

Aus der Klinik für Psychiatrie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**„Auswirkungen psychiatrischer Störungen und/oder
Suchterkrankungen auf psychische Veränderungen während und
nach einer Interferon - α - Therapie“**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Folkhard Schmidt

aus Lübeck

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. M. Schäfer
2. Prof. Dr. med. T. Berg
3. PD Dr. med. J. Reimer

Datum der Promotion: 9.9.2011

Inhaltsverzeichnis:

Kapitel	Seitenzahl
1. Zusammenfassung	4
- Abstract	4
- Einleitung/Zielsetzung	6
- Methodik	7
- Ergebnisse	8
- Diskussion	10
- Literaturverzeichnis	12
2. Anteilserklärung	14
3. Danksagung	15
4. Selbständigkeitserklärung	16

**Auswirkungen psychiatrischer Störungen und/oder
Suchterkrankungen auf psychische Veränderungen während und
nach einer
Interferon- α -Therapie (IFN- α)**

Dissertationsschrift eingereicht von
Folkhard Schmidt, Rickling

Abstract:

Hintergrund: Die Therapie mit Interferon-alpha (IFN- α) ist mit verschiedenen psychiatrischen Nebenwirkungen verbunden. Bisher ist wenig über die langfristigen Auswirkungen auf den psychischen Status der Patienten nach Therapie und über den Einfluss vorbestehender psychiatrischer Risikofaktoren auf Heilungsrate, Haltequote und Inzidenz von Depressionen bekannt.

Zielstellung: Beurteilung der Behandelbarkeit psychiatrischer Risikopatienten mit chronischer Hepatitis C (cHC), akuter und langfristiger psychischer Auswirkungen einer IFN- α -Therapie sowie Abschätzung der Inzidenz einer IFN- α -assoziierten Depression bei Patienten mit einem malignen Melanom.

Methode: Wir untersuchten prospektiv akute und langfristige Veränderungen des psychischen Zustandes bei 81 cHC-Patienten. Als Messinstrumente zur Überprüfung des psychischen Status der Patienten vor, während sowie 6 Monate nach der Therapie dienten die Montgomery-Asberg Depression Skala (MADRS), die Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS), die Global Social Functioning Scale (GAF) und die Global Impression Scale (CGI). In einem weiteren Kollektiv wurden mit der Zung Self-Rating Depression Scale (SDS) vor sowie während einer adjuvanten IFN- α -Therapie nach einem, drei und sechs Monaten bei 45 Melanompatienten ohne psychiatrische Vorgeschichte die Inzidenz und der Zeitpunkt des Auftretens IFN- α -assoziiierter Depressionen evaluiert.

Ergebnisse: Alle psychiatrischen Risikogruppen unterschieden sich nicht bezüglich der Heilungsrate, Haltequote und der psychischen Verträglichkeit von IFN- α von den psychisch gesunden Kontrollen während der HCV-Therapie. Sechs Monate nach antiviraler Therapie wiesen 49% der Patienten mit einer cHC eine Verschlechterung und 27% eine Verbesserung der Depressionswerte auf gegenüber den Werten vor Therapie. Der wichtigste Prädiktor für eine Verbesserung war ein MADRS-Score > 5 vor Therapiebeginn. Patienten mit vorbestehenden psychiatrischen Störungen, Methadonsubstitution oder mit einem Genotyp 2/3 zeigten signifikant seltener eine langfristige Verschlechterung der depressiven Symptome. Bei Melanompatienten zeigte sich eine Inzidenz IFN- α -assoziierter Depression von 31% nach 1 Monat, von 40% nach 3 Monaten und 38% nach 6 Monaten adjuvanter Therapie mit IFN- α . Vorbestehende depressive Symptome stellten keinen Risikofaktor für Depressionen unter adjuvanter Therapie mit IFN- α dar.

