsdifferenzen zwischen dem Beobachtungszeitpunkt vor und demjenigen nach Therapie unterschieden sich nicht signifikant voneinander. (Vergleiche Abbildung 3.9.2)

Abbildung 3.9.2**Mittelwerte Frage 3**

„Schwierigkeiten beim Gehen oder Treppensteigen“

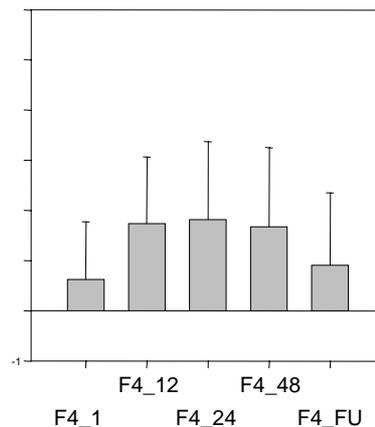
Abbildung 3.9.2 zeigt die Mittelwerte mit Standardabweichung der Scores der Frage 3 zu den Zeitpunkten 1 (Pretreat), zu Therapiewoche 12, 24, 48 und zum Follow-up Termin 6 Monate nach beendeter antiviraler Therapie.

Frage 4: „Schwierigkeiten bei der Haus-/Gartenarbeit“

Das beobachtete Patientenkollektiv gab während der antiviralen Therapie vermehrte Schwierigkeiten bei der Verrichtung von Haus und Gartenarbeit an. Signifikant voneinander unterschiedliche Mittelwerte ergaben sich bei dem Vergleich der Mittelwerte vor Beginn der antiviralen Therapie (Baseline $0,6 \pm 1,2$ Punkte) und den Untersuchungszeitpunkten zu Therapiewoche 12 und 24 (Woche 12 $1,7 \pm 1,3$ Punkte, $p < 0,05$, Woche 24 $1,8 \pm 1,6$ Punkte, $p < 0,05$). Ebenfalls signifikant verschieden waren diese Werte (Woche 12 und 24) von denjenigen bei dem Nachsorgetermin (Follow-up $0,9 \pm 1,5$ Punkte, $p < 0,05$). Nicht signifikant unterschiedlich waren die Scores, die vor Beginn und nach Beendigung der Therapie ermittelt wurden (Baseline $0,6 \pm 1,1$ Punkte, Follow-up $0,9 \pm 1,4$ Punkte) (Vergleiche Abbildung 3.9.3).

Abbildung 3.9.3

Mittelwerte Frage 4

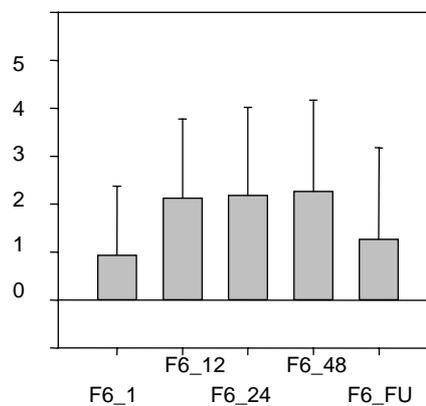


„Schwierigkeiten bei der Haus-/Gartenarbeit

Abbildung 3.9.3 zeigt die Mittelwerte mit Standardabweichung der Scores der Frage 4 zu den Zeitpunkten 1 (Pretreat), zu Therapiewoche 12, 24, 48 und zum Follow-up Termin 6 Monate nach beendeter antiviraler Therapie.

Frage 6: „Schlafstörungen“

Die Patienten bewerteten ihren Schlaf vor und nach der Therapie nicht unterschiedlich. Die Punktescores, die sich hier als signifikant voneinander unterschiedlich darstellten, waren diejenigen vor Therapie ($0,9 \pm 1,4$ Punkte) im jeweiligen Vergleich zu denen bei Woche 12, 24 und 48 (Woche 12 $2,1 \pm 1,6$ Punkte, $p < 0,05$; Woche 24 $2,2 \pm 1,8$ Punkte, $p < 0,05$; Woche 48 $2,3 \pm 1,9$ Punkte, $p < 0,05$). Die Studienpatienten litten während der Therapie folglich stärker unter Störungen des Nachtschlafes als vor der antiviralen Therapie. Dieser Zustand besserte sich nach Beendigung der Therapie wieder, erkennbar an dem signifikanten Abfall des mittleren Punktescores von Woche 48 zum Follow-up Termin (Woche 48 $2,3 \pm 1,9$ Punkte, Follow-up $1,3 \pm 1,9$ Punkte, $p < 0,05$). (Vergleiche Abbildung 3.9.4).

Abbildung 3.9.4**Mittelwerte Frage 6**

„Schlafstörungen“

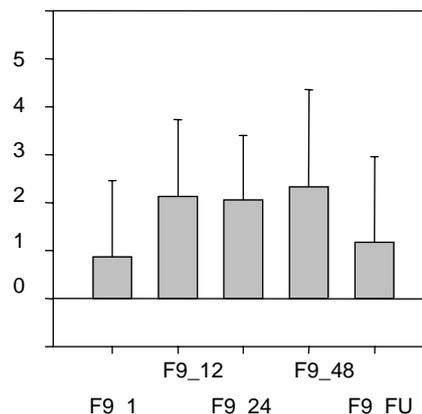
Abbildung 3.9.4 zeigt die Mittelwerte mit Standardabweichung der Scores der Frage 6 zu den Zeitpunkten 1 (Pretreat), zu Therapiewoche 12, 24, 48 und zum Follow-up Termin 6 Monate nach beendeter antiviraler Therapie.

Frage 9: „Schwierigkeiten bei der Ausübung von Hobbies, Sport und Freizeitaktivitäten“

Statistisch signifikante Unterschiede in der Bewertung der Einschränkungen im Privatleben ergaben sich zwischen den bei der Voruntersuchung (Baseline) gemachten Angaben und allen während der Therapie erhobenen Daten. Die mittleren Punktescores zu Woche 12,24 und 48 waren jeweils signifikant verschieden von denen zur Voruntersuchung (Baseline $0,9 \pm 1,6$ Punkte vs. Woche 12 $2,1 \pm 1,6$ Punkte, $p < 0,05$; Woche 24 $2,3 \pm 2$ Punkte, $p < 0,05$; Woche 48 $2,3 \pm 2$ Punkte, $p < 0,05$). Ebenfalls unterschieden sich die Bewertungen im Therapiezeitraum (Woche 12, 24 und 48) signifikant von denen am Follow-up-Termin (Woche 12 $2,1 \pm 1,6$ Punkte, $p < 0,05$; Woche 24 $2,3 \pm 2$ Punkte, $p < 0,05$; Woche 48 $2,3 \pm 2$ Punkte, $p < 0,05$ vs FU $1,2 \pm 1,8$ Punkte). Den niedrigsten mittleren Punktescore erzielten die Patienten vor Beginn der antiviralen Therapie. Im Verlauf der Therapie nahmen die „Schwierigkeiten, bei der Ausübung von Hobbies, Sport und Freizeitaktivitäten“ zu. Nach Abschluss der Behandlung der chronischen Hepatitis C reduzierte sich die von den Patienten empfundene Einschränkung jedoch wieder signifikant (Woche 48 vs. FU, $p < 0,05$). Zwischen den Scores vor Beginn und 6 Monate nach Therapie ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede. (Vergleiche Abbildung 3.9.5)

Abbildung 3.9.5

Mittelwerte Frage 9

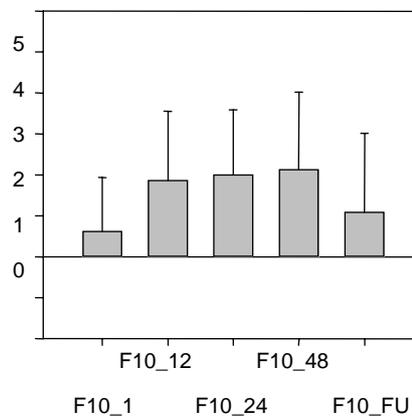


„Schwierigkeiten bei der Ausübung von Hobbies, Sport und Freizeitaktivitäten“

Abbildung 3.9.5 zeigt die Mittelwerte mit Standardabweichung der Scores der Frage 9 zu den Zeitpunkten 1 (Pretreat), zu Therapiewoche 12, 24, 48 und zum Follow-up Termin 6 Monate nach beendeter antiviraler Therapie.

Frage 10: „Einschränkungen der sexuellen Aktivität“

Die Studienpatienten empfanden sich während der antiviralen Therapie in ihrer sexuellen Aktivität eingeschränkt. Während sie die Einschränkung auf der sechsstufigen Likertskala vor Therapiebeginn mit $0,6 \pm 1,3$ Punkten bewerteten, stuften sie diese nach 12-wöchiger Therapie mit $1,9 \pm 1,7$ Punkten, nach 24 Wochen mit $2 \pm 1,6$ Punkten, nach 48 Wochen mit $2,1 \pm 1,9$ Punkten und 6 Monate nach Therapieende mit $1 \pm 1,9$ Punkten ein. Statistische Signifikanz erreichten hier die jeweiligen Anstiege zwischen Pretreat und Woche 12 ($p < 0,05$), Pretreat und Woche 24 ($p < 0,05$), Pretreat und Woche 48 ($p < 0,05$) sowie die Rückgänge der von den Patienten empfundenen Einschränkung von Woche 12 zum Follow-up-Termin ($p < 0,05$), von Woche 24 zum Follow-Up ($p < 0,05$) und Woche 48 zum Follow-Up ($p < 0,05$). Keine signifikanten Unterschiede wurden im Vergleich zwischen dem Ausmaß der angeben Einschränkungen der sexuellen Aktivität vor Beginn und 6 Monate nach Beendigung der Therapie angegeben (Vergleiche Abbildung 3.9.6).

Abbildung 3.9.6**Mittelwerte Frage 10**

„Einschränkungen der sexuellen Aktivität“

Abbildung 3.9.6 zeigt die Mittelwerte mit Standardabweichung der Scores der Frage 10 zu den Zeitpunkten 1 (Pretreat), zu Therapiewoche 12, 24, 48 und zum Follow-up Termin 6 Monate nach beendeter antiviraler Therapie.

Frage 11: „Appetitlosigkeit“

Appetitlosigkeit wurde von den Patienten vor Beginn der Therapie signifikant weniger angegeben als während der Behandlung. Die jeweiligen Mittelwertsdifferenzen zwischen Woche 12, 24 und 48 und dem Untersuchungszeitpunkt vor Therapiebeginn erreichten statistische Signifikanz (Baseline $0,4 \pm 0,9$ Punkte vs Woche 12 $1,4 \pm 1,6$ Punkte, $p < 0,05$, Woche 24 $1,1 \pm 1,6$ Punkte, $p < 0,05$, Woche 48 $1,3 \pm 1,5$ Punkte, $p < 0,05$). Nach Beendigung der Therapie besserte sich der Appetit der Patienten wieder ($0,9 \pm 1,3$ Punkte). Diese Veränderung war aber nicht statistisch signifikant (Vergleiche Abbildung 3.9.7).

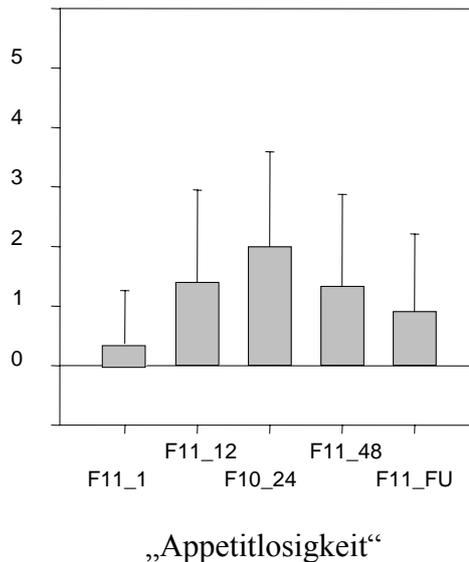
Abbildung 3.9.7**Mittelwerte Frage 11**

Abbildung 3.9.7 zeigt die Mittelwerte mit Standardabweichung der Scores der Frage 11 zu den Zeitpunkten 1 (Pretreat), zu Therapiewoche 12, 24, 48 und zum Follow-up Termin 6 Monate nach beendeter antiviraler Therapie.

Frage 12: „Kurzatmigkeit“

Die Differenz in der Ausprägung des Symptoms „Kurzatmigkeit“ wurde zwischen dem Baseline-Untersuchungstermin und den Zeitpunkten Woche 12, Woche 24 und Woche 48 signifikant ($0,7 \pm 1,1$ Punkte Baseline vs. $1,8 \pm 1,5$ Punkte Woche 12, $p < 0,05$; $2 \pm 1,7$ Punkte Woche 24, $p < 0,05$; Woche 48 $1,7 \pm 1,6$ Punkte, $p < 0,05$). Im weiteren Verlauf waren die Punktescores wieder rückläufig (Follow-Up $1,2 \pm 1,6$ Punkte). Diese Entwicklung war nicht signifikant (Vergleiche Abbildung 3.9.8).

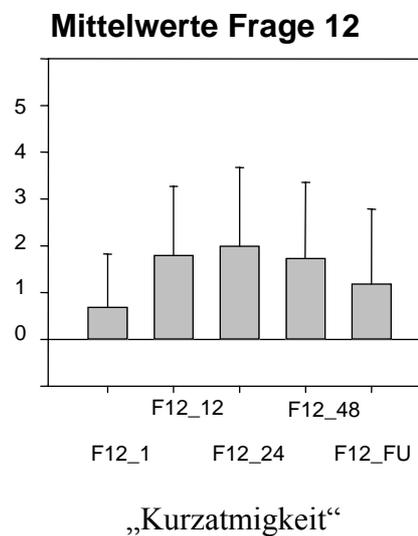
Abbildung 3.9.8

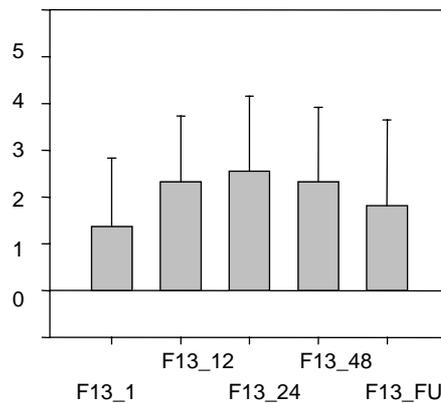
Abbildung 3.9.8 zeigt die Mittelwerte mit Standardabweichung der Scores der Frage 12 zu den Zeitpunkten 1 (Pretreat), zu Therapiewoche 12, 24, 48 und zum Follow-up Termin 6 Monate nach beendeter antiviraler Therapie.

