

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Institut und Poliklinik für Medizinische Psychologie
Direktor Prof. Dr. med. Dr. phil. M. Härter

und

Klinik und Poliklinik für Hepatobiliäre Chirurgie und Transplantationschirurgie
Direktor Prof. Dr. med. B. Nashan

Neuropsychologische Leistungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Patienten mit chronischer Hepatitis C unter antiviraler Kombinationstherapie mit Interferon

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von:

Jana Rebecca Knie-Schontz
aus Ganderkesee

Hamburg 2014

(wird von der Medizinischen Fakultät ausgefüllt)

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 25.06.2015**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. K.-H. Schulz

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: Prof. Dr. J. Reimer

Prüfungsausschuss, dritte/r Gutachter/in: PD Dr. J. Schulze zur Wiesch

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	5
1.1. Hepatitis C – Grundlagen	6
1.1.1. Die Leber	7
1.1.2. Geschichte, Epidemiologie und Pathogenese der Hepatitis C	7
1.1.3. Klinischer Verlauf der Hepatitis-C-Infektion	12
1.2. Therapie der Hepatitis-C-Infektion	14
1.2.1. Interferon und Ribavirin	14
1.2.2. Ablauf der Interferon-/Ribavirintherapie	17
1.3. Psychische Symptome bei chronischer Hepatitis C und Interferontherapie	23
1.3.1. Psychische Symptome bei chronischer Hepatitis C	23
1.3.2. Psychische Nebenwirkungen bei Interferontherapie	25
1.3.3. Besonderheiten bei der Behandlung spezieller Patientengruppen	29
1.3.4. Prävention, Therapie und Auswirkungen psychischer Nebenwirkungen der Interferontherapie	32
1.4. Gesundheitsbezogene Lebensqualität	33
1.4.1. Gesundheitsbezogene Lebensqualität bei chronischer Hepatitis C	35
1.4.2. Gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Interferontherapie	37
2. Fragestellungen und Hypothesen	38
3. Material und Methoden	41
3.1. Design	41
3.2. Stichprobe und Vergleichsgruppen	42
3.3. Erhebungsmethoden	44
3.3.1. Die neuropsychologische Testung	44
3.3.2. Fragebögen zur Erfassung der Lebensqualität und des psychischen Befindens	45
3.3.3. Klinische Daten	48
3.4. Statistik	49

4. Ergebnisse	50
4.1. Neuropsychologische Ergebnisse	50
4.1.1. Vergleich der TG und der KG zu den Messzeitpunkten T1 und T2	51
4.1.2. Vergleich der TG zu T1 und T2 mit einer klinischen Referenzgruppe	53
4.2. Ergebnisse zur Lebensqualität und zum psychischen Befinden	54
4.2.1. Vergleich der TG zu T1 und T2 im SF-36	55
4.2.2. Vergleich der TG zu T1 und T2 im CLDQ	56
4.2.3. Vergleich der TG zu T1 und T2 in der HADS	56
4.2.4. Vergleich der TG zu T1 und T2 mit Referenzgruppen	57
4.3. Zusammenfassung der Ergebnisse	59
5. Diskussion	61
5.1. Neuropsychologische Ergebnisse	62
5.2. Ergebnisse zur Lebensqualität und zum psychischen Befinden	72
5.3. Kritikpunkte	87
5.4. Fazit und Ausblick	89
6. Zusammenfassung	97
7. Abkürzungsverzeichnis	98
8. Abbildungsverzeichnis	99
9. Tabellenverzeichnis	100
10. Literaturverzeichnis	101
11. Danksagung	117
12. Lebenslauf	118
13. Eidesstattliche Versicherung	120

1. EINLEITUNG

Die Hepatitis-C-Virus (HCV)-Infektion gehört heute zu den weltweit häufigsten Infektionskrankheiten. Mit ihrer hohen Tendenz zum Übergang in eine chronische Lebererkrankung ist sie ursächlich verantwortlich für einen Großteil an Leberzirrhosen und Leberzellkarzinomen und gilt als eine der führenden Indikationen für eine Lebertransplantation in den USA und anderen westlichen Ländern (Lauer & Walker, 2001; Chen & Morgan, 2006; Robert Koch-Institut, 2011). Die Entwicklung eines Impfstoffes, wie er z.B. zum Infektionsschutz vor den Hepatitis-A- und B-Viren bereits seit einigen Jahren zugelassen ist, war bisher aufgrund der hohen genetischen Variabilität des HCV nicht möglich.

Einen Forschungsschwerpunkt stellt die medikamentöse Therapie der akuten und chronischen Hepatitis C dar. Seit Anfang der 90er Jahre steht das Medikament Interferon (IFN) im Mittelpunkt der Hepatitis-C-Therapie. Bei Vorliegen einer chronischen Hepatitis C besteht zum Zeitpunkt der Datenerhebung die Standardtherapie aus einer kombinierten Therapie mit pegyliertem IFN und Ribavirin (einem Nukleosidanalogen) in gewichtsadaptierter Dosis. (Heintges et al., 2002; Manns et al., 2001). Ein Hauptproblem der Therapie stellt jedoch die Verträglichkeit der Interferone dar. Für viele Patienten sind die oftmals erheblichen Nebenwirkungen stark belastend. Nicht selten führen eben diese unerwünschten Wirkungen zu einer Non-Compliance, vorzeitigem Therapieabbruch, Dosisreduktion oder unregelmäßiger Medikamentenapplikation. Die Effizienz der Therapie wird so reduziert und damit ebenfalls die Aussichten auf eine Ausheilung der Infektion. Mit dem Wissen um diese Problematik ist ein weiterer klinischer Forschungsschwerpunkt in den letzten Jahren in den Vordergrund gerückt: die genauere Kenntnis der zahlreichen somatischen und psychischen Begleiterscheinungen der IFN-basierten antiviralen Kombinationstherapie und ihrer Auswirkungen auf den Therapieverlauf. Des Weiteren wird zunehmend die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten untersucht und als Bewertungskriterium für den Erfolg der Therapien herangezogen.

Auch die vorliegende Arbeit konzentriert sich auf die Untersuchung der psychischen und insbesondere der neuropsychologischen Nebenwirkungen der IFN-basierten antiviralen Kombinationstherapie sowie auf die Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten. Zahlreiche Studien sind in den vergangenen Jahren zu diesen Themen veröffentlicht worden (z.B. Dieperink et al., 2000; Kraus et al., 2003; Schäfer et al., 2007; Younossi et al., 2007). Als Messinstrumente wurden dabei bisher über-

wiegend standardisierte Fragebögen eingesetzt. In der vorliegenden Studie erfolgte die Erhebung der neuropsychologischen Daten dagegen mittels einer computergestützten Testung. Diese erlaubt eine genauere Untersuchung neuropsychologischer Parameter, v.a. aufgrund der guten zeitkritischen Reaktionszeiterfassung im Millisekundenbereich, der geringen Fehleranfälligkeit und der objektiven Datenerhebung.

Die medizinische Leberambulanz des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf beteiligt sich regelmäßig an Studien zu oben genannten Fragestellungen. An einem Patientenkollektiv chronischer HCV-Patienten der medizinischen Leberambulanz erfolgte die Datenerhebung, die dieser Dissertation zugrunde liegt. Eine interdisziplinäre Zusammenarbeit der Fachrichtungen Innere Medizin und Medizinische Psychologie war für die Realisierung der vorliegenden Untersuchung wesentlich.

Im Folgenden werden zunächst grundlegende Informationen zur Hepatitis C und zur Therapie der HCV-Infektion sowie ihrer Begleitscheinungen dargelegt, wobei v.a. auf die psychische und neuropsychologische Symptomatik eingegangen wird. Im Anschluss wird das Konstrukt der (gesundheitsbezogenen) Lebensqualität erläutert und die diesbezügliche Datenlage zur Hepatitis C und IFN-Therapie dargestellt.

Im darauf folgenden Abschnitt werden Fragestellungen entwickelt, welche neuropsychologische Parameter und psychisches Befinden sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität chronischer HCV-Patienten sowohl vor Beginn als auch im Verlauf einer IFN-Therapie und im Vergleich zu Referenzgruppen untersuchen. Der Darstellung der Untersuchungsdurchführung und ihrer Ergebnisse folgt die Diskussion der Resultate vor dem Hintergrund bereits veröffentlichter Studien. Abschließend werden sich aus dieser Arbeit ergebende Anregungen für mögliche klinische Konsequenzen und weiterführende Untersuchungen in zukünftigen Forschungsprojekten gegeben sowie aktuelle Forschungsschwerpunkte präsentiert.

1.1. Hepatitis C – Grundlagen

Unter einer Hepatitis versteht man die entzündliche Erkrankung des Lebergewebes. Diese kann durch chemische Noxen, autoimmune Prozesse, bakterielle und virale Infektionen verursacht werden. Man unterscheidet den akuten (Wochen bis Monate) von einem chronischen (Monate bis Jahrzehnte) Krankheitsverlauf. Dabei reicht das klinische Manifestationsspektrum von klinisch inapparenten, meist lange Zeit nicht diagnostizierten Erscheinungsformen bis zu fulminanten Hepatitiden mit nicht selten letalem Ausgang.

1.1.1. Die Leber

Die Leber (siehe Abb. 1) stellt mit einem Gewicht von 1500g das größte innere Organ des menschlichen Körpers dar. Als wichtigstes Stoffwechselorgan ist sie mit ihrer intakten Funktion maßgeblich an der Integrität des Organismus beteiligt. Zu ihren lebenswichtigen Aufgaben zählen die Produktion von Galle und Proteinen, die Verarbeitung und Speicherung von Nahrungsbestandteilen und der Abbau und die Ausscheidung von Toxinen. Sie ist im rechten Oberbauch lokalisiert und von einer Bindegewebskapsel umgeben.

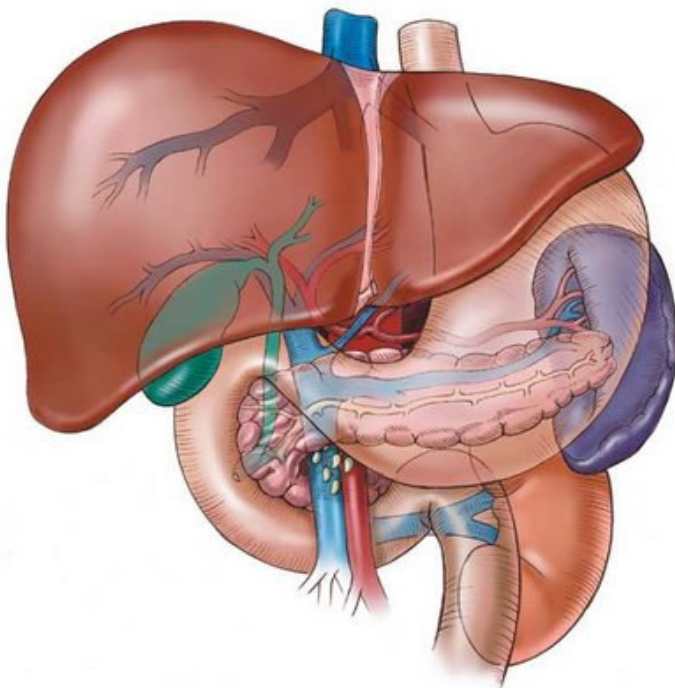


Abb. 1: Die Leber (<http://loewen-apotheke-bederkesa.blogspot.com>)

1.1.2. Geschichte, Epidemiologie und Pathogenese der Hepatitis C

Die Identifizierung des HCV gelang erstmals 1989 aus dem Plasma eines artifiziell infizierten Schimpansen, der an einer chronischen „Non-A-Non-B-Hepatitis“ erkrankt war (Choo et al., 1989). Dieser Entdeckung zugrunde lag die bereits seit Ende der 70er Jahre bekannte Posttransfusionshepatitis mit ungewöhnlich langer Inkubationszeit, die weder der bisher bekannten Hepatitis A noch B zugeordnet werden konnte. Mehr als jeder zehnte Patient, der eine Bluttransfusion brauchte, erkrankte damals an dieser „Non-A-Non-B-Hepatitis“. Es wurde die Hypothese aufgestellt, es müsste noch ein weiteres, bisher unerforschtes Hepatitis-Virus existieren, das für die Erkrankung an der „Non-A-Non-B-Hepatitis“ (heute als Hepatitis C bezeichnet) verantwortlich sei. Ein

Jahrzehnt lang versuchten Forscher, den Erreger zu finden. Dr. Michael Houghton aus San Francisco, einer der HCV-Entdecker, berichtete rückblickend anlässlich des 20. Jahrestages der Entdeckung des HCV auf der Falk Leber-Konferenz in Hannover im Oktober 2009: „Wir haben sechs Jahre lang gesucht und haben in dieser Zeit nur ein gelungenes Experiment gehabt.“ (Grätzel von Grätz, 2009, S. 6). Die Entwicklung diagnostischer Tests erfolgte nach der Entdeckung des HCV hingegen rasch. „Die Inzidenz der akuten Hepatitis C nach Transfusion ging innerhalb weniger Jahre auf nahezu Null herunter“, beschreibt Dr. Houghton die weitreichenden Folgen seiner Entdeckung.

Weltweit sind etwa 2-3% der Weltbevölkerung bzw. 130-170 Millionen Menschen mit dem HCV infiziert (Lavanchy, 2011; Negro & Alberti, 2011; Robert Koch-Institut, 2011). Die geographische Verteilung variiert dabei stark mit relativ niedrigen Prävalenzraten in Nord- und Mitteleuropa, Nordamerika sowie Australien und hohen Raten v.a. in afrikanischen und asiatischen Ländern (Shepard et al., 2005). Die höchste landesweite HCV-Prävalenz mit 15% wird aus Ägypten berichtet, wo in einigen Regionen Raten von bis zu 22% ermittelt wurden (Frank et al., 2000; Sievert et al., 2011). In Europa finden sich Prävalenzen von unter 0,5% in Nordeuropa und bis zu über 3% in einigen süd- und osteuropäischen Ländern (Esteban et al., 2008; Cornberg et al., 2011). In Deutschland liegt die HCV-Antikörper-Prävalenz zwischen 0,4% und 0,7%, die Zahl der Virusträger einer chronischen Hepatitis C wird auf 400.000 bis 500.000 Menschen geschätzt (Hüppe et al., 2007). Jährlich werden mindestens 5000 neu diagnostizierte Fälle gemeldet (Robert Koch-Institut, 2011). Eine Übersicht über die weltweite Verteilung des HCV gibt Abb. 2.

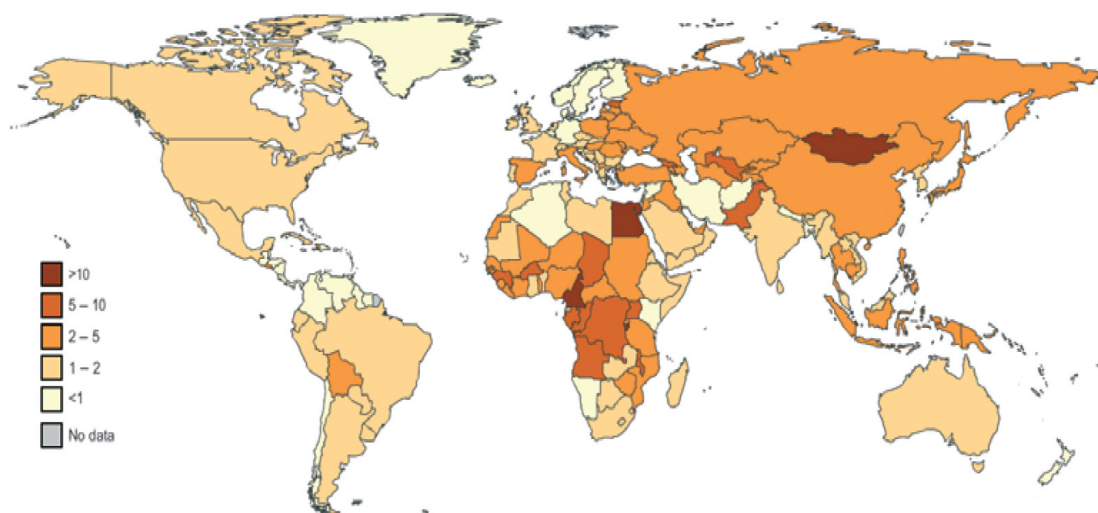


Abb. 2: Weltweite Verbreitung von Hepatitis C 2010 (Lavanchy, 2011)

Es wird geschätzt, dass 4 Millionen Amerikaner mit dem HCV infiziert sind und davon 3,2 Millionen eine chronische Infektion aufweisen (Armstrong et al., 2006). Aufgrund der langsamen Progression der chronischen Erkrankung wird von einer nicht zu unterschätzenden Größe einer asymptomatischen Population von HCV-Infizierten ausgegangen, die erst in den nächsten 10 bis 20 Jahren Folgeerkrankungen entwickeln wird. In den 90er Jahren wurde geschätzt, dass sich die Mortalität der Patienten, die an einer Leberzirrhose oder einem Leberzellkarzinom erkrankt sind, in den folgenden zwei Dekaden verdreifachen würde (National Institutes of Health, 1997). Tatsächlich nahm die Prävalenz dieser Erkrankungen bei HCV-Infizierten in den USA signifikant zu (Kanwal et al., 2011) und wird voraussichtlich auch in der kommenden Dekade weiter ansteigen (Davis et al., 2010). Schon heute ist die Hepatitis C weltweit für schätzungsweise 27% aller Fälle von Leberzirrhose und 25% aller Fälle von hepatozellulärem Karzinom verantwortlich (Perz et al., 2006). Es wird erwartet, dass bei sinkender HCV-Prävalenz in den USA die Mortalitätsrate der HCV-infizierten Patienten weiter zunimmt (Kershenovich et al., 2011). Bereits seit 2007 sterben in den USA jährlich mehr Menschen an den Folgen dieser Infektion als an AIDS (Holmberg et al., 2011).

Der Aufbau des HCV ist in Abb. 3 dargestellt. Es handelt sich um ein einsträngiges, kugelförmiges Ribonukleinsäure (RNA)-Virus, das der Gruppe der Flaviviren nahe steht. Das ca. 50 nm große Virus ist aus einer Hülle (mit den unterschiedlichen Hüllproteinen E1 und E2), einem Kernprotein (Nukleokapsid) und der Erbsubstanz (RNA-Genom) aufgebaut.

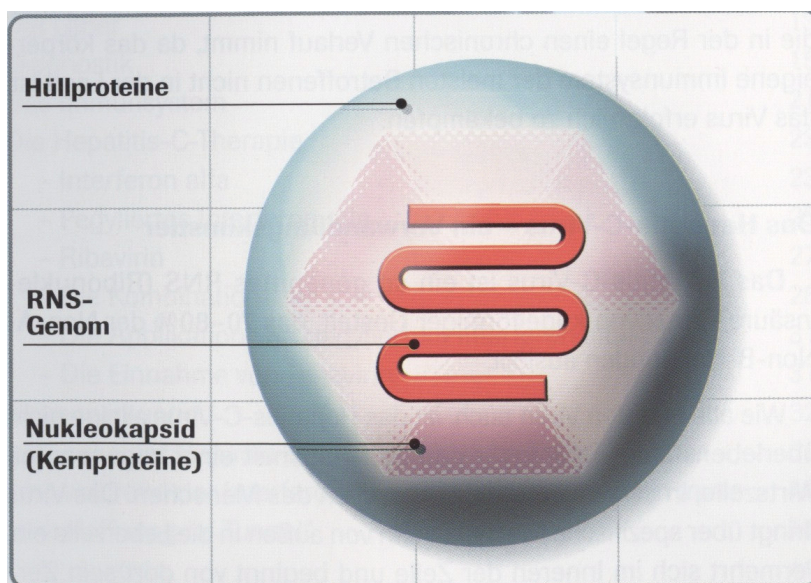


Abb. 3: Schematische Darstellung des Hepatitis-C-Virus (Roche Pharma, 2002)

Beachtlich ist der Polymorphismus des HCV. Bisher ist es gelungen, 6 verschiedene Hauptgenotypen und über 100 Subtypen zu differenzieren. Ihre weltweite Verteilung ist nicht einheitlich. Genotyp 1, 2 und 3 sind die am häufigsten beobachteten. In Deutschland kommen v.a. die genetischen Variationen 1 (hier besonders 1a), 2 und 3 (meist bei jungen Patienten oder Patienten, die sich durch intravenösen Drogenmissbrauch infiziert haben) vor (Schreier et al., 2003). Die Kenntnis des Genotyps dient als prädiktiver Faktor hinsichtlich des Erfolges einer antiviralen Therapie, wobei der Genotyp 1 hier als eher ungünstig zu betrachten ist (Maier, 2002).

Die Übertragung des HCV erfolgt vorwiegend parenteral, d.h. durch einen direkten oder indirekten Kontakt mit infiziertem Blut. Die sexuelle Übertragung spielt im Vergleich hierzu eine geringere Rolle und liegt mit einer Wahrscheinlichkeit von 5% unter den Größenordnungen der Sexualübertragung des Humanen Immundefizienz-Virus (HIV) von 10-15% und des Hepatitis-B-Virus (HBV) von 30% (Maier, 2002).

Das Risiko einer perinatalen Transmission des HCV von einer infizierten Mutter auf das Kind ist ebenfalls gering und korreliert mit der Höhe der Viruslast der Mutter zum Zeitpunkt der Geburt. Die Infizierung des Neugeborenen durch die Muttermilch ist ohne simultane Risikofaktoren (HIV, Immunsuppression) sehr selten (Maier, 2002).

Vor der Einführung effizienter Screeninguntersuchungen von Blutspendern gehörten Transfusionen zu den Hauptursachen einer HCV-Neuinfektion. Das Transfusionsrisiko für Hepatitis C ist seitdem auf unter 1: 100.000 gesunken (Schreier et al., 2003), so dass die Hauptinfektionsquelle in Ländern mit etablierten Screeningprogrammen mittlerweile der intravenöse Drogenabusus darstellt (Cornberg et al., 2011). 50-80% dieser Risikogruppe werden innerhalb von 6 bis 12 Monaten nach Beginn des Drogenmissbrauchs mit dem HCV infiziert (National Institutes of Health, 1997). Diamantis et al. (1997) berichten sogar von einer HCV-Infektionsprävalenz von 96% in der genannten Gruppe. Bemerkenswert ist jedoch, dass bei der Frage nach dem Infektionsweg bei 40% (Maier, 2002) bzw. 45% (Roche Pharma, 2002) der Fälle ein genauer Übertragungsmodus nicht eruiert werden kann. Man spricht in diesem Fall von einer „sporadischen C-Hepatitis“ („community acquired“; Maier, 2002). Einen zusammenfassenden Überblick über die Hauptbetroffenen einer HCV-Infektion gibt die Abb. 4.

Die natürlichen Zielstrukturen des HCV sind Hepatozyten und wahrscheinlich auch B-Lymphozyten. Im Gegensatz zum HBV und HIV ist die Virusvermehrung des HCV im Zytoplasma und nicht im Zellkern der Wirtszelle lokalisiert. Über eine RNA-abhängige RNA-Polymerase erfolgt die Virusreplikation. Man geht davon aus, dass bei der

Vermehrung des HCV bis zu 10^2 Virionen täglich neu entstehen. Die hohe Replikationsrate des Virus einerseits und die fehlende Eigenschaft der RNA-Polymerase zur Erkennung fehlerhafter RNA-Abschnitte andererseits sind ursächlich an der großen genetischen Variabilität des HCV beteiligt (Lauer & Walker, 2001).

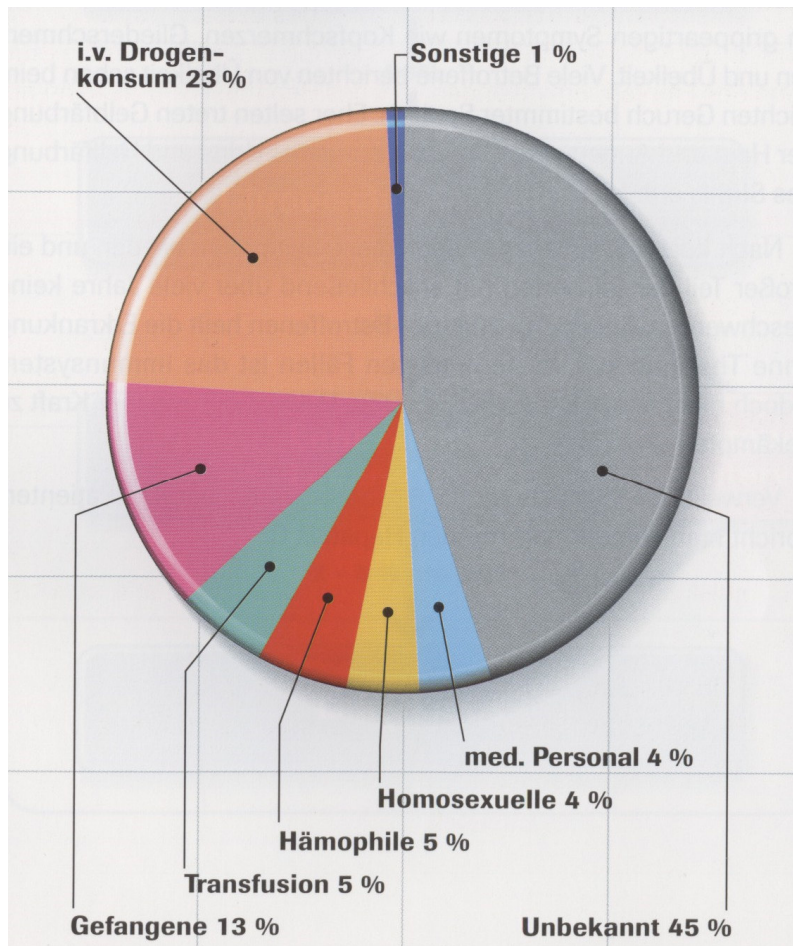


Abb. 4: Hepatitis C in der deutschen Bevölkerung (Roche Pharma, 2002)

Bei der chronifizierten Hepatitis C infizieren sich ständig neue Hepatozyten. Im Zuge der Immunantwort werden diese vom körpereigenen Abwehrsystem erkannt und zerstört. Ist die natürliche Regenerationsfähigkeit der Leber zur Neubildung von Hepatozyten erschöpft, erfolgt zunächst ein Ersatz der Hepatozyten durch Bindegewebe (Leberfibrose). Dieser führt letztendlich zu Funktionsverlust und narbiger Schrumpfung des Organs (Leberzirrhose) mit Gefahr der Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms. Als ultima ratio bleibt nur die Möglichkeit zur Lebertransplantation. Den Umbau des Lebergewebes bei einer chronischen HCV-Infektion zeigt die Abb. 5.

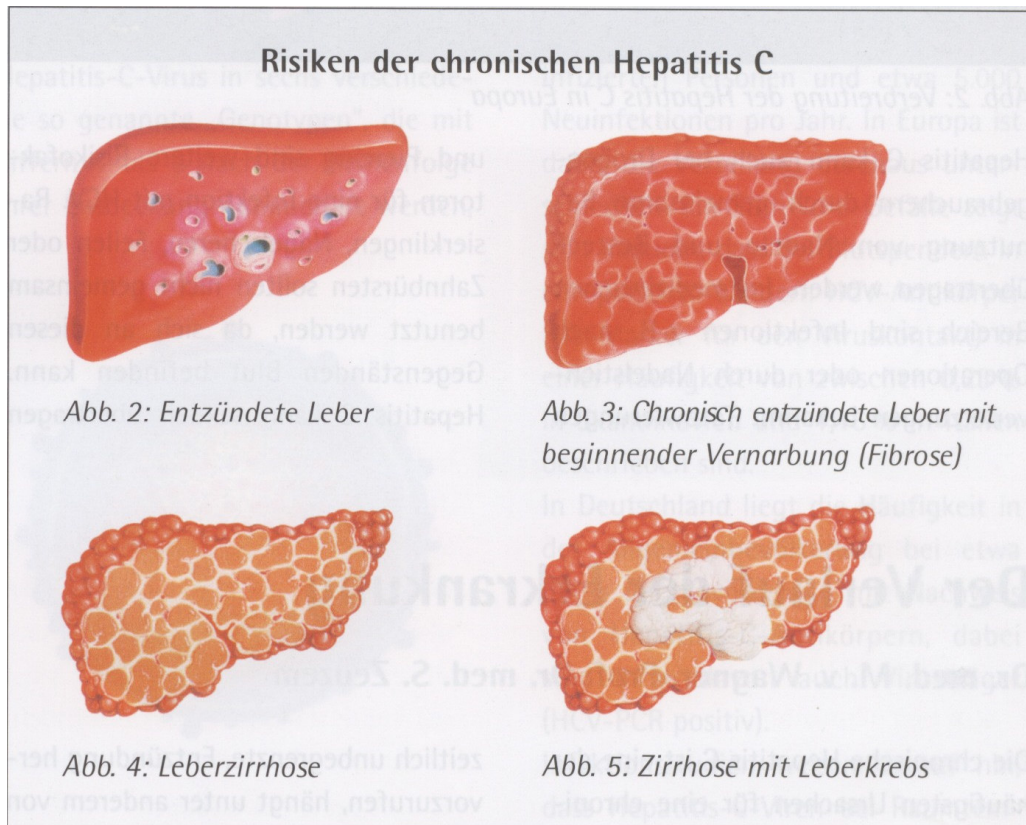


Abb. 5: Umbau des Lebergewebes im Verlauf der chronischen Hepatitis-C-Infektion (von Wagner & Zeuzem, 2005)

1.1.3. Klinischer Verlauf der Hepatitis-C-Infektion

Die akute Infektion mit dem HCV wird von den Betroffenen häufig nicht bemerkt, da es nur bei einem kleinen Teil der frisch Infizierten zu klinischen Symptomen kommt, die Anlass zu entsprechenden Laboruntersuchungen geben könnten. Dabei handelt es sich meist um unspezifische grippeähnliche Beschwerden, Müdigkeit, Übelkeit oder Druckgefühl im Oberbauch (Schreier et al., 2003). Wie eine Studie von Wiese und Kollegen (2000) zeigte, trat bei weniger als einem Viertel der Patienten, die nach Erhalt von Blutprodukten mit HCV infiziert waren, ein Ikterus auf. Man geht davon aus, dass die Inkubationszeit zwischen 2 und 26 Wochen (im Durchschnitt 7-8 Wochen) beträgt (Lauer & Walker, 2001). Fulminante Krankheitsverläufe sind beschrieben, kommen jedoch sehr selten und dann meist in Verbindung mit einer vorbestehenden Hepatitis-B-Infektion vor. Die Symptome der Akuterkrankung klingen nach wenigen Wochen ab. Da die akute Hepatitis C in 80% der Fälle nicht ausheilt, sondern in eine chronische Hepatitis C übergeht, liegt das Hauptproblem dieser Infektion also weniger im akuten Krankheitsverlauf als vielmehr in der Chronifizierung (Maier, 2002). Von einer Chronifizierung spricht man, wenn das HCV länger als 6 Monate im Serum nach-

weisbar ist. Im Verlauf von 20 Jahren entwickeln 10-20% der chronisch Erkrankten eine Leberzirrhose (National Institutes of Health, 2002; Chen & Morgan, 2006), wobei berücksichtigt werden muss, dass der Zeitraum von der Infektion bis zum zirrhotischen Umbau im Median etwa 30 Jahre beträgt (Poynard et al., 2003). Das Risiko des Auftretens eines hepatozellulären Karzinoms auf dem Boden einer bereits bestehenden Leberzirrhose wird mit 1-4% pro Jahr angegeben (Lauer & Walker, 2001). Die Abb. 6 veranschaulicht den Spontanverlauf der Hepatitis-C-Infektion.

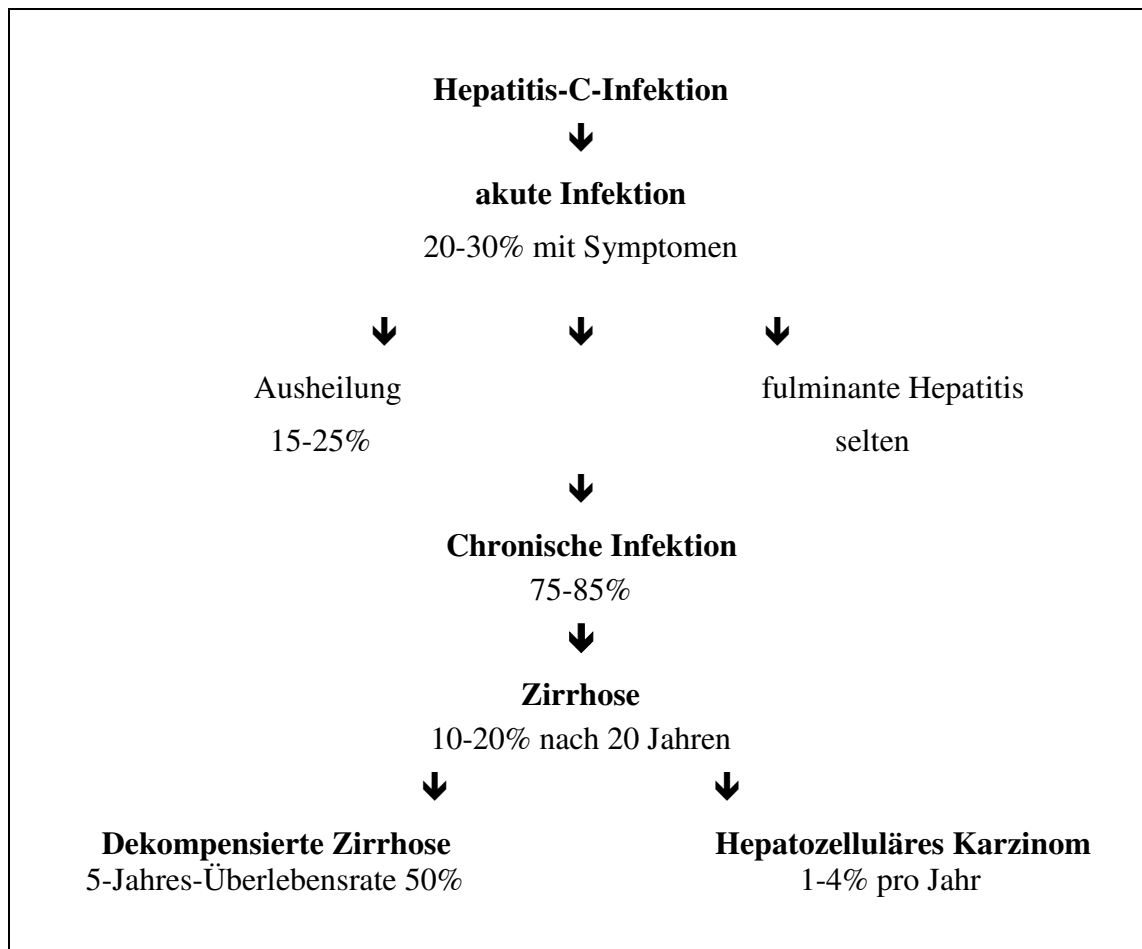


Abb. 6: Spontanverlauf der Hepatitis-C-Infektion (nach Chen & Morgan, 2006)

Man weiß, dass das Risiko für die Entwicklung einer Zirrhose mit zunehmendem Alter des Patienten zum Infektionszeitpunkt und mit dem seit der Infektion zurückliegenden Zeitraum steigt. Alkohol- und vermutlich auch Nikotinkonsum sowie männliches Geschlecht und komorbide Faktoren wie Übergewicht, Diabetes und Steatose prädisponieren ebenfalls zu einem zirrhotischen Gewebsumbau (Poynard et al., 1997; Poynard et al., 2003). Den Einfluss einiger dieser Parameter auf den natürlichen Verlauf der Hepatitis-C-Infektion zeigt Tab. 1.

Tab. 1: Einfluss von Alter bei Infektion, Alkoholkonsum und Geschlecht auf den natürlichen Verlauf der HCV-Infektion (nach Poynard et al., 1997 in Maier, 2002)

	(1) niedriges Risiko	(2) hohes Risiko
Alter bei Infektion	≤ 40 Jahre	> 40 Jahre
Alkohol/ Tag	0-49 g	≥ 50 g
Geschlecht	weiblich	männlich
(1) 50% Zirrhose nach 42 Jahren		(2) 50% Zirrhose nach 13 Jahren

Auch HIV- und HBV-Coinfektionen beschleunigen die Krankheitsprogression (Lauer & Walker, 2001). Weiterhin ließ sich eine schnellere Progression für den Genotyp 3 nachweisen (Bochud et al., 2009). Hingegen hat die Viruslast keinen Einfluss auf das natürliche Fortschreiten der Erkrankung (Poynard et al., 2003).

Das Hauptproblem der HCV-Infektion stellt v.a. die Chronifizierung der Erkrankung dar. Da, wie bereits beschrieben, der akute Verlauf der Infektionskrankheit meist milde klinische Erscheinungsformen zeigt und den Patienten nur selten zum Arzt führt, wird die Möglichkeit einer frühzeitigen medikamentösen Therapie somit oftmals versäumt, so dass zum Zeitpunkt der Erstdiagnose in der Mehrzahl der Fälle schon ein jahre-, ja sogar jahrzehntelanger Krankheitsverlauf besteht. Lediglich erhöhte Transaminasen und unspezifische Allgemeinsymptome (Müdigkeit, Abgeschlagenheit, usw.) führen dann, meist zufällig, zu einer weiteren Abklärung und Diagnosestellung der Hepatitis C. Individuell sehr unterschiedlich besteht zu diesem Zeitpunkt eine mehr oder weniger weit fortgeschrittene Zerstörung des Lebergewebes durch den chronischen entzündlichen Prozess.

1.2. Therapie der Hepatitis-C-Infektion

Eine chronische HCV-Infektion stellt bei allen betroffenen Patienten – unter Berücksichtigung der Kontraindikationen – eine Indikation für eine antivirale Therapie dar. Die aktuelle Standardtherapie besteht aus einer Kombination aus Interferon und Ribavirin.

1.2.1. Interferon und Ribavirin

Interferone sind natürliche Proteine, die zur Gruppe der Zytokine gezählt werden. Ihre verschiedenen Bildungsorte im Körper sind in Tab. 2 dargestellt. Als Reaktion auf eine Antigenexposition (z.B. eine Virusinfektion) von Fibroblasten und Leukozyten gebildet,

spielen sie eine wichtige Rolle im System der körpereigenen Abwehr. Sie weisen antivirale, antitumorale und immunmodulatorische Effekte auf (Kraus & Wilms, 2000).

Tab. 2: Natürlich vorkommende Interferone und ihre Bildungsorte (Maier, 2002)

Interferontyp	Bildungsort
Interferon-alpha	Monozyten und B-Lymphozyten
Interferon-beta	Fibroblasten
Interferon-gamma	T-Lymphozyten

Zur Therapie der chronischen Hepatitis C wurden bisher vier IFN-Typen evaluiert: IFN- α -2a, IFN- α -2b, Lymphoblastoides IFN (Gemisch von natürlichen α -IFN-Subtypen) und Consensus-IFN- α (gentechnisch verändertes α -IFN). Am Beispiel des IFN- α -2a, das aus 165 Aminosäurebausteine besteht, zeigt die Abb. 7 den schematischen Aufbau der Interferone.

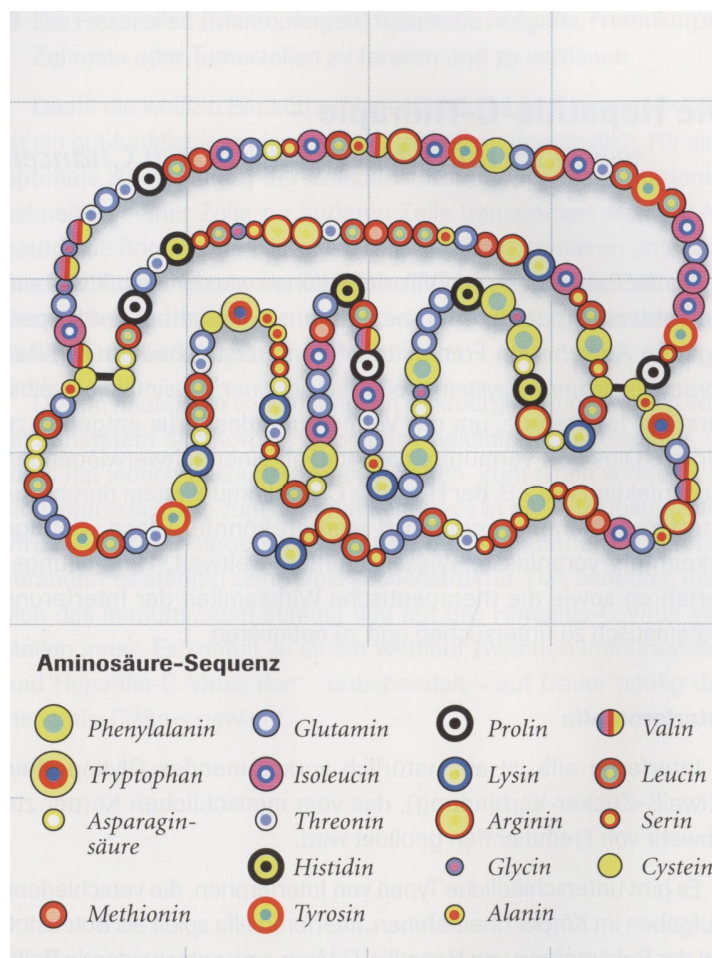


Abb. 7: Schematische Darstellung des Interferon-alpha-2a (Roche Pharma, 2002)

Der antivirale Effekt des IFN wurde erstmals 1957 von Isaacs und Lindemann beschrieben (Isaacs & Lindemann, 1987). Er beruht auf der Hemmung aller wichtigen Schritte des Virusreplikationszyklus. Seit seiner Entdeckung wird IFN zur Therapie verschiedener Erkrankungen eingesetzt, zu denen die Multiple Sklerose sowie einige Malignom- und Viruserkrankungen zählen. Die HCV-Patienten stellen jedoch die größte Behandlungsgruppe dar (Dieperink et al., 2000). Interferone entfalten ihre Wirkung auf zellulärer Ebene über einen membranständigen Rezeptor: nach Sezernierung aus den Monozyten erfolgt die Bindung an bestimmte Rezeptoren (IFN-Typ-1-Rezeptoren), und durch eine rezeptorvermittelte Endozytose wird die Wirkung intrazellulär über „second messenger“ ausgelöst (Kraus & Wilms, 2000). Die Abb. 8 veranschaulicht diesen komplexen Wirkmechanismus.

