

**Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik II
der Universität Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. H. Einsele**

**Emotionale Belastung und Krankheitsverarbeitung bei Patienten mit chronischen
Lebererkrankungen am Beispiel von chronischen Virus-Hepatitis und
autoimmunen Lebererkrankungen**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
vorgelegt von
Stefan Gerd Gerhards
aus Montabaur**

Würzburg, Juli 2009

Referent: Professor Dr. Dr. Michael R. Kraus

Korreferent: Professor Dr. Dr. Hermann Faller

Dekan: Professor Dr. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 13.10.2009

Der Promovend ist Arzt

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	I
1 Einleitung.....	1
1.1 Definition der Hepatitis B.....	1
1.2 Epidemiologie der Hepatitis B.....	2
1.3 Diagnose der Hepatitis B	2
1.4 Therapie der Hepatitis B	3
1.5 Definition der Hepatitis C.....	5
1.6 Epidemiologie der Hepatitis C.....	5
1.7 Diagnose der Hepatitis C	7
1.8 Therapie der Hepatitis C	8
1.9 Definition der Autoimmunhepatitis	8
1.10 Epidemiologie der Autoimmunhepatitis.....	9
1.11 Diagnose der Autoimmunhepatitis	10
1.12 Therapie der Autoimmunhepatitis	11
1.13 Fragestellung und Ziele	13
2 Methoden & Patienten	14
2.1 Das Patientenkollektiv	14
2.2 HADS-D Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS-D-Depressivität / - Angst, deutsche Version. 14 Items	15
2.3 SCL-90-R Symptom-Checkliste	15
2.4 IIP-C Inventory of Interpersonal Problems.....	17
2.5 SF-36, Short Form (SF)-36 Health Survey.....	18
2.6 Statistische Auswertung der Untersuchungsdaten	19
3 Ergebnisse.....	21
3.1 Häufigkeiten.....	21
3.2 Akquisitionsumstände.....	24
3.3 Histologische Ergebnisse.....	24
3.4 Ergebnisse der Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS-D.....	29
3.4.1 HADS-D-Depression.....	29
3.4.2 HADS-D-Angst	31

3.5	Ergebnisse der SCL-90-R	32
3.6	Ergebnisse des IIP-C.....	34
3.7	Ergebnisse des SF-36.....	36
4	Diskussion.....	40
4.1	Auffälligkeiten bei dem Patientenkollektiv	40
4.1.1	Soziodemographische Daten	40
4.1.2	Unterschiede bei der Akquisition	41
4.1.3	Histologische Auffälligkeiten.....	42
4.2	Fragebögen zur Erfassung des emotionalen Befindens	43
4.2.1	Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS-D-Depressivität.....	43
4.2.2	Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS-D-Angst	44
4.2.3	SCL-90-R Symptom-Checkliste.....	45
4.2.4	IIP-C	46
4.2.5	SF-36, Short Form (SF)-36 Health Survey.....	47
4.3	Mögliche Zusammenhänge zwischen Depressionen und chronischen Lebererkrankungen	48
4.3.1	Die Rate von Depressionen bei Hepatitis-C- und -B- infizierten Patienten und Risikogruppen für Depressionen	49
4.3.2	Weitere Faktoren, die mit einem höheren Risiko von sich entwickelnden depressiven Symptomen bei mit Hepatitis infizierten Patienten einhergehen.....	50
4.3.3	Assoziation zwischen chronischen Lebererkrankungen und Depression - Erklärungsmöglichkeiten.....	51
4.3.4	Ergebnisse von klinischen Studien: HCV-assozierte morphologische und funktionelle Veränderungen im Zentralen Nervensystem.....	55
4.3.4.1	Zerebrale Magnetresonanz-Spektroskopie (MRS)	55
4.3.4.2	Elektroenzephalogramm-(EEG)-Aktivität bei HCV-Patienten.....	55
4.3.4.3	Veränderungen im Neurotransmitter-System des ZNS.....	56
5	Zusammenfassung	57
6	Literaturverzeichnis	59
7	Anhang.....	68
7.1	Hospital Anxiety and Depression Scale – HADS-D (Deutsche Version)	69

7.2	Symptom-Checkliste 90 Items Revised SCL-90-R	71
7.3	Inventar zur Erfassung Interpersonaler Probleme - Deutsche Version IIP-D..	75
7.4	Fragebogen zur Lebensqualität SF-36	79
7.5	Erhebungsbogen zu sozialen bzw. soziodemographischen Angaben der Patienten.....	83
	Danksagung	85
	Tabellarischer Lebenslauf.....	86

1 Einleitung

Die vorliegende Arbeit widmet sich dem Thema der "Emotionalen Belastung und Krankheitsverarbeitung bei Patienten mit chronischen Lebererkrankungen am Beispiel von chronischen Virus-Hepatitis und autoimmunen Lebererkrankungen". Im Zentrum des forschungsleitenden Interesses steht die Frage, ob und inwieweit es Unterschiede bezüglich des Auftretens und der Intensität von Angst und Depression zwischen den verschiedenen Patientengruppen gibt. Um einen ersten Überblick über das Forschungsvorhaben zu gewährleisten, wird im einleitenden Teil die jeweilige Erkrankung kurz dargestellt. Die Autoimmunhepatitis repräsentiert hier die Gruppe der autoimmunen Lebererkrankungen.

1.1 Definition der Hepatitis B

Die Hepatitis B ist eine Infektionserkrankung, die durch ein Desoxyribonukleinsäure (DNS)-Virus ausgelöst wird, das zur Gruppe der Hepadna-Viren gehört. Es besteht aus einer Hülle (Surface), einem Kern (Core), einer doppelsträngigen DNS mit 3200 Basenpaaren und besitzt eine eigene DNS-Polymerase. Mit Hilfe der DNS-Polymerase vermehrt das Virus über eine Ribonukleinsäure (RNS)-Zwischenstufe sein eigenes Genom und integriert es anschließend in das Genom der Leberzelle. Darauf folgt eine Neusynthese von Hepatitis-B-Virus (HBV)-DNS und der anderen Virusbestandteile. Aufgrund von Translokation der neu synthetisierten HBV-DNS durch das hepatozelluläre Zytoplasma kommt es zu einer sehr hohen Variabilität des Virus. Diese Eigenschaft erschwert auch die antivirale Therapie. Aktuell unterscheidet man 7 Genotypen (A-G) wobei die Genotypen A und D in den westlichen Industrieländern überwiegen (Lok et al., 2001; Lok et al., 2004; Lai et al., 2003; Atkins et al., 2005).

Die Infektion kann in ihrem Erscheinungsbild von subklinisch-asymptomatischen bis hin zu fulminanten fatalen Verläufen stark variieren.

Es wird zwischen einer akuten und chronischen Hepatitis unterschieden. Von einer chronischen Hepatitis spricht man, wenn die Erkrankung länger als 6 Monate andauert. Bei fehlender Ausheilung der akuten Form ist der weitere Krankheitsverlauf mit einem

erhöhten Risiko für die Bildung eines hepatozellulären Karzinoms verbunden. (Lok et al., 2001; Lok et al., 2004; Lai et al., 2003).

1.2 Epidemiologie der Hepatitis B

Derzeit geht man davon aus, dass weltweit zwischen 350 und 400 Millionen Menschen an Hepatitis B erkrankt sind. Die Übertragung erfolgt meist sexuell oder seltener durch Bluttransfusionen. Das Virus kann in Speichel, Sperma, Muttermilch, Blut und anderen Körpersekreten nachgewiesen werden. (Lok et al., 2004; Atkins et al., 2005; Yuen et al., 2003; Lok et al., 2001).

Gemeinsam mit der Hepatitis C sind Hepatitis-B-Infektionen die häufigste Ursache für eine chronische Lebererkrankung und für die Entstehung einer Leberzirrhose. 10 - 20 % der an chronischer Hepatitis Erkrankten zeigen bereits bei der Erstdiagnose eine Leberzirrhose. Die Hepatitis B tritt vermehrt in Asien, die Hepatitis C in den westlichen Industrieländern auf (Benvegna et al., 2003). In Deutschland ist bei 5 - 8 % der Bevölkerung eine HBV-Infektion abgelaufen und 0,4 - 0,7 % sind Hepatitis-B-Virussträger (Dollinger et al., 2005).

1.3 Diagnose der Hepatitis B

Das klinische Erscheinungsbild der akuten Hepatitis B dominiert mit Abgeschlagenheit, Müdigkeit, Ikterus und grippeähnlichen Symptomen. Die Dauer und Art der Erkrankung können von unauffälligen bis ausgeprägten Verlaufsformen stark variieren. Eine laborchemische Diagnostik erfolgt durch den positiven Nachweis von HBV-Antigenen, spezifischen Antikörpern und Virus-DNS. Es können das Oberflächenantigen (HBs-Ag), das Hüllantigen (HBe-Ag) sowie deren Antikörper (Anti-HBs, Anti-HBe) und zusätzlich Antikörper gegen das Kernantigen (Anti-HBc) nachgewiesen werden.

Antigene sind im chronischen wie auch im akuten Stadium nachzuweisen. Ihr Vorliegen ist ein Zeichen dafür, dass das Virus noch aktiv ist. Der positive Nachweis von HBs-Ag über einen Zeitraum von mehr als sechs Monaten zeigt einen chronischen Verlauf der Erkrankung an. Das HBe-Ag dient als qualitativer Marker der Virusreplikation, man findet es bei hoher Infektiosität und Leberzellschädigung.

Der Nachweis von HBc-IgM Antikörpern dient der Diagnose einer akuten Hepatitis, da sie in den ersten sechs Monaten nach Infektion überwiegen, während anschließend vor allem HBc-IgG Antikörper nachweisbar sind. Den alleinigen Nachweis von HBs Antikörpern findet man nach erfolgter Impfung. Das Anti-HBe ist bei der chronischen Hepatitis von besonderer Bedeutung. Die Serokonversion von HBe-Ag zu Anti-HBe zeigt den Wechsel einer hochreplikativen zu einer niedrigreplikativen Phase dieser Erkrankung mit geringerer Infektiosität und schwächerer Leberzellschädigung an. Dieser Vorgang kann von einer Erhöhung der Transaminasen begleitet sein.

Mit Hilfe einer Polymerase-Kettenreaktion (Polymerase Chain Reaction, PCR) kann HBV-DNS im Serum direkt nachgewiesen werden, was vor allem in der niedrigreplikativen Phase die Differenzierung zwischen einer ausgeheilten und chronischen Erkrankung ermöglicht und zusätzlich zur prognostischen Aussage über den Therapieerfolg genutzt werden kann (Lok et al., 2001; Lok et al., 2004; Lai et al., 2003).

1.4 Therapie der Hepatitis B

Bei der Hepatitis B sind die Therapiemaßnahmen davon abhängig, ob es sich um die akute oder chronische Krankheitsform handelt. Während bei der akuten Erkrankung eine Spontanheilungsrate von 95 - 99 % besteht, ist eine spontane Ausheilung beim chronischen Verlauf nur selten zu erwarten (Cornberg et al., 2007).

Die Therapie der akuten Hepatitis B beschränkt sich meist auf supportive Maßnahmen. Asymptomatische Patienten ohne Nachweis einer signifikanten viralen Replikation oder Lebererkrankung haben eine sehr gute Langzeitprognose und werden in der Regel nicht behandelt. Eine Ausnahme stellen Patienten mit fulminanter Hepatitis (0,1 - 0,5 %) dar. Diese sollten bei Anzeichen einer eingeschränkten Lebersynthese sofort eine orale antivirale Therapie etwa mit Lamivudin erhalten (Cornberg et al., 2007).

Patienten mit chronischer Hepatitis-B-Infektion sind grundsätzlich potentielle Kandidaten für eine antivirale Therapie. Eine sichere Indikation besteht bei einer Virusreplikation ab 10^4 Viruskopien/ml und gleichzeitiger entzündlicher Aktivität mit erhöhten Transaminasen. Weiterhin kommt eine antivirale Behandlung bei Patienten in Betracht, die ein erhöhtes Risiko aufweisen, eine Leberzirrhose oder ein hepatozelluläres Karzinom zu entwickeln. Nicht behandlungsbedürftig sind Patienten,

die im Verlauf wiederholt HBV-DNS negativ sind, die eine geringere Konzentration als 10^4 Viruskopien/ml haben oder bei denen wiederholt normale Transaminasen vorlagen und sich kein Hinweis auf eine Leberzellschädigung in der Leberbiopsie ergab (Cornberg et al., 2007; Nguyen et al., 2001).

Die Therapiemöglichkeiten bestehen in der Gabe von (pegyliertem, siehe unten) Interferon alfa, Nukleosid- und Nukleotid-Analoga, welche die HBV-Replikation hemmen. Voraussetzung für eine primäre Therapie einer chronischen Hepatitis B mit (pegyliertem) Interferon alfa ist die Berücksichtigung der Kontraindikationen. Diese sind neben Schwangerschaft und Stillzeit sehr hohe Transaminasenwerte (über das 10-fache der Normwerte) sowie das Bestehen einer dekompenzierten oder fortgeschrittenen Leberzirrhose (Child B/C). Der Grund ist in den letzt genannten drei Fällen ein erhöhtes Risiko einer Induktion einer schweren Exazerbation der Erkrankung. Eine Interferon alfa basierte Therapie wird besonders empfohlen bei HBV-Genotyp A, niedriger Viruslast ($<10^6$ Kopien/ml), mindestens zweifach erhöhten Transaminasen und bei nicht vorbehandelten Patienten. Angestrebt wird eine Senkung der Mortalität und Morbidität. Optimal wäre eine dauerhafte Serokonversion von HBs-Antigen zu HBs-Antikörper, was einer ausgeheilten Hepatitis gleichkäme. Dies wird aktuell bei 5 - 10 % der mit Interferon behandelten Patienten erreicht (Cornberg et al., 2007; Zonneveld et al., 2005; Lok et al., 2004; Wong et al., 1993; Lai et al., 1998).

Unter pegyliertem Interferon (Peginterferon) versteht man die gebundene Form des Wirkstoffes Interferon an Polyethylenglykol (PEG), aus dessen spezifischen Eigenschaften die langsamere Freisetzung des Wirkstoffes hervorgeht. Bei Verzögerung der renalen Clearance mit begleitender Verlängerung der Plasmahalbwertszeit führt dies zu gleichmäßigeren Serumspiegel-Konzentrationen mit reduzierter Verabreichungshäufigkeit, so dass bei patientenfreundlicherer Handhabung, mit nur einmaliger Applikation pro Woche, die Therapie mit pegyliertem Interferon für 24 - 48 Wochen dem herkömmlichen Interferon vorzuziehen ist. Sie sollte vor allem zur primären Behandlung bei Patienten mit kompensierter Lebererkrankung bis maximal Child-Pugh A Leberzirrhose eingesetzt werden. Bei höhergradigen Leberzirrhosen kann Interferon alfa zur weiteren Reduktion der Leberfunktion führen und ist daher kontraindiziert (Veronese et al., 2008; Cornberg et al., 2007; Zonneveld et al., 2005; Lok et al., 2004; Wong et al., 1993).

Bei der Therapie mit Nukleosid- und Nukleotid-Analoga sind die Dauerhaftigkeit des Ansprechens, die Resistenzbarriere und das Stadium der Lebererkrankung zu berücksichtigen. Die Therapie sollte somit auf den jeweiligen Patienten individuell zugeschnitten werden. Von einem ausreichenden Ansprechen geht man bei einer Reduktion der HBV-DNS auf unter 10^3 Kopien/ml nach 6 Monaten aus. Ideal wäre eine Reduzierung auf unter 300 Kopien/ml. Eine Umstellung der Therapie sollte erfolgen, wenn nach 12 Monaten eine Reduktion der HBV-DNS unter 10^3 Kopien/ml nicht erreicht wurde. Die Therapie mit Nukleosid- und Nukleotid-Analoga ist bis mindestens 6 Monate über die HBeAg-Serokonversion hinaus durchzuführen bzw. bei fehlender Konversion als Dauertherapie zu betrachten (Cornberg et al., 2007).

1.5 Definition der Hepatitis C

Beim Erreger der Hepatitis-C-Infektion handelt es sich um ein behülltes Einzelstrang-RNS-Virus aus der Familie der Flaviviridae, das zur Gattung der Hepaciviren gehört. Zurzeit unterscheidet man 6 Genotypen und zahlreiche Subtypen der Hepatitis-C-Viren (HCV). In Europa und den USA überwiegen die Subtypen 1, 2 und 3, während in Afrika vor allem Typ 4 zu finden ist. Man spricht, wie bei der Hepatitis B, von einer Chronifizierung der Erkrankung, wenn das Stadium der Virusinfektion über sechs Monate hinaus anhält. Im weiteren Verlauf kann es dann zur Bildung von Leberzirrhose oder Entstehung eines Leberzellkarzinoms kommen. Die Spontanausheilungsrate ist mit ca. 20 - 30 % wesentlich geringer als bei der Hepatitis B (Kraus et al., 2000; Alter, 1997; Alter, 2002; Fleig et al., 2004).

1.6 Epidemiologie der Hepatitis C

Aktuell schätzt man, dass 100 bis 200 Millionen Menschen weltweit mit dem Virus infiziert sind. Die Prävalenz der Erkrankung innerhalb der Weltbevölkerung unterliegt starken regionalen Unterschieden. Während sie in Ägypten 15 % beträgt, sind es in den USA 1,8 %. Deutschland weist mit 0,8 % einen der niedrigsten Prävalenzwerte auf. Bei 70 % der Patienten findet man einen chronischen Krankheitsverlauf und bei 20 % eine Leberzirrhose. Die chronische Hepatitis C ist heute die häufigste Indikation für eine Lebertransplantation in den USA (Kraus et al., 2000; Alter, 2002; Fleig et al., 2004).

Verteilung der Transmissionsmöglichkeiten (Datenerhebung vor 1990)

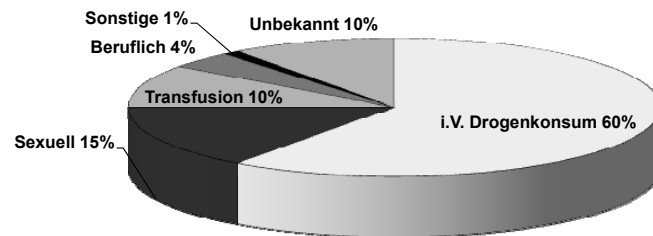


Abbildung 1: Die verschiedenen Transmissionsmöglichkeiten der HCV vor 1990 nach Alter et al. (Alter, 2002)

Die Transmission findet in der Regel auf parenteralem Weg statt. Am häufigsten sind Drogenabusus (Benutzung gemeinsamer bzw. kontaminierter Nadeln) oder eine iatrogene Übertragung durch Bluttransfusionen (Kraus et al., 2000; Alter, 2002). Selten kann die Erkrankung durch sexuellen Kontakt mit einem Erkrankten übertragen werden (Alter, 2002).

Verteilung der Transmissionsmöglichkeiten (Datenerhebung von 1995-2000)

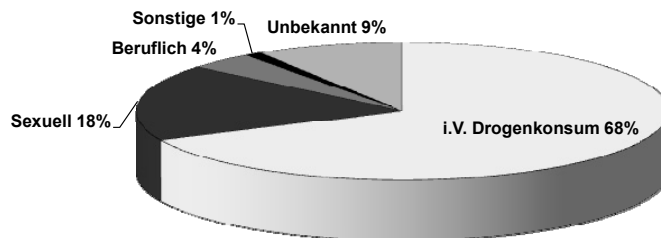


Abbildung 2: Die verschiedenen Transmissionsmöglichkeiten des HCV zwischen 1995 und 2000 nach Alter et al. (Alter, 2002)

1.7 Diagnose der Hepatitis C

Zur Diagnosebestätigung einer Hepatitis-C-Infektion kommen zwei Laborverfahren zum Einsatz, zum einen die serologischen Assays für spezifische Antikörper (EIA) und zum anderen molekulare Tests für Virusbestandteile. Die Verdachtsdiagnose erfolgt meist nach einem positiven Screening-Test für Antikörper gegen das HCV.

Der Nachweis einer replikativen Hepatitis-C-Infektion gelingt über die Bestimmung der HCV-RNS durch die PCR. Dieser Test weist im Vergleich zum EIA eine deutlich höhere Sensitivität auf, kann weniger als 100 Kopien von HCV-RNS pro ml Serum nachweisen (Nachweisgrenze im Jahr 2007 bei 10 IU/ml) und ist einfach in der Handhabung (Chevaliez et al., 2007). Neben der Beurteilung des Behandlungserfolges einer antiviralen Therapie ist die PCR zur Diagnose einer akuten Hepatitis wichtig, bei der sich noch keine spezifischen Antikörper gebildet haben.

Die Leberbiopsie dient der Diagnose und Verlaufsbeurteilung einer chronischen Hepatitis C. Mit Bestimmung des Grading und Staging wird die entzündliche Aktivität sowie der Grad der Leberveränderung kategorisiert (Lang CA et al., 2006; Fleig et al., 2004).

1.8 Therapie der Hepatitis C

Während die Hepatitis C noch vor einigen Jahren als schwer zu behandeln galt, ist sie heute in bis zu 80 % der Fälle heilbar. Zu verdanken ist dies der antiviralen Kombinationstherapie mit pegyliertem Interferon alfa und Ribavirin. Die so genannte bleibende virologische Ansprechrate (SVR - sustained virologic response) ist in der Hauptsache abhängig von der prätherapeutischen Viruslast und vom Genotyp des Virus. Während beim Genotyp 1 bei fast 50 % der Behandelten das Virus eradizierbar ist, liegt das dauerhafte Ansprechen bei den übrigen Patienten (non-Genotyp 1) bei bis zu 85 % (Nguyen et al., 2001; Poynard et al., 2003; Fleig et al., 2004).

Bei der Therapie der akuten Hepatitis C wird aufgrund der hohen Chronifizierungsrate von 50 - 80 % diese direkt mit einer Monotherapie mit Interferon alfa über 24 Wochen behandelt, bei gleichzeitig exzellenten Ausheilungschancen von nahezu 100 %. Primäres Therapieziel bei der Therapie der akuten Hepatitis C ist der fehlende Nachweis Hepatitis-C-spezifischer RNS im Serum 6 Monate nach Therapieende (Fleig et al., 2004).

Bei der chronischen Hepatitis-C-Infektion besteht die Indikation zur Behandlung bei allen Patienten, die ein Risiko für die Entwicklung einer Leberzirrhose haben oder symptomatisch sind. Voraussetzung für die Therapie sind die Berücksichtigung von Lebensalter und Komorbidität sowie fehlende Kontraindikation. (Fleig et al., 2004). Die Dauer und Art der Therapie der chronischen Hepatitis C sind abhängig vom jeweiligen Genotyp. Während beim Genotyp-HCV-1 die antivirale Kombinationsbehandlung über 48 Wochen und die Ribavirin-Dosierung körperlsgewichtsbezogen erfolgt, werden Genotyp-2- oder -3-Patienten nur über 24 Wochen behandelt und die Ribavirindosis nicht über 800 mg pro Tag gesteigert. Des Weiteren gibt es noch individuelle Faktoren wie z. B. Kontraindikationen, Niereninsuffizienz und Depressionen, die bei der jeweiligen Therapie zu berücksichtigen sind (Fleig et al., 2004).