Frage 13: „Müdigkeit, Kraftlosigkeit“

Die Patienten bewerteten sich während der Therapiephase als signifikant müder und kraftloser verglichen mit dem Zeitraum vor der Therapie. Die Differenz zwischen dem mittleren Punktescore am Baselinetermin ($1,4 \pm 1,5$ Punkte) und Woche 12 ($2,3 \pm 1,4$ Punkte) wurde als statistisch signifikant getestet ($p < 0,05$), ebenso diejenige zwischen Baseline und Woche 24 ($2,6 \pm 1,6$ Punkte, $p < 0,05$) und diejenige zwischen Pretreat und Therapieende (Woche 48 $2,3 \pm 1,8$ Punkte, $p < 0,05$). Insgesamt fühlten sich die Patienten während der Therapie mit Interferon-Alpha müder und kraftloser als vor Beginn ($1,4 \pm 1,5$ Punkte) und 6 Monate nach Beendigung der Therapie ($1,8 \pm 1,8$ Punkte). Es wurden keine signifikanten Unterschiede in Müdigkeit bzw. Kraftlosigkeit vor und nach Therapieende angegeben (Vergleiche Abbildung 3.9.9).

Abbildung 3.9.9

Mittelwerte Frage 13

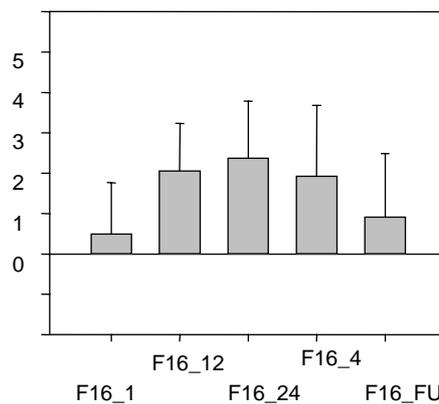


„Müdigkeit, Kraftlosigkeit“

Abbildung 3.9.9 zeigt die Mittelwerte mit Standardabweichung der Scores der Frage 13 zu den Zeitpunkten 1 (Pretreat), zu Therapiewoche 12, 24, 48 und zum Follow-up Termin 6 Monate nach beendeter antiviraler Therapie.

Frage 16: „Nebenwirkungen von Medikamenten“

Die „Nebenwirkungen von Medikamenten“, die hier vor allem im Kontext der antiviralen Medikation zu sehen sind, nahmen mit Beginn der Therapie mit Interferon und Ribavirin von durchschnittlich $0,5 \pm 1,3$ Punkten auf $2,1 \pm 1,2$ Punkte nach 12-wöchiger, $2,4 \pm 1,4$ Punkte nach 24-wöchiger und $1,9 \pm 1,8$ Punkte nach 48-wöchiger Therapie zu. Die jeweiligen Differenzen zwischen den Angaben vor Therapiestart und den Punktwerten unter Therapie erreichten statistische Signifikanz (Baseline- Woche12: $p < 0,05$; Baseline –Woche 24: $p < 0,05$; Baseline –Woche 48: $p < 0,05$). Weiterhin signifikant waren die Unterschiede zwischen den Punktwerten, mit denen die Probanden die Nebenwirkungen zu den Therapiewochen 12, 24 und 48 verglichen mit denen sechs Monate nach Beendigung der Therapie einstufen. Die Abfälle der Nebenwirkungsstärke von durchschnittlich $2,1 \pm 1,2$ Punkten (Woche 12), $2,4 \pm 1,4$ Punkten (Woche 24), und $1,9 \pm 1,8$ Punkte (Woche 48) auf $0,9 \pm 1,6$ Punkte waren mit $p < 0,05$ statistisch signifikant (Vergleiche Abbildung 3.9.11). Dass hier unter Umständen nicht nur die Nebenwirkungen der interferon- basierten antiviralen Therapie bewertet wurden, zeigt der schon vor Beginn der Behandlung mit Interferon/ Ribavirin angegebene Score von $0,5 \pm 1,3$ Punkte (Vergleiche Abbildung 3.9.10).

Abbildung 3.9.10**Mittelwerte Frage 16**

„Nebenwirkungen von Medikamenten“

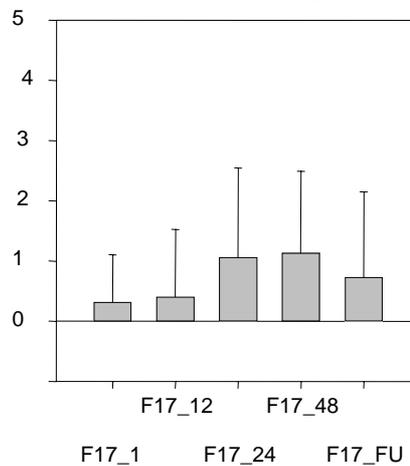
Abbildung 3.9.10 zeigt die Mittelwerte mit Standardabweichung der Scores der Frage 16 zu den Zeitpunkten 1 (Pretreat), zu Therapiewoche 12, 24, 48 und zum Follow-up Termin 6 Monate nach beendeter antiviraler Therapie.

Frage 17: „Das Gefühl eine Last für Familie und Freunde zu sein“

Das Gefühl, eine Last für Familie und Freunde zu sein nahm von Woche 12 zu den Untersuchungen zu Therapiewoche 24 und 48 signifikant zu (Woche 12 $0,4 \pm 1,2$ Punkte, Woche 24 $1,1 \pm 1,5$ Punkte, $p < 0,05$; Woche 48 $1,1 \pm 1,4$ Punkte, $p < 0,05$). Der Maximalwert ergab sich bei Therapieende (Woche 48). Der sechs Monate nach Abschluss der Therapie errechnete Mittelwert von $0,7 \pm 1,4$ Punkten lag noch über dem Einstiegs- wert vor Behandlungsbeginn, unterschied sich von diesem aber nicht signifikant (Vergleiche Abbildung 3.9.11).

Abbildung 3.9.11

Mittelwerte Frage 17



„Das Gefühl eine Last für Familie und Freunde zu sein“

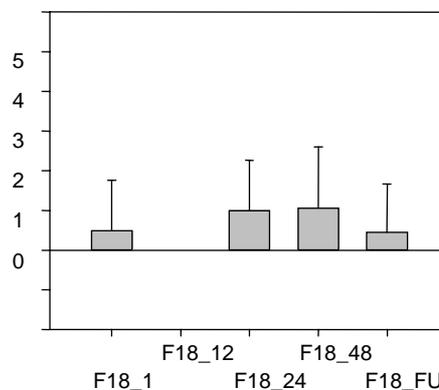
Abbildung 3.9.11 zeigt die Mittelwerte mit Standardabweichung der Scores der Frage 17 zu den Zeitpunkten 1 (Pretreat), zu Therapiewoche 12, 24, 48 und zum Follow-up Termin 6 Monate nach beendeter antiviraler Therapie.

Frage 18: „Das Gefühl, die Kontrolle über das eigene Leben zu verlieren“

Hier wurden die Differenzen der Antwortscores zwischen Woche 12 (0 ± 0 Punkte) und 24 ($1 \pm 1,3$ Punkte, $p < 0,05$) sowie Woche 12 und 48 ($1,1 \pm 1,5$ Punkte) statistisch signifikant ($p < 0,05$). Der Wert lag vor Therapiebeginn höher als nach 12-wöchiger Therapie ($0,5 \pm 1,3$ Punkte), hatte sein Minimum bei Woche 12, sein Maximum bei Woche 48 und fiel dann wieder ab (Follow-Up: $0,6 \pm 1,3$ Punkte). Sechs Monate nach Therapieabschluss war „das Gefühl, die Kontrolle über das eigene Leben zu verlieren“ durchschnittlich geringer ausgeprägt als vor Beginn der antiviralen Therapie ($0,5 \pm 1,3$ Punkte Baseline vs. $0,5 \pm 1,2$ Punkte). Statistisch signifikant war dieser Rückgang nicht. (Vergleiche Abbildung 3.9.12).

Abbildung 3.9.12

Mittelwerte Frage 18



„Das Gefühl, die Kontrolle über das eigene Leben zu verlieren“

Abbildung 3.9.12 zeigt die Mittelwerte mit Standardabweichung der Scores der Frage 18 zu den Zeitpunkten 1 (Pretreat), zu Therapiewoche 12, 24, 48 und zum Follow-up Termin 6 Monate nach beendeter antiviraler Therapie.

Summe: Interpretation der Summenscores

Auffällig bei der Betrachtung der Summenscores war, dass diese vor Therapiebeginn deutlich niedriger waren als während der Therapie und auch nach Beendigung der Behandlung noch über dem Ausgangswert lagen (Mittelwert $13,6 \pm 16,6$ Punkte pretreat/ $26,5 \pm 13,9$ Punkte Woche 12/ $31,4 \pm 23,2$ Punkte Woche 24/ $31,5 \pm 22,3$ Punkte Woche 48/ $18,4 \pm 24,4$ Punkte Follow-up). Der Maximalwert war bei Therapiewoche 48, also am Ende der antiviralen Therapie, zu verzeichnen. Nach der Hälfte der Therapie lag er mit 31,4 Punkten nur minimal darunter. Auch wenn der mittlere Summenwert nach Therapieende noch höher war als derjenige vor Einleitung der antiviralen Therapie, so fällt auf, dass nach einem Anstieg der Summenscores unter der Behandlung diese nach Beendigung wieder abfielen, die Befindlichkeit der Patienten sich also wieder verbesserte. Statistische Signifikanz erreichten folgende Differenzen: Woche 48 zu Follow-up ($p < 0,05$), sowie Woche 48 zu Baseline ($p < 0,05$). Ebenfalls signifikant waren die Unterschiede zwischen den Summenscores von Woche 24- d.h. nach der Hälfte der Therapiezeit und denen vor Therapie ($p < 0,05$) sowie denen bei der Follow-up-Untersuchung ($p < 0,05$) (Vergleiche Abbildung 3.9.13 und Tabelle 3.9.2).

Abbildung 3.9.13

**Mittelwerte
Fragebogensummscore**

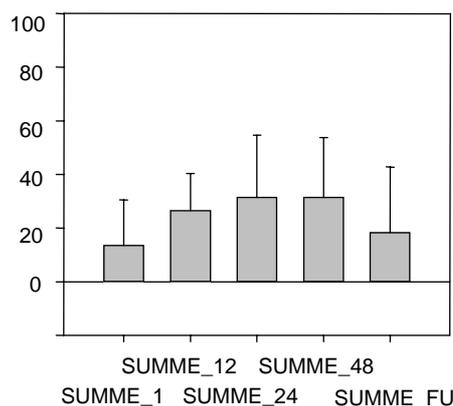


Abbildung 3.9.13 zeigt die Mittelwerte mit Standardabweichung der Summenscores zu den Zeitpunkten 1 (Pretreat), zu Therapiewoche 12, 24, 48 und zum Follow-up Termin 6 Monate nach beendeter antiviraler Therapie.

Tabelle 3.9.2: Fragebogen Mittelwerte						
	Pretreat	Woche 12	Woche 24	Woche 48	Follow-up	p
Summenscores	13,6±16,9	26,5±13,9	31,4±23,2	31,5±22,3	24,4±7,4	0,002*

**-statistisch signifikant*

Tabelle 3.9.2 zeigt die Mittelwerte mit Standardabweichung der Summenscores zu den Zeitpunkten Pretreat, zu Therapiewoche 12, 24, 48 und zum Follow-up Termin 6 Monate nach beendeter antiviraler Therapie. Die p-Werte beziehen sich auf die Ergebnisse nach ANOVA.

Zusammenfassung der Fragebogenergebnisse

Bei der Betrachtung der Ergebnisse des Fragebogens kam es zu folgenden Auffälligkeiten:

Die statistisch signifikanten Veränderungen betrafen ausschließlich die Differenzen zwischen „Untersuchung vor Therapie“ und „Untersuchungen während der Interferontherapie“ sowie diejenigen zwischen „Termine während der Therapie“ und dem Nachsorgetermin nach beendeter Behandlung. Dies gilt gleichermaßen für die signifikanten Differenzen der Einzelfragenmittelwerte als auch für die der Summenscores. Keine statistisch signifikanten Veränderungen konnten zwischen der Befindlichkeit vor und nach der Therapie aufgezeigt werden. Dies lässt sich für alle statistisch signifikanten Unterschiede beobachten.

3.10 NYHA - Stadium

Eine weitere Größe, deren Veränderung im Verlauf der Interferontherapie statistische Signifikanz erreichte war die Zuordnung der Probanden in die NYHA (New York Heart Association)-Stadien. Auf der Skala, die von NYHA I-IV reicht (Vergleiche Tabelle 3.10.1), gaben die Studienpatienten ausschließlich Einschränkungen im Sinne von NYHA-Grad I und II an. Signifikant unterschieden sich die Angaben am Therapieende (Woche 48: $1,4 \pm 0,5$) von denen 6 Monate nach Therapieende (Follow-up: $1,1 \pm 0,3$; $p < 0,05$) und diejenigen von Woche 48 und Baseline ($1,1 \pm 0,3$; $p < 0,05$). Die Angaben von Woche 24 ($1,4 \pm 0,5$) und Baseline sowie von Woche 24 und dem Follow-up-Termin waren ebenfalls signifikant voneinander verschieden ($p < 0,05$). Die höchsten Werte fanden sich zu Woche 24 und 48 (Vergleiche Abbildung 3.10 und Tabelle 3.10.2). Die Veränderungen der Zuordnung zu den NYHA-Stadien bewegten sich nur im Bereich einer Stufe. Dies macht eine klinisch bedeutsame Verschlechterung der körperlichen Belastbarkeit aufgrund kardio-pulmonaler Einschränkungen unwahrscheinlich.

Tabelle 3.10.1: NYHA-Stadien	
I	Beschwerdefreiheit in Ruhe und unter Belastung
II	eingeschränkte Leistungsfähigkeit ab einer mittelschweren körperlichen Belastung
III	deutliche Leistungseinschränkung bei geringer körperlicher Belastung, keine Beschwerden in Ruhe
IV	Beschwerden bereits in Ruhe

Tabelle 3.10.1 gibt einen Überblick über die NYHA-Grade I-IV, Beschwerden sind dabei zu verstehen als das Auftreten von Dyspnoe pectanginöser Beschwerden und vorzeitiger inadäquater Ermüdung [105].

Tabelle 3.10.2: Mittelwert NYHA-Stadium						
	Pretreat	Woche 12	Woche 24	Woche 48	Follow-up	p
NYHA-Stadium	$1,1 \pm 0,3$	$1,3 \pm 0,5$	$1,4 \pm 0,5$	$1,4 \pm 0,5$	$1,1 \pm 0,3$	0,006*

Tabelle 3.10.2 zeigt die Mittelwerte mit Standardabweichung der NYHA-Stadieneinteilung zu den Untersuchungszeitpunkten Pretreat, Therapiewoche 12, 24, 48 und 6 Monate nach beendeter antiviraler Therapie (Follow-up). Der p-Wert bezieht sich auf die Ergebnisse nach ANOVA.

Abbildung 3.10.

