

Svækket kognitiv funktion ved hepatitis C-virus-infektion

Psykolog Signe Groth Renvillard, 1. reservelæge Peter Derek Christian Leutscher, læge Simon Hjerrild & professor Poul Videbech

OVERSIGTSARTIKEL

Århus Universitetshospital, Risskov, Center for Psykiatrisk Forskning

RESUME

Svækket kognitiv funktion forekommer hyppigt hos patienter med hepatitis C-virus (HCV). Dette kan tænkes at skyldes, at virus i sig selv eller via neuroinflammatoriske processer har en direkte skadelig cerebral påvirkning. Symptomerne forekommer i det præcirrotiske forløb og kan vanskeliggøre opretholdelse af patientens funktionsniveau. Det er vigtigt, at læger, der er i kontakt med HCV-patienter, har opdateret viden på området, så de kan informere om og tage hensyn til patienternes kognitive vanskeligheder. Det vides ikke, om de kognitive deficit regredierer ved eradikation af virus.

World Health Organisation (WHO) estimerer, at 170 millioner individer globalt er bærere af hepatitis C-virus (HCV). I Danmark skønnes dette tal at være 15.000-25.000 individer. HCV-transmission sker hovedsageligt blandt intravenøse (IV) stofmisbrugere. Vertikal og seksuel smitte kan undtagelsesvist forekomme. Virus inficerer leverceller og medfører forhøjet risiko for at udvikle levercirrose og hepatocellulært karcinom. Kombination af pegyleret interferon og ribavirin udgør et effektivt viruseradikerende behandlingsregime, hvormed man kan opnå *sustained virologic response* (SVR) og dermed forebygge alvorlige senkomplikationer i leveren.

Patienter med fremskreden levercirrose lider ofte af kronisk hepatisk encefalopati, der medfører ændret bevidsthedsniveau, konfusion, svækkelse af de spatiale evner og hallucinationer. Imidlertid kan der allerede i det præcirrotiske forløb ses øget forekomst af kronisk træthed, depression samt kognitive deficit hos HCV-patienter [1]. Idet cirrose medfører reduceret kognitiv funktion, er det essentielt, at studier, der undersøger kognitiv funktion hos HCV-patienter, enten ekskluderer cirrotiske HCV-patienter eller inkluderer så mange patienter, at man kan stratificere for cirrosegrad.

Det er endvidere af stor betydning, at man i sådanne undersøgelser kontrollerer for andre infektionssygdomme som eksempelvis hiv, da der i denne patientgruppe er påvist samme læderede kognitive funktioner som ved HCV [2]. Meget tyder på, at komorbid infektion med hiv og HCV endda kan have en synergistisk skadelig effekt på centralnervesystemet (CNS), således at der ses større kognitive deficit, hvis man er koinficeret med hiv og HCV sammenlignet med HCV-monoinfektion [3]. Det er vigtigt, at læger,

der beskæftiger sig med HCV-patienter, er opmærksomme på, at en stor procentdel af disse lider af kronisk træthed, depression og reduceret kognition, som kan medføre nedsat kompliance i forbindelse med medicinsk behandling samt vanskeliggøre opretholdelsen af normal arbejdsfunktion og dagligdagsliv og i betydelig grad nedsætte livskvaliteten.

METODEMÆSSIGE OVERVEJELSER

Litteratursøgningen blev foretaget i PubMed med forskellige kombinationer af søgeordene *Hepatitis C*, »*Hepatitis C*« [MeSH], *cognition*, »*Cognition*« [MeSH], *cognitive deficits*, *cognitive dysfunction*, *attention deficits*, »*cognition disorders*« [MeSH]. Søgningen blev udført i perioden fra januar til juni 2008, og kriterierne var, at artiklerne havde et abstrakt og var publiceret på engelsk. Referencelister i relevante litteraturgenemgange blev desuden gennemgået. Artiklerne blev medtaget, hvis undersøgelsen inkluderede præcirrotiske HCV-patienter, der var blevet undersøgt med et neuropsykologisk testbatteri, som er velegnet til at undersøge de aktuelle kognitive domæner. Inklusionskriterierne blev opfyldt af 19 artikler, heraf fem oversigtsartikler [4-8]. Originalarbejderne [1, 9-21] adskiller sig i betydelig grad fra hinanden med hensyn til studiedesign, cirrosegrad, metoder til indsamling af data og statistisk dataanalyse. Alle originalarbejder forholder sig dog til konfounding af resultaterne (Tabel 1).