1.9 Definition der Autoimmunhepatitis

Bei der Autoimmunhepatitis (AIH) handelt es sich nicht um eine durch einen Virus verursachte Leberentzündung, sondern um eine Inflammation, deren Ursache bis heute

noch nicht ganz geklärt ist. Sie zeichnet sich durch eine Hypergammaglobulinämie, das Vorhandensein von Autoantikörpern sowie einer Interface-Hepatitis aus. Als Interface-Hepatitis (Grenzzonenhepatitis) bezeichnet man den nekroinflammatorischen Prozess, der im Grenzbereich zwischen Portalfeld und Läppchenparenchym stattfindet. Bei der Entstehung der Autoimmunhepatitis geht man von einer Multikausalität aus. Folgende Faktoren sollen eine Rolle spielen: Autoantigene, genetische Prädispositionen, das immunoregulatorische Netzwerk sowie äußere Einflussfaktoren (Czaja et al., 2002; Manns et al., 2001). Obgleich man der AIH keinen gezielten genetischen Defekt zuordnen konnte, lässt sich ein prädisponierender Zusammenhang für die HLA (Humane Leukozytenantigene) DRB1*0301 und DRB*0401 erkennen. Zusätzlich zeigt sich eine Assoziation von TNF- α (Tumor Nekrose Faktor), wenn dieser zusammen mit Komplement-C4-Allelen auftritt (Vogel et al., 2002; Poupon et al., 2006).

1.10 Epidemiologie der Autoimmunhepatitis

Zuverlässige allgemeingültige bzw. globale Angaben zur Epidemiologie der AIH werden durch die Tatsache erschwert, dass es nur wenige und zudem vorwiegend nationale Studien zum Auftreten dieser Erkrankung gibt. In einer norwegischen Studie von Boberg et al. fand man eine Inzidenz von 1,9 pro 100 000 und eine Punktprävalenz von 16,9 Fällen pro 100 000 in der Allgemeinbevölkerung (Boberg et al., 1998). Einige Studien geben für die AIH stellvertretend die Prävalenz / Inzidenz der Primär biliären Zirrhose (PBC) an, da man die gleiche Pathogenese vermutet. Die höchste Inzidenz fand man in Großbritannien mit 3,1 pro 100 000 pro Jahr; in den USA waren es immerhin noch 2,7 pro 100 000 pro Jahr (Feld et al., 2003). Des Weiteren wurde ein häufigeres Vorkommen der Typ-2-AIH (eine Untergruppe der allgemeinen AIH) in Südeuropa im Vergleich zu Nordwesteuropa und den USA beschrieben (Feld et al., 2003; Boberg, 2002). Es zeigte sich, dass die häufig als „Krankheit der jungen Frau“ beschriebene AIH einen biphasischen Verlauf hat, der in jeder Lebensdekade auftreten kann. Die Typ-2-AIH nimmt hier eine Sonderstellung ein, indem sie sich gehäuft bei Frauen jüngerer Alters zeigt. Andere assoziierte Erkrankungen sind die Autoimmunthyreoiditis, Colitis Ulcerosa, Systemischer Lupus Erythematoses, die Autoimmunhämolytische Anämie, idiopathische Thrombozythopenie und Poliomyositis (Feld et al., 2003).

Tabelle 1: Krankheiten, die mit autoimmunen Lebererkrankungen assoziiert sind, nach Feld et al. 2003 (Feld et al., 2003)

<u>Primär biliäre Zirrhose</u>	<u>Autoimmunhepatitis</u>
Keratokonjunktivitis Sicca	Autoimmunthyreoiditis
Xerostomie	Immunogene Hyperthyreose
Sjögren-Syndrom	Colitis Ulcerosa
Sklerodermie	Autoimmunhämolytische Anämien
Rheumatoide Arthritis	Idiopathische thrombozytopenische Purpura
Autoimmunthyreoiditis	Systemischer Lupus Erythematoses
Zöliakie	Sjögren-Syndrom
Sharp-Syndrom	Polymyositis
Renal tubuläre Azidose	Sharp-Syndrom
	Zöliakie
	Myasthenia gravis

1.11 Diagnose der Autoimmunhepatitis

Die Diagnose der AIH ist schwieriger als bei den anderen Hepatitisformen und beruht auf zwei unterschiedlichen Vorgehensweisen. Erstens müssen andere, der AIH sehr ähnliche Krankheiten ausgeschlossen sein, und zweitens müssen für die AIH spezifische Eigenschaften nachgewiesen werden. Histologisch zeigt sich typischerweise eine Interface-Hepatitis mit dichter mononukleärer Infiltration der Portalfelder, wobei eine Plasmazellkomponente vorherrscht („portal plasma cell infiltration“). Das Nichtvorhandensein dieser Histologie dagegen begründet noch keinen Ausschluss der Erkrankung. Alle Patienten mit einem Verdacht auf AIH müssen auf hereditäre Erkrankungen (Morbus Wilson, α_1 Antitrypsin-Mangel), Infektionen (Hepatitis A, B und C), Medikamentenkonsum (z.B. Minocyclin, Nitrofurantoin, Isoniazid Prophylthiouracil und Methyldopa) und Alkoholabusus untersucht werden, damit eine Fehldiagnose ausgeschlossen werden kann (Czaja et al., 2002; Manns et al., 2001; Czaja et al., 2005).

Unabdingbar ist der Nachweis von Autoantikörpern. Diese sind insbesondere antinukleäre-Antikörper (ANA's), Antikörper gegen glatte Muskelzellen (anti-smooth-muscle-Antikörper ASMA) und die gegen Cytochrom P450 II D6 gerichteten Anti-Leber-Nierenmikrosomen-Antikörper (liver-kidney-microsome-type-1-Antikörper, anti-LKM1). Um die Entscheidung zwischen einer möglichen und einer definitiven AIH zu erleichtern, hat man sich auf einen international angewandten Diagnose-Algorithmus geeinigt („Diagnostic criteria for autoimmune hepatitis“, siehe Tabelle 2) (Czaja et al., 2002; Manns et al., 2001).

1.12 Therapie der Autoimmunhepatitis

Prednison- bzw. topische Budesonid-Gabe als Einzeltherapie oder in Kombination mit Azathioprin bildet den Goldstandard in der AIH-Therapie. Jedoch eröffnet die Vielzahl neuer Immunsuppressiva aktuell weitere alternative Möglichkeiten, besonders bei refraktären Krankheitsfällen (Czaja et al., 2002; Czaja et al., 2005).

Tabelle 2: Diagnostik-Kriterien für die Autoimmunhepatitis nach Czaja et al. 2002 (Czaja et al., 2002)

<u>Voraussetzung</u>	<u>Sichere Diagnose-kriterien</u>	<u>Wahrscheinliche Diagnose-kriterien</u>
Keine genetisch bedingten Lebererkrankungen	Normaler $\alpha 1$ Antitrypsin Phenotyp Normale Serumwerte für Ceruloplasmin, Eisen und Ferritin	Partieller $\alpha 1$ Antitrypsinmangel Nichtspezifische Serumabnormalitäten für Kupfer, Ceruloplasmin, Eisen und oder Ferritin
Keine aktive Virusinfektion	Keine Anzeichen für eine Infektion mit Hepatitis A, B oder C	Keine Anzeichen für eine Infektion mit Hepatitis A, B oder C
Keine Leberschädigung durch Schadstoffe oder Alkohol	Täglicher Alkoholkonsum < 25 g/d und kein Konsum hepatotoxischer Drogen in letzter Zeit	Täglicher Alkoholkonsum < 50 g/d und kein Konsum hepatotoxischer Drogen in letzter Zeit
Labordaten	Hauptsächlich Aminotransferaseabnormalitäten Globulin, γ -Globulin oder Immunglobulin G Level $\geq 1,5$ der normal Zeit	Hauptsächlich Aminotransferaseabnormalitäten Hypergammaglobulinämie jeglicher Größe
Autoantikörper	ANA, SMA oder anti-LKM1 $\geq 1:80$ bei Erwachsenen und $\geq 1:20$ bei Kindern, keine Antimochondriale Antikörper	ANA, SMA oder anti-LKM1 $\geq 1:40$ bei Erwachsenen oder andere Autoantikörper
Histologische Ergebnisse	Interface-Hepatitis Keine Gallenverletzung, Granulome oder Anzeichen einer anderen Erkrankung	Interface-Hepatitis Keine Gallenverletzung, Granulome oder Anzeichen einer anderen Erkrankung

1.13 Fragestellung und Ziele

Im Zentrum des forschungsleitenden Interesses stand die Fragestellung, ob es Unterschiede bezüglich des Auftretens und der Intensität von Angst bzw. Depression sowie körperlichen Beschwerden zwischen den Patientengruppen mit unterschiedlichen Lebererkrankungen gibt. Die Bestimmung der Korrelation zwischen dem Fortschreiten der Lebererkrankung (von Hepatitis über Fibrose zu Zirrhose) und dem Ausmaß depressiver und ängstlicher Symptomatik stand hierbei für alle drei Patientengruppen im Fokus des Interesses. Als sekundäres Studienziel sollte die Forschungsfrage beantwortet werden, ob die vier angewendeten verschiedenen psychometrischen Erhebungsinstrumente (HADS-D, SCL-90-R, IIP-C und SF-36) hier zu unterschiedlichen Ergebnissen führen oder ob die Verfahren größtenteils in ihren Ergebnissen übereinstimmen.

Unter Bezugnahme auf bereits publizierte Studien (Kraus et al., 2000; Ozkan et al., 2006; Kunkel et al., 2000) war eine erhöhte Depressionsrate bei Patienten mit Hepatitis B und C sowie eine positive Korrelation dieser Symptomatik mit der erlebten Krankheitsdauer zu erwarten (Kraus et al., 2000; Kunkel et al., 2000).

Neu ist in diesem Zusammenhang die direkte Vergleichsmöglichkeit der Erkrankungen miteinander. Da bezüglich der Depressionsrate noch keine belastbaren und zuverlässigen Daten zur Autoimmunhepatitis vorliegen, war der direkte Datenvergleich dieser Gruppe mit den beiden anderen von besonderem Interesse.

Hauptziel der im Folgenden vorgestellten Studie war es somit, Unterschiede und mögliche Gemeinsamkeiten zwischen den drei betrachteten chronischen Lebererkrankungen Autoimmunhepatitis, Hepatitis B und C im direkten Vergleich herauszuarbeiten, insbesondere bezüglich psychopathologischer Symptomatik und unterschiedlicher Strategien der Krankheitsverarbeitung.

2 Methoden & Patienten

2.1 Das Patientenkollektiv

In die Untersuchung wurden alle Patienten der Medizinischen Klinik und Poliklinik II der Universität Würzburg eingeschlossen, die während der Rekrutierungsphase der Studie medizinisch gesichert an einer chronischen Hepatitis C, chronischen Hepatitis B oder an einer Autoimmunhepatitis erkrankt waren und die übrigen Bedingungen für eine Studienteilnahme erfüllten. Des Weiteren wurden an chronischer Hepatitis C erkrankte Patienten der Universitätsklinik Frankfurt am Main (Medizinischen Klinik II, Abteilung Gastroenterologie und Hepatologie) mit in die bizenrische Studie aufgenommen. Der Untersuchungszeitraum erstreckte sich von 1999 bis 2006.

Einschlusskriterien

- 18 - 65 Jahre alt
- geschlechtsunabhängig
- Zustimmung zur Studienteilnahme

Ausschlusskriterien

- Hinweise auf eine Psychose oder schwerwiegende Depression in der Vorgeschichte
- mangelnde Beherrschung der deutschen Sprache
- HIV-Koinfektion
- Akuter Alkoholismus oder Drogenkonsum

Die Patienten bekamen im Rahmen der Querschnittsuntersuchung einen Selbstbeurteilungs-Fragebogen, den sie selbständig und ohne fremde Hilfe ausfüllten. Dieser beinhaltete in der aufgeführten Reihenfolge die psychometrischen Erhebungsinstrumente: Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS-D), Symptom-Checkliste (SCL)-90-R, Inventory of Interpersonal Problems (IIP-C) und Short Form (SF)-36 Health Survey (siehe unten). Das Patientenkollektiv der Hepatitis B und C befand sich zu dem Zeitpunkt des Testes unter keiner auf die Psyche einwirkenden

spezifischen Behandlung der Lebererkrankung, wie z. B. einer Interferon-Therapie. Es handelte sich um therapienaive Patienten oder solche, die eine Behandlung schon abgeschlossen hatten. Auch die Patienten mit Autoimmunhepatitis bekamen zum Erhebungszeitpunkt keine Cortison-Stoßtherapie.

Die Reihenfolge der anschließend dargestellten Fragebögen entspricht der chronologischen Reihenfolge, in der sie den Befragten vorgelegt wurden. Die vier psychometrischen Erhebungsinstrumente werden im Folgenden jeweils mit ihren inhaltlichen Zielgrößen und den zugehörigen Subskalen vorgestellt. Eine Kopie der Original-Fragebögen ist zur Ansicht im Anhang aufgeführt (siehe Punkt 7).

2.2 HADS-D Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS-D-Depressivität / -Angst, deutsche Version. 14 Items

Die HADS ist ein kurzer Selbstbeurteilungsfragebogen zur Erfassung von Angst und Depressivität, der 1983 von Zigmond und Snaith entwickelt wurde (Zigmond & Snaith, 1983). Die HADS-D stellt ein psychologisches Screening-Verfahren dar, um die Prävalenz psychischer Symptome im Bereich der Organmedizin zu erfassen, ohne in Ausmaß und Spezifität den Rahmen eines Screeninginstruments in Klinik und Praxis zu sprengen. Die Konzeptionsziele der HADS-D bestehen in einer deskriptiven Sondierung psychischer Symptome in zwei geeigneten Symptombereichen: Angst und Depressivität. Insgesamt enthält der Test 14 Items, sieben für jede Qualität in alternierender Reihenfolge. Jedes Item umfasst vier Antwortmöglichkeiten zum Ankreuzen, mit einer Punkteskala von 0 - 3. Die Punktebewertung ist den Befragten nicht bekannt. Durch Addition der einzelnen Punkte entsteht eine Werteskala von 0 - 21. Es wird maximal ein fehlendes Item pro Subskala toleriert, um eine Verfälschung des Summenwertes der jeweiligen Subskala auszuschließen. Entsprechend den Empfehlungen von Herrmann wurde der Cut-Off-Wert für die Bestimmung auffälliger Werte für Angst bei Erreichen von mindestens 11 Punkten und für Depression bei mindestens 9 Punkten festgelegt (Herrmann et al., 1999).

2.3 SCL-90-R Symptom-Checkliste

Bei der SCL-90-R handelt es sich um eine Symptom-Checkliste mit 90 Items, die in den USA entwickelt wurde (Derogatis, 1977; Franke, 1995). Zu jedem Item muss der

Patient die von ihm empfundene Wertigkeit, bezogen auf die letzten 7 Tage, auf einer Skala von 0 - 4 angeben, höhere Zahlenwerte bedeuten hierbei eine stärkere Empfindung bzw. eine ausgeprägtere Symptomatik. Die Fragen umfassen die inhaltlichen Bereiche der Somatisierung und Zwanghaftigkeit, Unsicherheit im Sozialkontakt, Depressivität, Ängstlichkeit, Aggressivität, Feindseligkeit, Phobische Angst, Paranoides Denken und Psychotizismus. Sie quantifizieren die aktuelle psychische und psychopathologische Belastung zusätzlich mit Hilfe der Bildung von drei aggregierten globalen Kennwerten. Diese sind erstens der **GSI** (Global Severity Index), welcher die gesamtpsychische Belastung erfasst und erhalten wird, indem man die Summe der Itemrohwerte durch 90, minus der Anzahl fehlender Daten, teilt (Summe der Itemrohwerte / 90 - Anzahl missing data). Zweitens der **PST** (Positive Symptom Total), der die Anzahl der Symptome angibt, bei denen eine Belastung auftritt (alle Items > 0) und drittens der **PSDI** (Positive Symptom Distress Index); er ermöglicht eine Beurteilung über die Intensität der Aussagen, indem die Summe der Itemrohwerte durch das Ergebnis des PST geteilt wird (Franke, 1995). Insgesamt gehen 83 der 90 Items in die Berechnung der neun Skalen mit ein, die restlichen 7 sind auswertbare Zusatzfragen. Hier im Überblick eine Auflistung der neun Skalen:

- Somatisierung (SOM):** von einfacher körperlicher Belastung bis zu funktionellen Beschwerden (12 Items)
- Zwanghaftigkeit (ZWA):** von leichten Konzentrations- und Arbeitsstörungen bis zur ausgeprägten Zwanghaftigkeit (10 Items)
- Unsicherheit im Sozialkontakt (UNS):** von leichter sozialer Unsicherheit bis zum Gefühl völliger persönlicher Unzulänglichkeit (9 Items)
- Depressivität (DEP):** von leichter Traurigkeit bis zur schweren Depression (13 Items)
- Ängstlichkeit (ÄNG):** von körperlich spürbarer Nervosität bis zu tiefer Angst (10 Items)
- Aggressivität/ Feindseligkeit (AGG):** von Reizbarkeit und Unausgeglichenheit bis zur starken Aggressivität mit feindseligen Aspekten (6 Items)

Phobische Angst (PHO): von leichtem Gefühl der Bedrohung bis zur massiven phobischen Angst (7 Items)

Paranoides

Denken (PAR): von Misstrauen und Minderwertigkeitsgefühlen bis zu starkem paranoidem Denken (6 Items)

Psychotizismus (PSY): von mildem Gefühl der Isolation und Entfremdung bis zur dramatischen Evidenz der Psychose (10 Items)

Die Fragenskala gilt als besonders geeignet für Veränderungsmessungen bei äußeren Einflussfaktoren (Derogatis et al., 1977; Franke, 1995).

Neuere Studien nehmen allerdings Abstand von den neun Dimensionen und gehen von einem varianzstarken Generalfaktor aus, welcher die globale Symptombelastung einer Person abbilden soll (Bonyngge, 1993; Brophy et al., 1988; Holi et al., 1998; Rauter et al., 1996). Bei dem Versuch der Normierung der SCL-90-R für die Deutsche Allgemeinbevölkerung kam Hessel im Jahr 2001 daher auch zu der Entscheidung, nicht die von Franke (1995) übernommene Skalenstruktur des Verfahrens anzuwenden, sondern sich ebenfalls auf einen varianzstarken Generalfaktor in Form des GSI zu beschränken (Hessel et al., 2001).

2.4 IIP-C Inventory of Interpersonal Problems

Die deutschsprachige Version des Inventory of Interpersonal Problems ist ein international anerkanntes Verfahren zur Erfassung zwischenmenschlicher Probleme. Die hier gewählte Kurzform wurde von Leonard M. Horowitz (Horowitz et al., 1988) erstellt, besteht aus 64 Items und dient vor allem der Erfassung relativ zeitstabiler interpersonaler Probleme, als Ausdruck und Teil der Persönlichkeit (Acton et al., 2002; Horowitz et al., 1988). 39 Items beginnen mit: "Es fällt mir schwer... (dies)... zu tun" (z. B. mich Gruppen anzuschließen) und 25 Items beginnen mit: "Ich tue... (dies)... zu sehr" (z. B. sich mit anderen streiten). Beantwortet werden die Items auf einer Likert-Skala mit den Abstufungen 0 = nicht, 1 = wenig, 2 = mittelmäßig, 3 = ziemlich, 4 = sehr.

Das Inventar wurde empirisch auf der Basis der Äußerungen von in psychotherapeutischer Behandlung befindlichen Patienten zur Status- und

Prozessdiagnostik im Klinischen Bereich entwickelt. Die Skalen des Fragebogens beschreiben 8 Oktanten des interpersonalen Kreismodells:

- zu autokratisch / dominant
- zu streitsüchtig / konkurrierend
- zu abweisend / kalt
- zu introvertiert / sozial vermeidend
- zu selbstunsicher / unterwürfig
- zu ausnutzbar / nachgiebig
- zu fürsorglich / freundlich
- zu expressiv / aufdringlich

Die acht Skalen werden dem Zirkumplexmodell auf einem zweifaktoriellen Bezugssystem (Dominanz vs. Submission und Fürsorglichkeit vs. Feindseligkeit) abgebildet. Neben diesen Skalenwerten lässt sich ein Gesamtwert für das Instrument bilden, der das durchschnittliche Ausmaß interpersonaler Schwierigkeiten wiedergibt. Die zirkumplexe Struktur ließ sich sowohl in der englischen Originalversion, als auch bei deutschen Stichproben, bestätigen. Zahlreiche Validierungsstudien weisen das IIP als ein valides und reliables Instrument aus. In der vorliegenden Studie wurde der Gesamtwert für das Instrument bestimmt, welcher das durchschnittliche Ausmaß interpersonaler Schwierigkeiten reflektiert, ohne auf die einzelnen Oktanten des Zirkumplexmodells direkt einzugehen (Horowitz et al., 1993; Horowitz et al., 1994; Keller et al. 1993).

Das Verfahren wird hauptsächlich zur individuellen Status- und Veränderungsdiagnostik in der Klinischen bzw. Persönlichkeitspsychologie eingesetzt und bildet interpersonelle Schwierigkeiten des Probanden ab.

2.5 SF-36, Short Form (SF)-36 Health Survey

Der Short Form (SF)-36 Health Survey ist eines der international am häufigsten eingesetzten Messinstrumente zur Erfassung der subjektiven Lebensqualität. Die deutschsprachige Version wurde von M. Bullinger entwickelt (Bullinger, 1995; Bullinger, 1996; Bullinger et al., 1998) und umfasst einen Fragebogen aus 36 Items zum Gesundheitszustand des Befragten. Der Befragte muss für jedes Item die Antwort

ankreuzen, die seinem Erleben am nächsten kommt. Die Antwortmöglichkeiten variieren zwischen einfacher Ja-Nein-Auswahl bis hin zu sechsstufigen Antwortskalen. Der SF-36 wird besonders im klinischen Bereich und in der epidemiologischen Forschung eingesetzt.

Es handelt sich um ein krankheitsübergreifendes Messinstrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten. Der SF-36 erfasst 8 Dimensionen, die sich auf die letzten vier Wochen vor Befragungsbeginn beziehen und sich konzeptuell in die Bereiche «körperliche Gesundheit» und «psychische Gesundheit» einordnen lassen:

- -Körperliche (physikalische) Funktionsfähigkeit (KÖFU)
- -Rollenverhalten wegen körperlicher Funktionsbeeinträchtigung (KÖRO)
- -Körperliche Schmerzen (SCHM)
- -Körperliche Energie und Vitalität (VITA)
- -Allgemeiner Gesundheitszustand (AGES)
- -Soziale Funktionsfähigkeit (SOFU)
- -Rollenverhalten wegen seelischer Funktionsbeeinträchtigung (EMRO)
- -Seelisches (psychisches) Wohlbefinden (PSYC)

Das Robert-Koch-Institut hat 1999 das Ergebnis einer Normstichprobe der Allgemeinbevölkerung des SF-36 für Deutschland veröffentlicht und dabei die Ergebnisse von Bullinger bestätigt (Bullinger, 1995; Bullinger et al., 1998). Neben einer unterschiedlichen Geschlechterverteilung zeigte sich ein Unterschied zwischen den Patienten der alten und neuen Bundesländer, wobei die Patientengruppe aus den neuen Bundesländern eine subjektiv höherwertige Lebensqualität empfand (Ellert et al., 1999).