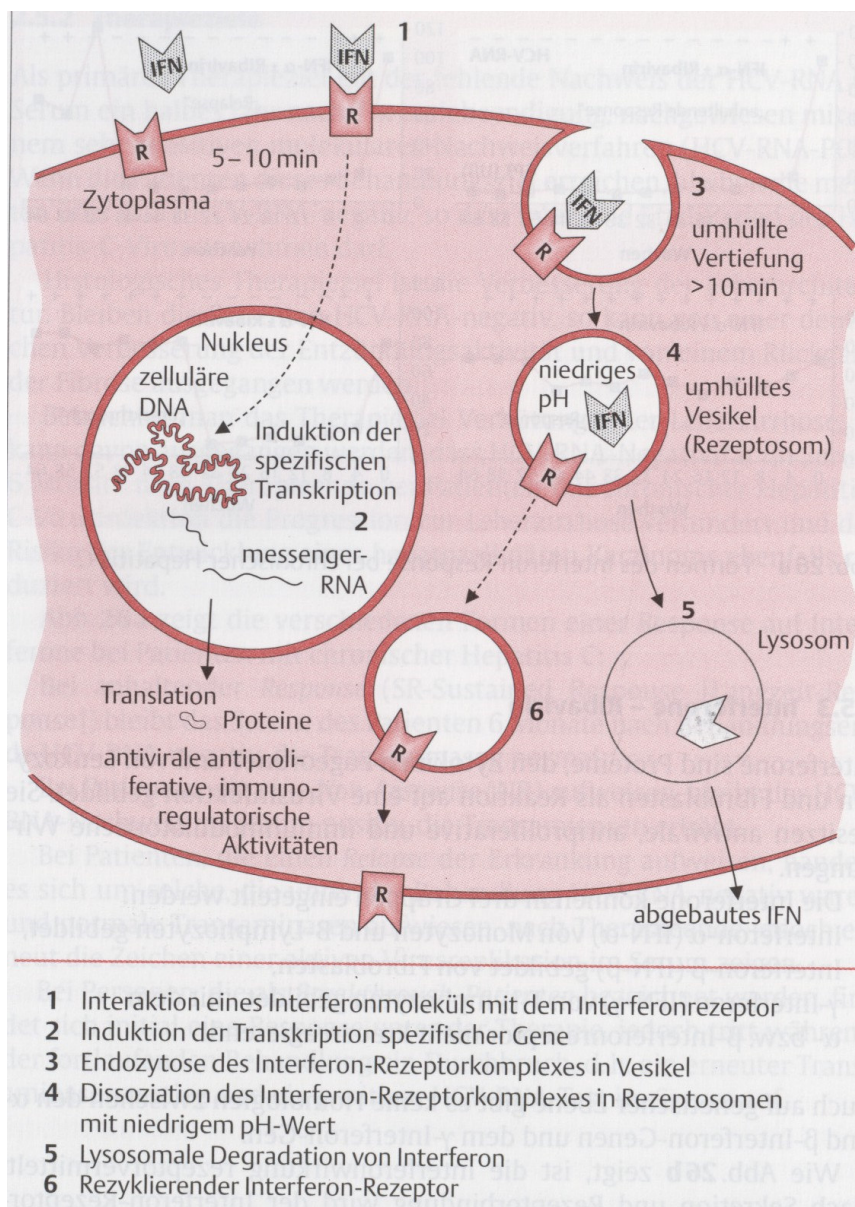


Abb. 8: Interferonwirkung auf subzellulärer Ebene (Maier, 2002)

Das Interferon wurde subkutan von den Patienten zunächst dreimal wöchentlich appliziert. Mit Entwicklung der sogenannten Depot-Interferone konnte nicht nur die Verabreichung des Medikamentes auf einmal pro Woche reduziert, sondern auch die Virusreplikation über eine Woche konstant gehemmt werden, ohne dabei einen Verlust der antiviralen Aktivität zu verzeichnen. Die natürlichen Interferone IFN- α -2a und IFN- α -2b wurden hierfür pegyliert, d.h. an das Trägermolekül Polyethylenglycol (PEG) gebunden. Die Eliminationshalbwertszeit wird durch eine reduzierte Clearance auf diese Weise deutlich verlängert (40 h vs. 4 h bei konventionellem IFN- α). Die Antigenität scheint zudem vermindert zu sein (Kraus & Wilms, 2000).

Folgende Depot-Interferone sind im Handel:

- PEG-IFN- α -2a (Pegasys®)
- PEG-IFN- α -2b (Pegintron®)

Zusätzlich zum Interferon ist seit 1999 Ribavirin auf dem deutschen Markt zugelassen, seit März 2001 auch für die Kombinationstherapie mit IFN- α (Maier, 2002). Ribavirin ist ein Purinanalagon. Es ist in seiner Struktur dem Guanosin ähnlich und wird als falscher Baustein in die Virus-DNA eingefügt. So wirkt Ribavirin der Vermehrung vieler Viren entgegen. Bei der Therapie der HCV-Infektion fehlt dieser virusstatische Effekt jedoch. Hier stehen Immunmodulation und Immunsuppression im Vordergrund. Die Dosierung des Ribavirins erfolgt körpertgewichtsadaptiert. Die Kontraindikationen für eine Kombinationstherapie mit Ribavirin und IFN- α werden im folgenden Kapitel besprochen.

1.2.2. Ablauf der Interferon-/Ribavirintherapie

Das primäre Therapieziel der Hepatitis C ist ein dauerhaftes virologisches Ansprechen (Sustained virological response, SVR). Hierunter versteht man eine anhaltende Negativierung der HCV-RNS im Serum 6 Monate nach Beendigung der Therapie (Wedemeyer et al., 2012). Ein anhaltendes virologisches Ansprechen ist mit einer Ausheilung der Lebererkrankung assoziiert (Leberfibrose/ frühe Leberzirrhose bilden sich zurück) (Shiffman et al., 2009). In den Anfängen der Behandlung der HCV-Infektion bestand die Standardtherapie der chronischen Hepatitis C aus einer IFN-Monotherapie, die heute nur noch Anwendung findet bei Patienten, die Kontraindikationen gegen Ribavirin aufweisen oder an einer *akuten* Hepatitis C erkrankt sind. Durch die zusätzliche Verab-

reichung von Ribavirin konnten die geringen Heilungschancen einer Monotherapie (in weniger als 20% der Fälle anhaltende HCV-Eradikation) soweit verbessert werden, dass bei 75-80% der Patienten mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 2 und 3 und bei 40-50% der Patienten mit dem Genotyp 1 von einer Ausheilung der Erkrankung ausgegangen werden kann (Buti & Esteban, 2011). Im Jahr 2002 wurde die Kombination von pegyliertem IFN- α und Ribavirin zur Standardtherapie bestimmt (Ghany et al., 2009). Bei Verdacht auf eine HCV-Infektion erfolgt die Diagnostik, wie in Abb. 9 dargestellt, in mehreren Schritten.

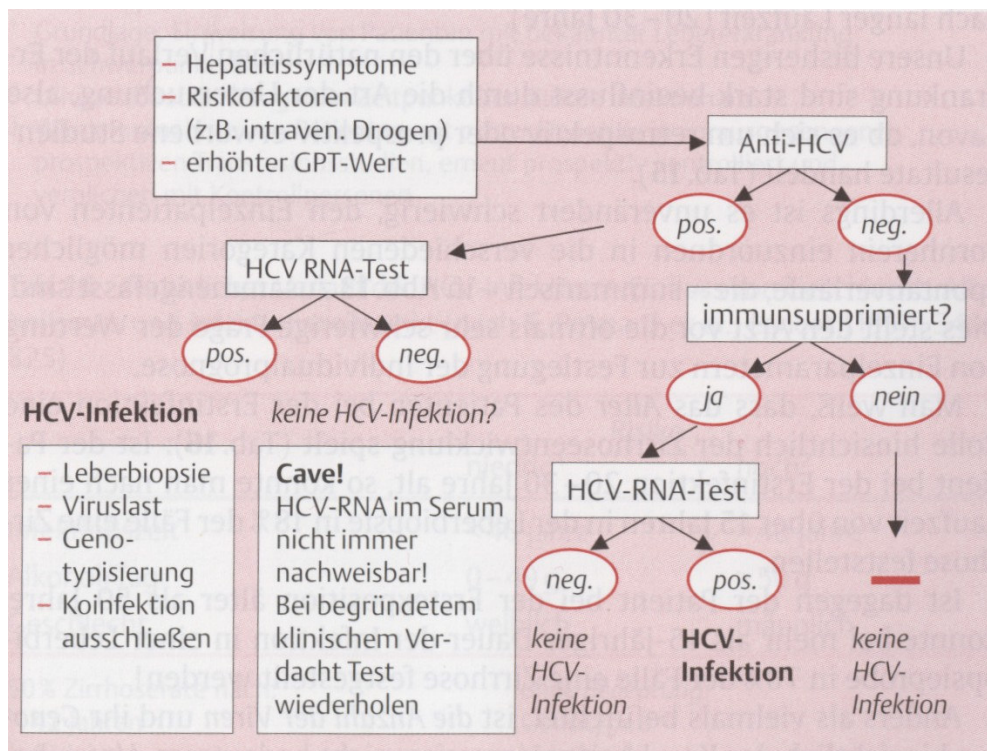


Abb. 9: Algorithmus zur Diagnose der chronischen HCV-Infektion bei immunkompetenten und immunsupprimierten Patienten (Maier, 2002)

Die Höhe der Transaminasen gibt keinen zuverlässigen Aufschluss über das Ausmaß des entzündlichen Geschehens in der Leber. Der Nachweis spezifischer Antikörper gegen das HCV ist beweisend für einen (stattgehabten) Kontakt des Körpers mit dem Virus. Um nun zwischen einer ausgeheilten und einer aktiven Hepatitis unterscheiden zu können, erfolgt ein direkter Nachweis der Hepatitis-C-Viren und ihres Genotyps mittels qualitativer Polymerasekettenreaktion (PCR). Die Virusmenge ist ein Parameter für den Aktivitätszustand der Hepatitis und kann ebenfalls mit der PCR bestimmt werden. Um das Ausmaß des fibrotischen Umbaus der Leberarchitektur und des Entzündungsprozesses abschätzen zu können, wird eine Leberbiopsie durchgeführt. So

kann durch Kontrollbiopsien das Fortschreiten der Erkrankung bei Patienten überwacht werden, die noch keine IFN-Therapie durchgeführt haben oder deren Therapie erfolglos war. Des Weiteren kann anhand des histologischen Ergebnisses die Indikation für eine IFN-Therapie unter Berücksichtigung zusätzlicher Kriterien abgeschätzt werden.

Minimalkriterien für die Einleitung einer Therapie werden in Tab. 3 zusammengefasst. Die prognostisch günstigen Parameter für den Beginn einer IFN-Therapie sind in Tab. 4 aufgeführt.

Tab. 3: Minimalkriterien für die Therapie einer chronischen Hepatitis C (nach McHutchison et al., 1998 in Maier, 2002)

-
- erhöhte ALT-Werte über 6 Monate
 - Nachweis von HCV-RNA im Serum
 - kompensierte Lebererkrankung
 - Compliance des Patienten
 - Abstinenz (Drogen und Alkohol)
 - Leberbiopsie mit portaler Fibrose
 - keine Kontraindikationen für Therapie
-

Tab. 4: Prognostisch günstige Parameter für eine IFN-Therapie (Maier, 2002)

-
- kurze Krankheitsdauer (< 5 Jahre)
 - histologisch keine Leberzirrhose
 - jüngerer Patient (< 45 Jahre)
 - HCV-Titer im Serum niedrig
 - nicht HCV-Genotyp 1b
 - niedrige hepatische Eisenkonzentration (< 650 µg/g Feuchtgewicht)
-

Bei der Behandlung der Hepatitis C unterscheidet man zwischen der akuten und der chronischen Verlaufsform der Infektionskrankheit.

1. Therapie der akuten Hepatitis-C-Infektion

Wird die HCV-Infektion im Optimalfall noch in der akuten Phase erkannt, wird eine IFN-Monotherapie empfohlen. Wie die Ergebnisse einer deutschen multizentrischen Studie zeigten, kann bei frühzeitigem (bis zu 3 Monate post infectionem) Behandlungsbeginn bei fast allen Patienten, unabhängig vom Genotyp, die Chronifizierung der akuten Hepatitis C verhindert werden (Jaeckel et al., 2001).

2. Therapie der chronischen Hepatitis-C-Infektion

Die Monotherapie mit IFN ist weitestgehend verlassen worden (abgesehen von Patienten, die eine Kontraindikation gegen Ribavirin aufweisen). Die Dauer der IFN-/Ribavirin-Kombinationstherapie richtet sich unter anderem nach dem zugrundeliegenden HCV-Genotyp. Patienten, die mit einem Genotyp 1 infiziert sind, sollten 48 Wochen therapiert werden. Bei Vorliegen eines Genotyps 2 oder 3 reicht meist eine 24-wöchige Behandlungsdauer aus (Wedemeyer et al., 2012). In den aktuellen Leitlinien wird zudem eine weitere Individualisierung der Behandlungsdauer empfohlen. Diese basiert auf der Ausgangsviruslast, dem Stadium der Lebererkrankung und der anfänglichen Ansprechkinetik während der ersten 4 bis 12 Therapiewochen (Sarrazin et al., 2010).

In Abb. 10 werden verschiedene Behandlungsverläufe graphisch dargestellt.

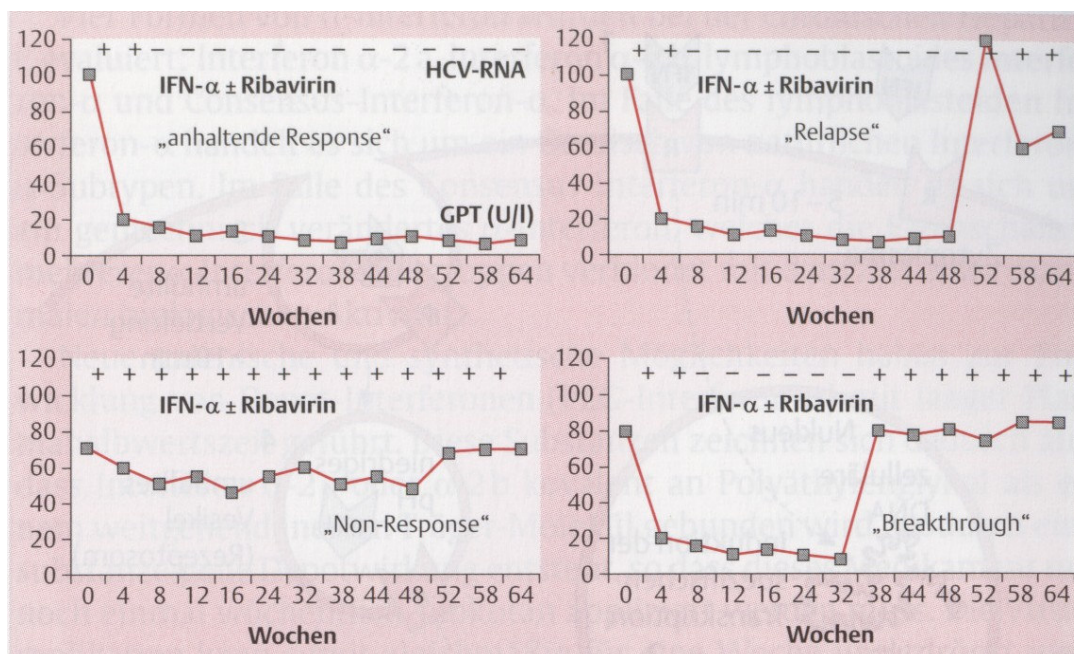


Abb. 10: Formen des IFN-Response bei chronischer Hepatitis C (Maier, 2002)

In Abhängigkeit vom Ansprechen des Virus auf die Kombinationstherapie werden die Behandlungsverläufe wie folgt unterteilt (Maier, 2002):

- 1) anhaltende Response: Durch die Therapie wird eine anhaltende Eradikation des HCV erreicht. Die Behandlung kann erfolgreich beendet werden. Auch im Follow-up ist kein HCV nachweisbar.
- 2) Relapse: Es kommt zu einem Rückfall, d.h. nach anfänglich erfolgreicher Beendigung der Therapie ist im Follow-up erneut das HCV nachweisbar.
- 3) Non-Response: Ein Ansprechen auf die Therapie bleibt von Anfang an aus.

4) Breakthrough: Nach anfänglichem Rückgang der Viruslast kommt es noch während der Therapie zum erneuten Auftreten des HCV. Die Therapie wird somit als gescheitert angesehen und abgebrochen.

Primäres Therapieziel ist der fehlende Nachweis der HCV-RNA mittels PCR im Serum 6 Monate nach Beendigung der Therapie. Von einer vollständigen, lang anhaltenden Eradikation des HCV kann dann in den meisten Fällen ausgegangen werden. Auf histologischer Ebene wird die Verbesserung der Leberarchitektur angestrebt, die sich in einer Abnahme der entzündlichen Aktivität und einem Rückgang der Fibrose äußert. Die 6 Monate nach Therapieende anhaltende HCV-Negativität hat ebenfalls einen hemmenden Einfluss auf die Progression einer Zirrhose und auf die Entstehung eines hepatozellulären Karzinoms. Die IFN-basierte Kombinationstherapie kommt jedoch nicht für jeden Patienten in Frage. Vor Behandlungsbeginn müssen potentielle Kontraindikationen eruiert werden. Diese werden in Tab. 5 aufgeführt.

Tab. 5: Absolute und relative Kontraindikationen für die Therapie mit Interferon-alpha und Ribavirin (Maier, 2002)

Kontraindikationen	Interferon-alpha	Ribavirin
<i>absolut</i>	existente oder präexistente Psychose schwere Depression Neutropenie oder Thrombozytopenie symptomatische Herzerkrankung dekompenzierte Zirrhose unkontrolliertes Krampfleiden Organtransplantation (andere als Leber)	Schwangerschaft unzuverlässige Kontrazeption Niereninsuffizienz im Endstadium Anämie Hämoglobinopathien schwere Herzerkrankung
<i>relativ</i>	Autoimmunerkrankungen unkontrollierter Diabetes	unkontrollierte arterielle Hypertonie höheres Alter

Obwohl in den letzten Jahren bedeutende Fortschritte in der Therapie der chronischen HCV-Infektion gemacht wurden und die Rate der anhaltenden Virusfreiheit nach Thera-

pieende gestiegen ist, stellt das Nebenwirkungsprofil der IFN- α -basierten Therapie weiterhin ein ernstzunehmendes Problem dar (Crone et al., 2004; Loftis & Hauser, 2004; Kraus et al., 2005a; Maier, 2002). In Tab. 6 wird auf das Nebenwirkungsspektrum genauer eingegangen, wobei zusätzlich ein Vergleich zwischen dem herkömmlichen und dem pegylierten IFN hinsichtlich der Nebenwirkungshäufigkeiten gezogen wird.

Tab. 6: Nebenwirkungen der Interferon-Kombinationstherapie (nach Maier, 2002)

	PEG-IFN-α-2b + Ribavirin	IFN-α-2b + Ribavirin
Beschwerden an der Injektionsstelle		
Entzündung	20%	17%
Systemische Manifestation		
Kopfschmerzen	58%	57%
Ermüdung	56%	59%
Schüttelfrost	42%	40%
Fieber	39%	32%
Grippeartige Symptome	21%	23%
Asthenie	28%	17%
Gewichtsabnahme	30%	19%
Gastrointestinaltrakt		
Übelkeit	43%	31%
Anorexie	35%	26%
Diarrhoe	20%	13%
Abdominalschmerzen	12%	9%
Erbrechen	16%	10%
Muskel- und Skelettsystem		
Myalgie	49%	49%
Arthralgie	31%	26%
Psychiatrische Symptome		
Depression	34%	32%
Reizbarkeit	32%	34%
Schlaflosigkeit	37%	41%
Angst	14%	14%
Konzentrationschwäche	18%	21%
Gefühlsschwankungen	11%	10%
Haut		
Alopezie	45%	32%
Pruritus	27%	27%
Hauttrockenheit	23%	21%
Ausschlag	21%	21%
Bronchialsystem		
Pharyngitis	10%	7%
Husten	14%	11%

Dyspnoe	26%	22%
---------	-----	-----

Grundsätzlich finden sich jedoch keine gravierenden Unterschiede im Nebenwirkungsprofil der Kombinationstherapien mit PEG-IFN und konventionellem IFN (Russo & Fried, 2003). Eine 48-wöchige Therapie gilt als effektiver, geht aber auch mit mehr nebenwirkungsbedingten Therapieabbrüchen einher, so dass v.a. Patienten mit ungünstiger Prognose (z.B. Genotyp 1, hohe Viruslast) davon profitieren (Poynard et al., 1998).

Die Nebenwirkungen treten in unterschiedlicher Ausprägung in Erscheinung: Während einige Patienten so gut wie keine unerwünschten Begleiterscheinungen durch die Therapie aufweisen, treten diese bei anderen so stark auf, dass ein Therapieabbruch von Seiten des Patienten oder auch aus ärztlicher Sicht vorgezogen wird. Grippeähnliche Nebenwirkungen wie Fieber, Gliederschmerzen, Unwohlsein usw. werden häufig beschrieben. Diese treten in der Mehrzahl der Fälle in den ersten Behandlungswochen im Anschluss an die IFN-Injektionen auf und lassen im Verlauf der Therapie nach. Nach 2-3 Wochen sind sie in der Regel nicht mehr nachweisbar (Maier, 2002).

1.3. Psychische Symptome bei chronischer Hepatitis C und Interferontherapie

In der vorliegenden Arbeit sollten die psychischen Symptome im Rahmen einer HCV-Infektion sowie der Interferontherapie untersucht werden. Ein besonderer Schwerpunkt lag dabei auf neuropsychologischen Veränderungen (Gedächtnisleistungen, Reaktionszeit, Konzentrationsfähigkeit usw.), die in der vorliegenden Arbeit mit der computergestützten Testung untersucht wurden. Des Weiteren wurden Angst und Depressivität sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität (siehe Kap. 1.4) mithilfe von Fragebogenverfahren erfasst. Auf den Forschungsstand zu diesen Themen wird im Folgenden näher eingegangen.

1.3.1. Psychische Symptome bei chronischer Hepatitis C

In einer Reihe von Studien konnte gezeigt werden, dass Patienten mit einer (chronischen) Hepatitis C häufig bereits vermehrt an Symptomen wie Müdigkeit, Leistungsschwäche, depressiven Symptomen und Ängsten leiden, ohne dass sie sich einer IFN-basierten antiviralen Therapie unterzogen haben (Angelino & Treisman, 2005; Dieperink et al., 2000; Forton et al., 2002a; Golden et al., 2005; Kraus et al., 2000; Yates & Gleason, 1998). So fand man eine depressive Symptomatik bei bis zu 30% der chroni-

schen HCV-Patienten (Dieperink et al., 2000; Schaefer et al., 2002). In einer retrospektiven Studie erhoben Lee et al. (1997) anhand vorhandener medizinischer Unterlagen bei 24% unbehandelter HCV-Patienten eine depressive Symptomatik, die bei zwei Drittel der Betroffenen eine antidepressive Behandlung erforderlich machte. Psychische Beeinträchtigungen wurden bei chronischer Hepatitis C häufiger beobachtet als bei anderen Lebererkrankungen (Singh et al., 1997) und treten auch bei nicht-zirrhotischen Patienten auf (Foster et al., 1998; Kraus et al., 2000). Der in den unterschiedlichen Studien gefundene Zusammenhang zwischen der chronischen HCV-Infektion und dem Auftreten psychopathologischer Symptome und einer reduzierten Lebensqualität der Patienten wird von manchen Autoren auf einen (direkten oder indirekten) biologischen Effekt des HCV auf das zentrale Nervensystem zurückgeführt (Schäfer et al., 2007; Angelino & Treisman, 2005; Foster et al., 1998; Forton et al., 2002a). Umgekehrt machen Rosenberg et al. (2001) darauf aufmerksam, dass ca. 20% der psychisch kranken Patienten HCV-positiv sind. Auch Lang et al. (2002) und Dinwiddie et al. (2003) berichten über das Problem der hohen psychischen Komorbidität HCV-Erkrankter. Die angegebene Literatur stellt nur einen Ausschnitt der bereits zahlreich erschienenen Veröffentlichungen dar, da das Interesse an den neuropsychologischen und psychischen Begleitsymptomen der chronischen Hepatitis C zunehmend zu einem aktuellen Schwerpunkt der Hepatitis-C-Forschung geworden ist. Zum einen, weil sich die genannten Begleitscheinungen negativ auf die Lebensqualität der Patienten auswirken können. Zum anderen, weil eine psychische Vorerkrankung eine Kontraindikation für den Beginn einer antiviralen IFN-basierten Kombinationstherapie darstellen bzw. deren Therapieerfolg durch verminderte Compliance oder Therapieabbrüche beeinflussen kann (siehe Kap. 1.3.3).

Das Spektrum der neuropsychologischen Begleitscheinungen einer HCV-Infektion umfasst des Weiteren kognitive Leistungsminderungen wie Gedächtnis- und Konzentrationsstörungen und verlängerte Reaktionszeiten. Auch zu diesem Thema sind bereits einige Untersuchungsergebnisse veröffentlicht worden (Forton et al., 2003; Forton et al., 2006). Forton et al. (2002a) konnten z.B. mit Hilfe einer computergestützten Testbatterie eine kognitive Leistungsminderung von HCV-Patienten (N=27) im Vergleich zu nicht mehr an HCV erkrankten Testpersonen (N=16) in Bezug auf deren Konzentrationsfähigkeit und Gedächtnisleistung aufzeigen. Bei der Untersuchung der Frage nach einer biologischen Ursache konnten sie mittels zerebraler Protonenmagnetresonanztomographie Veränderungen in den Basalganglien und in der weißen Substanz bei den

HCV-Patienten mit kognitiver Leistungsminderung nachweisen. Die Autoren nehmen einen direkten Effekt des HCV auf neuronale Strukturen an, halten aber auch einen Einfluss auf das zentrale Nervensystem über peripher gebildete Zytokine für möglich (Forton et al., 2006). Wilkinson et al. (2009) gehen von einem neuroinvasiven Prozess aus, bei dem Makrophagen und Mikroglia und in einem geringeren Ausmaß auch Astrozyten im Gehirn infiziert werden.

1.3.2. Psychische Nebenwirkungen bei Interferontherapie

Fontana (2000) definiert die *neuropsychiatrischen* Nebenwirkungen der antiviralen Therapie als die Summe aller psychiatrischen und neurologischen Symptome, die während der Behandlung entweder neu auftreten oder sich verschlechtern. Dieperink et al. (2000) grenzt dagegen die neurologischen von den subtileren *neuropsychiatrischen* Symptomen ab, welche kognitive, verhaltensbezogene und affektive Komponenten beinhalten, die nicht immer leicht von einander oder von Depressionen zu unterscheiden sind. Die während einer IFN- α -Therapie auftretenden psychischen und speziell neuropsychologischen Nebenwirkungen können zur Einschränkung der Therapiemöglichkeiten führen. Psychische Nebenwirkungen, insbesondere depressive Symptome, sind häufig genannte Nebenwirkungen der IFN- α -basierten Therapie, die zu Therapieabbrüchen führen können (Zdilar et al., 2000; Malek-Ahmadi, 2001; Dieperink et al., 2003; Kraus et al., 2003; Loftis & Hauser, 2004; Angelino & Treisman, 2005; Valentine & Meyers, 2005; Scalori et al., 2005; Kraus et al., 2005a). Die Häufigkeit IFN-induzierter depressiver Störungen wird mit bis zu 45% angegeben (Asnis & De La Garza, 2006), wobei die Variabilität der Angaben hoch ist, abhängig von der Studienpopulation, dem Therapieregime und der methodischen Herangehensweise, insbesondere der eingesetzten Erhebungsverfahren (Schäfer et al., 2007). Zu den **psychiatrischen Nebenwirkungen des IFN- α** zählen laut Schaefer et al. (2002):

1. Angstsymptome

- Agitiertheit
- Panikattacken

2. Schlafstörungen

- Schlaflosigkeit
- Ausgeprägte Schläfrigkeit

3. Gereiztheit

- Aggressivität
- Verlangen nach Alkohol oder Drogen

4. Organische Symptome

- Konzentrationsschwäche
- Gedächtnisstörungen
- Kognitive Dysfunktion
- Psychomotorische Verlangsamung
- Verwirrtheit/Desorientiertheit
- Delirium
- Persönlichkeitsveränderungen

5. Depressive Symptome

- Stimmungsschwankungen
- Reduziertes Selbstbewusstsein
- Interessenverlust
- Grübeln
- Ambivalenz
- Dysphorie
- Anhedonie
- Sozialer Rückzug
- Emotionale Gleichgültigkeit
- Affektstarre
- Hoffnungslosigkeit
- Suizidgedanken
- Suizidversuch

6. Manische Symptome

7. Psychotische Symptome

- Formale Denkstörungen
- Paranoia
- Halluzinationen

Als Ursache für die Entstehung der genannten IFN-induzierten psychischen und neuropsychologischen Symptome werden unter anderem folgende Mechanismen diskutiert (Yokoyama et al., 1996; Dieperink et al., 2000; Zdilar et al., 2000; Schaefer et al., 2002; Bonaccorso et al., 2002):

- Ein direkter Effekt des IFN- α auf das zentrale Nervensystem: Bereits Ende der 1970er Jahre konnten Calvet & Gresser (1979) eine Steigerung der Erregbarkeit von kultivierten Ratten- und Katzenneuronen durch IFN aufzeigen. Auch scheint das IFN an spezifischen Orten der Bluthirnschranke (Area postrema, usw.) in das ZNS passieren zu können.
- Eine Beeinflussung des neuroendokrinen Stoffwechsels: IFN- α ähnelt in Struktur und Funktion dem Adrenocorticotropen Hormon (ACTH) (Blalock & Smith, 1981) und induziert erhöhte Plasmacortisolspiegel (Corssmit et al., 1996). Da bei depressiven Patienten eine chronisch erhöhte Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achsen-Aktivität festgestellt wurde (Barden, 2004; Bartolomucci & Leopardi, 2009), könnte dies einen möglichen Mechanismus für die Entwicklung depressiver Symptome durch IFN- α darstellen. Capuron et al. (2003) konnten in ihrer Untersuchung an 14 Melanompatienten, die eine IFN- α -Therapie erhielten, einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von IFN-induzierten depressiven Symptomen und dem Anstieg von ACTH und Cortisol im Blut dieser Patienten nachweisen. Die Messungen erfolgten jeweils direkt nach der IFN-Applikation. Sie schlussfolgerten daraus, dass die Antwort der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse auf die Gabe von IFN eine Vulnerabilität für IFN-induzierte depressive Symptome erkennen lässt, die wahrscheinlich auf eine Sensibilisierung des Corticotropin-Releasing-Faktor-Stoffwechsels zurückzuführen ist.
- Ein Eingriff in den Schilddrüsenstoffwechsel, der im Rahmen einer Hyper- oder Hypothyreose zu einer Exazerbation neuropsychiatrischer Symptome führen könnte.
- Eine Veränderung im Zytokinstoffwechsel: Die Induktion von Zytokinen wie Interleukin-1 (IL-1), Interleukin-2 (IL-2), Interleukin-6 (IL-6) und Tumornekrosefaktor alpha (TNF- α) können zu neuropsychiatrischen Symptomen führen (Bonaccorso et al., 2001). So sind Schlafstörungen, Kachexie, Anorexie, Neurodegeneration und neuroendokrine Dysfunktion mit der Sekretion von IL-1 und TNF- α vergesellschaftet (Rothwell & Hopkins, 1995; Dantzer et al., 2008). In Tierexperimenten konnte gezeigt werden, dass IL-1 die Bluthirnschranke schädigen und auf diese Weise zur zentralen Neurotoxizität des IFN beitragen kann. Auch fanden sich erhöhte IL-6-Levels bei depressiven Patienten (Dentino et al., 1999). Sekundäre Zytokine könnten wiederum auf das neuroendokrine System einwirken, indem sie die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse aktivieren und so zur Entstehung depressiver Symptome beitragen. Es wird sowohl ein direktes Eindringen ins ZNS als

auch eine Aktivierung neuroendokriner Systeme über peripher initiierte Mechanismen diskutiert (Licinio et al., 1998).

- Ein Eingreifen in den Neurotransmitterhaushalt: Über eine Verminderung des Serumtryptophanlevels und in der Folge des Neurotransmitters Serotonin könnte eine depressive Symptomatik induziert werden. Tryptophan ist eine Vorläuferamino-säure von Serotonin. Eine Verminderung der Tryptophanlevels bis zu 50% konnte bei mit IFN- α therapierten Patienten gefunden werden (Dieperink et al., 2000). Morikawa et al. (1998) zeigten, dass IFN- α die Level der Serotonintransporter-messenger-RNA verändert, was ein weiterer möglicher Mechanismus für IFN- α -induzierte depressive Symptome sein könnte. Darüber hinaus führt die Applikation von IFN- α zur Erhöhung von Adrenalin- und Noradrenalin-spiegeln (Corssmit et al., 1996) und könnte über einen opioid-assoziierten Mechanismus als ein zentraler Dopaminagonist wirken (Ho et al., 1992). Da man davon ausgeht, dass die Langzeitapplikation von Aminagonisten zur Downregulation und verringerter Sensitivität der Rezeptoren führt (Siever & Davis, 1985), stellt die permanente Erhöhung von Aminen einen weiteren möglichen Mechanismus für depressive und neuropsychologische Symptome bei mit IFN- α behandelten Patienten dar.

Nach Absetzen von Standardinterferonen sind Schlafstörungen, Reizbarkeit, depressive und kognitive Symptome in 2-3 Wochen reversibel. Bei PEG-Interferonen beträgt die Zeitspanne bis zur Rückbildung der Symptome aufgrund der längeren Halbwertszeit bis zu 3 Monate. Eine Persistenz der psychischen Nebenwirkungen wird selten beobachtet und steht meist in Zusammenhang mit hohen Dosierungen, die bei vorbestehenden zerebralen Schädigungen intrathekal oder intravenös verabreicht werden. Während Ängste, Schlafstörungen und Unruhe bereits in den ersten Behandlungswochen auftreten, werden depressive Symptome zum Teil auch später, d.h. 2-3 Monate nach Therapiebeginn beobachtet. Eine Übersicht über die Häufigkeit psychischer Nebenwirkungen unter IFN-Therapie gibt Tab. 7. Im Einzelnen werden die unterschiedlichen Häufigkeiten der Nebenwirkungen bei PEG-IFN-Monotherapie, PEG-IFN-Kombinationstherapie mit Ribavirin und IFN-Kombinationstherapie mit Ribavirin verglichen. Bezüglich der depressiven Symptomatik scheint es zwischen den Kombinationstherapien mit konventionellem IFN- α -2b und PEG-IFN- α -2b keine Unterschiede zu geben (Kraus et al., 2005a).

Grundsätzlich können diese Nebenwirkungen bei jedem Patienten auftreten, folgende Risikofaktoren begünstigen jedoch deren Entwicklung (Schaefer et al., 2002):

- Hohe IFN- α -Dosis
- Höheres Alter
- Hirnorganische Vorschädigung (Atrophie, Traumata, Metastasen etc.)
- Drogen- und Alkoholabhängigkeit
- HIV
- Vorbestehende depressive Symptomatik
- Persönlichkeitsstörung

Tab. 7: Psychiatrische Nebenwirkungen der Interferontherapie (Maier, 2002)

Psychiatrische Nebenwirkungen	PEG-IFN-α-2b	PEG-IFN-α-2b plus Ribavirin	IFN-α-2b plus Ribavirin
Depression	26%	34%	32%
Reizbarkeit	19%	32%	34%
Schlaflosigkeit	16-19%	37%	41%
Angst	8%	14%	14%
Konzentrationsschwäche	9-10%	18%	21%
Gefühlsschwankungen	5%	11%	10%

Zusammenfassend kann das Auftreten psychischer Beeinträchtigungen, insbesondere depressiver Symptome, als durch die Forschung gut belegt angesehen werden (Loftis & Hauser, 2004; Angelino & Treisman, 2005; Asnis & De La Garza, 2006), wohingegen neuropsychologische Nebenwirkungen wie Gedächtnis- und Aufmerksamkeitsstörungen bei HCV-Patienten unter IFN-Therapie bisher vergleichsweise selten untersucht wurden. Es existieren allerdings Studien zur IFN-Therapie bei anderen Erkrankungen, z.B. Krebserkrankungen. Die bisherigen Ergebnisse deuten auch auf eine Beeinträchtigung kognitiver Parameter unter IFN-Therapie hin, doch finden sich auch Studien, in denen dies nicht nachweisbar war (Fontana, 2000; Dieperink et al., 2000; Kraus et al., 2005b).

1.3.3. Besonderheiten bei der Behandlung spezieller Patientengruppen

Das United States National Institutes of Health (NIH) Consensus Development Panel on Hepatitis C empfahl 1997 Patienten mit instabilen, moderaten oder schweren psychiatrischen Erkrankungen, Depressionen eingeschlossen, von der IFN-Therapie auszuschließen. Gleiches galt für Alkohol- und Drogenabhängige, für die vor Therapiezulassung eine mindestens 6-monatige Abstinenz als erforderlich angesehen wurde (National Institutes of Health, 1997). Allerdings bedeutete diese Verfahrensweise, die auch in anderen nationalen und internationalen Richtlinien befürwortet wurde, dass ca. 50% aller chronischen HCV-Patienten eine IFN-Therapie verwehrt blieb (Schaefer et al., 2004; Edlin et al., 2001). Dies wird umso deutlicher, wenn man sich die verschiedenen Risikogruppen, die vorwiegend an einer HCV-Infektion erkranken (siehe Abb. 4, Kapitel 1.1.2), in Erinnerung ruft:

Untersuchungen haben gezeigt, dass ca. 20% der an einer schweren psychischen Krankheit leidenden Patienten HCV-positiv sind (Rosenberg et al., 2001). In der Gruppe der (ehemals) Drogenabhängigen sind schätzungsweise 70-90% mit dem HCV infiziert, und diese Patienten stellen mit etwa 60% einen Großteil der Neu-Infizierten dar (Schaefer et al., 2004). Gleichzeitig treten in diesem Patientenkollektiv, wie allgemein bei chronischen HCV-Patienten, überdurchschnittlich häufig psychische Störungen wie Depressionen, Angststörungen und (substanzinduzierte) Psychosen sowohl vor als auch unter IFN-Therapie auf (Davis & Rodrigue, 2001; Cheung & Ahmed, 2001). Biologische Risikofaktoren scheinen dafür ebenso verantwortlich zu sein wie soziale Probleme.

Zunächst wurden Patienten mit psychischen Störungen und insbesondere mit substanzinduzierten Erkrankungen zu einer IFN-Therapie nicht zugelassen, da man davon ausging, dass diese einem erhöhten Risiko ausgesetzt seien, schwerwiegende psychiatrische Nebenwirkungen zu entwickeln bzw. eine Exazerbation vorbestehender Symptome zu erfahren und vermehrt eine schlechtere Compliance und höhere Rückfallquoten (Suchtpatienten) aufzuweisen (Davis & Rodrigue, 2001; Cheung & Ahmed, 2001).