KOGNITIV DYSFUNKTION VED HEPATITIS C-VIRUS

Der eksisterer i den tidlige HCV-infektionsfase en diskret cerebral påvirkning [6, 8], før patienten i forbindelse med cirrotiske forandringer i leveren kan udvikle minimal hepatisk encefalopati samt den mere alvorlige kroniske hepatiske encefalopati. Det estimeres, at en tredjedel af alle HCV-patienter lider af kognitive forstyrrelser uden relation til cirrose [8]. Tilstanden medfører signifikant svækket kognitiv funktion.

Disse forstyrrelser vedrører især opmærksomhed, psykomotorisk tempo, indlæringssevne, eksekutivfunktion og hukommelse.

Opmærksomhed

I hovedparten af de undersøgelser, i hvilke man har undersøgt opmærksomhed ved HCV, har man fundet, at denne funktion er signifikant nedsat [1, 10-12, 19,

21]. I et studie har man endog fundet, at opmærksomhedsevnen er den tidligst afficerede kognitive funktion i infektionsforløbet [11]. Dog har man i enkelte undersøgelser ikke kunnet påvise en læderet opmærksomhedsfunktion [15-17]. Det er primært i forhold til fokuseret og vedvarende opmærksomhed, at der ses en funktionsforringelse hos helt op til 82% af patienterne, der præsterer under en standardafvigelse (SD) fra den matchede raske kontrolgruppe, hvilket svarer til let svækket funktion [11]. Denne tidlige påvirkning af opmærksomhedsfunktionen er målt hos præcirrotiske HCV-patienter, men er ikke overraskende fundet endnu mere udtalt hos HCV-patienter med cirrose [11].

Psykomotorisk tempo

Der er observeret langsomt psykomotorisk tempo hos HCV-patienter grundet lavere processeringshastighed [14]. HCV-patienters psykomotoriske tempo er signifikant langsommere end hiv-patienters [14, 15, 18, 19]. Lignende fund er gjort i andre undersøgelser [11, 12, 21], omend ikke alle [1, 13, 16, 17]. *Cordoba et al* fandt eksempelvis ikke, at det psykomotoriske tempo var nedsat blandt bloddonorer, der var smittet med HCV [13]. Det skal dog indvendes, at personer, der melder sig som bloddonorer, som oftest har et særligt godt helbred og således næppe er repræsentative for populationen af HCV-inficerede.

Eksekutivfunktion

Eksekutivfunktion er en samlebetegnelse for den kognitive funktion, der gør os i stand til beslutningstagning, planlægning og udførelse af komplekse opgaver samt evnen til at udvikle og følge strategier til opgaveløsning. Dette gør det muligt at danne overblik i nye situationer og handle adækvat. Evnen til at strukturere og danne overblik kan testes ved hjælp af den visuokonstruktive test *The Rey Complex Figure Test* (Figur 1). Testen er ligeledes et mål for visuospatial hukommelse.

I flere undersøgelser [1, 11, 13, 16] har man fundet eksekutivfunktionen signifikant reduceret hos HCV-patienter, hvorimod man i andre ikke har kunnet påvise en reduktion [12, 17, 20].

