

# Epatite e sintomi psichici

## Hepatitis and psychiatric symptoms

M.G. ORRÙ  
A. BAITA  
L. CHESSA\*  
M.G. FARCI\*  
B. CARPINIELLO  
C.M. PARIANTE\*\*

Dipartimento di Sanità Pubblica -  
Sez. di Psichiatria, Università di  
Cagliari; \*Clinica Medica, Università  
di Cagliari; \*\*Istituto di Psichiatria,  
King's College, Londra, UK

### Key words

Hepatitis • Depression • Anxiety

Correspondence: Dr. M. Germana  
Orrù, Dipartimento di Sanità Pub-  
blica - Sez. di Psichiatria, Univer-  
sità di Cagliari, via Liguria 13, Ca-  
gliari, Italy  
Tel. +39 070 6096522  
E-mail: mariager.orrù@tiscali.it

### Summary

#### Objectives

*Aim of the study, part of a larger perspective study, is to examine the presence of psychiatric symptoms or disorders in patients with chronic hepatitis C and/or B virus. We also evaluated whether this kind of symptoms are more manifest in patients with chronic HCV than in those with HBV as previously reported.*

#### Methods

*60 patients (18 with chronic HBV, 39 with chronic HCV, and 3 with both HBV and HCV) were assessed using the SCID-NP interview (Non-patients Structured Clinical Interview).*

#### Results

*For the first analysis, we excluded the three patients with both HBC and HCV. Considering all diagnoses, the prevalence of psychiatric disorders was higher in HCV than in HBV patients (54% vs. 17%;  $p = 0.008$ ). The difference was statistically significant even considering both diagnoses separately ( $p = 0.008$ ). Considering only male subjects, differences are no longer statistically significant, but they show a trend towards significance. In particular, patients with HCV and those with HBV significantly differ as for anxiety symptoms (26% vs. 0%;  $p = 0.021$ ), but not according to diagnosis of depression. Fourteen out of 60 patients (23%) presented with drug abuse; in 12 (31%), HCV was drug abuse-related ( $p = 0.006$ ). Only 12,5% presented with a psychiatric diagnosis, while 67% had a past psychiatric diagnosis, and 17.1% no psychiatric diagnosis ( $p = 0,004$ ).*

#### Conclusions

*Our results confirm that patients with chronic HCV have a higher prevalence of psychiatric symptoms. Differences between the two groups of patients with HCV and HBV are still present when considering all symptoms (last and recent) and only recent psychiatric disorders. In our sample, there was no difference between the two groups when considering depressive disorders, while there was a statistically significant difference if only anxiety disorders are taken into consideration. All these findings are in contrast with data from literature which describe, in most cases, a higher presence of depressive symptoms in HCV patients. In our sample, drug abuse is related to past psychiatric diagnoses. A higher rate of depression in HCV patients has been explained by a psychological reaction, as a cognitive consequence of loss, after a direct action on CNS. Data from literature describe both a higher presence of psychiatric disorders in HCV patients and a higher rate of HCV among psychiatric patients. These findings render this issue of particular interest for psychiatrists and suggest the need for closer collaboration between psychiatrists and hepatologists for better managing such cases.*

### Introduzione

L'epatite cronica virale di tipo C ha una prevalenza dell'1% in tutto il mondo<sup>1</sup> e risulta essere la maggior causa di cirrosi epatica e conseguentemente di epatocarcinoma<sup>2-4</sup>. La cirrosi epatica HCV correlata è diventata la prima causa di trapianto del fegato<sup>5</sup>. Così come per l'infezione da virus HIV, i pazienti con epatite C spesso giudicano tale infezione come fatale e stigmatizzante<sup>6,7</sup>.

Diversi studi hanno messo in rilievo la frequente presenza di sintomi di natura psichica nei pazienti con epatite C, e d'altro canto è stata anche messa in evidenza la notevole presenza di una epatite cronica C nei pazienti psichiatrici<sup>1-6,11</sup>. Gli studi sono volti a valutare maggiormente l'epatite C piuttosto che la B, perché pur essendo la C meno frequente, risulta avere effetti più gravi e risulta essere associata più frequentemente a sintomi extraepatici di varia natura<sup>5,7,8,10</sup>. Gli studi fino ad ora presenti in letteratura si sono interessati alla

valutazione di differenti aspetti di pertinenza psichiatrica, non solo alla presenza di sintomi e disturbi psichiatrici. Uno dei campi che ha attirato l'interesse degli studiosi è stato quello della valutazione della qualità della vita nei pazienti con epatite cronica, che si è visto essere notevolmente ridotta in tali pazienti, non solo quando presenti contemporaneamente sintomi psichici, anche se maggiormente inficiata quando questi ultimi sono presenti<sup>4 12-14</sup>. Altro punto di interesse è stato quello riguardante la valutazione di sintomi di natura cognitiva, anche essi associati o meno ai sintomi psichici; deficit cognitivi risultano essere spesso presenti nei pazienti con epatite cronica C<sup>3 8 15</sup>.