Mittelwerte NYHA-Stadien (1-5)

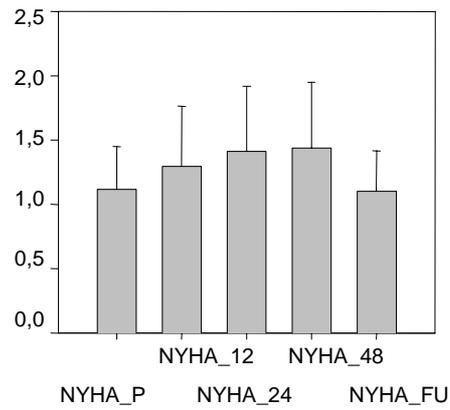


Abbildung 3.10 zeigt die Mittelwerte mit Standardabweichung der NYHA-Stadieneinteilung zu den Untersuchungszeitpunkten Pretreat, Therapiewoche 12, 24, 48 und 6 Monate nach beendeter antiviraler Therapie (Follow-up).

3.11 Korrelation Herzfrequenz - Hämoglobinwert

Weder in der Echokardiographie noch in der Lungenfunktionsprüfung wurden Befunde erhoben, die auf eine kardio-pulmonale Einschränkung hindeuteten. Dennoch gaben die Patienten im Fragebogen vermehrte Kurzatmigkeit und verminderte körperliche Belastbarkeit an. Außerdem erhöhte sich die Herzfrequenz unter Therapie signifikant. Deswegen wurden die Parameter Herzfrequenz und Hämoglobinwert auf eventuelle Zusammenhänge untersucht. Dazu wurde eine Produkt-Moment-Korrelation nach Pearson durchgeführt (Vergleiche Tabelle 3.11).

Tabelle 3.11

Korrelation Hämoglobin (Hb)-Herzfrequenz (HF) (Pearson Product Moment Correlation)					
	Hb-Baseline	Hb Woche 12	Hb-Woche 24	Hb-Woche 48	Hb-Follow-up
HF -Baseline	r=0,246; p=0,358				
HF-Woche 12		r=-0,689; p=0,00313*			
HF-Woche 24			r=-0,5; p=0,0487*		
HF-Woche 48				r=0,0612; p=0,0612	
HF -Follow-up					r=0,226; p=-0,504

r: Korrelationskoeffizient; Signifikanzniveau: $p < 0,05$

*-statistisch signifikant

Tabelle 3.11 zeigt die Korrelationen zwischen den Parametern Herzfrequenz und Hämoglobinwert zu den Beobachtungszeitpunkten Baseline, Therapiewoche 12, 24, 48 und am Follow-up- Termin 6 Monate nach Beendigung der antiviralen Therapie.

Hierbei wurde eine signifikante, negative Korrelation zwischen den Hämoglobin- und Herzfrequenzwerten bei Therapiewoche 12 ($r = -0,689$, $p = 0,00313$) und bei Therapiewoche 24 ($r = -0,5$, $p = 0,0487$) berechnet. Dies entspricht der Beobachtung, dass es parallel zu dem Hämoglobinabfall nach Therapiebeginn zu einem Anstieg der Herzfrequenz

kam und auch der Wiederanstieg des Hämoglobinwertes nach Therapieende zeitlich mit einem Abfall der Herzfrequenz zusammenfiel.

3.12 Zusammenfassung der relevanten Ergebnisse

Hier werden die Ergebnisse zusammengefasst, die sich als relevant im Sinne der Fragestellung der Studie erwiesen haben.

NT-proBNP-Konzentrationen

Die im Rahmen antiviraler Therapien statistisch signifikant ansteigenden NT-proBNP-Werte bildeten die Grundlage des prospektiven Teils der vorliegenden Studie: Im Rahmen der retrospektiven Studie wurde während der Therapiezeit ein statistisch signifikanter Anstieg der NT-proBNP-Konzentration beobachtet. Auch während des Nachbeobachtungszeitraumes blieb die NT-proBNP Konzentration gegenüber der vor Beginn der Behandlung gemessenen Konzentration signifikant erhöht.

Laborwerte

Statistisch signifikant und bezüglich der Fragestellung relevant war der Abfall der Hämoglobinkonzentration durch die antivirale Therapie. Hier ist ein Zusammenhang mit der vermehrten Müdigkeit und verminderten Leistungsfähigkeit, die während der antiviralen Therapie häufig auftritt, denkbar.

Lungenfunktion/Blutgasanalyse

Beide Untersuchungen zeigten während des Beobachtungszeitraumes keine statistisch relevanten Veränderungen. Die Entwicklung pulmonaler Einschränkungen infolge der antiviralen Therapie konnte ausgeschlossen werden.

EKG

Einzige statistisch signifikante Veränderung war der Anstieg der Herzfrequenz. Dieses Ergebnis könnte bei der Erklärung der verminderten körperlichen Belastbarkeit unter Interferon-Ribavirin-Therapie von Bedeutung sein.

Echokardiographieergebnisse

Die Echokardiographie zeigte statistisch signifikante Veränderungen beiden Parametern Linksventrikuläre endsystolisches Volumen (LVESV), Linksventrikuläres endsystolischer Durchmesser (LVESD), Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) und Verkür-

zungsfraction (VF). Das LVESV nahm, ebenso wie der LVESD, über den Therapiezeitraum hinweg statistisch signifikant ab, das am Ende der Systole im Ventrikel verbliebene Blutvolumen –und damit auch der Durchmesser der Herzkammer zu diesem Zeitpunkt nahm ab. Parallel hierzu nahmen die Ejektionsfraction und die Verkürzungsfraction, beides Maße für die kardiale Pumpfunktion, signifikant zu. Alle gemessenen Mittelwerte waren normwertig und blieben dies auch im Verlauf der Therapie. Klinisch konnten bei den Studienpatienten keine Veränderungen bezüglich der kardialen Situation beobachtet werden.

Fragebogen

Die Fragebogenauswertung zeigte eine statistisch signifikante Einschränkung der Befindlichkeit durch die antivirale Therapie. Vor allem diejenigen Fragen, die typische und bekannte Nebenwirkungen der antiviralen Kombinationstherapie erfragen, zeigten signifikante Zusammenhänge mit Ein- und Absetzen der Behandlung. Dies kann als überzeugender Hinweis auf die Validität der Selbstauskünfte der Patienten gewertet werden. Zudem wird die Interpretation nahe gelegt, dass es sich bei den Wohlbefindensreduktionen um kausale Effekte der antiviralen Therapie handelt, die nach Absetzen der Therapie reversibel sind.

4 Diskussion

Die antivirale Therapie mit Interferon ist, wie alle medikamentösen Behandlungen, mit Nebenwirkungen belastet. Die Modulationen, die infolge der Interferongabe im Immunsystem des Patienten vor sich gehen, sind einerseits nötig, um das Hepatitis C Virus, das wie alle Viren den Zellzyklus seines Wirtes nutzt, zu eliminieren, lösen aber im Wirtsorganismus auch unerwünschte Begleiterscheinungen aus. Als besonders störend werden von den Patienten Symptome wie vermehrte Müdigkeit, Kurzatmigkeit und verminderte körperliche Belastbarkeit empfunden, da diese die Leistungsfähigkeit im Alltag stark einschränken können. Der genaue Mechanismus der diese Symptome auslöst, ist bisher nicht vollständig geklärt.

In der vorliegenden Studie wurde die Vermutung untersucht, dass die Symptomatik durch eine, durch die Therapie mit Interferon-alpha induzierte, Einschränkung der Herzfunktion hervorgerufen wird. Diese Vorstellung liegt zum einen begründet in der Art der auftretenden Nebenwirkungen, zum anderen in der beobachteten, signifikanten Erhöhung des NT-proBNPs während der Interferontherapie[14]. Einzelfallberichte, die eine unter Interferontherapie aufgetretene Kardiomyopathie beschrieben, untermauerten die Vermutung, dass Interferon zu kardialen Schäden führen könnte[26, 54, 96, 97,107].

4.1 NT-proBNP

Die NT-proBNP-Bestimmung gehört in vielen Kliniken zur Standarddiagnostik der Herzinsuffizienz. Bei Patienten, die mit akuter Dyspnoe vorstellig werden, kann so eine kardiale Ursache schnell, verlässlich und kostengünstig bestätigt oder ausgeschlossen werden [6, 7, 20].

Die in die vorliegenden Studie eingeschlossenen Probanden waren vor Therapiebeginn nachgewiesenermaßen kardial nicht eingeschränkt. Sie zeigten im Verlauf der Behandlung die Nebenwirkungen, wie sie unter Interferon-Ribavirin-Kombinationstherapie typischerweise auftreten. Die Annahme, dass diese durch eine therapieinduzierte Verschlechterung der Herzfunktion ausgelöst sein könnten, war begründet durch den, im Rahmen einer vorhergehenden Studie beobachteten, statistisch signifikanten BNP-Anstieg unter Interferontherapie. Die Interpretation der erhöhten NT-proBNP-Werte

bezüglich ihrer klinischen Relevanz ist entscheidend für die zukünftige Betreuung und Überwachung von Patienten, die eine antivirale Kombinationstherapie erhalten.

In der Literatur finden sich zahlreiche Studien, die sich mit der BNP-Bestimmung im Notfallbereich beschäftigen. Bei Patienten, die mit akuter Luftnot vorstellig werden, hilft die Analyse der BNP-Konzentration dabei, die Dyspnoe bezüglich ihrer Genese einzuordnen. Für BNP-Konzentrationen zwischen 100-400 pg/ml besteht ein diagnostischer Graubereich, innerhalb dessen die Differenzierung in kardiale und nicht-kardiale Ursachen einer akuten Dyspnoe nicht eindeutig getroffen werden kann. Unterhalb dieser Grenze liegende Werte sprechen gegen eine kardiale Genese der akuten Dyspnoe; während Werte >400 pg/ml das Vorliegen einer Herzinsuffizienz als Ursache der Kurzatmigkeit wahrscheinlich machen [8]. Eine weitere Studie konnte für NT-proBNP-Werte von >253 pg/ml eine hohe Spezifität und Sensitivität bezüglich der Unterscheidung der Genese einer akut aufgetretenen Dyspnoe zeigen [9]. Wenige Untersuchungen dagegen beschäftigten sich mit dem Nutzen, der Aussagekraft und Bedeutung des BNPs bei klinisch unauffälligen Patienten. Ob die NT-proBNP-Bestimmung bei Patienten mit normaler systolischer Pumpfunktion ohne Zeichen einer Herzschwäche zur Diagnostik einer isolierten, subklinischen diastolischen Pumpstörung geeignet ist, ist fraglich. In der Literatur ist für diesen Anwendungsbereich der BNP-Bestimmung eine geringe Sensitivität beschrieben [16]. Anders ist dies bei Patienten mit symptomatischer diastolischer Pumpschwäche. Hier erwies sich die NT-proBNP-Diagnostik als gutes Screeninginstrument. Patienten mit nicht kardial bedingter verminderter Leistungsfähigkeit konnten mittels BNP-Bestimmung verlässlich identifiziert werden [104].

Das Fehlen etablierter, aussagefähiger Normalwerte für NT-proBNP bei Gesunden erweist sich als problematisch für die Interpretation des vorliegenden Datenmaterials. Die im Rahmen der Studie untersuchten Patienten wurden als „herzgesund“ in die Studie eingeschlossen. Akute Atemnot oder sonstige schwerwiegende Notfallsituationen, die auf eine gestörte kardiale Funktion hätten schließen lassen, traten nicht auf. Die Indikation zur BNP-Analyse war im vorliegenden Fall die Vermutung, dass die unter Interferontherapie typischen Symptome wie vermehrte Müdigkeit, verminderte körperliche Belastbarkeit und Kurzatmigkeit kardial verursacht sein könnten. Die im retrospektiven Teil der Studie erhobenen Mittelwerte für NT-proBNP erreichten weder Werte >400 pg/ml noch den Cut-Off-Wert von 250mg/dl, was bei klinisch auffälligen Patienten für das Vorliegen einer kardialen Einschränkung gesprochen hätte. Die Symptome, die bei

den Probanden auftraten, sind auch im Kontext mit reduzierter kardialer Funktion zu finden (verminderte Leistungsfähigkeit, Müdigkeit, Kurzatmigkeit). Diese waren aber in ihrer Ausprägung nicht so stark, dass sie den Verdacht auf eine akute Verschlechterung der Herzfunktion im Sinne einer akuten Herzinsuffizienz begründen könnten. So konnte, angesichts der nur moderaten BNP-Erhöhung und der milden klinischen Symptomatik, nicht davon ausgegangen werden, in der weiteren Diagnostik Anzeichen einer manifesten akuten Herzinsuffizienz zu finden. Vielmehr wurde das Auftreten einer geringgradigen diastolischen Pump- bzw. Relaxationsschwäche vermutet, die die gestiegenen BNP-Werte und die verminderte Leistungsfähigkeit unter Interferontherapie erklären könnte. Weiterhin anzumerken ist, dass die absoluten BNP-Werte, auf die sich die Diagnostik der eingeschränkten kardialen Funktion stützt, je nach Studie differieren. Die wissenschaftlichen Untersuchungen zeigen, dass die Werte signifikant gegenüber gesunden Vergleichspersonen erhöht sind, es werden aber keine einheitlichen Cut-Off-Werte genannt, die auch bei klinisch unauffälligen Patienten das Vorliegen einer kardialen Belastung beweisen würden. Bekannt ist, dass die Konzentrationen bei Gesunden alters- und geschlechtsabhängig sind [27, 59].

Die Hypothese, dass eine Verschlechterung der kardialen Pumpfunktion den NT-proBNP-Anstieg unter antiviraler Therapie verursacht, wurde in der vorliegenden Studie mittels echokardiographischer Untersuchung überprüft. Zusätzlich wurde der kardio-pulmonale Status der Studienpatienten mit Hilfe von Lungenfunktionsprüfungen, EKG und Blutgasanalyse untersucht.

4.2 Echokardiographie

Die echokardiographische Untersuchung mittels Standardechokardiographie, Duplex- und Gewebedopplerverfahren (Tissue Doppler Imaging TDI) konnte den Verdacht auf eine Veränderung der Herzfunktion nicht bestätigen. Vor allem die als sehr sensitiv eingestufte Gewebedoppleruntersuchung konnte keinerlei Einschränkungen der systolischen Pumpfunktion und der diastolischer Relaxationsfähigkeit aufdecken. Die Parameter E (early diastolic relaxation velocity), A (late diastolic relaxation velocity) und S (systolic relaxation velocity) zeigten über den gesamten Beobachtungszeitraum keine statistisch signifikanten Veränderungen. In der Literatur wird der Untersuchung mittels Tissue Doppler Imaging eine hohe Sensitivität bei der Aufdeckung kardialer Einschränkungen, selbst in präklinischen Studien, attestiert [45, 78, 79]. Für den E/E'-Quotienten

als Parameter für den linksventrikulären Füllungsdruck, wurden eine Sensitivität von 81,8% und eine Spezifität von 89,5% gefunden [9]. Somit erlauben die erhobenen, normwertigen, im Verlauf der Therapie nicht signifikant veränderten Echoparameter es, eine Verschlechterung der Herzfunktion durch die Interferontherapie bei den untersuchten Patienten auszuschließen. Die aufgetretenen Nebenwirkungen und Einschränkungen, die an eine kardiale Genese denken lassen, wurden nicht durch eine neu aufgetretene Herzinsuffizienz, Pump- oder Relaxationsschwäche oder eine interferonbedingte Kardiomyopathie verursacht.