Fazit: Im Gegensatz zu bisher bestehenden Annahmen zeigten unsere Ergebnisse, dass vorbestehende psychiatrische Risikofaktoren wie Depressionen eher mit einer langfristigen Verbesserung bzw. einem reduzierten Risiko für eine langfristige Verschlechterung der psychischen Gesundheit nach einer IFN- α -Therapie verbunden sind. Bezüglich der Heilungsrate, Haltequote und psychischer Verträglichkeit unterscheiden sich die Risikopatienten nicht von den Kontrollen. Zu empfehlen ist aber eine interdisziplinäre Behandlung.

Einleitung/Zielsetzung

Etwa 170 Mio. Menschen sind weltweit mit HCV infiziert. Die cHC heilt in der Regel nicht von selbst aus und kann unbehandelt zu schweren Folgeerkrankungen, wie z. B. Leberzirrhose oder Leberzellkarzinom, führen und die Lebensqualität der Betroffenen einschränken. Die cHC stellt aktuell die häufigste Indikation für eine Lebertransplantation dar.

Die Standardbehandlung der cHC besteht aktuell aus einer kombinierten Medikation mit pegyliertem IFN- α und dem Virostatikum Ribavirin über den Zeitraum von 24 - 48 Wochen (1). Die Kombinationstherapie ist jedoch häufig mit der Entwicklung teilweise schwerwiegender psychischer Nebenwirkungen verbunden (2). Eine psychopathologische Verschlechterung kann sowohl während als auch nach der antiviralen Therapie der cHC eintreten. Zu häufigen psychiatrischen Nebenwirkungen zählen insbesondere Schlafstörungen, Müdigkeit, Konzentrationsstörungen, Depressionen bis hin zu suizidalen Syndromen, Manien, Psychosen und delirante Zustände. Lange Zeit wurde postuliert, dass eine IFN- α -Therapie bei vorbestehenden psychischen Störungen wie Depression oder Suchterkrankungen eine hohe Inzidenz psychischer Komplikationen, hohe Abbruchquoten und ein erhöhtes Reinfektionsrisiko aufweist. Deshalb galten psychisch Erkrankte (insbesondere Opiatabhängige) zum Zeitpunkt unserer Studien als relative Kontraindikation für diese Therapie und blieben davon weitgehend ausgeschlossen. Diese Sichtweise war jedoch bisher bei der Therapie der cHC nicht objektiv durch Studienergebnisse abgesichert. IFN- α wird auch für die adjuvante Behandlung von Patienten mit malignem Melanom eingesetzt. Auch hier galten vorbestehende Depressionen als Risikofaktoren für die Entwicklung von IFN- α - assoziierten Depressionen und psychiatrischen Komplikationen.

Ziel dieser Arbeit war es, im Rahmen prospektiv-klinischer Untersuchungen herauszufinden, wie sich eine IFN- α -Therapie bei drei verschiedenen Risikogruppen (Patienten mit psychiatrischen Vorerkrankungen, Methadonsubstituierte Patienten und Patienten mit früherer Drogenabhängigkeit) mit einer cHC auf das langfristige Therapieansprechen, die Haltequote und die Psychopathologie im Vergleich zu psychisch gesunden Kontrollen auswirkt und wie sich das psychische Zustandsbild 6 Monate nach Therapieende im Vergleich zum Studienbeginn darstellt. Wir verglichen dabei spezifisch den Verlauf der Depressivität, des sozialen Funktionsniveaus, der allgemeinen psychiatrischen Krankheitsschwere sowie der psychotischen

Symptomatik bei Patienten während und nach einer antiviralen Therapie mit INF- α zwischen den psychiatrischen Risikogruppen und der psychisch gesunden Kontrollgruppe. In einer weiteren ergänzenden prospektiven Studie untersuchten wir bei Patienten mit einem malignen Melanom im Rahmen der adjuvanten INF- α -Therapie die Inzidenz INF- α -assoziierter Depressionen, den zeitlichen Verlauf sowie die Auswirkungen einer vorbestehenden depressiven Symptomatik auf die Inzidenz und Schwere unter der adjuvanten INF- α -Therapie.