Als Folge der zunehmenden Erkenntnis darüber, dass Antidepressiva, und hier v.a. selektive Serotonin-Reuptake-Inhibitoren (SSRI), erfolgreich zur Behandlung und Prävention IFN-induzierter depressiver Symptome eingesetzt werden können und dass bei den betreffenden Patientengruppen ähnliche Therapieergebnisse erreichbar sind wie in anderen Patientenkollektiven, wurde 2002 von der NIH die Empfehlung ausgesprochen, auch Patienten mit psychiatrischer Komorbidität und Drogenmissbrauch zur IFN-Therapie zuzulassen (National Institutes of Health, 2002).

Zwar fand sich in einigen Studien tatsächlich ein erhöhtes Risiko für psychiatrische Nebenwirkungen unter IFN-Therapie und eine geringere Compliance, doch ließ sich dieser Zusammenhang in anderen Studien nicht aufzeigen, so dass die Befundlage einen generellen Ausschluss dieser Patienten von einer Therapie nicht gerechtfertigt erscheinen lässt (Davis & Rodrigue, 2001; Edlin et al., 2001; Kraus et al., 2001; Schaefer et al., 2002; Schaefer et al., 2003; Schaefer et al., 2004; Asnis & De La Garza, 2006; Grebely et al., 2011). Auch Patienten unter Substitutionstherapie und mit aktivem Drogenmissbrauch werden heute bei sorgfältiger Begutachtung im Vorfeld der Behandlung und engmaschiger Betreuung im Verlauf als gut therapierbar eingestuft (Manolakopoulos et al., 2010).

Bereits in den 90er Jahren schlussfolgerten Van Thiel et al. (1995) ebenso wie Pariente et al. (1999) aus den Ergebnissen ihrer Studien, dass HCV-Patienten mit vorbestehenden psychiatrischen Erkrankungen erfolgreich mit IFN- α therapiert werden können, wenn nötig auch unter Hinzuziehen eines Psychiaters und begleitender Therapie mit Psychopharmaka. Die erste Veröffentlichung über den erfolgreichen Einsatz des Antidepressivums Fluoxetin bei chronischen HCV-Patienten, die mit IFN- α therapiert wurden, erfolgte 1993 (Levenson & Fallon, 1993). Heutzutage wird v.a. Paroxetin zur Behandlung IFN- α -induzierter depressiver Symptomatik eingesetzt (Kraus et al., 2002).

Trotz allem stellt die antivirale Therapie mit IFN und Ribavirin sowohl Arzt als auch Patient vor eine anspruchsvolle Aufgabe. Exakte Kenntnisse über die psychische Verträglichkeit der Kombinationstherapie, eine aufmerksame Betreuung während der Therapie und eine vertrauensvolle Arzt-Patienten-Beziehung sind besonders wichtig – auch um gegebenenfalls rechtzeitig die Indikation zum Therapieabbruch zu stellen. Eine interdisziplinäre Zusammenarbeit, z.B. zwischen Internisten und Kollegen der Psychiatrie und Psychologie ist dabei äußerst wünschenswert. Dies empfehlen auch Lang et al. (2002) in ihrer prospektiven Studie an 50 Patienten, deren HCV-Infektion mit der IFN-Kombinationstherapie behandelt wurde. Die Autoren raten, Risikopatienten vor Beginn einer IFN-Therapie über einen Zeitraum von 1-3 Monaten regelmäßig zu ambulanten Terminen zu sehen, um ihre Zuverlässigkeit und psychische Stabilität besser beurteilen zu können. Bei psychisch auffälligen Patienten sollte ein Psychiater konsultiert werden.

Bei Patienten mit bekannten psychischen Störungen ist die ausreichende Sicherung der psychiatrischen Diagnose und die Abklärung von Kontraindikationen im Vorfeld einer

IFN-Therapie unerlässlich. Eine interdisziplinäre Behandlung nimmt im Therapieverlauf einen wichtigen Stellenwert ein, ebenso die Einbeziehung vertrauter Personen, die frühzeitig über psychische Veränderungen des Patienten Auskunft geben können.

1.3.4. Prävention, Therapie und Auswirkungen psychischer Nebenwirkungen der Interferontherapie

Vor Therapiebeginn sollte die Aufklärung des Patienten über mögliche neuropsychologische und psychische Nebenwirkungen der IFN-Therapie erfolgen. Zusätzlich erlaubt eine gründliche Anamneseerhebung dem Arzt, sich ein Bild zu machen über psychische Erkrankungen in der Vorgeschichte des Patienten und dessen derzeitige psychische Verfassung. Durch Aufzeigen der verschiedenen Reaktionsmöglichkeiten auf psychische und insbesondere auch neuropsychologische Nebenwirkungen der Therapie wird der Patient dazu angehalten, offen über sein Befinden zu sprechen und ihm gleichzeitig deutlich gemacht, dass ein Management der Nebenwirkungen auch ohne Therapieabbruch möglich sein kann, was wiederum die Chancen auf eine erfolgreich zu Ende geführte Behandlung erhöht.

Bei während der antiviralen Kombinationstherapie auftretender depressiver Symptomatik müssen zunächst eine IFN-induzierte Schilddrüsendysfunktion oder eine Anämie ausgeschlossen werden, die mit Thyroxin oder Erythropoetin behandelt werden könnten. Als Antidepressiva sollten dann SSRI oder trizyklische Antidepressiva eingesetzt werden (Angelino & Treisman, 2005). Bevorzugt werden aber SSRI aufgrund ihrer guten Lebertverträglichkeit und hohen Wirkungsspezifität gegeben (Asnis & De La Garza, 2006).

Zur medikamentösen Prävention depressiver Symptomatik wird derzeit v.a. der SSRI Paroxetin eingesetzt. Wie in einer Studie von Musselman et al. (2001) gezeigt werden konnte, senkte eine zweiwöchige Vorbehandlung mit Paroxetin bei Patienten, die aufgrund eines malignen Melanoms mit IFN- α behandelt wurden, die Häufigkeit depressiver Symptome signifikant. Ebenfalls signifikant gesenkt werden konnten die Schwere und Häufigkeit unter IFN- α auftretender Ängste, kognitiver Störungen und Schmerzen (Capuron et al., 2002). Obwohl diese Studien nicht an chronischen HCV-Patienten durchgeführt wurden, können die Ergebnisse, nämlich die Reduzierung und Prävention von depressiven Symptomen, die unter einer IFN-Therapie auftreten, auch auf diese Patienten übertragen werden (Asnis & De La Garza, 2006). So konnten z.B.

Kraus et al. (2005c) einen präventiven Effekt von Paroxetin bzw. Citalopram im Hinblick auf das Auftreten von IFN-induzierten Depressionen bei der erneuten Behandlung chronischer HCV-Patienten zeigen, bei denen im Rahmen einer zuvor erfolglosen IFN-Therapie eine depressive Episode aufgetreten war.

Empfohlen wird die prophylaktische Gabe von Antidepressiva bei HCV-Patienten, die vor Therapiebeginn verstärkt Angst- und depressive Symptome aufweisen oder derartige Symptome im Rahmen einer vorhergehenden Therapie bereits einmal entwickelt haben. Darüber hinaus sollte eine Behandlung nur erfolgen, wenn Patienten im Verlauf der Therapie eine depressive Symptomatik entwickeln (Asnis & De La Garza, 2006). Kraus et al. (2002) therapierten eine Subgruppe von 14 chronischen HCV-Patienten (von insgesamt 121 chronischen HCV-Patienten), die während der Therapie mit IFN- α eine IFN-induzierte depressive Symptomatik entwickelten, begleitend mit Paroxetin. Elf der 14 Patienten konnten so die IFN-Therapie zu Ende führen. Die Depressions-Scores gingen nach vierwöchiger Paroxetin-Therapie signifikant zurück.

Eine weitere präventive Maßnahme ist die rechtzeitige Erkennung und Behandlung von Schlafstörungen, bevor Tagesmüdigkeit, Reizbarkeit und depressive Verstimmungen aus dem Schlafdefizit resultieren (Maier, 2002).

1.4. Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Erstmalige Erwähnung fand der Begriff „Lebensqualität“ in der Politik. Bereits in der amerikanischen Verfassung ist er unter dem Motto „pursuit of happiness“ als ein unverzichtbarer Bestandteil einer demokratisch-freiheitlichen Verfassung definiert worden (Spilker, 1996). In Deutschland wird die Einführung des Begriffes Willi Brandt zugeschrieben, der in einer seiner Reden von der Lebensqualität der Bürger als dem wesentlichen Ziel eines Sozialstaates sprach (Glatzer & Zapf, 1984).

Die sozialwissenschaftliche Literatur (z.B. Soziologie, Politologie, Psychologie und Anthropologie) beschäftigt sich bereits seit den 40er Jahren des vergangenen Jahrhunderts mit dem Terminus „Lebensqualität“. Besonders in den 60er Jahren wurden groß angelegte Studien zur Erforschung der Lebensqualität in verschiedenen Ländern durchgeführt, wobei diese v.a. über die in dem jeweiligen Staat herrschende sozioökonomische Situation der Bürger sowie die dortige Gesundheitsversorgung ermittelt wurde (Bullinger, 1997).

Im Vergleich zu den schon genannten gesellschaftlichen Bereichen beschäftigt sich die Medizin erst seit jüngerer Zeit mit der „Lebensqualität“. Da in der Medizin die Beein-

flussung des menschlichen Erlebens und Verhaltens speziell durch auf die Gesundheit bezogene Aspekte im Vordergrund steht, spricht man hier von der „gesundheitsbezogenen Lebensqualität“, der „Health-Related Quality of Life“ (HRQOL) (Patrick & Erikson, 1993). Dieses Konstrukt bezeichnet den von den Patienten erlebten Gesundheitszustand in körperlicher, sozialer, psychischer und funktionaler Hinsicht (Bullinger, 2002). Die aufgeführten Komponenten lassen sich wie folgt genauer beschreiben (Bullinger, 1994):

- Das *physische Befinden* eines Menschen setzt sich zusammen aus seiner körperlichen Mobilität, möglichen Beschwerden und seiner Vitalität.
- Das *psychische Befinden* umfasst Stimmungsdimensionen wie Reizbarkeit, Angst oder Niedergeschlagenheit.
- Die Dimension des *sozialen Befindens* beschreibt das Gefühl des Eingebettetseins in einen familiären und gesellschaftlichen Kontext.
- Die *funktionale Kompetenz oder Funktionsfähigkeit* meint die geistige und körperliche Leistungsfähigkeit, aber auch die Fähigkeit, den Anforderungen des Alltagslebens im privaten (z.B. Selbstversorgung) und öffentlichen Bereich (z.B. Beruf) gewachsen zu sein.

Die Einführung der Lebensqualitätsforschung in den medizinischen Bereich erfolgte im Wesentlichen in drei Phasen (Bullinger, 1997). Ausgehend von frühen philosophischen Ansätzen in den 70er Jahren, stand die Entwicklung von Messinstrumenten zur konkreten Erfassung der HRQOL in den 80er Jahren im Vordergrund. Anfang der 90er Jahre begann man mit dem vermehrten Einsatz von Messinstrumenten in klinischen Studien. Hierbei kommen grundsätzlich zwei verschiedene Typen von Fragebögen zur Anwendung: krankheitsspezifische und krankheitsübergreifende (generische) Messinstrumente. Während erstere auf die Belastungen und Veränderungen, die im Zuge einer bestimmten Erkrankung entstehen können, ausgerichtet sind, werden letztere mit der Absicht eingesetzt, einen Indikator für die subjektive Gesundheit verschiedener Bevölkerungsgruppen zu gewinnen, der unabhängig vom aktuellen Gesundheitszustand für unterschiedliche Forschungszwecke eingesetzt werden kann (Bullinger & Kirchberger, 1998). Des Weiteren kommen sowohl Selbsterhebungs- (durch den Patienten zu bearbeiten) als auch Fremderhebungsinstrumente (durch Außenstehende auszufüllen) zum Einsatz. Bei der Erforschung der HRQOL werden verschiedene Zielsetzungen verfolgt (Bullinger, 2002):

- Mit Hilfe der Untersuchung der HRQOL verschiedener Bevölkerungsgruppen sollen Informationen zur gesundheitspolitischen Planung gewonnen werden.
- Die HRQOL der Patienten wird als Bewertungskriterium für den Erfolg von Therapien herangezogen.
- Das Ergebnis komplexer Behandlungen, wie sie z.B. im Rahmen von Präventions- und Rehabilitationsmaßnahmen durchgeführt werden, kann im Hinblick auf die gesundheitspolitische und ökonomische Vertretbarkeit untersucht werden.

Bei den aufgeführten Zielsetzungen wird deutlich, dass die HRQOL in der Kosten-Nutzen-Berechnung eine entscheidende Rolle spielt. Im Zuge aktueller gesundheitspolitischer Sparmaßnahmen ist die Frage nach einem ökonomischen Umgang mit den zur Verfügung stehenden diagnostischen und therapeutischen Optionen in der Medizin in den Mittelpunkt gerückt. Die vermehrte Einbeziehung der HRQOL als Gütekriterium des Behandlungserfolges hat zu einer Hinwendung zum individuellen Erleben des Patienten und einer Relativierung klinischer Parameter geführt. Durch Berücksichtigung der Art und Weise wie Patienten selbst ihren Gesundheitszustand wahrnehmen (z.B. im Hinblick auf anstehende oder bereits erfolgte Therapien) werden nicht mehr lediglich klinische Parameter zur Beurteilung des Behandlungserfolges, bzw. der Notwendigkeit einer möglichen Therapie herangezogen, sondern die Gesundheitswahrnehmung des Patienten fließt in die Entscheidungen mit ein. So kann man im Idealfall nicht nur von einer Kosten-Nutzen-Rechnung in ökonomischer, sondern auch in patientenzentrierter Hinsicht sprechen.

1.4.1. Gesundheitsbezogene Lebensqualität bei chronischer Hepatitis C

Bekanntlich können chronische Lebererkrankungen die HRQOL der Betroffenen reduzieren (Younossi et al., 2001). Auch bei Patienten mit chronischer Hepatitis C wurde eine verminderte HRQOL im Vergleich zur Normalbevölkerung beschrieben (Davis et al., 1994; Ware et al., 1994; Carithers et al., 1996; Bayliss et al., 1998; Foster et al., 1998; Foster, 1999; Rodger et al., 1999; Ware et al., 1999; Bonkovsky et al., 1999; Fontana et al., 2001; McHutchison et al., 2001; Hussain et al., 2001; Coughlan et al., 2002; Cordoba et al., 2003; Gallegos-Orozco et al., 2003; Häuser et al., 2004; Spiegel et al., 2005; Kang et al., 2005; Strauss & Teixeira, 2006; Teixeira et al., 2006; von Wagner et al., 2006; Hollander et al., 2006; Younossi et al., 2007; Bonkovsky et al., 2007; Teuber et al., 2008; Snow et al., 2010). Einige Studien fanden dabei keine bzw. nur

geringfügige Unterschiede zwischen HCV-Patienten mit und ohne Zirrhose oder zwischen verschiedenen Schweregraden der Lebererkrankung, erfasst z.B. anhand der Leberhistologie (Carithers et al., 1996; Foster et al., 1998; Bonkovsky et al., 1999; Coughlan et al., 2002; Häuser et al., 2004; von Wagner et al., 2006), wohingegen andere Autoren durchaus einen Einfluss z.B. des Fibrose-/Zirrhosegrades feststellten (Cordoba et al., 2003; Gallegos-Orozco et al., 2003; Bonkovsky et al., 2007; Teuber et al., 2008; Snow et al., 2010). Spiegel et al. (2005) schlussfolgerten in ihrem Literaturüberblick, dass subtilere histologische oder biochemische Veränderungen sich nicht auf die HRQOL auswirken, wohingegen deutliche Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne Zirrhose auftreten. Auch komorbide Erkrankungen können zu einer Reduktion der HRQOL beitragen (Hussain et al., 2001; Fontana et al., 2001; Häuser et al., 2004).

Für die Beeinträchtigung der HRQOL durch die chronische Hepatitis-C-Infektion scheinen dabei sowohl physiologische als auch psychosoziale Faktoren verantwortlich zu sein. So zeigten Patienten, die im Rahmen einer Therapie eine Elimination der HCV-RNA erfuhren, eine bessere HRQOL als solche, die HCV-positiv blieben, obwohl beide Gruppen nicht über ihre Viruslast informiert waren (Teixeira et al., 2006). In einer anderen Studie fand sich bei Patienten mit Relapse eine geringere Verbesserung der HRQOL als bei Patienten mit anhaltender Response (Bonkovsky et al., 1999), denen ihr HCV-RNA-Status ebenfalls nicht bekannt war. Derartige Ergebnisse sprechen für einen direkten physiologischen Effekt des HCV auf die HRQOL und andere psychologische Parameter (Strauss & Teixeira, 2006), z.B. durch eine direkte oder indirekte Wirkung des HCV auf das Gehirn (Foster et al., 1998; Forton et al., 2002b; Cordoba et al., 2003; siehe auch Kap. 1.3.1).

Aber auch das Wissen um die eigene Erkrankung scheint die HRQOL negativ zu beeinflussen. Dies konnten Rodger et al. (1999) in einer australischen Studie zeigen. Die Patienten, die um ihre HCV-Infektion wussten, hatten eine schlechtere HRQOL als diejenigen, die von ihrer Erkrankung nichts wussten, wobei beide Gruppen hinsichtlich klinischer und soziodemographischer Variablen weitgehend vergleichbar waren. Dieser Befund erscheint plausibel, da für den Betroffenen Sorgen und Ängste aus der Diagnose „chronisch (Hepatitis-C-) kranker Mensch“ resultieren. Hinzu kommt noch, dass es sich bei der Hepatitis C um eine Erkrankung handelt, die als potentiell gesellschaftlich stigmatisierend angesehen werden kann (Zickmund et al., 2003; Strauss & Teixeira, 2006; Younossi et al., 2007). Wiese (2006) meint dazu: „Die Diagnose einer Hepatitis-C-Virusinfektion bedeutet für die meisten Betroffenen einen schwerwiegenden Ein-

schnitt in ihrem Leben. Neben den objektiven Risiken hinsichtlich der Lebenserwartung infolge der zu erwartenden Krankheitsfolgen spielen subjektive psychische Faktoren und Stressoren wegen Problemen in Familie und Partnerschaft, im Bekannten- und Kollegenkreis und im Beruf eine große Rolle.“ (S. 62). Niederau et al. (2006) stellten in ihrer Befragung von 714 deutschen Hepatitis-C-Patienten fest, dass über 60% der unter 65-Jährigen keiner regulären Arbeit nachgingen und 26% bereits berentet waren. 80% der Befragten gaben eine Beeinträchtigung ihres Lebens durch die Hepatitis C an.

1.4.2. Gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Interferontherapie

In der ersten Studie, die die Auswirkungen einer antiviralen Therapie auf die HRQOL untersuchte (Davis et al., 1994), fand sich bei Therapieabschluss nur in einem Bereich („Arbeit“) eine signifikante Verbesserung bei den mit IFN therapierten Patienten im Vergleich zu einer unbehandelten Kontrollgruppe. In einer anderen Skala („Essen“) des eingesetzten Instruments zeigte sich dagegen eine geringfügige Verschlechterung. Zu einem späteren Messzeitpunkt nach abgeschlossener Therapie fand sich bei den behandelten Patienten eine signifikante Verbesserung der HRQOL in mehreren Bereichen („Arbeit“, „Schlaf“, „Freizeit“). Die Autoren stellten zudem fest, dass die genannten Verbesserungen sowohl bei Therapie-Respondern als auch bei Non-Respondern eintraten. Seitdem folgten weitere Untersuchungen zu diesem Thema, deren Ergebnisse jedoch nicht kongruent waren.

Hunt et al. (1997) stellten keine Veränderung der HRQOL unter IFN-Therapie fest. Bianchi et al. (2000) konnten nur in einem der eingesetzten Instrumente eine signifikante Reduktion der HRQOL unter IFN-Therapie nachweisen, im ebenfalls eingesetzten Short-Form 36-Item Health Survey ließ sich dagegen keine Veränderung feststellen. Auch die rumänische Studie von Pojoga et al. (2006) ergab, dass die bereits vor Therapie reduzierte HRQOL durch die antivirale Kombinationstherapie unbeeinflusst blieb und unmittelbar nach Therapieende vergleichbar eingeschränkt war wie vor Therapie. Des Weiteren konnten die Autoren keine signifikante Korrelation zwischen der Höhe der Transaminasen (als Marker des Aktivitätsgrades der Hepatitis C) und der HRQOL der Patienten aufzeigen (Pojoga et al., 2006). In Untersuchungen von Bonkovsky et al. (1999; 2007) und Ware et al. (1999) ließ sich eine Verbesserung der HRQOL nur bei erfolgreich beendeter IFN-Therapie feststellen, nicht aber bei Non-Respondern. Ware et al. (1999) zeigten zudem, dass im Verlauf der Therapie zunächst eine Verschlechterung

eintrat, bevor die HRQOL bei Patienten mit anhaltender Response nach Abschluss der Therapie wieder anstieg, in einigen Skalen signifikant über den Ausgangswert.

Aus weiteren Untersuchungen und Literaturüberblicken ergibt sich folgendes Bild: Während nach erfolgreich abgeschlossener Therapie in der Regel eine Verbesserung der HRQOL beobachtet wird (Neary et al., 1999; McHutchison et al., 2001; Bernstein et al., 2002; Hassain et al., 2004; Spiegel et al., 2005; Kang et al., 2005; Hollander et al., 2006; Strauss & Teixeira, 2006), kann es im Verlauf der Therapie zunächst zu einer Reduktion der HRQOL kommen (McHutchison et al., 2001; Kang et al., 2005; Hollander et al., 2006) die wie Bernstein et al. (2002) zeigten, auch einen Prädiktor für einen verfrühten Therapieabbruch darstellt. Die Autoren fanden darüber hinaus eine geringere Beeinträchtigung der HRQOL bei Therapie mit PEG-IFN- α -2a im Vergleich zum herkömmlichen IFN- α -2a (Bernstein et al., 2002). Hassanein et al. (2004) verglichen ebenfalls verschiedene medikamentöse Therapien und fanden eine weniger beeinträchtigte HRQOL bei Kombinationstherapie mit PEG-IFN- α -2a plus Ribavirin im Vergleich zu PEG-IFN- α -2b plus Ribavirin. Die geringste Beeinträchtigung zeigte sich bei Verwendung von PEG-IFN- α -2a und einem Placebo. Auch das zweite in der Kombinationstherapie eingesetzte Medikament Ribavirin scheint demnach zur Minderung der HRQOL unter Therapie beizutragen.

Zusammenfassend scheinen die unter Kombinationstherapie mit IFN auftretenden Nebenwirkungen also die HRQOL unter Therapie zu reduzieren. Da jedoch nicht alle der hier beschriebenen Studien diesen Effekt nachweisen konnten und in einigen Untersuchungen nicht alle Bereiche der HRQOL reduziert waren, muss geschlussfolgert werden, dass die Auswirkungen der antiviralen Therapie der chronischen Hepatitis C auf die HRQOL bisher nicht abschließend geklärt werden konnten und es hierzu weiterer Studien bedarf.

2. FRAGESTELLUNGEN UND HYPOTHESEN

In der vorliegenden Arbeit sollen *neuropsychologische Funktionen*, die *HRQOL* sowie *Angst* und *Depressivität* chronischer HCV-Patienten unter IFN-basierter Kombinationstherapie untersucht werden.

Im Einzelnen soll in dieser Studie *explorativ* untersucht werden, wie sich

- neuropsychologische Funktionen,
- die HRQOL und

- die Angst

der chronischen HCV-Patienten während der IFN-Kombinationstherapie entwickeln.

Die explorative Herangehensweise wurde aufgrund der nicht eindeutigen Datenlage zu den genannten Themenbereichen gewählt. Im Hinblick auf die neuropsychologischen Funktionen soll darauf hin gewiesen werden, dass die hier eingesetzte computergestützte Testbatterie erstmalig zur Untersuchung dieser Thematik genutzt wird.

Eine *hypothesengeleitete* Fragestellung erfolgt bei der Untersuchung der

- Depressivität,

da zu diesem Thema eine überwiegend eindeutige Datenlage in der Literatur vorliegt.

Neuropsychologische Parameter

In Kapitel 1.3.2 wurde dargelegt, dass es während einer IFN-Therapie zu neuropsychologischen Nebenwirkungen kommen kann. Zu diesen zählen z.B. Konzentrationschwäche, Gedächtnisstörungen, psychomotorische Verlangsamung und Verwirrtheit/Desorientiertheit (Schaefer et al., 2002). Es liegen allerdings sowohl Studien vor, die einen Einfluss des IFN auf die kognitiven Fähigkeiten der Patienten feststellen, als auch solche, bei denen derartige Einflüsse nicht nachweisbar sind (siehe Kap. 1.3.2).

In dieser Arbeit wird daher einer Gruppe chronischer HCV-Patienten vor (T1) und während (T2) IFN-Therapie (Therapiegruppe, TG) unter Einbezug einer Kontrollgruppe von chronischen HCV-Patienten (KG) ohne IFN-Therapie hinsichtlich der Veränderung neuropsychologischer Parameter (*Einfachreaktionszeit, Wahlreaktionszeit, Erinnerungsvermögen, Lernfähigkeit, Überblickgewinnung*) mithilfe einer computergestützten Testbatterie verglichen.

Darüber hinaus soll – da in einigen Studien Unterschiede der neuropsychologischen Funktionen chronischer HCV-Patienten im Vergleich zu anderen Patientengruppen festgestellt wurden (s. Kapitel 1.3.1) – ein Vergleich der neuropsychologischen Parameter der untersuchten chronischen HCV-Patienten vor und während Therapie mit einer klinischen Referenzgruppe (KRG) gezogen werden. Diese Referenzgruppe besteht aus gastroenterologischen Patienten, bei denen keine Lebererkrankung festgestellt wurde.

F1: Kommt es bei den Patienten der TG zu einer signifikanten Veränderung neuropsychologischer Parameter von T1 zu T2 im Vergleich zur KG?

F2: Unterscheiden sich die chronischen HCV-Patienten der TG zu T1 oder T2 von der KRG hinsichtlich der untersuchten neuropsychologischen Parameter?

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQOL), Angst und Depressivität

Die Untersuchung des Einflusses einer IFN-Therapie auf die HRQOL chronischer HCV-Patienten hat bisher nicht zu eindeutigen Ergebnissen geführt (siehe Kap. 1.4.2).

In der vorliegenden Arbeit erfolgt die Untersuchung der generischen und spezifischen HRQOL der chronischen HCV-Patienten vor und während IFN-Therapie mittels Fragebogenerhebung. Eine Kontrollgruppe steht hier nicht zur Verfügung, da ein ausreichender Fragebogenrücklauf nicht realisiert werden konnte.

Es sollen außerdem die Angst und Depressivität der chronischen HCV-Patienten vor und während der IFN- α -Kombinationstherapie untersucht werden. Dabei wird vor dem Hintergrund der bereits veröffentlichten Studien (siehe Kap. 1.3.2) davon ausgegangen, dass es zu T2 zu einem Anstieg der Depressivität kommen wird.

Anschließend soll die generische HRQOL der chronischen HCV-Patienten zu T1 und T2 mit der generischen HRQOL der deutschen Normalbevölkerung (NORM) verglichen werden, da wiederholt gezeigt wurde, dass chronische HCV-Patienten eine geringere HRQOL aufweisen als die Allgemeinbevölkerung (siehe Kap. 1.4.1).

Auch leiden chronische HCV-Patienten häufig bereits an depressiven Symptomen und Ängsten, ohne dass sie sich einer IFN-basierten antiviralen Therapie unterzogen haben (siehe Kap. 1.3.1). Es sollen daher Angst und Depressivität der chronischen HCV-Patienten der TG zu T1 und T2 mit einer gesunden Referenzgruppe (GRG) verglichen werden.

F3: Kommt es bei den Patienten der TG zu einer signifikanten Veränderung der generischen HRQOL von T1 zu T2?

F4: Kommt es bei den Patienten der TG zu einer signifikanten Veränderung der spezifischen HRQOL von T1 zu T2?

F5: Kommt es bei den Patienten der TG zu einer signifikanten Veränderung der Angst von T1 zu T2?

F6: Hypothese: Es kommt zu einer Zunahme der Depressivität der TG von T1 zu T2.

F7: Unterscheiden sich die chronischen HCV-Patienten der TG zu T1 oder T2 von der NORM hinsichtlich ihrer generischen HRQOL?

F8: Unterscheiden sich die chronischen HCV-Patienten der TG zu T1 oder T2 von der GRG hinsichtlich Angst und Depressivität?

3. MATERIAL UND METHODEN

3.1. Design

Es wurden zwei klinische Stichproben erhoben:

(A) Patienten, die an einer chronischen HCV-Infektion erkrankt waren und in den nächsten Wochen mit einer IFN- α -/Ribavirin-Kombinationstherapie begannen - die Therapiegruppe (TG),

(B) Patienten, die an einer chronischen HCV-Infektion erkrankt waren und keine Therapie begannen - die Kontrollgruppe (KG).

Sowohl die Patienten der TG als auch diejenigen der KG wurden zu zwei Zeitpunkten untersucht. Der Vollständigkeit halber soll an dieser Stelle noch eine neuropsychologische Dritttestung erwähnt werden, der sich einige Patienten aus der TG nach Therapiebeendigung unterzogen. Jedoch erschien aufgrund einer zu hohen Dropout-Rate und daraus resultierender geringer Stichprobengröße (N=7) eine statistische Auswertung nicht sinnvoll.

Zum ersten Untersuchungszeitpunkt (T1) unterzogen sich beide Patientengruppen (TG und KG) erstmalig einem rechnergestützten neuropsychologischen Testverfahren und erhielten standardisierte Fragebögen zur Beantwortung ausgehändigt. Dem zweiten Untersuchungszeitpunkt (T2) lagen die gleichen Untersuchungsmethoden wie zu T1 zugrunde.

Bei der Mehrzahl der Patienten wurde die IFN-Therapie innerhalb weniger Tage nach Ersttestung begonnen. Wie auch in Tab. 8 dargestellt, erfolgte T2 bei der TG während laufender IFN- und Ribavirin-Kombinationstherapie in einem Zeitintervall von 4,57-28,71 Wochen (32-201 Tage) bzw. im Mittel 15,27 Wochen (107 Tage) nach Therapiebeginn. Bei den Patienten der KG erfolgte T2 im Abstand von 5-32,14 Wochen (35-225 Tage) bzw. im Mittel 14,41 Wochen (101 Tage) zu T1. Die Zeitspanne zwischen den Untersuchungen war bei diesem Patientenkollektiv v.a. von der Terminabsprache mit den Patienten abhängig, die zur Zweittestung ein weiteres Mal einbestellt werden mussten, da T2 außerhalb ihrer Routineuntersuchung in der Leberambulanz lag.

Alle Patienten konnten während der IFN-Therapie mit ihren individuellen Ergebnissen vor Beginn der Therapie verglichen werden (Messwiederholungsdesign). Ebenso konnten die Ergebnisse vor und während antiviraler Therapie der TG mit denjenigen der Probanden der KG verglichen werden, die ohne IFN-Therapie im Verlauf ihrer chronischen Hepatitis-C-Erkrankung untersucht wurden.

Tab. 8: Testzeitpunkte der Therapiegruppe und der Kontrollgruppe

Testzeitpunkte	Therapiegruppe	Kontrollgruppe
T1 Ersttestung	Vor Beginn einer IFN- α -Therapie	Ohne Beginn einer IFN- α -Therapie in den folgenden Monaten
T2 Zweittestung	Während IFN- α -Therapie und zwar im Mittel 15,27 Wochen/ 107 Tage (Minimum: 4,57 Wochen/ 32 Tage; Maximum: 28,71 Wochen/ 201 Tage) nach Therapiebeginn	Im Verlauf der chronischen, HCV-Erkrankung ohne aktuelle IFN-Therapie und zwar im Mittel 14,41 Wochen/ 101 Tage (Minimum: 5 Wochen/ 35 Tage; Maximum: 32,14 Wochen/ 225 Tage) nach T1

3.2. Stichprobe und Vergleichsgruppen

In der medizinischen Leberambulanz des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf wurden im Rahmen dieser Arbeit 43 Patienten mit einer chronischen HCV-Infektion im Zeitraum von 4/2001 bis 1/2003 untersucht. Die erste Kontaktaufnahme erfolgte nach vorheriger Absprache mit dem behandelnden Hepatologen und wurde auch durch diesen vermittelt. 32 der genannten 43 Patienten bildeten die TG, da sie sich einer geplanten antiviralen Kombinationstherapie mit IFN- α in Kürze unterzogen, 11 Patienten bildeten die KG, da sie sich keiner antiviralen Kombinationstherapie mit IFN- α unterzogen.

Zum Vergleich der *neuropsychologischen Parameter* wurde eine *klinische Referenzgruppe (KRG)* herangezogen, die im Rahmen der Dissertation von Christian Wein (1996) erhoben wurde. Diese bestand aus Patienten einer gastroenterologischen Station eines Fachkrankenhauses/Rehabilitationsklinik, die:

- keine Lebererkrankungen, insbesondere keine Leberzirrhose,
- keine Anämie,
- keine Urämie,
- keine Malignome,

- keine sekundäre Hirnschädigung,
- keinen Alkoholabusus,
- keine symptomatische Arteriosklerose und
- keine dämpfende Medikation

in der Anamnese aufwiesen.

Zum Vergleich der *generischen HRQOL* wurden die Daten der *deutschen Normalbevölkerung (NORM, N=2914)* herangezogen. Diese wurden dem deutschen Handbuch des eingesetzten Fragebogens (Bullinger & Kirchberger, 1998) entnommen.

Ebenfalls erfolgte ein Vergleich der *Depressivität* und *Angst* der TG mit einer *gesunden Referenzgruppe (GRG, N=152)*. Diese Daten stammen aus dem deutschen Manual des eingesetzten Fragebogens (Herrmann et al., 1995).

Es galten folgende **Voraussetzungen** für die Aufnahme in die Studie:

1. die Teilnahmebereitschaft des Patienten an der Untersuchung und
2. das Beherrschen der deutschen Sprache in Schrift und Wort.

Außerdem wurden folgende **Ausschlusskriterien** festgelegt:

1. eine vorbestehende Leberzirrhose (Fibrosestadium 4),
2. eine hepatische Enzephalopathie,
3. fortgesetzter Drogenabusus,
4. fortgesetzter Alkoholabusus,
5. Einnahme von Medikamenten, welche die kognitiven Leistungen beeinflussen können,
6. somatische Erkrankungen mit verfälschenden Auswirkungen auf die Testergebnisse wie z.B. Erkrankungen der oberen Extremitäten und der Wirbelsäule (Paresen, akute Bandscheibenvorfälle, Polyneuropathien, usw.), schwere Systemerkrankungen (wie z.B. Malignome, akute rheumatische Polyarthrit, Multiple Sklerose),
7. psychische Erkrankungen mit verfälschenden Auswirkungen auf die Testergebnisse wie z.B. akute Psychosen, Demenz,
8. Patienten unter bereits begonnener antiviraler IFN-Kombinationstherapie.

Die Alters- und Geschlechtsverteilung der untersuchten Stichproben zeigt Tab. 9.

Tab. 9: Alters- und Geschlechtsverteilung der Therapie- und Kontrollgruppe

Geschlecht	TG (N=32)	KG (N=11)	Chi²/t	p
------------	-----------	-----------	--------	---

weiblich	8 (25,0%)	6 (54,5%)		
männlich	24 (75,0%)	5 (45,5%)	3,25*	0,13*
Alter M / SD	44,81 / 9,68	45,22 / 13,49	0,10	0,92

*Exakter Test nach Fisher, da > 20% der Zellen eine erwartete Anzahl < 5 haben; M: Mittelwert, SD: Standardabweichung, Chi²/t: Teststatistik, p: Signifikanzwert

3.3. Erhebungsmethoden

Die Datenerhebung gliederte sich gemäß der beiden Hauptfragestellungen in die folgenden Untersuchungsmethoden:

1. Die computerbasierte neuropsychologische Testung,
2. Die Fragebögen zur Erfassung der HRQOL und des psychischen Befindens.

3.3.1. Die neuropsychologische Testung

Die in dieser Dissertation zur Datenerhebung eingesetzte rechnergestützte neuropsychologische Testung wurde von Wein (1996) entwickelt.

Die Untersuchung fand an einem Windows-Computer statt, an den eine spezielle Tastatur mit vier großen Tasten (untere Ruhetaste, linke Taste, rechte Taste, obere Reaktionstaste) angeschlossen war. Die Ruhetaste bildete in gedrücktem Zustand die Ausgangsbasis für alle Bewegungen. Es wurde nur mit einer Hand gearbeitet. Die Testung bestand aus 5 Untertests (Aufgaben 1-5), die von den Patienten selbstständig nach einer Instruktion am PC bearbeitet wurden. Die Gesamtdauer eines Durchgangs betrug durchschnittlich 40 Minuten.

Aufgabe 1 Einfachreaktionszeit: Dem Patienten wurde 20 Mal hintereinander ein visueller Reiz in Form eines Sternes, der plötzlich auf dem Bildschirm erschien, präsentiert. Es galt, die Ruhetaste schnellstmöglich zu verlassen, die Reaktionstaste zu drücken und auf die Ruhetaste zurückzukehren. Gemessen wurde die individuelle Gesamtreaktionszeit vom Erscheinen des Reizes bis zum Drücken der Reaktionstaste auf das Signal hin (3:18 Min.).

Aufgabe 2 Wahlreaktionszeit: Nach Vorgabe zweier unterschiedlicher visueller Reize in unregelmäßiger Abfolge in Form der Buchstaben A oder B war es die Aufgabe des Probanden, entweder die linke (für A) oder die rechte Reaktionstaste (für B) zu drücken und wieder auf die Ruhetaste zurückzukehren. Die Gesamtreaktionszeit, als Summe aus der Entscheidungszeit und der Bewegungszeit, und die Trefferquote wurden erfasst (3:27 Min.).

Aufgabe 3 Erinnerungsvermögen/Rekognition: Der Proband prägte sich 20 einsilbige deutsche Wörter einer Lernliste ein. Bei den ihm anschließend sukzessive präsentierten Wörtern galt es zu entscheiden, ob es sich um ein neues Wort oder um eines aus der Liste handelte. Ermittelt wurden hier sowohl die Reaktionszeiten, die zum Drücken der linken Taste (neues Wort) oder rechten Taste (erinnertes Wort) benötigt wurden, als auch die Anzahl der richtig zugeordneten Wörter (Trefferquote) (3:45 Min.).

Aufgabe 4 Überblickgewinnung: Der Bildschirm erschien in zwei Hälften geteilt. Auf jeder Hälfte waren asymmetrisch Punkte angeordnet. Der Proband sollte durch Drücken der rechten oder linken Taste spontan und schnellstmöglich entscheiden, auf welcher Seite mehr Punkte zu sehen waren. Gemessen wurden die Reaktionszeiten und die Trefferquote.

Aufgabe 5 Lernfähigkeit: Der Proband merkte sich 15 Wörter, die ihm in einer Lernliste präsentiert wurden. Daraufhin erschienen nacheinander Anfangsbuchstaben. Es galt nun sich zu erinnern, um welches Wort aus der Lernliste es sich bei dem gezeigten Anfangsbuchstaben handelte und dieses per Tastendruck einer von drei Kategorien zuzuordnen (T1: Beruf, Sport, Essen; T2: Werkzeug, Tier, Bauwerk). Bei dieser Aufgabe gab es drei Lerndurchgänge mit denselben Wörtern. Auf jeden Durchgang folgte eine Abfrage. Reaktionszeit und Trefferquote wurden jedes Mal ermittelt (14:48 Min.).

3.3.2. Fragebögen zur Erfassung der Lebensqualität und des psychischen Befindens

Fragebogen zum Gesundheitszustand: 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36)

Der SF-36 (Ware & Sherbourne, 1992) stellt die gekürzte Variante eines in den 60er Jahren erstmals in den USA eingesetzten Fragebogens dar. Entwickelt wurde dieses ursprünglich umfassendere Messinstrument im Rahmen der „Medical Outcomes Study“ (MOS). Dieses Forschungsprojekt hatte zur Aufgabe, die Leistungen verschiedener amerikanischer Versicherungssysteme zu überprüfen. Der Fragebogen wurde mit der Zielsetzung konstruiert, von Patienten eine Selbsteinschätzung ihrer HRQOL zu erhalten. Es handelt sich bei dem SF-36 um ein generisches Instrument, das sowohl von seiner psychometrischen Qualität als auch von seiner Ökonomie und seiner Verbreitung international führend ist. Vor dem Hintergrund der hinsichtlich der Qualitätskriterien erfolgreichen Übersetzung des SF-36 ins Deutsche (Bullinger & Kirchberger, 1998) wurde der Fragebogen zur Untersuchung zahlreicher Studienstichproben von der

Arbeitsgruppe der Autorin eingesetzt (Bullinger, 1995; Bullinger, 1996; Bullinger, 2000; Bullinger et al., 1995).