2.6 Statistische Auswertung der Untersuchungsdaten

Für die Dateneingabe und -analyse wurde das Statistikprogramm SPSS für Windows (deutschsprachige Version 14.0.2 vom 21.04.2006) verwendet. Alle zur Anwendung gekommenen deskriptiven wie auch prüfenden statistischen Verfahren und Berechnungen wurden mit Hilfe dieses Programms durchgeführt.

Für die deskriptive statistische Auswertung wurden in der Regel Häufigkeiten von Merkmalsausprägungen nominalskaliert qualitativer bzw. kategorialer Variablen

dargestellt. Die Präsentation intervallskalierter Variablen erfolgte durch Angabe von Mittelwerten und zugehörigen Standardabweichungen. Relevante Daten wurden in tabellarischer Form oder mittels geeigneter graphischer Darstellungen (z. B. Säulendiagramm) veranschaulicht.

Bei der Anwendung von inferenzstatistischen Methoden wurden Gruppenunterschiede bezüglich Häufigkeitsverteilungen oder zentraler Tendenz dargestellt. Ein großer Teil der Berechnungen wurde mit intervallskalierten Daten durchgeführt (z.B. Varianzanalysen und korrelative Berechnungen), unter anderem jene der verwendeten psychometrischen Erhebungsinstrumente: Diese basieren auf Ratingskalen und sind somit ordinalen Ursprungs. Es ist jedoch gerechtfertigt, Subskalenwerte aufgrund aufsummierter Itemscores als quasi-intervallskaliert zu betrachten und zu behandeln.

Alle Signifikanztests wurden zweiseitig durchgeführt, unter Festlegung des Signifikanzniveaus auf 5 %.

Eine Alpha-Adjustierung wurde aufgrund des explorativen Charakters der Studie nicht durchgeführt. Fragebogendaten wurden nicht auf Itemebene ausgewertet, um die Wahrscheinlichkeit zufällig auftretender signifikanter Ergebnisse zu verringern. Die inferenzstatistischen Berechnungen hatten zum Ziel, Hinweise auf bedeutsame Variablen im Hinblick auf relevante Unterschiede zwischen den betrachteten Patientengruppen zu erhalten. Aus diesem Grund wurde auf die Formulierung gerichteter bzw. spezifischer Hypothesen verzichtet. Nicht auszuschließen und wünschenswert ist, dass sich auf der Grundlage der durch die vorliegende Studie erhaltenen Ergebnisse erste gerichtete und spezifische Hypothesen für künftige Forschungsprojekte ergeben.

3 Ergebnisse

3.1 Häufigkeiten

Es nahmen insgesamt 153 Personen im Alter von 15 bis 65 Jahren an der psychometrischen Evaluation teil; insbesondere wurden hierbei Angst und depressive Verstimmungen bei einer chronischen Lebererkrankung erfasst. Die folgende Tabelle soll zunächst einen Überblick über die soziodemographischen Angaben der Teilnehmer geben.

Tabelle 3: Soziodemographische Daten der Studiengruppe (Teil 1)

<u>Soziodemographische Variablen</u>	<u>Hepatitis B</u>	<u>Hepatitis C</u>	<u>Autoimmun-hepatitis</u>	<u>P-Wert</u>
Durchschnittsalter ± Standardabweichung	37,84 (11,60)	40,06 (11,55)	47,29 (14,87)	0,042
Alter (Streubreite)	18 - 65 Jahre	18 - 65 Jahre	20 - 65 Jahre	
Umfang der jeweiligen Teilstichprobe	37 (100 %)	102 (100 %)	14 (100 %)	
Frauen	17 (45,9 %)	44 (43,1 %)	13 (92,9 %)	0,002
Männer	20 (54,1 %)	58 (56,9 %)	1 (7,1 %)	
Familienstatus:				
• Verheiratet	24 (64,9 %)	62 (60,8 %)	10 (71,4 %)	0,167
• Verwitwet	1 (2,7 %)	3 (2,9 %)	1 (7,1 %)	
• Ledig	12 (32,4 %)	23 (22,5 %)	3 (21,4 %)	
• In einer festen Beziehung	32 (86,5 %)	89 (87,3 %)	12 (85,7 %)	
• In keiner festen Beziehung	5 (13,5 %)	13 (12,7 %)	2 (14,3 %)	

Tabelle 3: Soziodemographische Daten der Studiengruppe (Teil 2)

<u>Soziodemographische Variablen</u>	<u>Hepatitis B</u>	<u>Hepatitis C</u>	<u>Autoimmun-hepatitis</u>	<u>P-Wert</u>
• Wohnverhältnisse:				
• Wohngemeinschaft mit dem Partner	28 (77,8 %)	79 (78,2 %)	11 (78,6 %)	0,523
• Wohngemeinschaft mit den Eltern	6 (16,7 %)	7 (6,9 %)	1 (7,1 %)	0,523
• Wohngemeinschaft mit anderen	0	2 (2 %)	0	
• Alleine wohnend	2 (5,6 %)	13 (12,9 %)	2 (14,3 %)	
Anzahl der Kinder:				
• Kinder				0,233
• 0	13 (35,1 %)	32 (31,4 %)	3 (21,4 %)	
• 1	5 (13,5 %)	35 (34,3 %)	5 (35,7 %)	
• 2	14 (37,8 %)	29 (28,4 %)	6 (42,9 %)	
• 3	3 (8,1 %)	5 (4,9 %)	0	
• 4	2 (5,4 %)	1 (1 %)	0	
Abgeschlossene Schulbildung				
• Volksschule	17 (45,9 %)	50 (49,0 %)	10 (71,4 %)	0,292
• Realschule	10 (27,0 %)	35 (34,3 %)	2 (14,3 %)	
• Gymnasium	10 (27,0 %)	17 (16,7 %)	2 (14,3 %)	
Berufsstand				
• Berufstätig	22 (59,5 %)	62 (60,8 %)	5 (35,7 %)	0,009
• Arbeitslos	0	17 (16,7 %)	0	
• Schüler / Student	1 (2,7 %)	3 (2,9 %)	1 (7,1 %)	
• Auszubildende / r	2 (5,4 %)	3 (2,9 %)	1 (7,1 %)	
• Hausfrau / mann	8 (21,6 %)	9 (8,8 %)	2 (14,3 %)	
• Rentner	4 (10,8 %)	8 (7,8 %)	5 (35,7 %)	

Während bei der Hepatitis B und C eine annähernd symmetrische Geschlechterverteilung (45,9 % Frauen bei der Hepatitis B und 43,1 % Frauen bei der Hepatitis C) vorlag, zeigte sich bei der Autoimmunhepatitis ein gehäuftes Auftreten von Frauen mit 92,9 % bei einer Signifikanz von $P = 0,002$.

Das Durchschnittsalter der an AIH Erkrankten lag bei 47,29 Jahren mit einer Standardabweichung von 14,87, bei der Hepatitis B lag es mit 37,84 Jahren und einer Standardabweichung von 11,60 um ca. 10 Jahre darunter ($P = 0,042$). Bei den Patienten mit Hepatitis C betrug das Durchschnittsalter 40,06 Jahre bei einer Standardabweichung von 11,55.

Die Mittelwerte der erlebten Krankheitsdauer von der Primärdiagnose bis zum Ausfüllen der Fragebögen ergaben: 8,71 Jahre bei der AIH (Standardabweichung 8,34 Jahre), 6,13 Jahre bei der Hepatitis B (Standardabweichung 6,11 Jahre) und 4,26 Jahre bei der Hepatitis C (Standardabweichung 5,89 Jahre). Hier zeigt sich ein signifikanter Unterschied von $P = 0,024$.

Tabelle 4: Erlebte Krankheitsdauer

	<u>Hepatitis B</u>	<u>Hepatitis C</u>	<u>Autoimmun- hepatitis</u>	<u>P-Wert</u>
Mittelwert der Krankheitsdauer	6,13 Jahre	4,26 Jahre	8,71 Jahre	0,024

Im Feld „Berufsstand“ zeigte sich eine Auffälligkeit von $P = 0,009$. Während es in den beiden Gruppen der Hepatitis B und der Autoimmunhepatitis keine Arbeitslosen gab, fanden wir in der Gruppe der Hepatitis-C-Patienten 17 Arbeitslose (16,7 %).

Es zeigten sich noch zwei Auffälligkeiten im Patientenkollektiv der Autoimmunhepatitis. Dies war erstens die verringerte Anzahl der Berufstätigen mit nur 35,7 %, im Gegensatz zur HBV mit 59,5 % und HCV mit 60,8 % und zweitens die Anzahl der Rentner, die mit 35,7 % höher war als bei den infektiösen Lebererkrankungen (HBV 10,8 %, HCV 7,8 %).

3.2 Akquisitionsumstände

Der Akquisitionsmodus konnte naturgemäß nur bei den Hepatitis-B- und -C-Patienten untersucht werden, da es sich bei der Autoimmunhepatitis (s.o.) um eine Autoimmunerkrankung handelt.

Tabelle 5: Akquisitionsmodus der Hepatitis Gruppen

<u>Akquisitionsmodus</u>	<u>Hepatitis B</u>	<u>Hepatitis C</u>	<u>P-Wert</u>
Unbekannt	24 (64,9 %)	22 (21,6 %)	<0,001
Drogen	0	58 (56,9 %)	
Transfusionen	7 (18,9 %)	20 (19,6 %)	
Patient wollte keine Angaben machen	2 (5,4 %)	2 (2,0 %)	
Endemisch	4 (10,8 %)	0	

Bezüglich der Verteilung der Akquisitionsmodi zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ($P < 0,001$).

- Bei 64,9 % der Hepatitis-B-Patienten konnte kein mehrheitlich vertretener Akquisitionsmodus zugeordnet werden. Eine Drogenakquisition wurde von keinem der befragten Patienten angegeben, während bei der Hepatitis C 56,9 % eine Akquisition über Drogen angaben. Bei 21,6 % der HCV-Patienten ließ sich der Infektionsweg retrospektiv nicht mehr ermitteln.

3.3 Histologische Ergebnisse

Bei insgesamt 116 von 153 Patienten wurde eine Leberbiopsie durchgeführt, um anhand der Histologie und der strukturellen Umbauprozesse Aussagen über den Verlauf und den Grad der chronischen Entzündung machen zu können.

Tabelle 6: Ergebnisse der Leberpunktat-Histologie in der Studiengruppe

<u>Leberpunktat</u> <u>Histologie</u>	<u>Hepatitis B</u>	<u>Hepatitis C</u>	<u>Autoimmun-</u> <u>hepatitis</u>	<u>P-Wert</u>
Keine Histologie durchgeführt	17 (45,9 %)	16 (15,7 %)	4 (28,6 %)	>0,001
Hepatitis	16 (43,2 %)	36 (35,3 %)	3 (21,4 %)	
Fibrose	2 (5,4 %)	38 (37,3 %)	0	
Zirrhose	2 (5,4 %)	12 (11,8 %)	7 (50 %)	

- Bei der AIH zeigte sich in 50 % der Fälle ein zirrhotischer Umbau sowie in 21,4 % eine aktive Hepatitis; bei 4 Patienten wurde keine Leberpunktion durchgeführt.
- Für 45,9 % der Hepatitis-B-Patienten verlief die Erkrankung so blande, dass eine halbjährliche sonographische Beurteilung der Leber ausreichend war. 43,2 % der Untersuchten zeigten eine entzündliche Veränderung der Leberstruktur.
- Im Fall der Hepatitis C waren es nur 15,7 %, bei denen eine halbjährliche sonographische Beurteilung der Leber ausreichend war. In 37,3 % der Fälle konnte durch die Biopsie eine Fibrose diagnostiziert werden.

Des Weiteren wurde die Korrelation des histologischen Befundes zu den Ergebnissen der vier Fragebögen, HADS-D, SCL-90-R, IIP-C und SF-36, bei jeder der drei Erkrankungen und dem gesamten Patientenkollektiv bestimmt. Während bei der Autoimmunhepatitis und der Hepatitis B keinerlei signifikante Korrelationen festgestellt werden konnten, zeigte sich ein signifikantes Ergebnis bei der Hepatitis C und dem Gesamtkollektiv, ($P < 0,05$).

- Bei der Hepatitis C waren es gleich zwei aus den Befragungen resultierende Ergebnisse, die statistisch signifikant waren. So war die Depression (HADS-D) signifikant negativ mit der Ausprägung des Fibrosegrades korreliert ($r = - 0,254$; $P = 0,018$). Der SF-36 zeigte im Bereich der körperlichen Gesundheit eine negative Korrelation ($r = - 0,289$; $P = 0,008$) mit dem Fibrosegrad. Das heißt,

geringere Werte im Bereich der körperlichen Gesundheit waren mit einem schlechteren histologischen Befund (von Hepatitis über Fibrose zur Zirrhose) assoziiert (siehe Abbildung 3). Die genauen Werte können der Tabelle 7 entnommen werden. Im Bereich der mentalen Gesundheit zeigte sich zwar kein signifikanter Wert ($P = 0,08$), aber bei deskriptiver Betrachtung eine Korrelation, die in dieselbe Richtung wies ($r = - 0,193$).

Tabelle 7: Ergebnisse des SF-36 bezüglich körperlicher Gesundheit und Verschlechterung der Histologiebefunde, Mittelwerte mit Standardabweichung und Standardfehler bei den Hepatitis-C-Patienten

<u>SF-36</u> <u>Körperliche Gesundheit</u> <u>bei der HCV</u>	<u>Mittelwert mit</u> <u>Standardabweichung</u>	<u>Standardfehler</u>
Hepatitis	52,71 (4,73)	0,82
Fibrose	50,44 (8,08)	1,31
Zirrhose	45,63 (11,25)	3,25

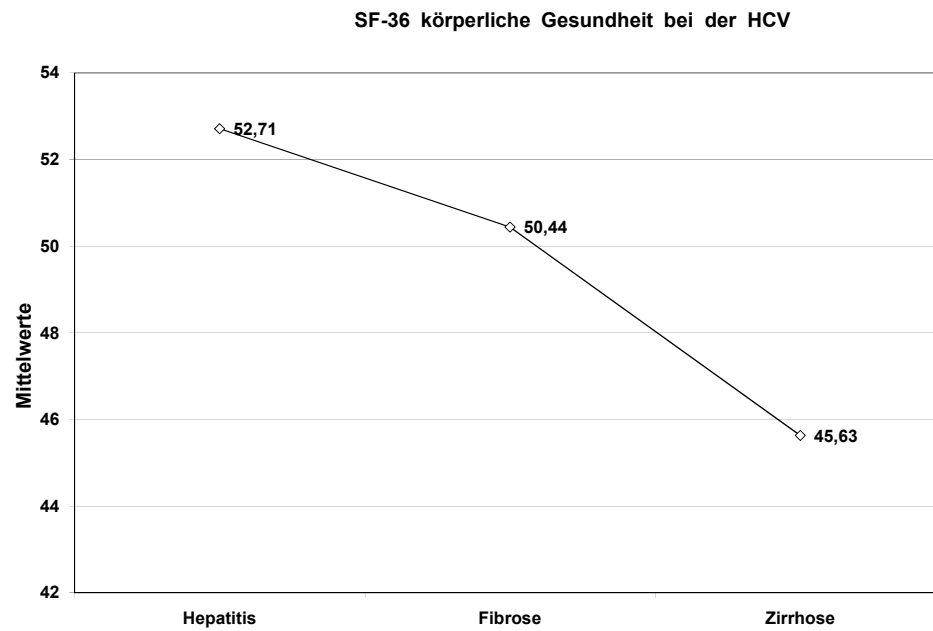


Abbildung 3: Mittelwerte des SF-36 im Bereich der körperlichen Gesundheit in Abhängigkeit von den Histologiebefunden im Kollektiv der HCV-Patienten

Für das Gesamtkollektiv war, wie auch in der Subgruppe der Hepatitis-C-Patienten, ein signifikanter Zusammenhang zwischen der körperlichen Lebensqualität und dem Fortschreiten der Lebererkrankung feststellbar ($P = 0,032$; $r = - 0,211$). Die genauen Ergebnisse sind in Tabelle 8 zusammengefasst.

Tabelle 8: Zusammenhang zwischen SF-36-Scores (Bereich körperliche Gesundheit) und Progression der Leberfibrose (Mittelwerte mit Standardabweichungen und Standardfehlern im Kollektiv aller Patienten)

<u>SF-36</u> <u>Körperliche Gesundheit</u> <u>im Kollektiv aller</u> <u>Patienten</u>	<u>Mittelwert mit</u> <u>Standardabweichung</u>	<u>Standardfehler</u>
Hepatitis	51,45 (5,87)	0,88
Fibrose	50,40 (7,98)	1,28
Zirrhose	46,56 (10,59)	2,43

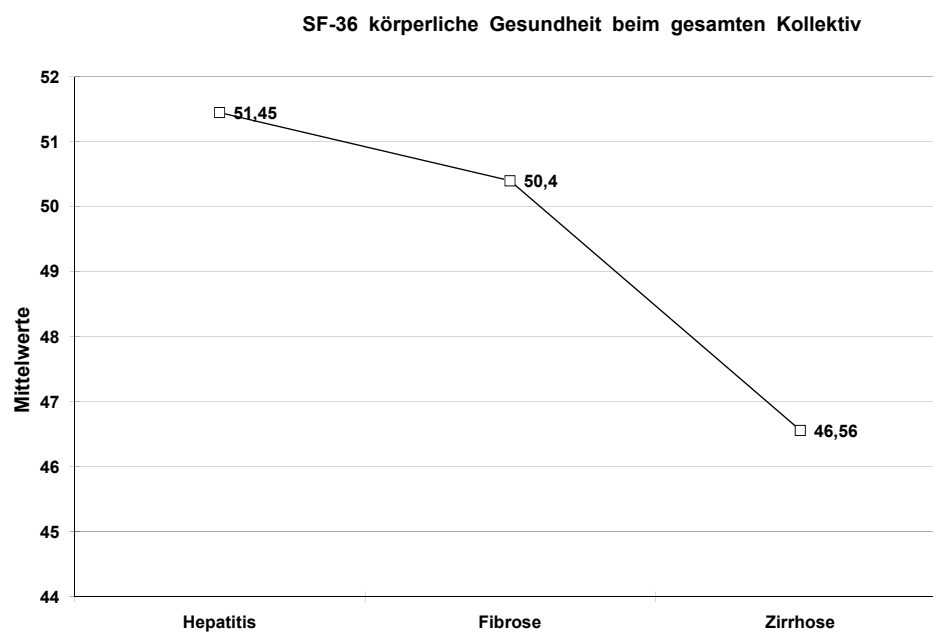


Abbildung 4: Mittlere SF-36-Scores im Bereich der körperlichen Gesundheit in Abhängigkeit von den jeweiligen Histologiebefunden (Gesamtkollektiv)

3.4 Ergebnisse der Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS-D

3.4.1 HADS-D-Depression

Für die vorliegende Studie wurde eine Entscheidung dahingehend getroffen, gemäß den Empfehlungen von Herrmann (Herrmann et al., 1999) für die Bestimmung auffälliger Werte von Angst und Depression den Wertebereich ab 11 Punkte (Angst) bzw. 9 Punkte (Depression) festzulegen. Somit ist der jeweilig festgelegte Cutoff nicht als Diagnosekriterium anzusehen, sondern nur als Orientierung im Hinblick auf eine klinische Relevanz der Symptomatik zu verstehen. Die folgenden Ergebnisse in diesem Abschnitt beziehen sich ausschließlich auf die Subskala Depression, die Ergebnisse zur Subskala Angst werden im Anschluss unter 3.4.2 besprochen. Der erzielte Skalenmittelwert zur Depression lag bei allen drei Krankheitsentitäten unterhalb des kritischen Wertes von 9 Punkten. So zeigte sich bei der Autoimmunhepatitis ein Mittelwert von 4,57 bei einer Standardabweichung von 4,18, bei der Hepatitis B ein Mittelwert von 4,06 mit einer Standardabweichung von 4,10 und bei der Hepatitis C der größte Mittelwert mit 4,75 und einer Standardabweichung von 3,88.

Tabelle 9: Ergebnisse der Subskala Depression des HADS-D; Mittelwerte mit Standardabweichung

<u>HADS-D- Depression</u>	<u>Hepatitis B</u>	<u>Hepatitis C</u>	<u>Autoimmun- hepatitis</u>
Mittelwert	4,06	4,75	4,57
Standardabweichung	4,10	3,88	4,18

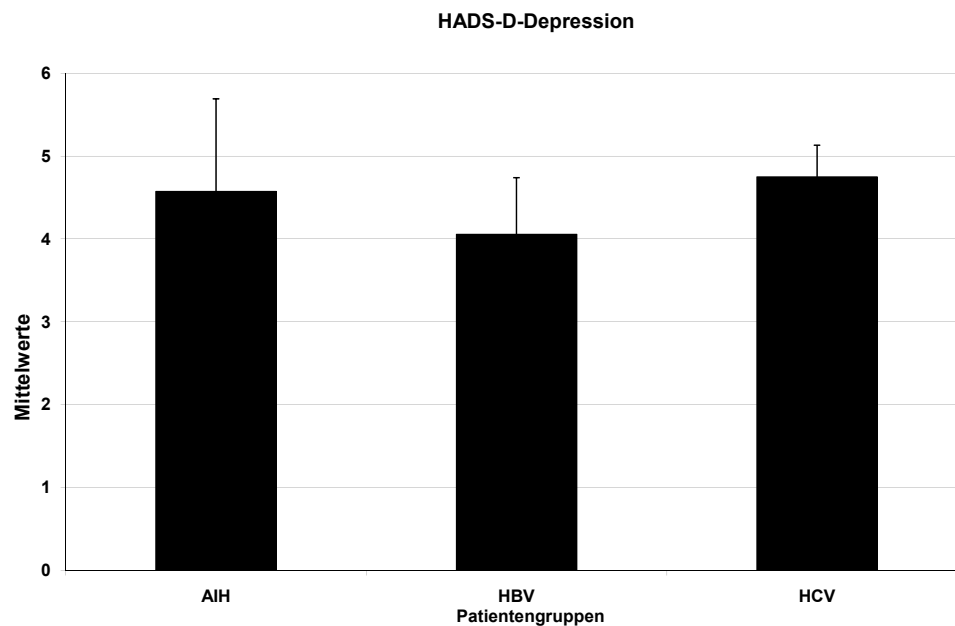


Abbildung 5: Auswertung HADS-D-Depression bei den drei Patientengruppen – Vergleich der Gruppen-Mittelwerte mit zugehörigen Standardfehlern

Bei den Mehrfachvergleichen der einzelnen Gruppen miteinander (Post-Hoc-Tests) zeigte sich im Fall des HADS-D kein signifikanter Unterschied.

Bei dem Vergleich bezüglich der Auffälligkeiten im Bereich des emotionalen Befindens ergab sich zwischen den Gruppen kein signifikanter Unterschied ($P = 0,535$). In der vorliegenden Untersuchung waren im Fall der Autoimmunhepatitis 14,3 % der Patienten über dem Cutoff-Wert, bei der Hepatitis B waren es 8,3 % und mit 15,8 % hatte die Hepatitis-C-Gruppe den größten Anteil an auffälligen Patienten. Insgesamt zeigten von 151 bezüglich der HADS-D-Skala ausgewerteten Patienten 13,9 % eine Auffälligkeit.