Es kam während des Beobachtungszeitraumes zu keiner Zunahme der Füllungsdrücke und endsystolischen Volumina, die als Auslöser einer vermehrten BNP-Ausschüttung durch die Herzmuskelzellen gelten. Im Gegenteil - die Echoparameter, die sich signifikant veränderten, waren das linksventrikuläre endsystolische Volumen (LVESV), der linksventrikuläre endsystolische Durchmesser (LVESD), die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) und die Verkürzungsfraktion (VF). Es handelte sich hier aber um einen signifikanten *Abfall* des Volumens, das am Ende der Systole in der linken Herzkammer verbleibt und eine *Abnahme* des linksventrikulären Ventrikeldurchmessers. Auch nahmen die EF und die VF *zu*. Falls man der Veränderung der Parameter im Kontext mit den übrigen, unverändert gebliebenen Echowerten und der unveränderten klinischen Situation, eine Bedeutung zumessen wollte, wäre diese nicht als Verschlechterung, sondern eher als Verbesserung der Pumpfunktion zu werten. Bei verminderter Kontraktilität, die sich durch eine verminderte EF bemerkbar machen könnte, würde nach systolischer Kontraktion eher mehr Blut im Ventrikel verbleiben, das LVESV und der LVESD würden ansteigen. Die dadurch entstehende vermehrte Wandspannung würde den Reiz für eine vermehrte BNP-Ausschüttung generieren. Die bei den Patienten durchschnittlich zu verzeichnenden signifikanten Änderungen in der echokardiographische Diagnostik stehen, wenn überhaupt interpretierbar, in ihrer Bedeutung einer NT-proBNP- Erhöhung infolge systolischer Pumpschwäche, eher entgegen. Die Erhöhung der NT-proBNP-Werte konnte hier nicht auf eine Verschlechterung der kardialen Pumpfunktion zurückgeführt werden.

Wie schon beschrieben, haben die durchgeführten Untersuchungen keine vermehrte, sondern eine eher verminderte Wandspannung in Ventrikel aufgedeckt. Geht man nun von der Theorie aus, dass der auslösende Reiz für die BNP-Ausschüttung eine erhöhte Wandspannung ist, so stellt sich angesichts den Ergebnisse der Studie die Frage, ob die

Ursachen der BNP-Synthese in ihrer Gesamtheit komplett verstanden sind. Die in der vorliegenden Untersuchung gemachten Beobachtungen legen den Verdacht nahe, dass andere, nicht kardiale Ursachen einer vermehrten BNP-Synthese hier eine Rolle spielen könnten. So wurde in Studien, die Patienten mit akuter Abstoßungsreaktion nach Herztransplantation beobachtet haben, ein Signalweg gefunden, über den mittels Aktivierung von p38-MAP-Kinasen die Transkription von BNP-kodierenden Genen hochreguliert wird [61]. Diese Kaskade und die damit vermehrte Ausschüttung des BNP, wurde durch proinflammatorische Zytokine induziert und war durch antilymphozytäre Therapie reduzierbar [61]. Als relevante proinflammatorische Signalstoffe wurden unter anderen TNF-alpha und Interleukin-1-beta identifiziert. Darüber, ob auch Interferon-alpha diesen Mechanismus in Gang setzen kann und die BNP-Erhöhungen unter antiviraler Therapie mit IFN-alpha durch die Aktivierung dieses Signalweges erklärbar sind, kann nur spekuliert werden. Dies wäre eine Erklärung für die in dem ersten Teil der vorliegenden Studie gemessenen, erhöhten BNP-Werte unter antiviraler Therapie [1, 5, 29, 61, 72].

Interpretiert man die Veränderungen der Pumpfunktion mit Abnahme des LVESV und des LVESD sowie signifikant erhöhter EF und VF als eine Verbesserung der kardialen Pumpfunktion im Verlauf der antiviralen Therapie, so könnte dies als Hinweis darauf gewertet werden, dass nicht die Interferontherapie, sondern die Infektion mit dem Hepatitis C- Virus selber der Auslöser für die verminderte Herzleistung war. Studien haben belegt, dass die virale Infektion im Myokard zur vermehrten Ausschüttung bestimmter Zytokine, allen voran TNF-alpha führt, die über zahlreiche Mechanismen zu strukturellen und funktionellen Schäden am Herzen führen [64,66,67,68,69,70]. Die Verbesserung der Pumpfunktion des Herzens durch die Interferongabe könnte Ausdruck der Eliminierung des kausalen Agens der Herzmuskelschwäche sein. Demnach sollte das Vorliegen einer eingeschränkten kardialen Pumpfunktion nicht als absolute Kontraindikation für eine antivirale Therapie bei chronischer Hepatitis C gelten, sondern vielmehr Anlass geben zu einer sorgfältigen Untersuchung der Ursachen der Symptomatik. Nach Ausschluss anderer kardialer Ursachen für die herabgesetzten Pumpfunktion des Herzens, sollte auch an eine virusinduzierte Genese gedacht werden. In diesen Fall würde eine antivirale Medikation den Patienten nicht gefährden, sondern der Patient würde vielmehr von einer antiviralen Therapie profitieren.

4.3 Weitere Ergebnisse der kardio-pulmonalen Diagnostik

4.3.1 Lungenfunktionsprüfung

Ebenso wie eine Verschlechterung der kardialen Pumpfunktion als Ursache des NT-proBNP-Anstiegs unter antiviraler Therapie mittels Gewebedoppler nicht nachgewiesen werden konnte, gelang es in der vorliegenden Studie, durch Lungenfunktionsprüfungen zu zeigen, dass sich die pulmonale Situation im Laufe der Behandlung nicht veränderte. Die bei jeder Untersuchung durchgeführte Lungenfunktionsprüfung zeigte bezüglich der Parameter Vitalkapazität (Vk(l)) und forcierte Einsekundenkapazität (FEV1(l)) keine statistisch signifikanten Veränderungen. Pulmonale Ursachen für die vermehrte Kurzatmigkeit, die die Patienten unter der Interferontherapie angaben, sind somit, soweit sie sich über die beobachteten Parameter beurteilen lassen, auszuschließen.

4.3.2 Elektrokardiographie

Auffällig bei der Überprüfung der Herzfunktion im Elektrokardiogramm war ein signifikanter Anstieg der Herzfrequenz während der antiviralen Therapie. Tachykardien sind eine bekannte kardiale Nebenwirkung bei der Behandlung mit Interferon. In der vorliegenden Studie handelte es sich aber nicht um das Auftreten von tachykarden Rhythmen, die Mittelwerte lagen immer im physiologischen, normofrequenten Bereich, sondern lediglich um eine Erhöhung der Herzfrequenz, die statistische Signifikanz erreichte. Klinisch betrachtet liefern diese Werte keinen Grund für weitere Untersuchungen, im Kontext mit der antiviralen Therapie, die mit vermehrter Müdigkeit und Kurzatmigkeit einhergeht, sollten sie aber eingehender betrachtet werden. Da eine durch die Verschlechterung der kardialen Pumpfunktion verursachte, kompensatorische Erhöhung der Herzfrequenz durch die Gewebedoppleruntersuchung als sensitivste Methode ausgeschlossen werden konnte, stellt die unter Interferontherapie häufig auftretende Verminderung des Hämoglobinwertes die naheliegendste Erklärung für die veränderte Herzfrequenz dar. Parallel zu dem beschriebenen Anstieg der Herzfrequenz während der Therapiephase und Wiederabfall des Wertes im Nachbeobachtungszeitraum, fiel der Hämoglobinwert im Verlauf der Therapie ab, um ebenfalls nach Beendigung der Interferonapplikation wieder anzusteigen

Korrelation Herzfrequenz-Hämoglobinwert

Um einen möglichen Zusammenhang zwischen der Herzfrequenz und dem Hämoglobinwert zu prüfen, wurde eine Korrelationsanalyse durchgeführt.

Die hier gefundenen signifikanten, negativen Korrelationen zwischen Hämoglobinwert und Herzfrequenz zu den einzelnen Beobachtungszeitpunkten im Verlauf der antiviralen Therapie für die Untersuchungstermine bei Therapiewoche 12 und 24 lassen, nach Ausschluss kardio-pulmonaler Einschränkungen mittels TDI, EKG und Lungenfunktionsprüfung, die Vermutung zu, dass hier ein kausaler Zusammenhang bestehen könnte. Pathophysiologisch führt der verminderte Hämoglobingehalt zu einer reduzierten Sauerstofftransportkapazität des Blutes, was der Körper durch einen erhöhten Durchsatz des Blutvolumens durch die Lunge zu kompensieren versucht.

4.3.3 Hämoglobin

Der im Zusammenhang mit der Herzfrequenz schon thematisierte Abfall des Hämoglobinwertes ist eine bekannte, häufig auftretende Nebenwirkung der Interferon- basierten antiviralen Therapie [11]. In welchem Ausmaß er, wie in der Studie nach Ausschluss kardio-pulmonaler Veränderungen vermutet, als Auslöser ursächlich an der unter Therapie auftretenden Müdigkeit, Kraftlosigkeit, Kurzatmigkeit und verminderten Leistungsfähigkeit beteiligt ist kann anhand dieser Studie nicht endgültig beantwortet werden. Andere, in der Studie nicht untersuchte, Faktoren, somatischer und psychischer Natur, könnten hier zusätzlich eine Rolle spielen.

4.3.4 Leberwerte

Die in der Labordiagnostik signifikant gebesserten Transaminasen bestätigen die Wirksamkeit der antiviralen Therapie bezüglich der Verhinderung einer Leberzellschädigung. Die Studienpatienten zeigten vor Therapiebeginn sonographisch keine Anzeichen einer Leberfibrose oder -zirrhose. Daher sind die gebesserten, zu Therapieende sogar normalen Transaminasewerte als Zeichen des Therapieerfolges und nicht als Ausdruck des vollständigen Leberzelluntergangs, der sich im Endstadium ebenfalls durch verminderte Leberzellenzyme zeigen kann, zu werten. Eine unter Therapie möglicherweise auftretende Verschlechterung der Hepatitis konnte nicht beobachtet werden.

4.3.5 Quick

Statistisch signifikante Veränderungen ergaben sich auch bei dem Gerinnungsparameter. Hierbei lagen die Werte aber zu jedem Messzeitpunkt in dem physiologischen Normbereich zwischen 70 und 110%.

Das bedeutet, dass die Differenzen zwar signifikant, klinisch aber unbedeutend waren, da sie zu jeden Zeitpunkt innerhalb der physiologischen Variabilitätsspanne lagen. Keiner der Studienteilnehmer berichtete über vermehrte Blutungsneigung oder ein vermehrtes Auftreten von Hämatomen.

4.4 Fragebogen

Die einheitliche, gleichgerichtete Änderung in der Bewertung der Befindlichkeit vor Beginn der Therapie und nach deren Beendigung lässt die Vermutung kausaler Zusammenhänge zu. Die signifikant verschlechterte Befindlichkeit nach Beginn der antiviralen Therapie und die ebenfalls signifikante Verbesserung nach Therapieende deuten darauf hin, dass die Interferon/Ribavirin-Therapie der Auslöser der Befindlichkeitsänderung war. Die Tatsache, dass sich die Angaben vor und nach der Therapie nicht signifikant voneinander unterscheiden, zeigt, dass dieser Zustand reversibel ist. Das Ergebnis, dass psychosoziales und körperliches Wohlbefinden im Kontext der antiviralen Therapie zunächst reduziert ist und auch nach Therapieende noch unterhalb des Ausgangswertes liegt, kontrastiert Ergebnisse von Bonkovsky, Woolley et al. [15]. In deren Studie wurde gezeigt, dass die gesundheitsbezogene Lebensqualität bei chronischer Hepatitis C reduziert ist und sich durch eine erfolgreiche Interferontherapie signifikant verbessert [15]. Dies konnte durch die Fragebogenanalyse der vorliegenden Studie nicht bestätigt werden. So lag der Summenscore 6 Monate nach Therapieende am Follow-up-Termin noch deutlich höher als derjenige vor Therapiebeginn. Möglicherweise ist diese Beobachtung aber auch durch die Tatsache verfälscht, dass zum einen nach Therapieende nicht alle Studienpatienten virusfrei waren und zudem bei dem Nachsorgetermin nur 11 der 17 Probanden den Fragebogen ausgefüllt abgaben. Bezüglich der Virusfreiheit nach Therapieende und 6 Monate nach Abschluss der Interferonbehandlung lassen sich keine statistisch fundierten Angaben machen. Bei dem Nachsorgetermin erschienen nur 8 der

Patienten und sowohl zu den Zeitpunkten am Therapieende und beim Follow-up-Termin sind die Daten bezüglich Viruslast und Befindlichkeit nicht vollständig genug, um inferenzstatistische Analysen durchzuführen. Wirft man aber dennoch einen Blick auf die vorliegenden Daten, so fällt auf, dass bei Therapieende 14 der 15 untersuchten Patienten virusfrei waren. Der durchschnittliche Fragebogensummenscore lag zu diesem Zeitpunkt bei $31,5 \pm 22,3$ Punkten. Der Patient, der zu diesem Beobachtungszeitpunkt als Einziger nachgewiesenermaßen viruspositiv getestet wurde (600 IU/ml) erzielte einen Summenscore von 59 Punkten. Damit lag der Patient über dem mittleren Punktwert von $31,5 \pm 22,5$ Punkten, erreichte aber nicht den maximalen Score, der bei 73 Punkten lag und von einem Patienten angegeben wurde, bei dem die Viruslast unter der Nachweisgrenze lag. Bei dem Follow-up Termin wurde bei 4 der 8 untersuchten Patienten das Hepatitis C Virus nachgewiesen. Der mittlere Summenscore zu diesem Zeitpunkt lag bei $18,4 \pm 24,4$ Punkten und war damit signifikant niedriger als bei den Untersuchungen nach 24- und 48-wöchiger-Therapie. Die 4 viruspositiv getesteten Patienten gaben Summenscores von durchschnittlich 23,5 Punkten an, die 4 virusnegativen Patienten erreichten einen mittleren Summenscore von 25,75 Punkten. Der Maximalwert von 73 Punkten wurde, ebenso wie der Minimalwert (0 Punkte) von einem Patienten mit negativem Virusnachweis angegeben. Insgesamt weist diese Beobachtung nicht auf einen kausalen Zusammenhang zwischen Viruslast und Lebensqualität nach Abschluss der Behandlung hin. Obwohl zu Woche 12 und 24 alle untersuchten Patienten virusfrei waren und zu Woche 48 nur bei einem Patienten das HC-Virus nachgewiesen wurden, war die subjektive Lebensqualität der Patienten zu diesem Zeitpunkt schlechter als nach Beendigung der Therapie. Die beste Befindlichkeit, die vor Beginn der antiviralen Therapie angegeben wurde, fällt zeitlich zusammen mit dem Zeitpunkt, an dem alle Patienten viruspositiv waren. Auch die Vermutung, dass vor allem die Lebensqualität derjenigen Patienten, die nach Abschluss der Therapie noch viruspositiv sind, eingeschränkt ist, konnte durch die vorliegende Studie nicht bestätigt werden. Um verlässliche Aussagen diesbezüglich machen zu können, sollte ein größeres Kollektiv mit vollständigen Daten zu Viruslast und Befindlichkeit untersucht werden. Zusammengefasst sprechen die Beobachtungen, dass

- a) kein offensichtlicher Zusammenhang zwischen Viruslast und Befindlichkeit besteht,
- b) dass sich mit Einsetzen der antiviralen Therapie die Befindlichkeit verschlechtert und
- c) sich mit Absetzen der antiviralen Therapie die Befindlichkeit wieder verbessert,

dafür, dass es die Nebenwirkungen der antiviralen Therapie sind, die für die reduzierte Lebensqualität verantwortlich sind.