Der SF-36 besteht aus 36 Items. Diese verteilen sich, mit jeweils unterschiedlicher Itemanzahl, auf die folgenden Dimensionen:

- *Körperliche Funktionsfähigkeit:* Ausmaß, in dem der Gesundheitszustand körperliche Aktivitäten wie Selbstversorgung, Gehen, Treppen steigen, bücken, heben und mittelschwere oder anstrengende Tätigkeiten beeinträchtigt
- *Körperliche Rollenfunktion:* Ausmaß, in dem der körperliche Gesundheitszustand die Arbeit oder andere tägliche Aktivitäten beeinträchtigt, z.B. weniger schaffen als gewöhnlich, Einschränkungen in der Art der Aktivitäten
- *Körperliche Schmerzen:* Ausmaß an Schmerzen und Einfluss der Schmerzen auf die normale Arbeit, sowohl im als auch außerhalb des Hauses
- *Allgemeine Gesundheitswahrnehmung:* Persönliche Beurteilung der Gesundheit, einschließlich aktueller Gesundheitszustand, zukünftige Erwartungen und Widerstandsfähigkeit gegenüber Erkrankungen
- *Vitalität:* Sich energiegeladen und voller Schwung fühlen versus müde und erschöpft
- *Soziale Funktionsfähigkeit:* Ausmaß, in dem die körperliche Gesundheit oder emotionale Probleme normale soziale Aktivitäten beeinträchtigen
- *Emotionale Rollenfunktion:* Ausmaß, in dem emotionale Probleme die Arbeit oder andere tägliche Aktivitäten beeinträchtigen, z.B. weniger Zeit aufbringen, weniger schaffen und nicht so sorgfältig wie üblich arbeiten
- *Psychisches Wohlbefinden:* Allgemeine psychische Gesundheit, einschließlich Depression, Angst, emotionale und verhaltensbezogene Kontrolle, allgemeine positive Gestimmtheit

Durch Transformation ergibt sich für jede Skala ein Wert zwischen 0 und 100, wobei höhere Werte einer besseren HRQOL entsprechen. Durch Berechnung von z-Werten, Multiplikation mit Regressionskoeffizienten und Transformation besteht außerdem die Möglichkeit, eine *Körperliche Summenskala* sowie eine *Psychische Summenskala* mit einem Mittelwert von 50 und einer Standardabweichung von 10 zu erstellen. Die Einzelskalen tragen zu beiden Summenskalen mit unterschiedlicher Gewichtung bei. Während die ersten der vier oben genannten Skalen v.a. der *Körperlichen Summenskala*

zuzuordnen sind, laden die letztgenannten vier Skalen am höchsten auf der *Psychischen Summenskala*.

Die Bearbeitungszeit des Fragebogens beträgt durchschnittlich zehn Minuten. Die Antwortmöglichkeiten der einzelnen Fragen sind unterschiedlich gestaltet und liegen als binäre („ja“ oder „nein“), drei-, fünf- oder sechsstufige Antwortalternativen vor. Die Angaben beziehen sich auf die vergangenen vier Wochen.

Die interne Konsistenz der Skalen lag in der deutschen Normstichprobe zwischen .74 und .94. Auch die Test-Retest-Reliabilität wurde untersucht. Die Subskalen erwiesen sich insgesamt als zufriedenstellend reliabel. Zudem wurde die konvergente Reliabilität durch korrelativen Vergleich mit einem ähnlichen Instrument geprüft. Auf eine ausreichend hohe diskriminante Validität liegen Hinweise aus verschiedenen klinischen Gruppen vor. Die Skalen erwiesen sich als ausreichend sensitiv für Veränderungsmessungen. Für die Auswertung der Skalen liegen Normwerte der deutschen Bevölkerung und Ergebnisse für zahlreiche Patientengruppen vor (Morfeld et al., 2011).

Chronic Liver Disease Questionnaire (CLDQ)

Der CLDQ (Younossi et al., 1999) ist ein krankheitsspezifischer Selbstbeurteilungsfragebogen zur Erfassung der HRQOL von Patienten mit chronischen Lebererkrankungen. Im Rahmen dieser Arbeit wurde eine deutsche Übersetzung von Schulz et al. (2008) genutzt. Verschiedene, für diese Erkrankungen typische Symptome und Beeinträchtigungen werden für den Zeitraum der letzten zwei Wochen abgefragt. Deren Auftretenshäufigkeit wird auf einer siebenstufigen Skala von „immer“ bis „nie“ eingestuft. Dabei entspricht ein hoher Wert einer geringen Symptombelastung bzw. einer hohen HRQOL in der jeweiligen Skala. Die Bearbeitungszeit wird mit 10 Minuten veranschlagt. Das Instrument besteht aus 29 Items, die in unterschiedlicher Anzahl in den folgenden sechs Skalen zusammengefasst werden:

- *Abdominale Symptome:* Blähungen, Schmerzen und Unbehagen im Bauchraum
- *Erschöpfung:* Müdigkeit, Schläfrigkeit, verminderte Energie, Kraftlosigkeit
- *Systemische Symptome:* Schmerzen, Atembeschwerden, Mundtrockenheit, Muskelkrämpfe, Juckreiz
- *Aktivität:* Einschränkung beim Heben und bei der Nahrungsaufnahme
- *Emotionale Funktion:* Reizbarkeit, Ängste, beeinträchtigte Stimmung, Schlafstörungen, Konzentrationsschwierigkeiten

- *Sorgen*: bezüglich der Auswirkungen der Erkrankung auf die Familie, einer möglichen Verschlechterung des Gesundheitszustandes in der Zukunft, einer Unheilbarkeit der Erkrankung und der Verfügbarkeit eines Lebertransplantats

Für jede Skala wird ein Mittelwert zwischen 1 und 7 gebildet. Für den CLDQ kann von einer höheren Veränderungssensitivität im Vergleich zu nicht spezifischen HRQOL-Fragebögen wie dem ebenfalls eingesetzten SF-36 ausgegangen werden. Die interne Konsistenz wird für die deutsche Übersetzung mit einem Cronbachs Alpha von .72 bis .92 für die Einzelskalen angegeben, die Retest-Reliabilität war akzeptabel mit Werten von .58 bis .79. Die konvergente und diskriminante Validität wurden sowohl in der Originalversion als auch in der deutschen Übersetzung geprüft.

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

Die HADS wurde von Zigmond und Snaith (1983) entwickelt und von Herrmann, Buss und Snaith (1995) vom Englischen ins Deutsche übersetzt. Zum Zeitpunkt der Veröffentlichung der deutschen Version war dieser Fragebogen bereits in über 100 publizierten Studien mit mehr als 15000 Patienten eingesetzt worden.

Das Messinstrument dient der Erfassung von *Angst* und *Depressivität* speziell bei Patienten mit somatischen Beschwerden. Die Erhebung erfolgt mittels Selbstbeurteilung durch den Patienten. Die Fragen beziehen sich auf den Zeitraum der vergangenen Woche. Als sensibles Messinstrument für mittelfristige Veränderungen ermöglicht der Einsatz der HADS eine Verlaufsdiagnostik. Der Fragebogen besteht aus 14 Items, aus denen je eine Subskala für *Angst* und *Depressivität* gebildet wird. Dabei werden je die Hälfte der Items in alternierender Reihenfolge addiert, bei einigen Antwortkategorien ist eine Umpolung nötig. Die Antwortmöglichkeiten jedes Items sind in vier Stufen unterteilt. Bei der Auswertung zur Bildung eines Angst- und eines Depressivitätswertes werden in Abhängigkeit von der gewählten Antwortalternative Werte von 0-3 pro Frage vergeben. Hohe Punktwerte bedeuten eine hohe Belastung in den Bereichen Angst und Depressivität. Jede Subskala besteht somit aus einem potenziellen Wertespektrum von 0-21, wobei Werte von > 7 als auffällig betrachtet werden.

Die interne Konsistenz (Cronbachs Alpha) beträgt für die Angstskala .80 und für die Depressivitätsskala .81. Die split-half-Reliabilität liegt für beide Skalen bei .81, für die Gesamtskala bei .88. Diese Werte sind in Anbetracht der Kürze der Skalen als gut zu bezeichnen. Die Validität wird u.a. durch Korrelationen mit konstruktverwandten Verfahren bestätigt und insgesamt als mehr als ausreichend befunden.

3.3.3. Klinische Daten

Vor T1 erfolgte sowohl bei der TG als auch bei der KG die Erhebung der unten aufgelisteten klinischen Parameter und anamnestischen Daten, deren Ergebnisse entscheidend für den Beginn einer antiviralen Kombinationstherapie und die Teilnahme an der vorliegenden Untersuchung waren (siehe Tab. 3, Kap. 1.2.2). Eine genaue Auflistung der Daten für jede Testperson soll in dieser Arbeit nicht erfolgen, da sie für die Auswertung der Ergebnisse im weiteren Verlauf der Studie nicht relevant sind.

1. Viruslast mittels PCR, als Aussage über die Replikativität und damit Aktivität des Virus
2. HCV-Antikörper mittels PCR
3. Leberhistologie mit Entzündungsgrad (1-4) und Fibrosestadium (1-4) durch sonographiegesteuerte Leberpunktion zur Einschätzung des Ausmaßes der Leberschädigung und Entscheidung, ob eine Therapieindikation gegeben ist
4. Genotyp als Prognosefaktor und Entscheidung über die Therapiedauer mit IFN und Ribavirin
5. Leber- und gallengangsspezifische Enzyme
 - Transaminasen mit GOT (AST) und GPT (ALT) als Indikatoren für eine Schädigung der Hepatozyten
 - Gamma-GT als möglicher Hinweis auf eine Erkrankung der Gallengänge
 - Bilirubin gesamt als möglicher Hinweis auf eine Cholestase
6. Somatische Vorerkrankungen, die einem Einschluss in die Studie entgegenstehen können
7. Psychische Vorerkrankungen, v.a. Depressionen in der Anamnese
8. Übertragungsweg der Hepatitis C
9. Erkrankungsdauer, diese ist allerdings oftmals nicht genau zu ermitteln aufgrund des häufig klinisch stummen Verlaufs der chronischen Hepatitis C
10. Erstdiagnose

3.4. Statistik

Zur statistischen Datenanalyse wurde das Statistikprogramm SPSS Version 14.0 für Windows eingesetzt.

Zum Vergleich der Stichproben hinsichtlich Geschlecht und Alter wurde entsprechend dem Skalenniveau der Daten ein Chi-Quadrat-Test bzw. ein t-Test für unabhängige Stichproben eingesetzt.

Der Vergleich der TG mit der KG zu T1 und T2 erfolgte mittels univariater Varianzanalyse mit Messwiederholung. Da post-hoc-Tests für diese Art der Varianzanalyse nicht zur Verfügung stehen, wurden im Falle signifikanter Ergebnisse t-Tests für abhängige Stichproben berechnet. Als entscheidendes Ergebnis der Varianzanalyse wird die Wechselwirkung von Zeitfaktor und Gruppenzugehörigkeit betrachtet. Eine signifikante Wechselwirkung bedeutet eine Veränderung von T1 zu T2 in einer Gruppe, während es in der anderen zu keiner bzw. zu einer gegenläufigen Veränderung kommt. Außerdem werden signifikante Zeiteffekte dargestellt, welche Aufschluss über Veränderungen von T1 zu T2 geben. Wird dieser Effekt signifikant, muss sich im t-Test für abhängige Stichproben zeigen, ob es sich um Veränderungen in der TG oder der KG oder in beiden Gruppen handelt. Der Gruppeneffekt bleibt unberücksichtigt.

Für jeden der Fragebögen wurden die in den jeweiligen Manualen beschriebenen Skalen und Summenskalen berechnet. Der Vergleich der TG zu T1 und T2 bezüglich HRQOL, Angst und Depressivität erfolgte, da keine Kontrollgruppe zur Verfügung stand, mittels t-Test für abhängige Stichproben. Der Vergleich mit den Referenzgruppen erfolgte mittels t-Test für unabhängige Stichproben bzw. im Falle des Normvergleichs mittels Einstichproben-t-Test.

Da aufgrund der meist nicht eindeutigen Datenlage mit Ausnahme einer Hypothese ausschließlich explorative Fragestellungen untersucht wurden, wurde auf die Durchführung einer Korrektur der Alphafehler-Kumulierung verzichtet.

Unterschiede in der Anzahl der Personen in den verschiedenen Variablen sind auf „missing values“ zurückzuführen. Weiterhin wurden bei jeder Variable Extremwerte eliminiert, um eine Verfälschung der Ergebnisse zu verhindern, was besonders angesichts der kleinen Stichprobengrößen sinnvoll erscheint.

Eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p=0,05$ wurde als signifikant erachtet, ein Wert von $p=0,10$ als tendenziell signifikant.

4. ERGEBNISSE

Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der verschiedenen Messinstrumente, die für die Datenerhebung eingesetzt wurden und der zugrunde-

liegenden Fragestellungen. In Tabellenform werden Stichprobengrößen, Mittelwerte, Standardabweichungen sowie die Ergebnisse der Signifikanztests aufgeführt.

4.1. Neuropsychologische Ergebnisse

Bezüglich der neuropsychologischen Parameter wurden die folgenden Fragestellungen untersucht:

F1: Kommt es bei den Patienten der TG zu einer signifikanten Veränderung neuropsychologischer Parameter von T1 zu T2 im Vergleich zur KG?

F2: Unterscheiden sich die chronischen HCV-Patienten der TG zu T1 oder T2 von der KRG hinsichtlich der untersuchten neuropsychologischen Parameter?

4.1.1. Vergleich der TG und der KG zu den Messzeitpunkten T1 und T2

Die Ergebnisse der neuropsychologischen Testung werden in Tab. 10 aufgeführt.

Tab. 10a: Neuropsychologische Ergebnisse der TG und der KG zu T1 und T2

	MZP	Gruppe	N	M	SD	F/p Zeit	F/p WW
Einfach- reaktionszeit	T1	TG	30	498,65	85,57	4,96/ 0,03	4,68/ 0,04
		KG	9	526,44	62,76		
	T2	TG	30	563,66	112,28		
		KG	9	527,39	71,65		
Wahlreak- tionszeit	T1	TG	30	679,74	99,77	1,79/ 0,19	0,82/ 0,37
		KG	9	708,67	85,27		
	T2	TG	30	707,52	96,78		
		KG	9	714,01	99,07		
Rekognition Reaktionszeit	T1	TG	28	1363,88	323,35	10,52/ 0,003	0,55/ 0,46
		KG	10	1349,20	259,00		
	T2	TG	28	1272,26	294,38		
		KG	10	1203,40	206,86		
Rekognition Treffer	T1	TG	28	30,00	3,68	8,64/ 0,006	0,02/ 0,88
		KG	11	29,27	5,14		
	T2	TG	28	32,21	3,29		
		KG	11	31,27	4,34		
Lernfähigkeit 1 Reaktionszeit	T1	TG	30	3330,98	925,10	0,07/ 0,80	1,14/ 0,29
		KG	11	3311,91	996,31		
	T2	TG	30	3487,51	1186,45		
		KG	11	3054,64	778,97		
Lernfähigkeit 1 Treffer	T1	TG	30	5,87	2,90	7,53/ 0,009	0,02/ 0,90
		KG	11	6,45	3,33		
	T2	TG	30	7,57	3,06		
		KG	11	8,00	1,84		
Lernfähigkeit 2	T1	TG	30	2439,00	668,15	1,44/ 0,24	1,04/ 0,31

Reaktionszeit		KG	11	2574,36	1036,50		
	T2	TG	30	2417,79	718,75		
		KG	11	2309,04	764,85		
Lernfähigkeit 2 Treffer	T1	TG	31	9,90	3,23	0,73/ 0,40	0,10/ 0,76
		KG	11	10,09	3,08		
	T2	TG	31	10,48	3,49		
		KG	11	10,36	2,84		

Anmerkung: Fortsetzung siehe Folgeseite

Tab. 10b: Neuropsychologische Ergebnisse der TG und der KG zu T1 und T2

	MZP	Gruppe	N	M	SD	F/p Zeit	F/p WW
Lernfähigkeit 3 Reaktionszeit	T1	TG	31	2042,36	670,30	0,03/ 0,86	1,10/ 0,30
		KG	11	2146,09	718,17		
	T2	TG	31	2138,66	671,44		
		KG	11	2009,80	641,69		
Lernfähigkeit 3 Treffer	T1	TG	31	11,19	3,15	2,65/ 0,11	1,65/ 0,21
		KG	11	11,09	2,77		
	T2	TG	31	11,35	3,09		
		KG	11	12,45	2,25		
Überblick- gewinnung Reaktionszeit	T1	TG	31	1866,61	602,29	0,45/ 0,51	1,89/ 0,18
		KG	11	1863,30	737,37		
	T2	TG	31	1673,00	599,42		
		KG	11	1929,55	752,81		
Überblick- gewinnung Treffer	T1	TG	31	23,13	2,77	0,76/ 0,39	0,30/ 0,58
		KG	11	21,45	3,78		
	T2	TG	31	22,32	3,23		
		KG	11	21,27	3,00		

Anmerkungen: MZP: Messzeitpunkt, T1: erster Messzeitpunkt, T2: zweiter Messzeitpunkt, TG: Therapiegruppe, KG: Kontrollgruppe, M: Mittelwert, SD: Standardabweichung, N: Stichprobengröße, F/p Zeit: Teststatistik und Signifikanzwert der Varianzanalyse mit Messwiederholung für den Zeiteffekt, F/p WW: Teststatistik und Signifikanzwert der Varianzanalyse mit Messwiederholung für die Wechselwirkung der Gruppenzugehörigkeit mit der Veränderung über die Zeit.

Es ergibt sich für die **Einfachreaktionszeit** eine signifikante Wechselwirkung zwischen der Gruppenzugehörigkeit und der Veränderung über die Zeit. Bei anschließend durchgeführten t-Tests für abhängige Stichproben zeigt sich eine signifikante Verlangsamung bei der TG ($p < 0,001$), während bei den Patienten der KG keine Veränderung festzustellen ist ($p = 0,96$). In den übrigen Variablen kommt es zu keiner signifikanten Wechselwirkung, jedoch lassen sich signifikante Zeiteffekte für die Variablen **Rekognition Reaktionszeit** und **Rekognition Treffer** sowie für **Lernfähigkeit Durchgang 1 Treffer** nachweisen. In den t-Tests für abhängige Stichproben ergibt sich für **Rekognition** sowohl bei der TG ($p = 0,03$) als auch bei der KG ($p = 0,006$) eine signifikante Abnahme der **Reaktionszeit**, also eine Verbesserung beider Gruppen; für

die **Treffer** findet sich eine signifikante Verbesserung bei der TG ($p=0,004$), jedoch nicht bei der KG ($p=0,19$). Ebenso lässt sich für **Lernfähigkeit Durchgang 1 Treffer** eine Verbesserung der TG ($p=0,009$) feststellen, während die Veränderung der KG ($p=0,16$) nicht signifikant wird.

4.1.2. Vergleich der TG zu T1 und T2 mit einer klinischen Referenzgruppe

Die Ergebnisse des Vergleichs der TG und der KRG hinsichtlich der rechnergestützten neuropsychologischen Untersuchung werden in Tab. 11 aufgeführt.

Tab.11: Neuropsychologische Ergebnisse der TG und der KRG zu T1 und T2

Variable	MZP	Gruppe	N	M	SD	t	p
Einfach- reaktionszeit	T1	TG	30	498,65	85,57	-1,924	0,10
	T2	TG	30	563,66	112,28	0,948	0,50
		KRG	44	539,80	96,88		
Wahlreak- tionszeit	T1	TG	30	679,74	99,77	0,052	>0,50
	T2	TG	30	707,52	96,78	1,219	0,50
		KRG	44	678,48	106,03		
Rekognition Reaktionszeit	T1	TG	28	1363,88	323,35	1,828	0,10
	T2	TG	28	1272,26	294,38	1,047	0,50
		KRG	44	1228,66	276,35		
Rekognition Treffer	T1	TG	28	30,00	3,68	-1,599	0,20
	T2	TG	28	32,21	3,29	1,387	0,20
		KRG	44	31,43	3,73		
Lernfähigkeit 1 Reaktionszeit	T1	TG	30	3330,98	925,10	-3,005	0,01
	T2	TG	30	3487,51	1186,45	-3,232	0,01
		KRG	44	4080,37	1216,77		
Lernfähigkeit 1 Treffer	T1	TG	30	5,87	2,90	0,505	>0,50
	T2	TG	30	7,57	3,06	4,903	<0,001
		KRG	44	5,53	2,76		
Lernfähigkeit 2 Reaktionszeit	T1	TG	30	2439,00	668,15	-4,559	<0,001
	T2	TG	30	2417,79	718,75	-5,780	<0,001
		KRG	44	3379,73	1104,04		
Lernfähigkeit 2 Treffer	T1	TG	31	9,90	3,23	0,672	>0,50
	T2	TG	31	10,48	3,49	2,232	0,05
		KRG	44	9,39	3,24		
Lernfähigkeit 3 Reaktionszeit	T1	TG	31	2042,36	670,30	-3,571	0,002
	T2	TG	31	2138,66	671,44	-3,766	0,001
		KRG	44	2813,00	1187,84		
Lernfähigkeit 3 Treffer	T1	TG	31	11,19	3,15	-0,108	>0,50
	T2	TG	31	11,35	3,09	0,166	>0,50
		KRG	44	11,27	3,20		

Anmerkungen: T1: erster Messzeitpunkt, T2: zweiter Messzeitpunkt, TG: Therapiegruppe, KRG: klinische Referenzgruppe, M: Mittelwert, SD: Standardabweichung, N: Stichprobengröße, t/p: Teststatistik und Signifikanzwert des t-Tests für unabhängige Stichproben (Vergleich zur KRG zu T1 und T2). Für die Variable *Überblicksgewinnung* stehen keine Referenzdaten zur Verfügung.

Es ergeben sich zum ersten Messzeitpunkt für die Variablen ***Lernfähigkeit Reaktionszeit 1***, ***Lernfähigkeit Reaktionszeit 2*** und ***Lernfähigkeit Reaktionszeit 3*** signifikante Unterschiede. Tendenziell signifikante Unterschiede ergeben sich für die Variablen ***Einfachreaktionszeit*** und ***Rekognition Reaktionszeit***. In den durchgeführten t-Tests für unabhängige Stichproben zeigt sich eine bessere Leistung im Sinne einer signifikant bzw. tendenziell signifikant schnelleren Reaktionszeit bei den Patienten der TG im Vergleich zu den Patienten der KRG in den Variablen ***Einfachreaktionszeit*** und ***Lernfähigkeit Reaktionszeit 1-3***. Hingegen ergibt der t-Test eine tendenziell signifikant schlechtere Leistung der TG im Vergleich zur KRG in der Variable ***Rekognition Reaktionszeit***. Die übrigen Variablen zeigen keine signifikanten Unterschiede. Diese werden folglich auf vergleichbarem Leistungsniveau gelöst.

Zum zweiten Messzeitpunkt ergeben sich für die Variablen ***Lernfähigkeit Reaktionszeit 1-3*** und ***Lernfähigkeit Treffer 1-2*** signifikante Unterschiede im Sinne einer besseren Leistung für die TG im Vergleich zur KRG. In den übrigen Variablen zeigen sich keine signifikanten Gruppenunterschiede.

4.2. Ergebnisse zur Lebensqualität und zum psychischen Befinden

Bezüglich der HRQOL und des psychischen Befindens wurden die folgenden Fragestellungen untersucht:

F3: Kommt es bei den Patienten der TG zu einer signifikanten Veränderung der generischen HRQOL von T1 zu T2?

F4: Kommt es bei den Patienten der TG zu einer signifikanten Veränderung der spezifischen HRQOL von T1 zu T2?

F5: Kommt es bei den Patienten der TG zu einer signifikanten Veränderung der Angst von T1 zu T2?

F6: Hypothese: Es kommt zu einer Zunahme der Depressivität der TG von T1 zu T2.

F7: Unterscheiden sich die chronischen HCV-Patienten der TG zu T1 oder T2 von der NORM hinsichtlich ihrer generischen HRQOL?

F8: Unterscheiden sich die chronischen HCV-Patienten der TG zu T1 oder T2 von der GRG hinsichtlich Angst und Depressivität?

4.2.1. Vergleich der TG zu T1 und T2 im SF-36

Die Ergebnisse des SF-36 für die TG sind in Tab. 12 dargestellt. Die Skalen können durch Transformation Werte von 0-100 annehmen. Hohe Werte bedeuten eine gute HRQOL, d. h. eine gute Funktion, wenig Schmerzen etc. Die Summenskalen werden in T-Werten dargestellt (Mittelwert: 50 / Standardabweichung: 10).

Skala	MZP	N	M	SD	t	p
Körperliche Funktionsfähigkeit	T1	16	79,06	23,54	1,583	0,13
	T2	16	70,73	25,97		
Körperliche Rollenfunktion	T1	16	62,50	46,55	2,402	0,03
	T2	16	31,25	37,08		
Schmerzen	T1	16	73,38	30,03	2,052	0,06
	T2	16	55,56	32,37		
Allg. Gesundheitswahrnehmung	T1	15	54,40	26,02	1,537	0,15
	T2	15	48,13	20,09		
Vitalität	T1	16	54,06	25,05	3,533	0,003
	T2	16	38,44	25,67		
Soziale Funktionsfähigkeit	T1	16	65,63	28,32	2,162	0,05
	T2	16	50,78	24,35		
Emotionale Rollenfunktion	T1	15	60,00	50,71	2,476	0,03
	T2	15	31,11	46,23		
Psychisches Wohlbefinden	T1	16	66,31	22,29	2,322	0,04
	T2	16	55,50	25,21		
Körperliche Summenskala	T1	14	46,60	10,51	1,384	0,19
	T2	14	43,13	8,52		
Psychische Summenskala	T1	14	43,25	14,15	2,135	0,05
	T2	14	36,08	15,53		

Tab. 12: Ergebnisse des SF-36 der TG zu T1 und T2

Anmerkungen: SF-36: Short-Form 36-Item Health Survey, MZP: Messzeitpunkt, T1: erster Messzeitpunkt, T2: zweiter Messzeitpunkt, TG: Therapiegruppe, M: Mittelwert, SD: Standardabweichung

chung, N: Stichprobengröße, t/p: Teststatistik und Signifikanzwert des t-Tests für abhängige Stichproben.

Während der IFN-basierten Kombinationstherapie kommt es bei der TG zu Verschlechterungen in der Mehrzahl der Skalen des SF-36. Im Einzelnen kommt es zu einer signifikanten Abnahme der HRQOL in den Skalen *Körperliche Rollenfunktion*, *Vitalität*, *Soziale Funktionsfähigkeit*, *Emotionale Rollenfunktion*, *Psychisches Wohlbefinden* und der *Psychischen Summenskala*. Tendenziell signifikant verschlechtert sich die Skala *Schmerzen*. Eine signifikante Verbesserung unter IFN- α -Therapie lässt sich in keiner der Skalen nachweisen.

4.2.2. Vergleich der TG zu T1 und T2 im CLDQ

In Tab. 13 sind die Ergebnisse des CLDQ für die TG dargestellt. Die Skalen können Mittelwerte von 1-7 annehmen. Hohe Werte bedeuten wenig Symptome bzw. eine gute HRQOL in der jeweiligen Skala.

Tab. 13: Ergebnisse des CLDQ der TG zu T1 und T2

Skala	MZP	N	M	SD	t	p
Abdominale Symptome	T1	14	5,52	1,14	0,989	0,34
	T2	14	5,19	1,25		
Erschöpfung	T1	14	4,53	1,59	2,128	0,05
	T2	14	3,80	1,56		
Systemische Symptome	T1	15	5,36	1,15	2,700	0,02
	T2	15	4,65	1,18		
Aktivität	T1	14	5,67	1,41	1,927	0,08
	T2	14	5,00	1,37		
Emotionale Funktion	T1	15	4,74	1,49	0,796	0,44
	T2	15	4,43	1,47		
Sorgen	T1	15	4,85	1,53	-0,422	0,68
	T2	15	5,04	1,26		
CLDQ Gesamtwert	T1	15	5,00	1,21	1,630	0,13
	T2	15	4,51	1,26		

Anmerkungen: CLDQ: Chronic Liver Disease Questionnaire, MZP: Messzeitpunkt, T1: erster Messzeitpunkt, T2: zweiter Messzeitpunkt, TG: Therapiegruppe, M: Mittelwert, SD: Standardabweichung, N: Stichprobengröße, t/p: Teststatistik und Signifikanzwert des t-Tests für abhängige Stichproben.

Signifikante Verschlechterungen der TG zeigen sich in den Skalen *Erschöpfung* und *Systemische Symptome*, eine tendenziell signifikante Verschlechterung in der Skala *Aktivität*. In den übrigen Skalen kommt es nicht zu signifikanten Veränderungen.

4.2.3. Vergleich der TG zu T1 und T2 in der HADS

Die Ergebnisse der Skalen der HADS für die TG sind in Tab. 14 aufgelistet.

Tab. 14: Ergebnisse der HADS der TG zu T1 und T2

Skala	MZP	N	M	SD	t	p
Depressivität	T1	12	7,00	6,30	-1,032	0,32
	T2	12	7,50	6,29		
Angst	T1	12	6,68	4,31	-0,202	0,84
	T2	12	6,92	4,98		

Anmerkungen: HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale, MZP: Messzeitpunkt, T1: erster Messzeitpunkt, T2: zweiter Messzeitpunkt, TG: Therapiegruppe, M: Mittelwert, SD: Standardabweichung, N: Stichprobengröße, t/p: Teststatistik und Signifikanzwert des t-Tests für abhängige Stichproben.

Beide Skalen können Werte zwischen 0 und 21 annehmen, wobei ein hoher Wert einer hohen Symptombelastung in den Bereichen Angst bzw. Depressivität entspricht.

In der HADS lassen sich keine signifikanten Veränderungen erkennen.

4.2.4. Vergleich der TG zu T1 und T2 mit Referenzgruppen

Die Ergebnisse des Vergleichs des SF-36 zwischen der TG und der deutschen Normalbevölkerung (NORM) zu T1 und T2 werden in Tab. 15 aufgeführt.

Tab. 15a: Ergebnisse des SF-36 der TG und der NORM zu T1 und T2

Variable	MZP	Gruppe	N	M	SD	t	p
Körperliche Funktionsfähigkeit	T1	TG	16	79,06	23,54	-1,104	0,29
	T2	TG	16	70,73	25,97	-2,285	0,04
		NORM	2906	85,56	22,32		
Körperliche Rollenfunktion	T1	TG	16	62,50	46,55	-1,758	0,10
	T2	TG	16	31,25	37,08	-5,578	<0,001
		NORM	2899	82,96	32,59		
Schmerzen	T1	TG	16	73,38	30,03	-0,760	0,46
	T2	TG	16	55,56	32,37	-2,906	0,01
		NORM	2908	79,08	27,36		
Allg. Gesundheitswahrnehmung	T1	TG	15	54,40	26,02	-2,012	0,06
	T2	TG	15	48,13	20,09	-4,092	0,001

		NORM	2914	67,92	20,27		
Vitalität	T1	TG	16	54,06	25,05	-1,461	0,17
	T2	TG	16	38,44	25,67	-3,860	0,002
		NORM	2895	63,21	18,46		
Soziale Funktionsfähigkeit	T1	TG	16	65,63	28,32	-3,268	0,005
	T2	TG	16	50,78	24,35	-6,238	<0,001
		NORM	2913	88,76	18,39		

Anmerkung: Fortsetzung siehe Folgeseite

Tab. 15b: Ergebnisse des SF-36 der TG und der NORM zu T1 und T2

Variable	MZP	Gruppe	N	M	SD	t	p
Emotionale Rollenfunktion	T1	TG	15	60,00	50,71	-2,289	0,04
	T2	TG	15	31,11	46,23	-5,364	<0,001
		NORM	2903	89,97	26,25		
Psychisches Wohlbefinden	T1	TG	16	66,31	22,29	-1,337	0,20
	T2	TG	16	55,50	25,21	-2,897	0,01
		NORM	2905	73,76	16,57		
Körperliche Summenskala	T1	TG	14	46,60	10,51	1,231	0,24
	T2	TG	14	43,13	8,52	-3,044	0,009
		NORM	2870	50,06	10,33		
Psychische Summenskala	T1	TG	14	43,25	14,15	-2,164	0,05
	T2	TG	14	36,08	15,53	-3,700	0,003
		NORM	2870	51,44	8,24		

Anmerkungen: SF-36: Short-Form 36-Item Health Survey, T1: erster Messzeitpunkt, T2: zweiter Messzeitpunkt, TG: Therapiegruppe, NORM: deutsche Normalbevölkerung, M: Mittelwert, SD: Standardabweichung, N: Stichprobengröße, t/p: Teststatistik und Signifikanzwert des Einstichproben-t-Tests (Vergleich zur NORM zu T1 und T2).

Zum ersten Messzeitpunkt ergeben sich signifikante Unterschiede in den Skalen *Soziale Funktionsfähigkeit*, *Emotionale Rollenfunktion* und der *Psychischen Summenskala* und tendenziell signifikante Unterschiede in den Skalen *Körperliche Rollenfunktion* und *Allgemeine Gesundheitswahrnehmung*. In den durchgeführten Einstichproben-t-Tests zeigt sich in den genannten Skalen eine schlechtere HRQOL der TG im Vergleich zur NORM vor Beginn der IFN-basierten Therapie. Zum zweiten Messzeitpunkt ergeben sich signifikante Unterschiede in **sämtlichen Skalen** des SF-36. Es zeigt sich eine schlechtere HRQOL für die TG im Vergleich zur NORM während der Therapie.

In Tab. 16 werden die Ergebnisse des Vergleichs der HADS zwischen der TG und einer gesunden Referenzgruppe (GRG) zu T1 und T2 dargestellt.

Tab. 16: Ergebnisse der HADS der TG und der GRG zu T1 und T2

Variable	MZP	Gruppe	N	M	SD	t	p
Depressivität	T1	TG	12	7,00	6,30	1,966	0,10
	T2	TG	12	7,50	6,29	2,243	0,05
		GRG	152	3,40	2,60		
Angst	T1	TG	12	6,68	4,31	0,692	>0,50
	T2	TG	12	6,92	4,98	0,764	0,50
		GRG	152	5,80	3,20		

Anmerkungen: HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale, T1: erster Messzeitpunkt, T2: zweiter Messzeitpunkt, TG: Therapiegruppe, GRG: gesunde Referenzgruppe, M: Mittelwert, SD: Standardabweichung, N: Stichprobengröße, t/p: Teststatistik und Signifikanzwert des t-Tests für unabhängige Stichproben (Vergleich zur GRG zu T1 und T2).

Es zeigt sich zum ersten Messzeitpunkt eine tendenziell signifikant höhere **Depressivität** bei der TG im Vergleich zur GRG, und auch zum zweiten Messzeitpunkt ist die Depressivität im Vergleich zur GRG signifikant stärker. In der Skala **Angst** findet sich weder zum ersten noch zum zweiten Messzeitpunkt ein signifikanter Unterschied zur GRG.

4.3. Zusammenfassung der Ergebnisse

Aus der Untersuchung der Fragestellung 1 ergeben sich im Einzelnen für die unterschiedlichen **neuropsychologischen Parameter** folgende Ergebnisse: Eine signifikante Verschlechterung der TG im Vergleich zur KG von T1 zu T2 kann lediglich in der Variable *Einfachreaktionszeit* nachgewiesen werden. In der Variable *Rekognition Reaktionszeit* kommt es dagegen zu Verbesserungen in beiden Gruppen. In den Variablen *Rekognition Treffer* und *Lernfähigkeit 1 Treffer* ergeben sich signifikante Verbesserungen bei der TG, jedoch nicht bei der KG, allerdings ohne dass der Wechselwirkungseffekt signifikant wird. Für *Wahlreaktionszeit*, *Lernfähigkeit Reaktionszeit 1-3*, *Lernfähigkeit Treffer 2-3* und *Überblickgewinnung* ergeben sich im Vergleich der TG und der KG über die Zeit weder signifikante Verschlechterungen noch Verbesserungen.

Die Untersuchung der Fragestellung 2 zeigt, dass die neuropsychologischen Leistungen der TG vor Beginn der IFN-basierten antiviralen Therapie lediglich in der Variable *Rekognition Reaktionszeit* den Leistungen der KRG tendenziell signifikant unterliegen. In den Variablen *Einfachreaktionszeit* und *Lernfähigkeit Reaktionszeit 1-3* erzielen die Patienten der TG bessere Leistungen als die Patienten der KRG. Bei den Variablen *Wahlreaktionszeit* und *Lernfähigkeit Treffer 1-3* ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen. Zum zweiten Messzeitpunkt ergibt sich für die Variablen *Lernfähigkeit Reaktionszeit 1-3* und *Lernfähigkeit Treffer 1-2* eine signifikant

bessere Leistung der TG im Vergleich zur KRG. In den übrigen Variablen finden sich keine signifikanten Unterschiede.

Bei der Untersuchung der Fragestellungen 3 bis 5 zeigen sich signifikante Verschlechterungen in einigen Skalen der zur Erfassung der HRQOL und des psychischen Befindens eingesetzten Fragebögen (CLDQ, SF-36, HADS), während es in anderen Skalen zu keinen signifikanten Veränderungen kommt. Im Einzelnen können folgende Ergebnisse gewonnen werden:

Im **SF-36** ergeben sich signifikante Verschlechterungen in den Skalen *Körperliche Rollenfunktion*, *Vitalität*, *Soziale Funktionsfähigkeit*, *Emotionale Rollenfunktion*, *Psychisches Wohlbefinden* und der *Psychischen Summenskala*. Eine tendenziell signifikante Verschlechterung zeigt sich in der Skala *Schmerzen*. Die Skalen *Körperliche Funktionsfähigkeit*, *Allgemeine Gesundheitswahrnehmung* und die *Körperliche Summenskala* weisen keine signifikanten Veränderungen auf. Es kommt also insgesamt zu einer Verschlechterung der generischen HRQOL der TG während IFN-Therapie, insbesondere der psychischen HRQOL (Fragestellung 3).

Im **CLDQ** ergeben sich signifikante Verschlechterungen in den Skalen *Erschöpfung* und *Systemische Symptome* und eine tendenziell signifikante Verschlechterung in der Skala *Aktivität*. Die weiteren Skalen *Abdominale Symptome*, *Emotionale Funktion* und *Sorgen* weisen keine signifikanten Veränderungen auf. Folglich verschlechtert sich die spezifische HRQOL der TG in einigen Bereichen während der IFN-Therapie (Fragestellung 4).

Bei der **HADS** kommt es zu keiner signifikanten Veränderung. Es lässt sich weder in der Skala *Angst* (Fragestellung 5) eine Veränderung feststellen, noch kann die Hypothese bestätigt werden, dass es in der Skala *Depressivität* zu einer signifikanten Veränderung kommt.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass im Zuge der IFN- α -Therapie Veränderungen im körperlichen und psychischen Befinden der Patienten entstehen. Diese werden von den Betroffenen allesamt als eine Verschlechterung im Vergleich zu ihrer Ausgangssituation vor Beginn der Therapie empfunden. Die HRQOL der Patienten wird somit in den oben genannten Skalen unter IFN-Therapie reduziert. Dies lässt sich jedoch nicht durchgängig in allen Skalen feststellen. Eine signifikante Verbesserung der HRQOL im Vergleich zur Ausgangssituation vor Therapie kann nicht nachgewiesen werden.

Bezüglich der Fragestellungen 6 und 7 lässt sich zeigen, dass die chronischen HCV-Patienten bereits vor Therapiebeginn eine im Vergleich zur NORM signifikant schlech-

tere HRQOL in den Skalen *Soziale Funktionsfähigkeit*, *Emotionale Rollenfunktion* und der *Psychischen Summenskala* aufweisen sowie eine tendenziell reduzierte HRQOL in den Skalen *Körperliche Rollenfunktion* und *Allgemeine Gesundheitswahrnehmung*. Zudem zeigt sich eine tendenziell erhöhte *Depressivität* im Vergleich zur GRG. In den Skalen *Körperliche Funktionsfähigkeit*, *Schmerzen*, *Vitalität*, *Psychisches Wohlbefinden* und der *Körperlichen Summenskala* zeigen sich jedoch keine Unterschiede zur NORM, ebenso wenig unterscheidet sich die *Angst* der chronischen HCV-Patienten von der GRG. Die HRQOL und das psychische Befinden sind somit bei der untersuchten Patientengruppe vor Therapiebeginn nur in einigen Bereichen reduziert. Während der Therapie zeigt sich die HRQOL in allen Skalen des SF-36 im Vergleich zur NORM reduziert. Die Depressivität zeigt sich im Vergleich zur GRG signifikant erhöht, während die Angstwerte der TG und der GRG vergleichbar sind.