Methodik:

Insgesamt 81 ambulante Patienten mit cHC wurden in die Hepatitis-Behandlungs- und Langzeitverlaufsstudie eingeschlossen. Die Untersuchungsgruppen setzten sich aus 16 Patienten mit einer gesicherten vorbekannten psychiatrischen Erkrankung, 21 Methadonsubstituierten und 21 aktuell abstinenten früher opiatabhängigen Patienten (Ex-Drogengruppe) zusammen. Als Kontrollgruppe dienten 23 Patienten ohne aktuelle oder frühere psychiatrische Erkrankung und ohne Suchterkrankung (3,4).

Einschlusskriterien gemäß Studie umfassten den serologischen Nachweis der HCV-RNA sowie einen erhöhten Alanin-Amino-Transferase-Wert; Ausschlusskriterien waren eine fortgeschrittene Leberzirrhose, Hepatitis B- oder HIV- Infektion, ein hepatozelluläres Karzinom, andere Lebererkrankungen, Autoimmunerkrankungen, schwere kardiale oder neurologische Erkrankungen, Neutropenien $<1500/\text{mm}^3$, eine vorliegende Schwangerschaft, eine fehlende doppelte Schwangerschaftsverhütung bei Frauen im gebärfähigen Alter sowie eine Thrombozytopenie $<75000/\text{mm}^3$.

Prospektiv wurden langfristige Veränderungen der psychischen Gesundheit bei allen Patienten vor und sechs Monate nach erfolgter INF- α -Therapie mit folgenden Testverfahren evaluiert: die Montgomery Asberg Depressions Skala (MADRS) für die Erhebung depressiver Symptome, die Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) für allgemein psychiatrische, insbesondere psychotische Symptome, die Skala zur globalen Erfassung des Funktionsniveaus (GAF) sowie die Global Clinical Impression Scale (CGI) für den psychiatrischen Gesamtzustand der Patienten. Risikofaktoren für langfristige positive oder negative psychische Veränderungen wurden mittels logistischer Regression ermittelt.

Die psychiatrische Krankengeschichte und Diagnosestellung wurden mit einem strukturierten klinischen Interview (SKID-I) erhoben. Neu entstehende depressive Episoden wurden mittels semistrukturierter Interviews entsprechend DSM-IV

(Diagnostic and statistic Manual of Mental Disorders) sowie Fremdratings diagnostiziert. Je nach Ausprägung der depressiven Symptome gemäß MADRS-Skala und ICD-10 Kriterien wurde der Schweregrad einer depressiven Episode als leicht, mittel oder schwer klassifiziert. Bei jedem Besuch wurden durch einen Psychiater Suizidgedanken, Reizbarkeit, Schlafstörungen, Konzentrations- und Gedächtnisstörungen und das Verlangen nach Alkohol oder Drogen („Craving“) abgeklärt. Alle Patienten wurden in den ersten 8 Wochen jeweils im Abstand von 2 Wochen von Internisten und Psychiatern untersucht und danach alle 4 Wochen gesehen. Der psychische Status wurde anhand der Fremdratings (s.o.) festgestellt und „Majore Depressionen“ gemäß DSM-IV Kriterien diagnostiziert. Diejenigen, die die Behandlung aus somatischen oder psychiatrischen Gründen oder wegen Noncompliance abbrachen, wurden als „Dropouts“ geführt. Eine antidepressive Behandlung war jederzeit möglich. Eine vor Studienbeginn bestehende psychiatrische Medikation wurde fortgesetzt. Alle Patienten erhielten entsprechend der zur Zeit der Studiendurchführung (1998 bis 2000) üblichen Therapie mit Standard IFN- α 3x pro Woche 3 Mio. Einheiten und Ribavirin als Tabletten, dosiert abhängig vom Körpergewicht zwischen 1000-1200mg/d.

In einer zweiten Studie untersuchten wir prospektiv die Entwicklung von Depressionen bei 45 Patienten mit malignem Melanom vor und während der adjuvanten IFN- α -Therapie (5). Diese waren nicht mit Psychopharmaka vorbehandelt. Zur Einschätzung des Depressionsgrades wurde neben der klinischen Untersuchung zur besseren Objektivierung die SDS-Skala vor und während der IFN- α -Therapie - nach einem, drei und sechs Monaten eingesetzt. Ausgewertet wurde neben der Inzidenz der IFN- α -assoziierten Depression auch der Einfluss vorbestehender depressiver Syndrome auf die spätere Depressionsentwicklung (Schwere und Häufigkeit).