Zur genaueren Beurteilung der Ergebnisse der Fragebogendiagnostik wurde dieser nicht nur als Ganzes (Summenscores) betrachtet, sondern in seine Einzelelemente (Einzelfragen-scores) zerlegt. So war es nicht nur möglich, zu bestimmen, ob sich die Befindlichkeit der Patienten während des Beobachtungszeitraumes veränderte und in welchem Ausmaß dies geschah, sondern es war zudem möglich zu beobachten, welche Art von Beschwerden sich im Laufe der Therapiezeit entwickelten und das Leben der Probanden einschränkten.

4.4.1 Fragebogendiagnostik 1: somatische Symptome

Von den 21 Items, die der Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire beinhaltet, beschäftigen sich 9 mit ausschließlich somatischen Symptomen:

Frage 1: „Schwellungen der Knöchel, Beine etc“

Frage 2: „Notwendigkeit sich tagsüber hinzusetzen/hinzulegen, um sich auszuruhen“

Frage 3: „Schwierigkeiten beim Gehen oder Treppensteigen“

Frage 4: „Schwierigkeiten bei der Haus-/Gartenarbeit“

Frage 12: „Kurzatmigkeit“

Frage 13: „Müdigkeit/Kraftlosigkeit“

Frage 14: „Notwendigkeit eines Krankenhausaufenthaltes“

Frage 15: „Geldausgaben für medizinische Behandlungen“

Frage 16: „Nebenwirkungen von Medikamenten“

Innerhalb dieses Fragenkomplexes von 9 Einzelfragen wurden bei 6 Fragen während der antiviralen Therapie statistisch signifikante Veränderungen beobachtet. Die Symptome, die hier die Lebensqualität der Studienpatienten signifikant einschränkten, waren vermehrte Müdigkeit und Kraftlosigkeit, Kurzatmigkeit, Medikamentennebenwirkungen, Schwierigkeiten beim Gehen und Treppensteigen sowie bei der Haus- und Gartenarbeit und die Notwendigkeit, sich tagsüber auszuruhen.

Auffallend ist hierbei, dass es sich um die Beschreibung typischer Interferon-Ribavirin-Nebenwirkungen handelt. Der MLHF-Q, der zur Identifikation von Patienten mit Herz-

insuffizienz entwickelt wurde und hier auch eine gute Sensitivität und Validität aufweist, zeigte also signifikante herzinsuffizienz-typische Veränderungen in der Befindlichkeit bei Patienten, die eine antivirale Therapie mit Interferon-alpha und Ribavirin erhalten. Diese Beobachtung legt, in Unkenntnis der tatsächlichen Herzfunktion, die Vermutung nahe, dass die Patienten während der antiviralen Therapie eine Einschränkung der Herzfunktion erleiden, die nach Beendigung der Behandlung wieder zurückgeht. Die Überprüfung dieser Annahme war der Gegenstand der vorliegenden Arbeit.

Gezeigt werden konnte mittels Tissue Doppler Imaging, dass sich die Herzfunktion der Probanden im Verlaufe der Therapie nicht veränderte. Die als sehr sensitiv geltende Gewebedoppleruntersuchung lieferte keinerlei Anhaltspunkte für eine auch nur geringfügig eingeschränkte Herzfunktion, weder im Sinne einer systolischen Kontraktionschwäche (Sm), noch im Sinne einer diastolischen Relaxationsstörung (Em, Am). Anhand dieser Ergebnisse ist es möglich, eine veränderte Dynamik des Herzzyklus als Ursache für die oben genannten Symptome mit hoher Wahrscheinlichkeit auszuschließen.

Nachdem eine kardiale Ursache als ausgeschlossen angesehen werden kann, stellt sich im Anschluss die Frage nach der pulmonalen Situation. Kurzatmigkeit und Schwierigkeiten bei körperlicher Anstrengung wie Treppensteigen, können auch durch Veränderungen der Lungenfunktion bedingt sein. Dass dies bei den Patienten der vorliegenden Studie ebenfalls nicht die Ursache der Symptome war, konnte mittels Lungenfunktionsüberprüfungen gezeigt werden. Hier ergaben sich keinerlei signifikante Veränderungen.

Als letzter im Rahmen der vorliegenden Studie gemessene Parameter, dessen Abweichungen für die im Fragebogen signifikant veränderten Items ursächlich in Frage kommt, bleibt der Hämoglobinwert. Der Abfall des Hämoglobinwertes durch die Interferon-Ribavirin-Therapie ist ein bekanntes Phänomen und gehört zu den, vor allem zu Beginn der Behandlung häufig auftretenden Nebenwirkungen [11, 48]. Ursächlich für den Hämoglobinabfall ist wahrscheinlich in erster Linie eine durch Ribavirin induzierte hämolytische Anämie [11]. Zusätzlich führt Interferon über nicht eindeutig geklärte, knochenmarksschädigende Mechanismen zu Blutbildveränderungen, die neben den Leukozyten und Thrombozyten auch die Erythrozyten betreffen [11]. Die Anämie wird in der Literatur als meist blande und reversibel beschrieben [22]. Der bei den Studienpatienten beobachtete Rückgang der Hämoglobinwerte von durchschnittlich 15 ± 1 g/dl vor Therapiebeginn auf $12,3 \pm 1,5$ g/dl nach 24-wöchiger Interferon-Ribaviringabe und

der Wiederanstieg auf $14,4 \pm 1$ g/dl nach beendeter Therapie bestätigten diese in der Literatur beschriebenen Beobachtungen. Vor dem Hintergrund der Literatur und nach Ausschluss kardialer (Echokardiographie inklusive TDI) und pulmonaler Ursachen (Lungenfunktionsprüfung) in der vorliegenden Untersuchung, bleibt nur noch der Verdacht, dass der Hämoglobinabfall und die dadurch verminderte Sauerstofftransportkapazität des Blutes verantwortlich sind für die vermehrte Müdigkeit, Kraftlosigkeit und Kurzatmigkeit der Patienten. Für diese These spricht auch die parallel zum Abfall des Hämoglobinwertes und zudem mit diesem negativ korrelierende statistisch signifikante Zunahme der Herzfrequenz, die dann als Kompensationsmechanismus zu interpretieren ist.

Zusammenfassend kann nach Auswertung der gewonnenen Daten festgestellt werden, dass die die körperlichen Symptome betreffenden statistisch signifikanten Veränderungen des Befindens während der antiviralen Therapie weder kardialer noch pulmonaler Genese und am ehesten im Zusammenhang mit dem signifikanten Hämoglobinabfall zu sehen sind.

4.4.2 Fragebogendiagnostik 2: Psycho-soziale Symptome

Die verbleibenden Fragen sind bezüglich ihrer Genese nicht eindeutig der rein körperlichen Ebene zuzuordnen. Schwierigkeiten beim Verlassen des Hauses können zum Beispiel ebenso wie Schlafstörungen und Störungen des Sexuallebens sowohl körperlich als auch psycho-sozial verursacht sein.

Einzelfragen, bei denen die Ursache nicht nur der somatischen Ebene zugeordnet werden konnte, waren:

Frage 5: „Schwierigkeiten, dass Haus zu verlassen“

Frage 6: „Schlafstörungen“

Frage 7: „Schwierigkeiten bei gemeinsamen Aktivitäten mit Familie und Freunden“

Frage 8: „berufliche Einschränkungen“

Frage 9: „Schwierigkeiten bei der Ausübung von Hobbies, Sport und Freizeitbeschäftigungen“

Frage 10: „Einschränkung der sexuellen Aktivität“

Frage 11: „Appetitlosigkeit“

Frage 17: „das Gefühl, eine Last für Familie und Freunde zu sein“

Frage 18: „das Gefühl, die Kontrolle über das eigene Leben zu verlieren“

Frage 19: „Angstgefühle“

Frage 20: „Störungen der Konzentrations- und Merkfähigkeit“

Frage 21: „Depressionen“

Innerhalb dieser Gruppe von Fragen wiesen 6 Fragen, über den gesamten Beobachtungszeitraum gesehen, statisch signifikante Veränderungen auf. Die Patienten gaben an, im Verlauf der Therapie vermehrt unter Schlafstörungen zu leiden, in der Ausübung von Hobbies, Sport und Freizeitaktivitäten und ihrer sexuellen Aktivität eingeschränkt zu sein. Sie klagten über Appetitlosigkeit und darüber und vermehrt das Gefühl zu haben, die Kontrolle über ihr eigenes Leben zu verlieren und eine Belastung für Freunde und Familie zu sein.

Schlafstörungen sind eine bekannte Nebenwirkung der interferonbasierten antiviralen Therapie und treten bei ungefähr 20-25 % der Patienten auf [48]. Sie können direkte Folge der Medikation sein, aber auch durch psychosoziale Faktoren, extrinsische Einwirkungen, eine gestörte Schlafhygiene oder durch eine Abweichung von der normalen zirkadianen Rhythmik verursacht sein.

Die Schwierigkeiten bei der Ausübung von Hobbies, Freizeitaktivitäten und Sport könnten, sofern hier die körperliche Belastbarkeit den limitierenden Faktor darstellt, durchaus ebenfalls durch den Abfall des Hämoglobinwertes und die dadurch ausgelöste vermehrte Müdigkeit und Kraftlosigkeit bedingt sein. Ausgeschlossen werden kann nach der vorliegenden Untersuchung eine durch kardio-pulmonale Faktoren ausgelöste verminderte Leistungsfähigkeit.

Bezüglich der sexuellen Aktivität der Probanden lassen sich, in Unkenntnis der häuslichen, partnerschaftlichen Situation der Studienpatienten, kaum Aussagen treffen. Die hier entstehenden Probleme können sowohl körperlich verursacht sein und eine Folge der vermehrten Müdigkeit und Erschöpfung durch die Therapie sein, als auch Ausdruck der psychischen Belastungen, die im Verlauf der aufwendigen und langwierigen Therapie auftreten können. Kausale Aussagen sind hier nicht möglich.

Das Auftreten von Appetitlosigkeit kann als Nebenwirkung der Interferontherapie und der darunter auftretenden Übelkeit, Müdigkeit und verminderten Leistungsfähigkeit interpretiert werden. Menschen, die sich nicht vollständig gesund fühlen, leiden häufig an unspezifischen Symptomen wie zum Beispiel Appetitlosigkeit. Zu einer relevanten Gewichtsabnahme kam es aber bei den beobachteten Patienten nicht. Das verminderte Hungergefühl könnte sowohl als körperliche als auch als psychische Folge der Einschränkungen durch die Therapie gedeutet werden.

Auch die Bewertung des Gefühls, eine Belastung für Freunde und Familie zu sein, ist schwer zu objektivieren. Es handelt sich hierbei um eine subjektive Empfindung des Patienten, die sowohl auf der Tatsache beruhen kann, dass sich nahe stehende Personen tatsächlich abwenden, die aber auch aus einer Fehl- oder Überbewertung durch den Erkrankten resultieren kann. Eine soziale Isolierung infolge der Erkrankung und der Angst vor Ansteckung ist denkbar. Ebenso kann aber auch die vermehrte psychische Belastung des Patienten unter Interferontherapie ursächlich dafür sein, dass er sich selbst als Belastung für andere empfindet.

Auch die Frage 18 nach dem Gefühl, die Kontrolle über das eigene Leben zu verlieren, ist nicht in einen kausalen Zusammenhang mit den von uns untersuchten Parametern zu bringen. Eventuell spielt hier die Sorge um die eigene Gesundheit, die Abhängigkeit von Medikamenten, Ärzten und die eigene Machtlosigkeit eine entscheidende Rolle. Viele Patienten wissen nicht, woher ihre Infektion rührt und haben Angst vor den möglichen Komplikationen, sowohl der Erkrankung als auch der Therapie. Möglich ist auch, dass einige Nebenwirkungen, die während der Therapie auftreten, wie z.B. Müdigkeit, verminderte körperliche Belastbarkeit oder Haarausfall, dazu führen, dass sich der Patient als sozial weniger angepasst und gesellschaftsfähig erlebt und sich in der Folge zurückzieht. Die Interferontherapie ist eine aufwendige und langwierige Angelegenheit, die den Patienten und sein soziales Umfeld unter Umständen sehr belastet [49, 50].

In der vorliegenden Studie wurde vor allem die kardio-pulmonale Situation der Patienten betrachtet, und sich, abgesehen von kurzen Anamnesegesprächen, nicht weitergehend mit psychischen oder sozialen Faktoren beschäftigt. Deshalb ist es nicht möglich, Aussagen über Veränderungen in diesem Bereich zu machen. Es wäre, vor dem Hintergrund der gewonnenen Einsichten, sicherlich interessant, die psychischen Parameter

gesondert zu untersuchen und die Auswirkungen der Interferontherapie auf das psychosoziale Erleben der Patienten detaillierter zu betrachten.

Die Arbeitsgruppe um Dr. med. Martin Schäfer an der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie der Charite, befasst sich mit den psychischen Nebenwirkungen der antiviralen Therapie, die infolge des veränderten Stoffwechsels auftreten können. Die Ursache dieses, infolge der Behandlung mit Interferon-alpha entstehenden, Ungleichgewichts auch im Gehirnstoffwechsel ist bisher nicht bekannt, vermutet wird eine Modulation an Glukokortikoid- und Serotoninrezeptoren [47]. In ihrem, als Patienteninformation gedachten, Internetauftritt weist die Gruppe darauf hin, dass die Patienten oft vor der Therapie schon psychisch belastet sind. Fragen nach der Infektionsquelle, Angst vor Vorurteilen und die Sorge um eine möglicherweise schon erfolgte Übertragung des Virus auf den Ehepartner oder Familienmitglieder sind hier genauso zu nennen, wie die Ungewissheit bezüglich des Verlaufs, der Wirksamkeit und der Prognose der langwierigen und aufwendigen Therapie. Studien diesbezüglich sind im Gange, die Ergebnisse liegen aber derzeit noch nicht vor. Die antivirale Therapie ist demnach aber nicht immer als Ursache der psychischen Symptome zu sehen. Oft spielten soziale und persönliche Faktoren eine große Rolle. Auch sei der Übergang zwischen anfänglich körperlichen Symptomen wie Abgeschlagenheit, Grippesymptomatik und Müdigkeit zu den psychischen Symptomen oft fließend [47, 49, 50].