5. DISKUSSION

Heute kann mit einer konsequent durchgeführten Kombinationstherapie der chronischen Hepatitis C, bestehend aus PEG-IFN- α und Ribavirin, in 40-80% der Fälle eine anhaltende Virusfreiheit erreicht werden (Fried et al., 2002; Manns et al. 2001; Buti & Esteban, 2011). Wie bereits in der Einleitung dargestellt, geht die IFN-Therapie mit einem breiten Spektrum an somatischen, neuropsychologischen und psychischen Nebenwirkungen einher. Durch die neuen Therapieregime konnte zwar die Effektivität der Behandlung erhöht werden, doch blieb das Nebenwirkungsprofil größtenteils unverändert, wodurch häufig die maximale Ausschöpfung der Therapiemöglichkeiten verhindert wird (Russo & Fried, 2003). Sowohl Dosisreduktionen aus medizinischer Indikation als auch mangelnde Compliance von Seiten der Patienten verringern die Aussicht auf eine Ausheilung der Erkrankung. Vorzeitige Therapieabbrüche sind häufig die Folge. In einer Studie von McHutchison et al. (1998) war bei 26% der Patienten unter Kombinationstherapie mit IFN- α und Ribavirin eine Dosisreduktion aufgrund von unerwünschten Wirkungen (jeglicher Art) notwendig, und bei 21% der behandelten Patienten musste ein frühzeitiger Therapieabbruch erfolgen. Eine Ursache hierfür sind psychopathologische Nebenwirkungen, insbesondere depressive Symptome (bis hin zu Suizidalität), die unter IFN-Therapie häufig beschrieben werden (Zdilar et al., 2000; Fontana, 2000; Dieperink et al., 2000; Malek-Ahmadi, 2001; Schaefer et al., 2002;

Loftis & Hauser, 2004; Angelino & Treisman, 2005; Valentine & Meyers, 2005; Asnis & De La Garza, 2006; Schäfer et al., 2007).

Die somatischen Nebenwirkungen des IFN treten meist in den ersten 12 Wochen nach Therapiebeginn auf (Fontana, 2000) und sprechen gut auf eine antiphlogistische/ antipyretische Therapie, wie z.B. mit Paracetamol an. Sie können durch Routinelaboruntersuchungen und herkömmliches klinisches Monitoring erfasst werden. Anders verhält es sich bei der Diagnose der psychischen und vor allem auch neuropsychologischen Nebenwirkungen, die den üblichen klinischen Untersuchungen ohne Weiteres nicht zugänglich sind. Wie wichtig es jedoch ist, auch diese Nebenwirkungen frühzeitig zu erkennen und zu behandeln, zeigen unter anderem die folgenden Untersuchungen: Wie Kraus et al. (2002) darlegen, können psychiatrische Nebenwirkungen wie depressive Symptome, Reizbarkeit (Ärger, Feindseligkeit, Aggressivität) und Ängste so stark ausgeprägt sein, dass ein Therapieabbruch bzw. ein verminderter Therapieerfolg daraus resultieren. Als schwerwiegendste Komplikation der depressiven Symptomatik während IFN-Therapie wurden Suizidversuche in der Literatur beschrieben (Janssen et al., 1994; Bourat et al., 1995; Baqç et al., 1997; Fukunishi et al., 1998; Fattovich et al., 1996). Eine Umfrage europäischer Leberzentren ergab, dass Patienten mit viraler Hepatitis, die eine IFN-Therapie durchführen, eine erhöhte Inzidenz an Suizidversuchen von 1,4% aufweisen, im Vergleich zur Normalbevölkerung mit 0,02-0,06% (Janssen et al., 1994; Rifflet et al., 1998). Des Weiteren scheint der Erfolg der antiviralen Therapie durch das Auftreten depressiver Symptome beeinflusst zu werden. In der Studie von Raison et al. (2005a) ist ein Anstieg depressiver Symptome unter IFN-/Ribavirin-Therapie mit einem verminderten Ansprechen auf die antivirale Therapie verbunden. Der Frage, ob ein Zusammenhang zwischen depressiven Veränderungen und einer kognitiven Leistungsminderung besteht, gingen Kraus et al. (2005b) nach. Sie konnten keine signifikante Korrelation zwischen therapieinduzierter depressiver Symptomatik und einer kognitiven Leistungsminderung nachweisen.

5.1. Neuropsychologische Ergebnisse

Viele Studien haben sich weltweit mit dem breiten somatischen und psychischen Nebenwirkungsprofil des IFN bzw. der Kombinationstherapie mit Ribavirin befasst (z.B. Fontana, 2000; Dieperink et al., 2000; Kraus & Wilms, 2000; Lang et al., 2002; Kraus et al., 2003). Die neuropsychologischen Nebenwirkungen wurden dabei vergleichsweise selten untersucht. Die Ergebnisse fallen unterschiedlich aus und werden

von Kraus et al. (2005b) zusammengefasst. In der Mehrzahl der Publikationen wird von einer Verschlechterung neuropsychologischer Parameter unter IFN-Therapie berichtet (Kraus et al., 2005b). Es liegen aber auch Studien vor, die keinen nachweisbaren Einfluss des IFN auf die kognitiven Fähigkeiten der Patienten feststellen können (Kraus et al., 2005b). In der Literatur wird jedoch immer wieder darauf hingewiesen, dass viele Patienten während einer IFN-Therapie über Konzentrationsschwäche und Gedächtnisschwierigkeiten berichten, die in einigen Fällen als so gravierend wahrgenommen werden, dass die Betroffenen sich den Aufgaben im Alltag nicht mehr gewachsen fühlen (Kraus et al., 2005b). Hinzu kommt, dass die Nebenwirkungen mit herkömmlichen klinischen Mitteln erst dann erfasst werden können, wenn sie von den Befragten als solche wahrgenommen werden, d.h. wenn sie in klinischer Ausprägung entweder von den Patienten selbst oder von Außenstehenden bemerkt werden. Vor dem Hintergrund der sich teilweise widersprechenden Forschungsergebnisse ist in dieser Dissertation erneut der Frage nachgegangen worden, ob es während der IFN-Therapie zu Veränderungen der kognitiven Fähigkeiten der Patienten kommt (Fragestellung 1). Dabei wurde nach einer Möglichkeit gesucht, die neuropsychologischen Nebenwirkungen möglichst objektiv und reliabel und frühzeitig zu erfassen, bevor die Patienten subjektiv selbst die reduzierte Leistungsfähigkeit bemerken, da diese Tests schon minimale Leistungseinbußen detektieren können, ohne dass die Resultate von der Selbsteinschätzung der Patienten beeinflusst werden können. Denn es muss berücksichtigt werden, dass es bei bestehender depressiver Symptomatik zu einer Diskrepanz zwischen der Selbsteinschätzung des Patienten in Bezug auf seine kognitive Leistungsfähigkeit im Vergleich zu seiner realen kognitiven Leistungsfähigkeit kommen kann (Kraus et al., 2005b). Die vorliegende Untersuchung hat des Weiteren zum Ziel, die neuropsychologischen Nebenwirkungen der IFN-Therapie im Anfangsstadium zu erfassen, um den Patienten möglichst frühzeitig professionelle Hilfestellung zu gewährleisten. Aufgrund der genannten Erfordernisse wurde im Rahmen dieser Dissertation eine computergestützte Testbatterie eingesetzt, welche es ermöglicht, das Reaktionsvermögen bis auf Millisekunden genau zu untersuchen. Dies ist z.B. von Bedeutung im Hinblick auf die Frage, ob ein Patient während der IFN-Therapie weiterhin in der Lage ist, ein Auto sicher zu führen (Wein et al., 2004) oder im Arbeitsleben Maschinen ohne Gefahr zu bedienen (dies auch in Bezug auf die schon häufig aufgeworfene Frage nach der Arbeitsunfähigkeit von Patienten).

In der vorliegenden Arbeit ergibt sich einzig für die *Einfachreaktionszeit* eine signifikante Wechselwirkung. Die Patienten der TG reagieren nach Beginn der IFN-Therapie signifikant langsamer bei Bearbeitung dieser Aufgabe als vor Einnahme des Medikaments, während die KG keine Veränderungen zeigt. In der Variable *Rekognition Reaktionszeit* kommt es dagegen zu Verbesserungen, allerdings in beiden Gruppen. In den Variablen *Rekognition Treffer* und *Lernfähigkeit 1 Treffer* ergeben sich signifikante Verbesserungen bei der TG, jedoch nicht bei der KG, ohne dass der Wechselwirkungseffekt signifikant wird. Die übrigen Aufgaben (*Wahlreaktionszeit*, *Lernfähigkeit Reaktionszeit 1-3*, *Lernfähigkeit Treffer 2-3*) werden von beiden Gruppen zu T1 und T2 ohne signifikante Unterschiede bearbeitet.

Bei den beobachteten Verbesserungen könnte es sich um einen Lerneffekt bei den komplexeren Aufgaben handeln, welcher bei der KG aufgrund der geringen Stichprobengröße nicht in allen betroffenen Variablen signifikant wird. Die fehlende Vorerfahrung der meisten Teilnehmer mit derartigen computergestützten Testverfahren führte vermutlich gerade bei den komplexeren Aufgaben zu einer Verunsicherung bei der ersten Testung und einem entsprechend schlechteren Abschneiden. Dafür spricht auch, dass die Verbesserung bei der Aufgabe *Lernfähigkeit* nur im ersten Durchgang zu finden ist, aber nicht bei den Folgedurchgängen.

Die Verschlechterung einzig der TG in der Variablen *Einfachreaktionszeit* spricht für eine Beeinträchtigung der Reaktionsgeschwindigkeit der Patienten bei dieser wenig komplex aufgebauten Aufgabe durch die Therapie mit IFN- α . Wiederholt war in vorausgegangenen Veröffentlichungen auf die kognitiven Nebenwirkungen des IFN- α hingewiesen worden. So berichten Kraus & Wilms (2000) in Bezug auf das Nebenwirkungsspektrum der IFN- α -Therapie von Konzentrations- und Merkfähigkeitsstörungen und Maier (2002) gibt an, dass eine Konzentrationsschwäche in 18% (Kombinationstherapie aus PEG-IFN- α und Ribavirin) bzw. 21% (Kombinationstherapie aus IFN- α und Ribavirin) der Fälle während der Therapie der chronischen Hepatitis C auftritt. Auch McHutchison et al. (2002) zählen Konzentrationsschwierigkeiten zu den häufigen Nebenwirkungen der IFN-Therapie der chronischen Hepatitis C.

Im Hinblick auf die Angaben der Testpersonen, die diese während der Datenerhebung zur vorliegenden Dissertation im persönlichen Gespräch machten, dass sie nämlich an sich selbst seit Therapiebeginn Gereiztheit, Konzentrationsschwäche und Merkfähigkeitsstörungen festgestellt hätten, wäre zu erwarten gewesen, dass alle kognitiven Aufgaben zu T2 deutlich schlechter gelöst werden als zu T1. Das potentielle Auftreten

einer Diskrepanz zwischen den Beschwerden, welche die Patienten angeben, und ihrem tatsächlichen kognitiven Status, ziehen auch Kraus et al. (2005b) in Betracht. Zu einer solchen Fehleinschätzung kann es bei depressiver Symptomatik kommen (Kraus et al., 2003; Bonaccorso et al., 2002). Um ein möglichst objektives, von einer Selbsteinschätzung unabhängiges Ergebnis zu erlangen, setzten Kraus et al. (2005b) in ihrer Studie ebenfalls eine computergestützte Testbatterie zur Erfassung IFN-assoziiierter kognitiver Veränderungen ein (siehe S. 70).

Zur weitergehenden Interpretation der neuropsychologischen Ergebnisse erfolgte in der vorliegenden Arbeit der Vergleich der erhobenen Daten der TG zu T1 und T2 mit den Daten einer KRG. Dabei sollte der Frage nachgegangen werden, ob sich die chronischen HCV-Patienten von den gastroenterologischen Patienten der KRG hinsichtlich der untersuchten neuropsychologischen Parameter unterscheiden. Es zeigten sich hierbei zu T1 bessere Leistungen der TG gegenüber der KRG im Sinne schnellerer Reaktionszeiten in den Parametern *Einfachreaktionszeit* und *Lernfähigkeitsreaktionszeit 1-3*. In diesen Variablen war die TG demnach vor Beginn der Therapie der KRG überlegen. Zu T2 kann in der *Einfachreaktionszeit* kein Unterschied zur KRG mehr festgestellt werden. Die in der Varianzanalyse ermittelte Verschlechterung dieses Parameters in der TG führt demnach dazu, dass zu T2 die TG der KRG vergleichbare Leistungen zeigt. Die zu T1 ermittelte schlechtere Leistung der TG gegenüber der KRG im Parameter *Rekognition Reaktionszeit* ist zu T2 nicht mehr messbar, was mit der in der Varianzanalyse ermittelten signifikanten Verbesserung sowohl der TG als auch der KG korrespondiert, welche als Lerneffekt interpretiert wurde. In den Parametern *Lernfähigkeitsreaktionszeit 1-3* zeigt die TG zu T2 – wie schon zu T1 – bessere Leistungen als die KRG. Diese Aufgabe wird also bezüglich der Reaktionszeit in allen drei Durchgängen sowohl vor als auch während der Therapie auf vergleichsweise hohem Niveau gelöst. Betrachtet man die in dieser Aufgabe erreichten Treffer, so korrespondiert die zu T2 ermittelte bessere Leistung der TG gegenüber der KRG in den Parametern *Lernfähigkeit Treffer 1-2* für den ersten Durchgang ebenfalls mit einem signifikanten Zeiteffekt in der Varianzanalyse. Dass die TG bei der zweiten Messung in den ersten zwei Durchgängen dieser komplexen Aufgabe mehr Treffer erreicht als die KRG, während dies in der ersten Messung nicht der Fall war, spricht ebenfalls für einen Lerneffekt, wie er auf S. 64 dieser Arbeit postuliert wurde. Zusammenfassend lässt sich zudem festhalten, dass unter IFN-Therapie die Leistungen der Patienten mindestens dem Niveau der KRG vergleichbar oder sogar besser sind.

Wie lässt sich das Ergebnis der vorliegenden Arbeit erklären?

Dafür kommen verschiedene Möglichkeiten in Betracht:

- Möglichkeit 1: Eine mögliche Ursache für die vorliegenden Ergebnisse könnte sein, dass die Änderung der *Einfachreaktionszeit* ein statistischer Zufallsbefund ist, da sich die anderen Parameter nicht signifikant verändern.

Dieses bedeutete, dass es unter IFN- α -Therapie zu keiner signifikanten Beeinflussung der untersuchten neuropsychologischen Parameter käme, da ja die Mehrzahl der Aufgaben in gleichbleibender Art und Weise gelöst werden. Daraus könnte sich wiederum als Schlussfolgerung ergeben, dass das IFN- α keinerlei messbare kognitive Auswirkungen hätte. Diese Möglichkeit scheint jedoch wenig wahrscheinlich wenn man bedenkt, dass der Test der *Einfachreaktionszeit* als der zuverlässigste betrachtet werden kann, da er einfach aufgebaut und somit wenig fehleranfällig ist. Außerdem widersprechen der Möglichkeit 1 Ergebnisse weltweiter Studien, die in den letzten Jahrzehnten wiederholt die kognitiven Nebenwirkungen der IFN- α -Therapie bei verschiedenen Erkrankungen aufzeigen konnten. Frühe Untersuchungen fanden bereits in den 80er Jahren statt. 1984, vor Entdeckung des HCV-Virus, erforschten Adams et al. die Auswirkungen einer IFN- α -Therapie bei Krebspatienten. Sie berichteten in ihrer Arbeit über eine Verschlechterung kognitiver Parameter unter IFN-Therapie. Über die zentralnervöse Toxizität des IFN berichteten auch Rohatiner et al. (1983) in ihrer Studie. Dusheiko wies 1997 auf generalisierte EEG-Veränderungen bei Patienten unter Hochdosis-IFN-Therapie hin. Den negativen Einfluss des Medikaments auf das Konzentrationsvermögen bei chronischen HCV-Patienten zeigten McHutchison et al. (1998). Demnach wiesen 11-14% der therapierten Patienten Konzentrationsschwierigkeiten auf. Fontana (2000) nannte in seiner zusammenfassenden Arbeit über die neuropsychiatrischen Nebenwirkungen des IFN eine Inzidenz kognitiver Nebenwirkungen von 10-20%.

- Möglichkeit 2: Während die *Einfachreaktionszeit* negativ durch die IFN-Therapie beeinflusst wird, kommt es bei den komplexer aufgebauten Aufgaben zu einem Kompensationsmechanismus.

Sieht man die Verlangsamung der *Einfachreaktionszeit* als gegeben an und führt sie auf das Medikament IFN zurück, so stellt sich die Frage, weshalb es zu keiner signifikanten Verschlechterung bei Bearbeitung der anderen Aufgaben kommt. Hier ist v.a. zu beachten, dass es bei Bearbeitung der Aufgabe *Wahlreaktionszeit* nicht, wie bei der Aufgabe *Einfachreaktionszeit*, zu einer *signifikanten* Verlangsamung der TG

zu T2 kommt, obwohl beide Aufgaben sich vom Aufbau her ähneln. Die Patienten der TG benötigen zwar zu T2 rund 28 Millisekunden mehr als zu T1, jedoch wird dieser Unterschied nicht signifikant. Die Aufgabe *Wahlreaktionszeit* ist insofern komplexer aufgebaut, als dass auf *zwei* Signale unterschiedlich reagiert werden soll. Die Komponente des „einfachen Reagierens“ auf einen Reiz wird ergänzt durch die kognitive Leistung des Zuordnens bei Erscheinen zweier unterschiedlicher Buchstaben. Auch bei den weiteren Aufgaben, die komplexere kognitive Leistungen wie die Merkfähigkeit und das Zuordnen prüfen, zeigen sich keine signifikanten Veränderungen der Reaktionszeiten. Eine Möglichkeit, diese Ergebnisse zu interpretieren, könnte sein, dass es beim Einfluss des IFN- α auf komplexere kognitive Leistungen zu einem Kompensationsmechanismus kommt, weil mehrere kognitive Fertigkeiten getestet werden, die unterschiedlich auf die IFN- α -Therapie reagieren und die sich am Ende zu dem weitestgehend unveränderten Gesamtbild zusammensetzen. Ein negativer Effekt der Therapie würde lediglich für die Aufgabe sichtbar, bei der ausschließlich die *Geschwindigkeit der Reaktion* auf einen Reiz eine Rolle spielt.

- Möglichkeit 3: Es muss auch an die Möglichkeit gedacht werden, dass der hier angewendete Test nicht ausreichend dafür geeignet sein könnte, die IFN- α -bedingten Veränderungen zu erfassen.

Obwohl der Einsatz dieses Testverfahrens in einer früheren Untersuchung zur Erfassung des Ausmaßes der subklinischen hepatischen Enzephalopathie (Wein, 1996) zu aussagekräftigen Ergebnissen führte, muss bedacht werden, dass der vorliegende Test zuvor nicht zur Messung IFN- α -bedingter Nebenwirkungen eingesetzt worden ist. Es könnte möglich sein, dass durch die IFN- α -Therapie kognitive Parameter beeinträchtigt werden, die dieser Test nicht zu messen in der Lage ist. Es liegt die Überlegung nahe, ob die Untersuchung der IFN- α -bedingten neuropsychologischen Nebenwirkungen mit dem von Kraus et. al. (2005b) eingesetzten Testverfahren, der „Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung“ (TAP) von Zimmermann und Fimm (1994, 2009) besser gelingen könnte (siehe S. 70).

- Möglichkeit 4: In vorherigen Untersuchungen kam es zu einer Konfundierung somatischer und psychischer Nebenwirkungen.

Wie schon erläutert, weist die Therapie mit IFN- α (plus Ribavirin) ein breites Spektrum an systemischen und (neuro-)psychologischen Nebenwirkungen auf. Fontana (2000) weist in seiner Arbeit über die neuropsychiatrische Toxizität der

IFN-Therapie darauf hin, dass es schwer sei, die neuropsychiatrischen von den systemischen Nebenwirkungen zu unterscheiden. Die somatischen Nebenwirkungen könnten nämlich den emotionalen und mentalen Gesundheitsstatus des Patienten stark beeinflussen. Werden die Patienten nun während Therapie befragt, kann es für sie oftmals schwierig sein, die Unterscheidung zwischen den Nebenwirkungsbereichen klar zu vollziehen und somit ihre neuropsychologische Leistungsfähigkeit realistisch einzuschätzen. Die systemischen Nebenwirkungen des IFN- α können beispielsweise so stark ausgeprägt sein, dass sie einen direkten Einfluss des IFN- α auf die neuropsychologischen Fähigkeiten des Patienten nur vortäuschen. So können (Kopf-)Schmerzen, die im Zuge der IFN- α -Therapie auftreten, das Allgemeinbefinden des Betroffenen so stark beeinträchtigen, dass er, „ganz von diesen eingenommen“, sich schlechter konzentrieren kann, sich Dinge nicht so gut merkt wie zuvor oder auch nur meint, dies sei der Fall, ohne dass seine Leistungen tatsächlich bedeutsam eingeschränkt werden. Eine weitere Ursache für diese Diskrepanz können, wie oben bereits erwähnt, depressive Symptome sein, die wiederum eine Hauptnebenwirkung des IFN sind (Kraus et al., 2005b). Im Unterschied zu vielen bisher veröffentlichten Studien versucht die vorliegende Arbeit das Problem der Ermittlung neuropsychologischer Nebenwirkungen durch die subjektive Selbsteinschätzung der Patienten zu umgehen, indem die Datenerhebung durch den Einsatz der computergestützten Testbatterie objektiviert wird. Diese Tatsache könnte die Abweichung der vorliegenden Ergebnisse von früheren Untersuchungen erklären, in denen Fragebögen eingesetzt wurden.

- Möglichkeit 5: Es besteht eine mangelnde Vergleichbarkeit der verabreichten IFN-Therapie und/oder der untersuchten Stichprobe und/oder des Studiendesigns.

Die in der vorliegenden Untersuchung verabreichte IFN-Kombinationstherapie ist zumindest mit einigen Vorgängerstudien nicht vergleichbar, da dort andere IFN-Typen in abweichender (höherer) Dosierung und mit unterschiedlicher Therapiedauer eingesetzt wurden. Dies könnte zu den unterschiedlichen Ergebnissen geführt haben. Weiterhin besteht die Möglichkeit, dass es sich bei den Patienten dieser Studie um eine Stichprobe mit eher gutem Gesundheitszustand bzw. mit gutem kognitiven Status handelt, die auf die Therapie mit weniger kognitiven Einschränkungen reagieren, was die vergleichsweise guten Ergebnisse dieser Studie erklären könnte. Für diese Annahme sprechen die Ergebnisse des Vergleichs der neuropsychologischen Leistungen der TG und der KRG: In allen untersuchten neuropsychologischen

logischen Parametern zeigten die Patienten der TG mindestens gleich gute und sogar signifikant bessere Testergebnisse im Vergleich zu den gastroenterologischen Patienten der KRG. Darüber hinaus handelt es sich um eine prospektive Studie, wohingegen viele der vorherigen Untersuchungen ein retrospektives Design aufweisen. Auch dies könnte die unterschiedlichen Ergebnisse erklären.

Mit dem Einsatz der computergestützten Testbatterie ist es möglich geworden, Daten zu erheben, die nicht nur allgemein die Beeinträchtigung kognitiver Fähigkeiten durch IFN nachweisen, sondern eine genauere Differenzierung verschiedener kognitiver Bereiche ermöglichen. Ein direkter negativer Einfluss des IFN auf die neuropsychologischen Parameter kann aufgrund der vorliegenden Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden, denn dieser ist in einer Reihe von Studien (siehe oben) festgestellt worden und lässt sich auch in der vorliegenden Arbeit zumindest anhand der Verlängerung der Reaktionszeit in Aufgabe 1 zeigen.

Die gewonnenen Erkenntnisse können in vielerlei Hinsicht nützlich für die Patienten sein. So ermöglicht ein umfangreiches Wissen dem behandelnden Arzt eine gute Patientenaufklärung vor Beginn der Therapie, beziehungsweise eine kompetentere Betreuung während der Therapie. Folgt man den Ergebnissen dieser Untersuchung kann dem Patienten vor Therapiestart erklärt werden, dass er wahrscheinlich Einschränkungen seines Reaktionsvermögens während der IFN- α -Behandlung zu erwarten hat, es jedoch nicht nachgewiesen ist, dass andere kognitive Bereiche nennenswert durch das Medikament beeinflusst werden. So könnte ein Patient möglicherweise unter Therapie weiterhin berufstätig sein (natürlich abhängig von der Art der Tätigkeit, die er ausübt), wenn er sich dazu in der Lage fühlt. Selbstverständlich müssen die gewonnenen Ergebnisse durch zukünftige Studien überprüft werden. Sollten sie sich bestätigen, werden viele Patienten sicherlich zuversichtlicher als bisher an die IFN- α -Therapie herangehen und mehr Ausdauer aufbringen können.

Vor dem Hintergrund vorheriger Veröffentlichungen zu dem vorliegenden Forschungsthema, soll besonders auf folgende Studien eingegangen werden:

Eine Reihe von Untersuchungen über die neurokognitiven Nebenwirkungen einer IFN-Therapie erfolgte in der Vergangenheit an Krebspatienten, da bei einigen Malignom-erkrankungen IFN- α ebenfalls zur Therapie eingesetzt wird. Pavol et al. fanden bereits 1995 in ihrer Studie über die neurobehavioralen Defizite, die mit einer IFN- α -Therapie bei Leukämiepatienten assoziiert sind, eine Herabsetzung verschiedener kognitiver

Leistungen unter Therapie. So wiesen die Testpersonen unter anderem eine Abnahme der kognitiven Geschwindigkeit sowie der exekutiven Funktionen auf. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch Capuron et al. (2001) in ihrer Untersuchung von Krebspatienten, die eine IL-2 und IFN-Therapie erhielten. Die in der vorliegenden Untersuchung beobachtete Verlängerung der Zeit, die zur Bearbeitung der Aufgabe *Einfachreaktionszeit* benötigt wird, entspricht den Ergebnissen von Pavol et al. (1995) bezüglich der Abnahme der kognitiven Geschwindigkeit. Allerdings stellten die Autoren darüber hinaus eine Verschlechterung des verbalen Gedächtnisses unter IFN-Therapie fest, ein Ergebnis, welches in der vorliegenden Untersuchung nicht bestätigt werden kann. Die aus der Bearbeitung der Aufgaben 3 und 5 gewonnenen Ergebnisse legen die Schlussfolgerung nahe, dass das IFN, in der hier angewendeten Dosierung, keinen signifikanten Einfluss auf die Gedächtnisfunktionen der Behandelten hat. Beim Vergleich der vorliegenden Ergebnisse mit denen von Pavol et al. (1995) und Capuron et al. (2001) muss aber noch einmal darauf hingewiesen werden, dass die von ihnen untersuchten Patienten an anderen Erkrankungen, nämlich an Leukämie bzw. einer anderen Krebserkrankung litten, und die Dosierung des IFN- α eine andere als bei den chronischen HCV-Patienten war. Kraus et al. (2005b) meinen allerdings dazu in ihrer Arbeit über IFN-assoziierte kognitive Veränderungen, dass die Ergebnisse der unterschiedlichen Patientengruppen in Bezug auf die neurokognitiven Nebenwirkungen durchaus miteinander vergleichbar seien, da ganz allgemein die zytokininduzierten Nebenwirkungen zentrales Thema seien und nicht die Dosierungen. Ausgeschlossen werden können derartige dosis- und patientenbedingte Unterschiede jedoch nicht (Fontana, 2000).

In der genannten Untersuchung von Kraus et al. (2005b) unterzogen diese chronische HCV-Patienten während IFN-Therapie ebenfalls einer Computertestung, um ihre neurokognitiven Leistungen mit Aufgaben zur *Alertness* (Wachheit), *geteilten Aufmerksamkeit*, *Vigilanz* und *Arbeitsgedächtnis* zu erforschen. Des Weiteren wurde zur Erfassung ihrer Depressivitätsscores die HADS eingesetzt, auf deren Ergebnisse in Kap. 5.2 genauer eingegangen werden soll. Während in der hier vorliegenden Arbeit lediglich ein signifikant negativer Einfluss des IFN auf die *Einfachreaktionszeit* gezeigt werden kann und die Reaktionszeiten bei den komplexeren Aufgaben keine Verschlechterungen aufweisen, berichten Kraus et al. über eine signifikante Verlängerung der Reaktionszeiten in *allen* der oben genannten Bereiche und zwar mit einem Maximum im Zeitraum zwischen 12 bis 24 Wochen nach Therapiebeginn. Im Vergleich zu den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit muss jedoch erwähnt werden, dass die Datenerhebung in dieser

Untersuchung früher als in der Studie von Kraus et al. erfolgte, nämlich bereits 5 bis 29 Wochen (im Durchschnitt 15 Wochen) nach Therapiebeginn. Möglich wäre es, dass es auch in der vorliegenden Arbeit zu einem späteren Zeitpunkt bei den anderen, komplexer aufgebauten Aufgaben zu einer signifikanten Verlängerung der Reaktionszeiten kommt und diese zu dem früheren Zeitpunkt noch nicht nachweisbar war. Jedoch fanden Kraus et al. 15 Wochen nach Therapiebeginn bereits eine Verlängerung der Reaktionszeiten. Diese Tendenz zeichnet sich in der vorliegenden Studie, mit Ausnahme der Verlängerung der *Einfachreaktionszeit*, nicht ab. Dennoch wäre es interessant, dies noch einmal genauer zu untersuchen und die bereits erhobenen Ergebnisse durch weiterführende Testungen im späteren Verlauf der IFN-basierten antiviralen Kombinationstherapie zu vervollständigen. Genau wie in der Arbeit von Kraus et al. (2005b) kommt es in der vorliegenden Untersuchung bei keiner der Aufgaben zu einer signifikanten Veränderung der Trefferquote während der Therapie. Die Korrektheit bei der Ausübung einer Tätigkeit scheint also nicht durch IFN- α beeinflusst zu werden, sondern lediglich die Geschwindigkeit der Reaktionen. Kraus et al. fanden des Weiteren eine signifikante Verschlechterung der Merkfähigkeit (*Arbeitsgedächtnis*) unter IFN-Therapie, die aber erst nach dreimonatiger IFN-Therapie auftrat. In der vorliegenden Untersuchung verändert sich die Merkfähigkeit der Testpersonen nicht signifikant während der IFN- α -Therapie. Der Testzeitpunkt liegt jedoch wie bereits erwähnt mit 5 bis 29 Wochen (im Mittel 15 Wochen) zum Teil früher, so dass sich auch hier wieder die Frage stellt, ob eine Verschlechterung erst im späteren Therapieverlauf auftritt. Die Tendenz einer Verschlechterung ist im genannten Zeitraum bei den Resultaten von Kraus et al. bereits zu erkennen und steht im Gegensatz zu den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit, die in diesem Zeitraum keinen nennenswerten negativen Einfluss des IFN erkennen lassen.

Abschließend soll noch einmal darauf hingewiesen werden, dass die Veröffentlichungen zu dem Forschungsgebiet der neuropsychologischen Nebenwirkungen der IFN-Therapie bei chronischen HCV-Patienten nicht einheitlich sind. So fand man bereits in den 90er Jahren eine subklinische neurologische Toxizität des IFN bei bemerkenswerten 30-50% chronischer HCV-Patienten (Kawano et al., 1996; Kanda et al., 1994), die in ca. 5% der Fälle als klinisch relevant anzusehen war (Fontana, 2000). Eine andere großangelegte Studie, bei der über 11000 Patienten untersucht wurden, die an einer viralen Hepatitis erkrankt waren, ergab eine Auftretenswahrscheinlichkeit schwerer neurologischer Nebenwirkungen (Krampfanfälle) unter IFN-Therapie von 0,04%, was vergleichbar mit

der Normalbevölkerung war (Fattovich et al., 1996). Die Ergebnisse der vorliegenden Studie finden ihren Platz zwischen den aufgeführten Extremen. Sie weisen darauf hin, dass man nicht allgemein von „den neuropsychologischen Nebenwirkungen“ sprechen kann, sondern es sollte vielmehr fein differenziert werden, welcher Qualität die unerwünschten Wirkungen des IFN- α sind. Diese noch genauer zu erforschen bleibt Gegenstand zukünftiger Untersuchungen, bei denen der Einsatz der von Wein (1996) entwickelten computergestützten Testbatterie hilfreich sein könnte. Jedoch sollte diese in zukünftigen Untersuchungen durch weitere Tests, die zusätzliche kognitive Funktionsbereiche erfassen können, ergänzt werden. Hier wäre z.B. die „Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung“ (TAP) von Zimmermann & Fimm (2009) zu nennen, die eine größere Bandbreite neuropsychologischer Parameter erfasst.

Wie der Vergleich der neuropsychologischen Leistungen der TG und der KRG zeigt (Fragestellung 2), weisen beide Gruppen signifikante Unterschiede in der Bearbeitung der Aufgaben der computerbasierten Testbatterie auf. Hierbei schneidet die TG entweder signifikant besser ab als die KRG oder löst die Aufgaben auf vergleichbarem Niveau. Lediglich der Parameter *Rekognition Reaktionszeit* erwies sich bei der TG vor Therapie als tendenziell signifikant schlechter. Dies legt die Annahme nahe, dass die chronischen HCV-Patienten der TG vor Beginn und auch während der IFN-basierten Kombinationstherapie einen vergleichsweise guten neuropsychologischen Status (so weit mit der computergestützten Testbatterie erfassbar) aufweisen, der mindestens vergleichbar ist mit dem von Patienten mit gastroenterologischen Erkrankungen, die keine Lebererkrankung aufweisen (siehe oben). Die Untersuchung der Fragestellung 1 ergab, wie bereits dargelegt, lediglich eine Verschlechterung eines einzigen der getesteten neuropsychologischen Parameter, nämlich der *Einfachreaktionszeit*. Eine mögliche Erklärung für dieses relativ gute Ergebnis der TG könnte der bereits vor Therapiebeginn bestehende gute neuropsychologische Status sein, den die Untersuchung der Fragestellung 2 ergab. Es kann angenommen werden, dass es bei Patienten mit guten kognitiven „Ausgangsbedingungen“ zu weniger Beeinträchtigungen durch die Therapie kommt.

5.2. Ergebnisse zur Lebensqualität und zum psychischen Befinden

In den letzten Jahrzehnten hat die Erforschung der Lebensqualität in der Medizin und damit auch bei chronischen HCV-Patienten einen immer größeren Stellenwert erlangt. Mit dem Ziel der weiteren Optimierung der IFN-basierten antiviralen Kombinations-

therapie widmet sich diese Arbeit zudem der Untersuchung der HRQOL und des psychischen Befindens der Patienten, die sich für eine IFN-Therapie entschieden und sich dieser unterzogen haben. Da es neben der genannten Therapie noch keine nebenwirkungsärmere Alternative gibt, ist es wichtig, die Häufigkeit von Therapieabbrüchen zu reduzieren und so die Möglichkeiten für eine erfolgreich beendete Behandlung zu erhöhen. So bezeichneten Gournay und Richou (2002) auf einer Konsensus-Konferenz 2002 die Häufigkeit der Therapieabbrüche als indirekten Indikator für den Einfluss der Therapienebenwirkungen auf die HRQOL. Folglich ist es von besonderem Interesse, mehr über die HRQOL *während* der IFN-Therapie zu erfahren, um die Befindlichkeit der Patienten einschätzen und ihnen ausreichende Hilfestellung geben zu können. Trotz vieler Untersuchungen seien die Konsequenzen der antiviralen Therapie auf die HRQOL noch immer nicht ausreichend verstanden worden, schlussfolgern Pojoga et al. in ihrer Arbeit aus dem Jahr 2006. Ein Grund dafür sowie für die unterschiedlichen Resultate der durchgeführten Studien könnte sein, dass die Datenerhebung bisher unvollständig erfolgte. Da die Fragebögen verschiedene Schwerpunkte haben, liegt die Annahme nahe, dass es mehrerer sich ergänzender Erhebungsinstrumente bedarf, um die HRQOL möglichst umfassend zu ermitteln. Zudem setzt sich die HRQOL aus verschiedenen Dimensionen zusammen. Verdeutlicht wird dies durch die Aussage von Bullinger (1994), welche die HRQOL als ein multidimensionales psychologisches Konstrukt beschreibt, das durch mindestens vier Komponenten zu operationalisieren ist, nämlich:

1. das psychische Befinden,
2. die körperliche Verfassung,
3. die sozialen Beziehungen und
4. die funktionale Kompetenz

der Befragten.

Dieser Gedanke liegt auch der Entscheidung zugrunde, die Datenerhebung zu dieser Arbeit mit den bereits genannten unterschiedlichen Fragebögen zu zwei Zeitpunkten durchzuführen, um die HRQOL und das damit verbundene psychische Befinden möglichst vollständig zu erfassen. Wie der Einsatz des SF-36 zeigt, weist dieser Fragebogen eine gute Reliabilität und Validität besonders bei der Erfassung der HRQOL bei chronischen Erkrankungen auf (Ware et al., 1994; Bonkovsky et al., 1999; Foster et al., 1998). Da er aber als *generisches* Erhebungsinstrument nicht speziell für chronische Lebererkrankungen entwickelt worden ist, wird die Untersuchung durch den

krankheitsspezifischen CLDQ ergänzt, der für den Einsatz bei Patienten mit chronischen Lebererkrankungen entwickelt wurde und eine gute Responsivität aufweist. Die HADS als validierter Fragebogen gibt wiederum zuverlässig Aufschluss über das Auftreten von Angst und Depressivität bei somatischen Erkrankungen. Damit hebt sich die Erhebungsmethodik dieser Dissertation von vielen früheren Arbeiten ab.

Zunächst soll im Folgenden auf die Fragestellung 7 eingegangen werden, die untersuchte, ob die generische HRQOL der chronischen HCV-Patienten der TG bereits vor Beginn der antiviralen IFN-basierten Kombinationstherapie im Vergleich zur deutschen Allgemeinbevölkerung reduziert ist, wie es in der Literatur wiederholt für chronische HCV-Patienten beschrieben wird.

Dabei ergab die Auswertung des dafür eingesetzten SF-36 eine nur in einigen Bereichen verminderte generische HRQOL der TG im Vergleich zur NORM vor Beginn der IFN-Kombinationstherapie. Hierbei sind signifikant bzw. tendenziell signifikant die Skalen *Körperliche Rollenfunktion*, *Allgemeine Gesundheitswahrnehmung*, *Soziale Funktionsfähigkeit*, *Emotionale Rollenfunktion* und die *Psychische Summenskala* betroffen.

Über eine signifikant reduzierte generische HRQOL von chronischen HCV-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen berichten Bonkovsky et al. (1999), die zur Datenerhebung ebenfalls den SF-36 einsetzten. Eine rumänische Studie von Pojoga et al. (2006) zeigte eine reduzierte HRQOL von chronischen HCV-Patienten vor Beginn einer IFN- α -Kombinationstherapie im Vergleich zur Normalbevölkerung. Foster et al. erfassten mit dem SF-36 bereits 1998 die HRQOL von nicht-zirrhatischen chronischen HCV- sowie HBV-Patienten. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass beide Patientengruppen eine verminderte HRQOL aufweisen, chronische HCV-Patienten jedoch sowohl eine Reduktion der psychischen als auch der physischen Funktionen zeigen, während chronische HBV-Patienten lediglich eine reduzierte psychische HRQOL aufweisen.

Diese Untersuchungsergebnisse lassen sich in der vorliegenden Arbeit nur zum Teil reproduzieren, da nicht alle Skalen des SF-36 durchgängig im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung reduziert sind. Insbesondere scheint die psychische HRQOL (*Psychische Summenskala*) im Vergleich zur NORM reduziert, wohingegen von den Skalen, die der *Körperlichen Summenskala* zuzuordnen sind, nur zwei (*Körperliche Rollenfunktion* und *Allgemeine Gesundheitswahrnehmung*) vermindert sind und dies auch nur mit tendenzieller Signifikanz. Die in dieser Dissertation untersuchten chronischen HCV-Patienten scheinen also schon vor Therapiebeginn vergleichsweise wenig in ihrer

HRQOL beeinträchtigt zu sein, und die Beeinträchtigung betrifft hauptsächlich die psychische HRQOL.

Gemäß Fragestellungen 3 und 4 wurde untersucht, ob es unter der antiviralen IFN-basierten Kombinationstherapie bei den chronischen HCV-Patienten zu einer Veränderung der generischen bzw. der spezifischen HRQOL kommt. Es zeigt sich hier bei der Auswertung des SF-36 und des CLDQ eine signifikante Verschlechterung in mehreren Skalen, zu einer signifikanten Verbesserung kommt es in *keiner* der Skalen. Obwohl auch einige Skalen unverändert bleiben, lässt sich zusammenfassend schlussfolgern, dass es zu einer Abnahme der HRQOL der chronischen HCV-Patienten unter IFN-Therapie kommt.