Ergebnisse:

Bezüglich der Langzeiteinflüsse von IFN- α wiesen 6 Monate nach der HCV-Therapie insgesamt 49,9% aller Patienten eine Verschlechterung und 27,2% eine Verbesserung der Depressionswerte (MADRS) auf. Davon waren die Therapieansprecher (mit langfristiger virologischer Response, SVR) in 34,5% der Fälle psychisch gebessert und in 37,5% verschlechtert. Gruppenbezogen zeigte sich, unabhängig von der Heilungsquote, eine depressive Verbesserung in der

psychiatrischen Gruppe von 56,3%, in der Methadongruppe von 42,9%, in der Kontrollgruppe von 13% und in der Gruppe der ehemals Drogenabhängigen von 4,6%. Dagegen fanden wir eine Verschlechterung gegenüber den Werten vor der Therapie bei 37,5% der psychiatrischen, bei 23,8% der mit Methadon substituierten, bei 65,3% der Kontrollen und bei 66,7% der ehemals drogenabhängigen Patienten. Als positive Prädiktoren für eine Verbesserung der psychischen Gesundheit 6 Monate nach der Behandlung konnten hohe Ausgangswerte in der MADRS- und BPRS-Skala sowie niedrige Werte in der GAF-Skala, eine vorbestehende psychiatrische Erkrankung und eingeschränkt auch ein virologisches Therapieansprechen nachgewiesen werden. Wichtigster Prädiktor für Langzeitverbesserungen der Depressivität war ein vorbestehender MADRS- (Depressions-)Wert von ≥ 5 . Ergänzend konnte gezeigt werden, dass Patienten mit vorbestehenden psychischen Erkrankungen, Methadonsubstitution oder Genotyp 2 & 3 gegenüber der Kontrollgruppe ein signifikant erniedrigtes Risiko für eine Langzeitverschlechterung depressiver Symptome aufwiesen. Als Faktoren für eine Verschlechterung der psychischen Gesundheit erwiesen sich ein hoher Anstieg der Depressionswerte während der Therapie, virologisches Nichtansprechen sowie Genotyp 1 und 4.

Bezüglich des Therapieansprechens zeigte sich eine virologische Response bei 38% der psychiatrischen Gruppe, 48% der Methadongruppe, 28% der ehemals Drogenabhängigen und 37% der Kontrollen (Unterschiede nicht signifikant). Die höchste Dropout-Rate zeigte die Gruppe der ehemals Drogenabhängigen mit 43% verglichen mit 18% in der psychiatrischen Gruppe, 14% in der Methadongruppe sowie 13% in der Kontrollgruppe ($p = 0.04$). Kein Patient aus der psychiatrischen Gruppe musste die Behandlung wegen einer psychiatrischen Verschlechterung abbrechen.

In Bezug auf IFN- α -assoziierte Depressionen im Behandlungszeitraum wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen festgestellt. Vor Therapiebeginn konnte in der Psychiatriegruppe eine Inzidenzrate der Depression von 38% nachgewiesen werden. Deshalb erhielt diese Gruppe erwartungsgemäß signifikant ($p < 0.001$) mehr Antidepressiva vor und während der IFN- α -Therapie. Depressionen während der antiviralen Therapie traten mit einer Inzidenz von 44% in der psychiatrischen Gruppe, von 24% in der Methadongruppe, von 29% in der Gruppe der ehemals Drogenabhängigen und von 12% bei den Kontrollen auf.

Zusammenfassend unterschieden sich die drei Risikogruppen während der antiviralen Behandlung nicht signifikant von den Kontrollen bezüglich des langfristigen Therapieansprechens, der Haltequote, der Inzidenz depressiver Episoden sowie hinsichtlich psychischer Nebenwirkungen. Lediglich die früheren Drogenabhängigen brachen die Therapie gehäuft frühzeitig ab, allerdings zumeist aufgrund von „Noncompliance“, nicht jedoch aufgrund einer erhöhten Inzidenz psychiatrischer Komplikationen.