Eine signifikante Bedeutung konnte bezüglich der erlebten Krankheitsdauer festgestellt werden, welche die Spanne von der Kenntnis über die eigene Erkrankung bis zum Ausfüllen der Fragebögen angibt. Während bei der Autoimmunhepatitis ($P = 0,692$) und der Hepatitis B ($P = 0,190$) kein signifikanter Zusammenhang festzustellen war, ergab sich bei der Hepatitis C eine positive signifikante Assoziation zwischen der Krankheitsdauer und der erfassten Depressivität gemäß HADS-D ($P = 0,040$; $r = 0,205$).

3.4.2 HADS-D-Angst

Auch hier liegen die erreichten Mittelwerte aller drei Gruppen deutlich unter dem Cutoff-Wert von 11 Punkten und sehr nahe beisammen. Bei der Autoimmunhepatitis wurde ein Mittelwert von 6,69 bei einer Standardabweichung von 4,13 erreicht, gefolgt von der Hepatitis B mit einem Mittelwert von 6,67 bei einer Standardabweichung von 3,90 und der Hepatitis C mit dem kleinsten Mittelwert von 6,21 bei einer Standardabweichung von 3,65. Dies ergibt für das gesamte Patientenkollektiv einen Mittelwert von 6,36 bei einer Standardabweichung von 3,74.

Tabelle 10: Ergebnisse der Subskala Angst des HADS-D; Mittelwerte mit Standardabweichung

<u>HADS-D- Angst</u>	<u>Hepatitis B</u>	<u>Hepatitis C</u>	<u>Autoimmun- hepatitis</u>	<u>Referenzwerte nach Hinz (Hinz, 2001)</u>
Mittelwert	6,67	6,21	6,69	4,40
Standardabweichung	3,90	3,65	4,13	

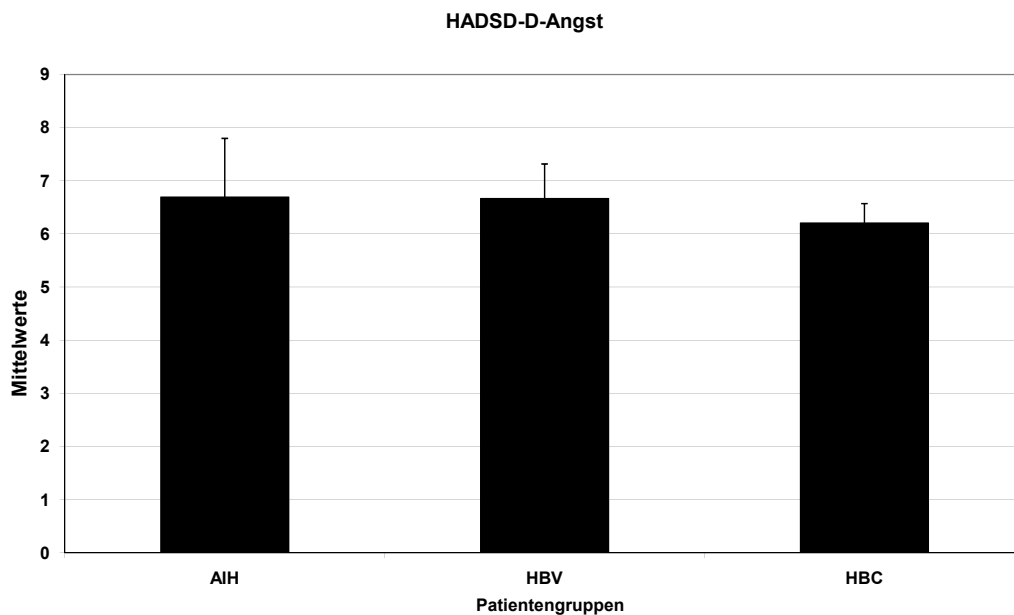


Abbildung 6: Vergleich der mittleren Scores der HADS-D-Subskala Angst zwischen den drei Patientengruppen

Bei den paarweisen Vergleichen zwischen den einzelnen Subgruppen (Post-Hoc-Tests) ergaben sich keine signifikanten Mittelwertsunterschiede.

Eine Überschreitung des Cutoff-Wertes bezüglich der Angst zeigten bei der Autoimmunhepatitis 21,4 % der Untersuchungsteilnehmer, 13,9 % bei der Hepatitis B und 11,8 % bei der Hepatitis C. Im direkten Vergleich der drei Krankheiten zueinander konnte kein signifikanter Unterschied mittels des Chi-Quadrat-Tests nach Pearson $P = 0,598$ festgestellt werden.

Bei Berechnung der Korrelation der Angst mit der jeweils erlebten Krankheitsdauer war diese für die Autoimmunhepatitis mit $P = 0,709$ sowie für die Hepatitis C mit einem $P = 0,169$ nicht signifikant. Ein positiv signifikanter Zusammenhang konnte bei der Hepatitis B mit $P = 0,021$ bei $r = 0,388$ festgestellt werden.

3.5 Ergebnisse der SCL-90-R

Im direkten Vergleich beider Studien zueinander werden die Mittelwerte mit Standardabweichung der aktuellen Normierstichprobe von Hessel für Deutschland aus dem Jahre 2001 (Hessel et al., 2001) und daneben die entsprechenden Werte von Franke aus dem Testhandbuch von 1995 (Franke, 1995) aufgeführt.

Tabelle 11: Die Global Severity Index (GSI) Referenzwerte

	<u>Referenzwerte für die Allgemeinbevölkerung nach Hessel</u>	<u>Referenzwerte für die Allgemeinbevölkerung nach Franke</u>
GSI	0,38 (0,39)	0,33 (0,25)

Die Mittelwerte aller drei Subgruppen lagen bezüglich des GSI nahe beisammen. Bei den Mehrfachvergleichen der einzelnen Gruppen untereinander konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden.

Tabelle 12: Die Ergebnisse bezüglich des Global Severity Index der SCL-90-R; Mittelwert und Standardabweichung

<u>SCL-90-R</u>	<u>Autoimmun- hepatitis</u>	<u>Hepatitis B</u>	<u>Hepatitis C</u>
Mittelwert	0,53	0,53	0,51
Standardabweichung	0,39	0,44	0,44

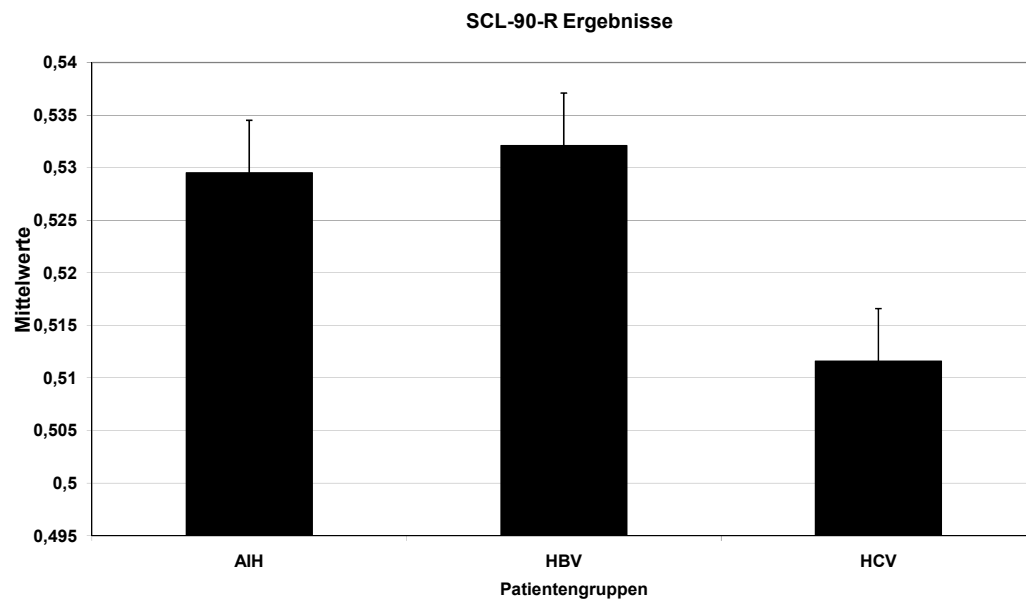


Abbildung 7: SCL-90-R GSI - Mittelwerte mit Standardfehlern im Vergleich der Krankheitsentitäten

3.6 Ergebnisse des IIP-C

Wie schon bei der SCL-90-R folgen zum direkten Vergleich in Tabelle 13 die Mittelwerte einer aktuellen Normierungsstichprobe für Deutschland aus dem Jahre 1999 (Brahler et al., 1999) und dahinter die entsprechenden Werte der Referenzstichprobe von Horowitz aus dem Jahre 1994 (Horowitz, 1994).

Tabelle 13: IIP-C Referenzwerte

<u>IIP-C</u>	<u>Referenzwerte für die Allgemeinbevölkerung nach Brahler</u>	<u>Referenzwerte für die Allgemeinbevölkerung nach Horowitz</u>
Gesamtmittelwert	1,29	1,42

Die Mittelwerte liegen auch bei diesem Test bei allen drei Gruppen dicht beieinander. Die Autoimmunhepatitis-Gruppe erreichte einen Mittelwert von 1,08 bei einer

Standardabweichung von 0,49. Die Hepatitis-B-Gruppe zeigte einen Mittelwert von 1,19 bei einer Standardabweichung von 0,48 und bei der Hepatitis-C-Gruppe war ein Mittelwert von 1,13 bei einer Standardabweichung von 0,52 feststellbar.

Tabelle 14: Ergebnisse des IIP-C, Mittelwert und Standardabweichung

<u>IIP-C</u>	<u>Autoimmun- hepatitis</u>	<u>Hepatitis B</u>	<u>Hepatitis C</u>
Mittelwert	1,08	1,19	1,13
Standardabweichung	0,49	0,48	0,52

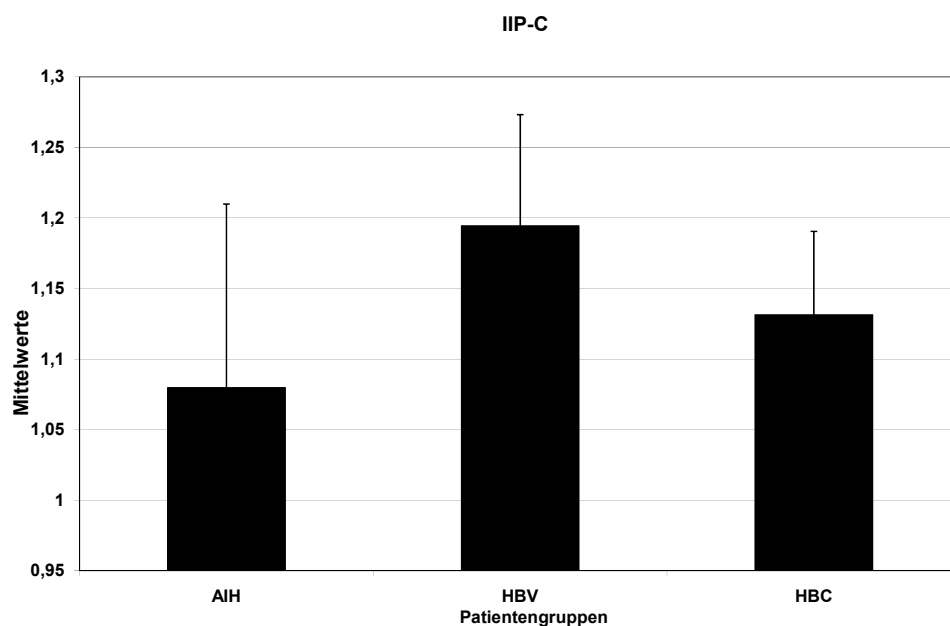


Abbildung 8: Auswertung des IIP-C - Mittelwerte mit Standardfehlern in den Patientensubgruppen

Weder im simultanen Vergleich der Gruppen noch im paarweisen Vergleich der einzelnen Gruppen miteinander lässt sich ein signifikanter Unterschied feststellen (jeweils Post-Hoc-Test $P > 0,05$). Im partiellen Vergleich zwischen interpersonellen Schwierigkeiten und der erlebten Krankheitsdauer war keine Signifikanz festzustellen,

hier zeigte sich eine Korrelation von $r = -0,105$ bei der Autoimmunhepatitis, $r = 0,249$ bei der Hepatitis B und bei der Hepatitis C von $r = 0,061$.

3.7 Ergebnisse des SF-36

Da in der vorliegenden Studie ein ausschließlich aus den alten Bundesländern stammendes Patientenkollektiv vorliegt und aufgrund der bekannten Unterschiede zwischen den Patienten der alten und der neuen Bundesländer (Ellert et al., 1999), sind die Referenzdaten der alten Bundesländer zum Vergleich in Tabelle 15 aufgeführt. In Tabelle 16 wurde jedoch der direkte Vergleich mit den Originaldaten von Bullinger vorgenommen (Bullinger et al., 1998).

Tabelle 15: Mittelwerte des SF-36 der westdeutschen Allgemeinbevölkerung nach Alter gestaffelt laut Ellert (Ellert et al., 1999)

Dimensionen	KÖFU Körperliche (physikalische) Funktionsfähigkeit	KÖRO Rollenverhalten wegen körperlicher Funktionsbeeinträchtigung	SCHM Körperliche Schmerzen	VITA Körperlicher Energie und Vitalität	AGES Allgemeiner Gesundheitszustand	SOFU Soziale Funktionsfähigkeit	EMRO Rollenverhalten wegen seelischer Funktionsbeeinträchtigung	PSYC Seelisches (psychisches) Wohlbefinden
Frauen:								
Alter								
18-19	96,40	96,72	75,41	57,55	73,83	84,14	88,84	67,89
20-29	93,37	88,00	70,24	57,35	72,97	85,61	90,02	70,35
30-39	92,01	84,60	67,59	56,22	71,75	84,30	88,87	70,00
40-49	87,78	83,10	62,98	56,99	66,50	83,82	86,85	69,06
50-59	79,50	73,87	58,20	57,43	63,30	82,54	84,47	68,70
60-69	72,72	72,75	60,00	60,28	60,66	85,30	89,47	70,24
Männer:								
Alter								
18-19	95,46	91,19	77,69	60,66	77,40	85,70	88,71	73,05
20-29	95,46	91,71	77,32	63,23	72,96	90,20	93,65	74,95
30-39	94,55	93,38	75,67	62,16	70,72	89,73	93,81	75,25
40-49	91,03	87,76	70,65	64,13	67,80	88,42	91,01	74,76
50-59	83,38	79,83	64,39	61,13	62,25	85,88	87,70	73,73
60-69	78,56	75,92	63,77	62,33	59,97	87,53	88,80	75,32

In Tabelle 16 werden die Ergebnisse der 8 Dimensionen zwischen den drei Krankheitsgruppen verglichen - beginnend mit den vier Subskalen zur körperlichen Gesundheit und abschließend mit den vier Subskalen zur psychischen Gesundheit. Die Werte auf einer Skala von 0 bis 100 geben den niedrigsten Wert mit 0 und den höchstmöglichen in 100 an; das bedeutet je weniger Beschwerden eine Person hat, desto höher ist der Wert.

Die Tabelle beinhaltet die Mittelwerte und die jeweils zugehörige Standardabweichung der einzelnen Dimensionen. Um die Ergebnisse mit der Allgemeinbevölkerung vergleichen zu können, ist noch eine weitere Spalte mit den Referenzdaten von Bullinger eingefügt (Bullinger et al., 1998).

Tabelle 16: Ergebnisse des SF-36 bei der vorliegenden Studie, Mittelwert mit Standardabweichung und Standardfehler im direkten Vergleich zur Allgemeinbevölkerung nach Bullinger (Bullinger et al., 1998)

	<u>AIH</u>	<u>HBV</u>	<u>HCV</u>	<u>Allgemein- bevölkerung</u>
Körperliche Funktionsfähigkeit KÖFU	85,36 (18,96)	87,69 (12,18)	88,18 (16,11)	85,71 (22,10)
Standardfehler der KÖFU	5,07	2,39	1,61	
Körperliche Rollenfunktion KÖRO	73,21 (39,79)	75,00 (34,64)	79,55 (30,38)	83,70 (31,73)
Standardfehler der KÖRO	10,63	6,79	3,05	
Körperliche Schmerzen SCHM	76,79 (34,28)	70,54 (31,17)	79,75 (23,90)	79,08 (27,38)
Standardfehler der SCHM	9,16	6,11	2,40	
Allgemeine Gesundheitswahrnehmung AGES	67,52 (16,41)	72,68 (17,11)	72,60 (16,14)	68,05 (20,15)
Standardfehler der AGES	4,39	3,12	1,61	
Vitalität VITA	54,62 (22,40)	51,92 (18,28)	55,29 (21,14)	63,27 (18,47)
Standardfehler der VITA	6,21	3,59	2,12	
Soziale Funktionsfähigkeit SOFU	80,36 (26,73)	80,77 (23,78)	80,81 (20,38)	88,76 (18,40)
Standardfehler der SOFU	7,14	4,66	2,05	
Emotionale Rollenfunktion EMRO	85,71 (28,39)	75,64 (38,36)	79,80 (33,61)	90,35 (25,62)
Standardfehler der EMRO	7,59	7,52	3,38	
Psychisches Wohlbefinden PSYC	67,39 (19,31)	69,08 (16,38)	69,29 (17,17)	73,88 (16,38)
Standardfehler des PSYC	5,36	3,21	1,73	

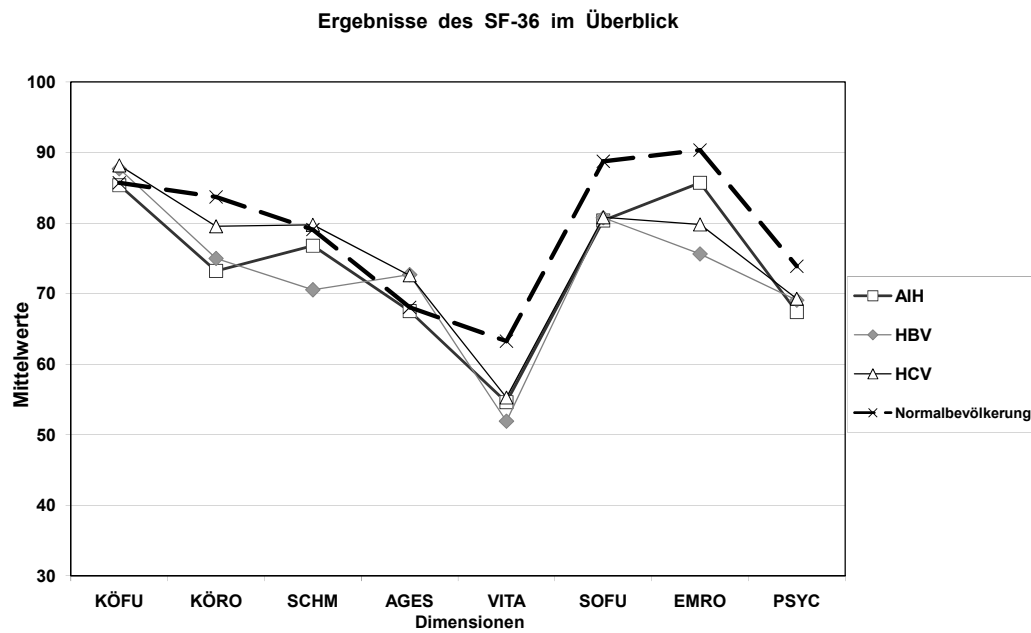


Abbildung 9: Auswertung der SF-36 Mittelwerte der acht Dimensionen

Körperliche und psychische Gesundheit verhalten sich bei dieser Auswertung unterschiedlich. Während die „Körperliche Funktionsfähigkeit“ (KÖFU) und „Allgemeine Gesundheitswahrnehmung“ (AGES) durchschnittlich (AIH) bis überdurchschnittlich (HBV, HCV) ist, zeigt sich eine kontinuierliche Unterschreitung der Referenzwerte ab der Dimension Vitalität bei allen drei Erkrankungen.

Eine eindeutige Einschränkung der psychischen Gesundheit im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung ist bei allen drei Krankheitsentitäten feststellbar.

Im direkten Vergleich der drei Erkrankungen untereinander ist in keiner der acht Dimensionen ein signifikanter Unterschied feststellbar (parametrische Mittelwertsvergleiche jeweils mit $P > 0,05$).

4 Diskussion

Die vorliegende Untersuchung diente der Erhebung und Analyse von relevanten Parametern zu psychopathologischen Symptomen und weiteren psychometrisch erhobenen Variablen bei Patienten mit unterschiedlichen chronischen Lebererkrankungen. Alle Patienten waren zum Erhebungszeitpunkt ohne spezifische medikamentöse Behandlung aufgrund ihrer Lebererkrankung. Im Zentrum des Forschungsvorhabens stand dabei der angestrebte Erkenntnisgewinn in Bezug auf Unterschiede aber auch Gemeinsamkeiten, durch welche diese chronischen Lebererkrankungen charakterisiert werden können.

4.1 Auffälligkeiten bei dem Patientenkollektiv

4.1.1 Soziodemographische Daten

Während bei der Hepatitis B mit 45,9 % Frauen und 54,1 % Männer und bei der Hepatitis C mit 43,1 % Frauen und 56,9 % Männern eine der Gesamtbevölkerung vergleichbare Geschlechterverteilung vorlag (Hinz et al., 2001), zeigte sich bei der Autoimmunhepatitis eindeutig ein gehäuftes Auftreten bei Frauen (92,9 %, $P = 0,002$). Letztere Verteilung entspricht den Erwartungen, da das Verhältnis von betroffenen Frauen zu Männern in einem Bereich von 6 : 1 bis 22 : 1 angegeben wird (Feld et al., 2003).

Während die AIH-Patienten durchschnittlich 47,29 Jahre alt waren, betrug das Durchschnittsalter bei der Hepatitis B 37,84 Jahren ($P = 0,042$), was mit der Erkenntnis korrespondiert, dass diese Erkrankung in sexuell aktiveren und intravenöse Drogen konsumierenden Bevölkerungsgruppen vermehrt vorkommt (Lok et al., 2001). Die Hepatitis C lag mit einem Durchschnittsalter von 40,06 Jahren dazwischen.

Eine weitere Auffälligkeit zeigte sich im Zusammenhang mit der Zeitdauer seit Mitteilung der Erstdiagnose. So betrug diese bei der AIH 8,71 Jahre, bei der Hepatitis B 6,13 Jahre und bei der Hepatitis C 4,26 Jahre. Hier zeigte sich ein signifikanter Unterschied von $P = 0,024$, der auf dem großen Unterschied zwischen den beiden Gruppen der Hepatitis C und der Autoimmunhepatitis beruht (Post-Hoc-Test nach

Bonferroni $P = 0,038$). Dass dieser zeitliche Abstand bei der AIH am größten ist, lässt sich primär mit der Tatsache erklären, dass hier das Patientenkollektiv schon ein Durchschnittsalter von 47,29 Jahren erreichte und diese Erkrankung insbesondere bei jüngeren Frauen erstmals auftritt und dementsprechend früher diagnostiziert wird (Feld et al., 2003).

4.1.2 Unterschiede bei der Akquisition

Im direkten Vergleich der Hepatitis-B- und -C-Gruppe zeigte sich bezüglich des Akquisitionsmodus ein signifikanter Unterschied der Häufigkeitsverteilungen ($P < 0,001$).

- In der Hepatitis-B-Gruppe konnte bei 64,9 % der Fälle dem einzelnen Patienten kein bestimmter Akquisitionsmodus zugeordnet werden. Das heißt, nach Auskunft der Patienten wurden noch nie intravenöse Drogen konsumiert, hatten diese keine Transfusion erhalten und eine endemische Infektion war auszuschließen. Eine Akquisition über Drogen kam in keinem der Fälle vor, im Gegensatz zur Hepatitis C, wo bei 56,9 % der Befragten ein früherer Drogenkonsum bestätigt wurde, was im Bereich der Durchschnittswerte von bis zu 68 % liegt, die in früheren Studien angegeben wurden (Alter, 2002). Dieser Befund erklärt sich vor allem dadurch, dass die Hepatitis B in ca. 50 % der Fälle sexuell übertragen wird (Atkins et al., 2005), während bei der Hepatitis C ein direkter Blutkontakt nötig ist (Alter, 2002) und das Risiko einer rein sexuellen Übertragung bei der HCV in neueren Studien mit ca. 6,5 % angegeben wird (DeJesús-Caraballo et al., 2008). Bei 21,6 % der Patienten in der Hepatitis-C-Gruppe war der Akquisitionsmodus unbekannt, was im Vergleich zu anderen Studien ein mittlerer Wert ist. So gibt Alter 1997 noch deutlich höhere Werte von 30 - 40 % (Alter, 1997) und 2002 einen geringeren Wert von 10 % (Alter, 2002) an.
- Der Anteil der Patienten mit einer Akquisition durch Transfusionen (infektiöser Blutprodukte) ist in den beiden Gruppen der viralen Hepatitiden mit 18,9 % (HBV) und 19,6 % (HCV) vergleichbar.
- Jeweils 2 Patienten in den beiden Gruppen (5,4 % bei der Hepatitis B und 2 % bei der Hepatitis C) waren aus persönlichen Gründen nicht gewillt, eine Angabe

zur Akquisition zu machen, so dass man vermuten kann, dass diese Personen wissen, wo sie sich angesteckt haben könnten, aber aus Angst vor den sozialen Folgen bei Bekanntwerden der Infektionsquelle lieber schweigen (Schäfer et al., 2005; Lok et al., 1985; Zickmund et al., 2003).

- Ein signifikanter Unterschied zeigte sich bei der endemischen Gruppe. Während diese Gruppe bei der Hepatitis B immerhin 10,8 % betrug, waren es bei der Hepatitis C 0 %, was gut mit den Ergebnissen von Miriam J. Alter von 2002 vereinbar ist, bei der die Gruppe der nosokomialen, iatrogenen und perinatalen Übertragungen zusammen ca. 1 % ausmachte (Alter, 2002). Dies gibt einen Hinweis darauf, dass das Hepatitis-B-Virus dasjenige Virus mit dem höheren Infektionsrisiko der beiden ist (Lok et al., 2004; Alter, 2002).

4.1.3 Histologische Auffälligkeiten

Bei der AIH zeigte sich in 50 % der Fälle ein zirrhotischer Umbau der Leber und in 21,4 % eine aktive Hepatitis, bei 4 Patienten (28,6 %) wurde keine Leberpunktion durchgeführt. Der prozentuale Anteil der Zirrhosen ist hier sehr groß, das lässt sich am besten dadurch erklären, dass es bei der AIH gerade nach dem 40. Lebensjahr zu einem schnelleren und progressiveren Verlauf mit vermehrter Leberveränderung kommt (Strassburg et al., 2006). In der hier vorgestellten Studie liegt das Durchschnittsalter bei 47,29 Jahren. Jedoch ist selbst unter Berücksichtigung dieses Sachverhalts der Anteil der Zirrhosen im Vergleich zu den infektiösen Hepatitiserkrankungen hoch. So verdeutlichen die in dieser Studie erhobenen histologischen Werte, (50 % Zirrhose bei der AIH), die bekannte Gefahr der Autoimmunhepatitis-Patienten, an einer primär biliären Zirrhose zu erkranken (Poupon et al., 2006).

Es zeigte sich ausschließlich bei der Hepatitis C mit zunehmendem Fibrosegrad ein Anstieg der Depressionsrate, bei gleichzeitig abnehmender körperlicher Gesundheit. Ein Zusammenhang von psychischen Erkrankungen und Depressionen mit Zirrhose konnte bereits im Jahr 2005 durch Bianchi (Bianchi et al., 2005) nachgewiesen werden.

4.2 Fragebögen zur Erfassung des emotionalen Befindens

4.2.1 Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS-D-Depressivität

Der Vergleich bezüglich des emotionalen Befindens zeigte zwischen den drei betrachteten chronischen Lebererkrankungen in vielen Teilbereichen keine signifikanten Unterschiede. Der Anteil der auffälligen Depressionsscores (HADS-D) liegt hier insbesondere bei der AIH und der HCV mit 14,3 % und 15,8 % dicht beisammen. Diese Werte sind im Verhältnis zur Allgemeinbevölkerung oder Kontrollgruppen anderer Studien, die Werte bis 12 % angeben, erhöht (Coughlan et al., 2002; Atesci et al., 2005). Das würde die Ergebnisse früherer Studien der Hepatitis C bestätigen, die zum Teil eine deutlich erhöhte Depressionsrate bei dieser Erkrankung feststellten (Coughlan et al., 2002; Lang CA et al., 2006; el-Serag et al., 2002). Dass die AIH einen ähnlich hohen Prozentsatz an depressiven Auffälligkeiten wie die HCV zeigt, könnte an der Erkrankung selbst liegen oder aber die allgemeine Belastung einer chronischen Erkrankung widerspiegeln, wie man es zum Beispiel von chronischen Herz- / Lungen- oder Krebserkrankungen kennt (Harter et al., 2001; Wells et al., 1988).

Die Datenanalyse ergab bezüglich einer positiven Korrelation zwischen der Krankheitsdauer (Zeitraum von der Erstdiagnose bis zum Studieneinschluss) und der psychometrisch erfassten Depressivität gemäß HADS lediglich ein signifikantes Resultat bei der HCV ($r = 0,205$). Dies ist umso bemerkenswerter, wenn man bedenkt, dass dieser Zeitraum bei den Hepatitis-C-Patienten im Mittelwert mit 4,26 Jahre, (6,13 Jahre HBV und 8,71 Jahre AIH) am geringsten ist und man davon ausgehen kann, dass gemäß des ermittelten Zusammenhangs zwischen der Zeitdauer des Wissens über die eigene Erkrankung und den HADS-D-Scores die Ausprägung der depressiven Symptomatik im zeitlichen Verlauf tendenziell weiter steigen wird. Dies bestätigt die Werte der vorausgegangenen Studie von Kraus et al. (Kraus et al., 2000), welche einen Zusammenhang zwischen Zeitdauer seit Mitteilung der Primärdiagnose und zunehmender Depression aufzeigte. Da diese Korrelation bei den anderen Patientenkollektiven nicht zu finden war, könnte es ein Hinweis sein, dass es sich hierbei nicht um ein grundsätzliches Problem chronisch leberkranker Patienten handelt, sondern dies eine Eigenheit der Hepatitis-C-Infektion widerspiegelt (Kraus et al., 2000; Fontana et al., 2002).

4.2.2 Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS-D-Angst

Die Auswertung der Angstskala des HADS-D zeigt im gesamten Patientenkollektiv der vorliegenden Studie erhöhte Werte. So liegen bei allen drei Patientengruppen die ermittelten HADS-Scores über dem Niveau der von Hinz 2001 festgestellten Mittelwerte von 4,4 bei Männern und 5,0 bei Frauen (Hinz et al., 2001). Trotz des hohen Anteils eines klinisch relevanten Depressionsscores von 15,8 % zeigte die Hepatitis-C-Gruppe hier mit 11,8 % den niedrigsten Prozentsatz von auffälligen Angstwerten. Das ist umso überraschender, als in Studien der Zusammenhang von Depression und Angst bei chronischen Erkrankungen, wie z. B. Brustkrebs gezeigt werden konnte (Segrin et al., 2006), und bei anderen psychischen Belastungen bzw. Beschwerden immer wieder auf den Zusammenhang hingewiesen wird, wie z. B. bei Suizid (Horesh et al., 2006) oder Drogenkonsum (Hayatbakhsh et al., 2007). Es ist nicht ganz klar, warum im Zusammenhang mit den hier untersuchten Lebererkrankungen die Angstscores ein abweichendes Resultat hervorbringen. Eine mögliche Erklärung könnten die in den letzten Jahren zunehmenden besseren Therapiemöglichkeiten der drei Erkrankungen sein (Zonneveld et al., 2005; Poynard et al., 2003; Czaja et al., 2005). So konnte in einer Studie von Kraus et al. ein direkter Zusammenhang von erhöhtem Depressionsrisiko bei HCV-Patienten gezeigt werden, wenn sie keine Therapieoption bekamen (Kraus et al., 2000). Auch Fontana fand verstärkt höhere Depressionswerte bei Patienten, die auf eine Therapie warteten, aber keine erhielten (Fontana et al., 2002). Daraus resultierend kann im Umkehrschluss angenommen werden, dass eine Aussicht auf eine Therapieoption die Depression verringert. Auffällig ist, dass die Angst mit zunehmend besseren Therapieergebnissen abnimmt. So hat die AIH mit 6,69 den größten Mittelwert bei gleichzeitig hoher Gefahr, an einer Primär biliären Zirrhose zu erkranken (Poupon et al., 2006; Strassburg et al., 2006), dicht gefolgt von der chronischen HBV mit 6,67, bei der ca. ein Drittel der Erkrankten eine effektive Interferon-Therapie erhalten kann (Lok et al., 2004; Wong et al., 2006). Den geringsten Mittelwert in der Angst-Subskala der HADS-D hat die HCV mit 6,21, die je nach Genotyp eine Heilungsrate von 50 - 80 % aufweist (Poynard et al., 2003). Was diese Schlussfolgerungen ebenfalls unterstreicht ist, dass dieselbe Abstufung noch einmal bei der vergleichenden Betrachtung der Prävalenzen klinisch relevanter Angstsymptomatik in den drei Patientensubgruppen festzustellen ist. So zeigten 21,4 %

der Patienten mit Autoimmunhepatitis, 13,9 % mit Hepatitis B und 11,8 % mit Hepatitis C eine Überschreitung des Cutoff-Wertes, was im Verhältnis zur Allgemeinbevölkerung mit 5,7 % (Hinz et al., 2001), für alle betrachteten Krankheitsentitäten, deutlich erhöhte Werte bedeutet.

Während man eine signifikante Assoziation der Depressivität nach HADS-D mit der erlebten Krankheitsdauer nur in der Subgruppe der HCV-Patienten feststellen konnte, war bei der Angst diesbezüglich nur ein signifikanter Zusammenhang bei der Hepatitis B mit einer positiven Korrelation von $r = 0,388$ feststellbar. Bei der Hepatitis B sind vermehrte psychische Auffälligkeit in Form von Angst und Depression bekannt. Die Angaben über die Prävalenz von 10 - 20 % bei etwas älteren WHO-Studien (Rezaki et al., 1995) reichen laut Atesci im Jahre 2005 bis zu 30,2 % (Atesci et al., 2005). Aus einer Studie von Kunkel et al. geht hervor, dass bei HBV-Patienten die Angst, andere anzustecken und selbst verstärkt körperlich abzubauen, eine gewisse Kontinuität aufweist (Kunkel et al., 2000), während bei Atesci dies so nicht bestätigt werden konnte. Hier zeigten insbesondere diejenigen eine vermehrte psychische Auffälligkeit in den Bereichen Angst und Depression, die sich in den ersten drei Monaten nach Diagnosestellung befanden (Atesci et al., 2005).

4.2.3 SCL-90-R Symptom-Checkliste

Die Ergebnisse bezüglich des hier erfassten Bereichs lassen zwei grundsätzliche Aussagen zu:

1. Alle drei Erkrankungen zeigen eine Auffälligkeit gegenüber der Allgemeinbevölkerung und dies unabhängig davon, ob man die Werte von Hessel oder Franke als Referenz nimmt (Franke, 1995; Hessel et al., 2001).
2. Die gemessenen Belastungen der drei Patientengruppen liegen dicht beisammen und verhalten sich hier ähnlich.

Die mittleren GSI-Werte ergaben sich in den drei Krankheitsgruppen wie folgt in abnehmender Ausprägung zu 0,53 bei der HBV, 0,53 bei der AIH und zu 0,51 als geringstem Wert bei der HCV. Es handelt sich hierbei um vergleichsweise hohe Scores und somit erhebliche Belastungen der Erkrankten. Dies wird nicht nur im direkten Vergleich zur Allgemeinbevölkerung (0,38; Hessel et al., 2001) deutlich, sondern auch, wenn man sie mit den Ergebnissen von Fenner vergleicht, der im Jahr 2003 mit der

SCL-90-R in Deutschland die psychische Belastung nach einem akuten Herzinfarkt gemessen hatte. Fenner fand hier einen mittleren GSI-Wert von 0,46 (Fenner et al., 2003). Die psychische Belastung der drei untersuchten chronischen Lebererkrankungen ist in der vorliegenden Studie somit deutlich größer ausgefallen als die eines akuten Herzinfarktes mit direkter Todesgefahr, bei der die Mortalität zum Zeitpunkt der Evaluation (2003) in Deutschland noch bei 50 % lag (Heidrich et al., 2003).

4.2.4 IIP-C

Alle drei Patientengruppen liegen in ihren Ergebnissen unter denen der Normstichproben (Horowitz, 1994; Brahler et al., 1999). Eine signifikante Auffälligkeit bezüglich interpersonaler Probleme lässt sich somit bei keiner der drei Erkrankungsgruppen nachweisen, was in Diskrepanz zu anderen Studienergebnissen steht. So zeigte eine Studie von Schäfer, dass 25 % der mit Hepatitis-C- infizierten Patienten ihren behandelnden Arzt aus Angst vor Diskriminierung nicht über ihre Erkrankung informierten (Schäfer et al., 2005). Bei der Hepatitis B steht dagegen die Angst im Vordergrund, Familienangehörige oder andere Menschen anzustecken (Lok et al., 1985). Zickmund konnte neben der Stigmatisierung bei Hepatitis-C-Patienten sogar ein Gefühl der „Aussätzigkeit“ dokumentieren (Zickmund et al., 2003).

Es stellt sich die Frage, ob von einer Unauffälligkeit der interpersonalen Probleme bei der Autoimmunhepatitis ausgegangen werden kann. Das Besondere bei dieser Fragestellung bezüglich der AIH wird deutlich, berücksichtigt man, dass es sich hier um eine chronische Erkrankung handelt, welche nicht selten tödlich endet (Poupon et al., 2006; Strassburg et al., 2006). Eine Ursache könnte – im Gegensatz zur Situation bei den infektiösen Hepatitiden – darin liegen, dass die Patienten ohne eigenes Verschulden erkrankt sind. Da der Grund für die Erkrankung also nicht auf ein vermeintliches gesellschaftliches Fehlverhalten des Patienten zurückzuführen ist, erscheint die Akzeptanz innerhalb der Gesellschaft deutlich höher und die Patienten haben selber keine Schuldgefühle. So konnte in einer Studie von MacInnes ein direkter Zusammenhang von Selbstachtung und Selbstakzeptanz bei psychischen Problemen dargestellt werden, wobei die psychischen Probleme umso geringer waren, je höher das Selbstwertgefühl war (MacInnes, 2006).

4.2.5 SF-36, Short Form (SF)-36 Health Survey

Ähnlich den Ausführungen zur Auswertung der SCL-90-R, lassen die Ergebnisse im Zusammenhang mit der Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zwei Hauptaussagen zu:

1. Es scheint einen Unterschied bezüglich der Ausprägung der psychischen und der körperlichen Belastung zu geben, wobei die psychische Belastung das Hauptproblem darstellt.
2. Bezüglich der psychischen Belastung liegen, mit Ausnahme der Emotionalen Rollenfunktion EMRO, die drei Erkrankungen, ähnlich der SCL-90-R, dicht beisammen.

Womit lassen sich die guten Werte der drei Erkrankungen bezüglich der körperlichen Funktionsfähigkeit und der allgemeinen Gesundheitswahrnehmung erklären?

Ein Grund könnte sein, dass es sich bei allen drei Erkrankungen jeweils um eine chronische Erkrankung handelt, die eine schleichende Progression aufweist (Lok et al., 2004; Nguyen et al., 2001; Poynard et al., 2003; Manns et al., 2001; Feld et al., 2003). In einer Studie mit dem SF-36 als Erhebungsinstrument und einem ebenfalls an einer chronischen Erkrankung leidendem Patientenkollektiv (Diabetes mellitus Typ II) sind deutliche reduzierte Werte bei der körperlichen Belastung festgestellt worden, wenn diese über konkrete Symptome in Form von gastroösophagealen Reflux, Dyspepsie oder Reizdarmsyndrom litten. Dagegen zeigten Patienten ohne Symptome annähernd normale Werte (Zetina-Lopez et al., 2003). Auch in der vorliegenden Studie zeigen die Patientenkollektive mit HBV und HCV mit ihrem jeweiligen Durchschnittsalter von 37,8 und 40,1 Jahren bessere Werte als die AIH mit einem Durchschnittsalter von 47,3 Jahren. Bei letzterer ist bekannt, dass die Progression ab dem 40 Lebensjahr erhöht ist und gleichzeitig mit mehr extrahepatischen Symptomen einhergeht (Strassburg et al., 2006). Was jedoch gegen diese Theorie spricht ist, dass in der vorliegenden Studie die HBV-Patienten bei den körperlichen Schmerzen mit 70,54 Punkten im Mittelwert deutlich unter den Werten der Allgemeinbevölkerung von 79,08 Punkten lagen und gleichzeitig im Hinblick auf die allgemeine Gesundheitswahrnehmung mit 72,68 Punkten einen Wert über der Allgemeinpopulation (mit 68,05 Punkten) erreichten.

Es zeigte sich, dass die Hepatitis B sowohl in der Vitalität mit 51,92 Punkten im Mittelwert, als auch in der eigenen Auffassung der Arbeitsleistung, in Form der emotionalen Rollenfunktion mit 75,64 Punkten die niedrigsten Ergebnisse hatte, wie auch bei den körperlichen Schmerzen mit 70,54 Punkten. Hier ist ein Zusammenhang zwischen Schmerz, Angst, psychischen Wohlbefinden und Arbeitsleistung bereits in anderen Studien dokumentiert (Mavandadi et al., 2007; Volpi et al., 2007).

4.3 Mögliche Zusammenhänge zwischen Depressionen und chronischen Lebererkrankungen

Wie in der vorliegenden Studie konnte auch in anderen wissenschaftlichen Untersuchungen bereits ohne den Einfluss einer antiviralen IFN-basierten Therapie eine Assoziation depressiver Symptome mit HCV- und HBV-Infektionen aufgezeigt werden. So hat Ozkan im Jahr 2006 in einer Studie eine deutlich erhöhte Depressionsrate bei chronischen HCV- und HBV-Patienten festgestellt. Die Untersuchungen zeigten, dass es zwar keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Erkrankungen gab, aber aufgrund der erhöhten Depressionsrate die Selbsteinschätzung von Lebensqualität niedriger ausfiel und ein deutlicher und signifikanter Unterschied beider Gruppen zur Kontrollgruppe bestand (Ozkan et al., 2006). Dies legt die Hypothese nahe, dass HBV und HCV bezüglich der Depression mehr Gemeinsamkeiten haben als bisher angenommen. Auch in dieser Studie konnten jeweils dicht beisammen liegende Belastungen im SF-36 und der SCL-90-R aufgezeigt werden.

Im Folgenden werden im Forschungsbemühen um einen weiteren Erkenntniszugewinn

1. die epidemiologischen Daten bezüglich Depressionen bei HCV- und HBV-Patienten und in der Allgemeinbevölkerung bewertet.
2. Überlegungen angestellt, ob es einen Zusammenhang zwischen Risiko-Gruppen und depressiven Symptomen gibt.
3. auf der Basis von wissenschaftlichen Studien vermutete Mechanismen von beobachteten Zusammenhängen zwischen chronischen Lebererkrankungen und depressiver Symptomatik beschrieben und diskutiert.

4.3.1 Die Rate von Depressionen bei Hepatitis-C- und -B- infizierten Patienten und Risikogruppen für Depressionen

Ein Hinweis auf eine bedeutsame Assoziation zwischen dem Vorliegen einer chronischen Hepatitis-B- bzw. -C-Infektion und dem Auftreten von psychopathologischen Symptomen wie z. B. Depression zeigt sich darin, dass Hepatitis-Infektionen in spezifischen Risikogruppen vermehrt nachweisbar waren. Dazu zählen psychisch kranke Menschen, intravenöse Drogen konsumierende Personengruppen sowie Methadon- und Häftlingspatienten (Rosenberg et al., 2001; Reindollar, 1999; Schleicher et al., 2005; Hellard et al., 2006). 56,9 % der in der vorliegenden Studie teilnehmenden Hepatitis-C-Patienten gaben eine Akquisition über Drogen an.

Studien haben versucht, eine allgemeingültige Aussage über die Prävalenzraten von Depressionen bei Patienten mit chronischer Hepatitis Infektion zu treffen. Wie bei der Evaluation von IFN-induzierten Depressionen bei mit HCV- und HBV- infizierten Patienten, ist in diesen Studien eine hohe Vielfalt von psychometrischen Erhebungsinstrumenten mit widersprüchlichen Ergebnissen und einer beträchtlichen Variabilität zwischen den Ergebnissen zu finden (Schäfer et al., 2007; Guan, 2005; Tanaka et al., 2006). Die meisten Autoren sind sich darin einig, dass die Prävalenz von depressiven Erkrankungen bei HCV- (Kraus et al., 2000; el-Serag et al., 2002; Fontana et al., 2002; Lee et al., 1997; Angelino et al., 2005) und bei HBV- (Ozkan et al., 2006; Atesci et al., 2005) Patienten signifikant höher ist als in der Allgemeinbevölkerung. Zum Beispiel variiert die Prävalenzrate von MDD (Major Depressive Disorder, gemäß DSM-IV Kriterien) zwischen 2 und 12 % in der Allgemeinbevölkerung und zwischen 23 und 70 % bei Patienten mit chronischer HCV-Infektion (Coughlan et al., 2002; Lang CA et al., 2006; Lang UE et al., 2006). Bei der HBV liegt die Rate von psychischen Erkrankungen und Depressionen mit 27,5 - 30,5 % ebenfalls deutlich über den oben genannten 2 - 12 % (Kunkel et al., 2000; Lok et al., 1985; Atesci et al., 2005).

El-Serag und Kollegen (el-Serag et al., 2002) berichten bei einer Auswahl von Vietnamkriegsveteranen, mit einer beeindruckenden Stichprobengröße von $n = 22\,341$ HCV- infizierten und $43\,267$ Patienten (Kontrollgruppe) ohne HCV-Infektion über eine Prävalenzrate depressiver Erkrankungen von 49,5 % im Patientenkollektiv der Hepatitis-C-Gruppe gegenüber 39,1 % in der Kontrollgruppe. In einer Studie von Lang

et al. (Lang CA et al., 2006) bewertete diese 188 noch nicht behandelte HCV- positive Patienten und ermittelte bei ihnen eine Depressionsrate von 70 %.

In der hier vorliegenden Studiengruppe lag die unter Zuhilfenahme des HADS-D ermittelte Depressionsrate mit 15,8 % bei den HCV-Patienten ebenfalls über den beschriebenen 12 % der Allgemeinbevölkerung und auch hier ergaben sich Unterschiede bezüglich der Erhebungsinstrumente. Während beim HADS-D, SF-36 und der SCL-90-R, signifikante Unterschiede zur Allgemeinbevölkerung dargestellt werden konnten, zeigten sich im IIP-C keine Auffälligkeiten bezüglich interpersonaler Probleme, was in Diskrepanz zu anderen Studienergebnissen steht. So zeigte eine Studie von Schäfer, dass 25 % der Hepatitis-C- infizierten Patienten ihren behandelnden Arzt aus Angst vor Diskriminierung nicht über ihre Erkrankung informierten (Schäfer et al., 2005).

4.3.2 Weitere Faktoren, die mit einem höheren Risiko von sich entwickelnden depressiven Symptomen bei mit Hepatitis infizierten Patienten einhergehen

In der Population von HCV- positiven Patienten sind depressive Symptome nicht gleichverteilt. Das bedeutet, dass diese psychopathologischen Symptome signifikant mit zusätzlichen Patientenmerkmalen assoziiert sind (z.B. mit dem aktuellen Status der Lebererkrankung).

In einer Studie von Kraus et al. (Kraus et al., 2000) zeigte sich, dass HCV-Patienten ein erhöhtes Risiko hatten, an einer Depression zu erkranken, wenn man ihnen keine Therapieoption anbieten konnte, (z.B. aufgrund einer medikamentösen Kontraindikation) oder man von der IFN-Therapie abriet. Fontana fand 2002 eine deutlich erhöhte Prävalenz für Depressionen bei Patienten, die auf eine antivirale Therapie warteten, sie aber nicht erhielten (Fontana et al., 2002). Es konnte ein positiver Zusammenhang zwischen erlebter Krankheitsdauer (Zeitraum von der Erstdiagnose bis zur Evaluation) und dem Ausmaß der depressiven Symptomatik aufgezeigt werden (Kraus et al., 2000).

Auch in der vorliegenden Studie zeigte sich bei der Hepatitis C mit zunehmendem Leberzerfall ein Anstieg der Depressionsrate, bei gleichzeitig reduzierter körperlicher Gesundheit. Ein Zusammenhang zwischen psychischen Erkrankungen (u.a.

Depressionen) und dem Vorliegen einer Zirrhose konnte bereits im Jahr 2005 durch Bianchi (Bianchi et al., 2005) nachgewiesen werden.

Bei der Hepatitis B konnte eine Kontinuität von Ängsten und ihre Verbindung zu Depressionen durch Kunkel et al. (Kunkel et al., 2000) nachgewiesen werden, und auch in der aktuellen Studie zeigte sich eine signifikante positive Assoziation der Angst nach HADS-D mit der erlebten Krankheitsdauer in der Subgruppe der HBV-Patienten.

4.3.3 Assoziation zwischen chronischen Lebererkrankungen und Depression - Erklärungsmöglichkeiten

Die Assoziation zwischen chronischen Hepatitiden und dem Auftreten von depressiven Symptomen bei diesen Patienten ist sehr komplex. Im Folgenden werden drei Haupt-Theorien diskutiert, die dazu beitragen können, einen Einblick in den Zusammenhang von Hepatitis und depressiven Symptomen und den dabei möglicherweise zu Grunde liegenden Mechanismen zu gewähren.

1 Der Einfluss des psychischen Befindens auf das Patientenverhalten

Das erste Erklärungsmodell bezieht sich auf ein erhöhtes Infektionsrisiko bei Vorliegen einer psychiatrischen Grunderkrankung: Man kann davon ausgehen, dass klinisch relevante depressive Beschwerden die Patienten zu einem vermehrten Risikoverhalten veranlassen, welches die Infektionsmöglichkeit für eine Hepatitis erhöhen. Ein Beispiel dafür sind Patienten bei denen eine Major Depression (MDD) oder eine Posttraumatische Belastungsstörung (PTSD) diagnostiziert wurde; beide Patientengruppen weisen eine deutlich erhöhte HCV-Prävalenz im Vergleich mit der Allgemeinbevölkerung auf (Angelino et al., 2005; Hutton et al., 2001). Entsprechend dieser Theorie ist es nicht das Virus, welches die Patienten depressiv macht. Vielmehr ist es die depressive Verstimmung der Patienten, die sie zu einem Verhalten veranlasst, welches die Inzidenz und die Prävalenz der Erkrankung deutlich steigert (Angelino et al., 2005). So ist ein stark erhöhtes Risiko für Drogenkonsum bei Patienten mit einer MDD (Regier et al., 1990) oder depressiven Symptomen (Hartgers et al., 1992) bekannt. In diesem Zusammenhang hat man festgestellt, dass Patienten mit depressiven Erkrankungen (Morrill et al., 1996) und Posttraumatischer

Belastungsstörung PTSD (Hutton et al., 2001) vermehrt zu risikobehafteten Sexualpraktiken neigen, womit gleichzeitig das Risiko an einer Hepatitis C und noch mehr an einer HBV zu erkranken steigt (Lok et al., 2004). Schon 1978 ist ein auffälliger Zusammenhang von Hepatitis-B-Infektionen bei Patienten einer südenglischen psychiatrischen Klinik festgestellt worden, in der für mehr als die Hälfte der Patienten ein Kontakt mit dem Virus aufgezeigt werden konnte (Kingham et al., 1978). In Widerspruch dazu steht jedoch das Ergebnis der persönlichkeitsbezogenen psychometrischen Evaluation in der vorliegenden Studie. Hier zeigten sich vollkommen unauffällige Werte im IIP-C.

2 Der Zusammenhang zwischen krankheitsassoziierter psychischer Belastung und Depression bzw. Angst

Ein weiterer mutmaßlicher Zusammenhang zwischen Hepatitis-Infektionen, depressiven Symptomen und Angst zeigt sich in der psychischen Belastung, die mit einer chronischen Erkrankung assoziiert ist. So ist auch bei anderen chronischen Erkrankungen wie z. B. HIV, Arthritis, Krebs, Lungen- und Herzerkrankungen, neurologischen Störungen oder körperlichen Behinderungen ein gehäuftes Auftreten von depressiven Symptomen und Angst dokumentiert (Harter et al., 2001; Wells et al., 1988; Kelly et al., 2000). Durch die Arbeitsgruppe von Foster konnte 1998 gezeigt werden, dass mit HCV-infizierte Patienten bei Tests zur Ermittlung von Lebensqualität einen niedrigeren Durchschnittswert im Vergleich zu Allgemeinbevölkerung angaben (Foster et al., 1998). Auch in der vorliegenden Studie waren die Werte des SF-36 bezüglich der psychisch gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei allen drei untersuchten Erkrankungen signifikant reduziert.

Ein weiterer Anhaltspunkt für die starke Assoziation zwischen psychischer Belastung und HCV-Infektion - unabhängig von direkter Virusaktivität oder somatischen Faktoren wie z.B. Progression der Lebererkrankung - wurde durch eine Studie von Schäfer gegeben (Schäfer et al., 2005). In einer Querschnittsstudie, die insgesamt 103 positive HCV-Patienten umfasste, überprüfte Schäfer die Selbstoffenbarung, die von den Patienten wahrgenommene Stigmatisierung und die Variabilität des möglichen

Einflusswertes der Erkrankung auf die betroffenen Patienten. Die Auswertung der Interviewdaten zeigte, dass fast ein Drittel der Studienteilnehmer in mindestens einem Fall Stigmatisierungserfahrungen im Zusammenhang mit früheren Arztbesuchen gemacht hatte. Es zeigte sich zusätzlich, dass fast 25 % der Patienten ihren behandelnden Arzt nicht über ihren positiven HCV-Status unterrichteten und als Hauptgrund für dieses Verhalten „Angst vor Diskriminierung“ angaben (Schäfer et al., 2005). Ähnliche Ergebnisse fanden Lok et al. schon 1985 bei der Hepatitis B, wobei hier die Angst der Erkrankten, Familienangehörige oder andere Menschen anzustecken, zu einer sozialen Isolation führte (Lok et al., 1985). So konnten in der aktuellen Studie in beiden Gruppen der viralen Hepatitiden im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung signifikant verringerte Werte - besonders in den Bereichen der „emotionalen Rollenfunktion“ und der „Sozialen Funktionsfähigkeit“ des SF-36 - festgestellt werden.

Die Stigmatisierung einer Hepatitis B ist mit der einer Hepatitis C durchaus vergleichbar, da man davon ausgehen kann, dass ein Großteil der Bevölkerung nicht zwischen den Erkrankungen unterscheidet. Hepatitis steht in der Gesellschaft für eine chronische Erkrankung, die mit Zirrhose oder Tod endet und den Betroffenen ein Gefühl der „Aussätzigkeit“ vermittelt (Zickmund et al., 2003).

3 Veränderungen des Zentralen Nervensystems durch das Hepatitisvirus

Eine dritte Erklärungsmöglichkeit zielt auf eine kausale Beziehung ab zwischen viraler Infektion, Virusaktivität und (morphologischen) Veränderungen des Zentralen Nervensystems (ZNS) einerseits und der Entstehung und Aufrechterhaltung depressiver Symptomatik andererseits. Auch wenn bis jetzt die Möglichkeit einer Kausalität der Verbindung von Hepatitis und Depression nicht bewiesen werden konnte, gibt es doch deutliche Anhaltspunkte für die Annahme, dass Hepatitisviren direkte Auswirkungen auf das ZNS haben. Allerdings ist davon auszugehen, dass dieser direkte Einfluss, neben der Depression, eine noch größere Relevanz für andere klinische Symptome, wie zum Beispiel Abgeschlagenheit oder neurokognitive Symptome hat

(McAndrews et al., 2005; Forton et al., 2005). Ein weiterer Hinweis in diese Richtung könnte auch die immer wieder auftretende Diskussion von ZNS-Veränderungen nach HBV-Impfungen sein, wobei unterschiedliche Symptome und Befunde von Tinnitus (DeJonckere et al., 2001) bis hin zur zentralen Demyelinisierung (Gout, 2001) und Leukoenzephalitis (Konstantinou et al., 2001; Tourbah et al., 1999) dokumentiert wurden.

Eine direkte Infektion des Gehirns durch Hepatitis-C-Viren wäre durch eine extrahepatische Replikation des Virus denkbar und stellt eine zunächst nicht neue Annahme dar. Einige empirische Studien zeigten bei HIV-koinfizierten Patienten, dass im peripheren Blut mononukleare Zellen mit HCV infiziert waren. Man geht davon aus, dass die im ZNS ansässige Mikroglia sich langsam umwandelt und durch zirkulierende Monozyten ersetzt wird (Lawson et al., 1992), welche damit das Hepatitis-C- oder Hepatitis-B-Virus ins ZNS transportieren. Nach dieser Modellvorstellung würde das Hepatitisvirus das ZNS über infizierte Monozyten durch eine Art „Trojanisches Pferd“ erreichen und so die Blut-Hirn-Schranke umgehen (Forton et al., 2005).

Darüber hinaus wurde HCV-RNS bei Hirn-Autopsien von verstorbenen Hepatitis Patienten entdeckt, was diese Hypothese bestätigen würde (Radkowski et al., 2002; Forton et al., 2004).

HCV führt zusätzlich zu Veränderungen in relevanten Gehirnregionen durch entzündliche und antientzündliche Zytokine. Wie bei vielen anderen chronischen Infektionen und Erkrankungen gibt es Hinweise, dass eine HCV-Infektion indirekt zu Hirnschädigungen führen kann. Eine Möglichkeit ist die vermehrte Freisetzung von Interleukin-6 und Interleukin-10 bei gleichzeitiger Abnahme von Interleukin-8. Dies konnte durch Bonaccorso bestätigt werden (Bonaccorso et al., 2001). Auch im Zusammenhang mit der chronischen Hepatitis-B-Infektion sind strukturelle Hirnveränderungen beschrieben (Markin et al., 1989). Einschränkend muss allerdings gesagt werden, dass hier die Datenlage insgesamt noch unzureichend ist. Auch aus diesem Grund gelten die nachfolgenden Ausführungen in erster Linie für die chronische Hepatitis-C-Infektion:

4.3.4 Ergebnisse von klinischen Studien: HCV-assoziierte morphologische und funktionelle Veränderungen im Zentralen Nervensystem

Die Forschung auf diesem Gebiet hat in den letzten Jahren große Fortschritte gemacht. Im Folgenden werden aktuelle wichtige Forschungsergebnisse präsentiert, welche den signifikanten Unterschied zwischen HCV-Patienten und Gesunden im Bereich der morphologischen und funktionellen Veränderungen im ZNS darstellen.

4.3.4.1 Zerebrale Magnetresonanz-Spektroskopie (MRS)

Forton und seine Mitarbeiter konnten ein erhöhtes Cholin- / Kreatinin-Verhältnis in den Basalganglien und der weißen Substanz bei Patienten mit einem histologisch milden Verlauf der Hepatitis C feststellen (Forton et al., 2006). Dieser Befund beruhte auf der Anwendung der so genannten Protonen-Magnetresonanz-Spektroskopie und zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied zu gesunden Probanden oder Patienten mit Hepatitis B. Die beobachtete Erhöhung zeigte keine Beziehung zu hepatischer Enzephalopathie oder zu intravenösem Drogenabusus an und deutete vielmehr darauf hin, dass den ZNS-assoziierten Auffälligkeiten im Rahmen der chronischen HCV-Infektion ein biologischer Prozess zu Grunde liegt. In der zitierten Studie war hingegen die Assoziation zwischen den beobachteten zerebralen metabolischen Abnormalitäten und kognitiven Beeinträchtigungen nicht sehr hoch (Forton et al., 2006). Die gefundenen Ergebnisse weisen also in die Richtung von metabolischen Abnormalitäten im Gehirn von HCV- infizierten Patienten, was auch von anderen Studiengruppen berichtet worden ist (McAndrews et al., 2005; Weissenborn et al., 2004).

4.3.4.2 Elektroenzephalogramm-(EEG)-Aktivität bei HCV-Patienten

In ihrer Studie beobachteten Weissenborn et al. (Weissenborn et al., 2004) signifikante EEG Veränderungen bei den untersuchten HCV-Patienten. Diese Veränderungen, die mit einem 12-Kanal-EEG gemessen wurden, können nicht definitiv durch Veränderungen in der zerebralen Erregungsübertragung zwischen den Nervenzellen erklärt werden; sie geben aber Anlass zur weiteren Prüfung.

4.3.4.3 Veränderungen im Neurotransmitter-System des ZNS

Weissenborn konnte 2006 zeigen, dass das Hepatitis-C-Virus möglicherweise die monoaminerge Neurotransmission beeinflusst, insbesondere in der Subgruppe der Patienten, die Symptome der Abgeschlagenheit und kognitiven Minderung angaben (Weissenborn et al., 2006). Darüber hinaus kann dieses Ergebnis dazu beitragen, den Mechanismus zu verstehen, welcher der Verbindung zwischen HCV-Infektion und depressiven Symptomen zugrunde liegt. Insbesondere eine Assoziation zwischen der betroffenen serotonergen Neurotransmission und klinischen Symptomen der Depression bei HCV wäre plausibel, konnte aber bis jetzt noch nicht bewiesen werden.

Von 20 untersuchten HCV- infizierten Patienten, die an zunehmender Abgeschlagenheit und Verschlechterung der kognitiven Leistungen litten, zeigten 60 % eine pathologische dopaminerge Transporterbindung und bei der Hälfte der Patienten war eine pathologische serotonerge Transporterbindung zu finden (Weissenborn et al., 2006).

5 Zusammenfassung

Das Ziel dieser Arbeit bestand darin, zu untersuchen, ob sich die drei betrachteten chronischen Lebererkrankungen bezüglich relevanter psychischer und physischer Symptomatik unterscheiden und ob Unterschiede zur Allgemeinbevölkerung aufgezeigt werden können.

Auf der Grundlage der histologischen Daten konnte in der Subgruppe der Hepatitis-C-Patienten ein Zusammenhang zwischen Progression der Leberfibrose, depressiver Symptomatik und verminderter körperlicher Gesundheit dargestellt werden.

Nur bei Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Infektion konnte ein signifikant positiver Zusammenhang ($r = 0,205$) zwischen der Zeitdauer seit Mitteilung der Primärdiagnose und dem Ausmaß der depressiven Symptomatik festgestellt werden. Alle drei chronischen Lebererkrankungen waren dagegen mit erhöhten Angstwerten assoziiert: bei der Autoimmunhepatitis kam es in 21,4 % der analysierten Fälle, bei der Hepatitis B in 13,9 % und bei der Hepatitis C in 11,8 % zu einer Überschreitung des Cutoff-Wertes mit klinisch relevanter Symptomausprägung. Dieser Prozentsatz fällt in der Allgemeinbevölkerung mit 5,7 % deutlich geringer aus. Es fiel auf, dass die Angst mit zunehmend besseren Therapiemöglichkeiten der Grunderkrankung abnimmt. Lediglich in der Subgruppe der HBV-Infizierten war eine signifikant positive Korrelation der Variablen Angst bzw. Ängstlichkeit und Zeitraum seit Mitteilung der Diagnose zu verzeichnen ($r = 0,388$).

Das eingesetzte psychiatrische Screeningverfahren (SCL-90-R) vermochte nicht zwischen den drei chronischen Lebererkrankungen zu differenzieren, zeigte jedoch eine deutlich erhöhte psychische Gesamtbelastung im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung. Die Gesamtbelastung war größer als beispielsweise bei Patienten nach Myokardinfarkt. Dagegen scheinen interpersonale Probleme gemäß den vorgestellten Studienergebnissen bei keiner der drei hepatologischen Erkrankungen eine Rolle im Sinne einer Belastung mit Krankheitswert zu spielen.

Bezüglich der erhobenen Lebensqualitätsparameter (SF-36) zeigte sich ein deutlich messbarer Unterschied zwischen der psychischen und der physischen Gesamtbelastung. Hierbei war die psychische Belastung eindeutig im Vordergrund. Alle drei Patienten-Subgruppen zeigten in diesem Zusammenhang durchaus vergleichbare Resultate. Die

Hepatitis-B-Gruppe gab insgesamt die größte mentale Belastung an, bei gleichzeitig größten körperlichen Schmerzen innerhalb der drei Gruppen.

Zusammenfassend kann man sagen, dass die gemessene psychische Gesamtbelastung der drei Erkrankungen deutlich über der der Allgemeinbevölkerung liegt und vergleichbare Muster aufweist. Bei der chronischen HCV-Infektion zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang von Fibroseprogression, länger dauerndem Krankheitsbewusstsein und erhöhten Depressionswerten. Alle drei Erkrankungen führten zu psychischen Auffälligkeiten (z.B. bezüglich der erhobenen HADS-Scores): Während die Depression bei den HCV-Patienten überwog, war die Angst das dominierende Problem der AIH- und der HBV-Patienten. Bei letzteren wären mit Blick auf den weiterführenden Forschungsbedarf erneute Studien anzustreben, die die Angst in den Fokus der Betrachtung stellen, da deren Auswirkung auf die Therapie nicht zu unterschätzen ist.

Für die Klinik bedeutet dies, dass es wünschenswert wäre, den neu erworbenen Wissensbestand bezüglich Depression und Angst der Patienten in Schulungen des klinischen Fachpersonals handlungsleitend zu integrieren und auf diesem Wege unter anderem einen Beitrag zu leisten, den Stigmatisierungstendenzen im Umgang mit den Erkrankungen entgegenzuwirken und die klinischen Betreuung weiter zu optimieren.

6 Literaturverzeichnis

- Acton GS, Revelle W (2002). Interpersonal personality measures show circumplex structure based on new psychometric criteria. *J Pers Assess* 79: 446-71.
- Alter MJ (1997). Epidemiology of hepatitis C. *Hepatology* 26: 62-65.
- Alter MJ (2002). Prevention of spread of hepatitis C. *Hepatology* 36: 93-8.
- Angelino AF, Treisman GJ (2005). Evidence-informed assessment and treatment of depression in HCV and interferon-treated patients. *Int Rev Psychiatry* 17: 471-6.
- Atesci FC, Cetin BC, Oguzhanoglu NK, Karadag F, Turgut H (2005). Psychiatric disorders and functioning in hepatitis B virus carriers. *Psychosomatics* 46: 142-7.
- Atkins M, Nolan M (2005). Sexual transmission of hepatitis B. *Curr Opin Infect Dis* 18: 67-72.
- Benvegna L, Gios M, Boccato S, Alberti A (2003). Natural history of compensated viral cirrhosis: a prospective study on the incidence and hierarchy of major complications. *Gut* 53: 744-749.
- Bianchi G, Marchesini G, Nicolino F, et al. (2005). Psychological status and depression in patients with liver cirrhosis. *Dig Liver Dis* 37: 593-600.
- Boberg KM, Aadland E, Jahnsen J, Raknerud N, Stiris M, Bell H (1998). Incidence and prevalence of primary biliary cirrhosis, primary sclerosing cholangitis, and autoimmune hepatitis in a Norwegian population. *Scand J Gastroenterol* 33: 99-103.
- Boberg KM (2002). Prevalence and epidemiology of autoimmune hepatitis. *Clin Liver Dis* 6: 635-47.
- Bonaccorso S, Puzella A, Marino V, et al. (2001). Immunotherapy with interferon-alpha in patients affected by chronic hepatitis C induces an intercorrelated stimulation of the cytokine network and an increase in depressive and anxiety symptoms. *Psychiatry Res* 105: 45-55.
- Bonyngne ER (1993). Unidimensionality of SCL-90-R scales in adult and adolescent crisis samples. *J Clin Psychol* 49: 212-5.

- Brahler E, Horowitz LM, Kordy H, Schumacher J, Strauss B (1999). Validation of the Inventory for Interpersonal Problems (IIP). Results of a representative study in East and West Germany. *Psychother Psychosom Med Psychol* 49: 422-31.
- Brophy CJ, Norvell NK, Kiluk DJ (1988). An examination of the factor structure and convergent and discriminant validity of the SCL-90-R in an outpatient clinic population. *J Pers Assess* 52: 334-40.
- Bullinger M (1995). German translation and psychometric testing of the SF-36 Health Survey: preliminary results from the IQOLA Project. *International Quality of Life Assessment. Soc Sci Med* 41: 1359-66.
- Bullinger M (1996). Assessment of health related quality of life with the SF-36 Health Survey. *Rehabilitation (Stuttg)* 35: XVII-XXVII; quiz XXVII-XXIX.
- Bullinger M, Kirchberger I (1998). *Der SF-36-Fragebogen zum Gesundheitszustand: Handbuch für die deutschsprachige Fragebogenversion*. Hogrefe-Verlag für Psychologie.
- Chevaliez S, Bouvier-Alias M, Brillet R, Pawlotzky JM (2007). Overestimation and underestimation of hepatitis C virus RNA levels in a widely used real-time polymerase chain reaction-based method. *Hepatology* 46: 22-31.
- Cornberg M, Protzer U, Dollinger MM, Petersen J, Wedemeyer H, Berg T, Jilg W, Erhardt A, Wirth S, Schirmacher P, Fleig WE, Manns MP (2007). Prophylaxis, diagnosis and therapy of hepatitis B virus (HBV) infection: the german guidelines for the management of HBV infection¹. *Z Gastroenterol* 45: 525-574.
- Coughlan B, Sheehan J, Hickey A, Crowe J (2002). Psychological well-being and quality of life in women with an iatrogenic hepatitis C virus infection. *Br J Health Psychol* 7: 105-16.
- Czaja AJ, Freese DK (2002). Diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 36: 479-97.
- Czaja AJ, Bianchi FB, Carpenter HA, et al. (2005). Treatment challenges and investigational opportunities in autoimmune hepatitis. *Hepatology* 41: 207-15.
- DeJesús-Caraballo J, Toro DH, Rodríguez-Pérez F, Ruiz H, Dueno MI, Alvarez M, Suárez-Pérez E (2008). Sexual activity as a risk factor for hepatitis C in Puerto Rico. *Bol Asoc Med P R* 100 (3): 15-20.

- DeJonckere PH, de Surgeres GG (2001). Acute tinnitus and permanent audiovestibular damage after hepatitis B vaccination. *Int Tinnitus J* 7: 59-61.
- Derogatis LR, Cleary PA (1977). Factorial invariance across gender for the primary symptom dimensions of the SCL-90. *Br J Soc Clin Psychol* 16: 347-56.
- Dollinger MM, Fechner L, Fleig WE (2005). Early diagnosis of liver diseases. *Internist (Berl)* 46: 411-20.
- Ellert U, Bellach B-M, Robert Koch-Institut B (1999). Der SF-36 im Bundes-Gesundheitssurvey – Beschreibung einer aktuellen Normstichprobe. *Gesundheitswesen* 61 (1999) Sonderheft 2: 184–190.
- el-Serag HB, Kunik M, Richardson P, Rabeneck L (2002). Psychiatric disorders among veterans with hepatitis C infection. *Gastroenterology* 123: 476-82.
- Feld JJ, Heathcote EJ (2003). Epidemiology of autoimmune liver disease. *J Gastroenterol Hepatol* 18: 1118-28.
- Fenner E, Michels G (2003). Scl-90-R scoring of stress after myocardial infarction. *Med Klin (Munich)* 98(1): 7-12.
- Fleig WE, Krummenerl P, Lesske J, Dienes HP, Zeuzem S, Schmiegel WH, Häussinger D, Burdelski M, Manns MP (2004). Diagnosis, progression and therapy of hepatitis C virus infection as well as viral infection in children and adolescents—results of an evidenced based consensus conference of the German Society for Alimentary Metabolic Disorders and in cooperation with the Hepatitis Competence Network. *Gastroenterology* 42: 703-4.
- Fontana RJ, Hussain KB, Schwartz SM, Moyer CA, Su GL, Lok AS (2002). Emotional distress in chronic hepatitis C patients not receiving antiviral therapy. *J Hepatol* 36: 401-7.
- Forton DM, Karayiannis P, Mahmud N, Taylor-Robinson SD, Thomas HC (2004). 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* 78: 5170-83.
- Forton DM, Allsop JM, Cox IJ, et al. (2005). A review of cognitive impairment and cerebral metabolite abnormalities in patients with hepatitis C infection. *Aids* 19 Suppl 3: S53-63.

- Forton DM, Taylor-Robinson SD, Thomas HC (2006). Central nervous system changes in hepatitis C virus infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 18: 333-8.
- Foster GR, Goldin RD, Thomas HC (1998). Chronic hepatitis C virus infection causes a significant reduction in quality of life in the absence of cirrhosis. *Hepatology* 27: 209-12.
- Franke GH (1995). SCL-90-R. Die Symptom-Checkliste von Derogatis - Deutsche Version - Manual. Göttingen: Beltz. Handbuch psychodiagnostische Verfahren. Weinheim, Germany: Beltz.
- Gout O (2001). Vaccinations and multiple sclerosis. *Neurol Sci* 22: 151-4.
- Guan R (2005). Treatment of chronic hepatitis B infection using interferon. *Med J Malaysia* 60 Suppl B: 28-33.
- Harter M, Reuter K, Aschenbrenner A, et al. (2001). Psychiatric disorders and associated factors in cancer: results of an interview study with patients in inpatient, rehabilitation and outpatient treatment. *Eur J Cancer* 37: 1385-93.
- Hartgers C, Van den Hoek JA, Coutinho RA, Van der Pligt J (1992). Psychopathology, stress and HIV-risk injecting behaviour among drug users. *Br J Addict* 87: 857-65.
- Hayatbakhsh MR, Najman JM, Jamrozik K, Mamun AA, Alati R, Bor W (2007). Cannabis and anxiety and depression in young adults: a large prospective study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 46: 408-17.
- Heidrich J, Wellmann J, Hense HW, et al. (2003). Classical risk factors for myocardial infarction and total mortality in the community-13-year follow-up of the MONICA Augsburg cohort study. *Z Kardiol* 92: 445-54.
- Hellard ME, Nguyen OK, Guy RJ, Jardine D, Mijch A, Higgs PG (2006). The prevalence and risk behaviours associated with the transmission of blood-borne viruses among ethnic-Vietnamese injecting drug users. *Aust N Z J Public Health* 30: 519-25.
- Herrmann C, Kaminsky B, Ruger U, Kreuzer H (1999). Practicability and clinical relevance of routine psychological screening of patients in general internal medicine units. *Psychother Psychosom Med Psychol* 49: 48-54.

- Hessel A, Schumacher J, Geyer M, Elmar Brähler E (2001). Symptom-Checklist SCL-90-R: Validation and standardization based on a representative sample of the German population. *DIAGNOSTICA* 47: 27-39.
- Hinz A, Schwarz R (2001). Anxiety and depression in the general population: normal values in the Hospital Anxiety and Depression Scale. *Psychother Psychosom Med Psychol* 51: 193-200.
- Holi MM, Sammallahti PR, Aalberg VA (1998). A Finnish validation study of the SCL-90. *Acta Psychiatr Scand* 97: 42-6.
- Horesh N, Apter A (2006). Self-disclosure, depression, anxiety, and suicidal behavior in adolescent psychiatric inpatients. *Crisis* 27: 66-71.
- Horowitz LM, Rosenberg SE, Baer BA, Ureno G, Villasenor VS (1988). Inventory of interpersonal problems: psychometric properties and clinical applications. *J Consult Clin Psychol* 56: 885-92.
- Horowitz LM, Rosenberg SE, Bartholomew K (1993). Interpersonal problems, attachment styles, and outcome in brief dynamic psychotherapy. *J Consult Clin Psychol* 61: 549-60.
- Horowitz LM, Strauß, B., Kordy, H. (1994). Das Inventar zur Erfassung interpersonaler Probleme - Deutsche Version -: Beltz Test-Gesellschaft Weinheim.
- Hutton HE, Treisman GJ, Hunt WR, et al. (2001). HIV risk behaviors and their relationship to posttraumatic stress disorder among women prisoners. *Psychiatr Serv* 52: 508-13.
- Keller W, Schneider, W. (1993). Veränderungen interpersonaler Probleme im Verlauf ambulanter und stationärer Gruppentherapie. *Gruppenpsychoth. Gruppendyn.* 29: 308-323.
- Kelly B, Raphael B, Burrows G, et al. (2000). Measuring psychological adjustment to HIV infection. *Int J Psychiatry Med* 30: 41-59.
- Kingham JG, McGuire M, Paine DH, Wright R (1978). Hepatitis B in a hospital for the mentally subnormal in southern England. *Br Med J* 2: 594-6.
- Konstantinou D, Paschalis C, Maraziotis T, Dimopoulos P, Bassaris H, Skoutelis A (2001). Two episodes of leukoencephalitis associated with recombinant hepatitis B vaccination in a single patient. *Clin Infect Dis* 33: 1772-3.

- Kraus MR, Schäfer A, Csef H, Scheurlen M, Faller H (2000). Emotional state, coping styles, and somatic variables in patients with chronic hepatitis C. *Psychosomatics* 41: 377-84.
- Kunkel EJ, Kim JS, Hann HW, et al. (2000). Depression in Korean immigrants with hepatitis B and related liver diseases. *Psychosomatics* 41: 472-80.
- Lai CL, Chien RN, Leung NW, et al. (1998). A one-year trial of lamivudine for chronic hepatitis B. Asia Hepatitis Lamivudine Study Group. *N Engl J Med* 339: 61-8.
- Lai CL, Ratziu V, Yuen MF, Poynard T (2003). Viral hepatitis B. *Lancet* 362: 2089-94.
- Lang CA, Conrad S, Garrett L, et al. (2006). Symptom prevalence and clustering of symptoms in people living with chronic hepatitis C infection. *J Pain Symptom Manage* 31: 335-44.
- Lang UE, Hellweg R (2006). Prevalence and role of psychiatric disorders in disability. *Versicherungsmedizin* 58: 164-9.
- Lawson LJ, Perry VH, Gordon S (1992). Turnover of resident microglia in the normal adult mouse brain. *Neuroscience* 48: 405-15.
- Lee DH, Jamal H, Regenstein FG, Perrillo RP (1997). Morbidity of chronic hepatitis C as seen in a tertiary care medical center. *Dig Dis Sci* 42: 186-91.
- Lok AS, van Leeuwen DJ, Thomas HC, Sherlock S (1985). Psychosocial impact of chronic infection with hepatitis B virus on British patients. *Genitourin Med* 61: 279-82.
- Lok AS, McMahon BJ (2001). Chronic hepatitis B. *Hepatology* 34: 1225-41.
- Lok AS, McMahon B (2004). Chronic hepatitis B: update of recommendations. *Hepatology* 39: 857-861.
- MacInnes DL (2006). Self-esteem and self-acceptance: an examination into their relationship and their effect on psychological health. *J Psychiatr Ment Health Nurs* 13: 483-9.
- Manns MP, Strassburg CP (2001). Autoimmune hepatitis: clinical challenges. *Gastroenterology* 120: 1502-17.
- Markin RS, Hollins S, Wood RP, Shaw BW, Jr. (1989). Main autopsy findings in liver transplant patients. *Mod Pathol* 2: 339-48.

- Mavandadi S, Ten Have TR, Katz IR, et al. (2007). Effect of depression treatment on depressive symptoms in older adulthood: the moderating role of pain. *J Am Geriatr Soc* 55: 202-11.
- McAndrews MP, Farcnik K, Carlen P, et al. (2005). Prevalence and significance of neurocognitive dysfunction in hepatitis C in the absence of correlated risk factors. *Hepatology* 41: 801-8.
- Morrill AC, Ickovics JR, Golubchikov VV, Beren SE, Rodin J (1996). Safer sex: social and psychological predictors of behavioral maintenance and change among heterosexual women. *J Consult Clin Psychol* 64: 819-28.
- Nguyen MH, Wright TL (2001). Therapeutic advances in the management of hepatitis B and hepatitis C. *Curr Opin Infect Dis* 14: 593-601.
- Ozkan M, Corapcioglu A, Balcioglu I, et al. (2006). Psychiatric morbidity and its effect on the quality of life of patients with chronic hepatitis B and hepatitis C. *Int J Psychiatry Med* 36: 283-97.
- Poupon R, Chazouilleres O, Corpechot C, Chretien Y (2006). Development of autoimmune hepatitis in patients with typical primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 44: 85-90.
- Poynard T, Yuen MF, Ratziu V, Lai CL (2003). Viral hepatitis C. *Lancet* 362: 2095-100.
- Radkowski M, Wilkinson J, Nowicki M, et al. (2002). Search for hepatitis C virus negative-strand RNA sequences and analysis of viral sequences in the central nervous system: evidence of replication. *J Virol* 76: 600-8.
- Rauter UK, Leonard CE, Swett CP (1996). SCL-90-R factor structure in an acute, involuntary, adult psychiatric inpatient sample. *J Clin Psychol* 52: 625-9.
- Regier DA, Farmer ME, Rae DS, et al. (1990). Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study. *Jama* 264: 2511-8.
- Reindollar RW (1999). Hepatitis C and the correctional population. *Am J Med* 107: 100S-103S.
- Rezaki M, Kaplan I, O'zgen G (1995). A field study of the psychiatric disorders in primary health care. *Turk J Psychiatry* 6: 3-11.

- Rosenberg SD, Goodman LA, Osher FC, et al. (2001). Prevalence of HIV, hepatitis B, and hepatitis C in people with severe mental illness. *Am J Public Health* 91: 31-7.
- Schäfer A, Scheurlen M, Felten M, Kraus MR (2005). Physician-patient relationship and disclosure behaviour in chronic hepatitis C in a group of German outpatients. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 17: 1387-94.
- Schäfer A, Wittchen HU, Seufert J, Kraus MR (2007). Methodological approaches in the assessment of interferon-alfa-induced depression in patients with chronic hepatitis C - a critical review. *Int J Methods Psychiatr Res* 16(4): 186-201.
- Schleicher S, Schieffer M, Jurgens S, Wehner HD, Flehmig B (2005). Evidence of multiple hepatitis virus infections in autopsied materials of intravenous drug addicts. *Ig Sanita Pubbl* 61: 435-50.
- Segrin C, Badger T, Dorros SM, Meek P, Lopez AM (2006). Interdependent anxiety and psychological distress in women with breast cancer and their partners. *Psychooncology* 16(7): 634-643.
- Strassburg CP, Manns MP (2006). Autoimmune hepatitis in the elderly: what is the difference? *J Hepatol* 45: 480-2.
- Tanaka H, Maeshima S, Shigekawa Y, et al. (2006). Neuropsychological impairment and decreased regional cerebral blood flow by interferon treatment in patients with chronic hepatitis: a preliminary study. *Clin Exp Med* 6: 124-8.
- Tourbah A, Gout O, Liblau R, et al. (1999). Encephalitis after hepatitis B vaccination: recurrent disseminated encephalitis or MS? *Neurology* 53: 396-401.
- Veronese FM, Mero A (2008). The impact of PEGylation on biological therapies. *BioDrugs* 22: 315-29.
- Vogel A, Strassburg CP, Manns MP (2002). Genetic association of vitamin D receptor polymorphisms with primary biliary cirrhosis and autoimmune hepatitis. *Hepatology* 35: 126-31.
- Volpi A, Gatti A, Serafini G, et al. (2007). Clinical and psychosocial correlates of acute pain in herpes zoster. *J Clin Virol.* 38(4): 275-9.
- Weissenborn K, Krause J, Bokemeyer M, et al. (2004). Hepatitis C virus infection affects the brain-evidence from psychometric studies and magnetic resonance spectroscopy. *J Hepatol* 41: 845-51.

- Weissenborn K, Ennen JC, Bokemeyer M, et al. (2006). Monoaminergic neurotransmission is altered in hepatitis C virus infected patients with chronic fatigue and cognitive impairment. *Gut* 55: 1624-30.
- Wells KB, Golding JM, Burnam MA (1988). Psychiatric disorder in a sample of the general population with and without chronic medical conditions. *Am J Psychiatry* 145: 976-81.
- Wong DK, Cheung AM, O'Rourke K, Naylor CD, Detsky AS, Heathcote J (1993). Effect of alpha-interferon treatment in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 119: 312-23.
- Wong SN, Lok AS (2006). Update on viral hepatitis: 2005. *Curr Opin Gastroenterol* 22: 241-7.
- Yuen M, Yuan H, Hui C, et al. (2003). A large population study of spontaneous HBeAgseroconversion and acute exacerbation of chronic hepatitis B infection: implications for antiviral therapy. *Gut* 52: 416-419.
- Zetina-Lopez A, Custodio-Vazquez A, Hinojosa C, Juarez-Paiz L, Schmulson M (2003). Impact of gastrointestinal symptoms on health related quality of life in patients with type 2 diabetes mellitus. *Rev Invest Clin* 55: 594-9.
- Zickmund S, Ho EY, Masuda M, Ippolito L, LaBrecque DR (2003). "They treated me like a leper". Stigmatization and the quality of life of patients with hepatitis C. *J Gen Intern Med* 18: 835-44.
- Zigmond AS, Snaith RP (1983). The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand* 67: 361-70.
- Zonneveld M, Flink HJ, Verhey E, et al. (2005). The safety of pegylated interferon alpha-2b in the treatment of chronic hepatitis B: predictive factors for dose reduction and treatment discontinuation. *Aliment Pharmacol Ther* 21: 1163-71.

7 Anhang

7.1 Hospital Anxiety and Depression Scale – HADS-D (Deutsche Version)

FRAGEN ZU IHREM ALLGEMEINEN BEFINDEN

Beantworten Sie bitte einige Fragen zu Ihrem allgemeinen und seelischen Befinden. Bitte kreuzen Sie bei jeder Aussage die Antwort an, die für Sie persönlich in der letzten Woche am ehesten zutrif. Machen Sie bitte nur ein Kreuz pro Frage und lassen Sie bitte keine Frage aus. Überlegen Sie bitte nicht lange, sondern wählen Sie die Antwort aus, die Ihnen auf Anhieb am zutreffendsten erscheint. Alle Ihre Antworten unterliegen der ärztlichen Schweigepflicht.

Ich fühle mich angespannt oder überreizt

- meistens
- oft
- von Zeit zu Zeit/gelegentlich
- überhaupt nicht

Ich kann mich heute noch so freuen wie früher

- ganz genau so
- nicht ganz so sehr
- nur noch ein wenig
- kaum oder gar nicht

Mich überkommt eine ängstliche Vorahnung, daß etwas Schreckliches passieren könnte

- ja, sehr stark
- ja, aber nicht allzu stark
- etwas, aber es macht mir keine Sorgen
- überhaupt nicht

Ich kann lachen und die lustige Seite der Dinge sehen

- ja, so viel wie immer
- nicht mehr ganz so viel
- inzwischen viel weniger
- überhaupt nicht

Mir gehen beunruhigende Gedanken durch den Kopf

- einen Großteil der Zeit
- verhältnismäßig oft
- von Zeit zu Zeit, aber nicht allzu oft
- nur gelegentlich/nie

Ich fühle mich glücklich

- überhaupt nicht
- selten
- manchmal
- meistens

Ich kann behaglich dasitzen und mich entspannen

- ja, natürlich
- gewöhnlich schon
- nicht oft
- überhaupt nicht

Ich fühle mich in meinen Aktivitäten gebremst

- fast immer
- sehr oft
- manchmal
- überhaupt nicht

Ich habe manchmal ein ängstliches Gefühl in der Magengegend

- überhaupt nicht
- gelegentlich
- ziemlich oft
- sehr oft

Ich habe das Interesse an meiner äußeren Erscheinung verloren

- ja, stimmt genau
- ich kümmere mich nicht so sehr darum, wie ich sollte
- möglicherweise kümmere ich mich zu wenig darum
- ich kümmere mich so viel darum wie immer

Ich fühle mich rastlos, muß immer in Bewegung sein

- ja, tatsächlich sehr
- ziemlich
- nicht sehr
- überhaupt nicht

Ich blicke mit Freude in die Zukunft

- ja, sehr
- eher weniger als früher
- viel weniger als früher
- kaum bis gar nicht

Mich überkommt plötzlich ein panikartiger Zustand

- ja, tatsächlich sehr oft
- ziemlich oft
- nicht sehr oft
- überhaupt nicht

Ich kann mich an einem guten Buch, einer Radio- oder Fernsehsendung freuen

- oft
- manchmal
- eher selten
- sehr selten

A:

D:

7.2 Symptom-Checkliste 90 Items Revised SCL-90-R

überhaupt nicht	ein wenig	Ziemlich	stark	sehr stark
0	1	2	3	4

Wie sehr litten sie in den letzten sieben Tagen unter...

1	Kopfschmerzen	0-1-2-3-4
2	Nervosität oder innerem Zittern	0-1-2-3-4
3	immer wieder auftauchenden unangenehmen Gedanken, Worten oder Ideen, die Ihnen nicht aus dem Kopf gehen	0-1-2-3-4
4	Ohnmachts- oder Schwindelgefühlen	0-1-2-3-4
5	Verminderung Ihres Interesses oder Ihrer Freude an Sexualität	0-1-2-3-4
6	Allzu kritischer Einstellung gegenüber anderen	0-1-2-3-4
7	Der Idee, dass irgend jemand Macht über Ihre Gedanken hat	0-1-2-3-4
8	dem Gefühl, dass andere an den meisten Ihrer Schwierigkeiten schuld sind	0-1-2-3-4
9	Gedächtnisschwierigkeiten	0-1-2-3-4
10	Beunruhigung wegen Achtlosigkeit und Nachlässigkeit	0-1-2-3-4
11	Dem Gefühl, leicht reizbar oder verärgert zu sein	0-1-2-3-4
12	Herz- und Brustschmerzen	0-1-2-3-4
13	Frucht auf offenen Plätzen oder auf der Straße	0-1-2-3-4
14	Energielosigkeit oder Verlangsamung in Bewegungen oder im Denken	0-1-2-3-4
15	Gedanken, sich das Leben zu nehmen	0-1-2-3-4
16	Hören von Stimmen, die sonst keiner hört	0-1-2-3-4
17	Zittern	0-1-2-3-4
18	Dem Gefühl, dass man den meisten Menschen nicht trauen kann	0-1-2-3-4
19	schlechtem Appetit	0-1-2-3-4
20	Neigung zum Weinen	0-1-2-3-4
21	Schüchternheit oder Unbeholfenheit im Umgang mit dem anderen Geschlecht	0-1-2-3-4
22	Der Befürchtung, ertappt oder erwischt zu werden	0-1-2-3-4
23	plötzlichem Erschrecken ohne Grund	0-1-2-3-4
24	Gefühlsausbrüchen, gegenüber denen Sie machtlos waren	0-1-2-3-4
25	Befürchtungen, wenn sie allein aus dem Haus gehen	0-1-2-3-4
26	Selbstvorwürfen über bestimmte Dinge	0-1-2-3-4
27	Kreuzschmerzen	0-1-2-3-4
28	dem Gefühl, dass es Ihnen schwerfällt, etwas anzufangen	0-1-2-3-4
29	Einsamkeitsgefühlen	0-1-2-3-4
30	Schwermut	0-1-2-3-4

überhaupt nicht	ein wenig	Ziemlich	stark	sehr stark
0	1	2	3	4

Wie sehr litten sie in den letzten sieben Tagen unter...