Vergleicht man dieses Ergebnis mit denen bereits publizierter Untersuchungen, finden sich unterschiedliche Resultate. So widersprechen die hier vorliegenden Ergebnisse denen von Davis et al. (1994). Sie führten eine der ersten Studien zur Erforschung des Einflusses von IFN auf die HRQOL von chronischen HCV-Patienten durch und fanden *bei Abschluss* der 24-wöchigen IFN-Therapie eine signifikante *Verbesserung* der HRQOL im Vergleich zu nicht therapierten Patienten, allerdings zu diesem Zeitpunkt nur in einem Bereich („Arbeit“) und erst zu einem späteren Zeitpunkt *nach Abschluss* der Therapie in zwei weiteren Skalen („Schlaf“, „Freizeit“). Eine geringfügige Verschlechterung zeigte sich lediglich in einer Skala („Essen“). Im Unterschied zur vorliegenden Untersuchung wurde jedoch nur ein Fragebogen eingesetzt und zwar das „Sickness Impact Profile“ (SIP; Bergner et al., 1981), welches die Autoren aufgrund mangelnder Krankheitsspezifität und einer eingeschränkten Veränderungssensitivität als weniger gut geeignet für die Evaluation der Effekte der IFN-Therapie auf die HRQOL einschätzten (Davis et al., 1994). Außerdem erfolgte die Untersuchung nicht wie in der vorliegenden Arbeit während der IFN-Therapie, sondern erst nach Beendigung.

Bianchi et al. (2000) setzten – wie in der vorliegenden Arbeit – den SF-36 ein, konnten jedoch mit diesem Instrument keinen Einfluss der IFN-Therapie auf die HRQOL nachweisen. Die Studie wies allerdings ein querschnittliches Design auf, bei dem Patienten mit und ohne IFN-Behandlung verglichen wurden. Zu ähnlichen Ergebnissen führte jedoch auch eine prospektive Studie von Pojoga et al. (2006). Die Stichprobe bestand aus 35 Testpersonen (damit von der Größe der Stichprobe der vorliegenden Untersuchung vergleichbar), und auch hier wurde der SF-36 eingesetzt. Die Datenerhebung erfolgte direkt *vor* Beginn einer 48-wöchigen IFN-Therapie sowie direkt *nach* Thera-

pieende. Im Unterschied zur vorliegenden Arbeit fand keine Datenerhebung *während* der Therapie statt, womit die Ergebnisse nur eingeschränkt vergleichbar sind. Es handelt sich hier um einen Prä-Post-Vergleich mit dem Resultat, dass die chronischen HCV-Patienten schon vor Therapiebeginn eine reduzierte HRQOL zeigten, die sich auch nach Beendigung der IFN-Therapie *nicht* verändert hatte, also vermindert blieb. Pojoga et al. schlussfolgern aus ihren Ergebnissen, dass eine IFN-Therapie keinen Einfluss auf die HRQOL hat. Auch Hunt et al. (1997), die 31 Patienten *vor*, *während* und *bei Abschluss* einer 6-monatigen IFN-Therapie mithilfe des SF-36 untersuchten, fanden keine Veränderung der HRQOL. Hingegen kann in der vorliegenden Arbeit zu T2 ein negativer Einfluss der IFN-basierten Kombinationstherapie auf die HRQOL nachgewiesen werden. Auch im Vergleich mit der NORM zeigt sich während der Therapie eine schlechtere Lebensqualität bei der TG in allen Skalen des SF-36, wohingegen vor Therapie die Lebensqualität nur in einigen Bereichen unterhalb der NORM lag. Von Interesse wäre es in dieser Untersuchung gewesen, die Patienten einer dritten Testung nach Therapieende zu unterziehen, um ihre HRQOL nach (erfolgreicher) IFN-Therapie zu erfassen. Dieses Vorhaben konnte aber aufgrund einer zu hohen Dropout-Quote nicht realisiert werden und bleibt als Anregung für zukünftige Untersuchungen.

Eine weitaus größer angelegte multizentrische Studie mit 642 chronischen HCV-Patienten von Bonkovsky et al. (1999) ergab, dass die vor Therapie eingeschränkte HRQOL von chronischen HCV-Patienten nach erfolgreicher IFN-Therapie (anhaltende Virusfreiheit) ansteigt. Dieses Ergebnis konnte im Rahmen einer internationalen Studie an einer noch größeren Stichprobe von 1144 Patienten repliziert werden (Bonkovsky et al., 2007). Es ist nachvollziehbar, dass nach beendeter Therapie und Abklingen der Nebenwirkungen ein Anstieg der HRQOL stattfindet, besonders wenn die Therapie erfolgreich verlaufen ist. Dies erscheint schlüssig, und so sollten in der vorliegenden Untersuchung stattdessen schwerpunktmäßig die Auswirkungen des IFN *während* der Therapie untersucht werden. Diesbezüglich lassen sich aus den Arbeiten von Bonkovsky et al. (1999, 2007) keine Aussagen ableiten, jedoch untersuchten Ware und Kollegen (1999) in einer multinationalen Studie die HRQOL von 324 chronischen HCV-Patienten auch 12 Wochen nach Therapiebeginn sowie unmittelbar nach Abschluss der 24-wöchigen Therapie und stellten mithilfe des SF-36 eine Verschlechterung der HRQOL unter IFN-Therapie fest, was den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit entspricht. Ebenso fanden McHutchison et al. (2001), Kang et al. (2005) und Hollander et al. (2006) Verschlechterungen der Lebensqualität (gemessen mit dem SF-36) *während* der IFN-Therapie.

Daher lässt sich schlussfolgern, dass die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit bezüglich des Verlaufs der HRQOL während einer IFN-Therapie mit einer Reihe publizierter Studien übereinstimmen.

Des Weiteren werden in dieser Arbeit die Depressivität und die Ängstlichkeit der HCV-Patienten untersucht, da sie einen wesentlichen Bestandteil der HRQOL darstellen bzw. diese stark prägen und eine wichtige Rolle bei der IFN-Therapie chronischer HCV-Patienten spielen. Zur Erfassung der Depressivität und Ängstlichkeit dient in der vorliegenden Arbeit die HADS. Die Prävalenz klinisch relevanter depressiver Symptomatik und Angstsymptome ist bei untherapierten chronischen HCV-Patienten bereits hoch (Kraus et al., 2000; Golden et al., 2005). So wurden in dieser Arbeit mit der Untersuchung der Fragestellung 8 auch Depressivität und Angstsymptome der TG im Vergleich zu einer gesunden Referenzgruppe vor Therapiebeginn und auch während Therapie erfasst.

Es zeigt sich hier, dass die Patienten der TG zu T1 eine tendenziell signifikant höhere *Depressivität* aufweisen als die Probanden der GRG und zu T2 eine signifikant höhere Depressivität. In der Skala *Angst* findet sich weder zu T1 noch T2 ein signifikanter Unterschied. Dieses Resultat steht im Einklang mit bisher veröffentlichten Untersuchungen zu diesem Thema, die von einer erhöhten Depressivität chronisch HCV-Infizierter berichten (Angelino & Treisman, 2005; Dieperink et al., 2000; Yates & Gleason, 1998). Studien deuten darauf hin, dass psychopathologische Symptome wie depressive Symptomatik und eine verminderte HRQOL direkt mit einer chronischen HCV-Infektion assoziiert sind (also auch ohne IFN- α -Therapie auftreten). Verantwortlich hierfür könnte ein neurotoxischer Effekt des HCV sein (Schäfer et al., 2007).

Vielfältig untersucht und gut belegt ist, dass im Verlauf einer IFN-Therapie psychische, insbesondere depressive Symptome auftreten können (Fontana, 2000; Dieperink et al., 2000; Zdilar et al., 2000; Malek-Ahmadi, 2001; Dieperink et al., 2003; Kraus et al., 2003; Loftis & Hauser, 2004; Angelino & Treisman, 2005; Valentine & Meyers, 2005). Des Weiteren ist beschrieben worden, dass es durch eine Kombinationstherapie mit IFN- α zu einer Exazerbation vorbestehender depressiver und anderer psychischer Symptome kommen kann (Kraus et al., 2003). In der vorliegenden Studie wird daher in der Fragestellung 5 untersucht, ob unter IFN-Therapie vermehrt Angstsymptome auftreten, und es wird die Hypothese geprüft, dass die Depressivität der Patienten während der Therapie zunimmt.

Bei der Auswertung der HADS ergibt sich in der vorliegenden Untersuchung *kein* signifikanter Anstieg der Depressivitätsscores unter IFN-Therapie. Lediglich im Vergleich zur GRG zeigte sich zu T2 bei der TG eine signifikant höhere Depressivität, doch war diese bereits vor Therapiebeginn tendenziell signifikant höher. Das entspricht zunächst nicht den Erwartungen. Wie man aus der Formulierung der Hypothese erkennen kann, ist vermutet worden, dass es während der IFN-Therapie zu einem Anstieg der Depressivität kommen wird. Diese Annahme beruhte auf einer Vielzahl an Untersuchungen, die über häufig auftretende depressive Veränderungen während IFN-Therapie in den letzten Jahren berichteten. So werden von Davis et al. (1998) und McHutchison et al. (1998) depressive Veränderungen neben Schlaflosigkeit und Gereiztheit zu den häufigsten psychischen Nebenwirkungen der IFN-Therapie gezählt, und die Autoren nennen das Auftreten einer depressiven Symptomatik als häufigsten Grund für einen Therapieabbruch. Welche Erklärungsansätze gibt es für das Ausbleiben erhöhter Depressivitätswerte zu T2 in der vorliegenden Arbeit? In den oben genannten älteren Untersuchungen aus den 90er Jahren wurde noch kein pegyliertes IFN, wie in der vorliegenden Arbeit, eingesetzt. Für PEG-IFN wurde in einigen Studien ein besser verträgliches Nebenwirkungsprofil (weniger beeinträchtigte HRQOL und geringeres Risiko schwerer neuropsychiatrischer Nebenwirkungen) gefunden als für das herkömmliche IFN (Rasenack et al., 2003; Valentine & Meyers, 2005), jedoch wurden auch unter Therapie mit PEG-IFN hohe Raten depressiver Symptome festgestellt (Russo & Fried, 2003; Loftis & Hauser, 2004; Reichenberg et al., 2005), die bei mindestens 20% (Schäfer et al., 2007) liegen. In einer Studie von Kraus et al. (2005a) konnten diese keinen Unterschied in Ausmaß und Häufigkeit depressiver Symptome zwischen Patienten unter Therapie mit konventionellem und pegyliertem IFN feststellen. Eine weitere mögliche Erklärung für den ausbleibenden Anstieg der Depressivität der TG während der IFN-basierten Kombinationstherapie könnte sein, dass die Patienten der TG einen besseren psychischen Status aufwiesen als die Patienten in den genannten Untersuchungen und sie dadurch weniger vulnerabel waren und sich nicht signifikant im Hinblick auf ihre Depressivität verschlechterten. Zwar zeigte zu T1 die TG im Vergleich zur Referenzgruppe eine höhere Depressivität, doch handelte es sich um eine gesunde Referenzgruppe, und der mittlere Depressivitätsscore der TG lag mit 7,0 im klinisch unauffälligen Bereich. Einige Studien konnten in diesem Zusammenhang zeigen, dass das Ausmaß bereits vor Therapiebeginn bestehender depressiver Symptome als Prädiktor für die Entwicklung affektiver Störungen unter IFN- α -Therapie dienen kann (Capuron & Ravaud, 1999;

Hauser et al., 2002; Raison et al., 2005b; Dieperink et al., 2003). So ist es vorstellbar, dass die Stichprobe, aus der sich die TG zusammensetzt, dadurch einen besseren psychischen Status aufwies, weil Patienten mit manifesten psychischen Erkrankungen nicht an der Untersuchung teilnahmen, auch wenn als Ausschlusskriterien lediglich die Testergebnisse verfälschende psychische Erkrankungen wie eine akute Psychose definiert wurden. Umgekehrt könnte man argumentieren, dass die Patienten der TG bereits zu T1 eine so starke Depressivität aufwiesen, dass diese durch die IFN-basierte Kombinationstherapie nicht noch weiter signifikant negativ beeinflusst werden konnte, doch kann diese Möglichkeit ausgeschlossen werden, da der Mittelwert der TG im klinisch noch unauffälligen Bereich lag. Schließlich besteht auch die Möglichkeit, dass die HADS zur Erhebung von Depressivität unter IFN-Therapie ungeeignet ist. So konnte in einer Untersuchung von Hunt et al. (1997) in der HADS keine signifikante Veränderung unter IFN-Therapie nachgewiesen werden, wohl aber im ebenfalls eingesetzten „Beck Depressions-Inventar“ (Beck et al., 1979). Gegen diese Erklärung spricht jedoch, dass z.B. Kraus et al. (2003, 2005a) depressive Veränderungen unter IFN-Therapie mithilfe der HADS nachweisen konnten. Das Instrument wurde speziell zum Einsatz bei somatisch erkrankten Patienten entwickelt und in über 100 veröffentlichten Studien international eingesetzt.

In Anlehnung an die oben beschriebenen von Bullinger (1994) definierten vier Komponenten (psychisches Befinden, körperliche Verfassung, soziale Beziehungen, funktionale Kompetenz), aus denen sich die HRQOL zusammensetzt, soll abschließend analysiert werden, in welchen der vier Bereiche es zu einer Veränderung kommt, und es sollen die Ergebnisse der Fragestellungen 3 bis 6 zusammengefügt werden.

Es soll mit der **körperlichen Verfassung** begonnen werden. In diesem Bereich spielen v.a. folgende Skalen des SF-36 eine Rolle:

- *Körperliche Funktionsfähigkeit,*
- *Körperliche Rollenfunktion,*
- *Körperliche Schmerzen,*
- *Allgemeine Gesundheitswahrnehmung,*
- *die Körperliche Summenskala.*

Für den CLDQ sind hier folgende Skalen zu nennen:

- *Abdominale Symptome,*
- *Systemische Symptome.*

Zu keinerlei signifikanten Veränderungen kommt es in der Skala *Allgemeine Gesundheitswahrnehmung*. Die Beurteilung des individuellen aktuellen Gesundheitszustandes ist also zu T1 und T2 gleich und damit nicht von der antiviralen Kombinationstherapie beeinflusst. Auch die *Körperliche Funktionsfähigkeit* als Indikator dafür, inwieweit der eigene Gesundheitszustand körperliche Aktivitäten beeinträchtigt, bleibt zu T2 unverändert. In der *Körperlichen Summenskala*, als Zusammenfassung aller körperlichen Symptome des SF-36, kommt es ebenfalls zu keiner signifikanten Veränderung im Verlauf der antiviralen Therapie. Hierzu passend ist auch die zu T2 gleichbleibende Skala *Abdominale Symptome* des CLDQ.

Hingegen kommt es zu T2 zu einer signifikanten Verschlechterung der Skala *Systemische Symptome* (CLDQ) und der Skala *Körperliche Rollenfunktion* (SF-36), also dem Ausmaß, in dem der körperliche Gesundheitszustand die Arbeit oder andere Aufgaben beeinträchtigt, sowie einer tendenziell signifikanten Zunahme der subjektiv empfundenen Schmerzen (Skala *Körperliche Schmerzen*). Die Frage ist nun, wie diese negativen Veränderungen aus dem Bereich der körperlichen Verfassung zu den zuvor aufgeführten Skalen passen, die sich ja nicht unter IFN-Therapie signifikant verändern. Ruft man sich das bereits aufgeführte Nebenwirkungsspektrum des IFN in Erinnerung (siehe Tab. 6), so ist es nachvollziehbar, dass es in der vorliegenden Untersuchung zu T2 zu einer Zunahme systemischer Symptome (Schmerzen, Juckreiz, Muskelkrämpfe usw.) und von Schmerzen kommt. Abdominelle Symptome (der CLDQ erfasst Bauchschmerzen, aber keine Übelkeit) scheinen dabei keine so bedeutende Rolle zu spielen. Sowohl die systemischen Symptome als auch die Schmerzen scheinen jedoch von den Patienten nicht als so gravierend wahrgenommen zu werden, dass sie die körperliche Funktionsfähigkeit (Selbstversorgung, Treppen steigen etc.) negativ beeinflussen, wohl aber die Erfüllung bestimmter Aufgaben, insbesondere im beruflichen Bereich, einschränken. Dies zeigt sich auch an der im Vergleich zu T1 unveränderten körperlichen Summenskala und an der gleichbleibenden Einschätzung des Gesundheitszustandes zu den beiden Testzeitpunkten. Es lässt sich also daraus schlussfolgern, dass es im Bereich des körperlichen Befindens zu T2 zwar zu Veränderungen kommt, diese aber von den Patienten nicht als so gravierend eingeschätzt werden, dass sie in ihrer Gesamtheit die körperliche HRQOL negativ beeinflussen.

Bei der Untersuchung des **psychischen Befindens** sind v.a. folgende Skalen des SF-36 zu berücksichtigen:

- *Emotionale Rollenfunktion*,

- *Psychisches Wohlbefinden*,
- die *Psychische Summenskala*.

Aus dem CLDQ lassen sich folgende Skalen benennen:

- *Emotionale Funktion*,
- *Sorgen*.

Auch die Skalen der HADS können hier eingeordnet werden:

- *Depressivität*,
- *Angst*.

Es zeigt sich bei den chronischen HCV-Patienten nur im SF-36 ein signifikant negativer Einfluss der antiviralen Kombinationstherapie auf das psychische Befinden der Patienten zu T2. Die Skalen *Emotionale Rollenfunktion*, *Psychisches Wohlbefinden* sowie die *Psychische Summenskala* des SF-36 verschlechtern sich signifikant während der antiviralen Kombinationstherapie. Im CLDQ findet sich hingegen keine signifikante Verschlechterung der *Emotionalen Funktion*, die Reizbarkeit, Ängste, Gefühle des Unglücklichseins und Deprimiertheit, Stimmungsschwankungen sowie Schlafstörungen und Konzentrationsschwierigkeiten zusammenfasst, und auch die Skala *Sorgen* zeigt keine Beeinträchtigung. Bemerkenswert ist auch, dass sich weder eine Zunahme der *Depressivität* noch der *Angst* (HADS) während der IFN-Therapie feststellen lässt. Eine Erklärung hierfür lässt sich wie folgt herleiten: Die Skala *Psychisches Wohlbefinden* des SF-36, in der es zu einer signifikanten Abnahme kommt, umschreibt die allgemeine psychische Gesundheit des Patienten und setzt sich aus mehreren Komponenten zusammen, von denen Angst und Depressivität nur ein Teil sind, die andererseits aber nur mit wenigen Items erfasst werden (nervös, niedergeschlagen, ruhig/gelassen, entmutigt/traurig, glücklich). Eventuell bilden diese Items die Einschränkungen unter IFN-Therapie besser ab, als es HADS und CLDQ können. Die Annahme liegt nahe, dass es im Zuge der Kombinationstherapie mit IFN zu einer Verschlechterung des allgemeinen psychischen Wohlbefindens kommt, die auch eine Verschlechterung der emotionalen Rollenfunktion, also dem Ausmaß, in dem emotionale Probleme die Arbeit oder andere Aufgaben beeinflussen, mit sich bringt, die aber nicht so geartet sind, dass klinisch bedeutsame Angst und Depressivität signifikant zunehmen. Dennoch bleibt es überraschend, dass der generische SF-36 Einschränkungen erfasst, die im spezifischen CLDQ nicht messbar sind. Es besteht die Möglichkeit, dass die Lebererkrankung bei den Patienten der untersuchten Stichprobe nicht so weit fortgeschritten ist, dass die Einschränkungen im CLDQ messbar werden. So entsprechen die Mittelwerte der TG

etwa denen von Patienten mit Lebererkrankungen ohne Zirrhose (Younossi et al., 1999). Eventuell kommt es in der vergleichsweise heterogenen Skala Emotionale Funktion (8 Items) auch nur in einigen Items zu einer Veränderung, die in der Gesamtskala aber nicht sichtbar werden. Dass es nicht zu einer Zunahme an Sorgen kommt, könnte damit zusammenhängen, dass die Patienten sich einer Therapie unterziehen, welche mit der Aussicht auf eine Verbesserung ihres Zustandes verbunden ist.

Bisher nicht besprochen wurden die Skalen, die am wenigsten eindeutig einem Bereich zugeordnet werden können, da sie **körperliche und psychische Aspekte** beinhalten:

- *Vitalität* (SF-36),
- *Aktivität* (CLDQ),
- *Erschöpfung* (CLDQ).

Besonders auffällig bei der Auswertung der Untersuchungsergebnisse ist die sehr signifikante Abnahme der Skala *Vitalität* des SF-36, welche das Empfinden des energiegeladen-sein und sich-voller-Schwung-fühlen beschreibt. Dies entspricht vorherigen Forschungsergebnissen, die Fatigue bzw. Erschöpfung als eine besonders häufige Nebenwirkung der IFN-Therapie benennen (Russo & Fried, 2003). Dazu passt auch die in der vorliegenden Arbeit festgestellte Abnahme der Lebensqualität in den CLDQ-Skalen *Erschöpfung* und *Aktivität*. Geht man davon aus, dass die Vitalität sowohl vom körperlichen als auch vom psychischen Befinden beeinflusst wird, so ist die sehr signifikante Verschlechterung zu T2 nachvollziehbar. Sowohl die körperliche Verfassung als auch das psychische Befinden verschlechtern sich maßgeblich während der IFN-Therapie, wie oben bereits im Einzelnen erläutert. Es erscheint plausibel, dass ein Mensch, der sich psychisch nicht wohl fühlt und körperliche Schmerzen empfindet, mit weniger „Schwung“ und „Energie“ die Aufgaben des täglichen Lebens meistert. Denkbar ist des Weiteren auch, dass die antivirale Kombinationstherapie aufgrund ihrer monatelangen Dauer (verbunden mit häufigen Arztbesuchen, Nebenwirkungen usw.) ein solch hohes Maß an Selbstdisziplin und persönlicher Kraft kostet, dass die Patienten weniger Energie für andere Dinge im Alltag aufbringen können. Zudem könnte ein direkter Effekt des IFN auf das zentrale Nervensystem zu den Erschöpfungssymptomen führen. Unabhängig von der möglichen Ursache lässt sich festhalten, dass die vorliegende Arbeit die Zunahme von Fatigue/Erschöpfung unter IFN-Therapie bestätigt.

In Bezug auf die **sozialen Beziehungen** lässt sich Folgendes eruieren:

Dass sich die Begleiterscheinungen der IFN-Therapie nicht nur auf die körperliche und psychische Verfassung der Patienten auswirken, sondern auch einen negativen Einfluss auf die Beziehungen zu den Mitmenschen haben, lässt die signifikante Verschlechterung der Skala *Soziale Funktionsfähigkeit* des SF-36 vermuten. Es erscheint plausibel, dass ein Mensch, der sich körperlich und/oder psychisch nicht gut fühlt, seine Rollenfunktion nicht mehr angemessen erfüllen kann, was dann auch Beeinträchtigungen im sozialen Bereich nach sich zieht, da Beziehungen nicht mehr gepflegt werden können bzw. sich Mitmenschen zurückziehen, weil sie z.B. mit der geänderten Rollenverteilung oder mit der Erkrankung selbst nicht zurechtkommen. Ebenfalls können die oben bereits angesprochene Fixierung und Selbstdisziplin beim „Durchhalten“ der IFN-Therapie dazu führen, dass die Kraft für das Aufrechterhalten der vorbestehenden Kontakte nicht mehr aufgebracht werden kann. Diese Einschränkungen können zu einer negativen Veränderung im Umgang und im Verhältnis mit anderen Personen führen, die von den Patienten dann auch als solche wahrgenommen und eingeschätzt werden.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die zur Untersuchung der neuropsychologischen Leistungen, der HRQOL und des psychischen Befindens herangezogenen Parameter und Skalen in ihrer Gesamtheit als verschiedene Konstrukte verstanden werden können, die sich untereinander beeinflussen. So könnte die Zunahme der *Erschöpfung* und die dazu passende Abnahme der *Aktivität* und der *Vitalität* eine Verlangsamung der *Einfachreaktionszeit* in der neuropsychologischen Testung bewirken. Angenommen werden kann zudem, dass auch die systemischen/somatischen Nebenwirkungen das psychische Befinden beeinflussen und umgekehrt. Systemische Nebenwirkungen treten auch in der vorliegenden Untersuchung während der IFN-Therapie auf, wie die signifikante Verschlechterung der Skala *Systemische Symptome* des CLDQ und die tendenziell signifikante Verschlechterung in der Skala *Schmerzen* des SF-36 zeigen. So wie systemische und neuropsychologische Nebenwirkungen nicht immer klar voneinander abzugrenzen sind (Bocci, 1988), liegt die Annahme nahe, dass es sich mit den systemischen und den psychischen Nebenwirkungen ähnlich verhält. So könnte das verminderte *Psychische Wohlbefinden* hier evt. weniger durch das Auftreten depressiver Symptomatik als vielmehr durch die körperlichen Begleiterscheinungen der Therapie, die zu einer Abnahme der Leistungsfähigkeit führen, bedingt sein. Ein Hinweis auf die daraus resultierenden Einschränkungen im Leben der Patienten könnte z.B. die signifikante Abnahme der Skala *Körperliche Rollenfunktion* des SF-36 sein. Die signifi-

kanten bzw. tendenziell signifikanten Verminderungen der Skalen *Vitalität* (SF-36), *Erschöpfung* (CLDQ) und *Aktivität* (CLDQ) unter IFN-Therapie sprechen ebenfalls für diese Interpretation.

Wie lassen sich die beschriebenen Ergebnisse erklären und zur vorhandenen Literatur in Beziehung setzen? Folgende Möglichkeiten kommen in Betracht:

- Möglichkeit 1: Unter Beachtung der widersprüchlichen Ergebnisse vorheriger Untersuchungen könnte man argumentieren, dass die Verschlechterung der HRQOL in der vorliegenden Studie ein zufälliges Ergebnis ist, das nicht verallgemeinert werden kann. Diesem Argument lässt sich entgegenhalten, dass es in mehreren Skalen zu signifikanten Veränderungen kommt, die allesamt Ausdruck einer Abnahme der HRQOL sind. Es kommt in keinem der Fragebögen zu einer Verbesserung. Es ist daher eher unwahrscheinlich, dass sich eine so klare Tendenz zufällig ergibt.
- Möglichkeit 2: Ein weiterer Grund für die uneinheitlichen Ergebnisse in der Literatur könnte sein, dass sich die HRQOL verschiedener Menschen gar nicht vergleichen lässt, da jeder Mensch eine eigene Auffassung von seiner HRQOL besitzt. Dieses Argument widerlegen eine Reihe von qualitativen Studien zur patientenbezogenen Definition der HRQOL, die ergaben, dass Dimensionen der HRQOL intersubjektiv vergleichbar sind (Bullinger & Brütt, 2009). Die eingesetzten Fragebögen wurden zu diesem Zweck konstruiert und auf Güte geprüft. Auch die Ergebnisse interkultureller Studien zur HRQOL legen nahe, dass auf einem höheren Abstraktionsniveau sich die Menschen in ihrem Verständnis der HRQOL nicht so sehr unterscheiden (Ware, 1987). Auf die vorliegende Arbeit bezogen bedeutet dies konkret, dass sich die HRQOL der einzelnen Testpersonen untereinander vergleichen lässt, auch wenn sie z.B. aus verschiedenen Ländern oder unterschiedlichen sozialen Schichten kommen. Der Vergleich der gewonnenen Ergebnisse mit denen anderer (internationaler) Studien ist somit möglich. Denn unabhängig von Alter, Geschlecht und Kultur scheint es für jeden von Bedeutung zu sein, sich körperlich wohl zu fühlen, sozial integriert zu sein, sich psychisch stabil zu fühlen, den Rollen im täglichen Leben nachzugehen und dabei soziale Unterstützung zu erfahren und dies in einem materiell-ökonomisch möglichst sicheren Rahmen (Bullinger, 2002).
- Möglichkeit 3: Des Weiteren könnten individuelle Unterschiede eine Rolle spielen bei der Erklärung, warum in der vorliegenden Untersuchung die HRQOL von der IFN-Therapie negativ beeinflusst wird und in anderen Untersuchungen nicht. In HRQOL-Studien zeigt sich häufig, dass kognitive Prozesse wie z.B. Krankheits-

bewältigung, gesundheitsbezogene Kontrollüberzeugungen oder, weiter gefasst, auch persönlichkeitsgebundene Einstellungen zu Erkrankung und Behandlung die Äußerungen zur HRQOL ebenso stark wie die medizinischen Behandlungen beeinflussen können (Bullinger, 2002). Daraus lässt sich folgern, dass die Zusammensetzung der Stichproben einen wichtigen Stellenwert im Hinblick auf das Ergebnis der Studie haben könnte.

- Möglichkeit 4: Ein weiterer Grund für das Abweichen der vorliegenden Ergebnisse von den bereits publizierten könnte sein, dass einige der zu T2 erfolgten Testungen zu früh erfolgten bzw. das Intervall zwischen T1 und T2 zu groß war. Dabei lässt sich auf eine Datenerhebung von Kraus et al. (2005a) verweisen, die unter anderem mit dem Ziel erfolgte, die Depressivität unter IFN-Therapie zu erfassen. Die Datenerhebung erfolgte zu drei Zeitpunkten im Verlauf der Therapie und einmalig nach Therapieende. Es wurde ebenfalls die HADS eingesetzt. Im Unterschied zu der vorliegenden Arbeit konnte dort sehr wohl ein signifikanter Anstieg der Depressivitätsscores nachgewiesen werden. Die Depressivitätswerte stiegen nach Therapiebeginn an und erreichten ihr Maximum 6 bis 8 Monate nach Therapiebeginn. Dabei muss beachtet werden, dass T2 in der vorliegenden Arbeit teilweise wesentlich früher lag (früheste Testung am 32. Tag nach Therapiebeginn) als in der Untersuchung von Kraus et al. (2005a). Auch das Zeitintervall der Zweittestung war größer (32 bis 201 Tage nach Therapiebeginn) als in der erwähnten Studie (Testungen nach 4 Wochen, 3-4 Monaten und 6-8 Monaten). Trotz eines durchschnittlichen Testzeitpunktes von 15 Wochen nach Therapiebeginn in der vorliegenden Arbeit erfolgten 50% der Testungen bereits vor dem dritten Therapiemonat. Möglich wäre es, dass die Depressivitätsscores in der vorliegenden Untersuchung ebenfalls nach längerer Therapiedauer signifikant ansteigen würden und dass die Datenerhebung „zu früh“ erfolgte, um Veränderungen mittels der HADS nachzuweisen. In einem Literaturüberblick von Asnis & De La Garza (2006) wird das Auftreten IFN-induzierter Depressionen im Mittel 8-12 Wochen nach Therapiebeginn festgestellt.

In einer Untersuchung von Kraus et al. (2002) traten depressive Symptome jedoch zwischen der 5. und der 22. Behandlungswoche auf (im Mittel 10,4 Wochen), was den Ergebnissen einer Studie von Schramm et al. (2000) entsprach und vergleichbar mit dem Zeitintervall der vorliegenden Studie (5 bis 29 Wochen) ist. Die Ergebnisse der Autoren widersprechen aufgrund des Nachweises depressiver Symptome ebenfalls denen der vorliegenden Arbeit. Ähnlich verhält es sich mit den Resultaten der

Untersuchung von Reichenberg et al. (2002). Dort traten bei 82% der Patienten unter IFN-Kombinationstherapie depressive Symptome auf, bei der Mehrzahl innerhalb der ersten 8 Wochen. Untersuchungen zeigen, dass die Häufigkeit und die Schwere systemischer und neuropsychiatrischer Nebenwirkungen von der Dosis und der *Dauer* der IFN-Therapie abhängig sind (Vial & Descotes, 1994; Okanou et al., 1996; Dusheiko, 1997; Asnis & De La Garza, 2006). Um zu klären, ob die depressiven Symptome nach längerer IFN-Applikation häufiger auftreten bzw. ob sie von der Behandlungsdauer unabhängig sind, ist es sicherlich sinnvoll, die Testung in zukünftigen Studien zu späteren Zeitpunkten und mit kleineren Untersuchungsintervallen während des Therapieverlaufs zu wiederholen.

- Möglichkeit 5: Die Diskussion der Ergebnisse bezieht sich in dieser Arbeit nicht nur auf neuere Studien mit pegyliertem IFN, sondern auch auf ältere Untersuchungen, in denen die Therapie mit nicht modifiziertem IFN durchgeführt wurde. Das wirft die Frage auf, inwieweit das pegylierte und das unpegylierte IFN im Hinblick auf ihre psychischen Nebenwirkungen und die HRQOL miteinander vergleichbar sind. Wie die Datenerhebung von Kraus et al. (2005a) zeigt, unterscheiden sich die Interferone nicht im Hinblick auf Depressivität und Feindseligkeit, und auch Schäfer et al. (2007) kommen in ihrem Literaturüberblick zu dem Schluss, dass es hinsichtlich depressiver Symptomatik keine wesentlichen Unterschiede zwischen pegyliertem und konventionellem IFN gibt. Dies spricht dafür, dass der in dieser Arbeit unternommene Vergleich mit älteren Untersuchungen durchaus zulässig ist. Allerdings finden einige Studien einen Unterschied bezüglich der HRQOL (Bernstein et al., 2002; Rasenack et al., 2003; Hassanein et al., 2004), so dass in diesem Bereich ein Einfluss der verwendeten Medikamente eher möglich erscheint.

- Möglichkeit 6: Die Zusammensetzung der Stichprobe in Hinblick auf die Vorerkrankungen der Patienten könnte wie folgt eine Rolle spielen:

In der Literatur wird beschrieben, dass ca. 50% der chronischen HCV-Patienten in ihrer Vorgeschichte einen intravenösen Drogenmissbrauch und viele Patienten mit einer ernsthaften Lebererkrankung einen Alkoholmissbrauch in ihrer Vorgeschichte aufweisen (Davis et al., 1998; McHutchison et al., 1998; Alter et al., 1999). Da bei diesen Patienten eine hohe Inzidenz (50-80%) an zugrundeliegenden Psychopathologien besteht, können viele chronische HCV-Patienten vorbestehende affektive Störungen aufweisen, die erst nach Beginn einer IFN-Therapie klinisch manifest werden (Fontana, 2000). Wie Schaefer et al. (2004) berichten, werden ein vorbeste-

hender oder aktueller Drogenmissbrauch und psychische Vorerkrankungen in der Anamnese als Risikofaktor angesehen, *während* der IFN-Therapie psychiatrische Nebenwirkungen zu entwickeln. Kraus et al. (2003) konnten jedoch einen Zusammenhang zwischen vorbestehendem Drogenmissbrauch und psychiatrischen Nebenwirkungen nicht bestätigen. Des Weiteren können ihre Resultate keinen Zusammenhang zwischen der Inzidenz und der Ausprägung psychischer Nebenwirkungen und soziodemographischen Daten (Alter, Geschlecht) nachweisen. In der vorliegenden Dissertation wurde auf eine Einteilung der Testpersonen in drogenabhängige und nicht drogenabhängige Patienten verzichtet, weil der Einfluss einer früheren Drogenabhängigkeit auf das psychische Befinden der Patienten während der IFN-Therapie wie oben aufgeführt (siehe auch Kap. 1.3.3) umstritten ist. Angenommen, dieser Zusammenhang bestünde jedoch und die Mehrzahl der Patienten in der hier untersuchten Stichprobe hätte keinen Drogenabusus bzw. keine nennenswerten Psychopathologien in der Vorgeschichte, was leider im Rahmen der Datenerhebung nicht erfasst wurde, so könnte das eine Erklärung dafür sein, dass es bei diesen Personen unter IFN-Therapie nicht zu einem signifikanten Anstieg der Depressivität kommt. Diese Fragestellung bleibt als Anregung für zukünftige Untersuchungen. Generell lässt sich aber sagen, dass die untersuchte Stichprobe vor Therapiebeginn vergleichsweise wenig beeinträchtigt erscheint. Die HRQOL ist nur in einigen Skalen beeinträchtigt, und auch die Depressivität ist zwar höher als die der GRG, doch liegt der Mittelwert im klinisch unauffälligen Bereich.

- Möglichkeit 7: Im Therapieverlauf konnten sich die Patienten im Rahmen ihrer Untersuchungstermine in der Leberambulanz über ihre aktuelle Viruslast informieren, d.h. sie wussten über die Qualität ihres Therapieverlaufes Bescheid. Man könnte nun dahingehend argumentieren, dass in der vorliegenden Untersuchung dieses Wissen einen negativen Einfluss auf die HRQOL der Patienten gehabt haben könnte, da die Mehrzahl der Therapieverläufe zu T2 evt. erfolglos gewesen wäre. Das war in dieser Untersuchung aber nicht der Fall. Umgekehrt könnte ein erfolgreicher Therapieverlauf die Depressivität positiv beeinflusst haben.
- Möglichkeit 8: Es ist möglich, dass einige Unterschiede nicht signifikant wurden aufgrund der kleinen Stichprobe; dass es also zu einer Verschlechterung der HRQOL *und* des psychischen Befindens unter IFN-Therapie kommt, die aber in der untersuchten Stichprobe nicht in allen Skalen nachgewiesen werden konnte.

Insgesamt gesehen sollten die gewonnenen Ergebnisse aufgrund der vergleichsweise kleinen Stichprobe mit der gebotenen Vorsicht interpretiert werden.

5.3. Kritikpunkte

An dieser Stelle soll auf methodische Probleme dieser Arbeit hingewiesen werden, die sowohl bei der Datenerhebung als auch bei der Auswertung auftraten und in zukünftigen Untersuchungen besser gelöst werden sollten:

- Der Vorteil des Einsatzes mehrerer Fragebögen zur möglichst vollständigen Datenerfassung ist bereits besprochen worden. Jedoch führte die relativ große Menge an zu beantwortendem Material in dieser Untersuchung auch zu Unmut bei einigen Patienten, v.a. wenn es ihnen nicht gut ging oder sie aufgrund langer Wartezeiten in der Ambulanz ohnehin schon missgestimmt waren. Hinzu kommt noch, dass allein die computergestützte Testung viel Zeit in Anspruch nahm. Infolgedessen lehnten einige Patienten es ab, weiter an der Untersuchung teilzunehmen. So reduzierte sich die Anzahl der Testpersonen ungewollt. Es ist schwierig, für diese Problematik eine Lösung zu finden, denn die Anzahl der eingesetzten Fragebögen zu reduzieren würde sich evt. auch auf die Vollständigkeit der Ergebnisse auswirken. Auch auf die alltäglichen Abläufe in der Leberambulanz und das Befinden der Patienten kann kaum Einfluss genommen werden.
- Wünschenswert wäre sicherlich eine umfangreichere Stichprobe gewesen. Dies konnte jedoch aufgrund zeitlicher Beschränkungen nicht realisiert werden. Es wäre interessant, die vorliegende Studie noch einmal mit einer größeren Stichprobe zu wiederholen und die Ergebnisse mit den bereits erhobenen zu vergleichen.
- Die Stichprobengröße der KG (erster Teil der vorliegenden Arbeit: Erfassung der neuropsychologischen Nebenwirkungen des IFN) ist mit 11 bzw. 9 Testpersonen recht klein ausgefallen. Dies liegt daran, dass die Teilnehmer der KG chronische HCV-Patienten waren, die sich aus verschiedenen Gründen (noch keine medizinische Indikation, persönliche Motive usw.) bis auf Weiteres keiner IFN-Therapie unterzogen. Sie stellten sich in größeren Abständen in der Leberambulanz zu Kontrolluntersuchungen vor, so dass es schwierig war, zwei aufeinander folgende Testtermine in relativ kurzem Zeitintervall zu vereinbaren. Die Patienten mussten extra für T2 noch einmal in die Ambulanz kommen, wozu es oftmals an Zeit oder auch an Interesse von Seiten der Betroffenen fehlte. Zudem stellt sich die Frage, ob die KG

aufgrund unterschiedlicher Voraussetzungen (besonders die Personen ohne medizinische Indikation zur IFN-Therapie) wirklich als Kontrollgruppe geeignet war.

- Bei der Datenerhebung zur HRQOL wurde im Verlauf der Datenerhebung klar, dass gezwungenermaßen auf eine KG verzichtet werden musste, da die Fragebögen aus ähnlichen wie oben bereits beschriebenen Gründen nicht zurückgegeben wurden.
- Beim Vergleich der Ergebnisse mit denen anderer Untersuchungen muss beachtet werden, dass zur Erfassung der HRQOL, der psychischen und der neuropsychologischen Auswirkungen der IFN-Therapie in den verschiedenen Studien unterschiedliche Erhebungsinstrumente mit verschiedenen Skalen eingesetzt wurden und die Ergebnisse folglich nicht eins-zu-eins vergleichbar sind.
- Bei der neuropsychologischen Testung wäre es von Vorteil gewesen, wenn die Varianz der Messzeitpunkte der zweiten Testung geringer gewesen wäre und die Testung z.B. bei jedem Probanden 3 Monate nach Therapiebeginn oder sogar zu mehreren Zeitpunkten während der Therapie hätte stattfinden können.
- Wie oben bereits erwähnt, wäre es sicherlich für zukünftige Untersuchungen interessant, diese Studie weiterzuführen und sie durch eine dritte Erhebung nach Therapieende zu vervollständigen. Dieses konnte in der vorliegenden Arbeit nicht realisiert werden, da zu wenige Testpersonen bereit waren, die Fragebögen noch ein drittes Mal auszufüllen und auch für die neuropsychologische Testung nicht genügend Probanden zur Verfügung standen.
- Auch eine Untersuchung des Einflusses verschiedener Parameter wie soziodemographischer und klinischer Daten auf den Verlauf der untersuchten Variablen wäre von Interesse, wurde jedoch aufgrund der geringen Stichprobengröße nicht realisiert.