In der Melanomstudie zeigte sich ein signifikanter Anstieg des SDS-Mittelwertes ($p < 0,001$) unter der IFN- α Therapie vom Baseline-Mittelwert 9,1 auf 45,4 nach 1 Monat, auf 43,7 nach 3 Monaten sowie auf 44,7 nach 6 Monaten. Zu Studienbeginn erfüllten 12% der Patienten die Kriterien einer Depression (SDS-Wert > 50). Die Inzidenz von Depressionen betrug im Behandlungszeitraum 31% nach einem Monat, 40% nach 3 Monaten sowie 38% nach 6 Monaten. Damit ergab sich eine Inzidenz von neuen Depressionen von 31% während des Beobachtungszeitraumes von 6 Monaten der adjuvanten IFN- α -Behandlung. Die höchsten SDS-Werte fanden sich nach 3 Monaten Behandlung. Auch hier hatten vorbestehende Depressionen keinen negativen Einfluss auf die Entwicklung von Depressionen unter der IFN- α -Therapie.

Diskussion:

INF- α wird seit mehr als 20 Jahren erfolgreich zur Behandlung der cHC angewendet, jedoch ist wenig über langfristige Auswirkungen auf die psychische Gesundheit nach der Behandlung und den Einfluss von vorbestehenden psychiatrischen Risikofaktoren auf die Häufigkeit und Schwere psychiatrischer Nebenwirkungen bekannt. Bisher galt die Annahme, es bestehe ein erhöhtes Risiko für psychiatrische Nebenwirkungen bei psychiatrischen Patienten, abgeleitet aus Kenntnissen über mögliche Komplikationen unter einer INF- α -Therapie bei nicht psychiatrischen Patienten, die man in klinische Studien eingeschlossen hatte.

Wir konnten erstmals zeigen, dass die IFN- α -Therapie der cHC von psychiatrischen Risikopatienten (weitgehend unabhängig von einer dauerhaften virologischen Response) eher mit einer langfristigen Verbesserung als mit einer Verschlechterung der erhobenen psychopathologischen Parameter (Depressivität, psychotische Symptome und soziales Funktionsniveau) verbunden ist. In der vorliegenden Untersuchung konnten wir zudem zeigen, dass bei Patienten aller drei psychiatrischen Risikogruppen (Patienten mit vorbestehenden psychischen

Störungen, Patienten in Methadonsubstitutionstherapien und Patienten mit früherer Drogenabhängigkeit) im Vergleich zu psychisch gesunden Kontrollpatienten keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Frequenz und Schwere psychiatrischer IFN- α assoziierter Nebenwirkungen auftraten. In unserer Untersuchung entwickelten die Patienten IFN- α -assoziierte Depressionen in den meisten Fällen unabhängig von einer vorbestehenden psychiatrischen Erkrankung. Psychiatrische Patienten wiesen zwar mehr depressive Symptome vor und unter der Behandlung auf und benötigten in erhöhtem Maße eine antidepressive Medikation. Diese Differenz spiegelt jedoch ihren psychiatrischen Zustand vor der INF- α -Therapie wieder und sollte nicht mit einer INF- α -induzierten Nebenwirkung verwechselt werden. Positiv zu vermerken ist, dass die Psychiatriegruppe eine gute Compliance mit niedriger Dropout-Rate aufwies. Wir gehen davon aus, dass auch das interdisziplinäre Setting zwischen Internist und Psychiater in erheblichem Ausmaß für die niedrige Abbruchrate bei den Risikopatienten mitverantwortlich ist.