Hukommelse

Der findes flere forskellige uafhængige former for hukommelse, f.eks. arbejdshukommelse, genkendelse og genkaldelse. Patienter rapporterer ofte om *hukommelsesvanskeligheder*, selv om der i den neuropsykologiske undersøgelse ses *opmærksomhedsproblemer*, idet intakt opmærksomhedsfunktion er en forudsætning for indlæring. Information, der ikke indlæres, kan heller ikke genkaldes, og man kan fejlagtigt kon-

TABEL 1

Undersøgelser over kognitiv dysfunktion ved hepatitis C-virus (HCV). Reduktion i et kognitivt domæne er i alle undersøgelser udregnet som 1-2 standardafvigelser, svarende til let til moderat reduceret.

Kognitivt afficerede funktioner	Reference	Antal HCV-patienter	Procentdel cirrotiske
Opmærksomhed	<i>Forton et al</i> 2002 [10]	27	0
	<i>Hilsabeck et al</i> 2002 [11]	44	50
	<i>Hilsabeck et al</i> 2003 [12]	21	33
	<i>Weissenborn et al</i> 2004 [1]	30	0
	<i>Perry et al</i> 2005 [19]	112	–
	<i>Thein et al</i> 2007 [21]	19	11
Psykomotorisk tempo	<i>Hilsabeck et al</i> 2002 [11]	44	50
	<i>Hilsabeck et al</i> 2003 [12]	21	33
	<i>Martin et al</i> 2004 [14]	20	–
	<i>Perry et al</i> 2005 [19]	201	38
	<i>Thein et al</i> 2007 [21]	19	11
	<i>Von Giesen et al</i> 2004 [15]	44	0
Indlæringsevne	<i>Fontana et al</i> 2005 [20]	47	30
	<i>Hilsabeck et al</i> 2002 [11]	44	50
	<i>Hilsabeck et al</i> 2003 [12]	21	33
	<i>Ryan et al</i> 2004 [16]	67 ^a	47
	<i>McAndrews et al</i> 2005 [17]	37	0
Eksekutivfunktion	<i>Hilsabeck et al</i> 2002 [11]	44	50
	<i>Cordoba et al</i> 2003 [13]	120	66
	<i>Ryan et al</i> 2004 [16]	67 ^a	47
	<i>Weissenborn et al</i> 2004 [1]	30	0
Hukommelsesfunktion	<i>Fontana et al</i> 2005 [20]	47	30
	<i>Forton et al</i> 2002 [10]	27	0
	<i>Hilsabeck et al</i> 2003 [12]	21	33
	<i>Ryan et al</i> 2004 [16]	67 ^a	47
	<i>Letendre et al</i> 2005 [18]	47	30

a) Hiv/HCV.

kludere, at det drejer sig om nedsat hukommelsesevne, når patienten har problemer med at fokusere opmærksomheden. Denne manglende klarhed præger også litteraturen, og det betyder, at det kan være vanskeligt at opnå et rent mål for hukommelsesevnen, hvis patienterne også lider af nedsat opmærksomhedsfunktion. I flere undersøgelser har man fundet, at arbejdshukommelsen er signifikant nedsat hos HCV-patienter [10, 12, 18, 20]. Denne anvendes til at kunne fastholde information i et kort tidsrum, mens man bearbejder det, eksempelvis ved regnestykker og lignende. Dog har nogle undersøgelser ikke fundet funktionen nedsat [19, 21].

Indlæringsevnen (episodisk hukommelse) er fundet signifikant nedsat i en række studier [11, 12, 16, 17, 20], omend ikke i alle [1, 13]. Selv når der blev korigeret for uddannelse, som vanligvis har betydning for indlæringsevnen, fandt man denne let til moderat reduceret. Der synes at være tilsvarende diskrepans i observationerne omkring HCV-patienters genkaldelsesevne, som er fundet signifikant reduce-

ret i nogle studier [16, 18, 20], mens andre ikke har fundet evidens for reduktion i genkaldelsesdomænet [11, 13, 15, 17, 21].

Frontal/subkortikal dysfunktion ved hepatitis C-virus-infektion

Der er således evidens for kognitiv dysfunktion ved HCV-infektion svarende til let til moderat reduktion inden for opmærksomhed, psykomotorisk tempo samt indlæringssevne. Kognitive deficit inden for disse domæner peger på muligheden for dysfunktion især i frontale samt subkortikale dele af hjernen hos HCV-patienter. I overensstemmelse hermed er der med magnetisk resonans-spektroskopi påvist metaboliske abnormiteter i den hvide substans frontalt i hjernen samt i basalganglierne hos HCV-patienter [4]. Abnormiteterne korrelerede med nedsat præstation ved den neuropsykologiske undersøgelse.

Det er endnu ikke med sikkerhed påvist, hvorvidt de kognitive deficit er vedvarende, eller om de regredierer, når virus eradikeres ved behandling med pegyleret interferon og ribavirin. *Thein et al* [22] har foreløbigt som de eneste undersøgt dette og fundet, at særligt opmærksomhedsfunktionen bedredes ved opnåelse af SVR. Imidlertid var deres patientgruppe lille, og det er vanskeligt at konkludere noget sikkert ud fra dette studie. Der er derfor behov for større kontrollerede studier til at undersøge for effekten af anti-HCV-behandling på kognitiv funktion.

ÆTIOLOGI AF KOGNITIV DYSFUNKTION VED HEPATITIS C-VIRUS

Selv om de fleste undersøgelser har vist kognitiv dysfunktion hos HCV-patienter, kender man stadig ikke den præcise ætologi af fænomenet, men flere hypoteser har været fremsat til forklaring heraf. Psykiatrisk præmorbid sygdom, herunder depression, livsstil, direkte virusaffektion af hjernen og/eller

sekundære effekter af inflammation, er alle mulige forklaringer på forekomst af kognitiv dysfunktion hos patienterne.

Psykiatrisk præmorbid sygdom og livsstil

Cerebral dysfunktion blandt HCV-patienter kan betragtes som et epifænomen, hvor kognitiv dysfunktion er en følgetilstand af IV-stofmisbrug og psykosociale problemer [23, 24]. Studier, der har undersøgt sammenhænge mellem kognitive deficit og skadelig brug af visse psykoaktive stoffer, har fundet følgende kognitive domæner reduceret: eksekutivfunktion, opmærksomhed, hukommelse, visuospatiale evner samt psykomotorisk tempo [25]. De fleste deficit – på nær påvirkning af eksekutivfunktionen [25] – restitueres dog, når det skadelige brug ophører.

Da anvendelse af IV-stoffer er den primære smittekilde for HCV-infektion, er disse forhold vigtige konfoundere. IV-misbrug er observeret hos 60-70% af HCV-patienter i den vestlige verden. Endvidere har undersøgelser vist, at 30-70% af patienter med IV-misbrug er inficeret med HCV. *Forton et al* har imidlertid undersøgt effekten af IV-misbrug på kognitiv funktion hos HCV-patienter [10] og fandt ikke belæg for, at HCV-patienternes kognitive vanskeligheder kunne tilskrives tidligere IV-misbrug. I overensstemmelse med denne observation har man i andre studier vist, at kognitiv dysfunktion stadig forekommer blandt HCV-patienter, når man ekskluderer patienter med skadelig brug eller afhængighedssyndrom af IV-stoffer inden for de seneste syv år [1, 17].

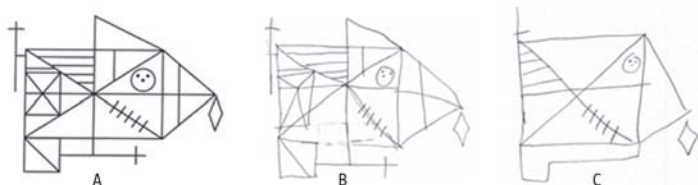
Depression

Op til 30% af HCV-patienter har tidligere haft en depression [24]. Tilstedeværelsen af depression er i litteraturen blevet anvendt til at forklare kognitiv dysfunktion hos HCV-patienter, idet der er fundet evidens for, at depression nedsætter den kognitive funktion specielt med hensyn til opmærksomhed og koncentration [26], hukommelse [26], psykomotorisk tempo [26] og eksekutivfunktion [27]. Man har dog i litteraturen ikke fundet belæg for at tilskrive kognitiv dysfunktion udelukkende til komorbid depression [1, 10, 12, 17] ved HCV-patienter. Det skal dog pointeres, at disse og de fleste andre studier af depression og kognitiv dysfunktion hos HCV-patienter med få undtagelser har benyttet selvrapporeringsskemaer som eksempelvis *Beck's Depression Inventory*. Der er derfor ikke tale om en grundig psykiatrisk udredning for depression, men snarere en screening herfor.

Man har ikke kunnet påvise en tilgrundliggende biologisk mekanisme bag depression hos HCV-patienter [6]. Depression er dog på trods af, at den ikke

FIGUR 1

Som eksempel på forstyrrelser i evnen til at danne overblik og strukturere er den visuokonstruktive test *Rey Complex Figure Test* her udført af en hepatitis C-patient. Patienten instrueres i at kopiere forlægget (A) så nøjagtigt som muligt. Patienten har i denne kopieringsdel (B) store vanskeligheder ved at danne sig overblik over figuren og strukturere sin udførelse. Efter tre minutter bedes patienten om at reproducere figuren ud fra sin hukommelse uden igen at se forlægget. Der ses i denne del (C) store visuospatielle genkaldelsesvanskeligheder.



alene kan forklare de kognitive deficit i HCV-patienter, et specielt vigtigt område at være opmærksom på i forbindelse med antiviral behandling af kroniske HCV-patienter. Interferonbehandling kan udløse depression, og flere undersøgelser har påvist, at op til 30% af HCV-patienter udvikler depression under behandlingen [28]. Dette kan medføre nedsat komp-lians og dermed risiko for behandlingssvigt [29]. Depression under interferonbehandling forekommer i øvrigt væsentligt hyppigere hos HCV-patienter end hos hepatitis B-patienter, hvilket kan pege på præ-morbid sårbarhed for depression eller en neuropatologisk effekt af HCV [30]. I flere studier har man påvist, at TNF-alfa-systemet er aktiveret i patienter med kronisk HCV-infektion med forhøjede niveauer af cirkulerende plasmacytokiner [31]. Det er i den forbindelse diskuteret, om proinflammatoriske cytokiner via aktivering af den hypothalamus-hypofyse-adrenale akse på samme vis som cirkulerende kortikosteroider kunne tænkes at fungere som neuromediatorer i depressionens patofysiologi, hvilket muligvis er tilfældet med interferon (IFN)-induceret depression under behandling af HCV [32, 33].

Effekten af virus på hjernen – den trojanske hest-hypotese
HCV-ribonukleinsyre (RNA) er fundet i monocytter, makrofager samt T-lymfocytter, og man skønner, at virus replikeres i disse celler [34-36]. Andre forskergrupper har dog sået tvivl om dette [37]. HCV-RNA er ligeledes målt i cerebrospinal væske, dog i lavere koncentrationer (< 100 kopier/ml) end i serum [18]. Resultater fra flere studier peger i retning af, at HCV replikeres aktivt i CNS som et separat kompartment. Baggrunden for denne antagelse er, at man har fundet HCV-replikationsprodukter – *RNA negative strands* – i hjernevæv fra autopsistudier af HCV-positive IV-stofmisbrugere med forekomst af forskellige muterede undergrupper (*quasispecies*) af HCV i hjernevæv og i serum [9]. Det er på denne baggrund, at hypotesen om den trojanske hest er formuleret, således at det tænkes, at der sker en passage af HCV over blod-hjerne-barrieren båret af cirkulerende lymfocytter med mulighed for videre selvstændig viral replikation i makrofager og mikroglia i hjernen [7].