5.4. Fazit und Ausblick

Wie die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen, ist es möglich mit Hilfe neuropsychologischer Testverfahren und, Fragebogenerhebungen Veränderungen der kognitiven Funktionen und der HRQOL während der antiviralen Kombinationstherapie zu erfassen. Welche Relevanz könnte sich nun hieraus für den klinischen Alltag ableiten? Mit dem regelmäßigen Einsatz entsprechender Messinstrumente im klinischen Alltag vor, während und nach Abschluss der antiviralen Kombinationstherapie können das körperliche und psychische Befinden ebenso wie die neuropsychologischen Leistungen jedes Patienten möglichst exakt erfasst werden. Praktisch umsetzbar wäre dies z.B., indem

man jedem Patienten mit einer chronischen Hepatitis C, der sich zu einer antiviralen Kombinationstherapie entschließt, im Zuge des Aufklärungsgesprächs über die Therapie Nebenwirkungen auch gleich erklärt, dass diese frühzeitig und zuverlässig mit den oben genannten Messinstrumenten erfasst werden können. Es ist denkbar, dass diese Information den betroffenen Patienten ein Gefühl von Sicherheit vermitteln könnte in einer Situation, die für viele Patienten ungewiss und beängstigend ist, wenn sie daran denken, was womöglich alles auf sie an negativen Therapieauswirkungen zukommen könnte. Direkte somatische Symptome (z.B. Fieber) sind vom Patienten selbst gut mess- und nachvollziehbar, Auswirkungen auf neuropsychologische Funktionen und das körperliche und psychische Befinden jedoch können dem einen oder anderen das Gefühl von Kontrollverlust vermitteln oder auch als „unheimlich“ empfunden werden. Die Erfassung des Verlaufs der genannten Parameter hilft aber nicht nur dem Patienten, sondern auch dem behandelnden Arzt. Es erlaubt ihm, sich ein besseres Bild über die Gesamtsituation des Patienten zu machen, die von ihm geschilderten Nebenwirkungen und Beschwerden genauer nachvollziehen zu können und gegebenenfalls auch therapeutisch frühzeitig unterstützend eingreifen zu können. Der Patient fühlt sich „besser verstanden“ und mit seinen Beschwerden und Sorgen ernst genommen. Dies führt im Idealfall zu einer Festigung der Arzt-Patienten-Beziehung und zu einer Verbesserung der Compliance. Kautz und van Thiel (2006) meinen dazu: „Die Compliance zu fördern, ist eine der wichtigsten Herausforderungen an die moderne Hepatologie. Die Individualisierung der antiviralen Therapie muss nicht nur nach Blutbild und Gewebefunden erfolgen, sondern sollte sich auch an der Persönlichkeit und Gesamtsituation des Patienten ausrichten.“ (S. 24f.). Dieser ganzheitliche Behandlungsansatz mutet zunächst idealistisch an. Durch den Einsatz der oben genannten Messinstrumente könnte diesem jedoch ein ganzes Stück näher gekommen werden. Welche Relevanz die Compliance für die erfolgreiche Durchführung der Therapie hat, zeigen verschiedene Studien. Durch eine gute Compliance können die Therapieansprechraten bei Hepatitis C gesteigert werden (Falck-Ytter et al., 2002; Schäfer & Kraus, 2005). Die Grundvoraussetzung für eine gute Compliance ist das Arzt-Patienten-Verhältnis (Singh et al., 1996). Dem behandelnden Arzt kommt folglich bei der Planung und Durchführung der Therapie eine wichtige Rolle zu. Denn nur durch eine realistische Aufklärung und eine vertrauensvolle Arzt-Patienten-Beziehung können die Möglichkeiten, welche die antivirale Behandlung bietet, voll ausgeschöpft werden. Die Compliance ist ein dynamischer Prozess (Kautz & van Thiel, 2006): Dieser beginnt schon mit der Diagnose und den ersten Informationen

über die Erkrankung, sei es durch den Arzt oder über Sekundärquellen (Mostert et al., 2003). Investitionen in die Verbesserung der Compliance sind auch im volkswirtschaftlichen Sinne wichtig, da sie helfen, teure Folgekosten für die Behandlung von Spätfolgen (Transplantation usw.) zu vermeiden. Die Therapie der Hepatitis C ist ohne Frage eine kostenintensive Investition. Die Kosteneffizienz ist jedoch bei einem Therapieerfolg für die Hepatitis C eindeutig belegt (Hornberger et al., 2006; Salomon et al., 2003; Shepherd et al., 2005; Siebert et al., 2005). Sollten trotz ausführlicher Aufklärung im Arzt-Patienten-Gespräch über Therapie, Nebenwirkungen und adjuvanten Einsatz der genannten Messinstrumente auf Seiten des Patienten immer noch Zweifel an der Durchführung der antiviralen Kombinationstherapie bestehen, so könnte es hilfreich sein zu erklären, dass es dem Betroffenen höchstwahrscheinlich nach erfolgreich beendeter Therapie auch im Hinblick auf seine HRQOL besser gehen wird als vorher. Wie in vielen Studien nämlich gezeigt werden konnte, ist die HRQOL bei HCV-Patienten verringert (Spiegel et al., 2005; Strauss & Teixeira, 2006). Bei anhaltendem Therapieansprechen jedoch, dem Ziel der antiviralen Kombinationstherapie, kann bei den betroffenen Patienten eine signifikante Verbesserung der HRQOL erreicht werden im Vergleich zu den Patienten, bei denen ein anhaltendes Ansprechen auf die Therapie ausbleibt (Spiegel et al., 2005). Es wäre also sehr wünschenswert, wenn man die neuropsychologische Testung und auch die Fragebogenerhebung in den klinischen Alltag integrieren könnte. Hierbei muss natürlich beachtet werden, dass die Testungen und Fragebogenerhebungen weder für Patient noch Arzt und medizinisches Personal zu viel Zeit in Anspruch nehmen. Am besten sollten sie im Rahmen der vorher definierten regelmäßigen Arzttermine erfolgen. Diese Termine sollten von vornherein zeitlich so veranschlagt sein, dass zusätzlich zum eigentlichen Arzt-Patienten-Gespräch noch genügend Zeit eingeplant wird für die Testungen und die Erörterung der Fragebögen. Dies könnte z.B. durch eine Studienschwester, eine gut eingewiesene studentische Hilfskraft oder auch durch anderes medizinisches Personal erfolgen. Gewisse räumliche und personelle Voraussetzungen ergeben sich natürlich aus diesem Modell. In einer kleinen internistischen oder hausärztlichen Praxis wird dieses Modell deshalb nur schwer oder gar nicht umsetzbar sein. In einer Klinik (die zudem noch über eine Leberambulanz verfügt), können diese Voraussetzungen durchaus möglich gemacht werden. Es ist denkbar, dass die Integration der neuropsychologischen Testung und der Fragebogenerhebung in den klinischen Alltag aufgrund anfänglicher Mehrkosten (personell usw.) auf Kritik stoßen könnte (zumal die Therapie der Hepatitis C allein schon

eine kostenintensive Investition darstellt), doch sprechen oben genannte Argumente für eine Implementation, und die Mehrkosten würden voraussichtlich durch die positiven Effekte auf den Therapieerfolg ausgeglichen.

Die Diskussion der gewonnenen Ergebnisse hat gezeigt, wie komplex die Themen Hepatitis C bzw. IFN- und Ribavirintherapie der chronischen Hepatitis C sind. Trotz jahrelanger Forschungsarbeit zu diesem Thema können viele Fragen und Zusammenhänge noch immer nicht hinreichend geklärt werden. Der Bedarf an weiteren Untersuchungen besteht nach wie vor, besonders wenn man sich in Erinnerung ruft, dass die chronische HCV-Infektion mit einer Prävalenz von 2-3% bzw. 130-170 Millionen Infizierten (Lavanchy, 2011; Negro & Alberti, 2011; Robert Koch-Institut, 2011) eine der häufigsten Infektionskrankheiten weltweit ist. So untersucht das 2002 initiierte „Kompetenznetz Hepatitis“ (Hep-Net, gefördert vom Bundesministerium für Bildung und Forschung und der Deutschen Leberstiftung) an der Berliner Universität Charité in einem Projekt, welchen Einfluss humangenetische Faktoren auf den Krankheitsverlauf und damit auch auf mögliche Therapieoptionen bei chronischen HCV-Patienten haben. Eine wichtige Rolle spielen dabei sogenannte Toll-like-Rezeptoren (TLR), von denen 11 verschiedene bisher bekannt sind. Sie sind Bestandteil des angeborenen Immunsystems: TLRs erkennen bakterielle Oberflächenproteine. Nach Bindung an den TLR7 kommt es zur Ausschüttung von IFN, das eine Immunstimulierung zur Folge hat. Schott et al. (2007) untersuchten in der genannten Studie erstmals systematisch den TLR7 und fanden fünf verschiedene genetische Varianten in den Genabschnitten, die für TLR7 kodieren. Dabei konnten sie einen protektiven Effekt auf den Verlauf von Fibrosen und die Entzündungsaktivität bei chronischer HCV für eine der genetischen Varianten feststellen.

Große Aufmerksamkeit widmet die Forschung des Weiteren der Entwicklung zukünftiger Therapieoptionen. Nachdem es seit der Zulassung von Ribavirin gut 10 Jahre lang keine neuen HCV-Medikamente mehr gab, befinden sich nun mehrere neue Substanzen in Zulassungsstudien. Die systematische Analyse des Replikationszyklus des HCV und Strukturanalysen verschiedener HCV-Proteine in den letzten Jahren schufen die Voraussetzung für die Entwicklung neuer Wirkstoffe (Wedemeyer et al., 2012). Im Juli 2011 bzw. September 2011 wurden die HCV-Proteaseinhibitoren Boceprevir und Telaprevir für die Behandlung der chronischen HCV-Infektion vom Genotyp 1 zugelassen (Wedemeyer et al., 2012). Sie gehören zu der Gruppe der STAT-C (specifically targeted anti-viral therapy for hepatitis C) und weisen einen direkten antiviralen Effekt auf

(Lange et al., 2010). Beide Antiinfektiva greifen in den Replikationszyklus des Virus ein, indem sie Komplexe mit dem NS3-Protein bzw. der NS3/4A-Protease des Virus bilden (Malcom et al., 2006; Perni et al., 2006). Die Einnahme erfolgt dreimal täglich in Tablettenform. Als substanzspezifische Nebenwirkungen sind bei Boceprevir vor allem Anämie und schlechter Geschmack, bei Telaprevir Anämie und Hautausschlag zu nennen (Warpakowski, 2011; Lange et al., 2010). Zudem können unter der Therapie mit beiden Medikamenten Interaktionen mit anderen Arzneimitteln auftreten, da es zur Induktion oder auch Hemmung von Cytochrom P450-3A4 kommt (Wedemeyer et al., 2012). Als Einzelmedikamente reichen weder Boceprevir noch Telaprevir aus, da sonst die Resistenz der Viren steigt (van Thiel, 2012; Sarrazin & Zeuzem, 2010; Sarrazin et al., 2007). In Kombination mit der bisherigen antiviralen Standardtherapie (pegyliertes IFN- α plus Ribavirin) können jedoch die Heilungsraten (SVR) deutlich gesteigert werden (Warpakowski, 2011; Lange et al., 2010). Dies gilt insbesondere für therapienaive Genotyp-1-Patienten, vorbehandelte Relapser und Non-Responder (Lange et al., 2010). Da die genannten Proteaseinhibitoren jedoch nur für Patienten mit einer HCV-Genotyp-1-Infektion zugelassen sind, ist die Entwicklung weiterer direkter antiviraler Wirkstoffe (z.B. Polymeraseinhibitoren oder NS5A-Inhibitoren) nötig. Hier sind vor allem nukleosidische oder nukleotidische Polymeraseinhibitoren zu nennen, die gegen alle Genotypen wirken und eine sehr hohe Resistenzbarriere haben (Wedemeyer et al., 2012).

Ein weiteres aktuelles Forschungsthema stellt eine mögliche Verkürzung der Behandlungsdauer dar. Daraus könnten sowohl eine Senkung der Therapiekosten als auch eine geringere Belastung für die Patienten resultieren. Shiffman et al. (2007) untersuchten in diesem Zusammenhang, ob die für Patienten mit HCV-Genotyp 2 und 3 empfohlene 24-wöchige Therapiedauer der antiviralen Standardtherapie (PEG-IFN und Ribavirin) auf 16 Wochen (entspricht einer Kostenersparnis von 4000 Euro) reduziert werden könnte. Wie sich in der Studie mit 1469 Patienten der genannten Genotypen zeigte, war die 16-wöchige Behandlungsdauer der 24-wöchigen signifikant im Hinblick auf eine anhaltende virologische Antwort unterlegen, so dass weiter die 24-wöchige Therapiedauer empfohlen wurde. Bei der Untersuchung von Boceprevir und Telaprevir in großen Phase-III-Studien konnte die Behandlungsdauer jedoch bei 40-60% der therapienaiven Genotyp-1-Patienten von 48 auf 24 Wochen verkürzt werden (Wedemeyer et al., 2012).

Die chronische HCV-Erkrankung geht mit einer hohen psychiatrischen Komorbidität einher, welche die Hauptursache für eine verminderte Compliance und Therapieabbrüche darstellt (Lang et al., 2002). Diese Tatsache war lange Zeit ein Problem, da viele

chronische HCV-Patienten aufgrund psychischer Vorerkrankungen nur zögerlich oder erst gar nicht für eine IFN-Therapie zugelassen wurden. Zu groß war die Angst vor einer Exazerbation psychischer Symptome während der IFN-Therapie. Auch der Umgang mit Patienten, die während der antiviralen Behandlung starke psychische Nebenwirkungen zeigten, war lange Zeit unbefriedigend. Er endete meist in einem Therapieabbruch, der für viele Patienten die Aufgabe der letzten Hoffnung auf eine Genesung bedeutete.

Seit einigen Jahren wird mehr und mehr versucht, auch diesen Patienten mit einer IFN-Therapie zu helfen, indem man zusätzlich Antidepressiva einsetzt und sich um eine engmaschige psychiatrische Begleitung bemüht. Die Antidepressiva werden sowohl prophylaktisch (bei Risikopatienten) als auch adjuvant verabreicht und ermöglichen häufig das Fortführen der Behandlung. In einer Studie von Kraus et al. (2002) entwickelten 14 von 121 chronischen HCV-Patienten eine IFN-induzierte depressive Episode während der Therapie. Durch die adjuvante antidepressive Behandlung mit Paroxetin konnten 11 von ihnen die antivirale Therapie wie geplant zu Ende führen. Der erste Bericht über den erfolgreichen Einsatz von Fluoxetin bei Patienten mit einer chronischen HCV-Erkrankung und IFN-Therapie erfolgte 1993 (Levenson & Fallon, 1993). Zum Zeitpunkt der Datenerhebung zu dieser Arbeit stellt Paroxetin das Antidepressivum der Wahl dar, da es zuverlässig wirkt, eine bessere Verträglichkeit gegenüber trizyklischen Antidepressiva aufweist und außerdem mit relativ milden Nebenwirkungen einhergeht (Nemeroff, 1993; Helmchen et al., 1996; Montgomery, 2001; Baldwin et al., 2001). Kontraindiziert ist es jedoch bei einer schweren Leberfunktionsstörung (Gunasekara et al., 1998). Auch die Studien von Fava et al. (1998), Aberg-Wistedt et al. (2000) und Montgomery (2001) zeigten eine effiziente Verbesserung IFN-induzierter depressiver Symptomatik durch eine begleitende Paroxetin-Therapie. So schlussfolgern Kraus et al. (2002), dass zusätzlich zu einer stabilen Arzt-Patienten-Beziehung und häufigen Arztbesuchen, eine medikamentöse Therapie IFN-induzierter depressiver Symptome die Häufigkeit vorzeitiger Therapieabbrüche senken könnte. Van Thiel et al. (1995) zeigten bereits in den ersten Jahren der IFN-Therapie die Möglichkeit auf, chronische HCV-Patienten mit psychiatrischen Vorerkrankungen erfolgreich mit IFN zu therapieren. Als erforderlich sahen sie dabei eine begleitende Psychopharmakatherapie und psychiatrische Betreuung an. Lang et al. (2002) konnten sogar in ihrer prospektiven Studie an 50 chronischen HCV-Patienten zeigen, dass es keinen signifikanten Unterschied zwischen Patienten mit depressiver Symptomatik bzw. Suizidversuchen in der Vorgeschichte und

Patienten ohne diese psychischen Vorerkrankungen in Bezug auf einen vorzeitigen Therapieabbruch bzw. das Auftreten therapieinduzierter depressiver Symptome gibt. Sie folgern daraus, dass psychische Vorerkrankungen keine Kontraindikation für die antivirale Therapie darstellen sollten.

Viele Studien beschreiben das gehäufte Auftreten depressiver Symptome während einer IFN-Therapie. Wie in der Diskussion bereits erläutert, kann in der vorliegenden Arbeit jedoch kein Anstieg der Depressivität nachgewiesen werden. Vor dem Hintergrund der zahlreichen, in ihren Resultaten zum Teil uneinheitlichen Untersuchungen, liegt die Annahme nahe, dass die Kombinationstherapie aus IFN und Ribavirin individuell sehr unterschiedliche Auswirkungen haben kann. Dabei lassen sich Voraussagen nur schwer oder gar nicht treffen, wie auch Kraus (2006) erklärt: „Wie für HCV-Patienten im Allgemeinen gilt auch für die Subgruppe der Hepatitis-C-Infizierten mit aktueller Suchtproblematik, dass die Verträglichkeit der Behandlung individuell sehr stark variieren kann. Die Ausprägung des Nebenwirkungsprofils ist im Einzelfall nicht zuverlässig vorhersagbar.“ (S. 16f.). Somit kann z.B. auch die Frage nach einer eventuellen Arbeitsunfähigkeit unter IFN-Therapie nicht pauschal beantwortet werden, sondern muss von Fall zu Fall entschieden werden. Die Aufgabe des behandelnden Arztes sollte es sein, den Patienten darüber aufzuklären, wie unterschiedlich die Reaktionen auf die Therapie sein können. So können die Ängste der Patienten vor den psychischen und neurokognitiven Therapienebenwirkungen relativiert werden, indem man sie darüber aufklärt, dass eine evt. unter Therapie auftretende Depressivität oder Verschlechterung neurokognitiver Parameter nach Therapieende in der Regel in wenigen Wochen reversibel ist (Kraus et al, 2003; 2005b).

Ein wesentliches Ziel sollte ebenso die interdisziplinäre Zusammenarbeit, z.B. mit den psychologischen bzw. psychiatrischen Kollegen, sein, um sowohl eine Vertrauensbasis aufzubauen, die den Patienten mit Zuversicht an die Therapie herantreten lässt, als auch einen fachübergreifenden Austausch zu gewährleisten. Die praktische Umsetzung der genannten günstigen Rahmenbedingungen ist im turbulenten Klinikalltag nicht immer leicht, aber durchaus möglich, wie an dem folgenden Beispiel deutlich gemacht werden soll. Zur Zeit der Datenerhebung zu dieser Arbeit wurde eine „Studienschwester“ mit der Aufgabe betraut, die Durchführung von IFN-Studien zu optimieren. HCV-Patienten, die sich in der Leberambulanz vorstellten, hatten hier die Möglichkeit, im Rahmen ihrer Therapie an einer Studie teilzunehmen. Die regulären Arzttermine wurden jeweils mit einem gesonderten Termin bei der „Studienschwester“ gekoppelt. Auf diese Art und

Weise konnte sich die Schwester nicht nur um die gesundheitlichen und studienrelevanten Belange der Patienten kümmern, sondern auch ein Vertrauensverhältnis zu ihnen aufbauen. Den Patienten wurde das Gefühl vermittelt, dass zusätzlich zum behandelnden Arzt eine weitere feste Ansprechperson sich mit ihren Anliegen zuverlässig und vertrauenswürdig beschäftigte und mit Rat und Tat zur Seite stand, was wiederum förderlich für eine gute Therapie-Compliance war.

Abschließend lässt sich sagen, dass die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung nicht nur der Behandlung von chronischen HCV-Patienten zugute kommen können. Sie könnten ebenso für Patienten von Nutzen sein, die aufgrund einer anderen Grunderkrankung mit IFN behandelt werden. Weiterer Forschungsbedarf wird insbesondere im Bereich der kognitiven Auswirkungen einer IFN-Therapie gesehen. Hier scheinen computergestützte Testverfahren zur Ermittlung reliabler und valider Ergebnisse am besten geeignet.

6. ZUSAMMENFASSUNG

Die chronische Hepatitis C ist eine weltweit verbreitete Infektionskrankheit und gilt als eine der häufigsten Ursachen für eine chronische Lebererkrankung. Im Zentrum der Therapie steht das Medikament Interferon, durch dessen kombinierten Einsatz mit Ribavirin inzwischen gute Heilungschancen erzielt werden können. Limitiert werden diese Chancen durch die zahlreichen somatischen und psychischen Nebenwirkungen der Therapie, die nicht selten zu einem vorzeitigen Therapieabbruch führen. In den Mittelpunkt der Hepatitis-C-Forschung rücken daher zunehmend die Therapienebenwirkungen, der Umgang mit diesen und die Optimierung der Therapie. Das Konstrukt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, das den vom Patienten erlebten Gesundheitszustand in körperlicher, sozialer, psychischer, mentaler und funktionaler Hinsicht beschreibt, gibt dabei Auskunft über den Zustand der Patienten während der Therapie und kann als ein wesentliches Bewertungskriterium für den Therapieerfolg angesehen werden. In der vorliegenden Arbeit wurden chronische Hepatitis-C-Patienten der medizinischen Leberambulanz des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf *vor* und *während* der IFN-Kombinationstherapie untersucht. Es wurde der Verlauf verschiedener neuropsychologischer Parameter mittels einer rechnergestützten Testbatterie erfasst. Dabei konnte eine signifikante Verlangsamung der *Einfachreaktionszeit* während der Therapie festgestellt werden. Des Weiteren ergab die Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten anhand von Fragebögen (Short-Form 36-Item Health Survey, SF-36; Chronic Liver Disease Questionnaire, CLDQ) eine signifikante Abnahme der Lebensqualität während IFN-Therapie in den Skalen *Körperliche Rollenfunktion* und *Systemische Symptome, Vitalität* und *Erschöpfung* sowie *Soziale Funktionsfähigkeit, Emotionale Rollenfunktion, Psychisches Wohlbefinden* und der *Psychischen Summenskala*. Keine Veränderung ließ sich bezüglich *Angst* und *Depressivität* (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS) feststellen. Vor Therapiebeginn waren die psychische Lebensqualität und die Depressivität im Vergleich zur Normalbevölkerung bzw. einer gesunden Referenzgruppe reduziert. Zukünftige Untersuchungen sind nötig, um insbesondere die neuropsychologischen Parameter weiter zu erforschen. Dafür erscheint die Nutzung computergestützter Verfahren sinnvoll. Eine vertrauensvolle interdisziplinäre Betreuung der chronischen Hepatitis-C-Patienten durch internistische und auch psychologische Kollegen sollte bei Beginn der IFN- α -Therapie sichergestellt sein, um die bestmögliche Unterstützung der Patienten zu gewährleisten und die Compliance zu erhöhen.

7. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

CLDQ: Chronic Liver Disease Questionnaire

GRG: gesunde Referenzgruppe

HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale

HBV: Hepatitis-B-Virus

HCV: Hepatitis-C-Virus

HIV: Humanes Immundefizienz-Virus

HRQOL: gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health-Related Quality of Life)

IFN: Interferon

IL: Interleukin

KG: Kontrollgruppe

KRG: klinische Referenzgruppe

NORM: deutsche Normalbevölkerung

PCR: Polymerasekettenreaktion

PEG: Polyethylenglycol

RNA: Ribonukleinsäure

SF-36: Short-Form 36-Item Health Survey

SVR: Sustained virological response

TG: Therapiegruppe

TNF: Tumornekrosefaktor

T1: erster Messzeitpunkt (vor Therapiebeginn)

T2: zweiter Messzeitpunkt (während der Therapie)

8. ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abb. 1: Die Leber	7
Abb. 2: Weltweite Verbreitung von Hepatitis C 2010	8
Abb. 3: Schematische Darstellung des Hepatitis-C-Virus	9
Abb. 4: Hepatitis C in der deutschen Bevölkerung	11
Abb. 5: Umbau des Lebergewebes im Verlauf der chronischen Hepatitis-C-Infektion	12
Abb. 6: Spontanverlauf der Hepatitis-C-Infektion	13
Abb. 7: Schematische Darstellung des Interferon-alpha-2a	15
Abb. 8: Interferonwirkung auf subzellulärer Ebene	16
Abb. 9: Algorithmus zur Diagnose der chronischen HCV-Infektion bei immunkompetenten und immunsupprimierten Patienten	18
Abb. 10: Formen des IFN-Response bei chronischer Hepatitis C	20

9. TABELLENVERZEICHNIS

Tab. 1: Einfluss von Alter bei Infektion, Alkoholkonsum und Geschlecht auf den natürlichen Verlauf der HCV-Infektion	14
Tab. 2: Natürlich vorkommende Interferone und ihre Bildungsorte	15
Tab. 3: Minimalkriterien für die Therapie einer chronischen Hepatitis C	19
Tab. 4: Prognostisch günstige Parameter für eine IFN-Therapie	19
Tab. 5: Absolute und relative Kontraindikationen für die Therapie mit Interferon-alpha und Ribavirin	21
Tab. 6: Nebenwirkungen der Interferon-Kombinationstherapie	22
Tab. 7: Psychiatrische Nebenwirkungen der Interferontherapie	29
Tab. 8: Testzeitpunkte der Therapiegruppe und der Kontrollgruppe	42
Tab. 9: Alters- und Geschlechtsverteilung der Therapie- und Kontrollgruppe	43
Tab. 10a: Neuropsychologische Ergebnisse der TG und der KG zu T1 und T2	51
Tab. 10b: Neuropsychologische Ergebnisse der TG und der KG zu T1 und T2	52
Tab. 11: Neuropsychologische Ergebnisse der TG und der KRG zu T1 und T2	53
Tab. 12: Ergebnisse des SF-36 der TG zu T1 und T2	55
Tab. 13: Ergebnisse des CLDQ der TG zu T1 und T2	56
Tab. 14: Ergebnisse der HADS der TG zu T1 und T2	57
Tab. 15a: Ergebnisse des SF-36 der TG und der NORM zu T1 und T2	57
Tab. 15b: Ergebnisse des SF-36 der TG und der NORM zu T1 und T2	58
Tab. 16: Ergebnisse der HADS der TG und der GRG zu T1 und T2	58

10. LITERATURVERZEICHNIS

1. Aberg-Wistedt A, Agren H, Ekselius L, Bengtsson F, Akerblad AC (2000) Sertraline versus paroxetine in major depression: clinical outcome after six months of continuous therapy. *J Clin Psychopharmacol* 20: 645-652.
2. Adams F, Quesada JR, Gutterman JU (1984) Neuropsychiatric manifestations of human leukocyte interferon therapy in patients with cancer. *JAMA* 252: 938-941.
3. Alter MJ, Kruszon-Moran D, Nainan OV, McQuillan GM, Gao F, Moyer LA, Kaslow RA, Margolis HS (1999) The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1988 through 1994. *N Engl J Med* 341: 556-562.
4. Angelino AF, Treisman GJ (2005) Evidence-informed assessment and treatment of depression in HCV and interferon-treated patients. *Int Rev Psychiatry* 17: 471-476.
5. Armstrong GL, Wasley A, Simard EP, McQuillan GM, Kuhnert WL, Alter MJ (2006) The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1999 through 2002. *Ann Intern Med* 144: 705-714.
6. Asnis GM, De La Garza R 2nd (2006) Interferon-induced depression in chronic hepatitis C: a review of its prevalence, risk factors, biology, and treatment approaches. *J Clin Gastroenterol* 40: 322-335.
7. Bacq Y, Tantaoui Elaraki A, Metman EH (1997) Suicide chez un malade atteint d'hépatite chronique virale C traité par interféron alpha: rôle favorisant de l'alcool? *Gastroenterol Clin Biol* 21: 797-798.
8. Baldwin DS, Hawley CJ, Mellors K, on behalf of the CN104-070 Study Group (2001) A randomized, double-blind controlled comparison of nefazodone and paroxetine in the treatment of depression: safety, tolerability and efficacy in continuation phase treatment. *J Psychopharmacol* 15:161-165.
9. Barden N (2004) Implication of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the pathophysiology of depression. *J Psychiatry Neurosci* 29: 185-193.
10. Bartolomucci A, Leopardi R (2009) Stress and depression: preclinical research and clinical implications. *PLoS One* 4: e4265.
11. Bayliss MS, Gandek B, Bungay KM, Sugano D, Hsu MA, Ware JE Jr (1998) A questionnaire to assess the generic and disease-specific health outcomes of patients with chronic hepatitis C. *Qual Life Res* 7: 39-55.
12. Beck AT, Rush AJ, Shaw BF, Emery D (1979) Cognitive therapy of depression. Guilford Press, New York.
13. Bergk A, Berg T (2005) Zukunftsperspektiven der Hepatitis-C-Therapie. In: Lebenszeichen – Das Lebermagazin, Sonderheft Hepatitis C. Deutsche Leberhilfe e.V., Köln, S. 30-33.
14. Bergner M, Bobbitt RA, Carter WB, Gilson BS (1981) The Sickness Impact Profile: development and final revision of a health status measure. *Med Care* 19: 787-805.
15. Bernstein D, Kleinman L, Barker CM, Revicki DA, Green J (2002) Relationship of health-related quality of life to treatment adherence and sustained response in chronic hepatitis C patients. *Hepatology* 35: 704-708.

16. Bianchi G, Loguercio C, Sgarbi D, Abbiati R, Chen CH, Di Pierro M, Disalvo D, Natale S, Marchesini G (2000) Reduced quality of life in patients with chronic hepatitis C: effects of interferon treatment. *Dig Liver Dis* 32: 398-405.
17. Blalock JE, Smith EM (1981) Human leukocyte interferon (HuIFN- α): Potent endorphin-like opioid activity. *Biochem Biophys Res Commun* 101: 472-478.
18. Bocci V (1988) Central nervous system toxicity of interferons and other cytokines. *J Biol Regul Homeost Agents* 2: 107-118.
19. Bochud PY, Cai T, Overbeck K, Bochud M, Dufour JF, Müllhaupt B, Borovicka J, Heim M, Moradpour D, Cerny A, Malinverni R, Francioli P, Negro F, on behalf of the Swiss Hepatitis C Cohort Study Group (2009) Genotype 3 is associated with accelerated fibrosis progression in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 51: 655-666.
20. Bonaccorso S, Puzella A, Marino V, Pasquini M, Biondi M, Artini M, Almerighi C, Levrero M, Egyed B, Bosmans E, Meltzer HY, Maes M (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.
21. Bonaccorso S, Marino V, Biondi M, Grimaldi F, Ippoliti F, Maes M (2002) Depression induced by treatment with interferon-alpha in patients affected by hepatitis C virus. *J Affect Disord* 72: 237-241.
22. Bonkovsky HL, Woolley JM, The Consensus Interferon Study Group (1999) Reduction of health-related quality of life in chronic hepatitis C and improvement with interferon therapy. *Hepatology* 29: 264-270.
23. Bonkovsky HL, Snow KK, Malet PF, Back-Madruga C, Fontana RJ, Sterling RK, Kulig CC, Di Bisceglie AM, Morgan TR, Dienstag JL, Ghany MG, Gretch DR; HALT-C Trial Group (2007) Health-related quality of life in patients with chronic hepatitis C and advanced fibrosis. *J Hepatol* 46: 420-431.
24. Bourat L, Larrey D, Michel H (1995) Tentative de suicide lors du traitement d'une hépatite chronique virale C traité par interféron. A propos de 2 cas. *Gastroenterol Clin Biol* 19: 1063.
25. Bullinger M (1994) Lebensqualität. In: Pöppel E, Bullinger M, Härtel U (Hrsg.) *Medizinische Psychologie und Soziologie*. Chapman & Hall, London, S. 369-377.
26. Bullinger M (1995) German translation and psychometric testing of the SF-36 Health Survey: Preliminary results from the IQOLA Project. *Soc Sci Med* 41: 1359-1366.
27. Bullinger M (1996) Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mit dem SF-36 Health Survey. *Rehabilitation* 35: XVII-XXX.
28. Bullinger M (1997) Gesundheitsbezogene Lebensqualität und subjektive Gesundheit - Überblick über den Stand der Forschung zu einem neuen Evaluationskriterium in der Medizin. *Psychother Psychosom med Psychol* 47: 76-91.
29. Bullinger (2000) Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mit dem SF-36 Health Survey. *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz* 43: 190-197.

30. Bullinger M (2002) Lebensqualität: Ein neues Thema in der Medizin? *Zentralbl Gynakol* 124: 153-156.
31. Bullinger M, Brütt AL (2009) Lebensqualität und Förderung der Lebensqualität. In: Linden M, Weig W (Hrsg.) *Salutotherapie in Prävention und Rehabilitation*. Deutscher Ärzte-Verlag, Köln, S. 17-29.
32. Bullinger M, Kirchberger I (1998) SF-36 Fragebogen zum Gesundheitszustand. Hogrefe, Göttingen.
33. Bullinger M, Kirchberger I, Ware J (1995) Der deutsche SF-36 Health Survey. Übersetzung und psychometrische Testung eines krankheitsübergreifenden Instruments zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. *Z Gesundh Wiss* 3: 21-36.
34. Buti M, Esteban R (2011) 1990-2010: Two decades of interferon-based therapy. *Clin Liver Dis* 15: 473-482.
35. Calvet MC, Gresser I (1979) Interferon enhances the excitability of cultured neurons. *Nature* 278: 558-560.
36. Capuron L & Ravaud R (1999) Prediction of the depressive effects of interferon alfa therapy by the patient's initial affective state. *N Engl J Med* 340: 1370.
37. Capuron L, Ravaud A, Dantzer R (2001) Timing and specificity of the cognitive changes induced by interleukin-2 and interferon-alpha treatments in cancer patients. *Psychosom Med* 63: 376-386.
38. Capuron L, Gummnick JF, Musselman DL, Lawson DH, Reemsnyder A, Nemeroff CB, Miller AH (2002) Neurobehavioral effects of interferon-alpha in cancer patients: phenomenology and paroxetine responsiveness of symptom dimensions. *Neuropsychopharmacology* 26: 643-652.
39. Capuron L, Raison CL, Musselman DL, Lawson DH, Nemeroff CB, Miller AH (2003) Association of exaggerated HPA axis response to the initial injection of interferon-alpha with development of depression during interferon-alpha therapy. *Am J Psychiatry* 160: 1342-1345.
40. Carithers RL, Sugano D, Bayliss M (1996) Health assessment for chronic HCV infection: results of quality of life. *Dig Dis Sci* 41 Suppl: 75S-80S.
41. Chen SL, Morgan TR (2006) The natural history of hepatitis c virus (HCV) infection. *Int J Med Sci* 3: 47-52.
42. Cheung R, Ahmed A (2001) Treating chronic hepatitis C patients with psychiatric disorders: an uphill battle. *Am J Gastroenterol* 96: 3-4.
43. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M (1989) Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science* 244: 359-362.
44. Cordoba J, Flavia M, Jacas C, Sauleda S, Esteban JI, Vargas V, Esteban R, Guardia J (2003) Quality of life and cognitive function in hepatitis C at different stages of liver disease. *J Hepatol* 39: 231-238.
45. Cornberg M, Manns MP (2005) Therapie der akuten und chronischen Hepatitis C. In: *Lebenszeichen – Das Lebermagazin, Sonderheft Hepatitis C*. Deutsche Leberhilfe e.V., Köln, S. 10-21.

46. Cornberg M, Wedemeyer H, Manns MP (2002) Treatment of chronic hepatitis C with pegylated interferon and ribavirin. *Curr Gastroenterol Rep* 4: 23-30.
47. Cornberg M, Razavi HA, Alberti A, Bernasconi E, Buti M, Cooper C, Dalgard O, Dillion JF, Flisiak R, Fornis X, Frankova S, Goldis A, Goulis I, Halota W, Hunyady B, Lagging M, Largen A, Makara M, Manolakopoulos S, Marcellin P, Marinho RT, Pol S, Poynard T, Puoti M, Sagalova O, Sibbel S, Simon K, Wallace C, Young K, Yurdaydin C, Zuckerman E, Negro F, Zeuzem S (2011) A systematic review of hepatitis C virus epidemiology in Europe, Canada and Israel. *Liver Int* 31 Suppl 2: 30-60.
48. Corssmit EPM, Heijligenberg R, Endert E, Ackermans MT, Sauerwein HP, Romijn JA (1996) Endocrine and metabolic effects of interferon- α in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 81: 3265-3269.
49. 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: 105-116.
50. Crone CC, Gabriel GM, Wise TN (2004) Managing the neuropsychiatric side effects of interferon-based therapy for hepatitis C. *Cleve Clin J Med* 71 Suppl 3: S27-S32.
51. Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG, Johnson RW, Kelley KW (2008) From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nat Rev Neurosci* 9: 46-56.
52. Davis GL, Rodrigue JR (2001) Treatment of chronic hepatitis C in active drug users. *N Engl J Med* 345: 215-217.
53. Davis GL, Balart LA, Schiff ER, Lindsay K, Bodenheimer HC Jr, Perrillo RP, Carey W, Jacobson IM, Payne J, Dienstag JL, Van Thiel DH, Tamburro C, Martino FP, Sangvhi B, Albrecht JK (1994) Assessing health-related quality of life in chronic hepatitis C using the Sickness Impact Profile. *Clin Ther* 16: 334-343.
54. Davis GL, Esteban-Mur R, Rustgi V, Hoefs J, Gordon SC, Trepo C, Shiffman ML, Zeuzem S, Craxi A, Ling MH, Albrecht J, for the International Hepatitis C Therapy Group (1998) Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin for the treatment of relapse of chronic hepatitis C. International Hepatitis Interventional Therapy Group. *N Engl J Med* 339: 1493-1499.
55. Davis GL, Alter MJ, El-Serag H, Poynard T, Jennings LW (2010) Aging of hepatitis C virus (HCV)-infected persons in the United States: a multiple cohort model of HCV prevalence and disease progression. *Gastroenterology* 138: 513-521.
56. Dentino AN, Pieper CF, Rao MK, Currie MS, Harris T, Blazer DD, Cohen HJ (1999) Association of interleukin-6 and other biologic variables with depression in older people living in the community. *J Am Geriatr Soc* 47: 6-11.
57. Diamantis I, Bassetti S, Erb P, Ladewig D, Gyr K, Battegay M (1997) High prevalence and coinfection rate of hepatitis G and C infections in intravenous drug addicts. *J Hepatol* 26: 794-797.
58. Dieperink E, Willenbring ML, Ho SB (2000) Neuropsychiatric symptoms associated with hepatitis C and interferon alpha: a review. *Am J Psychiatry* 157: 867-876.