Einschränkungen in der Aussagekraft unserer Ergebnisse sind hauptsächlich in der insgesamt niedrigen Fallzahl zu sehen, wobei Studien mit höherer Fallzahl und gleicher Fragestellung bisher nicht durchgeführt wurden. Die wenigen bisher erhältlichen Studien unterstützen bisher unsere Daten, so dass sich sowohl Patienten mit Suchterkrankungen (insbesondere unter Methadonsubstitution) als auch Patienten mit psychiatrischen Vorerkrankungen sich bezüglich des Therapieerfolges und der Haltequoten nicht von gesunden Kontrollen unterscheiden (6, 7, 8, 9). Zudem führten die Ergebnisse in erheblichen Maße dazu, dass in den aktuellen Leitlinien der „Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen“ (DGVS) über die Therapie der chronischen Hepatitis C psychische Störungen und Suchterkrankungen nicht mehr als Kontraindikation gegen eine antivirale Therapie der cHC mit IFN- α aufgeführt wurden (1).

Ähnliche Schlussfolgerungen sind aus der Pilotstudie bei Patienten mit malignem Melanom zu ziehen. Die Häufigkeit depressiver Syndrome scheint etwas geringer zu sein als bei der Hepatitis C mit einem aber gleichen Maximum nach 3 Monaten (10). Obwohl vorbestehende Depressionen nicht als Kontraindikation gegen eine adjuvante Therapie angesehen werden sollten, konnte kürzlich bei Melanompatienten gezeigt werden, dass auch leicht höhere MADRS-Werte vor Therapie sowie das weibliche Geschlecht Risikofaktoren für den Anstieg der

Depressionswerte unter Therapie darstellen (10). Auch daher sollte eine interdisziplinäre Betreuung zumindest bei Risikopatienten angeraten werden.

Literatur:

1) Sarrazin C, Berg T, Ross RS, Schirmacher P, Wedemeyer H, Neumann U, Schmidt HHJ, 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. Update der S3-Leitlinie Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus(HCV)-Infektion. *Z Gastroenterol* 2010; 48: 289–351

2) Schaefer M, Engelbrecht MA, Gut O, Fiebich BL, Bauer J, Schmidt F, Grunze H, Lieb K. Interferon alpha (IFNalpha) and psychiatric syndromes: a review. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2002 May;26(4):731-46.

3) Schaefer M, Schmidt F, Folwaczny C, Lorenz R, Martin G, Schindlbeck N, Heldwein W, Soyka M, Grunze H, Koenig A, Loeschke K. Adherence and mental side effects during hepatitis C treatment with interferon alfa and ribavirin in psychiatric risk groups. *Hepatology*. 2003 Feb;37(2):443-51.

4) Schmidt F, Janssen G, Martin G, Lorenz R, Loeschke K, Soyka M, Folwaczny C, Schaefer M. Factors influencing long-term changes in mental health after interferon-alpha treatment of chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009 Nov 15;30(10):1049-59. Epub 2009 Aug 18.

5) Schaefer M, Schmidt F, Horn M, Schmid-Wendtner MH, Volkenandt M. Depression during treatment with interferon alpha. *Psychosomatics*. 2004 Mar-Apr;45(2):176.

6) Backmund M, Meyer K, Von Zielonka M, Eichenlaub D. Treatment of hepatitis C infection in injection drug users. *Hepatology*. 2001 Jul;34(1):188-93.

7) Mauss S, Berger F, Goelz J, Jacob B, Schmutz G. A prospective controlled study of interferon-based therapy of chronic hepatitis C in patients on methadone maintenance. *Hepatology*. 2004 Jul;40(1):120-4.

8) Schaefer M, Hinzpeter A, Mohmand A, Janssen G, Pich M, Schwaiger M, Sarkar R, Friebe A, Heinz A, Kluschke M, Ziemer M, Gutsche J, Weich V, Halangk J, Berg T. Hepatitis C treatment in "difficult-to-treat" psychiatric patients with pegylated interferon-alpha and ribavirin: response and psychiatric side effects. *Hepatology*. 2007 Oct;46(4):991-8.

9) Dollarhide AW, Loh C, Leckband SG, Endow-Eyer R, Robinson S, Meyer JM. Psychiatric comorbidity does not predict interferon treatment completion rates in hepatitis C seropositive veterans. *J Clin Gastroenterol*. 2007 Mar;41(3):322-8.