Eben diese Schwierigkeiten bei der kausalen Bewertung des psycho-sozial-somatischen Fragenkomplexes traten auch in der vorliegenden Studie auf. Auch wenn festgehalten werden kann, dass die aufgetretenen Symptome nicht kardio-pulmonal verursacht waren, ist es, in Anbetracht der erhobenen Daten, nicht möglich, weiterreichende Aussagen über die Genese dieser Befindlichkeitseinschränkungen zu machen. Diesbezüglich sind weiterführende psychosomatisch/psychiatrisch und psychologisch betreute Studien nötig.

Vergleicht man die in der vorliegenden Studie erhobenen Fragebogendaten zur Lebensqualität mit den Ergebnissen anderer Befragungen von Patienten mit chronischer Hepatitis und deren Auswirkung auf die Befindlichkeit, so lassen sich einige Übereinstimmungen finden. Eine schwedische Studie aus dem Jahre 2006 konnte mit Hilfe des SF-36-Fragebogens zeigen, dass die Befindlichkeit der mit Hepatitis C infizierten Patienten vor Beginn einer antiviralen Therapie im Vergleich zur Normalbevölkerung herabge-

setzt ist. Während der Therapie mit Interferon nahm die Befindlichkeit und Vitalität weiter ab, um nach Therapieende bei den Patienten, die auf die Behandlung ansprachen, nach Therapieende also virusfrei waren, wieder anzusteigen. Diese Beobachtungen decken sich mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie [23, 46, 63]. Eine Differenzierung der Daten in Responder und Non-Responder ist aufgrund der niedrigen Fallzahlen, insbesondere zum Follow-up-Termin, im Rahmen der vorliegenden Studie nicht möglich. Dennoch kann die Gesamttendenz, d.h. die verminderte Lebensqualität bei chronischer Hepatitis C-Infektion im Vergleich zur Normalbevölkerung, die weitere Befindlichkeitsverschlechterung während der antiviralen Therapie und die Verbesserung nach erfolgreich beendeter Therapie als übereinstimmendes Ergebnis betrachtet werden. Dass das psychische und physische Befinden von Patienten mit chronischer Hepatitis C im Vergleich mit der Normalbevölkerung reduziert ist, konnte auch eine deutsche Studie des Hepatitis Kompetenznetzes zeigen. Sowohl das körperliche als auch das seelische Wohlbefinden war bei den Infizierten herabgesetzt. Patienten, die im Anschluss an eine antivirale Therapie virusfrei waren, beurteilten ihre Befindlichkeit in der Nachbeobachtung als signifikant besser als vor Therapiebeginn. Im Gegensatz dazu gaben Patienten mit fortschreitender Leberfibrose im Verlauf eine signifikant reduzierte Befindlichkeit an. Die Studie ergab weiterhin, dass auch die Schulbildung und sozioökonomische Probleme, wie Arbeitslosigkeit, Frühberentung, finanzielle Probleme und mangelnde soziale Unterstützung der Patienten, einen Einfluss auf die Lebensqualität haben [23, 81]. Bezüglich des Umgangs mit Patienten während der antiviralen Therapie hat sich eine individuelle Psychotherapie einer kognitiven Kurzzeit-Gruppen-Verhaltenstherapie überlegen gezeigt. Als am effektivsten hat sich eine langfristige soziale Unterstützung der Patienten im Sinne einer unprofessionellen Hilfestellung erwiesen [95]. Es ist anzunehmen, dass den Patienten, die ausreichende Unterstützung, Verständnis und Zuwendung von Familie, Freunden und Therapeuten erhalten, der Umgang mit ihrer Erkrankung und den Einschränkungen durch die Therapie leichter fällt als denjenigen ohne entsprechenden sozialen Rückhalt. Die Einflussfaktoren auf die Lebensqualität von Patienten mit chronischer Hepatitis C und Interferontherapie sind zahlreich. Körperliche Einschränkungen wie Kurzatmigkeit, Müdigkeit und Verminderte körperliche Belastbarkeit spielen dabei ebenso eine Rolle wie soziale und psychische Faktoren. Es erscheint daher sinnvoll zu sein, die Ursachen der Befindlichkeitsänderungen eingehender

und differenzierter zu untersuchen, um die Betreuung der Patienten optimieren zu können.

4.5 Zusammenfassung

4.5.1 Klinik im Kontext mit NT-proBNP-Werten und echokardiographischer Diagnostik

Die Befindlichkeit der Patienten war während der antiviralen Therapie eindeutig eingeschränkt. Bei der Fragebogenanalyse zeigte sich eine deutliche, statistisch signifikante Verschlechterung der Befindlichkeit im Verlauf der Interferontherapie und eine deutliche Besserung derselben nach Absetzen der Behandlung. Die in Studien mit Patienten unter interferon-basierter antiviraler Therapie gefundenen signifikanten NT-proBNP-Erhöhungen ließen einen Zusammenhang zwischen den klinischen Symptomen der antiviralen Therapie und den gemessenen NT-proBNP-Anstiegen vermuten. Die infolgedessen kontinuierlich durchgeführte, echokardiographische Untersuchung inklusive TDI konnte den Verdacht auf eine kardiale Ursache der Symptome im untersuchten Kollektiv nicht bestätigen. Es kann also, nach Durchführung der Studie, die Feststellung getroffen werden, dass die unter Interferontherapie aufgetretene signifikante Erhöhung des Herzinsuffizienzmarkers NT-proBNP nicht auf kardiale oder pulmonale Veränderungen zurückzuführen ist. Die aufgetretene NT-proBNP-Erhöhung muss durch andere Mechanismen als durch die Einschränkung der Herzfunktion verursacht sein. Sie ist im Sinne der kardialen Pumpfunktion als klinisch nicht relevant einzustufen. Aus den erhobenen Daten ergibt sich keine Notwendigkeit, herzgesunde Patienten, die eine antivirale Therapie mit Interferon-Alpha und Ribavirin erhalten, standardmäßig intensiver als bisher üblich kardial zu überwachen. Dies kann, vor dem Hintergrund der in der Literatur beschriebenen reversiblen Kardiomyopathien, die in Einzelfällen unter antiviraler Therapie beobachtet wurden, nur für Patienten gelten, die nicht klinisch auffällig werden. Gehen die Nebenwirkungen der antiviralen Therapie über das Normalmaß hinaus, sollte eine weiterführende Diagnostik eingeleitet werden.

Die Ursache für den NT-proBNP-Anstieg unter Interferontherapie konnte durch die vorliegende Studie nicht aufgedeckt werden. Möglicherweise existieren andere, bisher unbekannte Mechanismen, die eine NT-proBNP Ausschüttung in den Myokardzellen

auslösen. Auch ist es denkbar, dass die BNP-Produktion nicht ausschließlich im Herzmuskel durch vermehrte Druck –und Volumenbelastung ausgelöst wird. Möglicherweise trägt Interferon, das als interzellulärer Transmitter agiert, zur Aktivierung einer bisher in diesem Zusammenhang unbekanntes Signalkaskade bei, in deren Folge, unabhängig von der kardialen Situation, BNP ausgeschüttet wird. Dies sind Hypothesen, die in Zukunft weiterer Abklärung bedürfen.

Da sich die Vermutung, dass die unter der Behandlung mit Interferon und Ribavirin auftretenden Nebenwirkungen kardialer Genese sein könnten, nicht bestätigt hat, gilt es nun, alternative Ursachen abzuklären. Die bisherige Annahme war, dass einige der Nebenwirkungen durch die Anämie bedingt seien. Dies konnte auch bei den Patienten der vorliegenden Studie beobachtet werden. Es kam zu einem statistisch signifikanten Hämoglobinabfall im Verlauf der Therapie. Dieser ging einher mit einer Zunahme der Herzfrequenz und einer verschlechterten Befindlichkeit der Probanden. Dies untermauert die Vermutung, dass der Abfall des Hämoglobinwertes ursächlich an der vermehrten Müdigkeit und Kraftlosigkeit und der verminderten Leistungsfähigkeit unter antiviraler Therapie beteiligt sein könnte. Andere Erklärungen für die reduzierte Befindlichkeit konnten durch die vorliegende Untersuchungen nicht gefunden werden, denkbar wäre aber zum Beispiel auch eine psychische Komponente.

4.5.2 Perspektive - Anregungen

Angesichts der erhobenen Daten, erscheint es wichtig folgende Gesichtspunkte weiter abzuklären:

Zum einen wäre es interessant herausfinden, ob andere als die bekannten, kardialen Mechanismen zu einer NT-proBNP–Ausschüttung führen können und Interferon als körpereigener interzellulärer Botenstoff hier beteiligt ist. Eventuell ist die NT-proBNP-Erhöhung zwar interferoninduziert, in ihrer Bedeutung aber als unerhebliche Begleitscheinung der antiviralen Therapie zu werten.

Ein weiterer Aspekt, der intensivere Beachtung finden sollte, ist die psychische Verfassung der Patienten während der antiviralen Therapie. So weisen einige der aufgetretenen Befindlichkeitsstörungen, die der MLHF-Q aufdeckte, auf eine psycho-soziale Komponente hin. Auch lassen die Symptome, die unter Interferontherapie gehäuft auftreten, in ihrer Genese an eine psychische Beteiligung denken. Hier wäre eine vermehrte psycho-

logisch-psychiatrische Betreuung sinnvoll. Die bekannten psychiatrischen Nebenwirkungen, wie zum Beispiel das Auftreten von Depressionen [48], ließen sich dadurch besser und frühzeitiger behandeln. Zusätzlich könnten somatisch verursachte unerwünschten Begleiterscheinungen eventuell in ihrer Ausprägung, den Auswirkungen und in ihrer Bewertung durch den Patienten abgeschwächt werden.

4.5.3 Limitierungen der Studie

Alle Ergebnisse der Studie müssen vor dem Hintergrund der Stärken und Schwächen, die das Studiendesign bedingt, gesehen werden. So wurden die Untersuchungen, die für die Patienten einen zur Interferontherapie zusätzlichen zeitlichen Aufwand von jeweils ein bis zwei Stunden bedeuteten, an 17 Patienten durchgeführt. Nicht alle Patienten erschienen zu allen vereinbarten Terminen, so dass hier Ersatztermine mit geringfügigen Abweichungen von den eigentlichen Beobachtungszeitpunkten vergeben werden mussten. Auch wurden nicht alle Fragebögen ausgefüllt zurückgegeben. Weiterhin muss angemerkt werden, dass die NT-proBNP- Erhöhungen, die in der zuvor durchgeführten retrospektiven Studie auftraten als Basis für die Untersuchungen genutzt wurden. Nachdem in der retrospektiven Studie gezeigt worden war, dass es unter Interferontherapie zu einem NT-proBNP-Anstieg kommt, wurde sich in der prospektiven Studie auf die Überprüfung der möglichen kardialen Verursachung dieses Phänomens fokussiert. Als Stärke der Studie kann vor allem die Vielzahl und Vielfältigkeit an erhobenen Daten angeführt werden. Die Überprüfung der kardio-pulmonalen Parameter erfolgte durch umfassende Untersuchungen und darf deshalb als vollständig und aussagekräftig gewertet werden. Es handelt sich um die erste Studie, die bei Patienten mit chronischer Hepatitis C den Verdacht auf eine therapieinduzierte Einschränkung der kardialen Funktion mittels Echokardiographie untersucht hat. Nach unserem Erkenntnisstand ist dies zudem die erste Studie, die Daten zu Symptomen der Herzinsuffizienz unter Interferontherapie mittels Fragebogendiagnostik erhob. Dies hat den Vorteil, Daten aus zwei verschiedenen Quellen miteinander in Beziehung setzen zu können. Objektive medizinische Parameter konnten durch die subjektiven Einschätzungen der Patienten ergänzt werden. Dieses Vorgehen erlaubt eine umfassendere Beurteilung der unter Therapie auftretenden Nebenwirkungen.

Weiterführende Untersuchungen an größeren Kollektiven sind nötig, um die gefundenen Aussagen auf ihre Reproduzierbarkeit und Allgemeingültigkeit zu überprüfen.

5 Literaturverzeichnis

- (1) Abassi Z, Karram T, Ellaham S, Winaver J, Hoffman A (2004) Implications of the natriuretic system in the pathogenesis of heart failure: diagnostic and therapeutic importance. *Pharmacol. Ther.* 102:223-241
- (2) Abonyi ME, Lakatos PL (2005) Ribavirin in the treatment of hepatitis C. *Anti-cancer Res.* 25:1315-20
- (3) Al-Meslmani BM, Fahoum SK, Shamia MG (2005) N-terminal probrain natriuretic peptide and echocardiography in patients with systolic heart failure. *Saudi Med. J.* 26:1695-1698
- (4) Alam M, Witt N, Nordlander R, Samad BA (2007) Detection of abnormal left ventricular function by Doppler tissue imaging in patients with a first myocardial infarction showing normal function assessed by conventional echocardiography. *Eur. J. Echocardiogr.* 8:37-41
- (5) Al-Meslmani BM, Fahoum SK, Shamia MG (2007) NT-proBNP in monitoring treatment of patients with congestive heart failure. *Clin. Lab.* 53:35-39
- (6) Angermann CE, Ertl G (2004) Natriuretic peptide – new diagnostic markers in heart disease. *Herz* 29: 609-617
- (7) Angermann C, Hoyer C, Ertl G (2006) Differential diagnosis of dyspnea – significance of clinic aspects, imaging and biomarkers for the diagnosis of heart failure. *Clin. Res. Cardiol.* 4:57-70
- (8) Arques S, Roux E, Sbragia P, Pieri B, Gelisse R, Ambrosi P, Luiccioni R (2006) Accuracy of tissue doppler echocardiography in the diagnosis of new-onset congestive heart failure in patients with levels of B-type natriuretic peptide in the midrange and normal left ventricular ejection fraction. *Echocardiography* 23:627-634
- (9) Arques S, Roux E, Sbragia P, Pieri B, Gelisse B, Luiccioni R, Ambrosi P (2007) Usefulness of bedside doppler echocardiography and B-type natriuretic peptide (BNP) in differentiating congestive heart failure from noncardiac cause of acute dyspnea in elderly patients with a normal left ventricular ejection fraction and permanent nonvalvular atrial fibrillation: Insights from a prospective monocenter study. *Echocardiography* 24:499-507

- (10) Arques S, Roux E, Luccioni R (2007) Current clinical applications of Doppler echocardiography (E/E' ratio) as a non-invasive surrogate for left ventricular diastolic pressures in the diagnosis of heart failure with preserved left ventricular systolic function. *Cardiovascular ultrasound* 5:16
- (11) AWMF Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen (2004) Diagnostik und Therapie der akuten und chronischen Hepatitis- C- Virusinfektion. *Z. Gastroenterol.* 42:703-704
- (12) Bellobuono A, Mondazzi L, Tempini S, Silini E, Vicari F, Ideo G (1997) Ribavirin and interferon-alpha combination therapy vs interferon –alpha alone in the treatment of chronic hepatitis C: a randomized clinical trial. *J. Hepat.* 4:185-91
- (13) Boehmeke T, (2001) Checkliste Echokardiographie, Thiemeverlag, Stuttgart, New York
- (14) Bojunga J, Sarrazin C, Hess G, Zeuzem S (2006) Elevated plasma levels of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with chronic hepatitis C during interferon-based antiviral therapy. *World J. Gastroenterol.* 12:5875-5877
- (15) 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
- (16) Boyoung J, Jong-Won H, Young Guk K, Seok-Min K, Se-Joong R, Yangsoo J, Namsik C, Won-Heum S, Seung-Yun C (2005) Can pro-brain natriuretic Peptide be used as a non-invasive predictor of elevated left ventricular diastolic pressures in patients with normal systolic function? *Am. Heart. Journal* 150:1213-9
- (17) Bradham WS, Bozkurt B, Gunasinghe H, Mann D, Spinale FG (2002) Tumor necrosis factor-alpha and myocardial remodelling in progression of heart failure: a current perspective. *Cardiovasc. Res.* 53:822-830
- (18) Brilliant S, Miglioli M, Barabar L (1995) Combination antiviral therapy with ribavirin and interferon-alpha in interferon alpha relapsers and non-responders: Italian experience. *J. Hepatol.* 23:13-16
- (19) Bryant D, Becker L, Richardson J, Shelton J, Franco F, Peshock R, Thompson M, Giroir B (1998) Cardiac failure in transgenic mice with myocardial expression of tumor necrosis factor- alpha. *Circulation* 97:1340-1341

- (20) Cabanes L, Richaud-Thiriez B, Fulla Y, Heloire F, Vuilleumard C, Weber S, Dusser D (2001) Brain natriuretic peptide blood levels in the differential diagnosis of dyspnea. *Chest* 120:2047-2050
- (21) Calabrese F, Carturan E, Chimenti C, Pieroni M, Agostini C, Angelini A, Crosato M, Valente M, Boffa GM, Frustaci A, Thiene G (2004) Overexpression of tumor necrosis factor (TNF) alpha and TNF alpha receptor I in human viral myocarditis: clinicopathologic correlations. *Mod. Pathol.* 17:1108-1118
- (22) Camps J, Garcia N, Riezu-Boj JI, Civeira MP, Prieto J (1993) Ribavirin in the treatment of chronic hepatitis C unresponsive to alpha interferon. *J. Hepatol.* 19:408-12
- (23) Chang SC, Ko WS, Wu SS, Peng CY, Yang SS (2008) Factors associate with the quality of life in chronic hepatitis c patients who received interferon plus ribavirin therapy. *J. Formos Assoc.* 107:454-462
- (24) Clerico A, Emdin M (2004) Diagnostic accuracy and prognostic relevance of the measurement of cardiac peptides: a review. *Clin. Chem.* 50: 33-50
- (25) Christenson RH, Tang HW (2006) Institute for Quality in Medicine series--controversies in laboratory medicine: insights into B-type natriuretic peptide and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide measurements. *Men.Gen.Med.* 8:62
- (26) Condat B, Asselah T, Zanditenas D, Estampes B, Cohen A, O'Toole D, Bonnet J, Ngo Y, Marcellin P, Blasquez M (2006) Fatal cardiomyopathy associated with pegylated interferon/ribavirin in a patient with chronic hepatitis C. *Eur J Gastroenterol. Hepatol.* 18:287-289
- (27) Costello-Boerrigter LC, Boerrigter G, Redfield MM, Rodeheffer RJ, Urban LH, Mahoney DH, Jakobsen SJ, Heublein DM, Burnett JC (2006) Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide and B-type natriuretic peptide in the general community, determinants and detection of left ventricular dysfunction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 47:345-353
- (28) De Bold AJ, Ma KK, Zhang Y, de Bold ML, Bensimon M, Khoshbaten A (2001) The physiological and pathophysiological modulation of the endocrine function of the heart. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 79:705-714
- (29) De Bold AJ, de Bold ML (2005) Determinants of natriuretic peptide production by the heart: basic and clinical implications. *J. Investig. Med.* 53:371-377

- (30) Duche A, Deqocq G, Capron-Chivrac D, Andrejak M (1995) Evaluation of side effects of interferon alpha in 72 patients treated for chronic active hepatitis C. *Therapie* 50:419-23

- (31) Emdin M, Passino C, Prontera C, Fontana M, Poletti R, Gabutti A, Mammini C, Giannoni A, Zyw L, Zucchelli G, Clerico A (2007) Comparison of brain natriuretic peptide (BNP) and amino-terminal ProBNP for early diagnosis of heart failure. *Clin. Chem.* 53:1289-1297

- (32) Fiuza M, Avo LB, Oliveira EI, Goncalves S, Lopes MG (2006) Detection of preclinical left ventricular dysfunction in Fabry disease: the contribution of tissue Doppler. *Rev. Port. Cardiol.* 25:613-637

- (33) Flachskampf FA, Breithardt OA, Daniel WG(2007) Stellenwert des Gewebe-Dopplers in der Frühdiagnostik von Kardiomyopathien. *Herz* 32:89-96

- (34) Fonseca C, Sarmiento PM, Minez A, Goncalves E, Convas R, Dias AR, Pina MJ, Ceia F (2004) Comparative of BNP and NT-proBNP in diagnosis of heart failure. *Rev. Port. Cardiol.* 23:979-991

- (35) Gackowski A, Isnard R, Golmard J-L, Pousset F, Carayon A, Montalescot G, Hulot JS, Thomas D, Piwowarska W, Komajda W (2004) Comparison of echocardiography and plasma B-type natriuretic peptide for monitoring the response to treatment in acute heart failure. *Eur. Heart J.* 25:1788-1796

- (36) Galiuto L, Gianfranco I, DeMaria A (1998) Contraction and relaxation velocities of the normal left ventricle using pulsed wave tissue Doppler echocardiography. *Am. J. Cardiol.* 81:608-614

- (37) Gluud L, Krogsgaard K, Gluud C (2007) Withdrawn: Ribavirin with or without alpha interferon for chronic hepatitis C. *Cochrane database Syst. Rev.* 18:CD002234

- (38) Gordon WM (2006) B-type natriuretic peptide in heart failure. *Curr. Opin Cardiol.* 21:208-214

- (39) Greig D, Castro P, Ferrada M, Ilm J, Lopez C, Braun S, Cordova S, Salazar M (2006) Brain natriuretic peptide in primary pulmonary hypertension. *Rev. Med. Chil.* 134:299-304

- (40) Groenning BA, Raymond I, Hildebrandt PR, Nilsson JC, Baumann M, Pedersen F (2004) Diagnostic and prognostic evaluation of left ventricular systolic heart failure by plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide concentrations in a large sample of the general population. *Heart* 90:297-303
- (41) Gundongo F, Bozkurt E, Kizitunc A, Sevimli S, Arslan S, Gurlertop Y, Senocak H, Karakelleoglu S (2007) The effect of beta-blocker (carvedilol) therapy on N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels and echocardiographic findings in patients with congestive heart failure. *Echocardiography* 24:113-117
- (42) Halasz T, Farkas A, Tolvaj G, Holvath G (2006) Side effect of pegylated-interferon treatment in chronic C hepatitis: agranulocytosis. *Orv. Hetil* 147:321-24
- (43) Harrison A, Morrison LK, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Clopton P, Dao Q, Hlavin P, Maisel AS (2002) B-type natriuretic peptide predicts future cardiac events in patients presenting to emergency department with dyspnea. *Ann. Emerg. Med.* 39: 131-138
- (44) Henriksen JH, Gotze JP, Fuglsang S, Christensen E, Bendtsen F, Moller S (2003) Increased circulating pro-brain natriuretic peptide (pro-BNP) and brain natriuretic peptide (BNP) in patients with cirrhosis: relation to cardio-vascular dysfunction and severity of disease. *Gut.* 52:1511-1517
- (45) Ho CY, Sweitzer NK, McDounough B, Maron BJ, Casey SA, Seidman JG, Seidman CE, Solomon SD (2002) Assessment of diastolic function with Doppler tissue imaging to predict genotype in preclinical hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 105:2992-7
- (46) Hollander A, Foster GR, Weiland Q (2006) Health-related quality of life before, during and after combination therapy with interferon and ribavirin in unselected Swedish patients with chronic hepatitis C. *Scand. J. Gastroenterol.* 41:577-585
- (47) http://www.diss.fu-berlin.de/diss/receive/FUDISS_thesis_000000001770 (August 2008)
- (48) <http://www.hepatitis-c.de/ifntherahtml> (2001) Die Interferon-Therapie bei chronischer Hepatitis C. (Juli 2007)
- (49) <http://www.hepatitis-c.de> (Juli 2007)
- (50) <http://www.hepatitis-c.de/ribanebn.html> (Juli 2007)

- (51) Kanda T, Yokosuka O, Imazeki F, Tanaka M, Shino Y, Shimada H, Tomonaga T, Nomura F, Nagao K, Ochiai T, Saisho (2004) Inhibition of sub-genomic hepatitis C virus RNA in Huh-7 cells: ribavirin induces mutagenesis in HCV RNA. *H.J. Viral Hepat.* 11:479-87
- (52) Karabulut A, Kaplan A, Aslan C, Iltumur K, Toprak G, Toprak N (2005) The association between NT-pro BNP levels, functional capacity and stage in patients with heart failure. *Acta Cardiol.* 60:631-638
- (53) Keren A (2006) Invited for debate: is virus persistence a determinant for disease progression? *Ernst Schering Res. Found Workshop* 55:55-61
- (54) Khakoo AY, Halushka MK, Rame JE, Rodriguez ER, Kasper EK, Judge DP (2005) Reversible cardiomyopathy caused by administration of interferon alpha. *Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med.* 2:53-7
- (55) Koglin J, Pehlivanli S, Schaiblmair M, Vogeser M, Cremer P, von Scheidt W (2001) Role of brain natriuretic peptide in risk stratification of patients with congestive heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 38:1934-41
- (56) Kondo Y, Yukinaka M, Nomura M, Nakaya Y, Ito S (2000) Early diagnosis of interferon-induced myocardial disorder in patients with chronic hepatitis C: evaluation by myocardial imaging with ¹²³I-BMIPP. *J. Gastroenterol.* 35:127-35
- (57) Li N, Li Y, Wang F, Jiang W, Huang J, Xu Z, Hua L, Hua C, Huang Y, Wu Y (2007) Does NT-pro BNP remain a sensitive biomarker for chronic heart failure after administration of a beta-blocker? *Clin. Cardiol.* 30:496-474
- (58) Liu WL, Cheng CW, Hwang LH, Wang CC, Chen HL, Chen DS, Lai MY (2007) Ribavirin up-regulates the activity of double-stranded RNA-activated protein kinase and enhances the action of interferon-alpha against hepatitis C virus. *J. Infect. Dis.* 196:425-34
- (59) Loke I, Squire IB, Davies JE, Ng LL (2003) Reference ranges for natriuretic peptides for diagnostic use are dependent on age, gender and heart rate. *Eur. J. Heart Fail.* 5:599-606
- (60) Luchner A, Hengstenberger C, Löwel H, Riegger GA, Schunkert H, Holmer S (2005) Effect of compensated renal dysfunction on approved heart failure markers: Direct comparison of Brain Natriuretic Peptide (BNP) and N-Terminal Pro-BNP. *Hypertension* 46:118-123

- (61) Ma KK, Ogawa T, de Bold AJ (2004) Selective upregulation of cardiac brain natriuretic peptide at the transcriptional and translational levels by pro-inflammatory cytokines and by conditioned medium derived from mixed lymphocyte reactions via p38 MAP kinase. *J. Mol. Cardiol.* 36:505-513
- (62) Maisel AS, Koon J, Krishaswamy P, Kazenegra R, Clopton P, Gardetto N, Morrissey R, Garcia A, Chiu A, De Maria A (2001) Utility of B-natriuretic peptide as a rapid, point-of-care test for screening patients under-going echocardiography to determine left ventricular dysfunction. *Am. Heart J.* 141:367-74
- (63) Mathes A, Peiffer LP, Rhoades K, Mc Garrity TJ (2006) Improvement in quality of life in patients with refractory hepatitis c, responding to re-treatment with pegylated interferon aloha -2b and ribavirin. *Health Qual. Life Outcomes* 4:30
- (64) Matsumori A, Sasayama S (1996) Newer aspects of pathogenesis of heart failure: hepatitis C virus infection in myocarditis and cardiomyopathy. *J. Card. Fail.* 2:187-194
- (65) Matsumori A, Yamada T, Suzuki H, Matoba Y, Sasayama S (1994) Increased circulating cytokines in patients with myocarditis and cardiomyopathy. *Brit. Heart J.* 72:561-566
- (66) Matsumori A, Matoba Y, Sasayama S (1995) Dilatated cardiomyopathy associated with hepatitis C virus infection. *Circulation* 92:2519-2525
- (67) Matsumori A, Naohiro O, Koji H, Shigetake S, Tanenao E, Tsutomu I, Tohru I, Keishiro K, Ryoza N, Hiromitsu T, Michiaki H, Masatsugu H, Hidetoshi I, Yokshinori S, Morie S, Kunitada S, Masashi T, Takeshi T, Teruhiko T, Mitsuhiro Y, (1998) Hepatitis C infection and heart diseases--A multicenter study in Japan. *Jpn. Circ. J.* 62:389-391
- (68) Matsumori A (1999) Hepatitis C virus infection and cardiomyopathy. *Nippon Rinsho* 57:455-63
- (69) Matsumori A (2000) Hepatitis C and cardiomyopathy. *Herz* 25:249-254
- (70) Matsumori A (2006) Role of hepatitis C virus in cardiomyopathies. *Ernst Schering Res. Found Workshop* 55:99-120
- (71) McGrath MF, de Bold ML, de Bold AJ (2005) The endocrine function of the heart. *Trends Endocrinol. Metab.* 16:469-477

- (72) Meirovich YF, Veinot JP, de Bold ML, Haddad H, Davies RA, Masters RG, Hendry PJ, de Bold AJ (2008) Relationship between natriuretic peptides and inflammation: proteomic evidence obtained during acute cellular cardiac allograft rejection in humans. *J. Heart Lung Transpl.* 27:3137
- (73) Middle B, Bouma J, de Jongste M, van Sonderen E, Niemeijer MG, Crijs H, van de Heuvel WP(2001) Psychometric properties of the Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHF-Q). *Clinical Rehabilitation* 15:489-500
- (74) Morrison LK, Harrison A, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Clopton P, Maisel A (2002) Utility of rapid B-natriuretic peptide assay in differentiating congestive heart failure from lung disease in patients presenting with dyspnea. *J. Am. Coll. Cardiol.* 39: 202-9
- (75) Motwani JG, Mc Alpine H, Kennedy N, Struthers AD (1993) Plasma brain natriuretic peptide as an indicator for angiotensin-converting-enzyme inhibition after myocardial infarction. *Lancet* 341:1109-13
- (76) Murdoch DR, McDonagh TA, Byrne J, Blue L, Farmer R, Morton JJ, Dargie HJ (1999) Titration of vasodilator therapy in chronic heart failure according to plasma brain natriuretic peptide concentration: randomized comparison of the hemodynamic and neuroendocrine effects of tailored versus empirical therapy. *Am. Heart J.* 138:1126-1132
- (77) Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA, Zoghbi WA, Quinones MA (1997) Doppler tissue imaging: A non-invasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *J. Am. Coll. Cardiol.* 30:1527-33
- (78) Nagueh SF, Bachinski LL, Meyer D, Hill R, Zoghbi WA, Tam JW, Quinones MA, Roberts R, Marian AJ (2001) Tissue Doppler imaging consistently detects myocardial abnormalities in patients with hypertrophic cardiomyopathy and provides a novel means for an early diagnosis before and independently of hypertrophy. *Circulation* 104:128-30
- (79) Nagueh SF, Mc Falls J, Meyer D, Hill R, Zoghbi WQ, Tam JW, Quinones MA, Roberts R, Marian AJ (2003) Tissue doppler imaging predicts the development of hypertrophic cardiomyopathy in subjects with subclinical disease. *Circulation* 108:395-398

- (80) Nakamura M, Endo H, Nasu M, Arakawa N, Segawa T, Hiramori K (2002) Value of B type natriuretic peptide measurement for heart disease screening in a Japanese population. *Heart* 87:131-135
- (81) Niederau C, Bemba G, Kautz A (2008) Changes in socio-economics, quality of life and knowledge of patients with chronic hepatitis C during the Hepatitis C Competence Net project. *Z. Gastroenterol.* 46:22-33
- (82) NIH Consensus Statement on Management of Hepatitis C. (2002) *State Sci Statements* 19:1-46
- (83) Omland T, Aakvaak A, Bornajee VV, Caidahl K, Terje Lie R, Dickstein K (1996) Plasma brain natriuretic peptide as an indicator of left ventricular systolic function and long-term survival after acute myocardial infarction. *Am. Heart Ass.* 93:1963-1969
- (84) Pellicano R, Smedile A, Peyre S, Astegiano M, Saracco G, Bonardi R, Rizzette M (2005) Autoimmune manifestations during interferon therapy in patients with chronic hepatitis C. the hepatologist's view. *Minerva Gastroenterol. Dietol.* 51:55-61
- (85) Ramachandran SV, Benjamin E, Larson MG, Leip EP, Wang TJ, Wilson PWF, Levy D, (2002) Plasma natriuretic peptides for community screening for left ventricular hypertrophy and systolic dysfunction. The Framingham Heart Study *JAMA* 288:1252-1259
- (86) Rechcinski T, Matusik D, Rudzinski T, Bednarkiewicz Z, Paprotna K, Deron Z, Kurpesa M, Krzeminska-Pakula M (2007) Cardiotoxic properties of interferon. aggravation of atrioventricular block during treatment of chronic hepatitis C with peginterferon - a case report *Pol. Arch. Med. Wewn.* 117:49-52
- (87) Rector T, Kubo SH, Cohn JN (1993) Validity of the Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire as a Measure of therapeutic response to Enalapril or Placebo. *Am. J. Cardiol.* 71:1106-1107
- (88) Riegel B, Moser DK, Glaser D, Carlson B, Deaton C, Armola R, Sethares K, Shively M, Evangelista L, Albert N (2002) The Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire: sensitivity to differences and responsiveness to intervention intensity in a clinical population. *Nurs. Res.* 51:291
- (89) Sanderson JE (2004) BNP or echocardiography for monitoring heart failure? *Eur. Heart J.* 25:1763-1764

- (90) Sanchez MJ, Bergasa NV (2008) Hepatitis C associated cardiomyopathy: potential pathogenic mechanisms and clinical implications. *Med. Sci. Monit.* 14:55-63
- (91) Sasayama S, Matsumori A, Kihara Y (1999) New insights in the pathophysiological role of cytokines in heart failure. *Cardiovasc. Res.* 42:557-564
- (92) Seo NH, Nam SY, Youngkeun A, Sang YL, Yong SK, Kyung HY, Dong KK, Sang HL, Yeon SL, Kye HK, Il Seok S, Young JH, Hyung W, Ju HK, Myung HJ, Jeong GC, Jong CP, Jung CK (2005) N-terminal pro-type natriuretic peptides predict significant coronary artery lesion in the unstable angina patients with normal electrocardiogram, echocardiogram and cardiac enzymes. *Circ. J.* 1472-1476
- (93) Shioi T, Matsumori A, Sasayama S (1996) Persistent expression of cytokine in the chronic stage of viral myocarditis in mice. *Circulation* 9:2930-2937
- (94) Sirithunyanont C, Leowattana W, Sukumalchantra Y, Chaisupamonkollarp S, Watanawaroon S, Chivatanaporn B, Bhuripanyo K, Mahanonda N (2003) Role of plasma brain natriuretic peptide in differentiating patients with congestive heart failure from other diseases. *J. Med. Assoc. Thai.* 86:87-95
- (95) Skibinsky M (2007) Cognitive- behavioural model of psychosocial counseling Preliminary outcomes of efficacy research in hepatitis C patients during antiviral treatment. *Przegl. Epidemiol.* 61:795-803
- (96) Sonnenblick M, D Rosenmann, A Rosin (1990) Reversible cardiomyopathy induced by interferon. *Br. Med. J.* 300:1174-5
- (97) Sonnenblick M, Rosin A (1991) Cardiotoxicity of Interferon A review of 44 cases. *Chest* 99:557-61
- (98) Spevack DM, Schwartzbard A (2004) B-Type –natriuretic peptide measurement in heart failure. *Clin. Cardiol.* 27:489-494
- (99) Sutner SW, Boldt J (2004) Natriuretic peptide system: physiology and clinical utility. *Curr. Opin. Crit. Care* 10:336-341
- (100) Takashi O, Minoru Y, Tetsuya H, Shuhei N, Masahiko K, Shinichiro H, Katsuhiko F, Sakiko I, Yasushi K, Yasuhiro N, Masakazu T, Takeshi T, Hiroshi I, Kazuhide T, Junichi Y (2005) Core protein of hepatitis C virus induces cardiomyopathy. *Circ. Res.* 96:148-150

- (101) Taniguchi T, Takaoka A (2001) A weak signal for strong responses: interferon-alpha/beta revisited. *Nature reviews Molecular cell biology* 2:378-386
- (102) Tanabe Y, Sakomoto N, Enomoto N, Kurosaki M, Ueda E, Maekawa S, Yamashiro T, Nakagawa M, Chen CH, Kanazawa N, Kakinuma S, Watanabe M (2004) Synergistic inhibition of intracellular hepatitis C virus replication by combination of ribavirin and interferon. *J. Infect. Dis.* 189:1129-39
- (103) Troughton RW, Frampton CM, Yandle TG, Espiner EA, Nicholls MG, Richards AM (2000) Treatment of heart failure by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations. *Lancet* 355:1126-30
- (104) Tschöppe C, Kasner M, Westermann D, Gaub R, Poller WC, Schultheiss H (2005) The role of NT-proBNP in the diagnostics of isolated diastolic dysfunction: correlation with echocardiographic and invasive measurements. *Eur. Heart J.* 26:2277-2284
- (105) Walter de Gruyter (1998) „Kardiomyopathie“/ „Schweregrade der Herzkrankheiten“ *Psychembel, klinisches Wörterbuch*, 258 Auflage pp 795-6/661
- (106) Vcev A (2005) Treatment of the side effects of antiviral therapy. *Acta Med. Croatica* 59:469-72
- (107) Zimmermann S, Adkins D, Graham M, Petruska P, Bowers C, Vrahnos D, Spitzer G (1994) Irreversible, severe congestive cardiomyopathy occurring in association with interferon alpha therapy. *Cancer Biother.* 9:291-299
- (108) Zeuzem S (2004) *Hepatitis C im Dialog, 100 Fragen - 100 Antworten*. Thieme, Stuttgart

6 Abkürzungsverzeichnis

%	Prozent
°C	Temperatur in Grad Celsius
µg	Microgramm
O ₂	Sauerstoff
ACE	Angiotensin-Converting-Enzym
ALT	Alaninaminotransferase
ANOVA	Analysis of Variance
AP	alkalische Phosphatase
AST	Aspartataminotransferase
Bzw.	beziehungsweise
CD	cluster of differentiation
CHE	Cholinesterase
cm	Zentimeter
CO ₂	Kohlendioxid
dl	Deziliter
DNA	Desoxiribonukleinsäure
et al.	et alii; (lat.) und andere
g	Gramm
g-Globuline	gamma-Globuline
gGT	Gammaglytamytransferase
GOT	Glutamat-Oxalat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
GQKV	Globales qualitatives Kontraktionsverhalten
Hb	Hämoglobin
HCV	Hepatitis C Virus
HIV	Humanes Immundefizienz Virus
i.v.	intra venös
IFN-α	Interferon -Alpha
kg	Kilogramm
log	Logarithmus
LSD	Least significant difference
m	Meter
m ²	Quadratmeter
Max	Maximum
mg	Milligramm
MHC	Major Histocompatibility Complex
min	Minute
Mio.	Million
ml	Milliliter
mm	Millimeter
mmHg	Druck in Millimeter Quecksilbersäule
ms	Millisekunde
n	Fallzahl
nl	Nanoliter

pCO ₂	Kohlendioxidpartialdruck
pO ₂	Sauerstoffpartialdruck
RNA	Ribonukleinsäure
s	Sekunde
SD	Standardabweichung
SO ₂	Sauerstoffsättigung
u.a.	unter anderem
vs	versus
WFW	Wanddicke freie Wand
WHO	World Health Organisation
z.B.	zum Beispiel

7 Danksagung

Mein Dank gilt Herrn Professor Dr. Stefan Zeuzem für die Überlassung des Themas.

Herzlichen Dank auch an Frau Dr. Susanne Bojunga, die die Durchführung der echokardiographischen Untersuchungen und deren Auswertung übernahm.

Bei Herrn. Dr. Jörg Bojunga bedanke ich mich herzlich für die inhaltliche Betreuung der Arbeit, für die Durchführung der BNP-Bestimmung und die Mithilfe bei der Verfassung der Arbeit.

Mein besonderer Dank gilt meinem Freund Michael Gadinger, der mich in statistischen Fragen unterstützte, die Arbeit inhaltlich, statistisch und orthographisch überprüfte und mir auch sonst stets zur Seite stand.

Meinem Bruder Andreas danke ich für die Hilfe bei der Formatierung der Arbeit.

Auch meinen Eltern möchte ich für Ihre uneingeschränkte Unterstützung danken.

8 Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Humanmedizin der Universität des Saarlandes zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel:

„Echokardiographische Untersuchung des Einflusses einer Interferon-Alpha basierten antiviralen Therapie bei chronischer Hepatitis C auf kardiale Funktionsparameter.“

im Zentrum der Inneren Medizin, Medizinische Klinik II der Universitätsklinik des Saarlandes Homburg /Saar unter Leitung von Professor Dr. Stefan Zeuzem ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die im Literaturverzeichnis der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keiner in- und ausländischen Medizinischen Fakultät bzw. Fachbereich ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht noch die vorliegende Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Mannheim, 07.01.2009

Simone Westphal

9 Lebenslauf

Zur Person

Name: Simone Westphal
Geburtsdatum: 20. Januar 1981
Geburtsort: Karlsruhe
Nationalität: deutsch
Familienstand: ledig
Adresse: Fratrelstraße 3, D - 68167 Mannheim
Email: simonewestphal@web.de
Telefon: 0621-1227051
Mobiltelefon: 0176-40055139

Schulbildung

1987 – 1991 Grundschule Rheinzabern
1991 - 2000 Europa- Gymnasium, Wörth
Erlangung der allgemeinen Hochschulreife (Durchschnittsnote 1:,6)

Studium

Seit 10/2000 Studium der Humanmedizin an der Universität des Saarlandes,
Homburg/Saar
09/2002 Ärztliche Vorprüfung (Durchschnittsnote: 1,6)
09/2003-07/2004 Auslandsstudium an der Universität von Valencia im Rahmen des
Erasmus-Programmes
08/2006 Hochschulwechsel an die Johannes Gutenberg Universität, Mainz
04/2008 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung in Mainz (Note: Gut)
29.05.2008 Mündlich praktischer Teil des zweiten Abschnitts der Ärztlichen
Prüfung in Trier (Note: Gut, Gesamtnote: Gut)

Promotion

Seit 04/2006 Dissertation in der endokrinologisch-hepatologischen Poliklinik der Universität des Saarlandes unter Leitung von Prof. Dr. S. Zeuzem mit dem Titel:

„Echokardiographische Untersuchung des Einflusses einer Interferon-alpha- basierten antiviralen Therapie bei chronischer Hepatitis C auf kardiale Funktionsparameter.

Famulaturen

- 03/2003 Medizinische Klinik und Poliklinik der Universität des Saarlandes (Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie), Prof. Dr. med S. Zeuzem.
- 06/2004 Gynäkologie und Geburtshilfe am Universitätsklinikum Valencia/ Spanien
- 09/2004 Praxis für Chirurgie und Unfallchirurgie, Ambulante Operationen.
Dr. med U. Westenberger, Karlsruhe
- 08/2005 Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie der Universität des Saarlandes, Prof. Dr. med W. Tilgen
- 09/2005: Klinik für Kinder- und Jugendmedizin der Universität des Saarlandes, Päd. Endokrinologie, Dr. med. T. Rohrer.

Praktisches Jahr

- 08/2006 – 12/2006 Wahlfach Anästhesiologie und Intensivmedizin am Krankenhaus der Barmherzigen Brüder, Trier, Dr. med. Deller.
- 12/2006 – 04/2007 Innere Medizin: Gastroenterologisch-Hepatologische Abteilung am Krankenhaus der Barmherzigen Brüder, Trier, Prof. Dr. med. Kölbel.
- 04/2007 – 07/2007 Chirurgie: Klinik für Viszeralchirurgie, Kantonsspital St. Gallen/ Schweiz, Prof. Dr. med. Lange

Zusatzqualifikationen

- 10/2004 – 07/2007 Teilnahme an dem Seminar „Einführung in die Elektrokardiographie“, Universitätsklinikum, Homburg/Saar,
PD Dr. med. J. Jung
- 10/2005 – 02/2006 Teilnahme an dem Seminar „Intensivmedizin“, Universitätsklinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Homburg/Saar, Prof.
Dr. med. S. Kleinschmidt
- Fremdsprachen: Englisch: fließend in Wort und Schrift
Spanisch: fließend in Wort und Schrift
Französisch: Grundlagen
Latein: Latinum
- EDV: Anwenderkenntnisse in Microsoft Word, Excel und Powerpoint.

Beruflicher Werdegang

Ab 10/2008 Assistenzarztstelle in der gastroenterologischen Abteilung des Klinikums Ludwigshafen unter der Leitung von Prof. Dr. R. Jakobs

Mannheim, 07.01.2009

Simone Westphal