Sekundære effekter af den inflammatoriske proces

Kognitive forstyrrelser og andre CNS-manifestationer ved HCV-infektion kan også tænkes at skyldes et muligt virusassocieret inflammatorisk miljø med tilstedeværelse af immunologiske mediatorer, hvoraf nogle af disse har direkte neurotoksiske egenskaber [38].

Til støtte for denne hypotese har man fundet nedregulering af gener for oxidativ fosforylering i



FAKTABOKS

Globalt er ca. 170 millioner mennesker inficeret med kronisk hepatitis C-virus (HCV).

I Danmark skønnes der at være 15.000-25.000 mennesker, der er inficeret med HCV.

En tredjedel af alle HCV-patienter lider af kognitive forstyrrelser uden relation til cirrose.

Det er primært funktionerne opmærksomhed, psykomotorisk tempo samt hukommelsevnen, som er læderede.

En stor del af HCV-patienterne lider desuden af kronisk træthedssyndrom, nedsat livskvalitet og depression.

mitokondrierne samt flere ribosomale gener involveret i transkriptionsregulering i hjernevæv fra afdøde kroniske HCV-patienter. Dette tyder på, at hjernevæv hos HCV-patienter har reduceret metabolisk aktivitet af mulig neurotoksisk natur, der sandsynligvis har betydning for de kognitive funktioner.

KONKLUSION

Meget tyder på, at der eksisterer en neuropatologisk effekt af HCV-infektion, der primært medfører dysfunktion i frontale, subkortikale dele af hjernen. De kognitive deficit – særligt inden for domænerne opmærksomhed, psykomotorisk tempo samt indlærings-evne – kan ikke udelukkende tilskrives tidligere IV-misbrug eller komorbid depression. Den cerebrale effekt af HCV, med baggrund i aktiv replikation af virus i CNS og et associeret immuninflammatorisk miljø, som kunne tænkes at beskadige den hvide substans, synes at være en plausibel forklaring på, hvorfor denne gruppe af patienter er kognitivt afficerede. Hvorvidt de kognitive deficit er vedvarende eller regredierer ved opnåelse af SVR er endnu ikke med sikkerhed påvist, og mere forskning inden for området er påkrævet.

KORRESPONDANCE: Signe Groth Renvillard, Center for Psykiatrisk Forskning, Århus Universitetshospital, Risskov, DK-8240 Risskov.
E-mail: signenv@rm.dk

ANTAGET: 17. maj 2009

INTERESSEKONFLIKTER: Ingen

Artiklen bygger på en større litteraturgennemgang. En fuldstændig referenceliste kan rekvireres ved henvendelse til forfatterne.

LITTERATUR

1. Weissenborn K, Krause J, Bokemeyer M et al. Hepatitis C virus infection affects the brain-evidence from psychometric studies and magnetic resonance spectroscopy. *J Hepatol* 2004;41:845-51.
2. Boisse L, Gill MJ, Power C. HIV infection of the central nervous system: clinical features and neuropathogenesis. *Neurol Clin* 2008;26:799-819.
3. Cherner M, Letendre S, Heaton RK et al. Hepatitis C augments cognitive deficits associated with hiv infection and methamphetamine. *Neurology* 2005;64:1343-7.
4. Forton DM, Taylor-Robinson SD, Thomas HC. Cerebral dysfunction in chronic hepatitis C infection. *J Viral Hepat* 2003;10:81-6.
5. Forton DM, Thomas HC, Taylor-Robinson SD. Central nervous system involvement in hepatitis C virus infection. *Metab Brain Dis* 2004;19:383-91.
6. Forton DM, Allsop JM, Cox IJ et al. A review of cognitive impairment and cere-

- bral metabolite abnormalities in patients with hepatitis C infection. *AIDS* 2005;19 Suppl 3:S53-S63.
7. Laskus T, Radkowski M, Adair DM et al. Emerging evidence of hepatitis C virus reinfection. *AIDS* 2005;19 Suppl 3:S140-S144.
 8. Perry W, Hilsabeck RC, Hassanein TI. Cognitive dysfunction in chronic hepatitis C: a review. *Dig Dis Sci* 2008;53:307-21.
 9. Forton DM, Allsop JM, Main J et al. Evidence for a cerebral effect of the hepatitis C virus. *Lancet* 2001;358:38-9.
 10. Forton DM, Thomas HC, Murphy CA et al. Hepatitis C and cognitive impairment in a cohort of patients with mild liver disease. *Hepatology* 2002;35:433-9.
 11. Hilsabeck RC, Perry W, Hassanein TI. Neuropsychological impairment in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002;35:440-6.
 12. Hilsabeck RC, Hassanein TI, Carlson MD et al. Cognitive functioning and psychiatric symptomatology in patients with chronic hepatitis C. *J Int Neuropsychol Soc* 2003;9:847-54.
 13. Cordoba J, Flavia M, Jacas C et al. Quality of life and cognitive function in hepatitis C at different stages of liver disease. *J Hepatol* 2003;39:231-8.
 14. Martin EM, Novak RM, Fendrich M et al. Stroop performance in drug users classified by hiv and hepatitis C virus serostatus. *J Int Neuropsychol Soc* 2004;10:298-300.
 15. von Giesen HJ, Heintges T, Abbasi-Boroudjeni N et al. Psychomotor slowing in hepatitis C and HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004;35:131-7.
 16. Ryan EL, Morgello S, Isaacs K et al. Neuropsychiatric impact of hepatitis C on advanced HIV. *Neurology* 2004;62:957-62.
 17. McAndrews MP, Farcnik K, Carlen P et al. Prevalence and significance of neurocognitive dysfunction in hepatitis C in the absence of correlated risk factors. *Hepatology* 2005;41:801-8.
 18. Letendre SL, Cherner M, Ellis RJ et al. The effects of hepatitis C, HIV, and methamphetamine dependence on neuropsychological performance: biological correlates of disease. *AIDS* 2005;19 Suppl 3:S72-S78.
 19. Perry W, Carlson MD, Barakat F et al. Neuropsychological test performance in patients co-infected with hepatitis C virus and HIV. *AIDS* 2005;19 Suppl 3:S79-S84.
 20. Fontana RJ, Bieliauskas LA, Back-Madruga C et al. Cognitive function in hepatitis C patients with advanced fibrosis enrolled in the HALT-C trial. *J Hepatol* 2005;43:614-22.
 21. Thein H, Maruff P, Krahn M et al. Cognitive function, mood and health-related quality of life in hepatitis C virus (HCV)-mono-infected and hiv/HCV-co-infected individuals commencing HCV treatment. *HIV Med* 2007;8:192-202.
 22. Thein HH, Maruff P, Krahn MD et al. Improved cognitive function as a consequence of hepatitis C virus treatment. *HIV Med* 2007;8:520-8.
 23. Forton DM, Taylor-Robinson SD, Thomas HC. Reduced quality of life in hepatitis C – is it all in the head? *J Hepatol* 2002;36:435-8.
 24. Dwight MM, Kowdley KV, Russo JE et al. Depression, fatigue, and functional disability in patients with chronic hepatitis C. *J Psychosom Res* 2000;49:311-7.
 25. Gruber SA, Silveri MM, Yurgelun-Todd DA. Neuropsychological consequences of opiate use. *Neuropsychol Rev* 2007;17:299-315.
 26. Ravnkilde B, Videbech P, Clemmensen K et al. Cognitive deficits in major depression. *Scand J Psychol* 2002;43:239-51.
 27. Austin MP, Mitchell P, Wilhelm K et al. Cognitive function in depression: a distinct pattern of frontal impairment in melancholia? *Psychol Med* 1999;29:73-85.
 28. Hauser P, Khosla J, Aurora H et al. A prospective study of the incidence and open-label treatment of interferon-induced major depressive disorder in patients with hepatitis C. *Mol Psychiatry* 2002;7:942-7.
 29. Zdilard D, Franco-Bronson K, Buchler N et al. Hepatitis C, interferon alfa, and depression. *Hepatology* 2000;31:1207-11.
 30. Raison CL, Demetrashvili M, Capuron L et al. Neuropsychiatric adverse effects of interferon-alpha: recognition and management. *CNS Drugs* 2005;19:105-23.
 31. Gershon AS, Margulies M, Gorczynski RM et al. Serum cytokine values and fatigue in chronic hepatitis C infection. *J Viral Hepat* 2000;7:397-402.
 32. Wichers M, Maes M. The psychoneuroimmuno-pathophysiology of cytokine-induced depression in humans. *Int J Neuropsychopharmacol* 2002;5:375-88.
 33. Schiepers OJ, Wichers MC, Maes M. Cytokines and major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2005;29:201-17.
 34. Sansonno D, Iacobelli AR, Cornacchiolo V et al. Detection of hepatitis C virus (HCV) proteins by immunofluorescence and HCV RNA genomic sequences by non-isotopic in situ hybridization in bone marrow and peripheral blood mononuclear cells of chronically HCV-infected patients. *Clin Exp Immunol* 1996;103:414-21.
 35. Laskus T, Radkowski M, Wang L et al. Uneven distribution of hepatitis C virus quasispecies in tissues from subjects with end-stage liver disease: confounding effect of viral adsorption and mounting evidence for the presence of low-level extrahepatic replication. *J Virol* 2000;74:1014-7.
 36. Laskus T, Radkowski M, Piasek A et al. Hepatitis C virus in lymphoid cells of patients coinfected with human immunodeficiency virus type 1: evidence of active replication in monocytes/macrophages and lymphocytes. *J Infect Dis* 2000;181:442-8.
 37. Lin L, Fevery J, Hiem YS. A novel strand-specific RT-PCR for detection of hepatitis C virus negative-strand RNA (replicative intermediate): evidence of absence or very low level of HCV replication in peripheral blood mononuclear cells. *J Virol Methods* 2002;100:97-105.
 38. Forton DM, Karayiannis P, Mahmud N. Identification of unique hepatitis C virus quasispecies in the central nervous system and comparative analysis of internal translational efficiency of brain, liver, and serum variants. *J Virol* 2004;78:5170-83.

Strålebehandling af kræftsygdomme – udfordringer og muligheder

Professortilrædelsesforelæsning

Professor Lena Specht

STATUSARTIKEL

Københavns Universitet
og Rigshospitalet,
Onkologisk Klinik,
Hæmatologisk Klinik og
Radioterapiklinikken

Det er kun godt 100 år siden, at røntgenstrålerne blev opdaget (i 1895). Så tidligt som januar 1896 blev den første røntgenstrålebehandling til kræft givet af *Voight* til en patient med pharynxcancer i Tyskland. Den første dokumenterede helbredelse af kræft med strålebehandling var et tilfælde af hudkræft på næsen, som blev behandlet af *Stenbeck* i Sverige i 1899.

STRÅLEBEHANDLING AF MALIGN LYMFOMER, ET PARADIGME FOR UDVIKLINGEN I STRÅLEBEHANDLING

Maligne lymfomer er yderst følsomme for stråle-

behandling, og allerede i 1902 publicerede *Pusey* i Chicago de første tilfælde. Maligne lymfomer, og specielt Hodgkin lymfom, var nogle af de første kræftsygdomme, som kunne helbredes med ikkekirurgiske metoder, først med strålebehandling og senere med kemoterapi. Udviklingen i behandlingen af Hodgkin lymfom illustrerer udviklingen af moderne kræftbehandling med ioniserende stråler [1].

I starten var det teknisk set ret primitive apparatur kun i stand til at behandle mindre områder og kun med lave kilovoltenergier, således at strålingen ikke nåede ret dybt ned. Selv om man kunne få lymfo-