10) Heinze S, Egberts F, Rötzer S, Volkenandt M, Tilgen W, Linse R, Boettjer J, Vogt T, Spieth K, Eigentler T, Brockmeyer NH, Hinzpeter A, Hauschild A, Schaefer M. Depressive mood changes and psychiatric symptoms during 12-month low-dose interferon-alpha treatment in patients with malignant melanoma: results from the multicenter DeCOG trial. *J Immunother*. 2010 Jan;33(1):106-14.

Anteilserklärung

Herr Folkhard Schmidt hatte folgenden Anteil an den vorgelegten Publikationen:

Publikation 1: Schmidt F, Janssen G, Martin G, Lorenz R, Loeschke K, Soyka M, Folwaczny C, Schaefer M. Factors influencing long-term changes of mental health after interferon-alpha treatment of chronic hepatitis C. Alimentary Pharmacology & Therapeutics, 2009.

70 Prozent Anteil.

Der Promovent hat die vollständige Rekrutierung und das Datenmanagement übernommen und war entscheidend beteiligt an der Studiauswertung und der Publikation.

Publikation 2: Schaefer M, Schmidt F, Folwaczny C, Lorenz R, Martin G, Schindlbeck N, Heldwein W, Soyka M, Grunze H, Koenig A, Loeschke K. Treatment of chronic hepatitis C with Interferon- alpha and ribavirin in patients with a psychiatric disorder, methadone substitution or former drug addiction. Hepatology, 2003.

50 Prozent Anteil.

Der Promovent hat die vollständige Rekrutierung und das Datenmanagement übernommen und war beteiligt an der Studiauswertung und der Publikation.

Publikation 3: Schaefer M, Schmidt F, Horn M, Schmid-Wendtner MH, Volkenandt M. Depression during treatment with Interferon-alpha. Psychosomatics, 2004.

40 Prozent Anteil.

Der Promovent hat einen wesentlichen Anteil der Patienten rekrutiert und betreut und war beteiligt an der Studiauswertung und der Publikation.

Danksagung:

Meinen Eltern, Dr. Fredulf und Marie Luise Schmidt, die mich liebevoll und aufopferungsvoll großgezogen, in vielen Bereichen gefördert und schließlich mein Studium finanziert haben, gebührt mein größter Dank.

Auch möchte ich Herrn PD Dr. Martin Schäfer danken, der mich die letzten Jahre bei meinen wissenschaftlichen Arbeiten begleitete, unterstützte und mir die Möglichkeit zur Fertigstellung der hier aufgestellten Untersuchungen gab. Aber auch Herrn PD Dr. Dominikus Bönsch, Herrn Prof. Dr. Michael Soyka, Herrn Dr. Heinz Grunze sowie Herrn Prof. Dr. Hans-Jürgen Möller möchte ich für ihre Unterstützung und Förderung der Forschung danken.

Besonderer Dank gilt auch den zahlreichen Mitarbeitern und Kollegen, die mir geholfen haben, die sehr zeit- und personalaufwendigen Studien erfolgreich durchzuführen.

Stellvertretend für alle sollen an dieser Stelle Gabi Martin, Gesa Janssen, Prof. Dr. Matthias Volkenandt, PD Dr. Christian Folwaczny, Prof. Dr. Klaus Loeschke sowie Dr. Benedikt Amann genannt sein, die besonders intensiv in die jeweiligen Projekte involviert waren und Erhebliches zu ihrem Gelingen beigetragen haben.

Einen Anteil an dieser Arbeit kommt auch meinen Brüdern, Dietrich und Harald Schmidt, sowie meinen Freunden Ian Blackwell, Christoph Rohde und Burkhard Dasch zu, denen ich an dieser Stelle für ihren Zuspruch und Unterstützung danken möchte.

Erklärung

„Ich, Folkhard Schmidt, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Auswirkungen psychiatrischer Störungen und/oder Suchterkrankungen auf psychische Veränderungen während und nach einer Interferon-alpha-Therapie“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“