59. Dieperink E, Ho SB, Thuras P, Willenbring ML (2003) A prospective study of neuropsychiatric symptoms associated with interferon-alfa-2b and ribavirin therapy for patients with chronic hepatitis C. *Psychosomatics* 44: 104-112.
60. Dinwiddie SH, Shicker L, Newman T (2003) Prevalence of hepatitis C among psychiatric patients in the public sector. *Am J Psychiatry* 160: 172-174.
61. Dusheiko G (1997) Side effects of alpha interferon in chronic hepatitis C. *Hepatology* 26 Suppl 1: 112S-121S.
62. Edlin BR, Seal KH, Lorvick J, Kral AH, Ciccarone DH, Moore LD, Lo B (2001) Is it justifiable to withhold treatment for hepatitis C from illicit-drug users? *N Engl J Med* 345: 211-215.
63. Esteban JI, Sauleda S, Quer J (2008) The changing epidemiology of hepatitis C virus infection in Europe. *J Hepatol* 48: 148-162.
64. Falck-Ytter Y, Kale H, Mullen KD, Sarbah SA, Sorescu L, McCullough AJ (2002) Surprisingly small effect of antiviral treatment in patients with hepatitis C. *Ann Intern Med* 136: 288-292.
65. Fattovich G, Giustina G, Favaro S, Ruol A (1996) A survey of adverse events in 11,241 patients with chronic viral hepatitis treated with alfa interferon. *J Hepatol* 24: 38-47.
66. Fava M, Amsterdam JD, Deltito JA, Salzman C, Schwaller M, Dunner DL (1998) A double-blind study of paroxetine, fluoxetine, and placebo in outpatients with major depression. *Ann Clin Psychiatry* 10: 145-150.
67. Fontana RJ (2000) Neuropsychiatric toxicity of antiviral treatment in chronic hepatitis C. *Dig Dis* 18: 107-116.
68. Fontana RJ, Moyer CA, Sonnad S, Lok ASF, Sneed-Pee N, Walsh J, Klein S, Webster S (2001) Comorbidities and quality of life in patients with interferon-refractory chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 96: 170-178.
69. Forton DM, Thomas HC, Murphy CA, Allsop JM, Foster GR, Main J, Wesnes KA, Taylor-Robinson SD (2002a) Hepatitis C and cognitive impairment in a cohort of patients with mild liver disease. *Hepatology* 35: 433-439.
70. Forton DM, Taylor-Robinson SD, Thomas HC (2002b) Reduced quality of life in hepatitis C - is it all in the head? *J Hepatol* 36: 435-438.
71. Forton DM, Thomas HC, Taylor-Robinson SD (2003) Quality of life and cognitive function in chronic hepatitis C - what to measure? *J Hepatol* 39: 272-274.
72. Forton DM, Taylor-Robinson SD, Thomas HC (2006) Central nervous system changes in hepatitis C virus infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 18: 333-338.
73. Foster GR (1999) Hepatitis C virus infection: quality of life and side effects of treatment. *J Hepatol* 31 Suppl 1: 250-254.
74. 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: 209-212.
75. Frank C, Mohamed MK, Strickland GT, Lavanchy D, Arthur RR, Magder LS, El Khoby T, Abdel-Wahab Y, Aly-Ohn ES, Anwar W, Sallam I (2000) The role of

parenteral antischistosomal therapy in the spread of hepatitis C virus in Egypt. *Lancet* 355: 887-891.

76. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Goncales FL Jr, Haussinger D, Diago M, Carosi G, Dhumeaux D, Craxi A, Lin A, Hoffman J, Yu J (2002) Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 347: 975-982.
77. Fukunishi K, Tanaka H, Maruyama J, Takahashi H, Kitagishi H, Ueshima T, Maruyama K, Sakata I (1998) Burns in a suicide attempt related to psychiatric side effects of interferon. *Burns* 24: 581-583.
78. Gallegos-Orozco JF, Fuentes AP, Argueta JG, Pérez-Pruna C, Hinojosa-Becerril C, Sixtos-Alonso MS, Cruz-Castellanos S, Gutiérrez-Reyes G, Olivera-Martínez MA, Gutiérrez-Ruiz MC, Kershenovich D (2003) Health-related quality of life and depression in patients with chronic hepatitis C. *Arch Med Res* 34: 124-129.
79. Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB (2009) Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology* 49: 1335-1374.
80. Glatzer W, Zapf W (1984) Lebensqualität in der Bundesrepublik Deutschland: Objektive Lebensbedingungen und subjektives Wohlbefinden. Campus, Frankfurt.
81. Golden J, O'Dwyer AM, Conroy RM (2005) Depression and anxiety in patients with hepatitis C: prevalence, detection rates and risk factors. *Gen Hosp Psychiatry* 27: 431-438.
82. Gournay J, Richou C (2002) Traitement de l'hépatite chronique C: effets secondaire, tolérance et qualité de vie. *Gastroenterol Clin Biol* 26: B60-B75.
83. Grebely J, Matthews GV, Hellard M, Shaw D, van Beek I, Petoumenos K, Alavi M, Yeung B, Haber PS, Lloyd AR, Kaldor JM, Dore GJ (2011) Adherence to treatment for recently acquired hepatitis C virus (HCV) infection among injecting drug users. *J Hepatol* 55: 76-85.
84. Gunasekara NS, Noble S, Benfield P (1998) Paroxetine. An update of its pharmacology and therapeutic use in depression and a review of its use in other disorders. *Drugs* 55: 85-120.
85. Hassanein T, Cooksley G, Sulkowski M, Smith C, Marinos G, Lai MY, Pastore G, Trejo-Estrada R, Horta E, Vale A, Wintfeld N, Green J (2004) The impact of peginterferon alfa-2a plus ribavirin combination therapy on health-related quality of life in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 40: 675-681.
86. Hauser P, Khosla J, Aurora H, Laurin J, Kling MA, Hill J, Gulati M, Thornton AJ, Schultz RL, Valentine AD, Meyers CA, Howell CD (2002) A prospective study of the incidence and open-label treatment of interferon-induced major depressive disorder in patients with hepatitis C. *Mol Psychiatry* 7: 942-947.
87. Häuser W, Zimmer C, Schiedermaier P, Grandt D (2004) Biopsychosocial predictors of health-related quality of life in patients with chronic hepatitis C. *Psychosom Med* 66: 954-958.
88. Heintges T, Erhardt A, Sagir A, Häussinger D (2002) Kombinationstherapie der chronischen Hepatitis C: Pegyliertes (PEG)-Interferon und Ribavirin. *Dtsch Arztebl* 99 (18): A1239-A1241.

89. Helmchen C, Boerner RJ, Meyendorf R, Hegerl U (1996) Reversible hepatotoxicity of paroxetine in a patient with major depression. *Pharmacopsychiatry* 29: 223-226.
90. Herrmann C, Buss U, Snaith RP (1995) HADS-D Hospital Anxiety and Depression Scale - Deutsche Version. Huber, Bern.
91. Ho BT, Huo YY, Lu JG, Tansey LW, Levin VA (1992) Opioid-dopaminergic mechanisms in the potentiation of d-amphetamine discrimination by interferon-alpha. *Pharmacol Biochem Behav* 42: 57-60.
92. Hollander A, Foster GR, Weiland O (2006) Health-related quality of life before, during and after combination therapy with interferon and ribavirin in unselected Swedish patients with chronic hepatitis C. *Scand J Gastroenterol* 41: 577-585.
93. Holmberg SD, Ly KN, Xing J, Klevens M, Jiles R, Ward JW (2011) The growing burden of mortality associated with viral hepatitis in the United States, 1999-2007. *Hepatology* 54 Suppl 1: 483A [Abstract].
94. Hornberger J, Torriani FJ, Dieterich DT, Bräu N, Sulkowski MS, Torres MR, Green J, Patel K (2006) Cost-effectiveness of peginterferon alfa-2a (40kDa) plus ribavirin in patients with HIV and hepatitis C virus co-infection. *J Clin Virol* 36: 283-291.
95. Grätzel von Grätz P (2009) 20 Jahre HCV: Es gibt noch viel zu tun... . In: *Forschung & Praxis – Das Wissenschaftsjournal* 503/09. Springer Medizin, Ärzte Zeitung Verlagsgesellschaft mbH, Neu-Isenburg, S. 6.
96. Hunt CM, Dominitz JA, Bute BP, Waters B, Blasi U, Williams DM (1997) Effect of interferon- α treatment of chronic hepatitis C on health-related quality of life. *Dig Dis Sci* 42: 2482-2486.
97. Hüppe D, Zehnter E, Mauss S, Böker K, Lutz T, Racky S, Schmidt W, Ullrich J, Sbrijer I, Heyne R, Schober A, John C, Hey KH, Bokemeyer B, Kallinowski B, Möller B, Pape S, Gutmann M, Alshuth U, Niederau N (2007) Epidemiologie der chronischen Hepatitis C in Deutschland – Eine Analyse von 10326 Hepatitis-C-Infizierten aus Schwerpunktpraxen und -ambulanzen. *Z Gastroenterol* 45: 1-11.
98. Hussain KB, Fontana RJ, Moyer CA, Su GL, Sneed-Pee N, Lok AS (2001) Comorbid illness is an important determinant of health-related quality of life in patients with chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 96: 2737-2744.
99. Issacs A, Lindenmann J (1987) Virus interference. I. The Interferon. *J Interferon Res* 7: 429-438 (Nachdruck).
100. Jaeckel E, Cornberg M, Wedemeyer H, Santantonio T, Mayer J, Zankel M, Pastore G, Dietrich M, Trautwein C, Manns MP (2001) Treatment of acute hepatitis C with interferon alfa-2b. *N Engl J Med* 345: 1452-1457.
101. Janssen HL, Brouwer JT, van der Mast RC, Schalm SW (1994) Suicide associated with alfa-interferon therapy for chronic viral hepatitis. *J Hepatol* 21: 241-243.
102. Kanda Y, Shigeno K, Kinoshita N, Nakao K, Yano M, Matsuo H (1994) Sudden hearing loss associated with interferon. *Lancet* 343: 1134-1135.
103. Kang SC, Hwang SJ, Lee SH, Chang FY, Lee SD (2005) Health-related quality of life and impact of antiviral treatment in Chinese patients with chronic hepatitis C in Taiwan. *World J Gastroenterol* 11: 7494-7498.

104. Kanwal F, Hoang T, Kramer JR, Asch SM, Bidwell Goetz M, Zeringue A, Richardson P, El-Serag HB (2011) Increasing prevalence of HCC and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Gastroenterology* 140: 1182-1188.
105. Kautz A, van Thiel I (2006) Compliance: Therapietreue bei Hepatitis B und C. In: *Lebenszeichen – Das Lebermagazin* 04/06. Deutsche Leberhilfe e.V., Köln, S. 20-26.
106. Kawano T, Shigehira M, Uto H, Nakama T, Kato J, Hayashi K, Maruyama T, Kuribayashi T, Chuman T, Futami T, Tsubouchi H (1996) Retinal complications during interferon therapy for chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 91: 309-313.
107. Kershenovich D, Razavi HA, Cooper CL, Alberti A, Dusheiko GM, Pol S, Zuckerman E, Koike K, Han KH, Wallace CM, Zeuzem S, Negro F (2011) Applying a system approach to forecast the total hepatitis C virus-infected population size: model validation using US data. *Liver Int* 31 Suppl 2: 4-17.
108. Kraus M (2006) Hepatitis C und Suchtmedizin. In: *Lebenszeichen – Das Lebermagazin* 04/06. Deutsche Leberhilfe e.V., Köln, S. 13-18.
109. Kraus MR, Wilms K (2000) Interferon- α : Wirkung, Indikation, Therapieüberwachung und Nebenwirkungen. *Der Internist* 41: 1399-1406.
110. 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: 377-384.
111. Kraus MR, Schäfer A, Csef H, Faller H, Mörk H, Scheurlen M (2001) Compliance with therapy in patients with chronic hepatitis C: associations with psychiatric symptoms, interpersonal Problems, and mode of acquisition. *Dig Dis Sci* 46: 2060-2065.
112. Kraus MR, Schäfer A, Faller H, Csef H, Scheurlen M (2002) Paroxetine for the treatment of interferon- α -induced depression in chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther* 16: 1091-1099.
113. Kraus MR, Schäfer A, Faller H, Csef H, Scheurlen M (2003) Psychiatric symptoms in patients with chronic hepatitis C receiving interferon alfa-2b therapy. *J Clin Psychiatry* 64: 708-714.
114. Kraus MR, Schäfer A, Csef H, Scheurlen M (2005a) Psychiatric side effects of pegylated interferon alfa-2b as compared to conventional interferon alfa-2b in patients with chronic hepatitis C. *World J Gastroenterol* 11: 1769-1774.
115. Kraus MR, Schäfer A, Wißmann S, Reimer P, Scheurlen M (2005b) Neurocognitive changes in patients with hepatitis C receiving interferon alfa-2b and ribavirin. *Clin Pharmacol Ther* 77: 90-100.
116. Kraus MR, Schäfer A, Al-Taie O, Scheurlen M (2005c) Prophylactic SSRI during interferon alpha re-therapy in patients with chronic hepatitis C and a history of interferon-induced depression. *J Viral Hepat* 12: 96-100.
117. Lang JP, Michel L, Halleguen O (2002) Troubles affectifs au cours de l'hépatite C: Une étude prospective chez 50 patients. *Ann Med Interne* 153 Suppl: 2S22-2S30.

118. Lange CM, Sarrazin C, Zeuzem S (2010) Review article: specifically targeted anti-viral therapy for hepatitis C - a new era in therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 32: 14-28.
119. Lauer GM, Walker BD (2001) Hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 345: 41-52.
120. Lavanchy D (2011) Evolving epidemiology of hepatitis C virus. *Clin Microbiol Infect* 17: 107-115.
121. 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: 186-191.
122. Levenson JL, Fallon HJ (1993) Fluoxetine treatment of depression caused by interferon-alpha. *Am J Gastroenterol* 88: 760-761.
123. Licinio J, Kling MA, Hauser P (1998) Cytokines and brain function: relevance to interferon-alpha-induced mood and cognitive changes. *Semin Oncol* 25 Suppl 1: 30-38.
124. Loftis JM, Hauser P (2004) The phenomenology and treatment of interferon-induced depression. *J Affect Disord* 82: 175-190.
125. Maier KP (2002) Akute und chronische Hepatitis C: Epidemiologie - Diagnostik - Therapie, 2. Auflage. Thieme, Stuttgart.
126. Malcolm BA, Liu R, Lahser F, Agrawal S, Belanger B, Butkiewicz N, Chase R, Gheyas F, Hart A, Hesk D, Ingravallo P, Jiang C, Kong R, Lu J, Pichardo J, Prongay A, Skelton A, Tong X, Venkatraman S, Xia E, Girijavallabhan V, Njoroge FG (2006) SCH 503034, a mechanism-based inhibitor of hepatitis C virus NS3 protease, suppresses polyprotein maturation and enhances the antiviral activity of alpha interferon in replicon cells. *Antimicrob Agents Chemother* 50: 1013-1020.
127. Malek-Ahmadi P (2001) Mood disorder associated with interferon treatment: theoretical and practical considerations. *Ann Pharmacother* 35: 489-495.
128. Manolakopoulos S, Deutsch MJ, Anagnostou O, Karatapanis S, Tiniakou E, Papatheodoridis GV, Georgiou E, Manesis E, Tzourmakliotis D, Archimandritis AJ (2010) Substitution treatment or active intravenous drug use should not be contraindications for antiviral treatment in drug users with chronic hepatitis C. *Liver Int* 30: 1454-1460.
129. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, Goodman ZD, Koury K, Ling MH, Albrecht JK (2001) Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 358: 958-965.
130. McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, Shiffman ML, Lee WM, Rustgi VK, Goodman ZD, Ling MH, Cort S, Albrecht JK, for the Hepatitis Interventional Therapy Group (1998) Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 339: 1485-1492.
131. McHutchison JG, Ware JE Jr, Bayliss MS, Pianko S, Albrecht JK, Cort S, Yang I, Neary MP, the Hepatitis Interventional Therapy Group (2001) The effects of interferon alpha-2b in combination with ribavirin on health related quality of life and work productivity. *J Hepatol* 34: 140-147.

132. McHutchison JG, Manns MP, Poynard T, Wong JB (2002) Current Hepatitis C Infection. Science Press, London.
133. Montgomery SA (2001) A meta-analysis of the efficacy and tolerability of paroxetine versus tricyclic antidepressants in the treatment of major depression. *Int Clin Psychopharmacol* 16: 169-178.
134. Morfeld M, Kirchberger I, Bullinger M (2011) SF-36 Fragebogen zum Gesundheitszustand. (2., ergänzte und überarbeitete Auflage). Hogrefe, Göttingen.
135. Morikawa O, Sakai N, Obara H, Saito N (1998) Effects of interferon- α , interferon- γ and cAMP on the transcriptional regulation of the serotonin transporter. *Eur J Pharmacol* 349: 317-324.
136. Mostert MC, Richardus JH, de Man RA (2003) Evaluation of the Rotterdam guideline for referral in case of chronic hepatitis B: improvement possible via a shortening of the referral chain and better distribution of information. *Ned Tijdschr Geneesk* 147: 159-163.
137. Musselman DL, Lawson DH, Gumnick JF, Manatunga AK, Penna S, Goodkin RS, Greiner K, Nemeroff CB, Miller AH (2001) Paroxetine for the prevention of depression induced by high-dose interferon alfa. *N Engl J Med* 344: 961-966.
138. National Institutes of Health (1997) Management of hepatitis C. NIH Consensus Statement 15: 1-41.
139. National Institutes of Health (2002) Management of hepatitis C. NIH Consensus State Sci Statements 19: 1-46.
140. Neary MP, Cort S, Bayliss MS, Ware JE Jr (1999) Sustained virologic response is associated with improved health-related quality of life in relapsed chronic hepatitis C patients. *Semin Liver Dis* 19 Suppl 1: 77-85.
141. Negro F, Alberti A (2011) The global health burden of hepatitis C virus infection. *Liver Int* 31 Suppl 2: 1-3.
142. Nemeroff CB (1993) Paroxetine: an overview of the efficacy and safety of a new selective serotonin reuptake inhibitor in the treatment of depression. *J Clin Psychopharmacol* 13 Suppl 2: 10S-17S.
143. Niederau C, Bemba G, Kautz A (2006) Sozio-ökonomische Charakteristika, Lebensqualität und Wissensstand bei Patienten mit Hepatitis-C-Virusinfektion in Deutschland – Sozio-ökonomische Aspekte bei Hepatitis C. *Z Gastroenterol* 44: 305-317.
144. Okanoue T, Sakamoto S, Itoh Y, Minami M, Yasui K, Sakamoto M, Nishioji K, Katagishi T, Nakagawa Y, Tada H, Sawa Y, Mizuno M, Kagawa K, Kashima K (1996) Side effects of high dose interferon therapy for chronic hepatitis C. *J Hepatol* 25: 283-291.
145. Pariente CM, Orrù MG, Baita A, Farci MG, Carpiniello B (1999) Treatment with interferon- α in patients with chronic hepatitis and mood or anxiety disorders. *Lancet* 354: 131-132.
146. Patrick DL, Erickson P (1993) Health status and health policy: quality of life in health care evaluation and resource allocation. Oxford University Press, New York.

147. Pavol MA, Meyers CA, Rexer JL, Valentine AD, Mattis PJ, Talpaz M (1995) Pattern of neurobehavioral deficits associated with IFN alfa therapy for leukemia. *Neurology* 45: 947-950.
148. Perni RB, Almquist SJ, Byrn RA, Chandorkar G, Chaturvedi PR, Courtney LF, Decker CJ, Dinehart K, Gates CA, Harbeson SL, Heiser A, Kalkeri G, Kolaczowski E, Lin K, Luong YP, Rao BG, Taylor WP, Thomson JA, Tung RD, Wei Y, Kwong AD, Lin C (2006) Preclinical profile of VX-950, a potent, selective, and orally bioavailable inhibitor of hepatitis C virus NS3-4A serine protease. *Antimicrob Agents Chemother* 50: 899-909.
149. Perz JF, Armstrong GL, Farrington LA, Hutin YJF, Bell BP (2006) The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. *J Hepatol* 45: 529-538.
150. Pojoga C, Dumitraşcu DL, Pascu O, Grigorescu M (2006) The effect of interferon alpha plus ribavirin on health-related quality of life in chronic C hepatitis. The Romanian experience. *J Gastrointest Liver Dis* 15: 31-35.
151. Poynard T, Bedossa P, Opolon P (1997) Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *Lancet* 349: 825-832.
152. Poynard T, Marcellin P, Lee SS, Niederau C, Minuk GS, Ideo G, Bain V, Heathcote J, Zeuzem S, Trepo C, Albrecht J, for the International Hepatitis Interventional Therapy Group (IHIT) (1998) Randomised trial of interferon α 2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon α 2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. *Lancet* 352: 1426-1432.
153. Poynard T, Yuen MF, Ratziu V, Lai CL (2003) Viral hepatitis C. *Lancet* 362: 2095-2100.
154. Raison CL, Broadwell SD, Borisov AS, Manatunga AK, Capuron L, Woolwine BJ, Jacobson IM, Nemeroff CB, Miller AH (2005a) Depressive symptoms and viral clearance in patients receiving interferon- α and ribavirin for hepatitis C. *Brain Behav Immun* 19: 23-27.
155. Raison CL, Borisov AS, Broadwell SD, Capuron L, Woolwine BJ, Jacobson IM, Nemeroff CB, Miller AH (2005b) Depression during pegylated interferon-alpha plus ribavirin therapy: prevalence and prediction. *J Clin Psychiatry* 66: 41-48.
156. Rasenack J, Zeuzem S, Feinman SV, Heathcote EJ, Manns M, Yoshida EM, Swain MG, Gane E, Diago M, Revicki DA, Lin A, Wintfeld N, Green J (2003) Peginterferon α -2a (40kD) [Pegasys] improves HR-QOL outcomes compared with unmodified interferon α -2a [Roferon-A] in patients with chronic hepatitis C. *Pharmacoeconomics* 21: 341-349.
157. Reichenberg A, Gorman JM, Dieterich DT (2005) Interferon-induced depression and cognitive impairment in hepatitis C virus patients: a 72 week prospective study. *AIDS* 19 Suppl 3: S174-S178.
158. Rifflet H, Vuillemin E, Oberti F, Duverger P, Lainé P, Garré JB, Calés P (1998) Suicidal impulses in patients with chronic viral hepatitis C during or after therapy with interferon alpha. *Gastroenterol Clin Biol* 22: 353-357.

159. Robert Koch-Institut (2011) Zur Situation bei wichtigen Infektionskrankheiten in Deutschland: Virushepatitis B, C und D im Jahr 2010. Epidemiologisches Bulletin 29: 261-274.
160. Roche Pharma (2002) Wichtige Information zur Hepatitis C. Hoffmann-La Roche AG, Grenzach Wyhlen.
161. Rodger AJ, Jolley D, Thompson SC, Lanigan A, Crofts N (1999) The impact of diagnosis of hepatitis C virus on quality of life. Hepatology 30: 1299-1301.
162. Rohatiner AZ, Prior PF, Burton AC, Smith AT, Balkwill FR, Lister TA (1983) Central nervous system toxicity of interferon. Br J Cancer 47: 419-422.
163. Rosenberg SD, Goodman LA, Osher FC, Swartz MS, Essock SM, Butterfield MI, Constantine NT, Wolford GL, Salyers MP (2001) Prevalence of HIV, hepatitis B, and hepatitis C in people with severe mental illness. Am J Public Health 91: 31-37.
164. Rothwell NJ, Hopkins SJ (1995) Cytokines and the nervous system II: actions and mechanisms of action. Trends Neurosci 18: 130-136.
165. Russo MW, Fried MW (2003) Side effects of therapy for chronic hepatitis C. Gastroenterology 124: 1711-1719.
166. Salomon JA, Weinstein MC, Hammitt JK, Goldie SJ (2003) Cost-effectiveness of treatment for chronic hepatitis C infection in an evolving patient population. JAMA 290: 228-237.
167. Sarrazin C, Zeuzem S (2010) Resistance to direct antiviral agents in patients with hepatitis C virus infection. Gastroenterology 138: 447-462.
168. Sarrazin C, Kieffer TL, Bartels D, Hanzelka B, Müh U, Welker M, Wincheringer D, Zhou Y, Chu HM, Lin C, Weegink C, Reesink H, Zeuzem S, Kwong AD (2007) Dynamic hepatitis C virus genotypic and phenotypic changes in patients treated with the protease inhibitor telaprevir. Gastroenterology 132: 1767-1777.
169. Sarrazin C, Berg T, Ross RS, Schirmacher P, Wedemeyer H, Neumann U, Schmidt HH, Spengler U, Wirth S, Kessler HH, Peck-Radosavljevic M, Ferenci P, Vogel W, Moradpour D, Heim M, Cornberg M, Protzer U, Manns MP, Fleig WE, Dollinger MM, Zeuzem S (2010) Update der S 3-Leitlinie Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus(HCV)-Infektion, AWMF-Register-Nr.: 021 / 012. Z Gastroenterol 48: 289-351.
170. Scalori A, Pozzi M, Bellia V, Apale P, Santamaria G, Bordoni T, Redaelli A, Avolio A, Parravicini P, Pioltelli P, Roffi L (2005) Interferon-induced depression: prevalence and management. Dig Liver Dis 37: 102-107.
171. Schäfer A, Kraus MR (2005) Hepatitis C: Effektivere Behandlung durch bessere Compliance und bessere Rahmenbedingungen. In: Lebenszeichen – Das Lebermagazin, Sonderheft Hepatitis C. Deutsche Leberhilfe e.V., Köln, S. 25-29.
172. Schaefer M, Engelbrecht MA, Gut O, Fiebich BL, Bauer J, Schmidt F, Grunze H, Lieb K (2002) Interferon alpha (IFN α) and psychiatric syndromes - a review. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 26: 731-746.
173. Schaefer M, Schmidt F, Folwaczny C, Lorenz R, Martin G, Schindlbeck N, Heldwein W, Soyka M, Grunze H, Koenig A, Loeschke K (2003) Adherence and mental side effects during hepatitis C treatment with interferon alfa and ribavirin in psychiatric risk groups. Hepatology 37: 443-451.

174. Schaefer M, Heinz A, Backmund M (2004) Treatment of chronic hepatitis C in patients with drug dependence: time to change the rules? *Addiction* 99: 1167-1175.
175. 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: 186-201.
176. Schott E, Witt H, Neumann K, Taube S, Oh DY, Schreier E, Vierich S, Puhl G, Bergk A, Halangk J, Weich V, Wiedenmann B, Berg T (2007) A Toll-like receptor 7 single nucleotide polymorphism protects from advanced inflammation and fibrosis in male patients with chronic HCV-infection. *J Hepatol* 47: 203-211.
177. Schramm TM, Lawford BR, MacDonald GA, Cooksley WG (2000) Sertraline treatment of interferon-alfa-induced depressive disorder. *Med J Aust* 173: 359-361.
178. Schreier E, Radun D, Neuhauser H, Stark K (2003) Gesundheitsberichterstattung des Bundes Heft 15 - Hepatitis C. Robert Koch-Institut, Berlin.
179. Schulz KH, Kroencke S, Ewers H, Schulz H, Younossi ZM (2008) The factorial structure of the Chronic Liver Disease Questionnaire (CLDQ). *Qual Life Res* 17: 575-584.
180. Shepard CW, Finelli L, Alter MJ (2005) Global epidemiology of hepatitis C virus infection. *Lancet Infect Dis* 5: 558-567.
181. Shepherd J, Brodin HFT, Cave CB, Waugh NR, Price A, Gabbay J (2005) Clinical- and cost-effectiveness of pegylated interferon alfa in the treatment of chronic hepatitis C: a systematic review and economic evaluation. *Int J Technol Assess Health Care* 21: 47-54.
182. Shiffman ML, Suter F, Bacon BR, Nelson D, Harley H, Solá R, Shafran SD, Barange K, Lin A, Soman A, Zeuzem S, for the ACCELERATE Investigators (2007) Peginterferon alfa-2a and ribavirin for 16 or 24 weeks in HCV genotype 2 or 3. *N Engl J Med* 357: 124-134.
183. Shiffman ML, Hubbard SB, Long A, Contos MJ, Mills AS, Sterling RK, Luketic VA, Stravitz RT, Fuchs M, Sanyal AJ (2009) The long term effects of interferon based (IFNTx) therapy on hepatic histology in patients with chronic hepatitis C virus. Results of a five year prospective evaluation on fibrosis progression and fibrosis regression. *Gastroenterology* 136 Suppl 1: A790 [Abstract].
184. Siebert U, Sroczynski G, on behalf of the German Hepatitis C Model (GEHMO) Group and the HTA Expert Panel on Hepatitis C (2005) Effectiveness and cost-effectiveness of initial combination therapy with interferon/peginterferon plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C in Germany: a health technology assessment commissioned by the German Federal Ministry of Health and Social Security. *Int J Technol Assess Health Care* 21: 55-65.
185. Siever LJ, Davis KL (1985) Overview: toward a dysregulation hypothesis of depression. *Am J Psychiatry* 142: 1017-1031.
186. Sievert W, Altraif I, Razavi HA, Abdo A, Ahmed EA, AlOmair A, Amarapurkar D, Chen CH, Dou X, El Khayat H, elShazly M, Esmat G, Guan R, Han KH, Koike K, Largen A, McCaughan G, Mogawer S, Monis A, Nawaz A, Piratvisuth T, Sanai FM, Sharara AI, Sibbel S, Sood A, Suh DJ, Wallace C, Young K, Negro F

- (2011) A systematic review of hepatitis C virus epidemiology in Asia, Australia and Egypt. *Liver Int* 31 Suppl 2: 61-80.
187. Singh N, Squier C, Sivek C, Wagener M, Nguyen MH, Yu VL (1996) Determinants of compliance with antiretroviral therapy in patients with HIV: prospective assessment with implications for enhancing compliance. *AIDS Care* 8: 261-269.
 188. Singh N, Gayowski T, Wagener MM, Marino IR (1997) Vulnerability to psychologic distress and depression in patients with end-stage liver disease due to hepatitis C virus. *Clin Transplant* 11: 406-411.
 189. Snow KK, Bonkovsky HL, Fontana RJ, Kim HY, Sterling RK, Di Bisceglie AM, Morgan TR, Dienstag JL, Ghany MG, HALT-C Trial Group (2010) Changes in quality of life and sexual health are associated with low-dose peginterferon therapy and disease progression in patients with chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther* 31:719-734.
 190. Spiegel BMR, Younossi ZM, Hays RD, Revicki D, Robbins S, Kanwal F (2005) Impact of hepatitis C on health related quality of life: a systemic review and quantitative assessment. *Hepatology* 41: 790-800.
 191. Spilker B (1996) Introduction to the field of quality of life trials. In: Spilker B (Hrsg.) *Quality of life and pharmacoeconomics in clinical trials*. Lippincott-Raven, Philadelphia, S. 1-10.
 192. Strauss E, Teixeira MCD (2006) Quality of life in hepatitis C. *Liver Int* 26: 755-765.
 193. Teixeira MC, Ribeiro Mde F, Gayotto LC, Chamone Dde A, Strauss E (2006) Worse quality of life in volunteer blood donors with hepatitis C. *Transfusion* 46: 278-283.
 194. Teuber G, Schäfer A, Rimpel J, Paul K, Keicher C, Scheurlen M, Zeuzem S, Kraus MR (2008) Deterioration of health-related quality of life and fatigue in patients with chronic hepatitis C: association with demographic factors, inflammatory activity, and degree of fibrosis. *J Hepatol* 49: 923-9929.
 195. Valentine AD, Meyers CA (2005) Neurobehavioral effects of interferon therapy. *Curr Psychiatry Rep* 7: 391-395.
 196. van Thiel I (2012) Zwischen Dramen und Hoffnung: Neues zur Hepatitis C. In: *Lebenszeichen – Das Lebermagazin* 03/12. Deutsche Leberhilfe e.V., Köln, S. 12-17.
 197. Van Thiel DH, Friedlander L, Molloy PJ, Fagiuoli S, Kania RJ, Caraceni P (1995) Interferon-alpha can be used successfully in patients with hepatitis C virus-positive chronic hepatitis who have a psychiatric illness. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 7: 165-168.
 198. Vial T, Descotes J (1994) Clinical toxicity of the interferons. *Drug Saf* 10: 115-150.
 199. von Wagner W, Zeuzem S (2005) Der Verlauf der Erkrankung. In: *Lebenszeichen – Das Lebermagazin, Sonderheft Hepatitis C*. Deutsche Leberhilfe e.V., Köln, S. 5-7.
 200. von Wagner M, Lee JH, Kronenberger B, Friedl R, Sarrazin C, Teuber G, Herrmann E, Zeuzem S (2006) Impaired health-related quality of life in patients

with chronic hepatitis C and persistently normal aminotransferase levels. *J Viral Hepat* 13: 828-834.

201. Ware JE (1987) Standards for validating health measures: definition and content. *J Chron Dis* 40: 473-480.
202. Ware JE, Sherbourne CD (1992) The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36) I. Conceptual Framework and Item Selection. *Med Care* 30: 473-483.
203. Ware J, Bungay K, Bandek B, Bayliss M (1994) Assessment of the health-related quality of life (HRQL) of patients with chronic hepatitis C (CHC). *Gastroenterology* 106: A393 [Abstract].
204. Ware JE Jr, Bayliss MS, Mannocchia M, Davis GL, International Hepatitis Interventional Therapy Group (1999) Health-related quality of life in chronic hepatitis C: impact of disease and treatment response. *Hepatology* 30: 550-555.
205. Warpakowski A (2011) The international liver congress 2011 by EASL, 30. März - 3. April 2011 Berlin. Neue Ära bei Hepatitis C. *Hepatitis&more* 1/2011: 4-9.
206. Wedemeyer H, Hardtke S, Cornberg M (2012) Therapie der Hepatitis C. Aktuelle Standards und zukünftige Entwicklungen. *Chemother J* 21: 1-7.
207. Wein C (1996) Subklinische Hepatische Enzephalopathie: Entwicklung und Erprobung einer rechnergestützten Testbatterie zur psychometrischen Diagnose. Phil. Dissertation. Universität Hamburg.
208. Wein C, Koch H, Popp B, Oehler G, Schauder P (2004) Minimal hepatic encephalopathy impairs fitness to drive. *Hepatology* 39: 739-745.
209. Wiese M (2005) Stigmatisierung durch Hepatitis C? Bedeutung der HCV-Infektion für das soziale Umfeld. In: *Lebenszeichen – Das Lebermagazin, Sonderheft Hepatitis C*. Deutsche Leberhilfe e.V., Köln, S. 62-64.
210. Wiese M, Berr F, Lafrenz M, Porst H, Oesen U (2000) Low frequency of cirrhosis in a hepatitis C (genotype 1b) single-source outbreak in Germany: a 20 year multicenter study. *Hepatology* 32: 91-96.
211. Wilkinson J, Radkowski M, Laskus T (2009) Hepatitis C neuroinvasion: Identification of infected cells. *J Virol* 83: 1312-1319.
212. Yates WR, Gleason O (1998) Hepatitis C and depression. *Depress Anxiety* 7: 188-193.
213. Yokoyama A, Kimura Y, Shigemura J (1996) Psychiatric side effects of interferon. *J Toxicol Sci* 21: 93-96.
214. Younossi ZM, Guyatt G, Kiwi M, Boparai N, King D (1999) Development of a disease specific questionnaire to measure health related quality of life in patients with chronic liver disease. *Gut* 45: 295-300.
215. Younossi ZM, Boparai N, Price LL, Kiwi ML, McCormick M, Guyatt G (2001) Health-related quality of life in chronic liver disease: the impact of type and severity of disease. *Am J Gastroenterol* 96: 2199-2205.
216. Younossi Z, Kallman J, Kincaid J (2007) The effects of HCV infection and management on health-related quality of life. *Hepatology* 45: 806-816.
217. Zdilar D, Franco-Bronson K, Buchler N, Locala JA, Younossi ZM (2000) Hepatitis C, interferon alfa, and depression. *Hepatology* 31: 1207-1211.

218. 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: 835-844.
219. Zigmond AS, Snaith RP (1983) The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand* 67: 361-370.
220. Zimmermann P, Fimm B (1994) Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP) – Test for Attentional Performance. Version 1.02c. Psytest, Herzogenrath.
221. Zimmermann P, Fimm B (2009) Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP). Version 2.2. Psytest, Herzogenrath.

11. DANKSAGUNG

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Dr. Karl-Heinz Schulz, der mich mit der Überlassung des Dissertationsthemas zunächst herausfordert und im weiteren Verlauf kontinuierlich und mit unendlicher Geduld unterstützt und immer wieder motiviert hat. In zahlreichen Gesprächen stellten sowohl seine Menschlichkeit als auch seine konstruktive Kritik nicht nur eine Inspiration für die vorliegende Arbeit, sondern auch eine wertvolle persönliche Bereicherung dar.

Ganz herzlich möchte ich mich bei Frau Dipl.-Psych. Sylvia Kröncke bedanken für die außerordentlich gute und immer zuverlässige Betreuung während der Fertigstellung meiner Dissertation. Mit ihrer Freundlichkeit und fachlichen Kompetenz stand sie mir stets mit Rat und Tat zur Seite - selbst über größere räumliche Distanz. Sie hat mir in kritischen Momenten immer wieder Mut zugesprochen und mich motiviert, diese Arbeit fertigzustellen. Danke, danke, danke, liebe Sylvia!

Des weiteren bedanke ich mich ausdrücklich bei Herrn Prof. Dr. Buggisch und seinem ärztlichen Team in der medizinischen Leberambulanz des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf für die Überlassung der für die Datenerhebung nötigen Räumlichkeiten, die Vermittlung der Patientenkontakte und die freundliche fachliche Beratung. Herr Prof. Dr. Buggisch half mir, erste klinische Erfahrungen zu sammeln.

Ein großes Dankeschön gilt dem Schwesternteam der medizinischen Leberambulanz des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf für ihre Kooperationsbereitschaft. Vor allem Studienschwester Elena Enders gewährte mir aufschlussreiche klinische Einblicke.

Besonders danken möchte ich nun an dieser Stelle den Patienten, die an dieser Studie teilgenommen haben. Sie erklärten sich trotz ihrer Erkrankung bereit, wiederholt Fragebögen auszufüllen und an der computerbasierten Testung teilzunehmen. Ich wünsche ihnen für die Zukunft alles Gute!

Von ganzem Herzen bedanke ich mich bei meiner Familie, insbesondere bei meinen Eltern, die mich immer wieder motivierten und nicht lockerließen, als mir drohte, „die Puste auszugehen“, bei meiner Großmutter, die immer an meiner Seite ist und stets für mein seelisches und leibliches Wohl sorgt, bei meinem Ehemann, der an mich glaubt und bei meinen beiden wundervollen Söhnen, die mir durch ihre bloße Existenz so viel Freude bereiten, für die ich mich immer wieder motiviert habe, diese Arbeit zu ende zu bringen, und für die ich mich auch in Zukunft immer wieder motivieren werde, neue Ziele zu erreichen. So manches Mal mussten mich die beiden mit meinem Laptop teilen.

12. LEBENSLAUF

Jana Rebecca Knie-Schontz (geb. Knie)
Bahnhofstr. 50
27777 Ganderkesee
Tel.: 04221/9160981

Persönliche Daten:

Geboren	am 25.07.1976 in Bremen
Familienstand	verheiratet, zwei Söhne (geboren 2006 und 2012)
Nationalität	deutsch

Weiterbildung/ Studium:

seit 8/ 2013	Assistenzärztin in Weiterbildung im Fach der Allgemeinmedizin in der Hausarztpraxis Stefan Küster in Stuhr/Varrel
5/ 2012.- 6/ 2013	Mutterschutz/ Elternzeit
5/ 2008 – 6/ 2013	Assistenzärztin in Weiterbildung im Fach der Allgemeinmedizin in der Abteilung für Innere Medizin des St. Josef-Stift Delmenhorst
6/ 2006 - 5/ 2008	Mutterschutz/ Elternzeit
3/ 2005 - 6/ 2006	Assistenzärztin in Weiterbildung im Fach der Allgemeinmedizin in der Frauenklinik des Klinikum Delmenhorst gGmbH
4/ 1997 - 10/ 2004	Studium der Humanmedizin an der Universität Hamburg - Staatsexamen Gesamtnote: 3,0 Physikum, Note: ausreichend (9'99) 1. Staatsexamen, Note: ausreichend (8'00) 2. Staatsexamen, Note: befriedigend (3'03) 3. Staatsexamen, Note: gut (10'04)
2/ 2004 - 4/ 2004	Praktisches Jahr 3. Tertial Chirurgie, Inselspital Bern, Schweiz
12/ 2003 - 2/ 2004	Praktisches Jahr 3. Tertial Chirurgie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

8/ 2003 - 12/ 2003	Praktisches Jahr 2. Terial Innere Medizin, Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin, Lehrkrankenhaus der Universität Hamburg
4/ 2003 - 8/ 2003	Praktisches Jahr 1. Terial Gynäkologie und Geburtshilfe, Universitätsklinikum Pellegrin, Bordeaux, Frankreich

Fortbildungen:

2005 - 2012	Teilnahme an internen Fortbildungen im Klinikum Delmenhorst und im St. Josef-Stift Delmenhorst
2011	Kurs Rettungsmedizin
2011	Grundkurs Strahlenschutz
2010	Grundkurs Psychosomatik
2010	Unterweisungskurs Strahlenschutz

Schul Ausbildung:

1989 – 1996	Gymnasium an der Willmsstraße, Delmenhorst Abitur 6/ 1996, Abiturnote: 2,1 Prüfungsfächer: Biologie, Französisch, Deutsch, Geschichte
1987 – 1989	Wilhelm-von-der-Heyde-Schulzentrum Orientierungsstufe, Delmenhorst
1983 – 1987	Grundschule Hasbergen, Delmenhorst

Kenntnisse und Interessen:

Fremdsprachen	Französisch: fließend in Sprache und Schrift Englisch: gute Grundkenntnisse Spanisch: gute Grundkenntnisse
EDV	Textverarbeitung Microsoft Word, SPSS
Interessen	Lesen, Kochen, kreative Betätigung, Joggen, Fahrradfahren, Besuch von Theaterstücken und Kunstaussstellungen, Reisen

13. EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Unterschrift: