

Aus der Klinik für Dermatologie und Allergologie  
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. med. M. Hertl

des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg in Zusammenarbeit  
mit dem Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH,  
Standort Marburg

# **Depression und Lebensqualität bei Pemphigus-PatientInnen**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades  
der gesamten Humanmedizin  
dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität

vorgelegt von  
Stephanie Nolte aus Landsberg am Lech

Marburg, 2023

Angenommen vom Fachbereich Medizin am: 08.05.2023

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin.

Dekanin: Prof. Dr. med. Denise Hilfiker-Kleiner

Referent: Prof. Dr. med. Rüdiger Eming

1. Korreferent: Prof. Dr. med. Helmut Vedder

Für J.N.



# Inhaltsverzeichnis

<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS</b>	<b>IV</b>
------------------------------	-----------

---

<b>TABELLENVERZEICHNIS</b>	<b>VI</b>
----------------------------	-----------

---

<b>1 EINLEITUNG</b>	<b>- 1 -</b>
---------------------	--------------

---

<b>1.1 AUTOIMMUNITÄT UND AUTOIMMUNKRANKHEITEN</b>	<b>- 1 -</b>
---	--------------

1.1.1 TOLERANZMECHANISMEN DES IMMUNSYSTEMS	- 2 -
--	-------

1.1.2 INDUKTION VON AUTOIMMUNERKRANKUNGEN	- 3 -
---	-------

<b>1.2 PEMPHIGUS VULGARIS UND PEMPHIGUS FOLIACEUS</b>	<b>- 5 -</b>
---	--------------

1.2.1 EPIDEMIOLOGIE	- 6 -
---------------------	-------

1.2.2 PATHOGENESE	- 6 -
-------------------	-------

1.2.3 KLINIK	- 10 -
--------------	--------

1.2.4 DIAGNOSTIK	- 12 -
------------------	--------

1.2.5 THERAPIE	- 14 -
----------------	--------

<b>1.3 GESUNDHEITSBEZOGENE LEBENSQUALITÄT UND DEPRESSIONEN</b>	<b>- 16 -</b>
--	---------------

1.3.1 BEGRIFF	- 16 -
---------------	--------

1.3.2 MESSINSTRUMENTE ZUR ERFASSUNG VON LEBENSQUALITÄT	- 17 -
--	--------

1.3.3 PEMPHIGUS UND LEBENSQUALITÄT	- 17 -
------------------------------------	--------

1.3.4 PEMPHIGUS UND DEPRESSION	- 20 -
--------------------------------	--------

<b>1.4 ZIEL DIESER ARBEIT</b>	<b>- 22 -</b>
-------------------------------	---------------

<b>2 PATIENTINNEN, MATERIAL UND METHODEN</b>	<b>- 23 -</b>
--	---------------

---

<b>2.1 STUDIENDESIGN</b>	<b>- 23 -</b>
--------------------------	---------------

<b>2.2 PATIENTENGUT/STUDIENPOPULATION</b>	<b>- 24 -</b>
---	---------------

<b>2.3 ERHEBUNGSINSTRUMENTE</b>	<b>- 24 -</b>
---------------------------------	---------------

2.3.1 LEBENSQUALITÄT	- 25 -
----------------------	--------

2.3.1.1 EQ-5D-3L	- 25 -
------------------	--------

2.3.1.2 Skindex-29	- 26 -
--------------------	--------

2.3.2 DEPRESSION	- 27 -
------------------	--------

2.3.2.1 Beck- Depressions-Inventar II	- 27 -
---------------------------------------	--------

2.3.2.2 Montgomery-Asberg Depressions-Skala (MADRS)	- 28 -
---	--------

<b>2.4 DATENVERARBEITUNG</b>	<b>- 29 -</b>
------------------------------	---------------

<b>2.5 STATISTISCHE METHODEN</b>	<b>- 29 -</b>
----------------------------------	---------------

<b>3 ERGEBNISSE</b>	<b>- 30 -</b>
<b>3.1 PATIENTINNENKOLLEKTIV UND KLINISCHE PARAMETER</b>	<b>- 30 -</b>
<b>3.2 DESKRIPTION DEPRESSION BEI PV-PATIENTINNEN</b>	<b>- 32 -</b>
3.2.1 MADRS	- 32 -
3.2.2 BDI II	- 34 -
<b>3.3 DESKRIPTION LEBENSQUALITÄT BEI PV-PATIENTINNEN</b>	<b>- 35 -</b>
3.3.1 EQ-5D	- 35 -
3.3.2 EQ-5D-VAS	- 39 -
3.3.3 SKINDEX-29	- 40 -
<b>3.4 BIVARIATE GESCHLECHTSSPEZIFISCHE KORRELATIONEN</b>	<b>- 46 -</b>
3.4.1 KORRELATIONEN ZWISCHEN DEN WERTEN DES DEPRESSIONSFRAGEBOGENS MADRS, DER SCHWERE DER ERKRANKUNG UND DEN ALLGEMEINEN KRANKHEITSDATEN	- 46 -
3.4.2 KORRELATIONEN ZWISCHEN DEN WERTEN DES DEPRESSIONSFRAGEBOGENS BDI, DER SCHWERE DER ERKRANKUNG UND DEN ALLGEMEINEN KRANKHEITSDATEN	- 49 -
3.4.3 KORRELATION ZWISCHEN DEN WERTEN DER LEBENSQUALITÄT AUF DER VISUELLEN ANALOGSKALA DES EQ-5D, DER SCHWERE DER ERKRANKUNG UND DEN ALLGEMEINEN KRANKHEITSDATEN	- 53 -
<b>3.5 ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE</b>	<b>- 56 -</b>
<b>4 DISKUSSION</b>	<b>- 57 -</b>
<b>4.1 DISKUSSION DER ERGEBNISSE</b>	<b>- 57 -</b>
4.1.1 PATIENTINNENKOLLEKTIV	- 57 -
4.1.2 DEPRESSION	- 57 -
4.1.3 WELCHE ZUSAMMENHÄNGE FINDEN SICH IM AUFTRETEN EINER DEPRESSION?	- 61 -
4.1.4 LEBENSQUALITÄT	- 64 -
4.1.4.1 EQ-5D und VAS	- 65 -
4.1.4.2 Skindex-29	- 67 -
4.1.5 WELCHE ZUSAMMENHÄNGE FINDEN SICH MIT EINER BEEINTRÄCHTIGTEN LEBENSQUALITÄT?	- 72 -
<b>4.2 LIMITATIONEN</b>	<b>- 76 -</b>
<b>4.3 GESAMTFAZIT UND AUSBLICK</b>	<b>- 77 -</b>
<b>5 ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>- 80 -</b>
<b>6 LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>- 84 -</b>
<b>7 ANHANG</b>	<b>- 104 -</b>

## Abkürzungsverzeichnis

ABSIS	Autoimmune Bullous Skin Disorder Intensity Score
BDI	Beck-Depressions-Inventar
DLQI	Dermatology Life Quality Index
EQ-5D	European Quality of Life 5 Dimensions
HLA	Humanes Leukozyten Antigen
DIF	Direkte Immunfluoreszenz
Dsg	Desmoglein
IIF	Indirekte Immunfluoreszenz
MADRS	Montgomery Asberg Depression-Rating Scale
MHC	Major Histocompatibility Complex
PV	Pemphigus vulgaris
PF	Pemphigus foliaceus
SF-36	Short Form-36 Fragebogen
SLE	Systemischer Lupus erythematodes
VAS	Visuelle Analog Skala

Nicht aufgeführte oder abweichende Bedeutungen werden an der entsprechenden Stelle im Text erläutert.

## Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1: KLINISCHES ERSCHEINUNGSBILD DES PEMPHIGUS VULGARIS	- 11 -
ABBILDUNG 2: KLINISCHES ERSCHEINUNGSBILD DES PEMPHIGUS FOLIACEUS	- 12 -
ABBILDUNG 3: HISTOPATHOLOGISCHER BEFUND	- 13 -
ABBILDUNG 4: DIREKTE IMMUNFLUORESCENZ	- 14 -
ABBILDUNG 5: ALTER BEI BEFRAGUNG ALLER TEILNEHMENDEN PATIENTINNEN	- 31 -
ABBILDUNG 6: AUSPRÄGUNGSGRADE DER DEPRESSION DER WEIBLICHEN UND MÄNNLICHEN PATIENTEN NACH MADRS	- 33 -
ABBILDUNG 7: AUSPRÄGUNGSGRADE VON DEPRESSION DER PATIENTINNEN NACH SELBSTEINSCHÄTZUNG ANHAND VON BDI II	- 35 -
ABBILDUNG 8: EQ-5D-EINSCHRÄNKUNGEN IN DER DIMENSION "BEWEGLICHKEIT/MOBILITÄT" UNTERTEILT NACH GESCHLECHT	- 36 -
ABBILDUNG 9: EQ-5D-EINSCHRÄNKUNGEN IN DER DIMENSION "FÜR SICH SELBST SORGEN" UNTERTEILT NACH GESCHLECHT	- 37 -
ABBILDUNG 10: EQ-5D-EINSCHRÄNKUNGEN IN DER DIMENSION "ALLGEMEINE TÄTIGKEITEN" UNTERTEILT NACH GESCHLECHT	- 37 -
ABBILDUNG 11: EQ-5D-EINSCHRÄNKUNGEN IN DER DIMENSION "SCHMERZEN/KÖRPERLICHE BESCHWERDEN" UNTERTEILT NACH GESCHLECHT	- 38 -
ABBILDUNG 12: EQ-5D-EINSCHRÄNKUNGEN IN DER DIMENSION „ANGST/NIEDERGESCHLAGENHEIT“ UNTERTEILT NACH GESCHLECHT	- 38 -
ABBILDUNG 13: HÄUFIGKEITSVERTEILUNG DER VISUELLEN ANALOGSKALA (VAS) DES EQ5D- FRAGEBOGENS	- 39 -
ABBILDUNG 14: GETRENNT GESCHLECHTLICHE VERTEILUNG DER ANTWORTMÖGLICHKEITEN DER FRAGE "MEIN HAUTZUSTAND STÖRT MICH" IM SKINDEX-29	- 41 -
ABBILDUNG 15: GETRENNT GESCHLECHTLICHE VERTEILUNG DER ANTWORTEN ZU DER FRAGE "ICH MACHE MIR SORGEN, DASS SICH DER ZUSTAND MEINER HAUT VERSCHLECHTERN KÖNNTE" IM SKINDEX-29	- 42 -
ABBILDUNG 16: GETRENNT GESCHLECHTLICHE VERTEILUNG DER ANTWORTEN ZU DER FRAGE "MEIN HAUTZUSTAND DEPRIMIERT MICH" IM SKINDEX-29	- 42 -
ABBILDUNG 17: GETRENNT GESCHLECHTLICHE VERTEILUNG DER ANTWORTEN ZU DER FRAGE: "MEIN HAUTZUSTAND ERSCHWERT ES MIR, ZU ARBEITEN ODER HOBBIES NACHZUGEHEN" IM SKINDEX 29	- 43 -
ABBILDUNG 18: GETRENNT GESCHLECHTLICHE VERTEILUNG DER ANTWORTEN ZU DER FRAGE "MEIN HAUTZUSTAND WIRKT SICH AUF MEIN SEXUALLEBEN AUS" IM SKINDEX-29	- 44 -
ABBILDUNG 19: GETRENNT GESCHLECHTLICHE VERTEILUNG DER ANTWORTEN ZU DER FRAGE "MEINE HAUT IST GEREIZT" IM SKINDEX-29	- 44 -
ABBILDUNG 20: GETRENNT GESCHLECHTLICHE VERTEILUNG DER ANTWORTEN ZU DER FRAGE "ICH BEFÜRCHTE NEBENWIRKUNGEN DURCH MEINE BEHANDLUNG" IM SKINDEX-29	- 45 -
ABBILDUNG 21: GESCHLECHTSSPEZIFISCHE KORRELATION ZWISCHEN MADRS UND ABSIS	- 46 -
ABBILDUNG 22: GESCHLECHTSSPEZIFISCHE KORRELATION ZWISCHEN MADRS UND PATIENTENALTER	- 47 -
ABBILDUNG 23: GESCHLECHTSSPEZIFISCHE KORRELATION ZWISCHEN MADRS UND MONATLICHEM BRUTTOEINKOMMEN	- 48 -
ABBILDUNG 24: GESCHLECHTSSPEZIFISCHE KORRELATION ZWISCHEN MADRS UND EQ-5D-VAS	- 48 -
ABBILDUNG 25: GESCHLECHTSSPEZIFISCHE KORRELATION ZWISCHEN MADRS UND ERKRANKUNGSDAUER IN JAHREN	- 49 -



ABBILDUNG 26: GESCHLECHTSSPEZIFISCHE KORRELATION ZWISCHEN BDI UND ABSIS	- 50 -
ABBILDUNG 27: GESCHLECHTSSPEZIFISCHE KORRELATION ZWISCHEN BDI UND PATIENTENALTER	- 50 -
ABBILDUNG 28: GESCHLECHTSSPEZIFISCHE KORRELATION ZWISCHEN BDI UND MONATLICHEM BRUTTOEINKOMMEN	- 51 -
ABBILDUNG 29: GESCHLECHTSSPEZIFISCHE KORRELATION ZWISCHEN BDI UND EQ-5D-VAS-	52
-	
ABBILDUNG 30: GESCHLECHTSSPEZIFISCHE KORRELATION ZWISCHEN BDI UND ERKRANKUNGSDAUER IN JAHREN	- 52 -
ABBILDUNG 31: GESCHLECHTSSPEZIFISCHE KORRELATION ZWISCHEN EQ-5D-VAS UND PATIENTENALTER	- 53 -
ABBILDUNG 32: GESCHLECHTSSPEZIFISCHE KORRELATION ZWISCHEN EQ-5D-VAS UND MONATLICHEM BRUTTOEINKOMMEN	- 54 -
ABBILDUNG 33: GESCHLECHTSSPEZIFISCHE KORRELATION ZWISCHEN EQ-5D-VAS UND ERKRANKUNGSDAUER IN JAHREN	- 54 -
ABBILDUNG 34: GESCHLECHTSSPEZIFISCHE KORRELATION ZWISCHEN EQ-5D-VAS UND ABSIS	- 55 -

## **Tabellenverzeichnis**

TABELLE 1: DESKRIPTIVE AUSWERTUNG DER ABSIS-SCHWEREGRADE	- 32 -
TABELLE 2: AUSPRÄGUNGSGRADE DEPRESSION NACH MADRS BEZOGEN AUF DIE GESAMTE STUDIENPOPULATION	- 34 -
TABELLE 3: DESKRIPTIVE AUSWERTUNG BDI II BEZOGEN AUF DIE GESAMTE STUDIENPOPULATION	- 35 -
TABELLE 4: DESKRIPTIVE ERGEBNISSE DER VISUELLEN ANALOG-SKALA DES EQ-5D	- 39 -
TABELLE 5: SKINDEX-29 MITTELWERTE UND STANDARDABWEICHUNGEN DER SUBSKALEN	- 40 -

## 1 Einleitung

### 1.1 Autoimmunität und Autoimmunkrankheiten

Die essentielle Eigenschaft des humanen Immunsystems ist die Fähigkeit, potentielle Krankheitserreger zu erkennen und zu bekämpfen ohne dabei Schaden am körpereigenen Gewebe zu nehmen [148]. Hinweise für das Vorhandensein von Mechanismen, welche die Selbstzerstörung verhindern, gab es bereits im frühen 20. Jahrhundert durch den deutschen Immunologen Paul Ehrlich. Er bezeichnete dieses Grundprinzip als *horror autotoxicus* [122]. Im Laufe der Jahre wurden seine Annahmen widerlegt und das Wissen über autoimmunologische Prozesse erweitert. Auch heutzutage steht das Thema der Autoimmunität im Fokus zahlreicher internationaler Forschungsprojekte. [141, 148].

Der Begriff der Autoimmunität steht nicht immer im direkten Zusammenhang eines pathologischen Geschehens. So finden sich auch bei Gesunden geringe Mengen an Autoantikörpern oder autoreaktiven T-Lymphozyten, die gegen körpereigene Strukturen gerichtet sind und Bestandteile der natürlichen Homöostase des Immunsystems sind. Der Übergang zur pathologischen Autoimmunität und somit zur klinischen Manifestation einer Autoimmunkrankheit ist gekennzeichnet durch eine immunsystemvermittelte Organ- bzw. Gewebedestruktion [16]. Das vielfältige Spektrum der Autoimmunkrankheiten lässt sich grob in systemische (z.B. systemischer Lupus erythematoses) und organspezifische Erkrankungen, wie dem in dieser Arbeit behandelten Pemphigus, einteilen. Daneben unterscheidet man bezüglich des Mechanismus der Gewebeerstörung zwischen antikörper- und zellvermittelten Vorgängen [148].

Heutzutage sind fast 100 verschiedene Autoimmunkrankheiten bekannt, an denen 7-9 % der Gesamtbevölkerung leiden [38, 141]. Dabei haben Frauen im Gegensatz zu Männern ein zehnfach erhöhtes Risiko zu erkranken [20]. Die Hintergründe dieses Phänomens werden derzeit noch untersucht; diskutiert werden der Einfluss weiblicher Geschlechtshormone sowie Genvarianten auf dem X-Chromosom [127, 155].

### 1.1.1 Toleranzmechanismen des Immunsystems

Um die Entwicklung, das Wachstum oder die Differenzierung autoreaktiver Lymphozyten zu vermeiden, bedient sich der Organismus diverser Schutzmechanismen. Treten Störungen in diesen physiologischen Prozessen auf, kann daraus eine Prädisponierung für die Entstehung einer Autoimmunkrankheit resultieren [126]. Die Prozesse können anhand ihrer Lokalisation innerhalb des menschlichen Körpers in eine zentrale und periphere Toleranz eingeteilt werden, welche im Folgenden kurz dargestellt werden.

Die **zentrale Toleranz** entsteht in den primären Immunorganen Thymus und Knochenmark. In Tierexperimenten konnte nachgewiesen werden, dass vor allem T-Lymphozyten eine herausragende Rolle in der Initiation und Aufrechterhaltung von Autoimmunkrankheiten spielen, weshalb auf diese im weiteren Verlauf eingegangen wird [124].

Körpereigene Peptide werden über MHC-Moleküle (vom Englischen: Major Histocompatibility Complex) auf Epithelzellen den T-Zellen präsentiert. Eine schwache Bindung zwischen MHC-Molekül und T-Zell-Rezeptor sorgt für Überleben (positive Selektion) der unreifen T-Zellen, wohingegen eine zu starke oder fehlende Bindung zur Apoptose führt. T-Zellen, die sich gegen körpereigene Antigene richten, erfahren eine Elimination durch negative Selektion [27, 70]. Da sich nicht alle Selbstantigene im Thymus finden und präsentiert werden können, erfahren reife und potenziell autoreaktive Lymphozyten in der Körperperipherie einen weiteren Selektionsschritt.

Die sogenannte **periphere Toleranz** des Immunsystems gegenüber Autoantigenen wird im Wesentlichen durch drei verschiedene Maßnahmen aufrechterhalten:

1. Deletion: Eine erhöhte Konzentration an Antigenen sowie die wiederholte Aktivierung von T-Lymphozyten führt zum programmierten Zelltod.
2. Anergie: Nach Antigenpräsentation kommt es auf Grund von fehlender Kostimulation durch die antigenpräsentierende Zelle zu einer funktionell inaktiven T-Zelle.
3. Suppression: Interaktionen mit regulatorischen T-Zellen, welche Zytokine ausschütten, die die Immunantwort herunterregeln, führen zu einer Limitation potenzieller Autoreaktivität [56].

Dennoch können einige autoreaktive Lymphozyten den komplexen Mechanismen der Toleranz entgehen. Diese können in genetisch prädisponierenden Organismen, sowie beim Vorliegen von bestimmten Umweltfaktoren zu einer Autoimmunerkrankung führen [148].

### **1.1.2 Induktion von Autoimmunerkrankungen**

Genomweite Assoziationsstudien belegen die Existenz von **Genen**, die die Entstehung von Autoimmunität begünstigen [82]. Dabei sind bestimmte Allele des Haupthistokompatibilitätskomplexes (MHC), beim Menschen bezeichnet als Humane Leukozytenantigen (HLA)-Allele, welche für die Antigenpräsentation von Bedeutung sind, von einer besonders starken Assoziation betroffen [141].

Im Laufe der Jahre wurden immer mehr Sequenzvariationen in den Genen identifiziert, welche für Autoimmunerkrankungen prädisponierend wirken [65]. Auffällig ist, dass Allele bzw. Mutationen in einzelnen Genen einer Autoimmunkrankheit zugeordnet werden können, während bei anderen eine Überlappung verschiedener Krankheiten vorherrscht. Durch verschiedene Konstellationen bezüglich des Polymorphismus konnte somit das gleichzeitige Auftreten verschiedener Autoimmunkrankheiten eines Individuums erklärt werden. In diesem Zusammenhang ist das für PTPN22 (Protein tyrosine phosphatase non-receptor 22) kodierende Gen als einer der bedeutendsten genetischen Risikofaktoren neben dem HLA-Allel zu nennen. Dessen Genprodukt ist eine Phosphatase, welche in Immunzellen vorkommt und an diversen Signalwegen, die die Immunantwort betreffen, beteiligt ist. Mutationen dieses Gens sind beispielsweise mit M. Crohn und SLE assoziiert [31]. Obgleich an der Entstehung der meisten Autoimmunkrankheiten mehrere verschiedene Gene involviert sind, gibt es einige wenige, die auf Mutationen in nur einem Gen zurückzuführen sind. So sind Gendefekte im Gen des Transkriptionsfaktors AIRE (Autoimmunregulator) ursächlich für das seltene Syndrom APECED (Autoimmun-Poly-Endokrinopathie-Candidiasis-Ektodermale-Dystrophie). Fehlt AIRE, kommt es zu pathologischen Prozessen der zentralen Immuntoleranz, wovon die negative Selektion im Thymus betroffen ist [4, 96]. Auch epigenetische Modifikationen wie beispielsweise die Methylierung von DNA werden mit der Entstehung von Autoimmunerkrankungen in Verbindung gebracht [108].

Neben den Genen haben auch **Umweltfaktoren** Einfluss auf das Erkrankungsrisiko [141]. Umfassend erforscht ist bisher die Rolle von infektiösen Agenzien. Viren, Bakterien, und auch Mykosen sind mit der Entstehung von Autoimmunerkrankungen assoziiert [114]. Bestandteile der Erreger wirken als Antigene und bewirken die Produktion von Antikörpern und antigenspezifischen T-Zellen. Problematisch ist die Homologie der mikrobiellen Antigene mit Proteinen des humanen Organismus, welche zu einer immunologischen Kreuzreaktivität führen können. Das Phänomen der sogenannten molekularen Mimikry wurde zum Beispiel im bekapselten Bakterium *Streptococcus pyogenes* beobachtet. Das bakterielle M-Protein wirkt hier als Antigen und kann zur Produktion von Autoantikörpern führen, welche gegen humane endo- und myokardiale Strukturen gerichtet sind und zum Krankheitsbild des akuten rheumatischen Fiebers führen können [40]. Die infektionsbedingte Aktivierung autoreaktiver Lymphozyten wird neben dem zuvor genannten Mechanismus der molekularen Mimikry durch Phänomene wie *epitope spreading*, der *bystander*-Aktivierung (Aktivierung bereits bestehender autoreaktiver T-Zellen, die an der Infektion ursprünglich nicht beteiligt waren) sowie der polyklonalen Aktivierung von B-Zellen erklärt [45, 74, 81].

Nennenswert ist in diesem Kontext, dass mittlerweile auch Bakterien identifiziert wurden, die eine protektive Wirkung auf das Entstehen bestimmter Autoimmunerkrankungen haben [100].

In den letzten Jahren rückte die Rolle des menschlichen Mikrobioms zunehmend in den Fokus von Forschungsprojekten, die dessen Zusammenhang mit immunologischen Abwehrreaktionen und auch Autoimmunphänomenen untersuchen. Dabei gilt vor allem die Zusammensetzung der Darmflora als interessant, da Studien belegen konnten, dass Abweichungen der residuellen Bakterienpopulationen im Zusammenhang mit z.B. den Krankheiten Diabetes mellitus Typ 1 sowie Zöliakie stehen könnten [46, 87, 99].

Auch die Exposition gegenüber bestimmten xenobiotischen Substanzen wie Tabakrauch, UV-Licht, Schwermetallen und die Einnahme bestimmter Medikamente kann die Anfälligkeit gegenüber Autoimmunerkrankungen erhöhen [13, 39].

Als eine immunmodulatorische Substanz erlangt Vitamin D zunehmendes Interesse der Forschung. So soll ein Mangel des Vitamins mit diversen

Autoimmunerkrankungen (z.B. Multiple Sklerose) vergesellschaftet sein und durch Supplementierung vorbeugende und ggf. auch behandelnde Maßnahmen getroffen werden [1].

Abschließend wird deutlich, dass die Entstehung einer Autoimmunität bzw. Autoimmunkrankheit ein multifaktorielles Geschehen zwischen prädisponierenden genetischen Faktoren, Umwelteinflüssen sowie immunologischen Regulationsmechanismen ist. Wegweisende Forschungserkenntnisse in der Zukunft werden diagnostische Maßnahmen und therapeutische Ansätze präzisieren bzw. spezifizieren [126, 141].

## **1.2 Pemphigus vulgaris und Pemphigus foliaceus**

Pemphigus ist eine seltene organspezifische Autoimmunkrankheit (Inzidenz in Mitteleuropa 0.1-0.2/100000/Jahr), die durch Blasenbildungen an gesunder Haut und Schleimhaut charakterisiert ist. Autoantikörper gegen Strukturproteine der Haut führen zu Spaltbildungen in den unteren Schichten der Epidermis (intraepidermal), welche dann als fragile Blasen sichtbar werden. Dieses Merkmal wird auch im Ausdruck „Pemphigus“ verdeutlicht: Dieser ist zurückzuführen auf das griechische Wort *pemphix*, welches „Blase“ bedeutet [71].

Die zwei häufigsten klinischen Varianten sind der Pemphigus vulgaris (PV) und der Pemphigus foliaceus (PF), die im Mittelpunkt dieser Arbeit stehen.

Daneben gibt es noch weitere, jedoch seltenere Formen, wie zum Beispiel den IgA- Pemphigus, Pemphigus herpetiformis oder den paraneoplastischen Pemphigus [75].

Im Folgenden werden Pathogenese, Klinik, Diagnostik und Therapie der beiden Hauptvertreter beschrieben.

### **1.2.1 Epidemiologie**

Bezogen auf die beschriebene Inzidenz lassen sich Unterschiede zwischen den beiden Hauptvertretern des Pemphigus - Pemphigus vulgaris und Pemphigus foliaceus - feststellen. Diese Differenzen beziehen sich nicht nur auf die Zahl der Neuerkrankungen, sondern auch auf die geographische Lage der betroffenen PatientInnen.

Für PV, der häufigsten Variante [107], liegt die Inzidenz in Deutschland bei 1.5 Neuerkrankungen/1 Mio. Einwohner/Jahr [59]. Das Alter der Erkrankung liegt bevorzugt zwischen dem 40. und 60. Lebensjahr. Bisher durchgeführte Studien kommen jedoch zu unterschiedlichen Ergebnissen, was eine Geschlechterpräferenz angeht [5, 107].

Bemerkenswert ist die Tatsache, dass die Prävalenz von PV in bestimmten Volksgruppen erhöht ist. So erkrankten beispielsweise Ashkenazi-Juden überdurchschnittlich oft an dieser Krankheit [123]. Erklärt wird dieser Sachverhalt durch das Vorhandensein einer genetischen Prädisposition bezogen auf ein HLA-Klasse II- Allel [2, 3].

Während Europa, Japan und die USA die Länder sind, in denen die Variante PV am häufigsten auftritt, wird PF neben sporadisch auftretenden Fällen vermehrt in Südamerika (Brasilien) und Nordafrika (Tunesien) beobachtet [5]. Diese endemische Form betrifft hauptsächlich junge Erwachsene in der Adoleszenzphase und wird Fogo selvagem oder Pemphigus braziliensis genannt. Bezüglich des klinischen Erscheinungsbildes, der Histologie und Immunologie zeigen sich keine Unterschiede zwischen den endemischen und den sporadischen Formen [71]. Epidemiologischen Studien zufolge, tangiert diese Krankheit vor allem Einwohner in ländlichen und ärmlichen Gebieten [5]. Auch umweltbedingte Faktoren sind an der Krankheitsentstehung beteiligt. Demnach werden zum Beispiel mikrobielle Antigene wie der Speichel der in Brasilien endemischen Sandmücke als Auslöser diskutiert (s.o. molekulares Mimikry) [11, 90].

### **1.2.2 Pathogenese**

Dem Krankheitsbild des Pemphigus liegt ein Adhäsionsverlust epidermaler Keratinozyten zu Grunde. Ausgelöst wird dieser in akuten Krankheitsphasen durch zirkulierende Autoantikörper vermehrt der IgG-Klasse 4 gegen Desmoglein



1 (Dsg) und /oder Dsg 3 [7, 54]. Hier wird ersichtlich, dass die Zielstrukturen der Autoantikörper desmosomale Autoantigene sind. Desmosomen sorgen für einen stabilen Zell-Zell-Kontakt im Plattenepithel, welches sich unter anderem in der Haut und den hautnahen Schleimhäuten befindet [71]. Bislang wurden noch weitere Zielantigene der Autoantikörper gefunden, deren genauer Beitrag zur Pathogenese des Pemphigus jedoch noch nicht ganz verstanden ist [107]. So wurden unter anderem Desmocollin 3 sowie Acetylcholinrezeptoren als Autoantigene identifiziert [69, 86]. Diese Erkenntnis unterstützt die Theorie des *epitope spreading*, welche eine Ausweitung der Immunreaktion im Krankheitsverlauf vom ursprünglichen Zielantigen auf neue Strukturproteine beschreibt [44].

Die differenzierungsbedingte unterschiedliche Expression der Autoantigene Dsg 1 und Dsg 3 sind bedeutend für die Entstehung des klinischen Phänotyps von PV und PF.

In der Haut wird Dsg 1 vor allem in der subkornealen Epidermis exprimiert, Dsg 3 findet sich dagegen in basalen und suprabasalen Schichten. Betrachtet man die Schleimhaut, zeigt sich ein deutlicher Überschuss an Dsg 3; Dsg 1 ist nur in geringen Mengen vorhanden. Zur Blasenbildung durch die Auto-Antikörper kommt es in denjenigen Schichten der Epidermis, wo das jeweils andere Strukturprotein zur Adhäsion fehlt oder nur spärlich ausgeprägt ist. Dadurch erklärt sich, weshalb Auto-Antikörper gegen Dsg 3 zu Schleimhautläsionen mit suprabasaler Spaltbildung, wie sie beim PV beobachtet werden, führen. Demgegenüber steht der PF, welcher durch eine oberflächliche Blasenbildung mit alleiniger Hautbeteiligung charakterisiert ist und nur Auto-Antikörper gegen Dsg 1 zeigt. Diese Beobachtungen bezüglich der Lokalisation der Spaltbildung werden unter der sogenannten Desmoglein-Kompensationstheorie zusammengefasst [6, 130].

Für die Adhäsionsstörung der Keratinozyten und damit einhergehende Blasenbildung durch Antikörperbindung sind im Allgemeinen zwei verschiedene Mechanismen beschrieben [150]. Die Hypothese der sterischen Behinderung wird unterstützt durch die Annahme, dass insbesondere N-terminale Regionen der extrazellulären Domänen (EC)1 und 2 von Dsg 1 und 3 Angriffspunkt der Autoantikörper sind [58, 143]. Im physiologischen Zustand tragen diese zu einer

proteinspezifischen Interaktion mit Desmogleinen der gegenüberliegenden Zellseite (sog. cis-Interaktion) bei, welche nun inhibiert wird [62]. Des Weiteren konnte durch elektronenmikroskopische Untersuchungen nachgewiesen werden, dass Pemphigus-IgG-Antikörper sowie rekombinante anti-Dsg 3-Antikörper zu einer veränderten Zusammensetzung der Desmosomen führen. Effekte wie die Reduktion und Delokalisation desmosomaler Komponenten durch lysosomale Zersetzung und Internalisierung wurden dabei beobachtet [32, 85].

Auch der Einfluss der Auto-Antikörper auf komplexe intrazelluläre Signalwege in den Keratinozyten rückt zunehmend in den Fokus des Forschungsinteresses. Apoptose sowie die Herunterregulierung der Adhäsion der Zellen sind explorierte Effekte [14]. Beispielhaft betroffene Moleküle sind der *epidermal growth factor receptor* (EGFR) [22], Rho-GTPasen [151], sowie die Proteinkinase C [24]. Daneben scheint der p38-MAPK (*mitogen-activated protein kinase*) Signalweg eine herausragende Bedeutung in der Pathogenese des Pemphigus zu haben. Die an dieser Kaskade beteiligten Moleküle p38-MAPK, MK2 und das Hitzeschockprotein HSP 27 führen zu einer Destruktion des Zytoskeletts und letzten Endes zum Zelltod der Keratinozyten [23, 24, 117].

Eine vermehrte Assoziation von bestimmten MHC-Klasse-II-Haplotypen bei PemphiguspatientInnen unterstreicht die Rolle einer genetischen Disposition im Pathogenesegeschehen [125]. Demnach sind für die Variante Pemphigus vulgaris die beiden häufigsten Vertreter HLA-DRB1\*04:02, welches gehäuft unter Ashkenazi-Juden vorkommt und HLA-DQB1\*05:03 mit einem bevorzugten Auftreten in anderen Ethnien wie nicht-jüdischen Europäern und Asiaten [2, 3, 80]. Die sporadische Form des Pemphigus foliaceus weist einen Zusammenhang mit den Loci HLA-DRB1\*04 und HLA-DRB1\*14 auf, wohingegen der endemische Fogo selvagem mit HLA-DRB1\*14:02 sowie HLADR\*04:04 verknüpft ist [94, 125].

Die bedeutende Rolle Dsg-reaktiver T- und B-Zellen ist seit geraumer Zeit Gegenstand vieler Forschungsprojekte. Deren Ergebnisse stützen die Annahme, dass autoreaktive CD4<sup>+</sup> T-Zellen verantwortlich für die Induktion und Regulation der Dsg-Autoantikörperbildung durch B-Zellen sind [61, 84, 146]. Die nach der

antigenvermittelten Aktivierung sezernierten Zytokine zeigen ein charakteristisches pathogenetisch bedeutsames Auftretensprofil. IL-4, welches die Produktion der anti-Desmoglein-Antikörper durch B-Zellen anregt, findet sich ausschließlich in Blut von PV-PatientInnen [136]. IL-10 produzierende T-Zellklone konnten in vitro eine Unterdrückung der Stimulation von Dsg3-spezifischen T-Zellen erzielen. PV-PatientInnen weisen verglichen mit gesunden Probanden eine reduzierte Menge dieser Zellen auf [145].

Veldman et al. zeigten, dass es Unterschiede bezüglich des Auftretens der funktionell verschiedenen Subtypen  $T_{h1}$ - und  $T_{h2}$ -Zellen gibt. Demzufolge findet sich unabhängig vom Krankheitsgeschehen eine konstante Menge an IL-4 produzierenden  $T_{h2}$ -Zellen.  $T_{h1}$ -Zellen mit dem von ihnen sezernierten Zytokin  $IFN-\gamma$  sind dagegen bei PatientInnen mit der chronisch-aktiven Verlaufsform des PV detektierbar [146].

Die oben genannten spezifischen HLA-Klasse-II-Typen sind für die Antigenpräsentation an diese Zellen verantwortlich. In Untersuchungen mit rekombinantem Dsg3 konnte ein Vorhandensein autoreaktiver  $CD4^+$ -Lymphozyten bei Trägern von PV-assoziierten Allelen nachgewiesen werden. Dabei spielt es keine Rolle, ob eine PV-Erkrankung vorliegt oder der Träger gesund ist [146].

Verschiedene Tiermodelle haben in der Vergangenheit dazu beigetragen, Erkenntnisse über die zu Grunde liegenden Autoimmun- bzw. Toleranzmechanismen, die Rolle der T- und B-Zellen sowie der Antikörperproduktion zu gewinnen und darauf basierend neue Therapiemöglichkeiten zu entwickeln [71, 107]. Neben den erstmalig beschriebenen passiven und aktiven Mausmodellen von Anhalt und Amagai und Kollegen wurde zusätzlich ein transgenes Mausmodell etabliert [8, 10, 47]. Die Mäuse sind transgen für die humanen PV-assoziierten HLA-Moleküle. Das Modell liefert Erkenntnisse über die in vivo- Immunantwort bei Vorhandensein dieser PV-assoziierten Allele und der Immunisierung der Tiere mit humanen Dsg3-Peptiden [47].

Als zusätzlicher Einfluss auf den komplexen und multifaktoriell bedingten Mechanismus der Krankheitsentstehung werden Umweltfaktoren diskutiert. Die auslösenden Faktoren stammen demnach direkt aus der Umwelt wie beispielsweise virale Infektionen, UV-Licht und bestimmte Nahrungsmittel oder

können endogenen Ursprungs (Hormonstörungen, psychische Probleme) sein. Besonders hervorzuheben sind in diesem Zusammenhang gewisse Medikamente, welche durch biochemische und immunologische Prozesse zur Akantholyse führen können. Dazu gehören unter anderem Antibiotika wie Penicillamin und Angiotensin-Converting-Enzyme (ACE)-Hemmer [116].

### 1.2.3 Klinik

Da sich beim PV und PF Autoantikörper gezielt gegen Desmogleine richten, manifestiert sich die Krankheit folglich an Haut und Schleimhäuten.

Man unterscheidet zwischen der mukosal-dominanten und der mukokutanen Form des PV, je nach Auftretungsort der Blasen.

Typisch beim PV ist ein initialer Befall der Mund- oder Genitalschleimhaut. Zudem können auch Schleimhäute an anderen Stellen des Körpers wie z.B. der Ösophagus oder die Konjunktiven betroffen sein [71, 107]. Aus der intraepidermalen Spaltbildung resultiert ein dünnes, instabiles Blasendach, welches schnell rupturieren kann. Infolgedessen entstehen ausgesprochen schmerzhaft Erosionen, die über längere Zeit bestehen. Bei Befall der Mundschleimhaut (siehe **Abb. 1**) können folglich Gewichtsverlust durch mit Schmerzen verbundene Nahrungsaufnahme, sowie Probleme beim Sprechen bei Larynxbefall auftreten. Auch Begleitsymptome wie Mundgeruch oder blutige Speichelsekretion werden beschrieben [71, 107]. Bei einem mukokutanen Verlauf des PV kommen Blasen an der Haut hinzu. Sie entstehen bevorzugt an Körperstellen, die stark druckexponiert sind, beispielsweise intertriginöse Flächen [75], sowie am Kopf, in der Leistengegend und in seborrhoischen Hautarealen [71]. Optisch imponieren krustige, hellrote Erosionen, die als Folgeerscheinung der aufgeplatzten Blasen entstehen. Die Läsionen heilen insgesamt schlecht ab und können zu Sekundärinfektionen führen, die einst zu einer hohen Letalitätsrate geführt haben [75].



**Abbildung 1: Klinisches Erscheinungsbild des Pemphigus vulgaris mit oraler Beteiligung; Klinik für Dermatologie und Allergologie des Universitätsklinikums Marburg**

Im Gegensatz zu PV mit Beteiligung der Schleimhäute zeichnet sich der PF durch einen Befall der verhornenden Haut aus. Prädilektionsstellen können beispielsweise die Kopfhaut, das Gesicht, die Brust und ebenfalls seborrhoische Areale sein. Zunächst kommt es zur Bildung von flachen, instabilen Blasen, die im Verlauf krustig, mit blättereigartiger Schuppung erscheinen (siehe **Abb. 2**). Bedingt durch Erosionen, die ein nässendes Erscheinungsbild mit sich bringen, kann es zu bakteriellen Superinfektionen mit der Gefahr einer Sepsis kommen. Es besteht zudem das Risiko einer Exazerbation des PF bis zur exfoliativen Erythrodermie [71, 75, 107].



**Abbildung 2: Klinisches Erscheinungsbild des Pemphigus foliaceus; Klinik für Dermatologie und Allergologie des Universitätsklinikums Marburg**

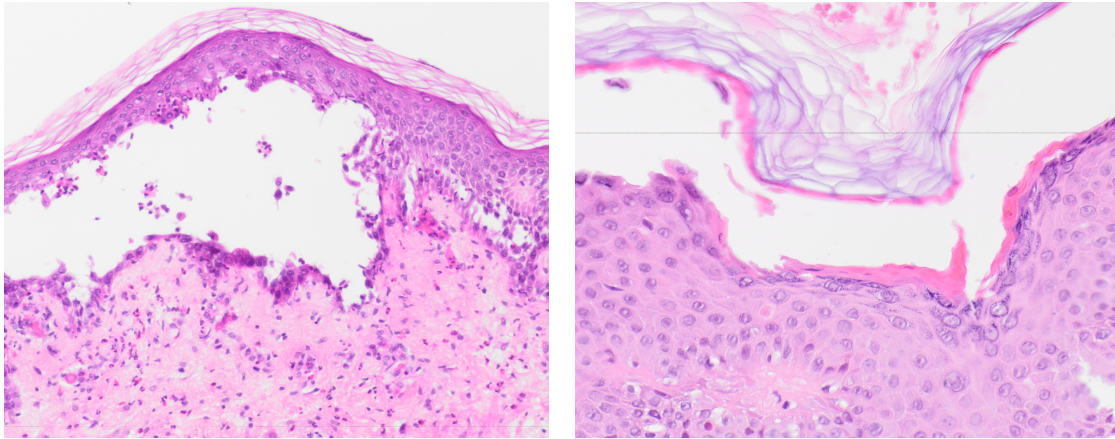
### 1.2.4 Diagnostik

Das initial klinisch häufig inhomogene und seltene Krankheitsbild des PV/PF spiegelt sich in der Komplexität der Diagnostik wider. Die diagnostische Basis bildet die körperliche Untersuchung; die Diagnosesicherung erfolgt durch histologische und immunologische Tests [71, 75].

In der klinischen Untersuchung wird sowohl für PV als auch PF neben den charakteristischen klinischen Symptomen das positive Nikolski Phänomen beobachtet [71, 75]. So lassen sich beim Nikolski-Phänomen I Blasen auf der gesunden, periläsionalen Haut durch Schiebedruck auslösen. Das Nikolski-Phänomen II beschreibt das seitliche Verschieben der bestehenden Blasen [75].

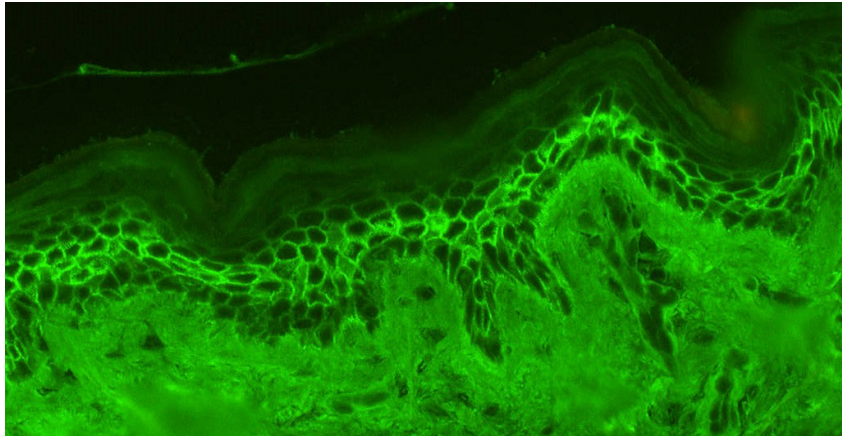
Nach Entnahme einer Hautbiopsie dient die histopathologische Untersuchung der orientierenden Unterscheidung zwischen einem intraepidermalen und einem subepidermalen Adhäsionsverlust zur Abgrenzung des Pemphigus gegenüber subepidermalen bullösen Autoimmundermatosen. Kennzeichnend für Pemphiguserkrankungen ist eine intraepidermale Spaltbildung (siehe **Abb. 3**). Bezeichnend für den PV ist die Beobachtung eines sogenannten „Grabsteinmusters“ [71, 76]. Dieses wird durch verbliebene basale Keratinozyten an der Basalmembranzzone am Boden einer biopsierten Blase gebildet [71, 76]. Sporadisch lässt sich auch eine sogenannte „eosinophile Spongiose“ (eosinophile und auch neutrophile Granulozyten) in der oberen Dermis und Epidermis beobachten [71, 107]. Im Gegensatz zur suprabasalen Akantholyse

beim PV, findet sich beim PF der epidermale Adhäsionsverlust etwas oberflächlicher (subkorneal) [76, 107].



**Abbildung 3: Histopathologischer Befund. links: Pemphigus vulgaris: suprabasale Acantholyse und charakteristisches Grabsteinmuster. rechts: Pemphigus foliaceus: subkorneale Acantholyse; Klinik für Dermatologie und Allergologie des Universitätsklinikums Marburg**

Einen hohen Stellenwert in der Diagnostik der Pemphiguserkrankung besitzt die direkte Immunfluoreszenz (DIF) [76]. Sowohl beim PV als auch beim PF lassen sich Autoantikörper, die im Gewebe gebunden sind, nachweisen. Die Ablagerungen, bestehend aus IgG-Antikörpern und Komplementfaktoren (C3), werden als netzartiges Muster auf der Zelloberfläche der Keratinozyten sichtbar (siehe **Abb. 4**) [63, 71, 107]. Durch die charakteristische Anordnung bzw. Lokalisation der Auto-Antikörper-Ablagerung wird die Abgrenzung zu anderen Autoimmundermatosen erleichtert [76]. Durch die indirekte Immunfluoreszenz (IIF) werden zirkulierende Autoantikörper im Patientenserum nachgewiesen. Affenösoophagus oder menschliche Haut werden als Substrate genutzt. Das Fluoreszenzmuster ähnelt dem der DIF: Auch hier beobachtet man als Folge der reagierenden interzellulären IgG-Autoantikörper ein netzartiges Färbemuster [76, 107].



**Abbildung 4: Direkte Immunfluoreszenz des Pemphigus vulgaris: Interzelluläre Ablagerung von IgG-Auto-Antikörpern; Klinik für Dermatologie und Allergologie des Universitätsklinikums Marburg**

Durch kommerziell erhältliche Dsg1-/Dsg3-spezifische ELISAs (*enzyme-linked immunosorbent assay*) kann eine semiquantitative Aussage über die Konzentration der Autoantikörper getroffen werden. Da die Höhe der Autoantikörpertiter häufig mit der Krankheitsaktivität korreliert, wird der ELISA bevorzugt in der immunserologischen Verlaufskontrolle eingesetzt [63, 71]. Je nach vorhandenem Antikörperprofil kann zudem eine serologische Unterscheidung zwischen den verschiedenen klinischen Verlaufsformen des PV erfolgen. So finden sich im Serum von PatientInnen mit mukokutanem Verlauf Antikörper sowohl vom Dsg-1- als auch Dsg-3- Typ. Die mukosal-dominante Variante ist durch das alleinige Auftreten von Dsg-3-Autoantikörpern gekennzeichnet. Durch dasselbe Prinzip lässt sich der PV von der selteneren Variante PF serologisch abgrenzen durch den alleinigen Nachweis von Dsg1-spezifischen IgG-Autoantikörpern [63, 76].

### **1.2.5 Therapie**

Evidenzbasierte Therapieschemata der Pemphiguserkrankung sind begrenzt, da es bisher nur wenige kontrollierte klinische Studien zu dieser Thematik gibt [71, 107].

Die Immunsuppression steht im Mittelpunkt der Therapie des PV und PF.

Als Basismedikation dienen systemische hochdosierte Kortikosteroide [63]. Die bedeutende Rolle spiegelt sich im schnellen Wirkeintritt (innerhalb von Tagen) sowie der damit einhergehenden gesunkenen Mortalitätsrate wider [71, 75].



Leitlinien empfehlen die Kombination mit adjuvanten, steroidsparenden Immunsuppressiva [51, 63], um eine Reduktion der Kortikosteroide und der damit einhergehenden Nebenwirkungen zu erzielen [71]. Verwendet werden bevorzugt Azathioprin, Mycophenolat mofetil und Methotrexat [51, 75, 107]. Bei refraktärem Therapieverlauf oder Kontraindikationen für eine Glukokortikoidgabe beruft man sich auf Therapieformen, die gegen Antikörper oder autoreaktive B-Zellen gerichtet sind [107]. Eine Möglichkeit der sogenannten Second-Line Therapie ist demnach die extrakorporale Immunadsorption [51]. Darunter versteht man ein Verfahren, das gezielt krankheitsvermittelnde Antikörper aus dem Blutplasma entfernt [48]. Im Falle der Pemphiguserkrankung handelt es sich um IgG-Antikörper [48, 71]. Dieses spezifische Vorgehen führt nachgewiesen zu einem raschen Sinken der Antikörper im Serum und dementsprechend auch zu einer Besserung der Symptomatik [21, 50]. Teilweise ist dieser Zustand nur kurzfristig [76], sodass Immunadsorption als Adjuvans zu systemischen Kortikosteroiden, Immunsuppressiva sowie zu Rituximab verwendet wird [72].

Ein weiterer Therapieansatz ist die Gabe des monoklonalen Antikörpers Rituximab [63]. Er ist gegen den Rezeptor CD20, der auf B-Zellen vorhanden ist, gerichtet und führt über ihn zu einer Depletion dieser Zellen [71, 76]. Zugelassen war Rituximab bereits für die Behandlung von Lymphomen und der rheumatoiden Arthritis [71]. Seit Juni 2018 ist es Bestandteil der First-Line-Therapieverfahren für die Behandlung des PV/PF [63]. Die verbesserte klinische Symptomatik [49, 67, 68] wird folgendermaßen erklärt: Die Depletion der peripheren B-Zellen durch Rituximab induziert eine Reduktion der autoreaktiven Plasmazellen und führt folglich zu einer erniedrigten Menge an Dsg1- und Dsg3 Autoantikörpern [49]. Als zusätzlicher Effekt erweist sich die spezifische Downregulation Dsg3-reaktiver CD4+-T-Helferzellen [49].

Hochdosierte, intravenöse Immunglobuline gelten als weitere Möglichkeit, einen therapierefraktären Pemphigus zu heilen [63, 71, 76]. Sie werden adjuvant verwendet und bewirken ein schnelles Absinken der Serum-Autoantikörper, was mit einem Rückgang der Krankheitsaktivität einhergeht [107].

Neben der systemischen Therapie spielt eine entsprechende Wundversorgung mit lokalen Antiseptika, atraumatischen Wundauflagen sowie schmerzlindernden Mundspüllösungen eine bedeutende Rolle [51, 63].

### **1.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Depressionen**

#### **1.3.1 Begriff**

*„Lebensqualität ist die subjektive Wahrnehmung einer Person über ihre Stellung im Leben in Relation zur Kultur und den Wertsystemen, in denen sie lebt und in Bezug auf ihre Ziele, Erwartungen, Standards und Anliegen.“ [140]*

So definiert die Weltgesundheitsorganisation Lebensqualität. In den Sozialwissenschaften fand der Begriff bereits in den 1940er Jahren Verwendung, ehe er in den 1960er Jahren auch im medizinischen Kontext gebräuchlich wurde [29]. Die Bezeichnung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (*Health related Quality of Life*, HRQL) dient der Abgrenzung zum soziologisch geprägten Konstrukt der Lebensqualität und geht mit einer stärkeren Gewichtung der gesundheitlichen Aspekte einher [41]. Im Laufe der Jahrzehnte hat sich die gesundheitsbezogene Lebensqualität als Bewertungsindikator für klinische Behandlungsmaßnahmen etabliert. Vor allem in der Behandlung von chronischen Erkrankungen wird der Lebensqualität der PatientInnen immer mehr Beachtung geschenkt [29, 30]. Nicht nur PatientInnen profitieren von der expandierenden Lebensqualitätsforschung, auch Sektoren, die in der Gesundheitspolitik und Wirtschaft angesiedelt sind, nutzen die gewonnenen Daten zur Beurteilung ökonomischer Sinnhaftigkeit öffentlicher Investitionen [29].

Entgegen der eingangs erwähnten Definition der WHO, existiert bis heute keine allgemein gültige Formulierung des Begriffs „gesundheitsbezogene Lebensqualität“ [29, 110]. Einig ist man sich jedoch über die Multidimensionalität des Konstruktes. So setzt es sich laut der WHO- Forschungsgruppe zum Thema Lebensqualität aus mindestens vier Teilbereichen zusammen: körperliches (persönliche Wahrnehmung des eigenen physischen Zustands), psychisches (persönliche Wahrnehmung von Emotionen und Kognition), soziales (persönliche Wahrnehmung der sozialen Rolle in der Gesellschaft) und funktionales Wohlbefinden (persönliche Wahrnehmung der Leistungs- und Konzentrationsfähigkeit). Zusätzlich kann eine spirituelle Dimension eingeschlossen werden [29, 33]. Die verschiedenen Komponenten werden durch die subjektive Perzeption beeinflusst und führen zu einer individuellen Einschätzung der persönlichen gesundheitsbezogenen Lebensqualität [129].

### **1.3.2 Messinstrumente zur Erfassung von Lebensqualität**

Zur Einschätzung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind im Laufe der Jahre eine Vielzahl an Messinstrumenten entwickelt worden. Während anfangs Interviews mit PatientInnen im Vordergrund standen, werden heute standardisierte Fragebögen eingesetzt [149]. Generell unterscheidet man zwischen generischen, krankheitsunspezifischen und krankheitsspezifischen Messinstrumenten. Dabei finden generische Messinstrumente mit den eher allgemein gehaltenen Fragen Anwendung sowohl in der klinischen als auch epidemiologischen Forschung und erlauben Vergleiche zwischen diversen Patientengruppen. Als bekannte Beispiele für generische Maße sind der *Short Form-36-Fragebogen* (SF-36) sowie der in dieser Studie verwendete *Euro-QoL-Index* zu nennen [29, 110]. Krankheitsspezifische Messinstrumente des Gesundheitsstatus beziehen sich auf konkrete und relevante Symptome, was zu einer höheren Messsensitivität führt und dienen so dem Vergleich innerhalb einer Patientengruppe [103]. Dazu gehört beispielsweise auch der sogenannte Skindex, welcher zur Datenerhebung in der vorliegenden Arbeit benutzt wurde [112].

Aktuell gibt es keinen Goldstandard bezüglich der Messinstrumente und der jeweilige Einsatz hängt somit von der klinischen Fragestellung und der Patientengruppe ab [28].

Notwendig für hochwertige, internationale wissenschaftliche Analysen und Vergleiche der Daten sind neben den allgemein gültigen Testkriterien wie Validität und Reliabilität gleichwertige Messverfahren und Operationalisierungen [30, 110].

### **1.3.3 Pemphigus und Lebensqualität**

Im Vergleich zu anderen chronischen Erkrankungen existieren nur wenige Studien, die sich mit der Lebensqualität von Pemphigus-PatientInnen befassen [55, 88, 132]. Finley und Khan entwickelten im Jahre 1994 den etablierten *Dermatology Life Quality Index* (DLQI), welcher der Erfassung der Lebensqualität dermatologischer PatientInnen dienen sollte und den Einstieg in die Forschung dieses Themengebiets lieferte [53]. In Deutschland wurde erstmals vor ungefähr 20 Jahren eine multizentrische Untersuchung zur Lebensqualität von Pemphigus-PatientInnen durch die deutsche Bullous-Skin-Disease-

Studiengruppe durchgeführt [88]. Diese sowie nachfolgende Studien kommen zu einem übereinstimmenden Ergebnis: Die Pemphigus-Erkrankung führt zu einer signifikanten Reduktion der Lebensqualität im Vergleich zu Gesunden [88, 104, 112, 132]. Im Laufe der Jahre ist dieses Forschungsfeld zunehmend in den Fokus des Interesses gerückt und immer mehr DermatologInnen ziehen auch die Lebensqualität von PatientInnen zur klinischen Beurteilung einer Krankheit sowie der entsprechenden Therapie hinzu [9, 112].

In der Messung der Lebensqualität von PatientInnen mit Pemphigus finden sowohl generische, als auch krankheitsspezifische Messinstrumente Anwendung. Während der SF-36 Fragebogen zum bevorzugten krankheitsübergreifenden Instrument in den Studien gehört, sind der DLQI sowie der Skindex beliebte krankheitsspezifische Instrumente zur Erfassung der Daten [112].

Durch die Forschungsarbeit konnte eine Vielzahl an Variablen, welche die Lebensqualität von Pemphigus-PatientInnen beeinflussen, ermittelt werden. Demnach ist vor allem ein hoher Schweregrad der Erkrankung mit einer reduzierten Lebensqualität assoziiert [55, 112, 132].

Die Krankheitsdauer scheint ein variabler Einflussfaktor auf die Bewertung der Lebensqualität zu sein [112]. Einige Studien sehen überraschenderweise eine verlängerte Krankheitsdauer als positiven Effekt auf die Lebensqualität. Dies wird damit begründet, dass sich im Laufe der Zeit die persönlichen Bewältigungsstrategien, die den Umgang mit der Erkrankung betreffen (Symptomkontrolle, Wissen über den Krankheitsverlauf), verbessern. Demgegenüber leiden PatientInnen mit neudiagnostiziertem Pemphigus unter der Unwissenheit bezogen auf die Auswirkungen der Krankheit und die künftige Therapie [55, 134]. Andere Studien konnten diesen Zusammenhang jedoch nicht belegen [112, 132].

Uneinigkeit besteht auch über die Frage, ob es Unterschiede in der Lebensqualität von weiblichen und männlichen Patienten mit einer Pemphigus-Erkrankung gibt. Ein Großteil der Untersuchungen verzeichnet keinen relevanten Zusammenhang zwischen der Lebensqualität und dem Geschlecht [112]. Jedoch existieren im Gegensatz dazu Studien, die eine reduzierte Lebensqualität der weiblichen Teilnehmerinnen verzeichnen [102, 104, 139].

Auch hinsichtlich des Einflusses von Determinanten auf die Lebensqualität, die speziell die Krankheit betreffen, existiert keine eindeutige Studienlage. Dazu gehören beispielsweise die Existenz von Hautsymptomen wie Juckreiz oder Brennen, eine Beteiligung der Schleimhaut oder die Unterscheidung zwischen den Unterformen des Pemphigus (Pemphigus vulgaris/Pemphigus foliaceus) [55, 88, 112]. Einige Arbeiten betonen die Beteiligung der Mundschleimhaut als Parameter, der sich auf die Lebensqualität auswirkt. Durch die schmerzhaften Erosionen kommt es zu Problemen bei der Nahrungsaufnahme und auch das Sprechen und soziale Agieren ist beeinträchtigt, was die negative Beziehung zur Lebensqualität hervorbringt [55, 88].

Die medikamentöse Therapie der Pemphigus-Erkrankung ist komplex und es werden verschiedenste – meist immunsuppressive - Präparate eingesetzt (siehe Kapitel 1.2.5). Wie zuvor erwähnt, wird der Therapieerfolg der Medikamente nun auch im Zusammenhang mit der Lebensqualität der Betroffenen analysiert. Unerwünschte Wirkungen, die mit der Behandlung - insbesondere mit hochdosierten Immunsuppressiva - einhergehen, können sich negativ auf die Lebensqualität auswirken [55]. Bezogen auf die Langzeitwirkungen der medikamentösen Behandlung auf die Lebensqualität gibt es bisher allerdings nur eine geringe Anzahl an Studien [112].

Eine koreanische Studie zeigt jedoch den negativen Einfluss hochdosierter systemischer Kortikosteroide, welche im Mittelpunkt der Therapie stehen, auf die Lebensqualität der PatientInnen [132]. Dagegen bringt der Einsatz adjuvanter Immunsuppressiva keinen signifikanten Zusammenhang zur Lebensqualität mit sich [101]. Dem Einsatz des monoklonalen Antikörpers Rituximab in Kombination mit Kortikosteroiden konnte im Kontrast dazu in einer Studie von Kiran et al. ein positiver Effekt auf die Lebensqualität nachgewiesen werden [73].

Abschließend wird darauf hingewiesen, dass Vergleiche der publizierten Studien untereinander auf Grund des heterogenen Studiendesigns nur sehr eingeschränkt möglich sind, sodass oft nur Einzelaspekte betrachtet werden können.

### **1.3.4 Pemphigus und Depression**

Wie im vorigen Kapitel beschrieben, resultiert die Pemphigus-Erkrankung in einer reduzierten Lebensqualität der Patienten. Im Folgenden wird deren psychische Variable, insbesondere das Vorliegen einer Depression, näher betrachtet.

Trotz der Tatsache, dass psychische Beschwerden bei vielen dermatologischen Erkrankungen eine Rolle spielen, gibt es auch auf dem Feld der bullösen Autoimmunerkrankungen kaum wissenschaftliche Erkenntnisse [57, 79, 153]. Beispiele für Hautkrankheiten, bei denen bisher ein Zusammenhang zu psychischen Erkrankungen erforscht wurde, sind unter anderem Psoriasis, Akne oder Vitiligo [91, 142, 153].

Die wenigen Forschungsprojekte, welche sich mit psychischen Begleiterkrankungen von Pemphigus-PatientInnen befassen, sehen das Krankheitsbild der Depression als nennenswerte Komorbidität unter den PatientInnen, verglichen mit anderen psychischen Erkrankungen wie Schizophrenie, Psychosen oder Angststörungen [79, 121, 153]. Einheitliche Daten zur exakten Prävalenz sowie einer Geschlechtspräferenz liegen jedoch nicht vor [79, 121, 153].

Pemphigus liefert einige Faktoren, die für das Auftreten von Depressionen prädisponierend wirken: Der chronische Verlauf der Krankheit mit häufigen Rückfällen, sowie der Einfluss auf das körperliche Erscheinungsbild durch Blasen und Erosionen, welcher häufig mit einem Meiden sozialer Kontakte einhergeht. [79, 121].

Auch im Zusammenhang mit psychischen Erkrankungen spielt die Langzeittherapie mit systemischen Kortikosteroiden eine nicht zu vernachlässigende Rolle. Neben den bekanntesten Nebenwirkungen wie arterielle Hypertonie, Cushing-Syndrom, Osteoporose oder Lipolyse, haben Kortikosteroide nachgewiesenermaßen erheblichen Einfluss auf die Psyche [83, 154]. Bereits in den 1970er-Jahren gab es eine Studie, welche die Auswirkung von Kortikosteroiden auf die psychische Gesundheit von Pemphigus-PatientInnen untersuchte. Basierend auf diesen Forschungsergebnissen wurde bei mehr als einem Drittel der untersuchten PatientInnen psychische Begleiterscheinungen, die von Euphorie bis zur Depression reichten, beobachtet [115]. Auch aktuellere Studien unterstreichen die Annahme, dass systemische Kortikosteroide die Entstehung von Depressionen induzieren [89, 131].

Depressive Symptome werden demnach bevorzugt im Anfangsstadium einer Therapie beobachtet und sind dosisabhängig [83].

Die medikamentöse Behandlung einer Depression bei Pemphigus-PatientInnen ist oft mit Schwierigkeiten und einer möglichen Aggravation des Krankheitsbildes verbunden. Dies ist der Tatsache geschuldet, dass viele Antidepressiva über eine Blockierung des muskarinischen Acetylcholin-Rezeptors wirken, dessen Inaktivierung zu einem Verlust der Keratinozytenadhäsion und folglich zur verstärkten Blasenbildung führen kann [97].

Angesichts der Studienlage besteht eine Tendenz von Pemphigus-PatientInnen zur Entwicklung einer Depression, welche durch interprofessionelle Maßnahmen, zu denen eine Behandlung mit Antidepressiva sowie gezielte psychotherapeutische Interventionen gehören können, reduziert werden kann [131, 153].

Noch unbeantwortet ist die Frage nach der Wechselwirkung zwischen psychischem Stress und Pemphigus: Löst psychischer Stress die Krankheit aus bzw. verschlimmert sie oder resultiert psychischer Stress durch die Erkrankung? [95, 138].

#### **1.4 Ziel dieser Arbeit**

In den vorangehenden Kapiteln wurde das Krankheitsbild des Pemphigus und die damit verbundenen Leiden, die neben körperlichen Symptomen auch die Lebensqualität sowie die Psyche negativ beeinflussen, dargestellt.

Da das Wohlergehen der PatientInnen immer mehr in den Vordergrund einer Behandlung rückt, bedarf es der Durchführung weiterer Forschungsprojekte, die sich mit der Erfassung der Lebensqualität und dem Auftreten von Depressionen beschäftigen. Die wenigen bisher veröffentlichten Studien zeigen widersprüchliche Ergebnisse, sodass mit der hier durchgeführten Studie neben dem Erkenntnisgewinn, auch die Einordnung in bereits existierende Ergebnisse erfolgt.

Durch die Erweiterung des Wissens in der Lebensqualitäts- und Depressionsforschung ergeben sich für die Betroffenen neue Ansätze im Sinne einer individuellen Therapieoptimierung.

Ziel dieser Arbeit ist demnach die Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und das Auftreten von Depressionen bei Pemphigus-PatientInnen in Deutschland. Zudem soll die Frage nach dem Zusammenhang zwischen dem Schweregrad des Pemphigus und dessen Einfluss auf die Lebensqualität bzw. dem Auftreten einer klinisch relevanten Depression beantwortet werden.



## 2 PatientInnen, Material und Methoden

### 2.1 Studiendesign

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine prospektive multizentrische Studie zum Thema „Depression und Lebensqualität bei Pemphigus-PatientInnen“, die unter Zustimmung der Kommission für Ethik in der ärztlichen Forschung der Philipps-Universität-Marburg sowie der Ethikkommissionen der teilnehmenden Studienzentren durchgeführt wurde.

Die Studienteilnehmenden wurden aus dem Patientengut der Universitätshautkliniken Freiburg, Lübeck, Marburg, Münster und Würzburg rekrutiert, die auf die Behandlung von Pemphigus spezialisiert sind.

Ziel der Studie war es, mittels Fragebögen (ausgefüllt sowohl von behandelnden ÄrztInnen als auch von betroffenen PatientInnen) die gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie das Auftreten einer klinisch relevanten Depression zu erfassen. Daneben sollten signifikante Faktoren ermittelt werden, die Einfluss auf diese Zielgrößen nehmen.

Der nachfolgend beschriebene Studienablauf bezieht sich auf das Studienzentrum Marburg.

PatientInnen mit der durch validierte Kriterien klinisch gesicherten Diagnose „Pemphigus vulgaris“ oder „Pemphigus foliaceus“ wurden im Rahmen der Spezialsprechstunde für Autoimmundermatosen um ihre Teilnahme an der Studie gebeten. Die PatientInnen wurden über jegliche Aspekte der Studie, wie bspw. Ablauf und Zielsetzung aufgeklärt und bestätigten dann jeweils schriftlich ihr Einverständnis zur Teilnahme.

Der zuständige Studienarzt erhob zunächst mittels pseudonymisierten Papierfragebögen

- den Schweregrad der Erkrankung (*Autoimmune Bullous Skin Disorder Intensity Score*)
- depressive Symptome (*Montgomery-Asberg Depression Rating- Scale*).

Zusätzlich füllten die teilnehmenden PatientInnen zu Hause oder im Rahmen des Untersuchungstermins einen detaillierten Fragebogen aus. Dieser wurde

entweder zum nächsten Termin in der Autoimmunsprechstunde mitgebracht oder per frankiertem Rückumschlag an das Studienzentrum gesendet.

Der PatientInnenfragebogen erfasste folgende Daten:

- Soziodemographie (einschließlich derzeitige Arbeitssituation und Ausbildung sowie individuelle Kosten der Erkrankung)
- Krankheitsgeschichte/-verlauf
- bisherige Therapien
- Lebensqualität (*EQ-5D* und *Skindex-29*)
- depressive Symptome (*Beck Depressions Inventar*, Version II)

## **2.2 Patientengut/Studienpopulation**

Insgesamt konnten 68 Patientinnen und Patienten im Alter zwischen 16 und 83 Jahren in die Studie eingeschlossen werden.

## **2.3 Erhebungsinstrumente**

Um eine umfassende Messung und Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie der Feststellung einer klinisch relevanten Depression zu erreichen, wurden, wie im Studiendesign beschrieben, verschiedene Fragebögen bzw. Scores verwendet, welche im Folgenden erläutert werden.

Zur Gewinnung klinisch-somatischer Daten wurde im Rahmen der körperlichen Untersuchung der *Autoimmune Bullous Skin Disorder Intensity Score* (ABSIS) verwendet.

Der ABSIS dient der quantitativen und qualitativen Erfassung des klinischen Schweregrads einer bullösen Autoimmundermatose, wie hier des PV bzw. PF. Der Krankheitsscore setzt sich nach Pfützte et al. aus einem Haut- und einem Mundschleimhautscore zusammen [106].

Der Hautscore spiegelt das Ausmaß der betroffenen Körperfläche sowie die Qualität der Erosionen („erosiv nässend“, „erosiv trocken“ und „reepithelialisiert“) wider. Den verschiedenen Qualitäten der Hautläsionen werden entsprechende Wichtungsfaktoren (z.B. 0.5 für eine reepithelialisierende Läsion) zugeordnet, welche dann mit dem prozentualen Ausmaß der Körperoberfläche (ermittelt

durch die sogenannte „Neuner-Regel“ nach Wallace) multipliziert werden. Die möglichen Score-Werte für die Hautbeteiligung reichen dabei von 0-150.

Eine Aussage über die Beteiligung der Mundschleimhaut wird über zwei verschiedene Scores getroffen: Der Mundschleimhautscore I bewertet das Vorhandensein, nicht die Qualität, von Erosionen an 11 festgelegten anatomischen Regionen der Mundhöhle. Dabei wird 1 Punkt vergeben, wenn eine Erosion vorhanden ist und demzufolge 0 Punkte bei Nichtvorhandensein. Der mit den oralen Läsionen einhergehende subjektive Schweregrad wird über den Mundschleimhautscore II beschrieben. Die PatientInnen werden hier gebeten, eine Aussage über Schmerzen oder Blutungen beim Verzehr bestimmter Lebensmittel zu treffen. Die abgefragten Lebensmittel nehmen dabei in ihrer Konsistenz zu. Bezogen auf die Häufigkeit (nie, manchmal, immer) der auftretenden Probleme bei der Nahrungsaufnahme gibt es dementsprechende Wichtungsfaktoren, die mit dem jeweils spezifischen Punktwert einer Speise multipliziert werden und somit einen Score zwischen 0 und 45 Punkten generieren [106].

Mit Hilfe des ABSIS kann auch eine Einteilung der Pemphiguserkrankung in drei Schweregrade erfolgen, wobei unter 17 Punkten von einer milden, zwischen 17 und 52 Punkten von einer signifikanten und ab 53 Punkten von einer schwerwiegenden Krankheitsaktivität gesprochen wird [26].

### **2.3.1 Lebensqualität**

#### *2.3.1.1 EQ-5D-3L*

Der „*European Quality of Life 5 Dimensions 3 Levels*“ (EQ-5D-3L) - Fragebogen ist ein häufig genutztes, generisches Messinstrument zur Bestimmung des Gesundheitszustandes aus PatientInnensicht unabhängig von Vorerkrankungen. Er wurde vor mehr als 30 Jahren von der Euro-QoL-Group entwickelt und ermöglicht eine schnelle und einfache Handhabung.

Der Fragebogen setzt sich aus zwei Komponenten zusammen: einer visuellen Analogskala (EQ-VAS) und dem deskriptiven, selbsteinschätzenden Fragebogen EQ-5D. Dieser umfasst 5 Dimensionen mit je 3 Leveln bzw. Antwortmöglichkeiten. Zu den Dimensionen gehören: Mobilität, Selbstversorgung, allgemeine Tätigkeiten, Schmerz/körperliche Beschwerden und Angst/Niedergeschlagenheit. Dabei kann jede Antwortmöglichkeit

unterschiedlich ausgeprägt sein: keine Probleme, einige Probleme und extreme Probleme. Die Einschätzung obliegt dabei der Patientin oder dem Patienten.

Die Berechnung des EQ-5D-Index erfolgt zunächst über eine Zuordnung der Ziffern 1-3 für jede Dimension, abhängig vom jeweilig angekreuzten Level (z.B. 1 für „keine Probleme“). Daraus ergibt sich eine 5-stellige Zahlenkombination (Zustand 11111 bedeutet, keinerlei Probleme in den oben genannten Dimensionen zu haben). Mit Hilfe einer speziell hinterlegten Formel wird den einzelnen Ziffern ein Punktwert zugeteilt. Je nach Region bzw. Land, werden diese Ziffern unterschiedlich bewertet; basierend auf Stichproben aus der Allgemeinbevölkerung.

Anhand standardisierter Algorithmen erhält man den Gesundheitszustand der PatientInnen in einer eindimensionalen Zahl zwischen 0 und 1. Dabei stellt 1 den bestmöglichen Gesundheitszustand dar.

Im Laufe der Jahre wurde der EQ-5D-3L um zwei weitere Dimensionen erweitert und steht nun als EQ-5D-5L mit einer verbesserten Sensitivität zur Verfügung [52, 109].

Die EQ-VAS schließt den Fragebogen ab und spiegelt den aktuellen, subjektiven Gesundheitszustand der Patientin oder des Patienten wider. Das Layout umfasst eine vertikale Skala mit einem Bereich von 0 (schlechtester vorstellbarer Gesundheitszustand) bis 100 (bester vorstellbarer Gesundheitszustand). Dabei ist der hier bestimmte bzw. markierte Wert unabhängig vom oben genannten errechneten Index des EQ-5D und kann demnach zu unterschiedlichen Ergebnissen führen [52].

#### 2.3.1.2 *Skindex-29*

Der Entwicklung des Fragebogens *Skindex-29* liegt die Frage nach den Auswirkungen einer Hauterkrankung auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität zugrunde. Etabliert wurde er 1996 von der Forschungsgruppe um Mary-Margaret Chren [35]. Im Rahmen dieser Studie wurde die revidierte und ein Jahr später erschienene Version des *Skindex-29* verwendet, welche gekürzt und auf Reliabilität und Validität geprüft wurde [34]. Mittlerweile ist der ursprünglich in englischer Sprache verfasste Fragebogen in zahlreiche weitere Sprachen

übersetzt worden; in der vorliegenden Arbeit wurde die deutsche Fassung herangezogen [15].

Mittels 30 Fragen, die PatientInnen rückblickend auf die vergangene Woche beantworten, werden spezifische Belastungen in drei verschiedenen Kategorien erfasst. Erfragt werden die Symptome der Hauterkrankung („Meine Haut schmerzt“), die emotionalen („Mein Hautzustand deprimiert mich“) sowie die funktionellen, die soziale Interaktion betreffenden Beeinträchtigungen („Ich neige dazu, wegen meiner Hauterkrankung Dinge alleine zu machen“).

Auf einer fünffach-abgestuften Likertskala („nie/selten/manchmal/oft/immer“) wählen die PatientInnen die für sie passende Aussage aus. Die Antworten werden anschließend auf eine Skala von 0 bis 100 transformiert. Dabei bildet „0“ keinerlei Beeinträchtigung und „100“ die größtmögliche Beeinträchtigung ab. Den Gesamtscore des *Skindex* bildet der Mittelwert aller drei Kategorien samt ihrer Subskalen [34, 37].

Eine Erleichterung der Interpretation im klinischen Alltag bietet die Einteilung in Schweregrade der Beeinträchtigung nach den *Cut-off*-Werten, welche Nijsten et al. in einer großangelegten Studie verschiedenster dermatologischer Krankheitsbilder erforscht haben [98]:

- kaum: < 5 Punkte
- leichte: 6-17 Punkte
- mittelgradige: 18-36 Punkte
- schwere Beeinträchtigung: > 37 Punkte

### **2.3.2 Depression**

#### *2.3.2.1 Beck- Depressions-Inventar II*

Zur Erfassung des subjektiven Schweregrads depressiver Symptome wurde die deutsche Fassung des *Beck- Depressions- Inventars II* (BDI II) verwendet [60].

Namensgebend für dieses Testverfahren war der amerikanische Psychiater Aaron T. Beck, welcher 1961 die Originalversion (BDI) in Form eines Interviews entwickelte [18]. Angelehnt an die heutigen Diagnosekriterien einer depressiven Episode wurde das BDI dahingehend angepasst und weiterentwickelt. So wurden im Vergleich zur Originalversion unter anderem Elemente aufgenommen, welche zusätzlich eine schwere depressive Symptomatik erfassen (z.B. Unruhe und Konzentrationsverlust) sowie der Beurteilungszeitraum auf zwei Wochen (anstatt

einer Woche) ausgedehnt [60]. Auch fand eine Abkehr vom Interview statt, sodass das BDI heutzutage in Form eines Selbstbeurteilungsbogens vorliegt. Mit Hilfe von 21 Aussagen, welche in der Ich-Form formuliert sind, soll die Patientin oder der Patient seine Stimmungslage bezogen auf die letzten zwei Wochen, einschließlich des Tages, an dem der Fragebogen ausgefüllt wird, angeben. Anzukreuzen ist dabei nur eine Antwort. Die vier auszuwählenden Antwortmöglichkeiten nehmen in ihrer Symptomstärke bzw. Intensität zu und werden mit null bis drei Punkten bewertet. Beispiel Traurigkeit:

0- Ich bin nicht traurig

1- Ich bin oft traurig

2- Ich bin ständig traurig

3- Ich bin so traurig oder unglücklich, dass ich es nicht aushalte

Abgefragt werden die Dimensionen Affekt, Motivation, Kognition sowie somatische und motorische Symptome.

Summiert man die Werte der 21 ausgewählten Antworten (0-3) erhält man einen Gesamtscore zwischen 0 und 63 Punkten, der Anhalt über den Ausprägungsgrad einer Depression gibt. Basierend auf ROC-Analysen gelten laut Beck et al. folgende *Cut-Off* -Werte [19]:

- keine oder minimale depressive Symptomatik: 0-13 Punkte
- leichte depressive Episode: 14-19 Punkte
- mittelgradige Depression: 20-28 Punkte
- schwere Depression: 29-63 Punkte

Studien belegen, dass das BDI-II verlässliche Beurteilungskriterien bietet und sowohl zur Erfassung, als auch zur Verlaufskontrolle einer depressiven Symptomatik verwendet werden kann [77, 113].

#### 2.3.2.2 Montgomery-Asberg Depressions-Skala (MADRS)

Im Gegensatz zum BDI-II ist die MADRS ein Fremdbeurteilungsbogen und gehört mit zu den am meisten in der Depressionsforschung eingesetzten Instrumenten [92]. Das Ziel der Entwicklung der Skala im Jahre 1979 basierte auf der Notwendigkeit einer Beurteilung besonders veränderungssensitiver Symptome einer Depression [93].

Die Grundlage für die MADRS bildet die CPRS (*Comprehensive Psychopathological Rating Scale*), ebenfalls entwickelt von Montgomery und Asberg, welche die komplette Psychopathologie eines Menschen erfasst [93]. In einer pharmakologischen Studie wurden mit Hilfe dieser Skala die 10 veränderungssensitivsten Qualitäten bezogen auf eine depressive Symptomatik bestimmt und als Montgomery-Asberg Depressions-Skala veröffentlicht.

Die klinische Anwendung beruht auf einem psychiatrischen Interview, in dem diese Qualitäten (sichtbare Traurigkeit, berichtete Traurigkeit, innere Spannung, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Konzentrationsschwierigkeiten, Untätigkeit, Gefühllosigkeit, pessimistische Gedanken und Selbstmordgedanken) abgefragt und in eine Skala von 0 (nicht vorhanden) bis 6 (stark vorhanden) vom Untersucher eingeordnet werden. In diesem Test kann demnach ein Maximalwert von 60 Punkten erreicht werden [93]. Zur Einschätzung des Schweregrades der depressiven Symptomatik empfehlen Snaith et al. folgenden Wertebereich:

- leichte depressive Episode: 7-19 Punkte
- mittelgradige Depression: 20-34 Punkte
- schwere Depression: 35-60 Punkte [128].

## **2.4 Datenverarbeitung**

Die Erstellung der Datenbank erfolgte durch das Programm Microsoft® Excel (Version 16.36).

## **2.5 Statistische Methoden**

Die Datenanalyse wurde in Zusammenarbeit mit dem Koordinierungszentrum für Klinische Studien (KKS) Marburg durchgeführt. Dabei erfolgte die statistische Analyse explorativ. Somit wurden die Depressions- und Lebensqualitätsdaten stratifiziert in Form von Kontingenztafeln bzw. basierend auf Rangsummenscores beschrieben. Die Lokation wurde durch Mittelwerte und empirische Mediane, die Dispersion durch Standardabweichungen und Interquartilsabstände dargestellt. Die Variablen der geschlechtsspezifischen bivariaten Analyse wurden anhand des Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman miteinander verglichen. Es wurde hierfür ein Signifikanzniveau von  $p = 0.1$  festgesetzt.

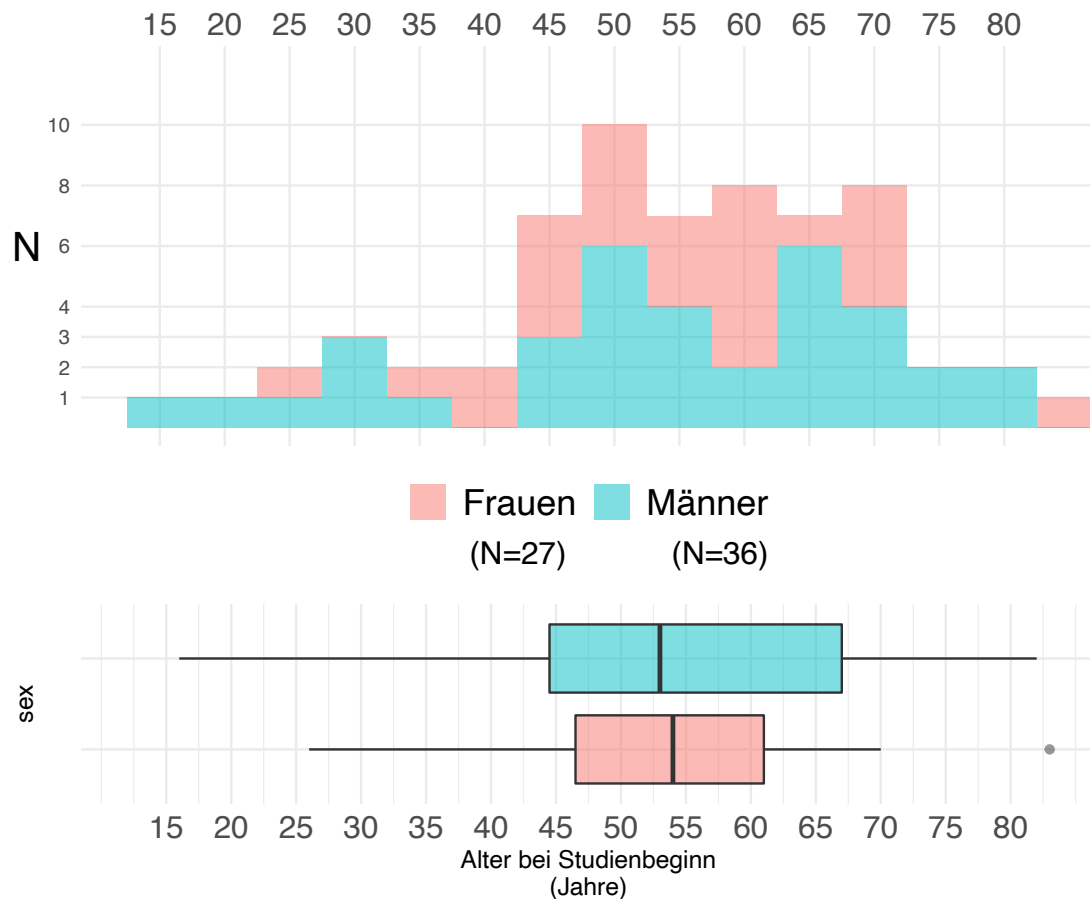
## 3 Ergebnisse

### 3.1 PatientInnenkollektiv und klinische Parameter

Im Zeitraum zwischen 2011 und 2019 wurden insgesamt 68 Patientinnen und Patienten durch die jeweiligen Kliniken für Dermatologie für die Studie rekrutiert. Aus unterschiedlichen Gründen konnten nicht alle Teilnehmenden in die Analyse aufgenommen werden: Fünf Patientenfragebögen wurden trotz Einwilligung nicht zurückgesendet oder enthielten unvollständige Datensätze. Es konnten insgesamt 63 Patientenfragebögen und 68 Arztfragebogen in die statistische Analyse aufgenommen werden. Für die verschiedenen Untersuchungsparameter standen aufgrund von unvollständigen Datensätzen teilweise weniger als 68 bzw. 63 Fragebögen zur Verfügung.

Die Daten von 63 Patientenfragebögen mit eindeutiger Angabe zum Geschlecht wurden ausgewertet. Es nahmen 27 Frauen (42.9 %) und 36 (57.1 %) Männer an der Studie teil. Das Durchschnittsalter der StudienpatientInnen betrug  $54.3 \pm 15.1$  Jahre (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung) mit einem Median von 53 Jahren. Dabei lagen Mittelwert und Median der Frauen ungefähr ein Jahr über jenen der Männer (siehe **Abb. 5**). Die hohe Spannweite des Lebensalters zeigt sich anhand des jüngsten Studienteilnehmers, welcher zum Zeitpunkt der Datenerhebung 16 Jahre alt war und der ältesten Studienteilnehmerin mit 83 Jahren.





**Abbildung 5: Alter bei Befragung aller teilnehmenden PatientInnen**

Die objektive, klinische Symptomatik und Krankheitsaktivität der Pemphigus-Erkrankung zeigen die Ergebnisse des ABSIS-Scores - entnommen aus den 68 ausgefüllten Arztfragebögen: Im Durchschnitt wurden hier  $16.2 \pm 20.0$  Punkte berechnet. Der mediane Wert der gesamten Studienpopulation lag bei 9.8 Punkten. Dabei lag der Quartilsabstand bei 20.0 Punkten mit einem unteren Quartil Q1 von 1.2 und einem oberen Quartil Q3 von 21.2 Punkten. Der errechnete Median des Gesamtscores der weiblichen Patienten lag mit 9 Punkten (Quartilsabstand 19.0) etwas unter dem der männlichen Patienten, welcher bei 10 Punkten (Quartilsabstand 26.7) lag.

Bei mehr als der Hälfte (64 %) der Studienteilnehmenden konnte eine milde Form der blasenbildenden Autoimmunkrankheit diagnostiziert werden. An einer mittelschweren Form litten 28 %; wohingegen ein schwerer Verlauf bei 6 % der PatientInnen nachgewiesen werden konnte.

Betrachtet man die Werte innerhalb des ABSIS-Scores mit Bezug auf die Frage, ob sich die Werte beider Geschlechter gleich verteilen, unterscheiden sich die

beiden Gruppen mit einem p-Wert von 0.01 in der Unterkategorie „Hautscore“ signifikant voneinander. Dabei lag der Median bei den Männern mit 4.5 höher als der der Frauen (0).

Die nachfolgende **Tabelle 1** zeigt die geschlechtsspezifischen Häufigkeitsverteilungen der Schweregrade des ABSIS.

**Tabelle 1: Deskriptive Auswertung der ABSIS-Schweregrade.** (Ein Patient mit fehlendem Score konnte keiner der Kategorien zugeordnet werden).

Schweregrad	Frauen	Männer	Unbekannt	Total
<b>mild</b>	19 (28 %)	21 (31 %)	3 (4.5%)	43 (64 %)
<b>mittelschwer</b>	6 (9 %)	12 (18 %)	1 (1.5 %)	19 (28 %)
<b>schwer</b>	2 (3 %)	2 (3 %)	0 (0 %)	4 (6 %)
<b>Total</b>	27 (40 %)	36 (54 %)	4 (6 %)	67 (100 %)

Die Erkrankungsdauer, die sich aufgrund von fehlenden Werten auf  $n = 57$  bezieht, belief sich im Mittel auf  $6.4 \pm 4.2$  Jahre. Die Spannweite lag zwischen 0 und 21.0 Jahren. In der Verteilung der Werte konnte hier kein signifikanter Unterschied zwischen Frauen und Männern festgestellt werden.

### 3.2 Deskription Depression bei PV-PatientInnen

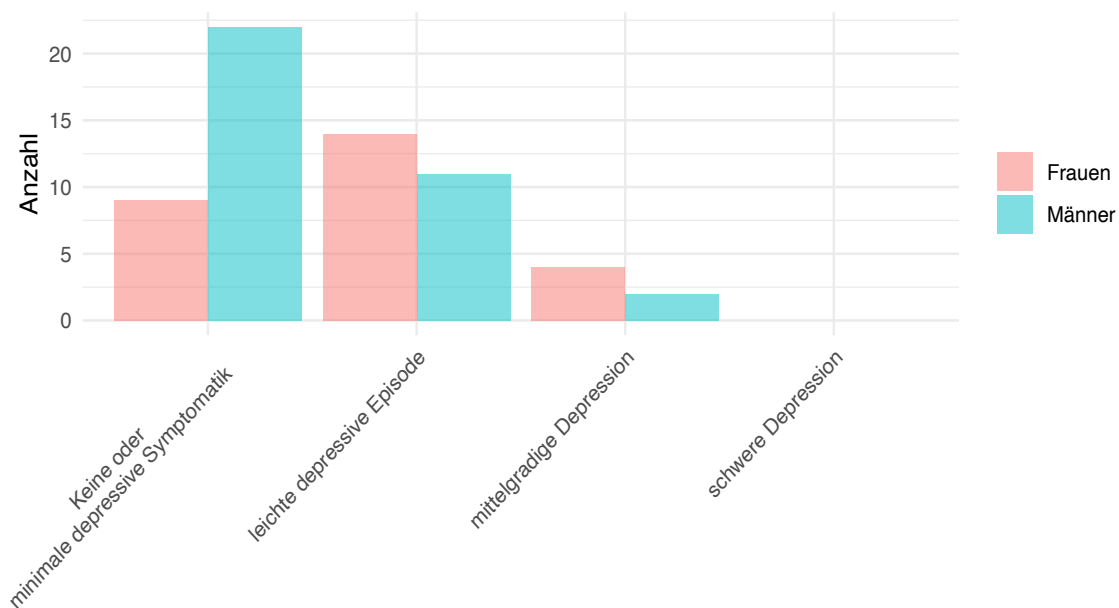
#### 3.2.1 MADRS

Mit Hilfe der MADRS wurde die Depressivität der Studienteilnehmenden durch erfahrene ÄrztInnen eingeschätzt. Nach Ausschluss fehlender Werte konnten 66 Fragebögen in der Untersuchung berücksichtigt werden, 62 davon unter Angabe des Geschlechts. Der mediane Score lag bei 7.0 Punkten, was einer leichten depressiven Episode entspricht. Insgesamt sind somit mehr als die Hälfte der PatientInnen (52 %) als depressiv einzuschätzen. Nach Einteilung in Schweregrade konnte eine leichte depressive Episode (7–19 Punkte) bei 27

(41 %) und eine mittelgradige (20-34 Punkte) bei 7 (11 %) Personen festgestellt werden. 32 (49 %) verneinten depressive Symptome zu spüren. Eine schwere Depression (35-60 Punkte) wurde keinem Studienteilnehmendem attestiert. Der Maximalwert der Einschätzung betrug 31 Punkte, welcher in der oberen Bewertungsgrenze einer mittelgradigen Depression liegt.

Frauen wiesen mit einem Median von 8 Punkten (leichte depressive Episode) gegenüber Männern mit einem Median von 4 Punkten einen signifikant höheren Score auf ( $p= 0.03$ ; Wilcoxon-Rangsummentest). Somit wurden zwei Drittel („leichte depressive Episode“: 52 %; „mittelgradige Depression“: 15 %) der Pemphigus-Patientinnen als depressiv eingeschätzt, wohingegen bei 63 % der männlichen Patienten keine depressive Symptomatik zu erkennen war. Die Ergebnisse des MADRS sind in **Abb. 6** sowie in **Tab. 2** dargestellt.

#### Durchschnittliche Gesamtwerte MADRS



**Abbildung 6: Ausprägungsgrade der Depression der weiblichen und männlichen Patienten nach MADRS (n=62).**

**Tabelle 2: Ausprägungsgrade einer Depression nach MADRS bezogen auf die gesamte Studienpopulation**

Schweregrad	Median	N	Prozent
keine oder minimale depressive Symptomatik	4	32	49
leichte depressive Episode	9	27	41
mittelgradige Depression	22	7	11
schwere Depression	NA	0	0

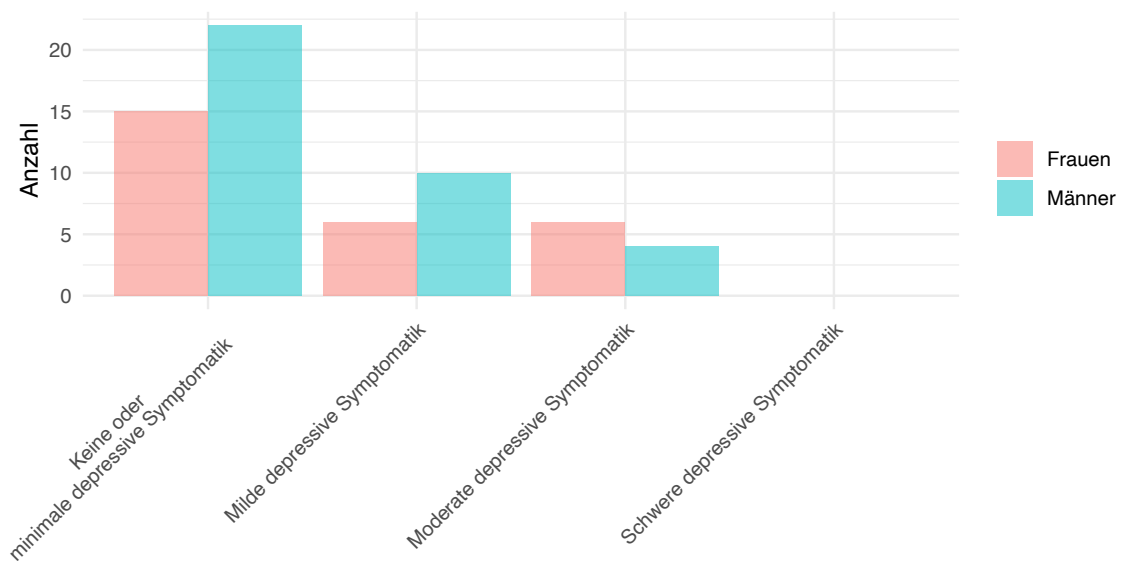
### 3.2.2 BDI II

Für die Selbsteinschätzung durch das Beck-Depressions-Inventar II lagen insgesamt 63 Datensätze zur Untersuchung vor. Für das Gesamtkollektiv ergab sich ein medianer Wert von 12.0 Punkten. Dies entspricht dem Schweregrad keiner oder einer minimalen depressiven Symptomatik. Sowohl weibliche als auch männliche Teilnehmende erreichten Werte zwischen 1 und 22 Punkten ohne statistisch signifikanten Unterschied in deren Verteilung.

Insgesamt 26 (39 %) PemphiguspatientInnen schätzten sich selbst als depressiv ein. 16 (24 %) stufen sich dabei als leicht (14-19 Punkte) und 10 (15 %) als moderat depressiv (20-28 Punkte) ein. Die prozentuale Häufigkeit bei den mittelgradigen Depressionen lag bei den Frauen mit 9 % etwas höher als bei den Männern mit 6 %. Geringfügig mehr Männer (15 %) als Frauen (9 %) konnten in die Kategorie milde/leichte Depression eingestuft werden.

Die restlichen 37 und damit mehr als die Hälfte (55 %) der Studienteilnehmenden beklagten keine oder nur minimale depressive Symptome. Auch die subjektive Einschätzung durch das BDI zeigte bei keinem Studienteilnehmenden ein Ergebnis, das auf eine schwere Depression (29-63 Punkte) hinwies (siehe **Abb. 7** und **Tab. 3**).

## Selbsteinschätzung der PatientInnen anhand von BDI II



**Abbildung 7: Ausprägungsgrade von Depression der PatientInnen nach Selbsteinschätzung anhand von BDI II**

**Tabelle 3: Deskriptive Auswertung BDI II bezogen auf die gesamte Studienpopulation**

Schweregrad	Median	N	Prozent
keine oder minimale depressive Symptomatik	8	37	55
leichte depressive Episode	16.50	16	24
mittelgradige Depression	21.50	10	15
schwere Depression	NA	0	0

### 3.3 Deskription Lebensqualität bei PV-PatientInnen

#### 3.3.1 EQ-5D

Die Ergebnisse des Fragebogens EQ-5D zur Einschätzung der Lebensqualität beziehen sich auf die in der Studie eingeschlossenen PatientInnen mit bekanntem Geschlecht (n = 63).

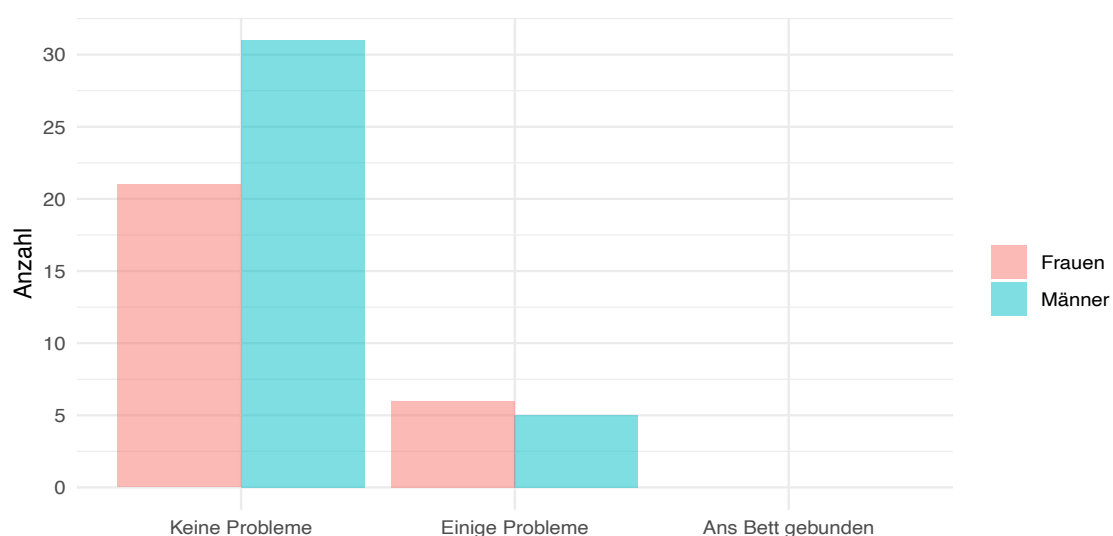
Betrachtet man die fünf Dimensionen des EQ-5D, wird ersichtlich, dass für den überwiegenden Teil der PatientInnen „Beweglichkeit/Mobilität“ sowie die selbständige Versorgung im Alltag keine Probleme bereiten. So gaben 83 % der Teilnehmenden an: „ich habe keine Probleme herumzugehen“. 94 % gaben „keine Probleme“ bei der Selbstversorgung an. Allgemeine Tätigkeiten wie Arbeit, Studium oder Freizeitaktivitäten waren bei mehr als einem Viertel (27 %) der Befragten mit „einigen Problemen“ verbunden, wohingegen 73 % „keine Probleme“ angaben.

In der Dimension „Schmerzen/Körperliche Beschwerden“ gaben 65 % aller Teilnehmenden „mäßige Schmerzen“ und 4,8 % „extreme Schmerzen“ an. Fast ein Drittel (30 %) zeigte sich schmerzfrei.

40 % der PatientInnen schienen „mäßig ängstlich oder deprimiert“ und demzufolge wiesen 60 % keinerlei Ängste oder das Gefühl deprimiert zu sein, auf.

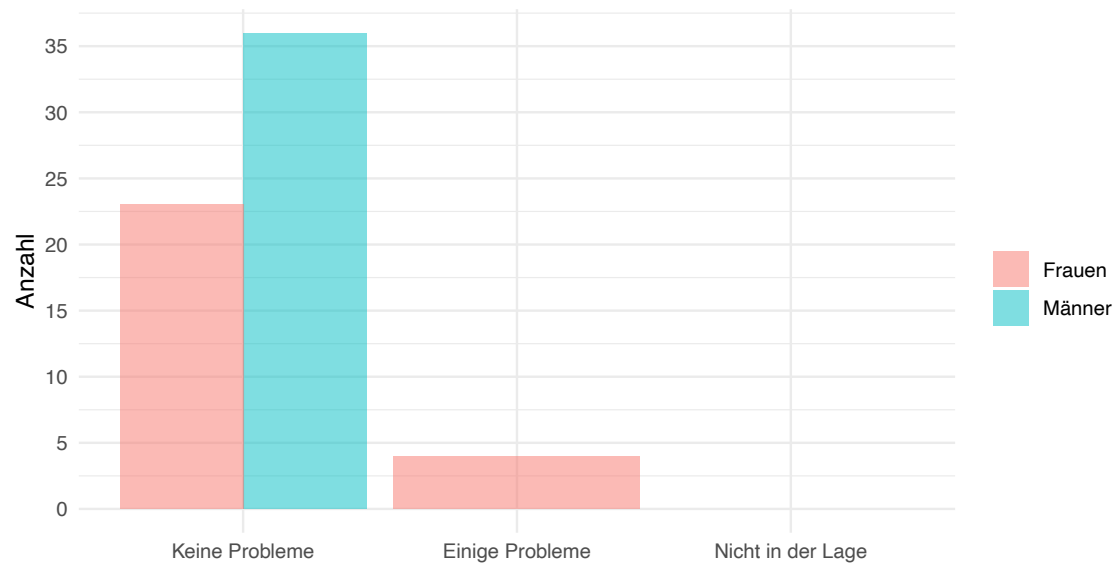
In den Dimensionen „Schmerz/körperliche Beschwerden“ ( $p = 0.048$ ) und „Für sich selbst sorgen“ ( $p = 0.029$ ) gaben Männer signifikant häufiger an, keine Schmerzen bzw. Probleme zu haben (exakter Fisher Test). Die nachfolgenden Grafiken zeigen die Einschränkungen in den einzelnen Dimensionen unterschieden nach Geschlecht.

EQ-5D-Dimension „Beweglichkeit/Mobilität“



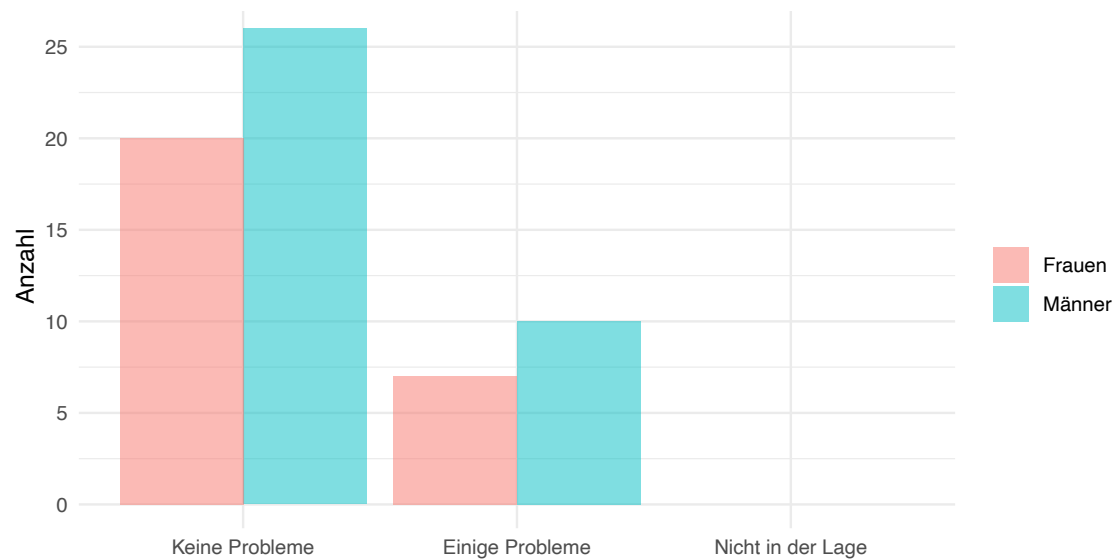
**Abbildung 8: EQ-5D-Einschränkungen in der Dimension "Beweglichkeit/Mobilität" unterteilt nach Geschlecht**

## EQ-5D-Dimension „Für sich selbst sorgen“



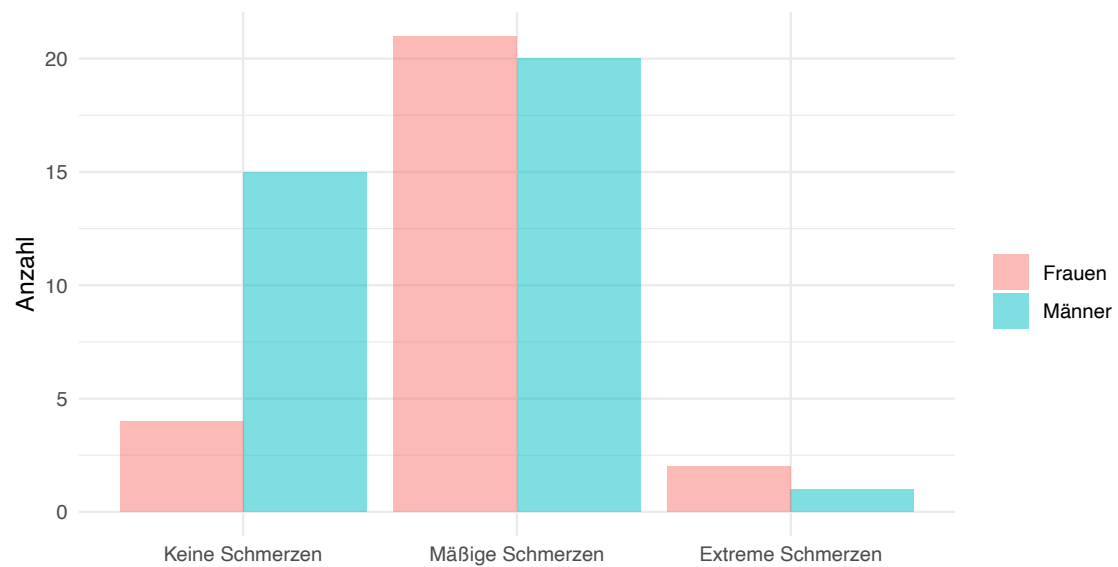
**Abbildung 9: EQ-5D-Einschränkungen in der Dimension "Für sich selbst sorgen" unterteilt nach Geschlecht**

## EQ-5D-Dimension „Allgemeine Tätigkeiten“



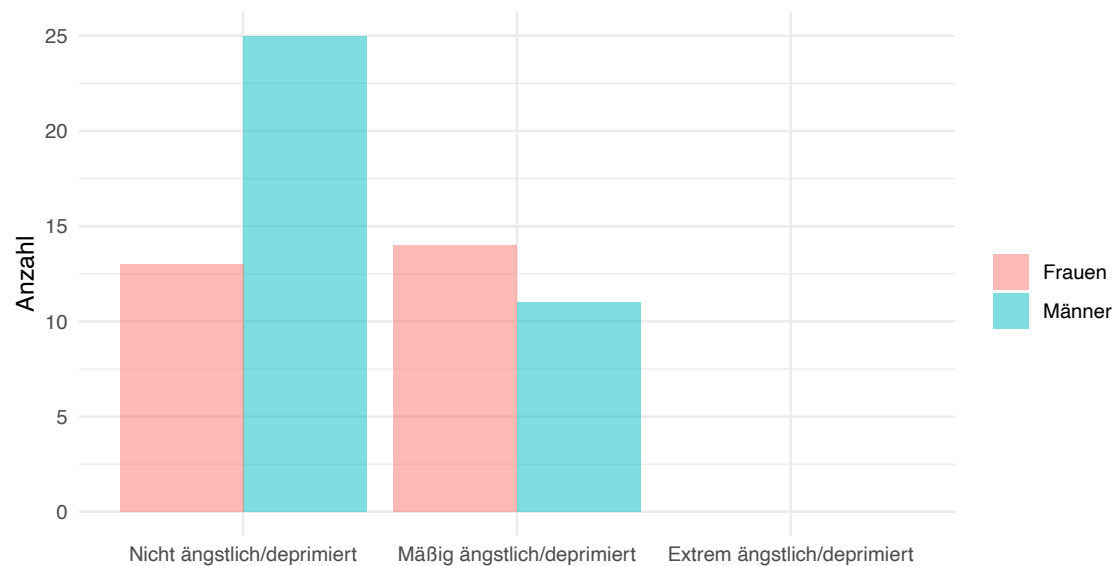
**Abbildung 10: EQ-5D-Einschränkungen in der Dimension "Allgemeine Tätigkeiten" unterteilt nach Geschlecht**

## EQ-5D-Dimension „Schmerzen/körperliche Beschwerden“



**Abbildung 11: EQ-5D-Einschränkungen in der Dimension "Schmerzen/körperliche Beschwerden" unterteilt nach Geschlecht**

## EQ-5D-Dimension „Angst/Niedergeschlagenheit“



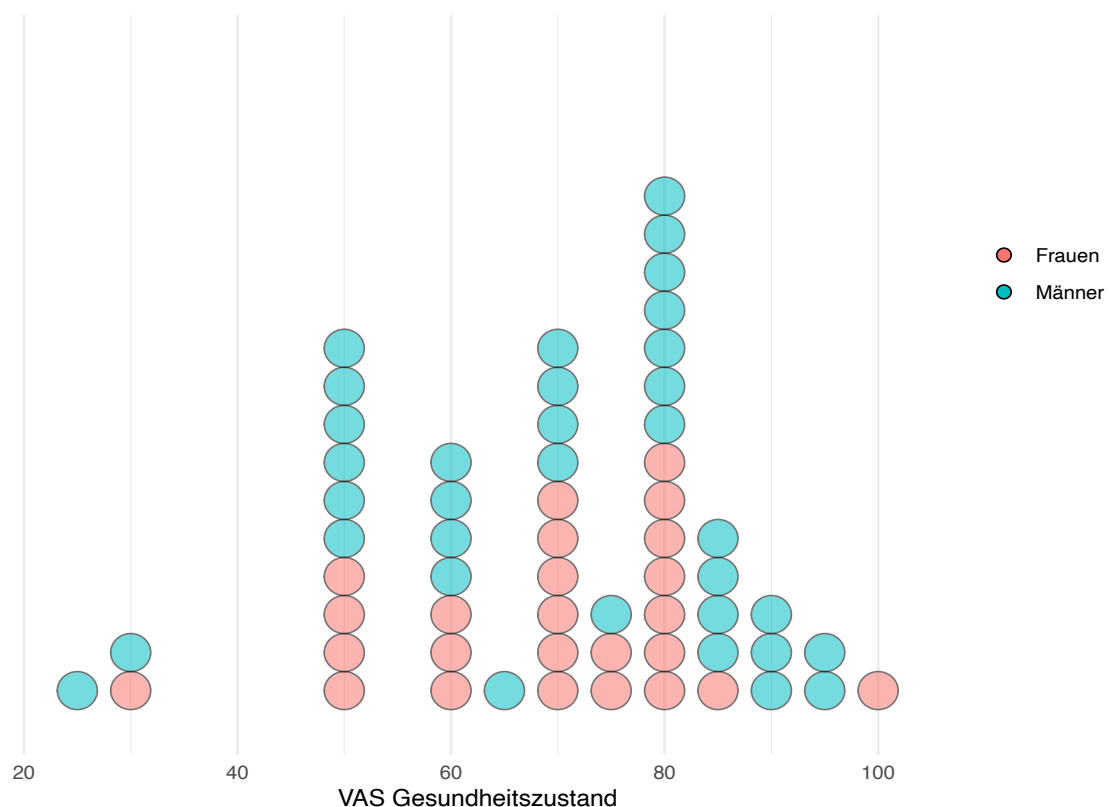
**Abbildung 12: EQ-5D-Einschränkungen in der Dimension „Angst/Niedergeschlagenheit“ unterteilt nach Geschlecht**



### 3.3.2 EQ-5D-VAS

Mit Hilfe der Visuellen-Analog-Skala (VAS) des EQ-5D schätzten die PatientInnen (n = 59) ihre Lebensqualität im Mittel auf  $69.5 \pm 16.5$  %. Die Skala umfasst einen Bereich von 0 (schlechtester vorstellbarer Gesundheitszustand) bis 100 (bester vorstellbarer Gesundheitszustand). Dabei lag in der Studienpopulation der kleinste Wert auf der Skala bei 25 % und der höchst angegebene Wert bei 100 %.

Fast die Hälfte (47.5 %) aller PatientInnen ordnete ihre Lebensqualität im Bereich zwischen 70 und 100 % ein. Dabei lag der Median der Männer mit 72.5 % etwas über dem der Frauen mit 70 %, was keinem statistisch signifikantem Unterschied entsprach. Die genaue Verteilung kann der **Tabelle 4** entnommen werden, wohingegen ein Überblick über die Häufigkeitsverteilung durch **Abbildung 13** dargestellt ist.



**Abbildung 13: Häufigkeitsverteilung der visuellen Analogskala (VAS) des EQ5D-Fragebogens**

**Tabelle 4: Deskriptive Ergebnisse der Visuellen Analog-Skala des EQ-5D**

VAS	0-10	11-20	21-30	31-40	41-50	51-60	61-70	71-80	81-90	91-100
N	0	0	3	0	9	8	11	17	8	3
%	0.0	0.0	5.1	0.0	15.3	13.6	18.6	28.8	13.6	5.1

### 3.3.3 Skindex-29

Zur krankheitsspezifischen Erfassung der Lebensqualität aus PatientInnensicht wurde der Skindex-29 verwendet.

Wie im Methodenteil beschrieben, besteht er aus drei verschiedenen Subskalen („*Emotions*“, „*Functioning*“ und „*Symptoms*“), welche getrennt ausgewertet wurden und deren Mittelwerte nach Ausschluss fehlender Werte für  $n = 62$  in **Tabelle 5** dargestellt sind.

Es gelten folgende *Cut-off*-Werte bezüglich der Beeinträchtigung:

- kaum: < 5 Punkte
- leichte: 6-17 Punkte
- mittelgradige: 18-36 Punkte
- schwere Beeinträchtigung: > 37 Punkte

Frauen wiesen eine stärkere Beeinträchtigung in der Subskala „*Symptoms*“ ( $2.4 \pm 1.3$  Punkte) als männliche Teilnehmer ( $2.2 \pm 1.2$  Punkte) auf. Jedoch erzielte das männliche Geschlecht in den Subskalen „*Emotions*“ ( $2.1 \pm 1.2$ ) und „*Functioning*“ ( $1.8 \pm 1.0$ ) etwas höhere Scorewerte.

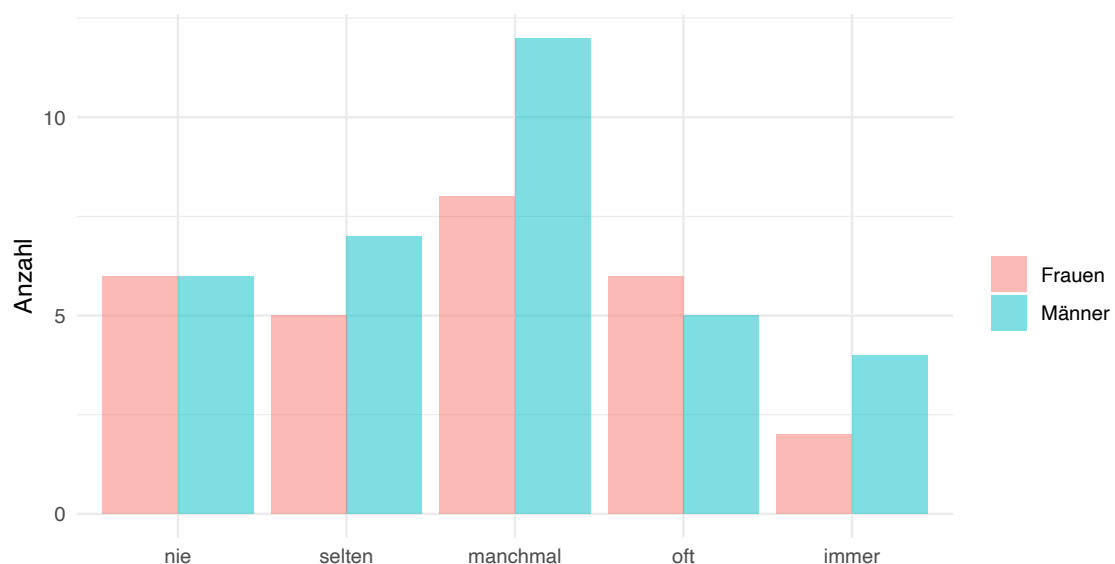
**Tabelle 5: Skindex-29 Mittelwerte und Standardabweichungen der Subskalen (n = 62)**

Skala	Mittelwert	SD
„ <i>Emotions</i> “	2.1	1.3
„ <i>Functioning</i> “	1.7	1.0
„ <i>Symptoms</i> “	2.3	1.2

Im Folgenden werden die einzelnen Parameter der Subskalen näher beschrieben, die einen besonders hohen Anteil an Antworten auf der Likertskala „oft“ und „immer“ aufwiesen.

In der Skala „*Emotions*“ sticht hervor, dass ein Viertel (25.4 %) der PemphiguspatientInnen sich „oft/immer“ durch ihren Hautzustand gestört fühlten. Geschlechtsspezifisch betrachtet gaben 22 % der PatientInnen an, sich „oft“ an ihrem Hautzustand gestört zu haben; während 7 % diesen Gefühlszustand „immer“ erlebten. Bei den männlichen Teilnehmern konnte zu fast gleichen Teilen eine Beantwortung in der Kategorie „oft“ (15 %) und „immer“ (12 %) beobachtet werden. Die Verteilung der Antworten kann **Abbildung 14** entnommen werden.

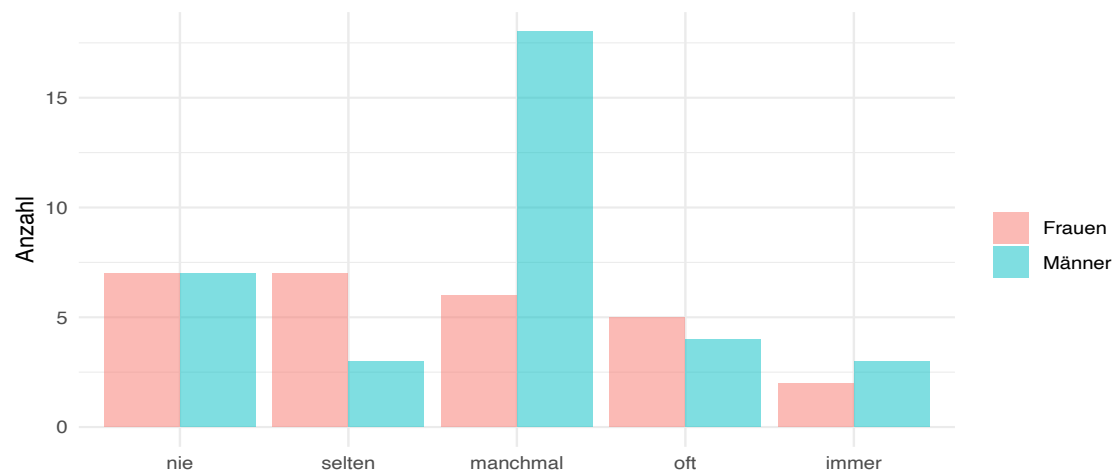
Skindex-29 Parameter „Mein Hautzustand stört mich“



**Abbildung 14: Getrennt geschlechtliche Verteilung der Antwortmöglichkeiten der Frage "Mein Hautzustand stört mich" im Skindex-29 (n = 62)**

20.9 % machten sich Sorgen, dass sich der Zustand der Haut verschlechtern könnte. Dabei sorgten sich 19 % der Frauen und 11 % der Männer „oft“ um den Zustand der Haut (siehe **Abb. 15**)

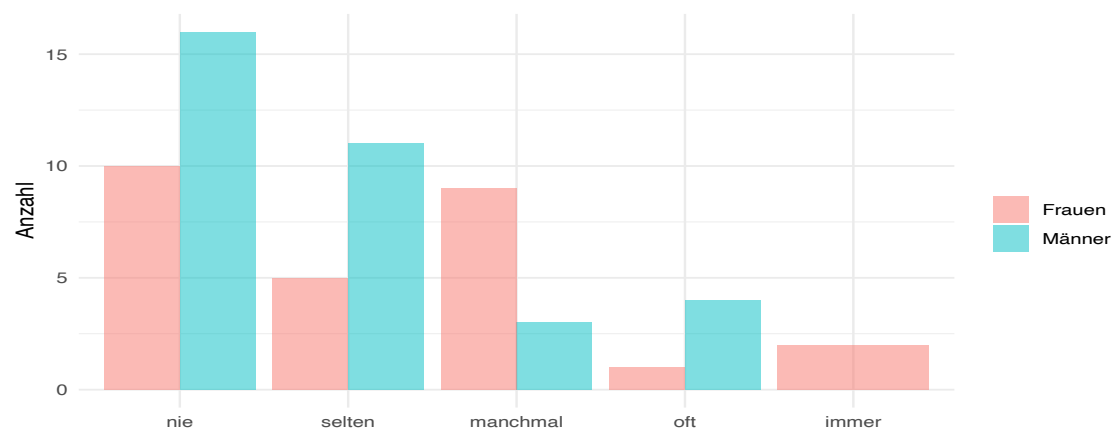
Skindex-29 Parameter „Ich mache mir Sorgen, dass sich der Zustand meiner Haut verschlechtern könnte“



**Abbildung 15: Getrennt geschlechtliche Verteilung der Antworten zu der Frage "Ich mache mir Sorgen, dass sich der Zustand meiner Haut verschlechtern könnte" im Skindex-29 (n = 62)**

17.9 % fürchteten, dass mit ihrer Haut „etwas Ernstes“ sein könnte. Der Hautzustand war 16.4 % der PatientInnen „peinlich“ oder erzeugte Scham (16.4 %). Weiterhin fühlte sich jeder Zehnte durch den Zustand der Haut „oft/immer“ deprimiert. Diese Frage wurde von 7 % der weiblichen Teilnehmerinnen mit „immer“ beantwortet, wohingegen kein einziger Mann diese Zeitangabe für sich zutreffend empfand (0 %), jedoch 12 % sich für „oft“ entschieden (siehe **Abb. 16**).

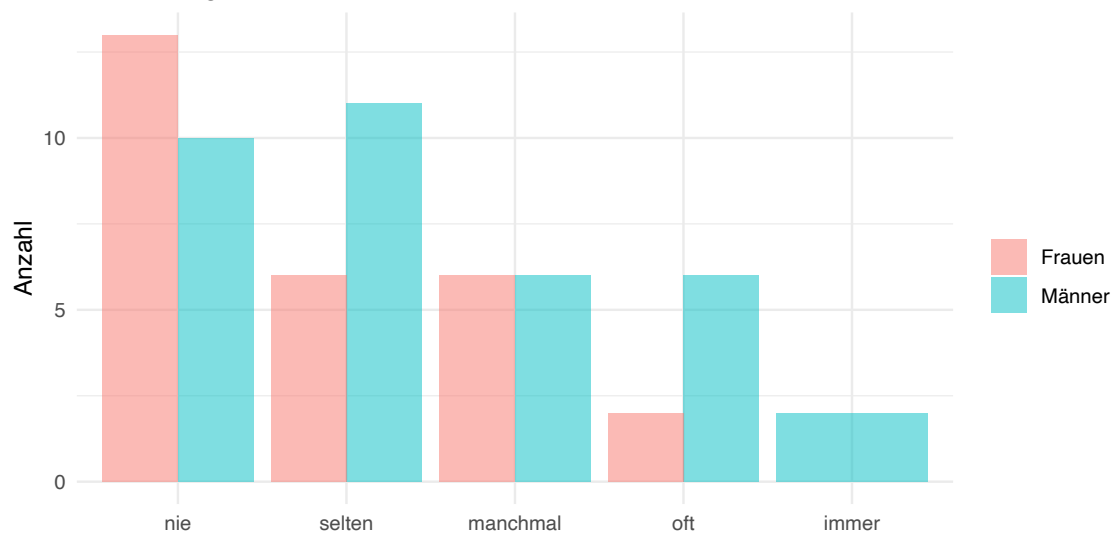
Skindex-29 Parameter „Mein Hautzustand deprimiert mich“



**Abbildung 16: Getrennt geschlechtliche Verteilung der Antworten zu der Frage "Mein Hautzustand deprimiert mich" im Skindex-29 (n = 62)**

Die Skala „*Functioning*“ zeigte bei 14.9 % der Teilnehmenden eine Beeinträchtigung im Nachgehen der eigenen Arbeit oder Hobbies bedingt durch die Pemphiguserkrankung. 7 % der Frauen und 17 % der Männer ordneten diesen Zustand der Zeitangabe „oft“ ein (siehe **Abb. 17**).

Skindex-29 Parameter „Mein Hautzustand erschwert es mir, zu arbeiten oder Hobbies nachzugehen“

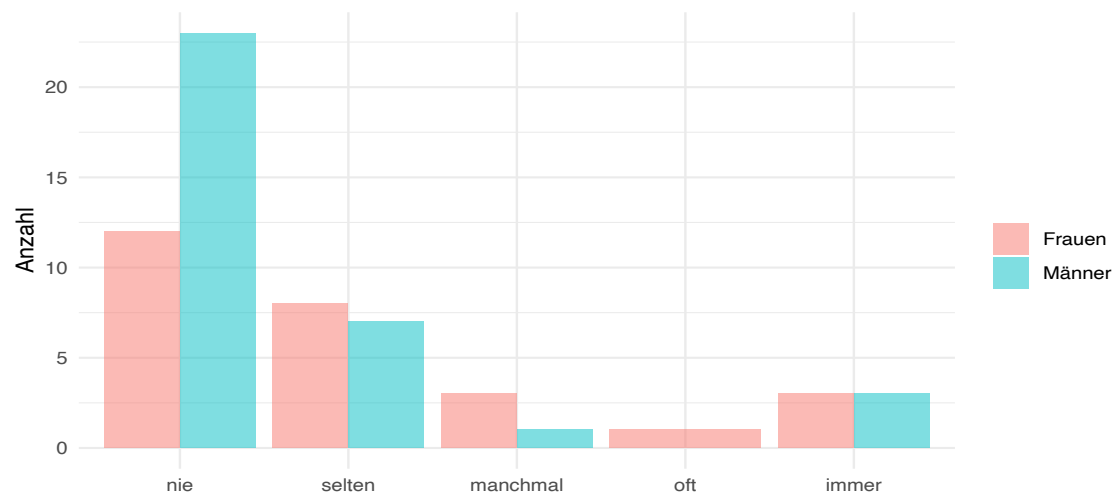


**Abbildung 17: Getrennt geschlechtliche Verteilung der Antworten zu der Frage: "Mein Hautzustand erschwert es mir, zu arbeiten oder Hobbies nachzugehen" im Skindex 29 (n = 62)**

13.4 % neigten auf Grund des Hautzustandes eher dazu zu Hause zu bleiben. Bezogen auf das Geschlecht war hier kein Unterschied in der Beantwortung in den Kategorien „oft/immer“ zu erkennen.

11.9 % gaben an, dass der Zustand der Haut zu einem beeinträchtigten Sozialleben führte. Insbesondere eine Beeinträchtigung des Sexuallebens zeigten oft/immer 10.5 % der PatientInnen. 11 % der Frauen und 9 % der Männer fühlten eine derartige Beeinträchtigung „immer“ (siehe **Abb. 18**).

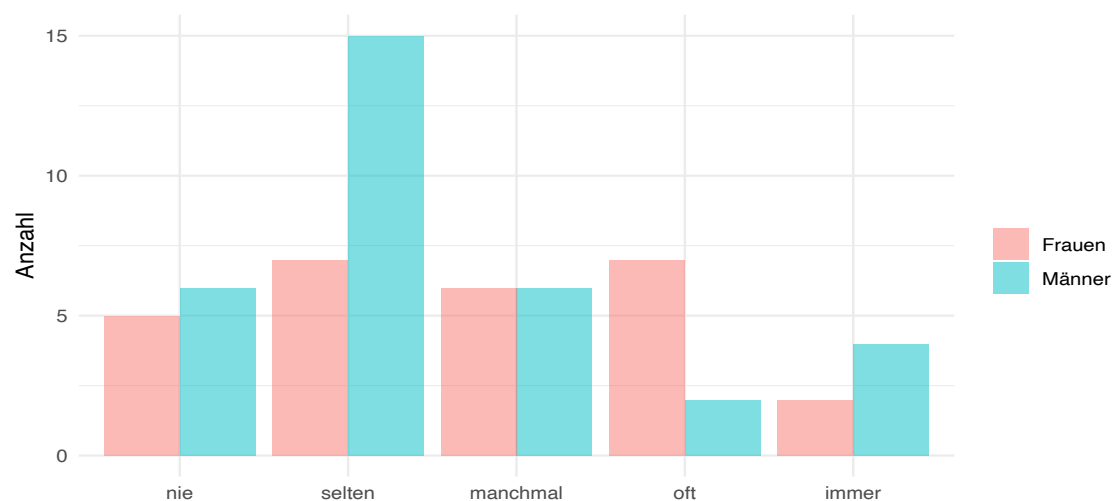
## Skindex-29 Parameter „Mein Hautzustand wirkt sich auf mein Sexualleben aus“



**Abbildung 18: Getrennt geschlechtliche Verteilung der Antworten zu der Frage "Mein Hautzustand wirkt sich auf mein Sexualleben aus" im Skindex-29 (n=62)**

Bezogen auf die Skala „Symptoms“ zeigte fast ein Drittel (32.8 %) eine empfindliche, sowie 16.4 % eine brennende, stechende Haut. Über einen gereizten Hautzustand klagten 22.4 % „oft/immer“. Bei genauerer Betrachtung dieser Frage wird ersichtlich, dass die teilnehmenden Frauen mit 26 % deutlich häufiger als die Männer (12 %) „immer“ diesen Reizzustand verspürten, was auch in **Abbildung 19** zu sehen ist.

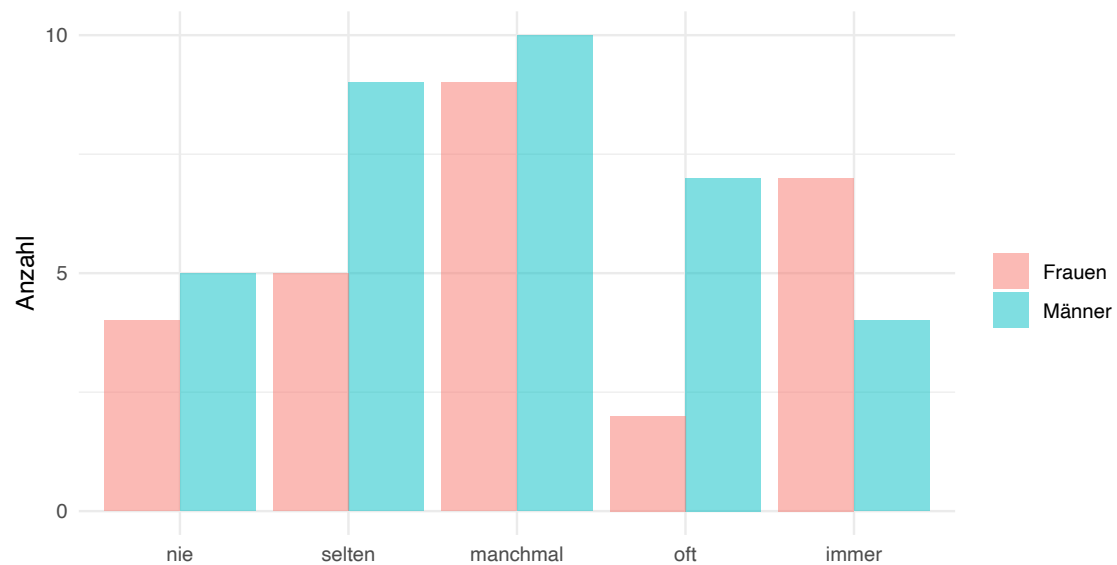
## Skindex-29 Parameter „Meine Haut ist gereizt“



**Abbildung 19: Getrennt geschlechtliche Verteilung der Antworten zu der Frage "Meine Haut ist gereizt" im Skindex-29 (n = 62)**

Ein Anteil von ungefähr einem Viertel (26 %) der weiblichen Pemphiguspatienten sowie 11 % der männlichen Patienten befürchtete „immer“ Nebenwirkungen durch die in ihrer Therapie eingesetzten Medikamente (siehe **Abb. 20**).

Skindex-29 Parameter „Ich befürchte Nebenwirkungen durch die Behandlung“



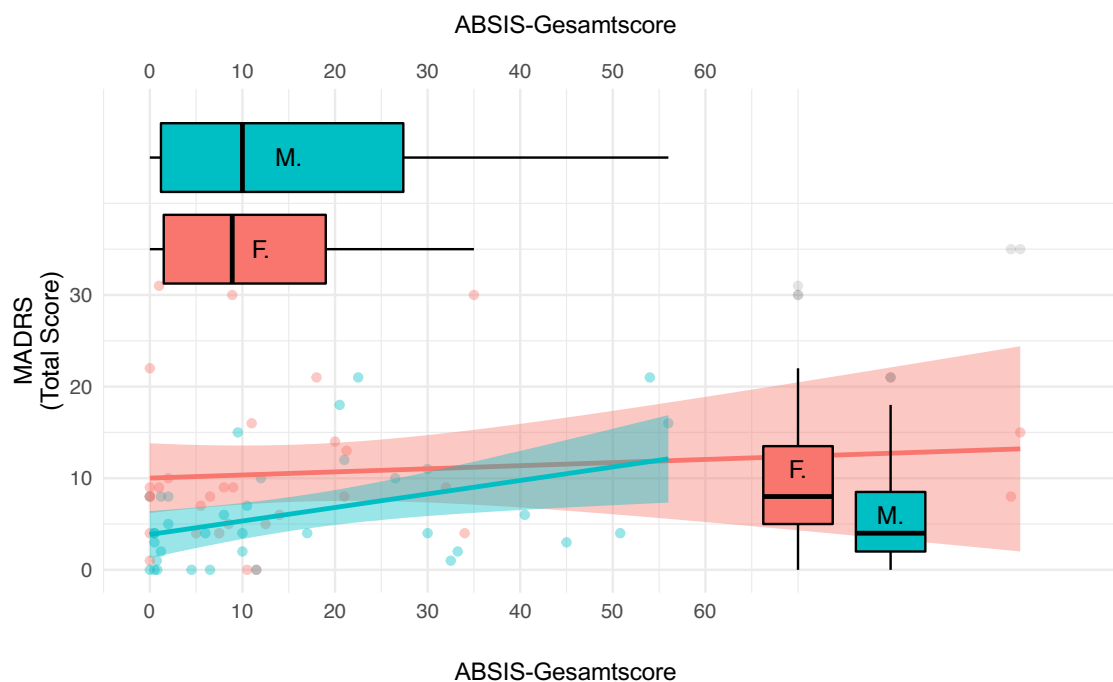
**Abbildung 20: Getrennt geschlechtliche Verteilung der Antworten zu der Frage "Ich befürchte Nebenwirkungen durch meine Behandlung" im Skindex-29 (n = 62)**

### 3.4 Bivariate geschlechtsspezifische Korrelationen

Der folgende Abschnitt beschreibt geschlechtsspezifische Assoziationen bestimmter PatientInnenmerkmale mit den gemessenen Werten zur Lebensqualität anhand des Spearman'schen Rangkorrelationskoeffizienten  $r$ .

#### 3.4.1 Korrelationen zwischen den Werten des Depressionsfragebogens MADRS, der Schwere der Erkrankung und den allgemeinen Krankheitsdaten

Bei einem Signifikanzniveau von  $p < 0.01$  wurde bei den männlichen Patienten ein signifikanter moderater Zusammenhang zwischen der anamnestischen Ausprägung der Depression und Werten des ABSIS-Scores ermittelt ( $r = 0.39$ ). Bei den Frauen konnte keine statistisch signifikante Korrelation diesbezüglich nachgewiesen werden ( $r = 0.14$ ), was auch der **Abbildung 21** zu entnehmen ist.

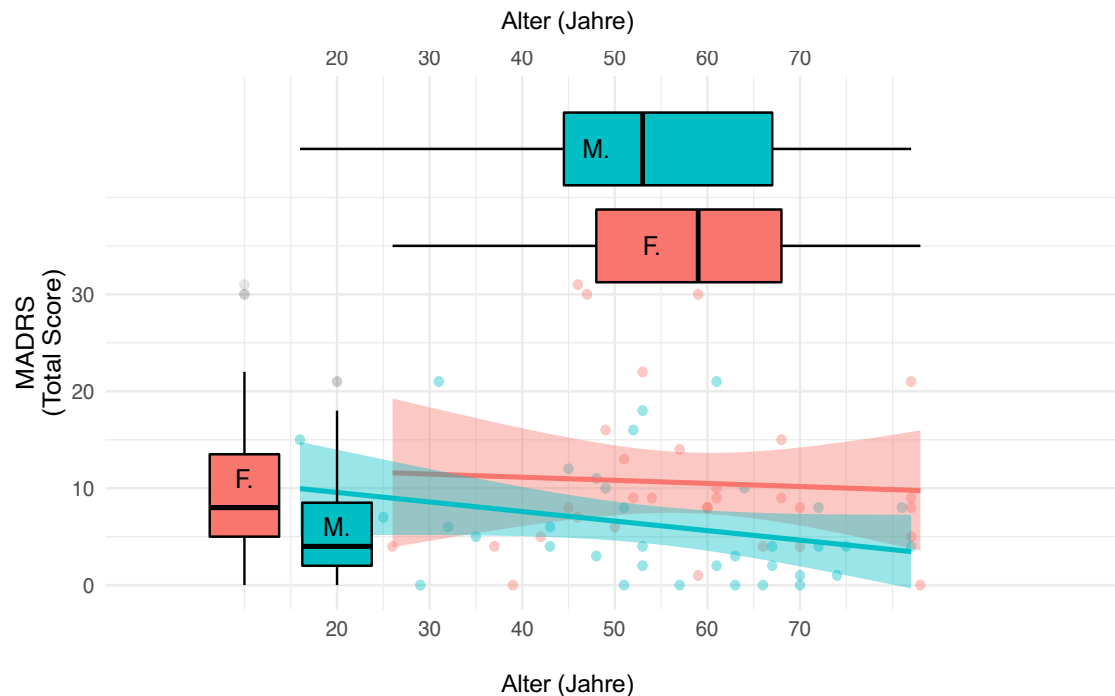


**Abbildung 21: Geschlechtsspezifische Korrelation zwischen MADRS und ABSIS (n = 66)**

Ebenfalls statistisch signifikant ( $p < 0.05$ ) war die Erhöhung der Werte im MADRS der männlichen Teilnehmer, welche als Beziehungsstatus „alleinstehend“ angegeben hatten ( $r = 0.32$ ), während dieser Zusammenhang für Frauen nicht galt ( $r = -0.01$ ).

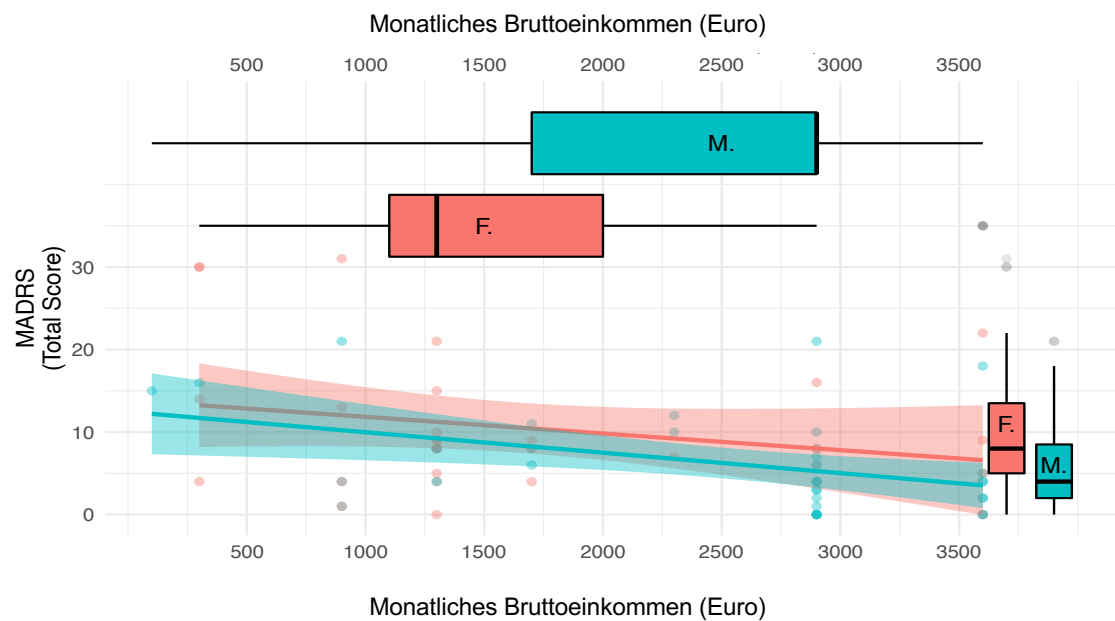


Des Weiteren ergab sich eine statistisch signifikante Korrelation zwischen dem Lebensalter der männlichen Patienten und dem erreichten Score des Depressionsfragebogens ( $r = -0.3$ ) (siehe **Abb. 22**).



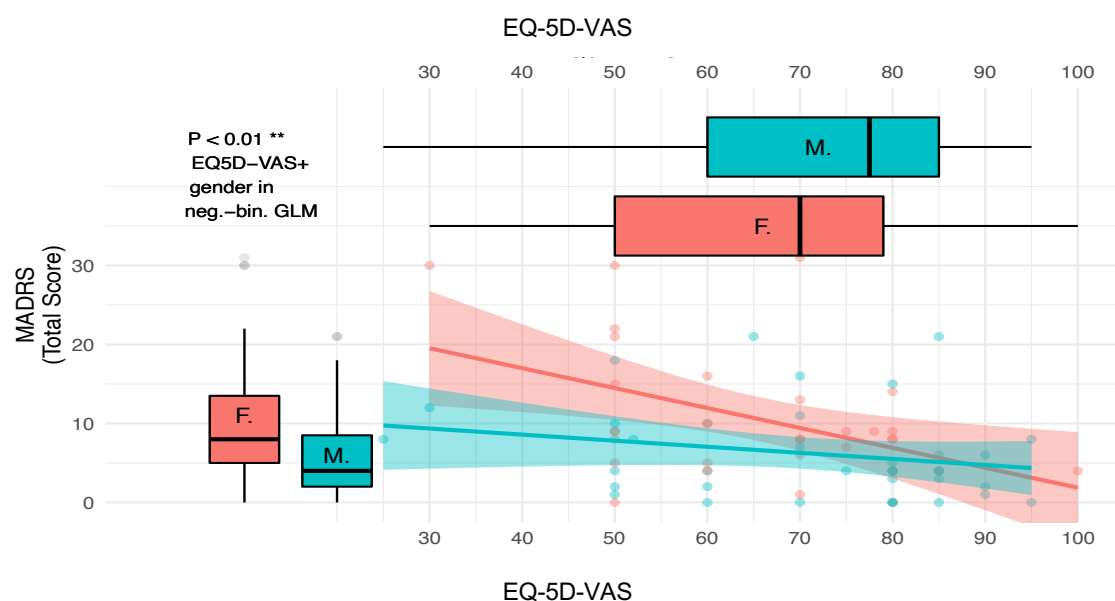
**Abbildung 22: Geschlechtsspezifische Korrelation zwischen MADRS und Patientenalter (n = 63)**

Zwischen dem angegebenen monatlichen Bruttoeinkommen und der anamnestisch erhobenen Ausprägung der Depression ergab sich bei beiden Geschlechtern ein negativer Zusammenhang. Bei den Frauen korrelierte das Einkommen schwach ( $r = -0.2$ ); bei den Männern moderat ( $r = -0.42$ ) und statistisch signifikant mit den Werten des MADRS (siehe **Abb. 23**).



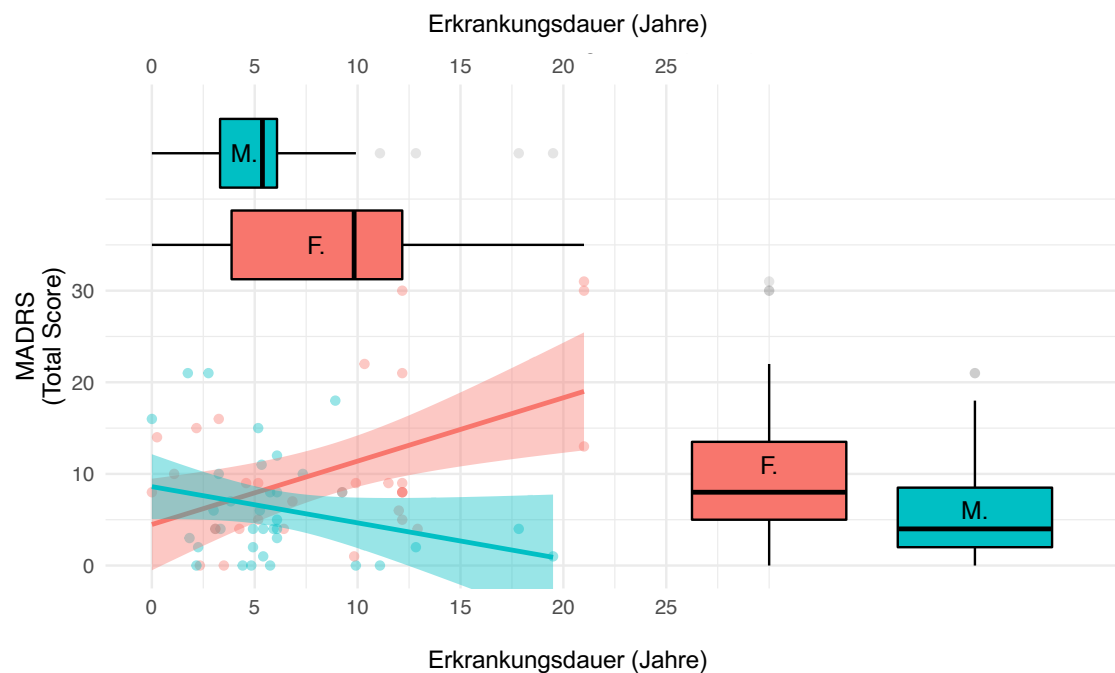
**Abbildung 23: Geschlechtsspezifische Korrelation zwischen MADRS und monatlichem Bruttoeinkommen (n = 44)**

In Zusammenschau korrelierte ein Großteil der Parameter des weiblichen Geschlechts nicht statistisch signifikant mit den Werten des MADRS. Eine Ausnahme bildete der Wert auf der visuellen Analogskala des Lebensqualitätsfragebogens EQ-5D: Hier lag eine statistisch signifikante Korrelation vor ( $r = -0.4$ ;  $p < 0.01$ ). Auch bei den Männern konnte eine negative Korrelation gezeigt werden ( $r = -0.25$ ) (siehe **Abb. 24**).



**Abbildung 24: Geschlechtsspezifische Korrelation zwischen MADRS und EQ-5D-VAS (n = 59)**

Hinsichtlich der Erkrankungsdauer lag bei beiden Geschlechtern keine statistisch signifikante Korrelation vor. Bei den Frauen konnte eine positive ( $r = 0.26$ ) und bei den Männern eine negative Korrelation ( $r = -0.16$ ) beobachtet werden (siehe **Abb. 25**).

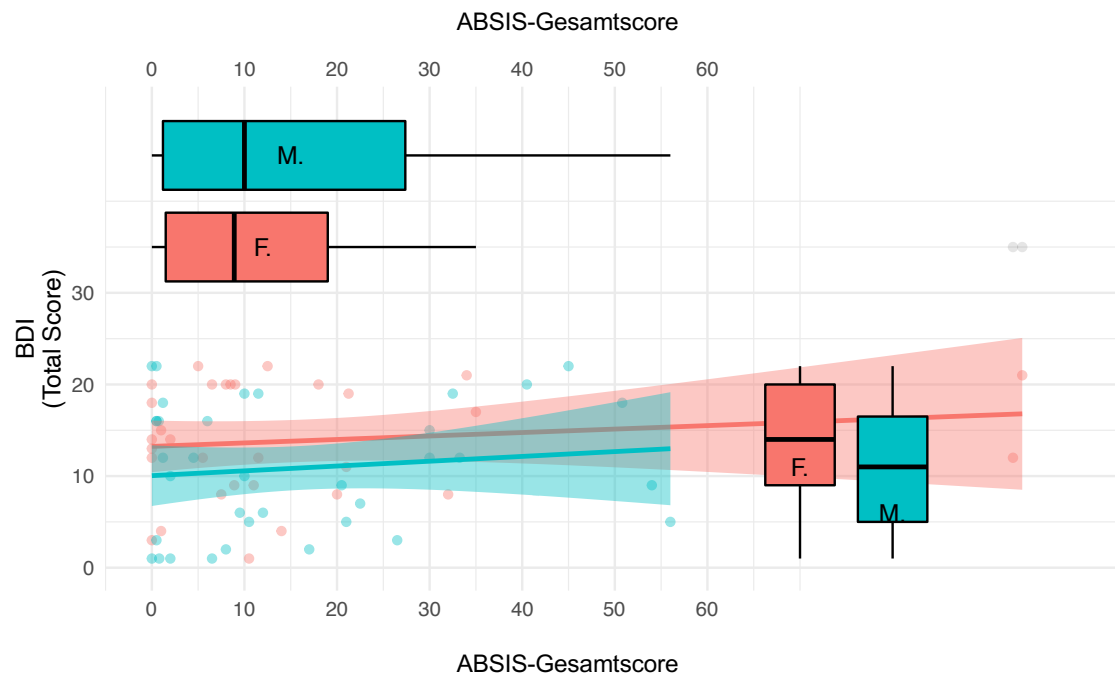


**Abbildung 25: Geschlechtsspezifische Korrelation zwischen MADRS und Erkrankungsdauer in Jahren (n = 57)**

### 3.4.2 Korrelationen zwischen den Werten des Depressionsfragebogens BDI, der Schwere der Erkrankung und den allgemeinen Krankheitsdaten

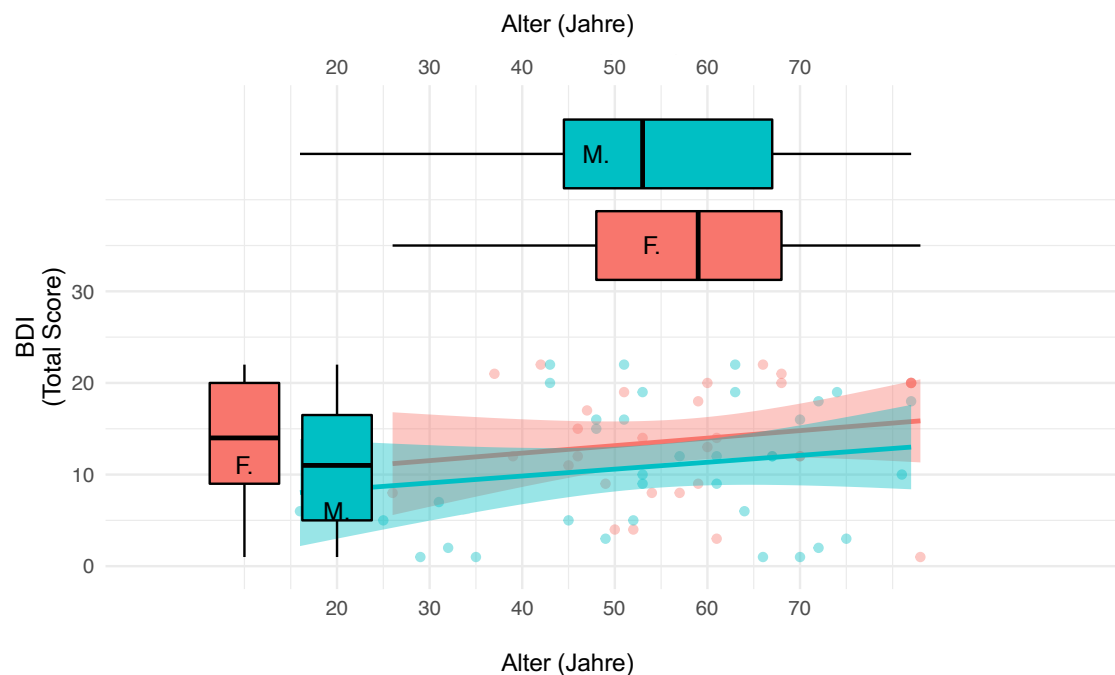
Zwischen den Ergebnissen des Selbstbeurteilungsfragebogens BDI II und den erhobenen Parametern konnten keine statistisch signifikanten Korrelationen gezeigt werden.

Die statistischen Signifikanztests lieferten sowohl bei den Frauen ( $r = 0.08$ ) als auch bei den Männern ( $r = 0.06$ ) keinen relevanten Zusammenhang zwischen Werten des ABSIS und Werten des BDI (siehe **Abb. 26**).



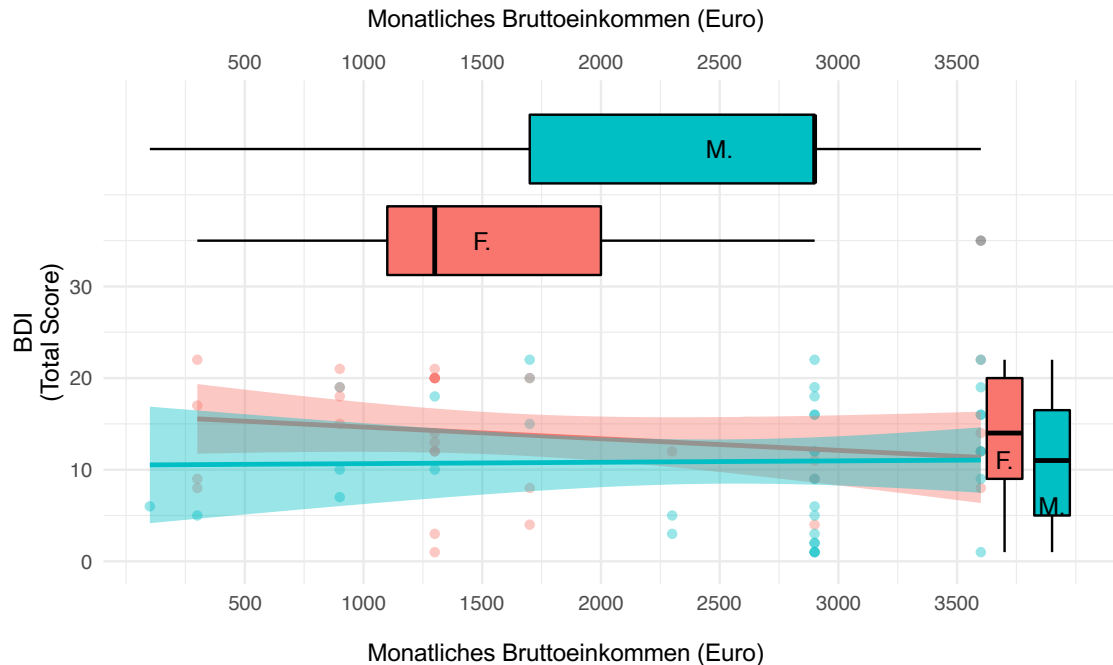
**Abbildung 26: Geschlechtsspezifische Korrelation zwischen BDI und ABSIS (n = 63)**

Im Gegensatz zum anamnestisch benutzten MADRS zeigte sich eine schwach positive Korrelation zwischen dem Alter der PatientInnen und den Werten des BDI. Der Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman betrug 0.17 bei den Frauen und 0.12 bei den Männern (siehe **Abb. 27**).



**Abbildung 27: Geschlechtsspezifische Korrelation zwischen BDI und Patientenalter (n = 63)**

Zwischen dem monatlichen Bruttoeinkommen und den Werten des BDI ergab sich bei den Frauen eine schwach negative ( $r = -0.25$ ) und bei den Männern keine Korrelation ( $r = 0.04$ ) (siehe **Abb. 28**).



**Abbildung 28: Geschlechtsspezifische Korrelation zwischen BDI und monatlichem Bruttoeinkommen (n = 44)**

Auch bezüglich der Erkrankungsdauer und den Werten auf der visuellen Analogskala des EQ-5D, die in Bezug zu den Ergebnissen des BDI gesetzt wurden, war ein Unterschied zwischen den Geschlechtern sichtbar: Wo bei den Frauen ein negativer schwacher Zusammenhang ( $r = -0.26$ ) zwischen dem Resultat des Lebensqualitätsfragebogens und den Werten des BDI beobachtet wurde, konnte bei den Männern eine geringe positive Korrelation ( $r = 0.12$ ) nachgewiesen werden. Anders verhielt es sich bei dem Parameter Erkrankungsdauer: Bei den männlichen Patienten lag kein ( $r = -0.02$ ) und beim weiblichen Geschlecht ein schwach positiver Zusammenhang ( $r = 0.2$ ) vor (siehe **Abb. 29** und **30**).

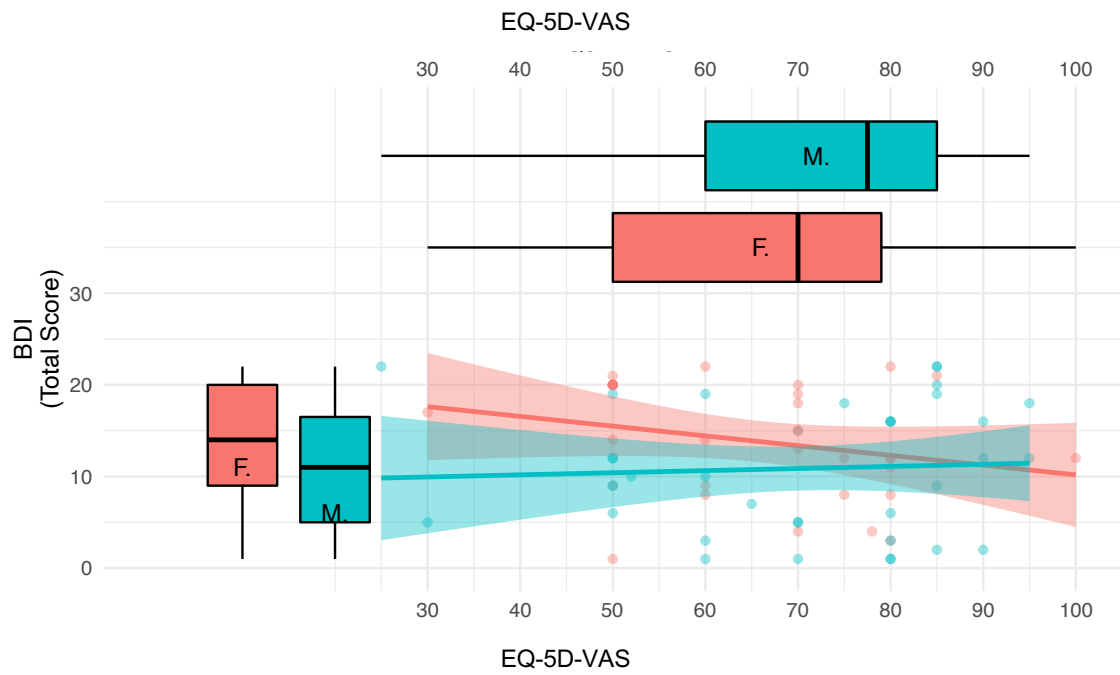


Abbildung 29: Geschlechtsspezifische Korrelation zwischen BDI und EQ-5D-VAS (n = 59)

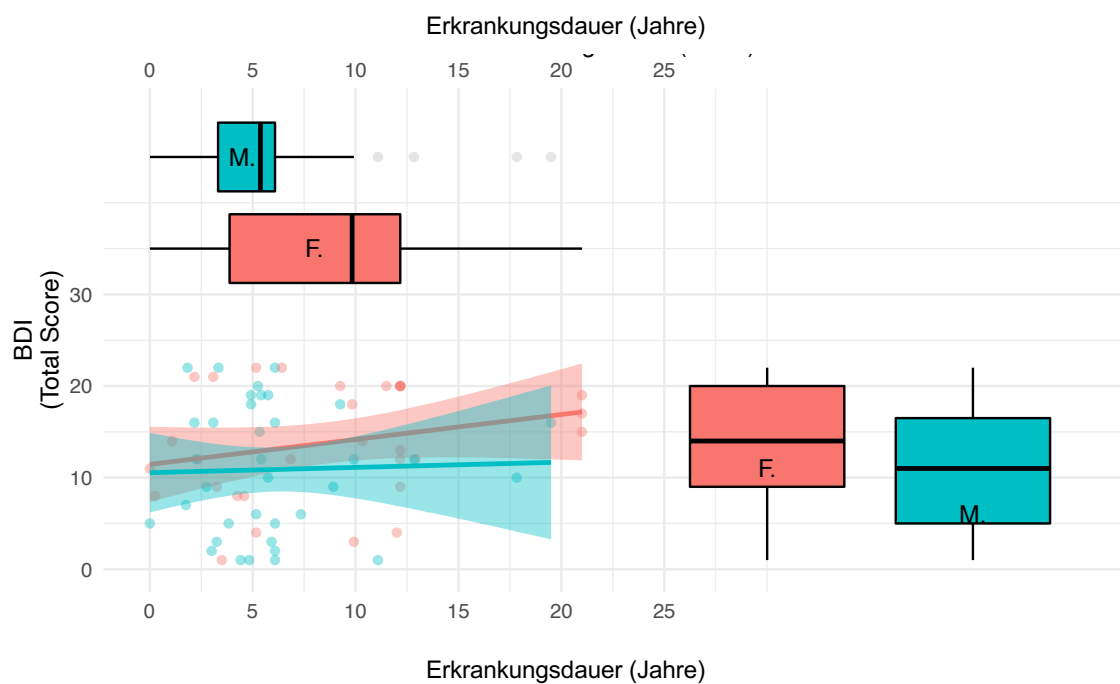
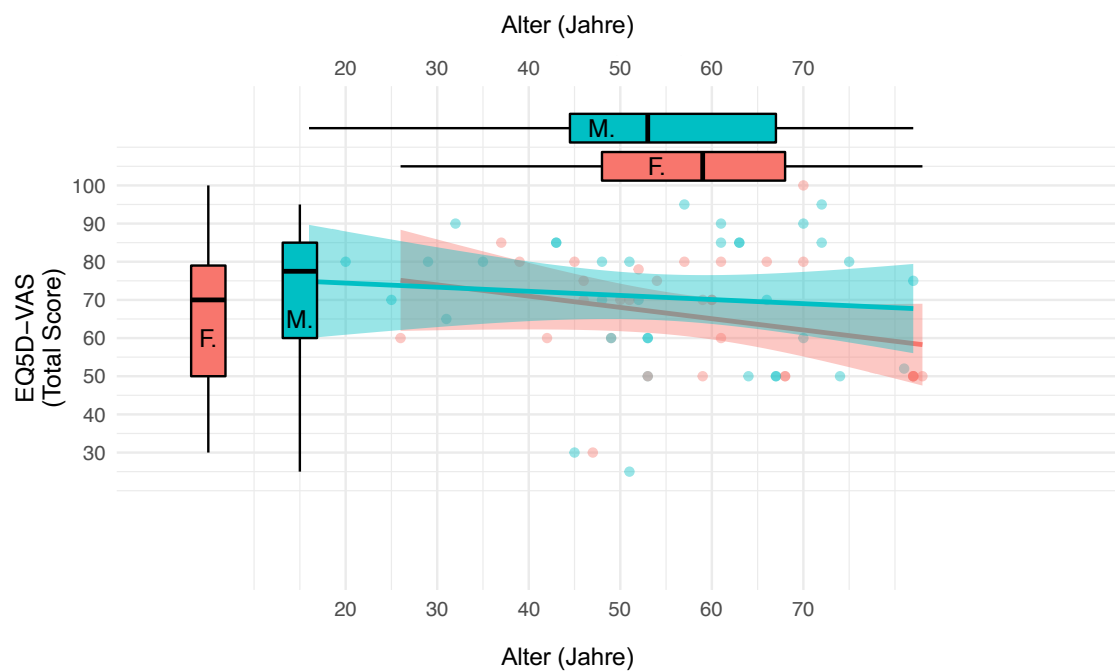


Abbildung 30: Geschlechtsspezifische Korrelation zwischen BDI und Erkrankungsdauer in Jahren (n = 57)

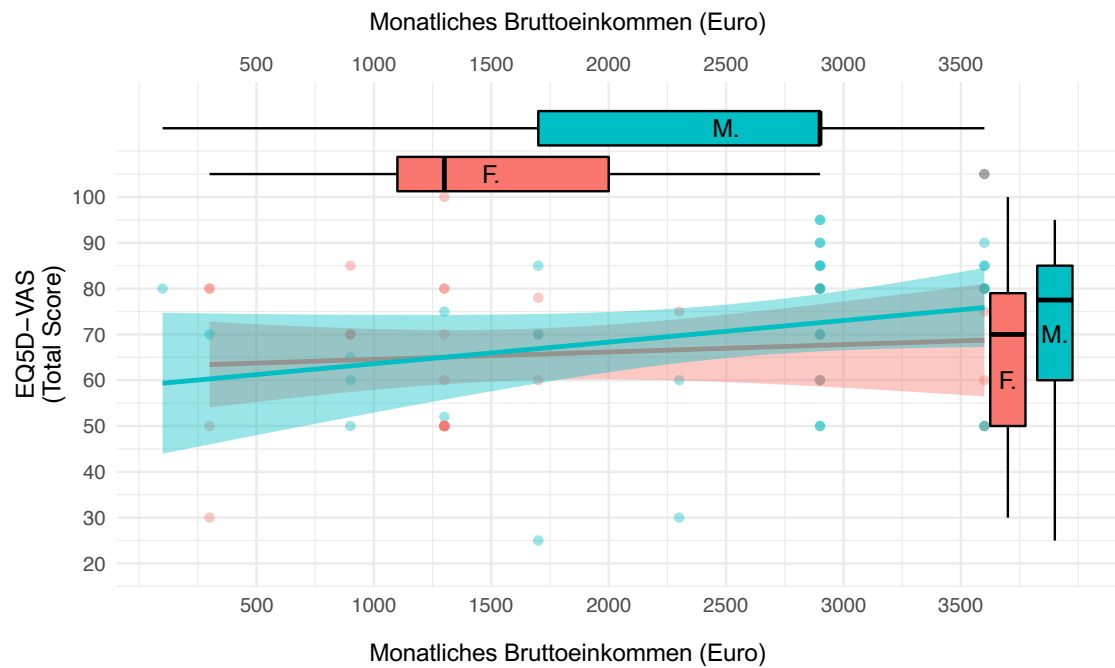
### 3.4.3 Korrelation zwischen den Werten der Lebensqualität auf der visuellen Analogskala des EQ-5D, der Schwere der Erkrankung und den allgemeinen Krankheitsdaten

Zwischen dem Alter der weiblichen Patienten und den Werten des EQ-5D-VAS konnte eine negative schwache Korrelation ( $r = -0.32$ ) dargestellt werden, wohingegen bei den Männern kein Zusammenhang ersichtlich wurde ( $r = -0.07$ ). Die folgende **Abbildung 31** verdeutlicht das Ergebnis.



**Abbildung 31: Geschlechtsspezifische Korrelation zwischen EQ-5D-VAS und Patientenalter (n = 59)**

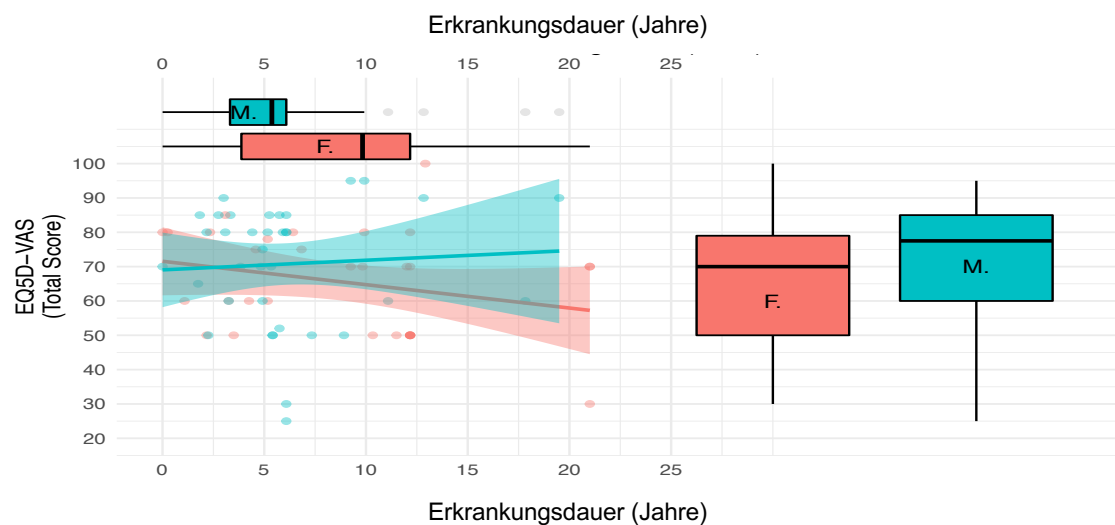
Außerdem ergab sich eine statistisch signifikante moderate Korrelation zwischen dem monatlichen Bruttoeinkommen der Männer und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ( $r = 0.31$ ). Dieser Zusammenhang konnte bei den Studienteilnehmerinnen nicht nachgewiesen werden ( $r = 0.05$ ) (siehe **Abb. 32**).



**Abbildung 32: Geschlechtsspezifische Korrelation zwischen EQ-5D-VAS und monatlichem Bruttoeinkommen (n = 44)**

Hinsichtlich der Korrelationen zwischen den erhobenen Parametern und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität auf der VAS konnten keine weiteren statistisch signifikanten Zusammenhänge gezeigt werden.

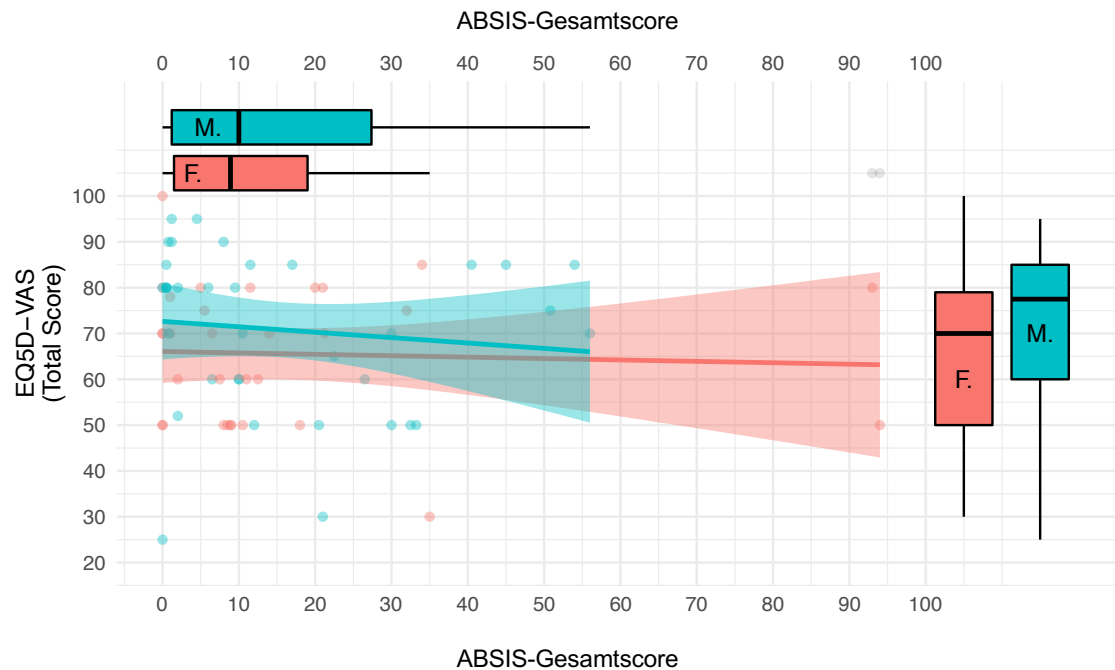
Die Erkrankungsdauer der Frauen korrelierte schwach negativ ( $r = -0.28$ ) mit der angegebenen Lebensqualität. Bei den Männern lag keine Korrelation vor ( $r = 0.01$ ) (siehe **Abb. 33**).



**Abbildung 33: Geschlechtsspezifische Korrelation zwischen EQ-5D-VAS und Erkrankungsdauer in Jahren (n = 57)**



Die Schwere der Erkrankung, die mittels ABSIS ermittelt wurde, zeigte einen schwach negativen Zusammenhang bezogen auf die Lebensqualität bei den Männern ( $r = -0.24$ ). Bei den Frauen korrelierte die Krankheitsaktivität nicht mit den Werten auf der VAS ( $r = -0.01$ ) (siehe **Abb. 34**).



**Abbildung 34: Geschlechtsspezifische Korrelation zwischen EQ-5D-VAS und ABSIS (n = 59)**

### 3.5 Zusammenfassung der Ergebnisse

Zum Zeitpunkt der Befragung wiesen in Abhängigkeit vom verwendeten Messinstrument zwischen 11 % und 15 % der PemphiguspatientInnen Symptome einer mittelgradigen Depression auf. Einerseits zeigten sich deutliche Unterschiede zwischen Frauen und Männern in Bezug auf die relative Häufigkeit depressiver Erkrankungen – bei Frauen sind nach MADRS Score als depressiv geltende Patienten ungefähr doppelt so häufig wie bei Männern (s. **Abschnitt 3.2.1**). Andererseits fanden sich eine Reihe geschlechtsspezifischer Assoziationen zwischen bestimmten PatientInnenmerkmalen und dem Schweregrad: So waren bei männlichen Patienten ein junges Alter, ein niedriges monatliches Bruttoeinkommen sowie der Familienstand „alleinstehend“ mit einem erhöhten Wert im MADRS assoziiert. Eine ausgeprägte, symptomatische Form des Pemphigus ging bei beiden Geschlechtern mit einem vermehrten Auftreten depressiver Symptome einher.

Frauen mit depressiven Symptomen neigten wiederum verstärkt dazu, ihre Lebensqualität auf der VAS mit niedrigen Werten anzugeben. Der Schweregrad der Pemphiguserkrankung lieferte bei den männlichen Patienten zwar keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zu den Werten auf der VAS des EQ-5D, jedoch konnte die Tendenz beobachtet werden, dass ein höherer Wert im ABSIS mit einem verminderten Wert auf der VAS einherging.

Angesichts der Ergebnisse des Fragebogens EQ-5D und Skindex-29 wurde deutlich, dass PemphiguspatientInnen ihre gesundheitsbezogene Lebensqualität als reduziert erleben. Die größten Einschränkungen empfanden PatientInnen in den Dimensionen „Schmerz/körperliche Beschwerden“ sowie „Angst/Niedergeschlagenheit“. Eine ähnliche Tendenz lieferten auch die Resultate der Subskalen des krankheitsspezifischen Fragebogens Skindex, welche vor allem bei den Frauen eine Beeinträchtigung in der Subskala „Symptoms“ aufzeigte.

## **4 Diskussion**

### **4.1 Diskussion der Ergebnisse**

#### **4.1.1 PatientInnenkollektiv**

Betrachtet man die Ergebnisse der Studie unter dem demographischen Aspekt, fällt auf, dass die Altersverteilung mit einem Durchschnittsalter von  $54.3 \pm 15.1$  Jahren den Daten bisher durchgeführter epidemiologischer Studien weitestgehend entspricht. Auch diese ordnen den Höhepunkt des Pemphigus in das mittlere bis fortgeschrittene Erwachsenenalter ein [25, 107].

In der Literatur herrscht Uneinigkeit, was eine Geschlechterpräferenz der Krankheit angeht. So zeigen zahlreiche Studien, dass Frauen sowie Männer gleichermaßen von der Krankheit betroffen sind, während unter anderem Alpsoy et al. von einer erhöhten Inzidenz beim weiblichen Geschlecht berichten [5, 107, 123]. Diese Diskrepanz ist primär auf unterschiedliche Untersuchungszeiträume, heterogene Studienpopulationen sowie regionale Unterschiede zurückzuführen. In der vorliegenden Arbeit ist eine leichte Überrepräsentation von Männern (57.1 %) zu verzeichnen, was jedoch auf Grund der relativ kleinen Stichprobengröße lediglich als Tendenz zu werten ist.

Auf die Abfrage nach ethnischer Abstammung wurde im verwendeten Fragebogen verzichtet. Dementsprechend kann hier keine Aussage darüber getroffen werden, ob sich das PatientInnenkollektiv gemäß der Literatur aus „prädisponierten“ Volksgruppen zusammensetzte. Hintergrund sind epidemiologische Studien, die höhere Inzidenzen im östlichen Mittelmeerraum bzw. im Nahen Osten zeigen [123].

#### **4.1.2 Depression**

Die durchgeführte Studie ergab einen hohen Anteil depressiver Verstimmungen innerhalb des PatientInnenkollektivs. Leichte und mittelgradige depressive Symptome wurden mit Hilfe des MADRS bei 41 % bzw. 11 % detektiert. Die Werte des Selbstbeurteilungsbogens BDI unterschieden sich davon mit Werten von 24 % für leichte und 15 % für mittelgradige depressive Symptome.

Die wenigen bisher durchgeführten Studien zu Depression bei Pemphigus-PatientInnen erscheinen sehr heterogen, was die Methodik betrifft. So wurde trotz intensiver Literaturrecherche keine Studie gefunden, welche das

Messinstrument MADRS verwendet und erschwert somit den Vergleich der Angaben. Zu bemerken ist zudem, dass die Daten der PatientInnen oftmals aus großen, nationalen Gesundheitsdatenbanken, wie beispielsweise der „*National Health Insurance Research Data Base*“ stammen. Auch eine aktuelle Studie aus Taiwan nutzte diese Quelle und weist demnach eine im Vergleich zur vorliegenden Studie deutlich größere Studienpopulation auf [64].

Die hier aufgeführten Ergebnisse der Fremdbeurteilung durch das BDI II lassen sich vorzugsweise mit den Resultaten einer iranischen Studie, die 2013 veröffentlicht wurde, vergleichen und erhärten [79]. Auch diese Autoren konnten unter Verwendung des BDI bei 24 % der 55 Studienteilnehmenden eine leichte depressive Episode nachweisen. Eine mittelgradige Depression lag bei 4 % der Studienpopulation vor.

Übereinstimmung zwischen der genannten Studie von Layegh et al. und dieser Arbeit herrscht auch im Ausbleiben von PatientInnen, die an einer schweren Depression litten [79]. Zu diesem Ergebnis kommen ebenfalls Wissenschaftler, die andere Messinstrumente zur Detektierung einer Depression benutzen, wie zum Beispiel die *Hamilton rating scale for depression* (HAM-D). Exemplarisch sei hier die Querschnittsstudie von Selvaraj et. al genannt, welche die Prävalenz einer Depression von über 100 Pemphigus-PatientInnen untersuchte [121].

Hinsichtlich dem Auftreten einer schweren Depression unter Pemphigus-PatientInnen ist anzumerken, dass vor allem in groß angelegten Studien keine Einteilung einer Depression in verschiedene Schweregrade erfolgte was möglicherweise eine Unterrepräsentation zur Folge hat [64, 153].

Bei dem in dieser Arbeit verwendeten Fragebogen wurde nicht explizit nach psychologischen Behandlungen gefragt und lediglich der psychische Gesundheitsstatus der vergangenen zwei Wochen ermittelt. Demnach werden PatientInnen, die in der Vergangenheit an einer schweren Depression litten und bereits erfolgreich therapiert worden sind, nicht erfasst. Des Weiteren ist anzumerken, dass schwer depressive Menschen meist unter starker Antriebslosigkeit oder einer kognitiven Blockade leiden, was sich in Schwierigkeiten beim Ausfüllen des Fragebogens widerspiegeln bzw. sich negativ auf die Motivation zur Studienteilnahme auswirken kann [111].

Zur Erfassung der klinischen Diagnose „Depression“ ist die Verwendung eines einzelnen Messinstrumentes ungeeignet, da nur Teilaspekte der Erkrankung erfasst werden können. Isoliert betrachtet gibt das Messinstrument lediglich Hinweise auf eine psychische Auffälligkeit [60].

Um sowohl eine subjektive als auch objektive Einschätzung der psychischen Verfassung der PatientInnen zu bekommen, wurden das *Beck-Depressions-Inventar* zur Selbsteinschätzung und die *Montgomery-Asberg Depression-Rating Scale* zur anamnestischen Einschätzung durch die Studienärzte verwendet. Beide wurden auf verlässliche Gütekriterien überprüft, in Studien validiert und gehören zu den gängigsten Messinstrumenten in diesem Untersuchungsgebiet [77, 92, 119].

Unter Verwendung dieser beiden Instrumente, waren folgende Unterschiede zu verzeichnen: So schätzten sich insgesamt deutlich weniger PatientInnen (39 %) selbst als depressiv ein (siehe Abschnitt 3.2.2 **Abb. 7** und **Tab. 3**), während die Studienärzte jedem zweiten (52 %) Teilnehmenden eine depressive Verstimmung attestierten (siehe Abschnitt 3.2.1 **Abb. 6** und **Tab.2**). Der Grund dafür kann einerseits der Einfluss spezifischer Umgebungs- und Situationsfaktoren zum Zeitpunkt der Einschätzung sein. Zum anderen kann der Interviewcharakter der Abfrage eine denkbare Rolle spielen: die Studienteilnehmenden können unter bewussten oder unbewussten Einflüssen (Stichwort Suggestivfragen) des ärztlichen Fachpersonals gestanden haben, welche zur Verzerrung des Ergebnisses führten („*interviewer bias*“). Unabhängig von ihrem Interviewpartner konnten die PatientInnen zuhause das BDI ausfüllen, wodurch ein Ausschluss der oben genannten Einflüsse erreicht wurde.

Hinsichtlich der prozentualen Verteilung der Ausprägung der festgestellten Depression zeigen sich jedoch andere Tendenzen: Demnach lag der Anteil mittelgradiger Depressionen bei der Selbstbefragung höher (15 %) als bei der strukturierten Befragung durch die Studienärzte (11 %).

Zu ähnlichen Ergebnissen kam eine Studie, die die Vergleichbarkeit diverser Messinstrumente zur Erfassung einer Depression untersuchte [144]. Auch hier lagen die durchschnittlichen Punktezahlen im MADRS etwas niedriger als im BDI. Dennoch konnten hohe Übereinstimmungen zwischen beiden Fragebögen erreicht und nachgewiesen werden, sodass sie als vergleichbar und reliabel eingestuft wurden [144].

Die höheren Punktwerte im BDI können unter anderem in der subjektiven Formulierung des Fragebogens begründet sein, welche hier als Fehlerquelle gesehen werden kann. Körperliche Einschränkungen und Missempfindungen können von PatientInnen mit depressiven Symptomen verwechselt und fehlgedeutet werden und somit in höheren Scorewerten resultieren. So kann das in der Therapie häufig eingesetzte Medikament Azathioprin gelegentlich zu einer Knochenmarkdepression mit daraus folgender Anämie und mit einhergehender Müdigkeit führen. Dieses Symptom ist nur ein Beispiel, dessen Ursache oft somatisch bedingt ist. Im BDI wird es unter dem Item „Veränderungen der Schlafgewohnheiten“ abgefragt. Dieser Aspekt kann durch das objektive ärztliche Gespräch und in Zusammenschau von klinischen Parametern, Laborwerten und Dauermedikation besser erfasst werden.

Medikamente als möglicher Einflussfaktor auf die Psyche sind Gegenstand vieler Forschungsprojekte. Neben dem chronischen, zu Rezidiven neigenden und möglicherweise den Körper entstellenden Krankheitsbild ist die Therapie mit Kortikosteroiden als Einflussfaktor einer Depression bekannt und von besonderer Bedeutung [89, 115, 131]. Barrimi et al. fanden in einer Studie mit 54 PatientInnen, die an unterschiedlichsten Hauterkrankungen litten, darunter auch Pemphigus, heraus, dass Kortikosteroide, welche beim Pemphigus als Basismedikation fungieren, das Risiko eine Depression zu entwickeln, erhöhen. Signifikante Risikofaktoren sind laut dieser Studie die Dosis und die Dauer der Kortikosteroidtherapie [17]. Obgleich eine Studie aus Taiwan diese Feststellung widerlegt, ist dies ein wichtiger und zu berücksichtigender Aspekt für zukünftige Studien in der Depressionsforschung im Kontext mit chronisch-entzündlichen Erkrankungen [64].

Dass PatientInnen, die an Pemphigus leiden, ein erhöhtes Risiko eine Depression zu entwickeln besitzen, zeigt eine großangelegte Fall-Kontroll-Studie nach Wohl et al. Diese Studie kommt zu dem Ergebnis, dass das Risiko einer Koinzidenz von Pemphigus und einer Depression im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe doppelt so hoch ist [153]. Zu einem ähnlichen Ergebnis kommt die bereits zuvor erwähnte Studie aus Taiwan [64].

Bezugnehmend auf die hier dargestellten Auftretenswahrscheinlichkeiten einer depressiven Episode und dem Wissen, dass Depressionen häufig nicht erkannt werden, sollte allgemein eine erhöhte Aufmerksamkeit für das gemeinsame Auftreten von Pemphigus und einer Depression generiert werden [42]. Dies kann durch das standardmäßige Abfragen depressiver Symptome sowie ggf. die Initiation bzw. Integration einer psychologischen Betreuung für PemphiguspatientInnen erzielt werden.

#### **4.1.3 Welche Zusammenhänge finden sich im Auftreten einer Depression?**

Einleitend ist anzumerken, dass multivariate Analysen auf Grund der geringen Stichprobengröße nicht möglich waren und die folgenden explorativen Untersuchungen demnach nur eingeschränkte Schlussfolgerungen zulassen.

Es gibt einige Faktoren, die begünstigend für das Auftreten von Depressionen bei Pemphigus-PatientInnen sind: So ist Pemphigus unter anderem eine chronische, zu Rezidiven neigende Erkrankung, welche das äußere Erscheinungsbild durch die gebildeten Blasen, Erosionen und Krusten möglicherweise negativ beeinflusst und im schlimmsten Fall zu einer Reduzierung sozialer Kontakte der Patienten führt. Dieses „*Body-Shaming*“ spiegelt sich auch in den Ergebnissen des ABSIS-Scores in Bezug auf die erreichte Punktzahl im Depressionsfragebogen MADRS wider (siehe Abschnitt 3.4.1 **Abb. 21**)

Demnach stieg der Anteil depressiver PatientInnen mit dem Schweregrad der Pemphiguserkrankung. Dieser Zusammenhang wurde in der hier durchgeführten Studie insbesondere bei den männlichen Teilnehmern deutlich. In der Literatur finden sich ebenfalls Studien, die sich zum Vergleich zur vorliegenden Studie heranziehen lassen. So wiesen Kumar et al. in ihrer Studie mittels *Sickness Impact Profile* und *Comprehensive Psychopathological Rating Scale* nach, dass die Schwere der Erkrankung einen signifikanten Einfluss auf das Auftreten von Depressionen hat [78].

Es ist anzunehmen, dass PatientInnen mit einem hohen ABSIS-Score eine beträchtliche Einschränkung ihrer physischen Gesundheit erleben und dies ein Grund für das Entwickeln einer Depression bzw. depressiven Episode ist. Zudem sind bei einer schweren Pemphiguserkrankung der Anteil der betroffenen Körperfläche sowie die Schwere der Erosionen erheblich und auch für die

Mitmenschen der Betroffenen sichtbar. Prädilektionsstellen der Erkrankung können exponierte Körperteile wie Gesicht und Kopf, sowie wie weniger sichtbare Lokalisationen wie Mund- und Genitalschleimhaut sein. In diesem Kontext ist außerdem anzumerken, dass Hautkrankheiten nicht selten eine Angst vor Ansteckung und folglich eine Distanzierung beim Gegenüber hervorrufen. Ein Gefühl von Missbehagen, innerer Erregung oder sogar Panik vor allem in sozialen Kontakten/Interaktionen kann dadurch beim Betroffenen ausgelöst und in Zusammenschau mit anderen Symptomen als Anhaltspunkt einer Depression gesehen werden.

Auch wenn bei beiden Geschlechtern kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Erkrankungsdauer und den Werten im MADRS und BDI II ersichtlich wurde, kann man bei den männlichen Patienten einen Trend erkennen, der die Vermutung nahelegt, dass in frühen Krankheitsstadien der Einfluss des Pemphigus auf die psychische Gesundheit nicht zu vernachlässigen ist (siehe Abschnitt 3.4.1 **Abb. 25** und Abschnitt 3.4.2 **Abb. 30**). Ungewissheit und Angst bzgl. des Krankheitsverlaufs im Rahmen der Erstdiagnose können hier als erklärende Ursachen genannt werden. Demgegenüber konnte bei den Frauen ein Trend beobachtet werden, der höhere MADRS-Werte in Zusammenhang mit einer langen Krankheitsdauer bringt. Gescheiterte Therapieversuche in der Krankheitsgeschichte können unter anderem als Einflussfaktor gesehen werden. Studien, die die Erkrankungsdauer als Einflussfaktor auf das Auftreten von Depressionen unter PemphiguspatientInnen untersucht haben, kommen diesbezüglich zu unterschiedlichen Ergebnissen. Layegh, Mokhber et al. konnten keinen signifikanten Zusammenhang feststellen [79], wohingegen Selvaraj die Dauer der Erkrankung als Risikofaktor sieht [121]. Die durchschnittliche Erkrankungsdauer des Pemphigus lässt sich jedoch aus dieser Studie nicht entnehmen [121].

Hinsichtlich des Geschlechts lässt sich sagen, dass Frauen im Mittel signifikant höhere Werte im MADRS erreichten als Männer (siehe Abschnitt 3.2.1 **Abb. 6**). Im Hinblick auf die bestehende Literatur kann keine eindeutige Präferenz bezüglich des Geschlechts festgestellt werden. So konnten Wohl et al. [153] nachweisen, dass Männer mit Pemphigus häufiger eine Depression nachweisen, wohingegen in einer anderen Studie mehr Frauen betroffen waren [64, 121].



Der höhere MADRS-Score unter den weiblichen Teilnehmerinnen kann damit erklärt werden, dass Frauen, verglichen mit Männern, oft ein höheres Körperbewusstsein haben. Vor allem Läsionen an sichtbaren Körperstellen können eine emotionale Belastung darstellen und in einem verminderten Selbstwertgefühl v.a. das weibliche Geschlecht betreffend, resultieren.

Psychische Erkrankungen wie Depressionen sind relativ häufige Komorbiditäten unter PatientInnen mit chronischen Hauterkrankungen wie z.B. Psoriasis, Neurodermitis oder Akne – unabhängig vom Alter [57, 147]. In der hier durchgeführten prospektiven Studie konnte vor allem bei Männern ein Zusammenhang zwischen dem Alter und den Werten im MADRS gesehen werden (siehe Abschnitt 3.4.1 **Abb. 22**). Vor allem Patienten unter 60 Jahren, was auch dem durchschnittlichen Erkrankungsalter des Pemphigus entspricht, zeigten vermehrt suspekta Symptome im Sinne einer Depression verglichen mit älteren Teilnehmenden. Erklärt werden kann dieser Zusammenhang damit, dass eine chronische Erkrankung vor allem in jungen Jahren zu Beeinträchtigungen in – für diese Generation bedeutenden Sektoren wie Beruf, Freizeit und soziale Aktivitäten - führt. Arztbesuche, Medikamentennebenwirkungen sowie die körperlichen Einschränkungen durch die Krankheit selbst können sich ebenfalls negativ auf die zuvor genannten Aspekte sowie auf die mentale Gesundheit auswirken.

Interessanterweise kam eine Studie aus dem Jahr 2017 zu dem Schluss, dass das Risiko eine Depression zu entwickeln unter verheirateten PemphiguspatientInnen erhöht ist [121]. Ungelöste Konflikte in der Partnerschaft, möglicherweise bedingt durch die Erkrankung, können ein Grund dafür sein. Eine Manifestation der Pemphiguserkrankung an den Schleimhäuten der Genitalien kann zudem zu einer beeinträchtigten Sexualfunktion führen und eine Beziehung respektive Ehe dahingehend belasten [121].

Auffällig in der hier vorliegenden Studie war, dass bevorzugt alleinstehende Männer depressive Symptome zeigten, wohingegen bei Frauen der Beziehungsstatus keine Rolle spielte (siehe Abschnitt 3.4.1). Eine Erklärung für dieses Ergebnis, unabhängig vom Geschlecht, kann ein fehlender sozialer Rückhalt durch eine intakte feste Partnerschaft sein, der eine protektive Wirkung auf die seelische Gesundheit hat.

Zudem wurde untersucht, inwieweit die Werte im MADRS mit dem Bruttoeinkommen der Studienteilnehmenden in Verbindung stehen (siehe Abschnitt 3.4.1 **Abb. 23**). Sowohl bei Männern als auch bei Frauen war eine negative Korrelation zu erkennen; bei den Männern war diese statistisch signifikant. In der statistischen Analyse wurde ersichtlich, dass die MADRS-Werte mit sinkendem Bruttoeinkommen des Einzelnen stiegen. Dieses Ergebnis deckt sich mit einer Studie, die das monatliche Einkommen als zusätzliche Variable für das Auftreten von Depressionen bei PV-PatientInnen untersuchte [64]. Unabhängig von Erkrankungen wurde ein niedriges monatliches Einkommen als Risikofaktor für das Auftreten von Depressionen definiert bzw. als soziale Determinante von Gesundheit gesehen [118, 152]. Erklärt werden kann diese Beobachtung mit dem Gedanken, dass einkommensschwache Personen einen erschwerten Zugang zu psychotherapeutischen Hilfen haben. Auch können Schwierigkeiten in der Interaktion mit den Therapierenden entstehen, sofern diese einer höheren sozialen Schicht angehören und mangelndes Verständnis für die soziale und/oder finanzielle Lage der PatientInnen aufbringen können. Wünschenswert für die Zukunft wären psychotherapeutische Einrichtungen, die unabhängig vom Einkommen für jeden erreichbar und leicht zugänglich sind.

Aufgrund der geringen Stichprobengröße konnten keine oder wenig statistisch signifikante Zusammenhänge für den Selbstbeurteilungsbogen BDI II und für die Variable „weibliches Geschlecht“ nachgewiesen werden. Dieser Umstand kann als Basis für nachfolgende, modifizierte Studien gesehen werden.

#### **4.1.4 Lebensqualität**

Chronische Hauterkrankungen haben sowohl Einfluss auf das körperliche als auch das subjektive Wohlbefinden der PatientInnen [53]. Anhand der Daten, die durch den generischen Fragebogen EQ-5D und das krankheitsspezifische Messinstrument Skindex erhoben wurden, wird ersichtlich, dass die Lebensqualität unter Pemphigus-PatientInnen eingeschränkt ist (siehe Abschnitt 3.3.2 **Abb. 13** und **Tab. 4**).

Dieses Ergebnis steht im Einklang mit diversen Studien in diesem Bereich, welche die Pemphigus-Erkrankung als beträchtliche negative Einwirkung auf die

gesundheitsbezogene Lebensqualität sehen [88, 132, 137]. Als exemplarisches Forschungsprojekt sei eine Arbeit der deutschen *Autoimmune Bullous Skin Disease*-Studiengruppe genannt. Diese untersuchte erstmalig Anfang der 2000er die Lebensqualität bei PemphiguspatientInnen und konnte eine deutliche Einschränkung der Lebensqualität nachweisen. Die Autoren vertreten die These, dass Pemphigus, verglichen mit anderen dermatologischen Erkrankungen, zu den Krankheiten mit „sehr hohem Leidensdruck“ gehört [88].

#### 4.1.4.1 EQ-5D und VAS

In der durchgeführten Studie konnte eine Einschränkung der Lebensqualität in allen fünf Dimensionen des EQ-5D aufgezeigt werden (siehe Abschnitt 3.3.1 **Abb.8 ff.**). Fast zwei Drittel der Studienpopulation gab Schmerzen an (siehe **Abb. 11**) und annähernd jeder Zweite fühlte sich ängstlich oder deprimiert (siehe **Abb. 12**). Die Rubriken „allgemeine Tätigkeiten“ (siehe **Abb. 10**), „für sich selbst sorgen“ (siehe **Abb. 9**) sowie „Mobilität“ (siehe **Abb. 8**) waren mit weitaus weniger Problemen behaftet.

Die Ergebnisse werden durch die Resultate einer weiteren Studie, die den EQ-5D verwendete, bekräftigt [137]. PemphiguspatientInnen der aus Ungarn stammenden Studie wiesen ebenfalls die größten Einschränkungen im Bereich „Schmerzen/Körperliche Beschwerden“ (50 % der Teilnehmenden) auf; vor der Kategorie „Angst/Niedergeschlagenheit“ (43 %) [137].

Analog dazu wiesen Tabolli, Mozzetta et al. im Rahmen einer SF-36-Studie an 58 PemphiguspatientInnen deutliche Beeinträchtigungen nach, welche sowohl die psychische als auch die physische Lebensqualität betrafen [134].

Die deutlichste Einschränkung im Bereich „Schmerz“ ist vor dem Hintergrund des klinischen Bildes der Pemphiguserkrankung erklärbar, welche mit großflächigen Erosionen der Haut und der hautnahen Schleimhäute einhergeht [107]. Demgegenüber steht jedoch die Tatsache, dass der EQ-5D-Fragebogen nur das allgemeine, nicht krankheitsspezifische Befinden, abfragt. Somit können Schmerzen vor allem unter dem Gesichtspunkt des Anteils von 20 % der über 70-jährigen Studienteilnehmenden andere Ursachen haben, die allerdings nicht näher klassifiziert und kausalisiert werden.

Bei der Analyse der Daten zur Lebensqualität fielen zudem eindruckliche Unterschiede zwischen den Geschlechtern auf (siehe **Abb. 8 ff.**). Mit Ausnahme der Dimension „Allgemeine Tätigkeiten“ gaben männliche Studienteilnehmer generell weniger Beeinträchtigungen an als die weibliche Studienpopulation. Besonders deutlich war der Unterschied in der Kategorie „Angst/Niedergeschlagenheit“, welche bei 59.3 % der Frauen und 33.3 % der Männer „mäßig“ ausgeprägt war. Diese Differenzen sind möglicherweise auf den Aspekt der sozialen Erwünschtheit zurückzuführen, nach der Personen eher zu Antworten tendieren, die den geltenden sozialen Normen entsprechen und männliche Patienten möglicherweise vorhandene ängstliche Gefühle verschleiern und verneinen [105].

Auch eine Studie, die EQ-5D-Normwerte in 20 verschiedenen Ländern bzw. Populationen definierte, beobachtete geschlechtsspezifisch stärkere Beeinträchtigungen in den Dimensionen „Angst/Niedergeschlagenheit“ unter deutschen Frauen [66].

Bezugnehmend auf die dargestellten Normwerte der deutschen Bevölkerung fällt auf, dass die Dimension „Schmerz“ auch in der hier untersuchten Studienpopulation diejenige Dimension darstellte, die mit der stärksten Beeinträchtigung vergesellschaftet ist (65 % gaben „mäßige“; 4.8 % der Teilnehmenden „extreme“ Schmerzen an).

Starke Unterschiede zeigten sich jedoch in der Dimension „Angst/Niedergeschlagenheit“: Wohingegen in dieser pemphiguspezifischen Studie fast jeder zweite Teilnehmende Emotionen dahingehend zeigte, sind lediglich 5 % der weiblichen und 4 % der männlichen deutschen Normpopulation in dieser Kategorie mit Ängstlichkeit oder dem Gefühl deprimiert zu sein, konfrontiert [66].

Ein genereller Vergleich mit der deutschen Normpopulation gestaltet sich jedoch auf Grund der kleinen Studienpopulation in der hier vorliegenden Untersuchung schwierig.

Neben dem deskriptiven Klassifikationssystem schätzten die Pemphigus-PatientInnen ihre Lebensqualität mittels einer Visuellen Analogskala (VAS) ein (siehe Abschnitt 3.3.2 **Abb. 13**). Den denkbar besten Gesundheitszustand stellte der Wert „100“ auf der VAS dar.

Vergleiche mit der EuroQoL-Normpopulation zeigen erwartungsgemäß, dass der durchschnittliche VAS-Wert der Pemphigus-PatientInnen mit 69.5 % unter dem von Janssen et al. ermittelten Wert der deutschen Normalbevölkerung von 77.2 % liegt [66].

Um in der vorliegenden Studie einen weiteren Vergleich von pemphigusspezifischen VAS-Werten herzustellen, bietet sich die Betrachtung der Ergebnisse einer ungarischen Studie zu dieser Thematik an. Mit einem medianen Wert von 75 % auf der VAS schätzten die untersuchten PatientInnen in der Studie von Tamási et al. ihren persönlichen Gesundheitszustand etwas höher ein [137]. Der Grund für die im Vergleich zur vorliegenden Studie positivere Bewertung könnte im Zusammenhang mit der Ausprägung der Pemphiguserkrankung stehen, wonach in der eben zitierten Studie 45.9 % der PatientInnen unter einer leichten Form der Krankheit litten [137].

Abschließend spielt der Aspekt der „Momentaufnahme“ eine nicht zu vernachlässigende Rolle in der Bewertung der Parameter der Lebensqualität. So ist nicht bekannt, unter welchen Umständen die Studienteilnehmenden ihren Gesundheitszustand eingeschätzt haben und welche subjektiven Einflussfaktoren mit Hinblick auf das multifaktorielle Konstrukt Lebensqualität und Gesundheit priorisiert wurden.

#### 4.1.4.2 Skindex-29

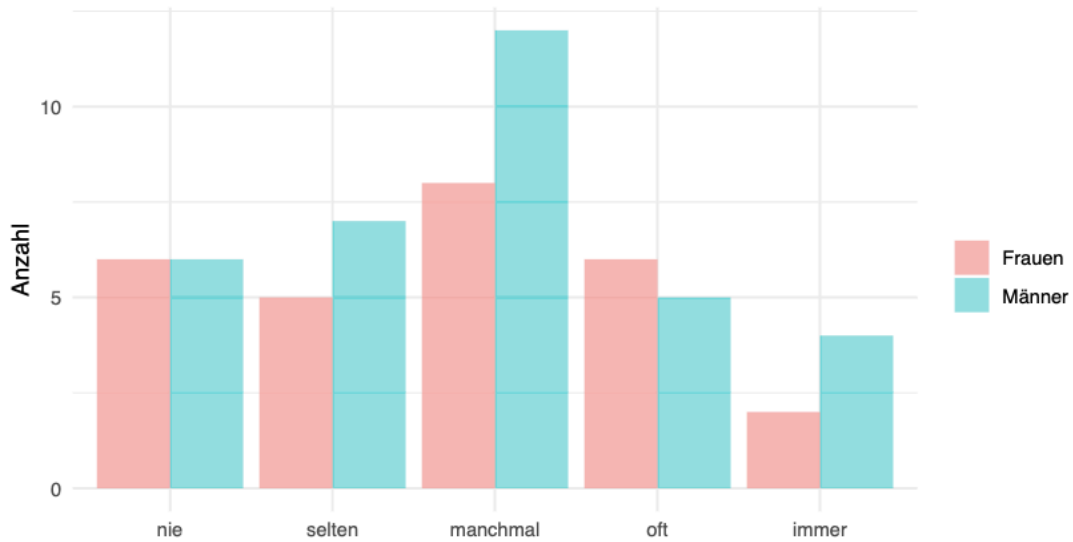
Der in dieser multizentrischen Studie verwendete Fragebogen „Skindex-29“ quantifiziert die Auswirkungen einer Hauterkrankung auf die Lebensqualität.

Vergleicht man die Mittelwerte der drei Subskalen des Fragebogens („*Emotions*“, „*Functioning*“ und „*Symptoms*“), zeigte sich die stärkste Beeinträchtigung der Lebensqualität durch körperliche Beschwerden (Mittelwert 2.3) und gefühlsbedingte Belastungen (Mittelwert 2.1) ausgelöst durch die Erkrankung. Minder beeinträchtigt schienen die PatientInnen in ihren sozialen Interaktionen (Mittelwert 1.7) (siehe Abschnitt 3.3.3 **Tab. 5**).

Nachfolgend finden sich die Diagramme der jeweiligen Parameter des Skindex, welche die stärkste Beeinträchtigung in den entsprechenden Subskalen auslösten (Subskala „*Emotions*“: „Mein Hautzustand stört mich“ (siehe **Abb. 14**), „*Functioning*“: „Mein Hautzustand erschwert es mir zu arbeiten oder Hobbies

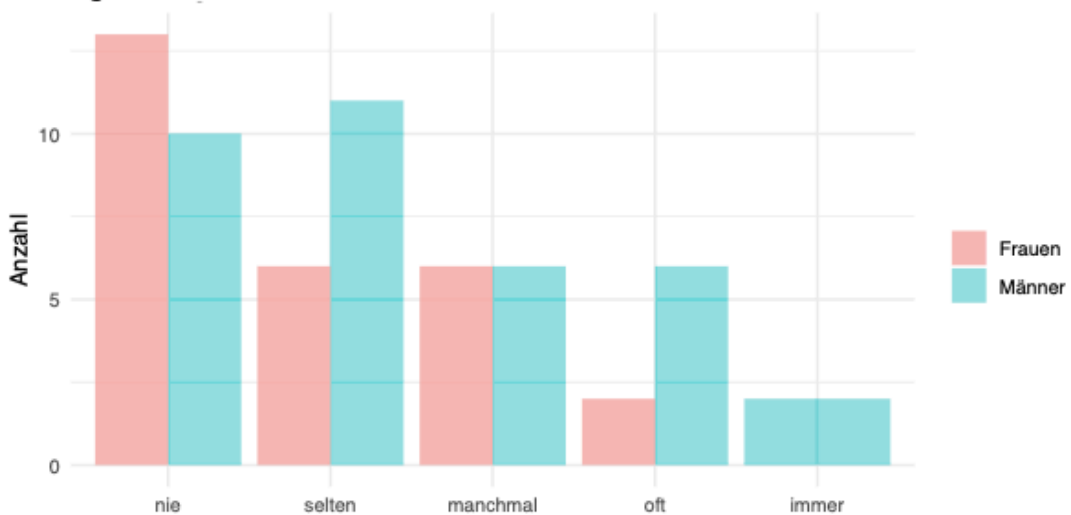
nachzugehen“ (siehe **Abb. 17**), „Symptoms“: „Meine Haut ist gereizt“ (siehe **Abb. 19**))

Skindex-29 Parameter „Mein Hautzustand stört mich“



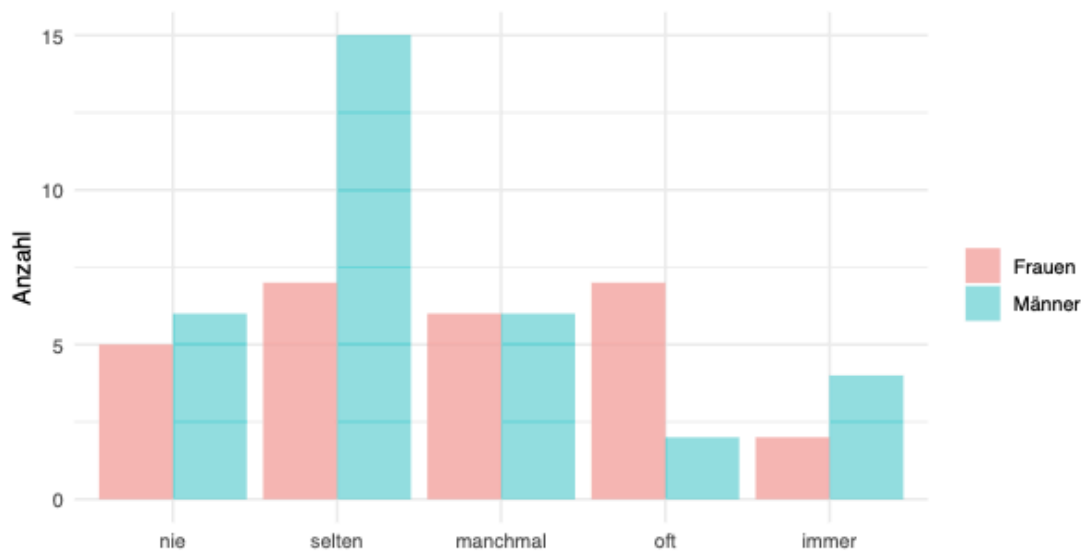
**Abbildung 14:** Getrennt geschlechtliche Verteilung der Antwortmöglichkeiten der Frage "Mein Hautzustand stört mich" im Skindex-29 (n = 62)

Skindex-29 Parameter „Mein Hautzustand erschwert es mir, zu arbeiten oder Hobbies nachzugehen“



**Abbildung 17:** Getrennt geschlechtliche Verteilung der Antworten zu der Frage: "Mein Hautzustand erschwert es mir, zu arbeiten oder Hobbies nachzugehen" im Skindex 29 (n = 62)

Skindex-29 Parameter „Meine Haut ist gereizt“



**Abbildung 19: Getrennt geschlechtliche Verteilung der Antworten zu der Frage "Meine Haut ist gereizt" im Skindex-29 (n = 62)**

Stellt man diese Ergebnisse den Resultaten anderer Projekte, die die gesundheitsbezogene Lebensqualität bei PemphiguspatientInnen mittels Skindex-29 untersucht haben, gegenüber, fällt auf, dass die Ergebnisse dieser Studie vergleichsweise niedrig ausfielen. Die StudienpatientInnen der Autoren Paradisi und Tabolli präsentieren sich mit Mittelwerten, die das Zehnfache der hier genannten Werte betragen, deutlich eingeschränkter in ihrer Lebensqualität [101, 102, 133].

Der „*Dermatology Life Quality Index*“ ist ein weiterer in der Dermatologie etablierter Fragebogen zur Untersuchung von krankheitsbedingten Einschränkungen der Lebensqualität [53]. Der Einsatz auch dieses Messinstrumentes konnte in zahlreichen Studien eine signifikante Reduktion der Lebensqualität von Pemphigus-PatientInnen verglichen mit anderen Hauterkrankungen nachweisen [88, 132].

Durch das Messinstrument ABQOL (*Autoimmune Bullous Disease Quality Of Life*) kann die Lebensqualität spezifischer bezogen auf bullöse Autoimmunerkrankungen erfasst werden [120]. Bei der Entwicklung des ABQOL wurde deutlich, dass Pemphigus-PatientInnen höhere Werte und damit stärkere Einbußen in ihrer Lebensqualität erfahren als PatientInnen mit Bullösem Pemphigoid [120].

Die niedrigen Werte im Skindex-29 der hier untersuchten PemphiguspatientInnen können für eine symptomkontrollierte und

nebenwirkungsarme Therapie sprechen, welche zu einer minder beeinträchtigten Lebensqualität führt. So waren zu Zeiten der Studie (2006) von Tabolli, Baliva et al. andere und weniger therapeutische Möglichkeiten speziell zur Behandlung des mittelschweren bis schweren Pemphigus gegeben, als heutzutage [133]. Darüber hinaus liegt in den meisten Fällen der teilnehmenden PatientInnen der vorliegenden Studie eine eher milde Ausprägung oder Remission der Symptome vor (siehe ABSIS-Werte **Abschnitt 3.1**), was zusätzlich zu einer vergleichsweise positiveren Bewertung der Lebensqualität, repräsentiert im Skindex-29, geführt haben könnte.

Jedoch ist zu erwähnen, dass es Parallelen zu den oben genannten Studien bezogen auf die Rangfolge der Kategorien bzw. Subskalen gibt [101, 102, 133]. So führten die Symptome, die die Erkrankung mit sich bringt, zur stärksten Beeinträchtigung der Lebensqualität, verglichen mit den Kategorien „*Emotions*“ und „*Functioning*“. Als plausibler Grund dafür erscheinen die für Pemphigus charakteristischen fragilen Blasen und die äußerst schmerzhaften Erosionen mit dem Risiko einer bakteriellen Superinfektion [71, 107]. Diese Tatsache spiegelte sich auch in der Beantwortung der einzelnen *Items* wider: So gaben 32.8 % der Teilnehmenden an, dass ihre Haut in der vergangenen Woche oft oder sogar immer empfindlich sowie in einem gereizten (22.4 %), brennenden oder juckenden (16.4 %) Zustand war (siehe **Abschnitt 3.3.3**).

Hieraus ergibt sich konsequenterweise, dass die effektive und nebenwirkungsarme Therapie der Erkrankung zu einer Reduktion der Symptome als Ursache für eine verbesserte Lebensqualität der Betroffenen gesehen werden kann.

Die statistische Analyse zeigte zudem, dass die Krankheit bei einer beträchtlichen Anzahl der Teilnehmenden regelmäßig zu negativ behafteten Emotionen (wie beispielsweise Sorgen um eine Verschlechterung des Hautzustandes, Scham oder niedergedrückten Stimmung durch den Hautzustand) führt (siehe **Abschnitt 3.3.3**). Wie bereits erwähnt, sind systemische Kortikosteroide oftmals Teil der Basismedikation der Pemphiguserkrankung. Dass Kortikosteroide neben somatischen auch psychische Nebenwirkungen hervorrufen können, ist wissenschaftlich belegt und



kann hier als denkbare Ursache für die häufige Angabe negativ behafteter Gefühle gesehen werden [89, 131]. In diesem Kontext sei zudem auf eine koreanische Studie hingewiesen, die einen negativen Effekt auf die Lebensqualität von PemphiguspatientInnen, die mit Methylprednisolon behandelt wurden, nachweisen konnte [132].

Auch wenn die Subskala „*Functioning*“ verglichen mit den anderen Kategorien eine eher untergeordnete Rolle zu spielen vermag, sollten einige *Items* näher beleuchtet werden. Dass ungefähr jede zehnte Person „immer“ über Einschränkungen im Sexualleben berichtet (siehe Abschnitt 3.3.3 **Abb. 18**), ist verständlich, wenn man sich vor Augen führt, dass eine der Prädilektionsstellen der schmerzhaften Erosionen des Pemphigus die Genitalschleimhaut ist [107]. Daneben ist auch bevorzugt die Mundschleimhaut befallen, was mit Problemen und Einschränkungen in der Nahrungsaufnahme einhergehen kann [107]. Knapp 12 % der PatientInnen gaben an, dass sie in letzter Zeit „oft/immer“ eine Beeinträchtigung im Sozialleben erfuhren (siehe Abschnitt 3.3.3). Die mukosalen Läsionen sind eine mögliche Ursache für die Hypothese, dass gemeinsame Restaurantbesuche, welche als soziale Interaktion gesehen werden können, für Betroffene oftmals auf Grund der mit Schmerzen verbundenen Nahrungsaufnahme nur selten oder erschwert möglich sind. Dieses Studienergebnis verdeutlicht zusätzlich die Wichtigkeit topischer Therapeutika, wie beispielsweise schmerzlindernder gelförmiger Lokalanästhetika.

Die Verfasserin des Skindex-29, Mary-Margaret Chren, empfiehlt zur Interpretation und zur besseren klinischen Anwendung die Einteilung der Scorewerte in Schweregrade [36]. Dies soll unter anderem der erleichterten Verlaufsbeurteilung von Lebensqualität dienen, die beispielsweise im Rahmen einer longitudinalen Therapiestudie untersucht wird [36]. Benutzt man die von Nijsten et al. vorgeschlagenen *Cut-off*-Werte, ergibt sich für die Gesamtheit der Studienstichprobe für alle drei Subskalen eine geringe Beeinträchtigung der Lebensqualität (siehe Abschnitt 3.3.3 **Tab. 5**) [98].

Als Fortsetzung der vorliegenden Studie wäre ein Vergleich der Skindex-29-Werte vor und während bzw. nach einer Therapiephase von Interesse.

#### 4.1.5 Welche Zusammenhänge finden sich mit einer beeinträchtigten Lebensqualität?

Lebensqualität kann als multifaktorielles Konstrukt gesehen werden, dass sich aus dem körperlichen, psychischen, sozialen und funktionalen Wohlbefinden eines Menschen zusammensetzt [29]. Im folgenden Abschnitt sollen relevante Zusammenhänge zwischen den Werten der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D und den untersuchten Variablen diskutiert werden. Auf Basis der verwendeten statistischen Methodik und der geringen Stichprobengröße ist anzumerken, dass die vorliegenden Ergebnisse keine definitiven Schlussfolgerungen zulassen.

Der Einfluss der psychischen Gesundheit auf die persönliche Wahrnehmung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird hervorgehoben durch eine Zusammenschau der Werte der Depressionsfragebögen MADRS und BDI II bezogen auf die Angaben in der VAS. In der hier durchgeführten Studie konnte gezeigt werden, dass sowohl Frauen als auch Männer, die eine stärkere Ausprägung depressiver Symptome in der MADRS aufwiesen, ihre Lebensqualität auch schlechter einschätzten (siehe Abschnitt 3.4.1 **Abb. 24**). Dieser Zusammenhang war bei den Frauen statistisch signifikant und konnte auch beim BDI II beobachtet werden, jedoch ohne statistisch signifikante Relevanz (siehe Abschnitt 3.4.2 **Abb. 29**). Bei den Männern war kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen den erreichten Werten im BDI II und den Werten zur Lebensqualität zu verzeichnen (siehe Abschnitt 3.4.2). Eine Studie, die über 200 PemphiguspatientInnen hinsichtlich ihrer psychischen Gesundheit und Lebensqualität untersuchte, konnte eine starke Korrelation zwischen dem Auftreten von psychischen Erkrankungen und einer verminderten Lebensqualität belegen [12]. Auch in der Studie von Tabolli, Mozzetta et al. konnten statistisch signifikante Korrelationen zwischen dem Ausprägungsgrad einer Depression und einem reduzierten subjektiven Wohlbefinden gezeigt werden [134]. Vergleicht man diese Studien mit den hier erzielten Ergebnissen, darf jedoch nicht außer Acht gelassen werden, dass zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und psychischen Komorbiditäten in den Vergleichsstudien andere Messinstrumente, wie beispielsweise der SF-36 oder der DLQI verwendet wurden. Fraglich bleibt, inwiefern die StudienpatientInnen ihr psychisches Wohlbefinden in die Bewertung der Lebensqualität einfließen ließen, was zu

verminderten Werten auf der Skala geführt haben könnte und somit die Hypothese des multifaktoriellen Konstruktes von Lebensqualität stützt. Das Wechselspiel von physischer und psychischer Gesundheit ist jedoch auch bei Pemphigus in allen Phasen der Krankheit präsent. So kann beispielsweise ein Gefühl von Ungewissheit bzgl. der Ausprägung und Verlauf die Zeit nach der Erstdiagnose bestimmen, wohingegen Angst vor Rückfällen oder Aggravation in der Remissionsphase des Pemphigus dominieren können.

Die Schwere der Erkrankung und die damit verbundene physische Komponente ist auch als plausibler Einflussfaktor auf die eingeschätzte Lebensqualität zu sehen. Laut Tabolli, Mozzetta et al. ging ein ausgeprägtes Krankheitsstadium mit einer reduzierten Lebensqualität einher [134]. Eine Studie aus Ungarn mit ähnlichem Aufbau wie in der hier durchgeführten Studie, konnte jedoch keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen Werten im ABSIS-Score und Werten auf der visuellen Analogskala des EQ-5D aufweisen [137]. Anders als in den zuvor genannten Publikationen, ging in der hier durchgeführten Studie jedoch ein hoher Wert im ABSIS-Score mit niedrigen Werten im EQ-5D-VAS einher (siehe Abschnitt 3.4.3 **Abb. 34**). Bei den männlichen Studienteilnehmern war dieser Effekt etwas stärker ausgeprägt; wobei bei beiden Geschlechtern keine statistisch signifikante Relevanz aufgezeigt werden konnte (siehe **Abschnitt 3.4.3**). Schmerzhaftes Läsionen und großflächige Erosionen werden als Hauptmanifestationen des Pemphigus vulgaris gesehen. Bezieht man die fünf Dimensionen des Fragebogens EQ-5D mit in die Argumentation ein, wird deutlich, dass die Teilnehmenden vor allem in der Dimension „Schmerzen/Körperliche Beschwerden“ eine Beeinträchtigung erfahren (siehe Abschnitt 3.3.1 **Abb. 11**). Als Konsequenz folgt, dass eine starke klinische Symptomatik des Pemphigus mit zahlreichen, schweren und insbesondere schmerzhaften Erosionen als besonders belastend gegenüber der gesundheitsbezogenen Lebensqualität empfunden wird. Demgegenüber steht eine Studie, die Schmerz nicht als signifikanten Einflussfaktor auf die Lebensqualität bei PemphiguspatientInnen sieht [55]. Da schmerzhaftes Läsionen an Haut und Schleimhäuten die Hauptsymptome der Pemphiguserkrankung sind, sollte die Dimension „Schmerz“ zunehmend in den Fokus der klinischen Untersuchung gerückt und systematisch erfasst werden. Idealerweise sollten

zukünftige Therapien die beeinträchtigende Wirkung des Pemphigus auf die Lebensqualität minimieren.

Die Ergebnisse dieser Studie deuten darauf hin, dass ein langer Krankheitsverlauf mit einer reduziert wahrgenommenen gesundheitsbezogenen Lebensqualität assoziiert ist (siehe Abschnitt 3.4.3 **Abb. 33**). Dieses Resultat steht im Widerspruch zu anderen Publikationen, die diese Thematik analysierten. Laut Tabolli, Mazzetta et al. und Ghodsi, Chams-Davatchi et al. empfinden PemphiguspatientInnen bevorzugt zu Beginn ihrer Erkrankung eine eingeschränkte Lebensqualität [55, 134]. Ein stark ausgeprägtes, zuweilen frustriertes Hauterscheinungsbild sowie mangelnde Informationen über die Krankheit werden von den Autoren als Erklärung für die negativ bewertete Lebensqualität im frühen Krankheitsstadium des Pemphigus genannt [55, 134]. Eine Studie, die einen prolongierten Verlauf der Pemphiguserkrankung als Einflussfaktor für eine reduzierte Lebensqualität nachgewiesen hat, stammt von Darjani et al. und deckt sich mit den in dieser Arbeit erzielten Ergebnissen [43]. Gründe für die negative Bewertung der Lebensqualität im fortgeschrittenen Krankheitsstadium können Residuen der Erkrankungen, wie Narben, sowie langfristige Nebenwirkungen der Therapie sein. Vor dem Einsatz steroidsparender Adjuvantien galt eine Monotherapie mit systemischen Kortikosteroiden als Standard, welche nach langjähriger Einnahme zu Nebenwirkungen wie unter anderem Osteoporose, arterielle Hypertonie, Cushing-Syndrom oder Diabetes mellitus führen, worunter die behandelten PatientInnen möglicherweise noch nach Therapieende leiden und folglich eine reduzierte Lebensqualität verzeichnen [51, 63]. Eine lange Krankheitsgeschichte geht, wenn man bedenkt, dass das durchschnittliche Erkrankungsalter in der 4.-5. Lebensdekade liegt, auch mit einem erhöhten Alter einher. Da die visuelle Analogskala des EQ-5D die Lebensqualität nicht krankheitsspezifisch abfragt, besteht die Möglichkeit, dass wie bereits erwähnt, altersbedingte Komorbiditäten in die Bewertung einfließen und bezüglich der pemphiguspezifischen Auswertung einen Bias darstellt.

Die in der Literatur beschriebenen Erkenntnisse zum Einfluss des Alters auf die Lebensqualität bei PemphiguspatientInnen sind vielseitig. So konstatieren einige

Autoren keinen [55, 132] oder einen relativ geringen Effekt des PatientInnenalters auf deren Lebensqualität [137]. Auf der anderen Seite existieren Studien, welche einen Zusammenhang zwischen höherem Alter (Paradisi, Sampgona et al. definierten dies für über 50-jährige PatientInnen) und einer geringeren Lebensqualität nachweisen konnten [43, 102]. Aufgrund des heterogenen mittleren PatientInnenalters gestalten sich Vergleiche zwischen den Studien schwierig. Die letztgenannten Erkenntnisse unterstützen jedoch die Resultate der hier vorliegenden Arbeit. Unabhängig vom Geschlecht gab es einen Zusammenhang zwischen dem Alter und den Werten des EQ-5D-VAS, wobei diese Relation bei den Frauen stärker und statistisch signifikant war. Dieser Effekt kann mit dem etwas höheren Durchschnittsalter der weiblichen Teilnehmenden erklärt werden (siehe Abschnitt 3.4.1 **Abb. 31**).

Laut dem statistischen Signifikanztest (Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman) wirkte sich ein höheres Alter der Studienteilnehmenden negativ auf die eingeschätzte Lebensqualität aus (siehe Abschnitt 3.4.1 **Abb. 31**). Ein Grund dafür könnte sein, dass ältere PatientInnen eher an Komorbiditäten leiden und ihre Zufriedenheit mehr über körperliche Gesundheit definieren, als dies beispielsweise jüngere Menschen tun. Neben den pemphiguspezifischen Symptomen und altersbedingten Komorbiditäten kommt es auch natürlicherweise zu körperlichen Funktionseinschränkungen, die sich in einer negativen Bewertung und Wahrnehmung der Lebensqualität widerspiegeln können.

Im Hinblick auf die bisherigen Resultate der geschlechtsspezifischen Lebensqualitätsforschung unter PemphiguspatientInnen ist eine Heterogenität zu verzeichnen. Tamási et al., die in ihrer Studie auch den Fragebogen EQ-5D verwendeten, konnten keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Geschlechtern nachweisen, wohingegen andere Wissenschaftler in ihren Studien das weibliche Geschlecht als Determinante für eine verminderte Lebensqualität sehen [102, 135, 137]. Denkbar ist, dass Frauen im Vergleich mehr als Männer unbewusst ihr äußeres Erscheinungsbild in die Bewertung der Lebensqualität einfließen lassen, welches durch die blasenbildende Autoimmunerkrankung Pemphigus vulgaris insbesondere durch Läsionen im Kopf und Halsbereich beeinträchtigt sein könnte.

In der vorliegenden Studie konnte zwar gezeigt werden, dass der mediane Wert in der VAS der Lebensqualität mit 70 % nur knapp unter dem der Männer (72.5 %) lag, jedoch ohne statistische Signifikanz (siehe Abschnitt 3.3.3 **Abb. 13**). Wie bereits die unterschiedlichen Ergebnisse der zuvor zitierten Studien zeigen, kann die Vermutung angestellt werden, dass es eher keinen geschlechtsspezifischen Unterschied in der Bewertung der Lebensqualität bei PemphiguspatientInnen gibt. Ein größeres PatientInnenkollektiv könnte jedoch auch bestehende, geringfügige Unterschiede besser hervorbringen. Die geringen Teilnehmerzahlen von insgesamt 59 Frauen und Männern, die ihre Lebensqualität mithilfe der VAS eingeschätzt haben, könnten zur Maskierung von relevanten Unterschieden geführt haben. Auch darf nicht vernachlässigt werden, dass eine Ungleichverteilung hinsichtlich der Geschlechter mit 25 Teilnehmerinnen und 34 Teilnehmern bestand, die möglicherweise Einfluss auf die Ergebnisse ausgeübt hat.

Insgesamt verdeutlichen die beschriebenen Ergebnisse im Kontext mit publizierten Daten, dass Lebensqualität ein multifaktorielles Konstrukt mit zahlreichen denkbaren Einflussfaktoren darstellt.

#### **4.2 Limitationen**

Im Hinblick auf die hier durchgeführte multizentrische prospektive Studie sind einige Limitationen zu nennen.

Eine Einschränkung ist die kleine Studienpopulation, die ausschließlich aus ambulanten Pemphigus-PatientInnen bestand. Daher haben die ermittelten Ergebnisse dieser Studie eine begrenzte statistische Aussagekraft. Die Übertragung bzw. die Vergleichbarkeit der Daten auf größere Kollektive sowie mit hospitalisierten PatientInnen bleibt zunächst offen.

Die Befragung fand auf nationaler Ebene ohne Angaben zur Ethnizität der Studienteilnehmenden statt. Dadurch können keine Rückschlüsse auf regionale und kulturelle Unterschiede im Erleben der persönlichen Lebensqualität und der Ausprägung depressiver Symptome gezogen werden.

Durch den langen Erhebungszeitraum der Daten von fast 10 Jahren kam es zu einer Heterogenität bezogen auf die Umstände des Befragungszeitpunktes. So könnten später befragte PatientInnen von neuen nebenwirkungsärmeren Therapieansätzen profitiert haben, was sich durch die möglicherweise einhergehende Symptomlinderung in unterschiedlichen Angaben zur Lebensqualität und dem verminderten Wahrnehmen depressiver Symptome widerspiegeln könnte.

Zudem wurde keine Unterscheidung zwischen den beiden häufigsten Pemphigusformen, Pemphigus vulgaris und Pemphigus foliaceus, vorgenommen, wodurch die Ergebnisse noch weiter hätten spezifiziert werden können.

Darüber hinaus sollte die Motivation der StudienpatientInnen für eine Teilnahme berücksichtigt werden. So darf der Aspekt, dass möglicherweise eher psychisch Gesunde die Fragebögen ausgefüllt haben, nicht vernachlässigt werden. Hier könnte eine systematische Verzerrung der Ergebnisse der Depressions- und Lebensqualitätsfragebögen hin zum tendenziell besseren Abschneiden vorliegen. Da die PatientInnen den für sie konstruierten Fragebogen selbständig (und in den meisten Fällen zuhause) ausfüllten, ist eine Beeinflussung der Antworten durch Verständnisprobleme trotz angebotener telefonischer Hilfestellung nicht ausgeschlossen. Letztlich wurde die Studie multizentrisch durchgeführt, was prinzipiell zu inhomogenen Untersuchungs- und Datenerhebungsbedingungen zwischen den Kliniken führte.

### **4.3 Gesamtfazit und Ausblick**

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen, dass die Autoimmunkrankheiten Pemphigus vulgaris/foliaceus zu einer beeinträchtigten Lebensqualität und dem Auftreten von Depressionen führen kann. Dabei bedingen sich die Konstrukte psychische Gesundheit und gesundheitsbezogene Lebensqualität gegenseitig. So kann nach den statistischen Signifikanztests ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten depressiver Symptome und einer reduzierten Lebensqualität unter den weiblichen Pemphiguspatienten angenommen werden (siehe Abschnitt 3.4.1 **Abb. 24** und Abschnitt 3.4.2 **Abb. 29**). Die psychische Komponente spiegelt sich auch in der selbsteingeschätzten Lebensqualität durch den Fragebogen EQ-5D-

3L wider: 40 % der PatientInnen gaben an, „mäßig ängstlich oder deprimiert“ zu sein (siehe Abschnitt 3.3.1 **Abb. 12**).

Um dem Auftreten psychischer Komorbiditäten vorzubeugen, sollte eine regelmäßige Beurteilung der mentalen Gesundheit mit in das Behandlungsschema einbezogen werden.

Beträchtlichen Einfluss auf die Lebensqualität hat das körperliche Symptom „Schmerz“, was mit den durch Pemphigus hervorgerufenen Blasen und Erosionen einhergeht. Lediglich ein Drittel der Befragten gab „keine Probleme“ dahingehend im Fragebogen EQ-5D an (siehe Abschnitt 3.3.1 **Abb. 11**). Auch im krankheitsspezifischen Fragebogen Skindex-29 lag die größte Einschränkung der Lebensqualität in der Subskala „Symptoms“.

Wie die Ergebnisse des ABSIS erkennen lassen, ist ein Großteil des PatientInnenkollektivs von einer milden bis moderaten Form des Pemphigus betroffen (siehe Abschnitt 3.1 **Tab. 1**). Trotz allem sollte auf Basis der Ergebnisse der Lebensqualitätsfragebogen auf die Behandlung und Prävention von Schmerzen besonderes Augenmerk gelegt werden, da diese mit einer reduziert wahrgenommenen Lebensqualität assoziiert sind.

Inwieweit die Therapie eine Rolle in der Bewertung der Lebensqualität und dem Auftreten depressiver Symptome spielt, sollte durch zukünftige Studien gezeigt werden. Entsprechende Symptome sowie eine Einschätzung der Lebensqualität sollten zu Beginn der Erkrankung sowie im Verlauf bzw. nach erfolgreicher Therapie abgefragt werden. Vor allem die Rolle der in der Therapie häufig eingesetzten systemischen Kortikosteroide könnte Gegenstand zukünftiger Studien sein.

Die zitierten Studien zur Lebensqualität von Pemphigus-PatientInnen zeigten ein sehr heterogenes Studiendesign. Um bessere Vergleiche der Ergebnisse anstellen zu können, empfiehlt sich die Benutzung standardisierter, gleicher Messinstrumente, wie beispielsweise der verhältnismäßig neue Fragebogen ABQOL, der spezifisch für bullöse Autoimmunkrankheiten konzipiert wurde [120]. Die Bedeutung weiterer Forschungen, die die Lebensqualität und psychische Komorbiditäten unter Pemphigus-PatientInnen untersuchen, kann mit Hilfe von sozioökonomischen Aspekten verdeutlicht werden. Pemphigus betrifft bevorzugt Menschen im mittleren Erwachsenenalter, die erwerbsfähig sind. Neben der Hauterkrankung können psychische Komorbiditäten wie eine Depression zu



erheblichen Verdienstaufschlägen des Einzelnen und einhergehenden Kosten für die Gesellschaft führen.

Die Lebensqualitätsforschung kann zudem in der Bewertung von Kosten-Nutzen-Analysen neuer Medikamente von Relevanz sein. Beispielhaft für eine kostenintensivere Behandlung sei hier die Therapie mit dem Biologikum Rituximab genannt. Der Einsatz dieser kostenintensiven, jedoch wirksamen Arzneimittel kann unter anderem durch die Messung der Lebensqualität gerechtfertigt werden und mehr PatientInnen den Zugang zu dieser Behandlung gewähren.

## 5 Zusammenfassung

**Hintergrund:** Pemphigus vulgaris und Pemphigus foliaceus sind seltene, jedoch schwer verlaufende Erkrankungen, die durch zirkulierende Autoantikörper gegen epidermale Adhäsionsmoleküle charakterisiert sind. Die klinische Erscheinung bringt schmerzhaftes, chronisches Blasen und Erosionen an Haut und Schleimhäuten mit sich. Die Chronizität der Erkrankung ist neben den körperlichen Symptomen ein Faktor, der zu einer reduzierten Lebensqualität und dem Auftreten von psychischen Komorbiditäten führen kann. Neben der medikamentösen Therapie gewinnt die Verbesserung der Lebensqualität und der mentalen Gesundheit der chronisch erkrankten PatientInnen zunehmend an Bedeutung. Während die Pathogenese und Therapie der Pemphiguserkrankung häufig Gegenstand aktueller Studien sind, existieren nur wenige Studien zum koexistenten Auftreten von Depressionen und Einschränkungen in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

**Zielsetzung und Methodik:** Ziel der vorliegenden prospektiven multizentrischen Studie war, das Auftreten und den Schweregrad von Depressionen sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität bei PemphiguspatientInnen zu untersuchen. Zudem sollte erfasst werden, inwieweit die Ausprägung der Erkrankung und sozioökonomische Faktoren das Ausmaß der Depression sowie die Einschränkungen der Lebensqualität beeinflussen. Zu diesem Zweck wurden die PatientInnen in den jeweiligen dermatologischen Polikliniken hinsichtlich ihrer körperlichen sowie etwaiger depressiver Symptome untersucht. Als validierte Fragebogen wurden der *Autoimmune Bullous Skin Disorder Intensity Score* sowie die *Montgomery-Asberg Depression-Rating Scale* verwendet. Zusätzlich wurden die Betroffenen gebeten, mittels *Beck-Depressions-Inventar II* ihr psychisches Befinden und anhand des *European Quality of Life 5 Dimensions* - sowie *Skindex*-Fragebogens ihre gesundheitsbezogene Lebensqualität selbst einzuschätzen und allgemeine soziodemographische Angaben zu machen.

**Ergebnisse:** Insgesamt konnten 68 PatientInnen in die Studie aufgenommen werden. Das körperliche Ausmaß der Pemphiguserkrankung entsprach bei

einem Großteil der Betroffenen einem milden bis mittelschweren Krankheitsgrad, wohingegen 4 PatientInnen an einer schweren Form litten.

Die durch klinisch erfahrene Studienärzte eingeschätzten psychischen Symptome entsprachen bei jedem zehnten Studienteilnehmenden einer mittelgradigen Depression. Das Ausmaß der Depression, eingeschätzt mittels *Montgomery-Asberg Depression-Rating Scale*, korrelierte dabei mit dem Ausprägungsgrad der Erkrankung. Zudem wurden höhere Werte bei alleinstehenden Männern beobachtet.

Bei der Selbsteinschätzung mittels *Beck-Depressions-Inventar II* schätzte sich ein Viertel des PatientInnenkollektivs als „leicht depressiv“ ein, wohingegen 15 % Symptome, die einer mittelgradigen Depression entsprachen, angaben. Sowohl bei der Selbst- als auch bei der Fremdbeurteilung, konnte keinem der Betroffenen eine hochgradige Depression attestiert werden.

Die Auswertung der Lebensqualitätsfragebögen zeigte eine reduziert wahrgenommene Lebensqualität. Getrennt geschlechtlich betrachtet, gingen depressive Symptome unter weiblichen Pemphiguspatienten statistisch signifikant mit einer Abnahme des Wohlbefindens einher. Dies verdeutlicht einmal mehr die Beeinflussung von Depressionen auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität. Auch das die Erkrankung begleitende Symptom „Schmerz“ führte zu Einschränkungen der Lebensqualität. Sozioökonomisch fiel auf, dass vor allem bei Männern ein niedriges Bruttoeinkommen mit einer reduzierten gesundheitsbezogenen Lebensqualität assoziiert war.

**Schlussfolgerung:** Die Erkenntnisse dieser Studie belegen die Einschränkungen der Lebensqualität und psychischen Gesundheit von PemphiguspatientInnen. Eine Optimierung der individuellen Versorgungsqualität kann durch das standardisierte Erfassen von Schmerzen und depressiven Zuständen sowie einer Einbeziehung der Lebensqualitätsmessung in klinisch-therapeutischen Bereichen erreicht werden.

## Summary

**Background:** Pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus are rare but fatal autoimmune diseases, which are characterized by circulating autoantibodies against epidermal adhesion molecules. The clinical symptoms are painful, chronic blisters as well as erosions of the skin and mucous membranes. Besides the physical symptoms, the chronicity of the disease is a primary factor which may affect the quality of life and may lead to mental comorbidities. For this reason, not only drug treatment but also the improvement of the quality of life and mental health of the affected patients gain more importance.

Whereas pathogenesis and therapy of pemphigus vulgaris have been intensively investigated in recent studies, there are only few studies concerning the occurrence of depressions and impact on of health-related quality of life.

**Objective and methodology:** The aim of the present prospective multicentric study was to examine the occurrence and severity of depressions as well as the health-related quality of life among pemphigus patients. Moreover, the study aimed at determining to which extent the level of the disease and socioeconomic factors affect the severity of depressions and the quality of life. For that purpose, the patients have been dermatologically tested in the respective outpatient clinics for their physical status as well as any depression symptoms. Thereby, the *Autoimmune Bullous Skin Disorder Intensity Score* and the *Montgomery-Asberg Depression-Rating Scale* served as validated questionnaires. In addition, the patients have been asked to assess their mental health by use of the *Beck-Depressions-Inventar II* and their health-related quality of life through the *European Quality of Life 5 Dimensions* questionnaire and *Skindex* questionnaire, as well as to provide general sociodemographic information.

**Results:** In sum, 68 patients have been included in the study. Most of the study patients presented a mild to moderate disease activity, whereas four of the patients suffered from severe pemphigus. Apart from that, an investigator attested that the mental symptoms of every tenth patient indicated a moderate depression. The degree of the depression, determined by *Montgomery-Asberg Depression-Rating Scale*, thereby correlates with the severity of the disease. Besides, it has been found that single men even show higher results.

According to the self-evaluation using the *Beck-Depressions-Inventar II*, a quarter of the study patients assessed themselves as slightly depressive, whereas 15 percent reported a moderate depression. Neither the self-assessment nor the assessment by a physician identified a high grade of depression among the study population.

The evaluation of the questionnaires showed a reduced perceived quality of life. Furthermore, symptoms of a depression among female pemphigus patients are statistically significant associated with a decreased sense of well-being. These findings highlight once more the impact of depressions on health-related quality of life. Likewise, the co-existing symptom 'pain' led to a decreased quality of life. Regarding socioeconomic findings, it became clear that a low gross income was associated with a reduced health-related quality of life.

**Conclusion:** The findings of this clinical study demonstrate that pemphigus negatively affects the mental health of pemphigus patients, and it reveals the impact of the disease on patients' quality of life. An optimization of the individual disease management may be achieved through the standardized evaluation of pain and depressive conditions as well as the involvement of an objective measurement of the quality of life during the course of pemphigus.

## 6 Literaturverzeichnis

- [1] Agmon-Levin, N., Theodor, E., Segal, R. M., and Shoenfeld, Y. 2013. Vitamin D in systemic and organ-specific autoimmune diseases. *Clinical reviews in allergy & immunology* 45, 2, 256–266.
- [2] Ahmed, A. R., Wagner, R., Khatri, K., Notani, G., Awdeh, Z., Alper, C. A., and Yunis, E. J. 1991. Major histocompatibility complex haplotypes and class II genes in non-Jewish patients with pemphigus vulgaris. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 88, 11, 5056–5060.
- [3] Ahmed, A. R., Yunis, E. J., Khatri, K., Wagner, R., Notani, G., Awdeh, Z., and Alper, C. A. 1990. Major histocompatibility complex haplotype studies in Ashkenazi Jewish patients with pemphigus vulgaris. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 87, 19, 7658–7662.
- [4] Ahonen, P., Myllärniemi, S., Sipilä, I., and Perheentupa, J. 1990. Clinical variation of autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy (APECED) in a series of 68 patients. *The New England journal of medicine* 322, 26, 1829–1836.
- [5] Alpsoy, E., Akman-Karakas, A., and Uzun, S. 2015. Geographic variations in epidemiology of two autoimmune bullous diseases: pemphigus and bullous pemphigoid. *Archives of dermatological research* 307, 4, 291–298.
- [6] Amagai, M. 2003. Desmoglein as a target in autoimmunity and infection. *Journal of the American Academy of Dermatology* 48, 2, 244–252.
- [7] Amagai, M., Klaus-Kovtun, V., and Stanley, J. R. 1991. Autoantibodies against a novel epithelial cadherin in pemphigus vulgaris, a disease of cell adhesion. *Cell* 67, 5, 869–877.

- [8] Amagai, M., Tsunoda, K., Suzuki, H., Nishifuji, K., Koyasu, S., and Nishikawa, T. 2000. Use of autoantigen-knockout mice in developing an active autoimmune disease model for pemphigus. *The Journal of clinical investigation* 105, 5, 625–631.
- [9] Anderson, R. T. and Rajagopalan, R. 1997. Development and validation of a quality of life instrument for cutaneous diseases. *Journal of the American Academy of Dermatology* 37, 1, 41–50.
- [10] Anhalt, G. J., Labib, R. S., Voorhees, J. J., Beals, T. F., and Diaz, L. A. 1982. Induction of pemphigus in neonatal mice by passive transfer of IgG from patients with the disease. *The New England journal of medicine* 306, 20, 1189–1196.
- [11] Aoki, V., Rivitti, E. A., and Diaz, L. A. 2015. Update on fogo selvagem, an endemic form of pemphigus foliaceus. *The Journal of dermatology* 42, 1, 18–26.
- [12] Arbabi, M., Ghodsi, Z., Mahdanian, A., Noormohammadi, N., Shalileh, K., Darvish, F., Ashrafinia, N., and Chams, C. 2011. Mental health in patients with pemphigus: an issue to worth consideration. *Indian journal of dermatology* 56, 5, 541–545.
- [13] Arnson, Y., Shoenfeld, Y., and Amital, H. 2010. Effects of tobacco smoke on immunity, inflammation and autoimmunity. *Journal of autoimmunity* 34, 3, J258-65.
- [14] Arredondo, J., Chernyavsky, A. I., Karaouni, A., and Grando, S. A. 2005. Novel mechanisms of target cell death and survival and of therapeutic action of IVIg in Pemphigus. *The American journal of pathology* 167, 6, 1531–1544.
- [15] Augustin, M., Wenninger, K., Amon, U., Schroth, M. J., Küster, W., Chren, M., Kupfer, J., and Gieler, U. 2004. German adaptation of the Skindex-29 questionnaire on quality of life in dermatology: validation and clinical results. *Dermatology (Basel, Switzerland)* 209, 1, 14–20.

- [16] Avrameas, S. and Selmi, C. 2013. Natural autoantibodies in the physiology and pathophysiology of the immune system. *Journal of autoimmunity* 41, 46–49.
- [17] Barrimi, M., Aalouane, R., Aarab, C., Hafidi, H., Baybay, H., Soughi, M., Tachfouti, N., Nejjari, C., Mernissi, F. Z., and Rammouz, I. 2013. Corticothérapie prolongée et troubles anxieux et dépressifs. Étude longitudinale sur 12 mois. *L'Encephale* 39, 1, 59–65.
- [18] BECK, A. T., WARD, C. H., MENDELSON, M., MOCK, J., and ERBAUGH, J. 1961. An inventory for measuring depression. *Archives of general psychiatry* 4, 561–571.
- [19] Beck, AT, Steer RA, Brown GK. 1996. Beck Depression Inventory, 2nd edn. Manual.
- [20] Beeson, P. B. 1994. Age and sex associations of 40 autoimmune diseases. *The American journal of medicine* 96, 5, 457–462.
- [21] Behzad, M., Möbs, C., Kneisel, A., Möller, M., Hoyer, J., Hertl, M., and Eming, R. 2012. Combined treatment with immunoabsorption and rituximab leads to fast and prolonged clinical remission in difficult-to-treat pemphigus vulgaris. *The British journal of dermatology* 166, 4, 844–852.
- [22] Bektas, M., Jolly, P. S., Berkowitz, P., Amagai, M., and Rubenstein, D. S. 2013. A pathophysiologic role for epidermal growth factor receptor in pemphigus acantholysis. *The Journal of biological chemistry* 288, 13, 9447–9456.
- [23] Berkowitz, P., Diaz, L. A., Hall, R. P., and Rubenstein, D. S. 2008. Induction of p38MAPK and HSP27 phosphorylation in pemphigus patient skin. *The Journal of investigative dermatology* 128, 3, 738–740.
- [24] Berkowitz, P., Hu, P., Liu, Z., Diaz, L. A., Enghild, J. J., Chua, M. P., and Rubenstein, D. S. 2005. Desmosome signaling. Inhibition of p38MAPK prevents pemphigus vulgaris IgG-induced cytoskeleton reorganization. *The Journal of biological chemistry* 280, 25, 23778–23784.



- [25] Bickle, K., Roark, T. R., and Hsu, S. 2002. Autoimmune bullous dermatoses: a review. *Am Fam Physician* 65, 9, 1861–1870.
- [26] Boulard, C., Duvert Lehembre, S., Picard-Dahan, C., Kern, J. S., Zambruno, G., Feliciani, C., Marinovic, B., Vabres, P., Borradori, L., Prost-Squarcioni, C., Labeille, B., Richard, M. A., Ingen-Housz-Oro, S., Houivet, E., Werth, V. P., Murrell, D. F., Hertl, M., Benichou, J., and Joly, P. 2016. Calculation of cut-off values based on the Autoimmune Bullous Skin Disorder Intensity Score (ABSIS) and Pemphigus Disease Area Index (PDAI) pemphigus scoring systems for defining moderate, significant and extensive types of pemphigus. *The British journal of dermatology* 175, 1, 142–149.
- [27] Bretscher, P. and Cohn, M. 1970. A theory of self-nonsel discrimination. *Science (New York, N.Y.)* 169, 3950, 1042–1049.
- [28] Bullinger, M. 1996. Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mit dem SF-36 Health Survey. *Die Rehabilitation* 35, 3, XVII-XXVII; quiz XXVII-XXIX.
- [29] Bullinger, M. 2002. Assessing health related quality of life in medicine. An overview over concepts, methods and applications in international research. *Restorative neurology and neuroscience* 20, 3-4, 93–101.
- [30] Bullinger, M. and Quitmann, J. 2014. Quality of life as patient-reported outcomes: principles of assessment. *Dialogues in clinical neuroscience* 16, 2, 137–145.
- [31] Burn, G. L., Svensson, L., Sanchez-Blanco, C., Saini, M., and Cope, A. P. 2011. Why is PTPN22 a good candidate susceptibility gene for autoimmune disease? *FEBS letters* 585, 23, 3689–3698.
- [32] Calkins, C. C., Setzer, S. V., Jennings, J. M., Summers, S., Tsunoda, K., Amagai, M., and Kowalczyk, A. P. 2006. Desmoglein endocytosis and desmosome disassembly are coordinated responses to pemphigus autoantibodies. *The Journal of biological chemistry* 281, 11, 7623–7634.

- [33] Cella, D. F. 1994. Quality of life: Concepts and definition. *Journal of Pain and Symptom Management* 9, 3, 186–192.
- [34] Chren, M. M., Lasek, R. J., Flocke, S. A., and Zyzanski, S. J. 1997. Improved discriminative and evaluative capability of a refined version of Skindex, a quality-of-life instrument for patients with skin diseases. *Archives of dermatology* 133, 11, 1433–1440.
- [35] Chren, M. M., Lasek, R. J., Quinn, L. M., Mostow, E. N., and Zyzanski, S. J. 1996. Skindex, a quality-of-life measure for patients with skin disease: reliability, validity, and responsiveness. *The Journal of investigative dermatology* 107, 5, 707–713.
- [36] Chren, M.-M. 2010. Interpretation of quality-of-life scores. *The Journal of investigative dermatology* 130, 5, 1207–1209.
- [37] Chren, M.-M. 2012. The Skindex instruments to measure the effects of skin disease on quality of life. *Dermatologic clinics* 30, 2, 231-6, xiii.
- [38] Cooper, G. S., Bynum, M. L. K., and Somers, E. C. 2009. Recent insights in the epidemiology of autoimmune diseases: improved prevalence estimates and understanding of clustering of diseases. *Journal of autoimmunity* 33, 3-4, 197–207.
- [39] Cooper, G. S., Wither, J., Bernatsky, S., Claudio, J. O., Clarke, A., Rioux, J. D., and Fortin, P. R. 2010. Occupational and environmental exposures and risk of systemic lupus erythematosus: silica, sunlight, solvents. *Rheumatology (Oxford, England)* 49, 11, 2172–2180.
- [40] Cunningham, M. W. 2014. Rheumatic fever, autoimmunity, and molecular mimicry: the streptococcal connection. *International reviews of immunology* 33, 4, 314–329.
- [41] D.L. Patrick and P. Erickson. 1992. Health Status and Health Policy.
- [42] Dalgard, F. J., Svensson, Å., Gieler, U., Tomas-Aragones, L., Lien, L., Poot, F., Jemec, G. B. E., Misery, L., Szabo, C., Linder, D., Sampogna, F., Evers,

- A. W. M., Halvorsen, J. A., Balieva, F., Szepietowski, J., Lvov, A., Marron, S. E., Altunay, I. K., Finlay, A. Y., Salek, S. S., and Kupfer, J. 2018. Dermatologists across Europe underestimate depression and anxiety: results from 3635 dermatological consultations. *The British journal of dermatology* 179, 2, 464–470.
- [43] Darjani A, Ghanbari A, Sayadi Nejhad A et al. 2008. Comparison the health-related quality of life of patients suffering from pemphigus with healthy people. *J Guilan Univ Med Sci*, 17:1–9.
- [44] Didona, D. and Di Zenzo, G. 2018. Humoral Epitope Spreading in Autoimmune Bullous Diseases. *Frontiers in immunology* 9, 779.
- [45] Duke, R. C. 1989. Self recognition by T cells. I. Bystander killing of target cells bearing syngeneic MHC antigens. *The Journal of experimental medicine* 170, 1, 59–71.
- [46] Dunne, J. L., Triplett, E. W., Gevers, D., Xavier, R., Insel, R., Danska, J., and Atkinson, M. A. 2014. The intestinal microbiome in type 1 diabetes. *Clinical and experimental immunology* 177, 1, 30–37.
- [47] Eming, R., Hennerici, T., Bäcklund, J., Feliciani, C., Visconti, K. C., Willenborg, S., Wohde, J., Holmdahl, R., Sønderstrup, G., and Hertl, M. 2014. Pathogenic IgG antibodies against desmoglein 3 in pemphigus vulgaris are regulated by HLA-DRB1\*04:02-restricted T cells. *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)* 193, 9, 4391–4399.
- [48] Eming, R. and Hertl, M. 2006. Immunoabsorption in pemphigus. *Autoimmunity* 39, 7, 609–616.
- [49] Eming, R., Nagel, A., Wolff-Franke, S., Podstawa, E., Debus, D., and Hertl, M. 2008. Rituximab exerts a dual effect in pemphigus vulgaris. *The Journal of investigative dermatology* 128, 12, 2850–2858.
- [50] Eming, R., Rech, J., Barth, S., Kalden, J. R., Schuler, G., Harrer, T., and Hertl, M. 2006. Prolonged clinical remission of patients with severe

pemphigus upon rapid removal of desmoglein-reactive autoantibodies by immunoadsorption. *Dermatology (Basel, Switzerland)* 212, 2, 177–187.

- [51] Eming, R., Sticherling, M., Hofmann, S. C., Hunzelmann, N., Kern, J. S., Kramer, H., Pfeiffer, C., Schuster, V., Zillikens, D., Goebeler, M., Hertl, M., Nast, A., Orzechowski, H.-D., Sárdy, M., Schmidt, E., Sitaru, C., Sporbeck, B., and Worm, M. 2015. S2k guidelines for the treatment of pemphigus vulgaris/foiaceus and bullous pemphigoid. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG* 13, 8, 833–844.
- [52] EuroQoL Research Foundation. *EQ-5D*. <https://euroqol.org/eq-5d-instruments/>. Accessed 30 November 2019.
- [53] Finlay, A. Y. and Khan, G. K. 1994. Dermatology Life Quality Index (DLQI)-a simple practical measure for routine clinical use. *Clinical and experimental dermatology* 19, 3, 210–216.
- [54] Funakoshi, T., Lunardon, L., Ellebrecht, C. T., Nagler, A. R., O'Leary, C. E., and Payne, A. S. 2012. Enrichment of total serum IgG4 in patients with pemphigus. *The British journal of dermatology* 167, 6, 1245–1253.
- [55] Ghodsi, S. Z., Chams-Davatchi, C., Daneshpazhooh, M., Valikhani, M., and Esmaili, N. 2012. Quality of life and psychological status of patients with pemphigus vulgaris using Dermatology Life Quality Index and General Health Questionnaires. *The Journal of dermatology* 39, 2, 141–144.
- [56] Goodnow, C. C., Sprent, J., Fazekas de St Groth, B., and Vinuesa, C. G. 2005. Cellular and genetic mechanisms of self tolerance and autoimmunity. *Nature* 435, 7042, 590–597.
- [57] Gupta, M. A. and Gupta, A. K. 2003. Psychiatric and psychological comorbidity in patients with dermatologic disorders: epidemiology and management. *American journal of clinical dermatology* 4, 12, 833–842.
- [58] Hacker-Foegen, M. K., Janson, M., Amagai, M., Fairley, J. A., and Lin, M.-S. 2003. Pathogenicity and epitope characteristics of anti-desmoglein-1

from pemphigus foliaceus patients expressing only IgG1 autoantibodies. *The Journal of investigative dermatology* 121, 6, 1373–1378.

- [59] Hahn-Ristic, K., Rzany, B., Amagai, M., Bröcker, E. B., and Zillikens, D. 2002. Increased incidence of pemphigus vulgaris in southern Europeans living in Germany compared with native Germans. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV* 16, 1, 68–71.
- [60] Hautzinger, M., Keller F., Kühner C. 2006. "BDI II" Beck Depressions-Inventar (2. Revision).
- [61] Hertl, M., Amagai, M., Sundaram, H., Stanley, J., Ishii, K., and Katz, S. I. 1998. Recognition of desmoglein 3 by autoreactive T cells in pemphigus vulgaris patients and normals. *The Journal of investigative dermatology* 110, 1, 62–66.
- [62] Heupel, W.-M., Zillikens, D., Drenckhahn, D., and Waschke, J. 2008. Pemphigus vulgaris IgG directly inhibit desmoglein 3-mediated transinteraction. *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)* 181, 3, 1825–1834.
- [63] Hofmann, S. C., Juratli, H. A., and Eming, R. 2018. Bullous autoimmune dermatoses. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG* 16, 11, 1339–1358.
- [64] Hsu, Y.-M., Fang, H.-Y., Lin, C.-L., and Shieh, S.-H. 2020. The Risk of Depression in Patients with Pemphigus: A Nationwide Cohort Study in Taiwan. *International journal of environmental research and public health* 17, 6.
- [65] Hu, X. and Daly, M. 2012. What have we learned from six years of GWAS in autoimmune diseases, and what is next? *Current opinion in immunology* 24, 5, 571–575.
- [66] Janssen, M. F., Szende, A., Cabases, J., Ramos-Goñi, J. M., Vilagut, G., and König, H. H. 2019. Population norms for the EQ-5D-3L: a cross-country analysis of population surveys for 20 countries. *The European journal of*

*health economics : HEPAC : health economics in prevention and care* 20, 2, 205–216.

- [67] Joly, P., Maho-Vaillant, M., Prost-Squarcioni, C., Hebert, V., Houivet, E., Calbo, S., Caillot, F., Golinski, M. L., Labeille, B., Picard-Dahan, C., Paul, C., Richard, M.-A., Bouaziz, J. D., Duvert-Lehembre, S., Bernard, P., Caux, F., Alexandre, M., Ingen-Housz-Oro, S., Vabres, P., Delaporte, E., Quereux, G., Dupuy, A., Debarbieux, S., Avenel-Audran, M., D'Incan, M., Bedane, C., Bénéton, N., Jullien, D., Dupin, N., Misery, L., Machet, L., Beylot-Barry, M., Dereure, O., Sassolas, B., Vermeulin, T., Benichou, J., and Musette, P. 2017. First-line rituximab combined with short-term prednisone versus prednisone alone for the treatment of pemphigus (Ritux 3): a prospective, multicentre, parallel-group, open-label randomised trial. *Lancet (London, England)* 389, 10083, 2031–2040.
- [68] Joly, P., Mouquet, H., Roujeau, J.-C., D'Incan, M., Gilbert, D., Jacquot, S., Gougeon, M.-L., Bedane, C., Muller, R., Dreno, B., Doutre, M.-S., Delaporte, E., Pauwels, C., Franck, N., Caux, F., Picard, C., Tancrede-Bohin, E., Bernard, P., Tron, F., Hertl, M., and Musette, P. 2007. A single cycle of rituximab for the treatment of severe pemphigus. *The New England journal of medicine* 357, 6, 545–552.
- [69] Kalantari-Dehaghi, M., Anhalt, G. J., Camilleri, M. J., Chernyavsky, A. I., Chun, S., Felgner, P. L., Jasinskas, A., Leiferman, K. M., Liang, L., Marchenko, S., Nakajima-Sasaki, R., Pittelkow, M. R., Zone, J. J., and Grando, S. A. 2013. Pemphigus vulgaris autoantibody profiling by proteomic technique. *PloS one* 8, 3, e57587.
- [70] Kamradt, T. and Mitchison, N. A. 2001. Tolerance and autoimmunity. *The New England journal of medicine* 344, 9, 655–664.
- [71] Kasperkiewicz, M., Ellebrecht, C. T., Takahashi, H., Yamagami, J., Zillikens, D., Payne, A. S., and Amagai, M. 2017. Pemphigus. *Nature reviews. Disease primers* 3, 17026.

- [72] Kasperkiewicz, M., Shimanovich, I., Meier, M., Schumacher, N., Westermann, L., Kramer, J., Zillikens, D., and Schmidt, E. 2012. Treatment of severe pemphigus with a combination of immunoabsorption, rituximab, pulsed dexamethasone and azathioprine/mycophenolate mofetil: a pilot study of 23 patients. *The British journal of dermatology* 166, 1, 154–160.
- [73] Kiran M, P., Anuradha M, G., Prakruti P, P., Amita, S., and Mira K, D. 2018. An Evaluation of Pharmacological Management of Pemphigus Vulgaris and its Impact on Quality of Life. *JYP* 10, 4, 433–438.
- [74] Kivity, S., Agmon-Levin, N., Blank, M., and Shoenfeld, Y. 2009. Infections and autoimmunity--friends or foes? *Trends in immunology* 30, 8, 409–414.
- [75] Kneisel, A. and Hertl, M. 2011. Autoimmune bullous skin diseases. Part 1: Clinical manifestations. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG* 9, 10, 844-56; quiz 857.
- [76] Kneisel, A. and Hertl, M. 2011. Autoimmune bullous skin diseases. Part 2: diagnosis and therapy. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG* 9, 11, 927–947.
- [77] Kühner, C., Bürger, C., Keller, F., and Hautzinger, M. 2007. Reliabilität und Validität des revidierten Beck-Depressionsinventars (BDI-II). Befunde aus deutschsprachigen Stichproben. *Der Nervenarzt* 78, 6, 651–656.
- [78] Kumar, V., Mattoo, S. K., and Handa, S. 2013. Psychiatric morbidity in pemphigus and psoriasis: a comparative study from India. *Asian journal of psychiatry* 6, 2, 151–156.
- [79] Layegh, P., Mokhber, N., Javidi, Z., Mashhadi, M. P., and Moghiman, T. 2013. Depression in patients with pemphigus: is it a major concern? *The Journal of dermatology* 40, 6, 434–437.
- [80] Lee, E., Lendas, K. A., Chow, S., Pirani, Y., Gordon, D., Dionisio, R., Nguyen, D., Spizuoco, A., Fotino, M., Zhang, Y., and Sinha, A. A. 2006.

- Disease relevant HLA class II alleles isolated by genotypic, haplotypic, and sequence analysis in North American Caucasians with pemphigus vulgaris. *Human immunology* 67, 1-2, 125–139.
- [81] Lehmann, P. V., Forsthuber, T., Miller, A., and Sercarz, E. E. 1992. Spreading of T-cell autoimmunity to cryptic determinants of an autoantigen. *Nature* 358, 6382, 155–157.
- [82] Lettre, G. and Rioux, J. D. 2008. Autoimmune diseases: insights from genome-wide association studies. *Human molecular genetics* 17, R2, R116-21.
- [83] Lewis, D. A. and Smith, R. E. 1983. Steroid-induced psychiatric syndromes. A report of 14 cases and a review of the literature. *Journal of affective disorders* 5, 4, 319–332.
- [84] Lin, M. S., Swartz, S. J., Lopez, A., Ding, X., Fernandez-Vina, M. A., Stastny, P., Fairley, J. A., and Diaz, L. A. 1997. Development and characterization of desmoglein-3 specific T cells from patients with pemphigus vulgaris. *The Journal of clinical investigation* 99, 1, 31–40.
- [85] Mao, X., Choi, E. J., and Payne, A. S. 2009. Disruption of desmosome assembly by monovalent human pemphigus vulgaris monoclonal antibodies. *The Journal of investigative dermatology* 129, 4, 908–918.
- [86] Mao, X., Nagler, A. R., Farber, S. A., Choi, E. J., Jackson, L. H., Leiferman, K. M., Ishii, N., Hashimoto, T., Amagai, M., Zone, J. J., and Payne, A. S. 2010. Autoimmunity to desmocollin 3 in pemphigus vulgaris. *The American journal of pathology* 177, 6, 2724–2730.
- [87] Mathis, D. and Benoist, C. 2011. Microbiota and autoimmune disease: the hosted self. *Cell host & microbe* 10, 4, 297–301.
- [88] Mayrshofer, F., Hertl, M., Sinkgraven, R., Sticherling, M., Pfeiffer, C., Zillikens, D., Messer, G., and Rzany Für Die Deutsche Dermatologische Gesellschaft. 2005. Deutliche Einschränkung der Lebensqualität bei Patienten mit Pemphigus vulgaris: Ergebnisse der deutschen Bullous Skin Disease



- (BSD)-Studiengruppe. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG* 3, 6, 431–435.
- [89] McAllister-Williams, R. H., Ferrier, I. N., and Young, A. H. 1998. Mood and neuropsychological function in depression: the role of corticosteroids and serotonin. *Psychological medicine* 28, 3, 573–584.
- [90] Meyer, N. and Misery, L. 2010. Geoepidemiologic considerations of autoimmune pemphigus. *Autoimmunity reviews* 9, 5, A379-82.
- [91] Misery, L. 2011. Consequences of psychological distress in adolescents with acne. *The Journal of investigative dermatology* 131, 2, 290–292.
- [92] Möller, H.-J. and Schnitker, J. 2007. Einsatz einer modifizierten MADRS bei depressiven Patienten in einer prospektiven Kohortenstudie. *Der Nervenarzt* 78, 6, 685–690.
- [93] Montgomery, S. A. and Asberg, M. 1979. A new depression scale designed to be sensitive to change. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science* 134, 382–389.
- [94] Moraes, M. E., Fernandez-Vina, M., Lazaro, A., Diaz, L. A., Filho, G. H., Friedman, H., Rivitti, E., Aoki, V., Stastny, P., and Moraes, J. R. 1997. An epitope in the third hypervariable region of the DRB1 gene is involved in the susceptibility to endemic pemphigus foliaceus (fogo selvagem) in three different Brazilian populations. *Tissue antigens* 49, 1, 35–40.
- [95] Morell-Dubois, S., Carpentier, O., Cottencin, O., Queyrel, V., Hachulla, E., Hatron, P.-Y., and Delaporte, E. 2008. Stressful life events and pemphigus. *Dermatology (Basel, Switzerland)* 216, 2, 104–108.
- [96] Nagamine, K., Peterson, P., Scott, H. S., Kudoh, J., Minoshima, S., Heino, M., Krohn, K. J., Lalioti, M. D., Mullis, P. E., Antonarakis, S. E., Kawasaki, K., Asakawa, S., Ito, F., and Shimizu, N. 1997. Positional cloning of the APECED gene. *Nature genetics* 17, 4, 393–398.

- [97] Namazi, M. R. 2004. Prescribing antidepressant drugs for pemphigus patients: An important point to keep in mind. *Dermatology online journal* 10, 1, 22.
- [98] Nijsten, T., Sampogna, F., and Abeni, D. 2009. Categorization of Skindex-29 scores using mixture analysis. *Dermatology (Basel, Switzerland)* 218, 2, 151–154.
- [99] Nistal, E., Caminero, A., Herrán, A. R., Arias, L., Vivas, S., Morales, J. M. R. de, Calleja, S., Miera, L. E. S. de, Arroyo, P., and Casqueiro, J. 2012. Differences of small intestinal bacteria populations in adults and children with/without celiac disease: effect of age, gluten diet, and disease. *Inflammatory bowel diseases* 18, 4, 649–656.
- [100] Ochoa-Repáraz, J., Mielcarz, D. W., Ditrio, L. E., Burroughs, A. R., Begum-Haque, S., Dasgupta, S., Kasper, D. L., and Kasper, L. H. 2010. Central nervous system demyelinating disease protection by the human commensal *Bacteroides fragilis* depends on polysaccharide A expression. *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)* 185, 7, 4101–4108.
- [101] Paradisi, A., Cianchini, G., Lupi, F., Di Pietro, C., Sampogna, F., Didona, B., Pagliarello, C., Tabolli, S., and Abeni, D. 2012. Quality of life in patients with pemphigus receiving adjuvant therapy. *Clinical and experimental dermatology* 37, 6, 626–630.
- [102] Paradisi, A., Sampogna, F., Di Pietro, C., Cianchini, G., Didona, B., Ferri, R., Abeni, D., and Tabolli, S. 2009. Quality-of-life assessment in patients with pemphigus using a minimum set of evaluation tools. *Journal of the American Academy of Dermatology* 60, 2, 261–269.
- [103] Patrick, D. L. and Deyo, R. A. 1989. Generic and disease-specific measures in assessing health status and quality of life. *Medical care* 27, 3 Suppl, S217-32.
- [104] Penha, M. Á., Farat, J. G., Miot, H. A., and Barraviera, S. R. C. S. 2015. Quality of life index in autoimmune bullous dermatosis patients. *Anais brasileiros de dermatologia* 90, 2, 190–194.

- [105] Perinelli, E. and Gremigni, P. 2016. Use of Social Desirability Scales in Clinical Psychology: A Systematic Review. *Journal of clinical psychology* 72, 6, 534–551.
- [106] Pfützte, M., Niedermeier, A., Hertl, M., and Eming, R. 2007. Introducing a novel Autoimmune Bullous Skin Disorder Intensity Score (ABSIS) in pemphigus. *European journal of dermatology : EJD* 17, 1, 4–11.
- [107] Pollmann, R., Schmidt, T., Eming, R., and Hertl, M. 2018. Pemphigus: a Comprehensive Review on Pathogenesis, Clinical Presentation and Novel Therapeutic Approaches. *Clinical reviews in allergy & immunology* 54, 1, 1–25.
- [108] Quintero-Ronderos, P. and Montoya-Ortiz, G. 2012. Epigenetics and autoimmune diseases. *Autoimmune diseases* 2012, 593720.
- [109] Rabin, R. and Charro, F. de. 2001. EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group. *Annals of medicine* 33, 5, 337–343.
- [110] Radoschewski, M. 2000. Gesundheitsbezogene Lebensqualität - Konzepte und Maße. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* 43, 3, 165–189.
- [111] Rahim, T. and Rashid, R. 2017. Comparison of depression symptoms between primary depression and secondary-to-schizophrenia depression. *International journal of psychiatry in clinical practice* 21, 4, 314–317.
- [112] Rencz, F., Gulácsi, L., Tamási, B., Kárpáti, S., Péntek, M., Baji, P., and Brodszky, V. 2015. Health-related quality of life and its determinants in pemphigus: a systematic review and meta-analysis. *The British journal of dermatology* 173, 4, 1076–1080.
- [113] Richter, P., Werner, J., Heerlein, A., Kraus, A., and Sauer, H. 1998. On the validity of the Beck Depression Inventory. A review. *Psychopathology* 31, 3, 160–168.

- [114] Root-Bernstein, R. and Fairweather, D. 2014. Complexities in the relationship between infection and autoimmunity. *Current allergy and asthma reports* 14, 1, 407.
- [115] Rosenberg, F. R., Sanders, S., and Nelson, C. T. 1976. Pemphigus: a 20-year review of 107 patients treated with corticosteroids. *Archives of dermatology* 112, 7, 962–970.
- [116] Ruocco, V., Ruocco, E., Lo Schiavo, A., Brunetti, G., Guerrera, L. P., and Wolf, R. 2013. Pemphigus: etiology, pathogenesis, and inducing or triggering factors: facts and controversies. *Clinics in dermatology* 31, 4, 374–381.
- [117] Saito, M., Stahley, S. N., Caughman, C. Y., Mao, X., Tucker, D. K., Payne, A. S., Amagai, M., and Kowalczyk, A. P. 2012. Signaling dependent and independent mechanisms in pemphigus vulgaris blister formation. *PloS one* 7, 12, e50696.
- [118] Sareen, J., Afifi, T. O., McMillan, K. A., and Asmundson, G. J. G. 2011. Relationship between household income and mental disorders: findings from a population-based longitudinal study. *Archives of general psychiatry* 68, 4, 419–427.
- [119] Schmidtke, A., Fleckenstein, P., Moises, W., and Beckmann, H. 1988. Untersuchungen zur Reliabilität und Validität einer deutschen Version der Montgomery-Asberg Depression-Rating Scale (MADRS). *Schweizer Archiv fur Neurologie und Psychiatrie (Zurich, Switzerland : 1985)* 139, 2, 51–65.
- [120] Sebaratnam, D. F., Hanna, A. M., Chee, S.-n., Frew, J. W., Venugopal, S. S., Daniel, B. S., Martin, L. K., Rhodes, L. M., Tan, J. C. K., Wang, C. Q., Welsh, B., Nijsten, T., and Murrell, D. F. 2013. Development of a quality-of-life instrument for autoimmune bullous disease: the Autoimmune Bullous Disease Quality of Life questionnaire. *JAMA dermatology* 149, 10, 1186–1191.

- [121] Selvaraj, P. R. and M.G, H. 2018. A STUDY OF PREVALENCE OF DEPRESSION AND ANXIETY IN PATIENTS WITH PEMPHIGUS VULGARIS- A CROSS SECTIONAL STUDY. *jebmh* 5, 9, 775–780.
- [122] Silverstein, A. M. 2005. Paul Ehrlich, archives and the history of immunology. *Nature immunology* 6, 7, 639.
- [123] Simon, D. G., Krutchkoff, D., Kaslow, R. A., and Zarbo, R. 1980. Pemphigus in Hartford County, Connecticut, from 1972 to 1977. *Archives of dermatology* 116, 9, 1035–1037.
- [124] Singer, P. A. and Theofilopoulos, A. N. 1990. T-cell receptor V beta repertoire expression in murine models of SLE. *Immunological reviews* 118, 103–127.
- [125] Sinha, A. A. 2011. The genetics of pemphigus. *Dermatologic clinics* 29, 3, 381-91, vii.
- [126] Smith, D. A. and Germolec, D. R. 1999. Introduction to immunology and autoimmunity. *Environmental health perspectives* 107 Suppl 5, 661–665.
- [127] Smith-Bouvier, D. L., Divekar, A. A., Sasidhar, M., Du, S., Tiwari-Woodruff, S. K., King, J. K., Arnold, A. P., Singh, R. R., and Voskuhl, R. R. 2008. A role for sex chromosome complement in the female bias in autoimmune disease. *The Journal of experimental medicine* 205, 5, 1099–1108.
- [128] Snaith, R. P., Harrop, F. M., Newby, D. A., and Teale, C. 1986. Grade scores of the Montgomery-Asberg Depression and the Clinical Anxiety Scales. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science* 148, 599–601.
- [129] Spitzer, W. O. 1987. State of science 1986: quality of life and functional status as target variables for research. *Journal of chronic diseases* 40, 6, 465–471.

- [130] Stanley, J. R. and Amagai, M. 2006. Pemphigus, bullous impetigo, and the staphylococcal scalded-skin syndrome. *The New England journal of medicine* 355, 17, 1800–1810.
- [131] Sternberg, E. M. and Judd, L. L. 2009. Conference summary and conclusions. A comprehensive approach to predicting and managing mood effects of glucocorticoids. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1179, 229–233.
- [132] Sung, J. Y., Roh, M. R., and Kim, S.-C. 2015. Quality of Life Assessment in Korean Patients with Pemphigus. *Annals of dermatology* 27, 5, 492–498.
- [133] Tabolli, S., Baliva, G., Lombardo, G. A., Sampogna, F., Di Pietro, C., Mannooranparampil, T. J., Alvetreti, G., and Abeni, D. 2006. Health related quality of life assessment in the routine clinical practice of a dermatology unit. *European journal of dermatology : EJD* 16, 4, 409–415.
- [134] Tabolli, S., Mozzetta, A., Antinone, V., Alfani, S., Cianchini, G., and Abeni, D. 2008. The health impact of pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus assessed using the Medical Outcomes Study 36-item short form health survey questionnaire. *The British journal of dermatology* 158, 5, 1029–1034.
- [135] Tabolli, S., Pagliarello, C., Paradisi, A., Cianchini, G., Giannantoni, P., and Abeni, D. 2014. Burden of disease during quiescent periods in patients with pemphigus. *The British journal of dermatology* 170, 5, 1087–1091.
- [136] Takahashi, H., Amagai, M., Nishikawa, T., Fujii, Y., Kawakami, Y., and Kuwana, M. 2008. Novel system evaluating in vivo pathogenicity of desmoglein 3-reactive T cell clones using murine pemphigus vulgaris. *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)* 181, 2, 1526–1535.
- [137] Tamási, B., Brodszky, V., Péntek, M., Gulácsi, L., Hajdu, K., Sárdy, M., Szegedi, A., Bata-Csörgő, Z., Kinyó, Á., and Rencz, F. 2019. Validity of the EQ-5D in patients with pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus. *The British journal of dermatology* 180, 4, 802–809.

- [138] Tamir, A., Ophir, J., and Brenner, S. 1994. Pemphigus vulgaris triggered by emotional stress. *Dermatology (Basel, Switzerland)* 189, 2, 210.
- [139] Terrab, Z., Benchikhi, H., Maaroufi, A., Hassoune, S., Amine, M., and Lakhdar, H. 2005. Qualité de vie et pemphigus. *Annales de dermatologie et de venerologie* 132, 4, 321–328.
- [140] 1995. The World Health Organization Quality of Life assessment (WHOQOL): position paper from the World Health Organization. *Social science & medicine (1982)* 41, 10, 1403–1409.
- [141] Theofilopoulos, A. N., Kono, D. H., and Baccala, R. 2017. The multiple pathways to autoimmunity. *Nature immunology* 18, 7, 716–724.
- [142] Tsai, T.-F., Wang, T.-S., Hung, S.-T., Tsai, P. I.-C., Schenkel, B., Zhang, M., and Tang, C.-H. 2011. Epidemiology and comorbidities of psoriasis patients in a national database in Taiwan. *Journal of dermatological science* 63, 1, 40–46.
- [143] Tsunoda, K., Ota, T., Aoki, M., Yamada, T., Nagai, T., Nakagawa, T., Koyasu, S., Nishikawa, T., and Amagai, M. 2003. Induction of pemphigus phenotype by a mouse monoclonal antibody against the amino-terminal adhesive interface of desmoglein 3. *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)* 170, 4, 2170–2178.
- [144] Uher, R., Farmer, A., Maier, W., Rietschel, M., Hauser, J., Marusic, A., Mors, O., Elkin, A., Williamson, R. J., Schmael, C., Henigsberg, N., Perez, J., Mendlewicz, J., Janzing, J. G. E., Zobel, A., Skibinska, M., Kozel, D., Stamp, A. S., Bajcs, M., Placentino, A., Barreto, M., McGuffin, P., and Aitchison, K. J. 2008. Measuring depression: comparison and integration of three scales in the GENDEP study. *Psychological medicine* 38, 2, 289–300.
- [145] Veldman, C., Höhne, A., Dieckmann, D., Schuler, G., and Hertl, M. 2004. Type I regulatory T cells specific for desmoglein 3 are more frequently detected in healthy individuals than in patients with pemphigus vulgaris. *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)* 172, 10, 6468–6475.

- [146] Veldman, C., Stauber, A., Wassmuth, R., Uter, W., Schuler, G., and Hertl, M. 2003. Dichotomy of autoreactive Th1 and Th2 cell responses to desmoglein 3 in patients with pemphigus vulgaris (PV) and healthy carriers of PV-associated HLA class II alleles. *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)* 170, 1, 635–642.
- [147] Wakkee, M. and Nijsten, T. 2009. Comorbidities in dermatology. *Dermatologic clinics* 27, 2, 137-47, vi.
- [148] Wang, L., Wang, F.-S., and Gershwin, M. E. 2015. Human autoimmune diseases: a comprehensive update. *Journal of internal medicine* 278, 4, 369–395.
- [149] Ware, J. E. 1987. Standards for validating health measures: definition and content. *Journal of chronic diseases* 40, 6, 473–480.
- [150] Waschke, J. and Spindler, V. 2014. Desmosomes and extradesmosomal adhesive signaling contacts in pemphigus. *Medicinal research reviews* 34, 6, 1127–1145.
- [151] Waschke, J., Spindler, V., Bruggeman, P., Zillikens, D., Schmidt, G., and Drenckhahn, D. 2006. Inhibition of Rho A activity causes pemphigus skin blistering. *The Journal of cell biology* 175, 5, 721–727.
- [152] Weida, E. B., Phojanakong, P., Patel, F., and Chilton, M. 2020. Financial health as a measurable social determinant of health. *PloS one* 15, 5, e0233359.
- [153] Wohl, Y., Mashiah, J., Kutz, A., Hadj-Rabia, S., and Cohen, A. D. 2015. Pemphigus and depression comorbidity: a case control study. *European journal of dermatology : EJD* 25, 6, 602–605.
- [154] Wolkowitz O., e. a. 2009. Glucocorticoids and mood: clinical manifestations, risk factors and molecular mechanisms. Proceedings of a meeting. June 20-21, 2008. La Jolla, California, USA. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1179, vii-viii, 1-233.



- [155] Yurkovetskiy, L., Burrows, M., Khan, A. A., Graham, L., Volchkov, P., Becker, L., Antonopoulos, D., Umesaki, Y., and Chervonsky, A. V. 2013. Gender bias in autoimmunity is influenced by microbiota. *Immunity* 39, 2, 400–412.

**7 Anhang**  
**Fragebögen**

**Pemphigus-Studie**  
**Arzt – Fragebogen**

Philipps  Universität  
Marburg

Patienten ID:

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------

Pat-ID \_\_\_\_\_

**ABSIS SCORING SHEET**

Date:

Patient's weight (kg):

<i>Legend for weighting factor (most dominant appearance of skin lesions):</i>	
1.5	<i>Erosive, exudative lesions</i>
1	<i>Erosive, dry lesions</i>
0.5	<i>Reepithelialized lesions (incl post inflamm erythema &amp;/or hyperpigmentation)</i>

Skin Involvement (Max BSA)	Patient's BSA	Weighting factor
Head & neck (9%):		
L Arm including hand (9%):		
R Arm including hand (9%):		
Trunk (front & back) (36%):		
L Leg (18%):		
R Leg (18%):		
Genitals (1%):		

(Skin involvement total score: % BSA x weighting factor = 0-150 points)

Oral Involvement:

I. Extent (enter 1 for presence of lesions, 0 absence of any lesion):

Upper gingival mucosa		Tongue	
Lower gingival mucosa		Floor of the mouth	
Upper lip mucosa		Hard palate	
Lower lip mucosa		Soft palate	
Left buccal mucosa		Pharynx	
Right buccal mucosa			

(Total score ranges from 0-11)

Severity (discomfort during eating/drinking)

Food	Level	Factor of Discomfort	Severity score
Water	1		
Soup	2		
Yogurt	3		
Custard	4		
Mashed potatoes/ scrambled egg	5		
Baked fish	6		
White bread	7		
Apple/ raw carrot	8		
Fried steak/ whole-grain bread	9		

(Severity score= Level multiplied by the factor of discomfort= 0-45 points)

<i>Legend for factor of discomfort</i>	
1	<i>Pain/bleeding occurred always</i>
0.5	<i>Pain/bleeding occurred sometimes</i>
0	<i>Never experienced problems</i>

## MADRS (Montgomery and Asberg Depression Rating Scale)

### Anleitung

Die Bewertung sollte nach einem Interview durchgeführt werden, das von mehr allgemeinen Fragen ausgeht und zu detaillierten Symptomen führt, um eine genaue Bewertung des Schweregrades zu erreichen. Der Untersucher muss sich entscheiden, ob seine Beurteilung mit der genauen Beschreibung der Stufen 0, 2, 4, 6 übereinstimmt oder dazwischen liegt (1, 3, 5). Depressive Patienten, die nicht nach den folgenden 10 Items beurteilt werden können, sind extrem selten.

Wenn vom Patienten selbst keine genauen Antworten zu erhalten sind, sollte sich die Beurteilung auf alle relevanten Anhaltspunkte und Informationen aus anderen Quellen in Übereinstimmung mit der üblichen klinischen Erfahrung stützen.

### 1. Sichtbare Traurigkeit

Dieses Item beinhaltet die sich in Sprache, Mimik und Haltung ausdrückende Mutlosigkeit, Niedergeschlagenheit und Verzweiflung.

- |   |  |   |
|---|--|---|
| 0 | Keine Traurigkeit  | ⓪ |
|   |  | ① |
| 2 | Sieht niedergeschlagen aus, ist aber ohne Schwierigkeit aufzuheitern.                | ② |
|   |  | ③ |
| 4 | Wirkt die meiste Zeit über traurig und unglücklich.                                  | ④ |
|   |  | ⑤ |
| 6 | Sieht die ganze Zeit über traurig und unglücklich aus. Extreme Niedergeschlagenheit. | ⑥ |

### 2. Berichtete Traurigkeit

Beinhaltet die vom Patienten berichtete traurige Stimmung, gleichgültig ob sich diese sichtbar ausdrückt oder nicht, einschließlich Entmutigung, Niedergeschlagenheit, dem Gefühl der Hilflosigkeit und Hoffnungslosigkeit. Bewerten Sie nach Stärke, Dauer und dem Ausmaß der Stimmungsbeeinflussbarkeit durch äußere Ereignisse.

- |   |   |   |
|---|---|---|
| 0 | Vorübergehende Traurigkeit je nach den Umständen.   | ⓪ |
|   |   | ① |
| 2 | Traurig oder mutlos, jedoch ohne Schwierigkeiten aufzuheitern.  | ② |
|   |   | ③ |
| 4 | Intensives Gefühl der Traurigkeit und Hoffnungslosigkeit. Die Stimmung ist jedoch immer noch durch äußere Umstände beeinflussbar. | ④ |
|   |   | ⑤ |
| 6 | Andauernde oder unveränderliche Traurigkeit, Mutlosigkeit oder Hoffnungslosigkeit.  | ⑥ |

3. **Innere Spannung**  
 Beinhaltet sowohl ein schwerdefinierbares Gefühl von Missbehagen als auch Gereiztheit, Unruhe, innere Erregung bis hin zu Angst und Panik. Bewerten Sie nach Stärke, Häufigkeit, Dauer und dem Ausmaß, in dem Beruhigung gesucht wird.
- |   |   |   |
|---|---|---|
| 0 | Leicht. Nur vorübergehende innere Spannung.   | ① |
|   |   | ① |
| 2 | Gelegentlich Gefühl von Missbehagen und Gereiztheit.  | ② |
|   |   | ③ |
| 4 | Anhaltendes Gefühl innerer Spannung oder Erregung. Kurzzeitige Panikanfälle, die der Patient nur mit Mühe beherrscht. | ④ |
|   |   | ⑤ |
| 6 | Nicht beherrschbare Angst oder Erregung. Überwältigende Panik.  | ⑥ |
4. **Schlaflosigkeit**  
 Beinhaltet die subjektive Erfahrung verminderter Schlafdauer oder -tiefe, verglichen mit dem vorher normalen Schlafverhalten.
- |   |  |   |
|---|--|---|
| 0 | Schläft wie gewöhnlich.  | ① |
|   |  | ① |
| 2 | Leichte Schwierigkeiten einzuschlafen. Oberflächlicher, unruhiger Schlaf. Geringfügig verkürzte Schlafdauer. | ② |
|   |  | ③ |
| 4 | Schlaf mindestens 2 Stunden verkürzt oder unterbrochen.  | ④ |
|   |  | ⑤ |
| 6 | Weniger als 2-3 Stunden Schlaf.  | ⑥ |
5. **Appetitverlust**  
 Beinhaltet das Gefühl der Abnahme des Appetits, verglichen mit dem vorherigen normalen Zustand. Bewerten Sie nach Stärke des Appetitverlusts oder dem zum Essen benötigten Zwang.
- |   |   |   |
|---|---|---|
| 0 | Normaler oder verstärkter Appetit.        | ① |
|   |   | ① |
| 2 | Geringfügige Appetitverminderung.         | ② |
|   |   | ③ |
| 4 | Kein Appetit. Nahrung wie ohne Geschmack. | ④ |
|   |   | ⑤ |
| 6 | Nur mit Überredung zum Essen zu bewegen.  | ⑥ |

- 6. Konzentrationsschwierigkeiten**  
Beinhaltet Schwierigkeiten der Konzentration, angefangen vom einfachen Sammeln der eigenen Gedanken bis zum völligen Verlust der Konzentrationsfähigkeit. Bewerten Sie nach Stärke, Häufigkeit und Ausmaß der Unfähigkeit zur Konzentration.
- |   |  |   |
|---|--|---|
| 0 | Keine Konzentrationsschwierigkeiten  | ① |
|   |  | ② |
| 2 | Gelegentliche Schwierigkeiten die eigenen Gedanken zu sammeln.               | ③ |
|   |  | ④ |
| 4 | Schwierigkeiten sich zu konzentrieren und einen Gedanken festzuhalten.       | ⑤ |
|   |  | ⑥ |
| 6 | Nicht in der Lage ohne Schwierigkeiten zu lesen oder ein Gespräch zu führen. | ⑥ |
- 7. Untätigkeit**  
Beinhaltet Schwierigkeiten „in Schwung zu kommen“ oder Verlangsamung bei Beginn oder Durchführung der täglichen Arbeiten.
- |   |  |   |
|---|--|---|
| 0 | Nahezu keine Schwierigkeiten „in Schwung zu kommen“. Keine Trägheit.                       | ① |
|   |  | ② |
| 2 | Schwierigkeiten, aktiv zu werden.  | ③ |
|   |  | ④ |
| 4 | Schwierigkeiten einfache Routinetätigkeiten in Angriff zu nehmen, Ausführung nur mit Mühe. | ⑤ |
|   |  | ⑥ |
| 6 | Vollständige Untätigkeit. Unfähig ohne Hilfe etwas zu tun.                                 | ⑥ |
- 8. Gefühllosigkeit**  
Beinhaltet das subjektive Empfinden des verminderten Interesses für die Umgebung oder Aktivitäten, die vorher Freude bereiteten.
- |   |  |   |
|---|--|---|
| 0 | Normales Interesse für die Umgebung oder für andere Menschen.  | ① |
|   |  | ② |
| 2 | Vermindertes Interesse für Aktivitäten, die vorher Freude bereiteten.  | ③ |
|   |  | ④ |
| 4 | Verlust des Interesses für die Umgebung. Verlust der Gefühle für Freunde und Angehörige.   | ⑤ |
|   |  | ⑥ |
| 6 | Die Erfahrung der Gefühllosigkeit. Unfähig, Ärger, Trauer oder Freude zu empfinden. Vollständiger oder schmerzhaft empfundener Verlust des Gefühls für nahe Verwandte und Freunde. | ⑥ |

**9. Pessimistische Gedanken**

Beinhaltet Schuldgefühle, Minderwertigkeitsgefühle, Selbstvorwürfe, Versündigungsideen, Reuegefühle und Verarmungsideen.

- |   |   |   |
|---|---|---|
| 0 | Keine pessimistischen Gedanken.   | ① |
| 2 | Zeitweise Gedanken „versagt zu haben“, Selbstvorwürfe und Selbsterniedrigungen.   | ② |
| 4 | Beständige Selbstanklagen. Eindeutige, aber logisch noch haltbare Schuld- und Versündigungsideen. Zunehmend pessimistisch in Bezug auf die Zukunft. | ③ |
| 6 | Verarmungswahn, Reuegefühl, nicht wieder gutzumachende Sünden und Schuld. Selbstanklagen, die logisch absurd, jedoch unkorrigierbar sind.           | ④ |

**10. Selbstmordgedanken**

Beinhaltet das Gefühl, das Leben sei nicht mehr lebenswert, der natürliche Tod sei eine Erlösung, Selbstmordgedanken und Vorbereitung zum Selbstmord. Selbstmordversuche sollten die Beurteilung nicht direkt beeinflussen.

- |   |  |   |
|---|--|---|
| 0 | Freude am Leben oder die Ansicht, dass man im Leben die Dinge nehmen muss, wie sie kommen.   | ① |
| 2 | Lebensmüde. Nur zeitweise Selbstmordgedanken.  | ② |
| 4 | Lieber tot. Selbstmordgedanken sind häufig. Selbstmord wird als möglicher Ausweg angesehen, jedoch keine genauen Pläne oder Absichten. | ③ |
| 6 | Deutliche Selbstmordpläne und –absichten, falls sich eine Gelegenheit bietet. Aktive Vorbereitung zum Selbstmord.                      | ④ |

<b>Gesamtwert</b>	(max. 60 Punkte): _____
-------------------	-------------------------

**Pemphigus-Studie**  
**Patienten – Fragebogen**

Philipps  Universität  
Marburg

**Patientenname:** \_\_\_\_\_

**Adresse:** \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

**Geburtsdatum:** \_\_\_\_\_

**Patienten ID:**

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------

**DIESES DECKBLATT IST AUSSCHLIESSLICH ZUM VERBLEIB  
IM BEHANDELNDEN ZENTRUM BESTIMMT**



<b>1 Persönliche Daten</b>
<b>1.1 Familienstand</b>
<input type="checkbox"/> verheiratet/Lebensgemeinschaft <input type="checkbox"/> geschieden/getrennt lebend <input type="checkbox"/> alleinstehend <input type="checkbox"/> verwitwet
<b>1.2 Wann sind sie geboren? Nennen Sie bitte nur Monat und Jahr Ihres Geburtstages</b>
<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <i>M M J J</i>
<b>1.3 Nennen Sie uns bitte Ihr Geschlecht</b>
<input type="checkbox"/> weiblich <input type="checkbox"/> männlich
<b>1.4 Wie viele Personen leben ständig in Ihrem Haushalt, Sie selbst eingeschlossen? Denken Sie dabei bitte auch an alle im Haushalt lebenden Kinder.</b>
<input type="text"/> Person(en)
<b>1.5 Welchen höchsten allgemeinbildenden Schulabschluss haben Sie? (Bitte kreuzen sie das entsprechende Feld an)</b>
<input type="checkbox"/> Ich habe keinen Schulabschluss <input type="checkbox"/> Ich habe den Hauptschulabschluss <input type="checkbox"/> Ich habe den Realschulabschluss <input type="checkbox"/> Ich habe den Abschluss der polytechnischen Oberschule <input type="checkbox"/> Ich habe die Fachhochschulreife <input type="checkbox"/> Ich habe die allgemeine oder fachgebundene Hochschulreife /Abitur <input type="checkbox"/> Ich habe einen anderen Schulabschluss, und zwar _____
<b>1.6 Welchen beruflichen Ausbildungsabschluss haben Sie? Was alles auf dieser Liste trifft auf Sie zu? Bitte lesen Sie die Liste ganz durch (Mehrfachnennungen sind möglich)</b>
<input type="checkbox"/> Ich bin noch in beruflicher Ausbildung (Auszubildende[r], Student[in]) <input type="checkbox"/> Ich habe keinen beruflichen Abschluss und bin nicht in beruflicher Ausbildung <input type="checkbox"/> Ich habe eine beruflich-betriebliche Berufsausbildung (Lehre) abgeschlossen <input type="checkbox"/> Ich habe eine beruflich-schulische Ausbildung (Berufsfachschule, Handelsschule) abgeschlossen <input type="checkbox"/> Ich habe eine Ausbildung an einer Fachschule, Meister-, Technikerschule, Berufs-/Fachakademie abgeschlossen <input type="checkbox"/> Ich habe einen Fachhochschulabschluss <input type="checkbox"/> Ich habe einen Hochschulabschluss <input type="checkbox"/> Ich habe einen anderen beruflichen Abschluss, und zwar: _____
<b>1.7. Welches ist Ihr erlernter Beruf?</b> _____

**1.8 Wie ist ihr derzeitiges Beschäftigungsverhältnis?**

- Angestellter Vollzeit  
 Angestellter Teilzeit, \_\_\_\_\_ Stunden/Woche  
 Arbeiter Vollzeit  
 Arbeiter Teilzeit, \_\_\_\_\_ Stunden/Woche  
 Selbständig  
 Hausfrau/Hausmann  
 Arbeitsunfähig wegen Pemphigus-Erkrankung, seit      
*M M J J*  
 Arbeitsunfähig aus anderen Gründen, seit      
*M M J J*  
 Arbeitslos wegen Pemphigus-Erkrankung, seit      
*M M J J*  
 Arbeitslos aus anderen Gründen, seit      
*M M J J*  
 Frührentner wegen Pemphigus-Erkrankung und Folgeerkrankungen, seit      
*M M J J*  
 Frührentner aus anderen Gründen, seit      
*M M J J*  
 (Alters-) Rentner, seit      
*M M J J*

**1.9 Sind Sie während der letzten drei Monate wegen Ihrer Pemphigus-Erkrankung Ihrer Arbeit ferngeblieben?**

*WICHTIG: Wenn sie stationär in einem Akutkrankenhaus behandelt oder auf Kur, z. B. in einer stationären Rehabilitationsmaßnahme in einer Fachklinik waren, bitte zählen sie diese Tage nicht dazu!*

- Nein  
 Ja Anzahl der Tage: \*  in 3 Monaten

**Wichtig:**\* Bitte berücksichtigen Sie auch einzelne Stunden wie folgt:  
z.B. 4 Stunden = 0,5 Arbeitstag

**1.10 Wurde Ihr beruflicher Aufstieg durch Ihre Pemphigus-Erkrankung verhindert oder erheblich verzögert?**

- Ja       Nein       Vielleicht

**1.11 Mussten Sie ihre Arbeitssituation wegen der Krankheit verändern?**

- Nein
- Ja, ich musste aufhören zu arbeiten
- Ja, ich musste einen anderen Job annehmen
- Ja, ich musste meine Arbeitszeit von \_\_ Stunden/Woche auf \_\_ Stunden/Woche reduzieren,  
seit      
M M J J
- Ja, ich musste einen anderen Job annehmen und meine Arbeitszeit von \_\_ Stunden/Woche auf  
\_\_ Stunden/Woche reduzieren, seit      
M M J J
- Ja, ich musste mich einer Umschulung unterziehen

**1.12 Wie hoch ist Ihr derzeitiges Einkommen?**Bruttoeinkommen / Monat

- < Euro 300
- Euro 301 - 900
- Euro 901 - 1300
- Euro 1301 - 1700
- Euro 1701 - 2300
- Euro 2301 - 2900
- Euro 2901 - 3600
- > Euro 3601
- Rente / Pension  in Euro     (ohne Cents)
- Sozialhilfe  in Euro     (ohne Cents)
- Arbeitslosengeld / -hilfe  in Euro     (ohne Cents)
- Andere Einnahmen  in Euro     (ohne Cents)
- Keine Angabe

**1.13 Welche Art von Krankenversicherung haben Sie? Die Frage nach der Krankenversicherung bezieht sich nur auf Ihre Hauptversicherung, nicht jedoch auf Zusatzversicherungen.**

- Gesetzliche Krankenversicherung
- Ersatzkasse
- Private Krankenversicherung

## 1.14 Sind sie von Zuzahlungen (z.B. für Medikamente) befreit?

- Ja  
 Nein  
 Befreiung beantragt

## 2 Krankheitsverlauf

## 2.1 Wieviele Ärzte haben sie wegen Ihrer Beschwerden besucht, bevor die Pemphigus -Erkrankung diagnostiziert wurde (Bitte geben Sie die Anzahl an)?

## 2.2 Wann wurden Sie erstmals wegen Ihrer Pemphigus -Beschwerden behandelt?

     
*M M J J*

- Ich wurde bisher noch nicht wegen meiner Pemphigus -Erkrankung behandelt

## 2.3 Ist Ihr behandelnder Arzt für die Pemphigus -Erkrankung ein Allgemeinarzt oder hat er sich auf einem weiteren Gebiet spezialisiert (Mehrfachnennungen möglich)?

- Allgemeinarzt  
 Dermatologe  
 Psychiater  
 Ambulanz der Uni Klinik  
 Andere \_\_\_\_\_  
 Weiss nicht

## 2.4 Wo praktiziert Ihr behandelnder Arzt für die Pemphigus -Erkrankung (Mehrfachnennungen möglich)?

- Praxis  
 Klinik  
 Sonstiges \_\_\_\_\_

## 2.7 Wie oft haben Sie Ihren behandelnden Arzt wegen Ihrer Pemphigus -Erkrankung in den letzten 3 Monaten aufgesucht? Wenn Sie Ihren Arzt aufgesucht haben, wieviel mussten Sie selbst bezahlen?

(Bitte nur Beträge angeben, die nicht erstattet wurden)

Zahl der Arztbesuche	Betrag, den Sie selbst bezahlt haben
<input type="text"/> <input type="text"/> Arztbesuche	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> Euro ( <i>keine Cents</i> )

**2.8 Haben Sie Ihren Arzt wegen Ihrer Pemphigus -Erkrankung in den letzten 3 Monaten angerufen?**

Zahl der Anrufe

 **2.9 Haben Sie in den letzten 3 Monaten noch andere Ärzte/Spezialisten ausser Ihren behandelnden Arzt wegen Ihrer Pemphigus -Erkrankung aufgesucht?***Wenn Sie noch andere aufgesucht haben, wieviel mussten Sie selbst bezahlen? (Bitte nur Beträge angeben, die nicht erstattet wurden)*

Allgemeinarzt/Spezialist	Zahl der Besuche	Selbstkostenbetrag/Zuzahlung
<input type="checkbox"/> Allgemeinarzt	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Besuche	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Euro (keine Cents)
<input type="checkbox"/> Dermatologe	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Besuche	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Euro (keine Cents)
<input type="checkbox"/> Neurologe	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Besuche	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Euro (keine Cents)
<input type="checkbox"/> Psychiater	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Besuche	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Euro (keine Cents)
<input type="checkbox"/> Alternativmediziner	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Besuche	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Euro (keine Cents)
<input type="checkbox"/> Homöopath / Heilpraktiker	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Besuche	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Euro (keine Cents)
<input type="checkbox"/> Ernährungsberater	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Besuche	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Euro (keine Cents)
<input type="checkbox"/> Spezialist in _____	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Besuche	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Euro (keine Cents)
<input type="checkbox"/> Spezialist in _____	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Besuche	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Euro (keine Cents)
<input type="checkbox"/> Spezialist in _____	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Besuche	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Euro (keine Cents)

**2.10 Haben Sie in den letzten drei Monaten weitere Therapien erhalten?***Wenn ja, wie hoch war der Selbstkostenbeitrag/Zuzahlung? (Bitte nur Beträge angeben, die nicht erstattet wurden)*

Therapie	Anzahl der Besuche	Zuzahlung
<input type="checkbox"/> Physiotherapie	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Besuche	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Euro (keine Cents)
<input type="checkbox"/> Sonstiges _____	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Besuche	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Euro (keine Cents)
<input type="checkbox"/> Sonstiges _____	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Besuche	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Euro (keine Cents)
<input type="checkbox"/> Sonstiges _____	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Besuche	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Euro (keine Cents)

**Ambulante Behandlung im Krankenhaus**

**2.11** Wurden Sie in den **letzten 3 Monaten** ambulant in einem Krankenhaus behandelt (ohne dort über Nacht zu bleiben) ?

Nein

Ja

Falls "ja", wie oft?  mal

Wegen der Pemphigus -Erkrankung?

Ja

Nein

**Stationäre Behandlung im Krankenhaus**

**2.12** Wurden Sie während der **letzten 3 Monate** als stationärer Patient im Krankenhaus behandelt (mindestens eine Übernachtung)?

*Falls ja, geben Sie bitte den Grund und die Länge des Krankenhausaufenthaltes an.  
Bitte geben Sie ebenfalls die Station an, auf der Sie waren.*

Grund des Krankenhausaufenthalts	Handelt es sich um einen Krankenhausaufenthalt aufgrund Ihrer Pemphigus - Erkrankung?		Art der Station (z.B. Innere Abteilung)	Länge des Krankenhausaufenthalts	
	Ja	Nein		Beispiel: 1 0 Tage	
					Tage
					Tage
					Tage
					Tage

**2.13** Bezogen auf den/die oben genannte(n) Krankenhausaufenthalt(e) - mussten Sie einzelne Kosten selbst tragen?

Nein

Ja

*Falls "ja", welche und wie viele Kosten mussten Sie selbst tragen?*

Kosten			Betrag an Selbstkosten/Zuzahlung (Euro)
Zuzahlungen	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja	_____
<u>Transportkosten:</u>	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja	_____
- Transport mit eigenem Auto	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja	Entfernung (eine Richtung):      km
- öffentliche Transportmittel	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja	_____
Sonstiges	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja	_____

**2.14 Waren Sie innerhalb der letzten 3 Monate wegen Ihrer Pemphigus -Erkrankung in einer Rehabilitationseinrichtung?**

nein

ja

Falls "ja", wie viele Tage haben Sie stationär (mindestens eine Nacht) oder ambulant in einer Rehabilitationseinrichtung verbracht? Bitte zählen Sie sowohl den Aufnahmetag als auch den Entlassungstag als vollen Tag.

stationär	ambulant	Dauer (in Tagen)
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/> Tage
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/> Tage
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/> Tage

**2.15 Mussten Sie für entstandene Kosten im Rahmen der Rehabilitation selbst aufkommen?**

nein

ja

Falls "ja", welche und wieviele Kosten mussten Sie selbst tragen?

Kosten	Betrag an Selbstkosten/Zuzahlung (Euro)	
Zuzahlung für therapeutische Massnahmen	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
<u>Transportkosten:</u>	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
- Transport mit eigenem Auto	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
- Transport mit öffentlichen Verkehrsmitteln	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
Aufenthalt	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
Essen	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
Sonstiges	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein

3.1 Haben Sie in den letzten 3 Monaten Medikamente zur Behandlung Ihrer Pemphigus-Erkrankung ohne Rezept gekauft und eingenommen?

(Medikamente, die Ihnen Ihr Arzt nicht verschrieben hat und die Sie selbst bezahlt haben. Bitte geben Sie *wirklich alle Substanzen an*, auch solche Medikamente wie Vitamine, pflanzliche Heilmittel, Enzyme usw. die Sie zur Behandlung Ihrer Pemphigus-Erkrankung gekauft haben.)

Name des Medikaments	Wieviel Euro haben Sie ungefähr in den letzten 3 Monaten für diese Medikamente ausgegeben?

3.2. Hatten Sie weitere finanzielle Belastungen aufgrund Ihrer Pemphigus-Erkrankung innerhalb der letzten 3 Monate, die mit den vorangegangenen Fragen nicht erfasst wurden?

*Bitte ergänzen Sie hier diese weiteren Ausgaben (z.B. die Kosten für häusliche Umbauten, die durch die Pemphigus-Erkrankung erforderlich waren, sowie eventuelle Kommentare.*

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---



#### 4. Medizinische Hilfsmittel in den letzten 3 Monaten

Haben Sie in den letzten 3 Monaten medizinische Hilfsmittel aufgrund von Pemphigus-Beschwerden erhalten?

- nein  
 ja

Bitte geben Sie an, welchen Betrag Sie selbst zahlen mussten und welchen Betrag Ihre Krankenversicherung übernommen hat:

Medizinische Hilfsmittel	Anzahl	Selbstkosten / Zuzahlung	von der gesetzlichen Versicherung gezahlter Betrag	von der privaten Versicherung gezahlter Betrag	Datum Monat und Jahr
Nicht-adhäsive Wundauflagen (Fettgaze)	<input type="checkbox"/>	_____	_____	_____	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> M M J J
Antibiotische Wundauflagen (bei superinfizierten Wunden)	<input type="checkbox"/>	_____	_____	_____	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> M M J J
Topisches Antiseptikum zur Wundreinigung	<input type="checkbox"/>	_____	_____	_____	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> M M J J
Antiseptikum	<input type="checkbox"/>	_____	_____	_____	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> M M J J
Wundverbandmaterial	<input type="checkbox"/>	_____	_____	_____	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> M M J J
Anästhesierende Mundspüllösung	<input type="checkbox"/>	_____	_____	_____	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> M M J J
Sonstige _____	<input type="checkbox"/>	_____	_____	_____	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> M M J J
Sonstige _____	<input type="checkbox"/>	_____	_____	_____	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> M M J J

## 6. Gesundheitsfragebogen EQ-5D

Bitte geben Sie an, welche Aussagen Ihren heutigen Gesundheitszustand am besten beschreiben, indem Sie ein Kreuz (☒) in ein Kästchen jeder Gruppe machen.

**Beweglichkeit/Mobilität**

- Ich habe keine Probleme herumzugehen
- Ich habe einige Probleme herumzugehen
- Ich bin ans Bett gebunden

**Für sich selbst sorgen**

- Ich habe keine Probleme, für mich selbst zu sorgen
- Ich habe einige Probleme, mich selbst zu waschen oder mich anzuziehen
- Ich bin nicht in der Lage, mich selbst zu waschen oder anzuziehen

**Allgemeine Tätigkeiten** (z.B. Arbeit, Studium, Hausarbeit, Familien- oder Freizeitaktivitäten)

- Ich habe keine Probleme, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen
- Ich habe einige Probleme, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen
- Ich bin nicht in der Lage, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen

**Schmerzen/Körperliche Beschwerden**

- Ich habe keine Schmerzen oder Beschwerden
- Ich habe mäßige Schmerzen oder Beschwerden
- Ich habe extreme Schmerzen oder Beschwerden

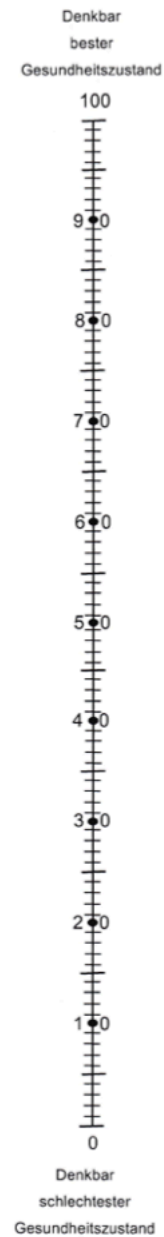
**Angst/Niedergeschlagenheit**

- Ich bin nicht ängstlich oder deprimiert
- Ich bin mäßig ängstlich oder deprimiert
- Ich bin extrem ängstlich oder deprimiert

Um Sie bei der Einschätzung, wie gut oder wie schlecht Ihr Gesundheitszustand ist, zu unterstützen, haben wir eine Skala gezeichnet, ähnlich einem Thermometer. Der denkbar beste Gesundheitszustand ist mit einer "100" gekennzeichnet, der schlechteste mit "0".

Wir möchten Sie nun bitten, auf dieser Skala zu kennzeichnen, wie gut oder schlecht Ihrer Ansicht nach Ihr persönlicher Gesundheitszustand heute ist. Bitte verbinden Sie dazu den untenstehenden Kasten mit dem Punkt auf der Skala, der Ihren heutigen Gesundheitszustand am besten wiedergibt.

Ihr  
heutiger  
Gesundheitszustand



---

## 7. Gefühlslage (BDI II)

**Anleitung:** Dieser Fragebogen enthält 21 Gruppen von Aussagen. Bitte lesen Sie jede dieser Gruppen von Aussagen sorgfältig durch und suchen Sie sich dann in jeder Gruppe eine Aussage heraus, die am besten beschreibt, wie Sie sich in den letzten zwei Wochen, einschließlich heute, gefühlt haben. Kreuzen Sie die Zahl neben der Aussage an, die Sie sich herausgesucht haben (0, 1, 2 oder 3). Falls in einer Gruppe mehrere Aussagen gleichermaßen zutreffen, kreuzen Sie die Aussage mit der höheren Zahl an. Achten Sie bitte darauf, dass Sie in jeder Gruppe nicht mehr als eine Aussage ankreuzen, das gilt auch für Gruppe 16 (Veränderung der Schlafgewohnheiten) oder Gruppe 18 (Veränderung des Appetits).

- |   |   |
|---|---|
| <p><b>1. Traurigkeit</b></p> <p>0 Ich bin nicht traurig<br/>1 Ich bin oft traurig<br/>2 Ich bin ständig traurig<br/>3 Ich bin so traurig oder unglücklich, dass ich es nicht aushalte</p>   | <p><b>6. Bestrafungsgefühle</b></p> <p>0 Ich habe nicht das Gefühl, für etwas bestraft zu sein<br/>1 Ich habe das Gefühl, vielleicht bestraft zu werden<br/>2 Ich erwarte, bestraft zu werden<br/>3 Ich habe das Gefühl, bestraft zu sein</p>                             |
| <p><b>2. Pessimismus</b></p> <p>0 Ich sehe nicht mutlos in die Zukunft<br/>1 Ich sehe mutloser in die Zukunft als sonst<br/>2 Ich bin mutlos und erwarte nicht, dass meine Situation besser wird<br/>3 Ich glaube, dass meine Zukunft hoffnungslos ist und nur noch schlechter wird</p>   | <p><b>7. Selbstablehnung</b></p> <p>0 Ich halte von mir genauso viel wie immer<br/>1 Ich habe vertrauen in mich verloren<br/>2 Ich bin von mir enttäuscht<br/>3 Ich lehne mich völlig ab</p>  |
| <p><b>3. Versagensgefühle</b></p> <p>0 Ich fühle mich nicht als Versager<br/>1 Ich habe häufiger Versagensgefühle<br/>2 Wenn ich zurückblicke sehe ich eine Menge Fehlschläge<br/>3 Ich habe das Gefühl, als Mensch ein völliger Versager zu sein</p>   | <p><b>8. Selbstvorwürfe</b></p> <p>0 Ich kritisiere oder tadele mich nicht mehr als sonst<br/>1 Ich bin mir gegenüber kritischer als sonst<br/>2 Ich kritisiere mich für meine Mängel<br/>3 Ich gebe mir die Schuld für alles Schlimme, was passiert</p>                  |
| <p><b>4. Verlust von Freude</b></p> <p>0 Ich kann die Dinge genauso gut genießen wie früher<br/>1 Ich kann die Dinge nicht mehr so genießen wie früher<br/>2 Dinge, die mir früher Freude gemacht haben, kann ich kaum mehr genießen<br/>3 Dinge, die mir früher Freude gemacht haben, kann ich überhaupt nicht mehr genießen</p> | <p><b>9. Selbstmordgedanken</b></p> <p>0 Ich denke nicht daran, mir etwas anzutun<br/>1 Ich denke manchmal an Selbstmord, aber ich würde es nicht tun<br/>2 Ich möchte mich am liebsten umbringen<br/>3 Ich würde mich umbringen, wenn ich die Gelegenheit dazu hätte</p> |
| <p><b>5. Schuldgefühle</b></p> <p>0 Ich habe keine besonderen Schuldgefühle<br/>1 Ich habe oft Schuldgefühle wegen Dingen, die ich getan habe oder hätte tun sollen<br/>2 Ich habe die meiste Zeit Schuldgefühle<br/>3 Ich habe ständig Schuldgefühle</p>   | <p><b>10. Weinen</b></p> <p>0 Ich weine nicht öfter als früher<br/>1 Ich weine jetzt mehr als früher<br/>2 Ich weine beim geringsten Anlass<br/>3 Ich möchte gern weinen, aber ich kann nicht</p>   |

Summe Seite 1:

---

- |   |   |
|---|---|
| <p><b>11. Unruhe</b></p> <p>0 Ich bin nicht unruhiger als sonst</p> <p>1 Ich bin unruhiger als sonst</p> <p>2 Ich bin so unruhig, dass es mir schwer fällt, stillzusitzen</p> <p>3 Ich bin so unruhig, dass ich mich ständig bewegen oder etwas tun muss</p>  | <p><b>17. Reizbarkeit</b></p> <p>0 Ich bin nicht reizbarer als sonst</p> <p>1 Ich bin reizbarer als sonst</p> <p>2 Ich bin viel reizbarer als sonst</p> <p>3 Ich fühle mich dauernd gereizt</p>   |
| <p><b>12. Interessenverlust</b></p> <p>0 Ich habe das Interesse an anderen Menschen oder an Tätigkeiten nicht verloren</p> <p>1 Ich habe weniger Interesse an anderen Menschen oder an Dingen als sonst</p> <p>2 Ich habe das Interesse an anderen Menschen oder an Dingen zum größten Teil verloren</p> <p>3 Es fällt mir schwer, mich überhaupt für irgend etwas zu interessieren</p>   | <p><b>18. Veränderungen des Appetits</b></p> <p>0 Mein Appetit hat sich nicht verändert</p> <p>1a Mein Appetit ist etwas schlechter als sonst</p> <p>1b Mein Appetit ist etwas größer als sonst</p> <p>2a Mein Appetit ist viel schlechter als sonst</p> <p>2b Mein Appetit ist viel größer als sonst</p> <p>3a Ich habe überhaupt keinen Appetit</p> <p>3b Ich habe ständig Heißhunger</p> |
| <p><b>13. Entschlussunfähigkeit</b></p> <p>0 Ich bin so entschlossen wie immer</p> <p>1 Es fällt mir schwerer als sonst, Entscheidungen zu treffen</p> <p>2 Es fällt mir sehr viel schwerer als sonst, Entscheidungen zu treffen</p> <p>3 Ich habe Mühe, überhaupt Entscheidungen zu treffen</p>  | <p><b>19. Konzentrationsschwierigkeiten</b></p> <p>0 Ich kann mich so gut konzentrieren wie immer</p> <p>1 Ich kann mich nicht mehr so gut konzentrieren wie sonst</p> <p>2 Es fällt mir schwer, mich längere Zeit auf irgend etwas zu konzentrieren</p> <p>3 Ich kann mich überhaupt nicht mehr konzentrieren</p>  |
| <p><b>14. Wertlosigkeit</b></p> <p>0 Ich fühle mich nicht wertlos</p> <p>1 Ich halte mich für weniger wertvoll und nützlich als sonst</p> <p>2 Verglichen mit anderen Menschen fühle ich mich viel weniger wert</p> <p>3 Ich fühle mich völlig wertlos</p>  | <p><b>20. Ermüdung oder Erschöpfung</b></p> <p>0 Ich fühle mich nicht müder oder erschöpfter als sonst</p> <p>1 Ich werde schneller müde oder erschöpft als sonst</p> <p>2 Für viele Dinge, die ich üblicherweise tue, bin ich zu müde oder erschöpft</p> <p>3 Ich bin so müde oder erschöpft, dass ich fast nichts mehr tun kann</p>   |
| <p><b>15. Energieverlust</b></p> <p>0 Ich habe soviel Energie wie immer</p> <p>1 Ich habe weniger Energie als sonst</p> <p>2 Ich habe so wenig Energie, dass ich kaum noch etwas schaffe</p> <p>3 Ich habe keine Energie mehr, um überhaupt noch etwas zu tun</p>   | <p><b>21. Verlust an sexuellem Interesse</b></p> <p>0 Mein Interesse an Sexualität hat sich in letzter Zeit nicht verändert</p> <p>1 Ich interessiere mich weniger für Sexualität als früher</p> <p>2 Ich interessiere mich jetzt viel weniger für Sexualität als früher</p> <p>3 Ich habe das Interesse an Sexualität völlig verloren</p>  |
| <p><b>16. Veränderung der Schlafgewohnheiten</b></p> <p>0 Meine Schlafgewohnheiten haben sich nicht verändert</p> <p>1a Ich schlafe etwas mehr als sonst</p> <p>1b Ich schlafe etwas weniger als sonst</p> <p>2a Ich schlafe viel mehr als sonst</p> <p>2b Ich schlafe viel weniger als sonst</p> <p>3a Ich schlafe fast den ganzen Tag</p> <p>3b Ich wache 1-2 Stunden früher auf als gewöhnlich und kann nicht mehr einschlafen</p> | <p>Übertrag Seite 1:</p> <p>Summe Seite 2:</p> <p>Gesamt Seite 1 + 2:</p>   |

Skindex29  
©MMChren,1996, © dt. Übersetzung Augustin 1998

## **HAUTFRAGEBOGEN Skindex**

Dieser Fragebogen bezieht sich auf die Hautbeschwerden, durch die Sie sich in der vergangenen Woche am meisten gestört fühlten.

Alle Angaben aus diesem Fragebogen werden vertraulich behandelt und gemäß den Bestimmungen des Datenschutzes anonym ausgewertet.

Skindex29  
©MMChren,1996, © dt. Übersetzung Augustin 1998

Die nachfolgenden Fragen beziehen sich auf die Hautveränderungen, durch die Sie sich in der letzten Woche am meisten gestört fühlten.  
Bitte kreuzen Sie diejenigen Antworten an, die Ihr Befinden am besten beschreiben.

WIE OFT TRAFEN DIE NACHFOLGENDEN AUSSAGEN IN DER LETZTEN WOCHEN AUF SIE ZU ?	NIE	SELTEN	MANCH- MAL	OFT	IMMER
1. Meine Haut schmerzt . . . . .	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Mein Hautzustand beeinflusst, wie gut ich schlafe . . . . .	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Ich befürchte, daß mit meiner Haut etwas Ernstes sein könnte	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Mein Hautzustand erschwert es mir, zu arbeiten oder Hobbies nachzugehen . . . . .	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Mein Hautzustand beeinträchtigt mein Sozialleben . . . . .	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Mein Hautzustand deprimiert mich . . . . .	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Meine Haut brennt oder sticht . . . . .	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Ich neige dazu, wegen meiner Hauterkrankung häufiger zu Hause zu bleiben . . . . .	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Ich befürchte, daß von meiner Hauterkrankung Narben bleiben . . . . .	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Meine Haut juckt . . . . .	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Der Zustand meiner Haut hat einen Einfluß darauf, wie eng ich mit Nahestehenden zusammen sein kann	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Ich schäme mich wegen meiner Haut . . . . .	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. Ich mache mir Sorgen, daß sich der Zustand meiner Haut verschlechtern könnte . . . . .	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. Ich neige dazu, wegen meiner Hauterkrankung Dinge alleine zu machen . . . . .	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. Ich ärgere mich über meinen Hautzustand. . . . .	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16. Wasser verschlechtert meinen Hautzustand (Baden, Hände waschen) . . . . .	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Bitte umblättern

Skindex29  
©MMChren,1996, © dt. Übersetzung Augustin 1998

Die nachfolgenden Fragen beziehen sich auf die Hautveränderungen, durch die Sie sich in der letzten Woche am meisten gestört fühlten.  
Bitte kreuzen Sie diejenigen Antworten an, die Ihr Befinden am besten beschreiben.

WIE OFT TRAFEN DIE NACHFOLGENDEN AUSSAGEN IN DER LETZTEN WOCHEN AUF SIE ZU ?	NIE	SELTEN	MANCH- MAL	OFT	IMMER
17. Wegen meiner Hauterkrankung fällt es mir schwer, Gefühle zu zeigen . . . . .	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18. Ich befürchte Nebenwirkungen durch die Behandlung . . . . .	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19. Meine Haut ist gereizt.. . . . .	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20. Meine Hauterkrankung beeinträchtigt meine Beziehungen zu anderen . . . . .	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21. Mein Hautzustand ist mir peinlich. . . . .	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
22. Mein Hautzustand ist ein Problem für die Leute, die ich liebe . . . . .	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
23. Der Zustand meiner Haut frustriert mich . . . . .	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
24. Meine Haut ist empfindlich . . . . .	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
25. Meine Hauterkrankung schränkt meinen Wunsch ein, mit anderen zusammen zu sein . . . . .	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
26. Ich fühle mich durch meinen Hautzustand gedemütigt . . . . .	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
27. Meine Haut blutet . . . . .	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
28. Mein Hautzustand stört mich . . . . .	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
29. Mein Hautzustand wirkt sich auf mein Sexualeben aus . . . . .	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
30. Mein Hautzustand ermüdet mich . . . . .	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>



## Verzeichnis der akademischen Lehrer

Meine akademischen Lehrenden waren in Marburg die Damen und Herren:

Vorklinischer Studienabschnitt:

Basler, Baranovski, Bauer, Bette, Bertoune, Braun, Brehm, Bonaterra, Cetin, Daut, Decher, del Rey, Eickmann, Feuser, Grundmann, Hildebrandt, Hobiger, Koolman, Lill, Löffler, Mey, Milani, Mueller, Neumüller, Oberwinkler, Oliver, Preisig-Müller, Reese, Rost, Röhm, Rust, Schütz, Schwarz, Seitz, Steiniger, Schratt, Suske, Thieme, Weihe, Wertenbruch, Westermann, Westermann, Wilhelm, Wrocklage

Klinischer Studienabschnitt:

Aigner, Al-Fakhri, Arenz, Barth, Bartsch, Bauer, Baum, Baumann, Becker, Becker, Bender, Best, Bien, Bliemel, Bohlander, Burchert, Carl, Czubayko, Damanakis, Dettmeyer, Divchev, Donner-Banzhoff, Duda, Ehlenz, Eming, Fendrich, Fritz, Fuchs-Winkelmann, Gebhardt, Geks, Geraedts, Görg, Gress, Greulich, Grikscheit, Grimm, Grosse, Grzeschik, Hertl, Hoch, Höffken, Hofmann, Holland, Holzer, Hoyer, Jansen, Jerrentrup, Josephs, Kampmann, Kann, Keber, Kill, Kirschbaum, Klemmer, Klose, Knipper, Koczulla, Köhler, König, Kühnert, Lohoff, Lüsebrink, Mahnken, Maier, Maisner, Maurer, Menzler, Moll, Morin, Mossdorf, Müller, Mutters, Neubauer, Nimsky, Oberkircher, Oertel, Opitz, Pagenstecher, Parahuleva, Peterlein, Pfützner, Portig, Pöttgen, Plant, Rastan, Renke, Renz, Richter, Riera-Knorrenschild, Rothmund, Ruchholtz, Rüschi, Schäfer, Schieffer, Schmeck, Schmidt, Schneider, Schu, Seifert, Seitz, Sekundo, Sevinc, Sieveking, Sommer, Stuck, Strik, Tackenberg, Thum, Timmermann, Timmesfeld, Vogelmeier, Vogt, Vojnar, Wagner, Werner, Wiesmann, Wissniowski, Wittig, Worzfeld, Wulf, Zavorotny, Zemlin, Ziller, Zimmer, Zwioerek

## Danksagung

Mein besonderer Dank gilt:

Herrn Prof. Dr. med. Rüdiger Eming aus der Klinik für Dermatologie und Allergologie der Philipps-Universität Marburg für die Überlassung des Themas dieser Arbeit und seine Betreuung. Als leitender Oberarzt machte er die Rekrutierung der Pemphigus-PatientInnen im Rahmen der für mich immer wieder sehr lehrreichen Autoimmunsprechstunde möglich.

Herrn Dr. med. Manuel Göbel für die notwendigen Denkanstöße zu Beginn des wissenschaftlichen Arbeitens und die Unterstützung bei der PatientInnenrekrutierung.

Allen MitarbeiterInnen der Poliklinik der Dermatologie sowie den Studienassistentinnen für die freundliche organisatorische Unterstützung.

Für die kompetente Beratung und motivierende Unterstützung bei der statistischen Auswertung danke ich sehr herzlich Dr. Johannes Johow vom Koordinierungszentrum für Klinische Studien Marburg (KKS).

Nicht zuletzt bedanke ich mich bei meinem Mann und meinen Freunden für die bedingungslose Unterstützung und Motivation in allen Phasen der Promotion.