31	Dem Gefühl, sich zu viel Sorgen machen zu müssen	0-1-2-3-4
32	Dem Gefühl, sich für nichts zu interessieren	0-1-2-3-4
33	Furchtsamkeit	0-1-2-3-4
34	Verletzlichkeit in Gefühlsdingen	0-1-2-3-4
35	der Idee, dass andere Sie nicht verstehen oder teilnahmslos sind	0-1-2-3-4
36	dem Gefühl, dass andere Sie nicht verstehen oder teilnahmslos sind	0-1-2-3-4
37	dem Gefühl, dass die Leute unfreundlich sind oder Sie nicht leiden können	0-1-2-3-4
38	der Notwendigkeit, alles sehr langsam zu tun, um sicher zu sein, dass alles richtig ist	0-1-2-3-4
39	Herzklopfen oder Herzjagen	0-1-2-3-4
40	Übelkeit oder Magenverstimmung	0-1-2-3-4
41	Minderwertigkeitsgefühlen gegenüber anderen	0-1-2-3-4
42	Muskelschmerzen (Muskelkater, Gliederreißen)	0-1-2-3-4
43	dem Gefühl, dass andere Sie beobachten oder über Sie reden	0-1-2-3-4
44	Einschlafschwierigkeiten	0-1-2-3-4
45	dem Zwang, wieder und wieder nachzukontrollieren, was Sie tun	0-1-2-3-4
46	Schwierigkeiten, sich zu entscheiden	0-1-2-3-4
47	Furcht vor Fahrten in Bus, Straßenbahn, U-Bahn oder Zug	0-1-2-3-4
48	Schwierigkeiten beim Atmen	0-1-2-3-4
49	Hitzewallungen oder Kälteschauern	0-1-2-3-4
50	der Notwendigkeit, bestimmte Dinge, Orte oder Tätigkeiten zu meiden, weil Sie durch diese erschreckt werden	0-1-2-3-4
51	Leere im Kopf	0-1-2-3-4
52	Taubheit oder Kribbeln in einzelnen Körperteilen	0-1-2-3-4
53	dem Gefühl, einen Klumpen (Kloß) im Hals zu haben	0-1-2-3-4
54	einem Gefühl der Hoffnungslosigkeit angesichts der Zukunft	0-1-2-3-4
55	Konzentrationsschwierigkeiten	0-1-2-3-4
56	Schwächegefühl in einzelnen Körperteilen	0-1-2-3-4
57	dem Gefühl, gespannt oder aufgeregt zu sein	0-1-2-3-4
58	Schweregefühl in den Armen oder den Beinen	0-1-2-3-4
59	Gedanken an den Tod und ans Sterben	0-1-2-3-4
60	dem Drang, sich zu überessen	0-1-2-3-4

überhaupt nicht	ein wenig	Ziemlich	stark	sehr stark
0	1	2	3	4

Wie sehr litten sie in den letzten sieben Tagen unter...

61	Einem unbehaglichen Gefühl, wenn Leute Sie beobachtet oder über Sie reden	0-1-2-3-4
62	dem Auftauchen von Gedanken, die nicht Ihre eigenen sind	0-1-2-3-4
63	dem Drang, jemandem zu schlagen, zu verletzen oder ihm Schmerzen zuzufügen	0-1-2-3-4
64	Frühem Erwachen am Morgen	0-1-2-3-4
65	zwanghafter Wiederholungen derselben Tätigkeit wie Berühren, Zählen, Waschen	0-1-2-3-4
66	unruhigem oder gestörtem Schlaf	0-1-2-3-4
67	dem Drang, Dinge zu zerbrechen oder zu zerschmettern	0-1-2-3-4
68	Ideen oder Anschauungen, die andere nicht mit Ihnen teilen	0-1-2-3-4
69	starker Befangenheit im Umgang mit anderen	0-1-2-3-4
70	Abneigung gegen Menschenmengen, z. B. beim Einkaufen oder im Kino	0-1-2-3-4
71	einem Gefühl, dass alles sehr anstrengend ist	0-1-2-3-4
72	Schreck- und Panikanfällen	0-1-2-3-4
73	Unbehagen beim Essen oder Trinken in der Öffentlichkeit	0-1-2-3-4
74	der Neigung, immer wieder in Erörterungen oder Auseinandersetzungen zu geraten	0-1-2-3-4
75	Nervosität, wenn sie alleine gelassen werden	0-1-2-3-4
76	mangelnder Anerkennung Ihre Leistung durch andere	0-1-2-3-4
77	Einsamkeitsgefühlen, selbst wenn sie in Gesellschaft sind	0-1-2-3-4
78	so starker Ruhelosigkeit, dass Sie nicht stillsitzen können	0-1-2-3-4
79	dem Gefühl, wertlos zu sein	0-1-2-3-4
80	dem Gefühl, das Ihnen etwas Schlimmes passieren wird	0-1-2-3-4
81	dem Bedürfnis, laut zu schreien oder mit Gegenständen zu werfen	0-1-2-3-4
82	der Furcht, in der Öffentlichkeit in Ohnmacht zu fallen	0-1-2-3-4
83	dem Gefühl, dass die Leute sie ausnutzten, wenn Sie es zulassen würden	0-1-2-3-4
84	sexuelle Vorstellungen, die ziemlich unangenehm für Sie sind	0-1-2-3-4
85	dem Gedanken, das Sie für Ihre Sünden bestraft werden sollten	0-1-2-3-4
86	schreckenerregenden Gedanken und Vorstellungen	0-1-2-3-4
87	dem Gedanken, das etwas ernstlich mit Ihrem Körper nicht in Ordnung ist	0-1-2-3-4
88	dem Eindruck, sich einer anderen Person nie so richtig nahe fühlen zu können	0-1-2-3-4
89	Schuldgefühlen	0-1-2-3-4
90	dem Gedanken, dass irgend etwas mit Ihrem Verstand nicht in Ordnung ist	0-1-2-3-4

7.3 Inventar zur Erfassung Interpersonaler Probleme - Deutsche Version IIP-D

Teil I. Die nachstehenden Aspekte können im Umgang mit anderen schwierig sein.

Es fällt mir schwer...

	nicht	wenig	mittelmäßig	ziemlich	sehr
1. anderen Menschen zu vertrauen	0	1	2	3	4
2. anderen gegenüber „Nein“ zu sagen	0	1	2	3	4
3. mich Gruppen anzuschließen	0	1	2	3	4
4. bestimmte Dinge für mich zu behalten	0	1	2	3	4
5. andere wissen zu lassen, was ich will	0	1	2	3	4
6. jemandem zu sagen, dass er mich nicht weiter belästigen soll	0	1	2	3	4
7. mich fremden Menschen vorzustellen	0	1	2	3	4
8. andere mit anstehenden Problemen zu konfrontieren	0	1	2	3	4
9. mich gegenüber jemand anderem zu Behaupten	0	1	2	3	4
10. andere wissen zu lassen, dass ich wütend bin	0	1	2	3	4
11. eine langfristige Verpflichtung gegenüber anderen einzugehen	0	1	2	3	4
12. jemandem gegenüber die „Chef-Rolle“ einzunehmen	0	1	2	3	4
13. anderen gegenüber aggressiv zu sein, wenn es die Lage erfordert	0	1	2	3	4
14. mit anderen etwas zu unternehmen	0	1	2	3	4
15. anderen Menschen meine Zuneigung zu zeigen	0	1	2	3	4
16. mit anderen zurechtzukommen	0	1	2	3	4
17. die Ansichten eines anderen zu verstehen	0	1	2	3	4
18. meine Gefühle anderen gegenüber frei heraus zu äußern	0	1	2	3	4
19. wenn nötig, standfest zu sein	0	1	2	3	4
20. ein Gefühl von Liebe für jemanden zu empfinden	0	1	2	3	4
21. anderen Grenzen zu setzen	0	1	2	3	4

Es fällt mir schwer...

	nicht	wenig	mittelmäßig	ziemlich	sehr
22. jemandem in seinen Lebenszielen zu unterstützen	0	1	2	3	4
23. mich anderen nahe zu fühlen	0	1	2	3	4
24. mich wirklich um die Probleme anderer zu kümmern	0	1	2	3	4
25. mich mit jemand anderem zu streiten	0	1	2	3	4
26. alleine zu sein	0	1	2	3	4
27. jemandem ein Geschenk zu machen	0	1	2	3	4
28. mir auch gegenüber den Menschen Ärger zu gestatten, die ich mag	0	1	2	3	4
29. die Bedürfnisse eines anderen über meine eigenen zu stellen	0	1	2	3	4
30. mich aus den Angelegenheiten anderer herauszuhalten	0	1	2	3	4
31. Anweisungen von Personen entgegenzunehmen, die mir vorgesetzt sind	0	1	2	3	4
32. mich über das Glück eines anderen Menschen zu freuen	0	1	2	3	4
33. andere zu bitten, mit mir etwas zu unternehmen	0	1	2	3	4
34. mich über andere zu ärgern	0	1	2	3	4
35. mich zu öffnen und meine Gefühle jemand anderem mitzuteilen	0	1	2	3	4
36. jemand anderem zu verzeihen, nachdem ich ärgerlich war	0	1	2	3	4
37. mein eigenes Wohlergehen nicht aus dem Auge zu verlieren, wenn jemand anderes in Not ist	0	1	2	3	4
38. fest und bestimmt zu bleiben, ohne mich darum zu kümmern, ob ich die Gefühle anderer verletze	0	1	2	3	4
39. selbstbewusst zu sein, wenn ich mit anderen zusammen bin	0	1	2	3	4

Teil II. Die nachstehenden Aspekte kann man im Übermaß tun.

	nicht	wenig	mittelmäßig	ziemlich	sehr
40. Ich streite mich zuviel mit anderen	0	1	2	3	4
41. Ich fühle mich zu sehr für die Lösung der Probleme anderer verantwortlich	0	1	2	3	4
42. Ich lasse mich zu leicht von anderen überreden	0	1	2	3	4
43. Ich öffne mich anderen zu sehr	0	1	2	3	4
44. Ich bin zu unabhängig	0	1	2	3	4
45. Ich bin gegenüber anderen zu aggressiv	0	1	2	3	4
46. Ich bemühe mich zu sehr, anderen zu gefallen	0	1	2	3	4
47. Ich spiele zu oft den Clown	0	1	2	3	4
48. Ich lege zuviel Wert darauf, beachtet zu werden	0	1	2	3	4
49. Ich vertraue anderen nicht	0	1	2	3	4
50. Ich bin zu sehr darauf aus, andere zu kontrollieren	0	1	2	3	4
51. Ich stelle zu oft die Bedürfnisse anderer über meine eigenen	0	1	2	3	4
52. Ich versuche zu sehr, andere zu verändern	0	1	2	3	4
53. Ich bin zu leichtgläubig	0	1	2	3	4
54. Ich bin anderen gegenüber zu großzügig	0	1	2	3	4
55. Ich habe vor anderen zuviel Angst	0	1	2	3	4
56. Ich bin anderen gegenüber zu misstrauisch	0	1	2	3	4
57. Ich beeinflusse andere zu sehr, um zu bekommen, was ich will	0	1	2	3	4
58. Ich erzähle anderen zu oft persönliche Dinge	0	1	2	3	4
59. Ich streite zu oft mit anderen	0	1	2	3	4
60. Ich halte mir andere zu sehr auf Distanz	0	1	2	3	4
61. Ich lasse mich von anderen zu sehr ausnutzen	0	1	2	3	4
62. Ich bin vor anderen Menschen zu verlegen	0	1	2	3	4
63. Die Not eines anderen Menschen berührt mich zu sehr	0	1	2	3	4
64. Ich möchte mich zu sehr an anderen rächen	0	1	2	3	4

7.4 Fragebogen zur Lebensqualität SF-36

Monika Bullinger und Inge Kirchberger

Fragebogen zum Allgemeinen Gesundheitszustand SF36

Selbstbeurteilungsbogen

Zeitfenster 4 Wochen

In diesem Fragebogen geht es um die Beurteilung Ihres Gesundheitszustandes. Der Bogen ermöglicht es, im Zeitverlauf nachzuvollziehen, wie Sie sich fühlen und wie Sie im Alltag zurechtkommen.

Bitte beantworten Sie jede der Fragen, indem Sie bei den Antwortmöglichkeiten die Zahl ankreuzen, die am besten auf Sie zutrifft.

	Ausgezeichnet	Sehr gut	Gut	Weniger gut	Schlecht
1. Wie würden Sie Ihren Gesundheitszustand im allgemeinen beschreiben?	1	2	3	4	5

	Derzeit viel besser	Derzeit etwas besser	Etwa wie vor einem Jahr	Derzeit etwas schlechter	Derzeit viel schlechter
2. Im Vergleich zum vergangenen Jahr, wie würden Sie Ihren derzeitigen Gesundheitszustand beschreiben?	1	2	3	4	5

Im folgenden sind einige Tätigkeiten beschrieben, die Sie vielleicht an einem normalen Tag ausüben.			
3. Sind Sie durch Ihren derzeitigen Gesundheitszustand bei diesen Tätigkeiten eingeschränkt? Wenn ja, wie stark?	Ja, stark eingeschränkt	Ja, etwas eingeschränkt	Nein, überhaupt nicht eingeschränkt
3.a anstrengende Tätigkeiten , z.B. schnell laufen, schwere Gegenstände heben, anstrengende Sportarten treiben	1	2	3
3.b mittelschwere Tätigkeiten , z.B. einen Tisch verschieben, staubsaugen, kegeln, Golf spielen	1	2	3
3.c Einkaufstaschen heben und tragen	1	2	3
3.d mehrere Treppenabsätze steigen	1	2	3
3.e einen Treppenabsatz steigen	1	2	3
3.f sich beugen, knien, bücken	1	2	3
3.g mehr als 1 Kilometer zu Fuß gehen	1	2	3
3.h mehrere Straßenkreuzungen weit zu Fuß gehen	1	2	3
3.i eine Straßenkreuzung weit zu Fuß gehen	1	2	3
3.j sich baden oder anziehen	1	2	3

Hatten Sie <i>in den vergangenen 4 Wochen aufgrund Ihrer körperlichen Gesundheit</i> irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf bzw. zu Hause ?	Ja	Nein
4.a Ich konnte nicht so lange wie üblich tätig sein	1	2
4.b Ich habe weniger geschafft als ich wollte	1	2
4c Ich konnte nur bestimmte Dinge tun	1	2
4d Ich hatte Schwierigkeiten bei der Ausführung	1	2

Hatten Sie <i>in den vergangenen 4 Wochen aufgrund seelischer Probleme</i> irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf oder zu Hause (z.B. weil Sie sich niedergeschlagen oder ängstlich fühlten)?	Ja	Nein
5.a Ich konnte nicht so lange wie üblich tätig sein	1	2
5.b Ich habe weniger geschafft als ich wollte	1	2
5.c Ich konnte nicht so sorgfältig wie üblich arbeiten	1	2

	Überhaupt nicht	Etwas	Mäßig	Ziemlich	Sehr
6. Wie sehr haben Ihre körperlichen Gesundheit oder seelische Probleme in den <i>vergangenen 4 Wochen</i> Ihre normalen Kontakte zu Familienangehörigen, Freunden, Nachbarn oder zum Bekanntenkreis beeinträchtigt?	1	2	3	4	5

	Keine Schmerzen	Sehr leicht	Leicht	Mäßig	Stark	Sehr stark
7. Wie stark waren Ihre Schmerzen in den <i>vergangenen 4 Wochen</i> ?	1	2	3	4	5	6

	Überhaupt nicht	Etwas	Mäßig	Ziemlich	Sehr
8. Inwieweit haben die Schmerzen Sie in den <i>vergangenen 4 Wochen</i> bei der Ausübung Ihrer Alltagsaktivitäten zu Hause und im Beruf behindert?	1	2	3	4	5

In diesen Fragen geht es darum, wie Sie sich fühlen und wie es Ihnen in den <i>vergangenen 4 Wochen</i> gegangen ist. (Bitte kreuzen Sie in jeder Zelle die Zahl an, die Ihrem Befinden am ehesten entspricht.) Wie oft waren Sie in den <i>vergangenen 4 Wochen</i> ...	Immer	Meistens	Ziemlich oft	Manchmal	Selten	Nie
9.a voller Schwung?	1	2	3	4	5	6
9.b sehr nervös?	1	2	3	4	5	6
9.c so niedergeschlagen, dass Sie nichts aufheitern konnte?	1	2	3	4	5	6
9.d ruhig und gelassen ?	1	2	3	4	5	6
9.e voller Energie ?	1	2	3	4	5	6
9.f entmutigt und traurig?	1	2	3	4	5	6
9.g erschöpft?	1	2	3	4	5	6
9.h glücklich?	1	2	3	4	5	6
9.i müde?	1	2	3	4	5	6

	Immer	Meistens	Manchmal	Selten	Nie
10. Wie häufig haben Ihre körperlichen Gesundheit oder seelischen Probleme in den <i>vergangenen 4 Wochen</i> ihre Kontakte zu anderen Menschen (Besuche bei Freunden, Verwandten usw.) beeinträchtigt?	1	2	3	4	5

Inwieweit <i>trifft jede</i> der folgenden Aussagen auf Sie zu?	trifft ganz zu	trifft weitgehend zu	weiß nicht	trifft weitgehend nicht zu	trifft überhaupt nicht zu
II.a Ich scheine etwas leichter als andere krank zu werden.	1	2	3	4	5
II.b Ich bin genauso gesund wie alle anderen, die ich kenne.	1	2	3	4	5
II.c Ich erwarte, dass meine Gesundheit nachlässt.	1	2	3	4	5
II.d Ich erfreue mich ausgezeichneter Gesundheit.	1	2	3	4	5

Vielen Dank!

7.5 Erhebungsbogen zu sozialen bzw. soziodemographischen Angaben der Patienten

Abschließend bitten wir Sie noch um einige **Angaben zu sozialen Daten:**

Ihr Alter: Jahre
weiblich

Ihr Geschlecht: männlich

Ihr Familienstand:

ledig
verheiratet
getrennt lebend / geschieden
verwitwet

Haben Sie derzeit eine **feste Partnerschaft?** ja nein

Leben Sie

allein?
mit Ihrem/r Partner/in
mit Ihren Eltern?
in einer Wohngemeinschaft

Wie viele **Kinder** haben Sie?

Schulbildung:

Volksschule / Grundschule
Realschule
Gymnasium

Sind Sie

berufstätig
arbeitslos
Schüler(in)/Student(in)
Auszubildende/r
Hausfrau/Hausmann
Rentner/-in
Teilnehmer/in an Reha-Maßnahme
Sonstiges

Beruf:

Berufliche Stellung

Arbeiter(in)
Facharbeiter/in
Angestellte/r
Beamte(r)
Leitender Angestellte(r)/Beamte(r)
selbständig

Danksagung

Diese letzten Zeilen möchte ich nutzen, um mich zu bedanken:

Bei Herrn Prof. Dr. Dr. Michael R. Kraus für die Überlassung des Themas der vorliegenden Arbeit, sowie die freundliche und intensive Unterstützung in den letzten Jahren, welche immer wieder über das Thema der Arbeit hinausging. Herrn Prof. Dr. Dr. Hermann Faller danke ich für die Übernahme des Zweitgutachtens.

Ein ganz besonderer Dank gilt Herrn Dr. Dipl.-Psych. Arne Schäfer, der neben der Hilfe bei der statistischen Auswertung der Daten immer ein offenes Ohr hatte, mir stets beratend zur Seite stand und durch seine ruhige und positive Art in kritischen Momenten die richtigen Worte fand.

Einen weiteren Dank möchte ich den Patienten aussprechen, die an dieser Studie teilnahmen, insbesondere für die Zeit und die Mühe die Sie für die Datenerhebung aufgebracht haben, unter anderem bei der Bearbeitung der vier zum Teil sehr umfangreichen Fragebögen zur Erfassung des emotionalen Befindens.

Meinen Eltern Beate und Ansgar Gerhards, sowie der ganzen Familie gilt mein persönlicher Dank für die finanzielle und weit darüber hinausgehende Unterstützung während der gesamten Studienzzeit, ohne die diese Arbeit nicht zustande gekommen wäre.

Stefan Gerhards

Tabellarischer Lebenslauf

Name: Stefan Gerhards
Anschrift: Jahnweg 38, 56072 Koblenz, Tel.: 0261 / 2915341

Persönliche Daten:

Geboren am: 02.01.1979
Geburtsort: Hadamar
Familienstand: ledig
Staatsangehörigkeit: deutsch
Konfession: röm.-katholisch
Eltern: Ansgar Gerhards, Pensionär
Beate Gerhards, Hausfrau

Grundschule: 1985-1989 Josef-Kehrein-Schule, Montabaur
Hauptschule: 1989-1995 Heinrich-Roth-Schule, Montabaur
Gymnasium: 1995-1998 Peter-Altmeier-Gymnasium, Montabaur
Abitur: 1998 Peter-Altmeier-Gymnasium
Zivildienst: 1998-1999 DRK Montabaur (Rettungssanitäter)
Studium: 1999-2006 Studium der Humanmedizin in Würzburg, beendet
am 07.11.2006

Prüfungen: 25.03.2002 Physikum
19.10.2006 schriftlicher Teil des 2. Abschnitts der Ärztlichen
Prüfung nach neuer Approbationsordnung
07.11.2006 mündlicher Teil des 2. Abschnitts der Ärztlichen
Prüfung nach neuer Approbationsordnung

Famulaturen:	2002	Anästhesie und Intensivmedizin im Brüder-Krankenhaus, Montabaur (4 Wochen)
	2003	Unfallchirurgie im Bundeswehrzentral-Krankenhaus (BwZK), Koblenz (4 Wochen)
	2004	Innere Medizin in der Medizinischen Klinik und Poliklinik II der Julius-Maximilians-Universität, Würzburg (4 Wochen)
	2005	Allgemeinarzt Dr. Vogel, Montabaur (4 Wochen)

Praktisches Jahr:

15.08.05 - 02.12.2005	Medizinische Klinik und Poliklinik II der Universität Würzburg
03.12.05 - 26.03.2006	Chirurgische Abteilung des Kantonalen Spitals Herisau (Lehrkrankenhaus der Universität Zürich)
27.03.06 - 18.06.2006	Anästhesiologie und Intensivmedizin der Universität Würzburg

Arbeitsverhältnisse:

Vom 01.12.03-31.03.04 bei der Caritas-Sozialstation Montabaur. In der mobilen Altenpflege fest angestellt, bis Sommer 2005 als Aushilfe tätig.

Vom 15.08.05-02.12.05 studentische Hilfskraft an der Universität Würzburg, zur Betreuung und praktischen Weiterbildung von Blockpraktikanten.

Vom 01.03.07-30.11.07 Assistenzarzt in der medizinischen Klinik des Herz-Jesu-Krankenhaus Dernbach.

Seit dem 01.01.2008 Assistenzarzt in der Abteilung Innere Medizin II im DRK-Krankenhaus Neuwied.

Dissertation:

Thema: „Emotionale Belastung und Krankheitsverarbeitung bei Patienten mit chronischen Lebererkrankungen am Beispiel von chronischen Virus-Hepatitis und autoimmunen Lebererkrankungen.“ Klinische Studie bei Herrn Prof. Dr. Dr. M. R. Kraus, Medizinische Klinik und Poliklinik II der Universität Würzburg.

Soziales Engagement:

Pfarrgemeinde:	1989-1999	Messdiener
	1994-2003	Lektor
	1995-1999	Vorsitzender des Ministrantensachausschusses

Sprachkenntnisse:

Englisch (verhandlungssicher) und Latein

Interessen:

Sport:	Skifahren, Tauchen, Radfahren
Musik:	Gitarre

Stefan Gerhards, Koblenz, 01.07.2009