Il disturbo psichiatrico più frequentemente riportato nei pazienti con epatite cronica C è la depressione, intesa sia come semplice sintomo sia come vero e proprio disturbo psichiatrico. In una review del 2000<sup>9</sup> si indica una frequenza di tale sintomo che varia dal 2 al 30%, anche se sono indicati studi che mostrano una frequenza che può superare il 50%, e le differenze variano a seconda dei gruppi di pazienti studiati. Uno studio del 2001<sup>1</sup> trova che il 43,3% di pazienti con epatite C ottiene punteggi alle scale che li situano in una situazione di probabile depressione clinica, anche se non di depressione conclamata. In letteratura, invece, ci sono pochi studi che riportano altri sintomi psichiatrici associati alla epatite cronica, anche se sintomi quali ansia e tensione<sup>1 16</sup> sono stati valutati come maggiormente presenti nei pazienti con epatite C che nei controlli.

## Obiettivi

Obiettivo del nostro studio, che fa parte di un più ampio studio longitudinale prospettico, era quello di valutare, in un campione di pazienti con epatite cronica da virus C (HCV) e virus B (HBV), la presenza di sintomi o disturbi psichiatrici. L'interesse del nostro studio era anche quello di vedere se nei pazienti con epatite cronica C i sintomi psichiatrici fossero maggiormente frequenti rispetto ad i pazienti con epatite B, così come riportato dai dati di letteratura.

## Metodi

Sono stati valutati 60 pazienti affetti da epatite cronica HCV-correlata e da epatite cronica HBV-correlata. I pazienti sono stati seguiti nel periodo compreso tra il settembre 1994 e il settembre 1998 e facevano parte di uno studio longitudinale prospettico che prevedeva un periodo di dodici mesi di trattamento con Interferon alfa. Il campione era costituito da 44 maschi e 16 femmine, con età media di 38,5 anni (range: 18-61). Diciotto pazienti erano affetti da una epatite cronica B, trentanove da una epatite cronica C, e tre presentava-

no entrambe le infezioni, B e C. Tutti i pazienti sono stati valutati inizialmente e poi seguiti da una équipe che comprendeva psichiatri della Clinica Psichiatrica dell'Università di Cagliari e da epatologi della stessa Università. La diagnosi di epatite cronica veniva formulata in base alla sieropositività ai virus e in base alla biopsia epatica. Tutti i pazienti sono stati valutati dagli psichiatri inizialmente, prima di iniziare la terapia con interferon alfa. La valutazione iniziale prevedeva un colloquio psichiatrico e la somministrazione della intervista clinica strutturata SCID-NP<sup>17</sup> (Non patient Structured Clinical Interview) nella sua versione italiana per il DSM III-R<sup>18</sup>.

Da tutti i pazienti è stato ottenuto il consenso informato a partecipare allo studio.

Per le analisi statistiche, abbiamo utilizzato il test statistico chi-quadro per confrontare la prevalenza dei vari disturbi psichiatrici nei pazienti con epatite B ed epatite C.

## Risultati

1) Dividendo il campione in due gruppi, quello che presentava una epatite cronica HCV-correlata (n. 39) e quello che presentava una epatite cronica HBV-correlata (n. 18), il numero di pazienti valutato era quello di 57 perché sono stati esclusi da questa prima valutazione i tre pazienti che presentavano sia l'epatite HCV correlata sia l'epatite HBV correlata. 21 pazienti su 39 con epatite C (54%) presentavano un disturbo psichiatrico (pregresso o corrente), paragonati a tre su 18 pazienti con epatite B (17%) (chi-quadro = 7,0, df = 1, p = 0,008). La prevalenza dei disturbi psichiatrici rimaneva maggiore nei pazienti con epatite C anche se si consideravano separatamente i pazienti con un disturbo psichiatrico pregresso e quelli con disturbo corrente: rispettivamente, 7 (18%) e 14 (36%) nei pazienti con epatite C, e uno (5,5%) e due (11%) in pazienti con epatite B (chi-quadro = 7,0, df = 1, p = 0,008). In entrambi i gruppi, i soggetti con solo disturbo pregresso avevano avuto una Depressione Maggiore. Nei pazienti con epatite C, i disturbi correnti erano prevalentemente di tipo depressivo o ansioso: 3 pazienti presentavano una Depressione Maggiore, 10 un Disturbo d'Ansia (uno aveva una pregressa storia di Disturbo Bipolare II), ed 1 un Disturbo dell'Adattamento; i due pazienti con epatite B presentavano Depressione Maggiore. Considerando solamente i disturbi correnti, i due gruppi presentavano simili percentuali di Depressione Maggiore: 3 pazienti con HCV (8%) e 2 pazienti con HBV (11%). Valutando invece i Disturbi d'Ansia e dell'Adattamento, si mette in evidenza una differenza tra i due gruppi: 11 pazienti con HCV avevano un Disturbo

- d'Ansia (n. = 10, 26%) o dell'Adattamento (n. = 1, 2%), mentre nessun paziente con HBV aveva questi disturbi (chi-quadro = 6,3, df = 3, p = 0,021).
- 2) Poiché vi era un trend per una differenza significativa nella distribuzione dei maschi e delle femmine tra i due gruppi B e C (i maschi erano l'89% nel gruppo B ed il 64% nel gruppo C; chi-quadro = 3,7, df = 1, p = 0,06), abbiamo analizzato le differenze psicopatologiche solo nei pazienti di sesso maschile. Le differenze rimanevano presenti, anche se non statisticamente significative: il 40% dei pazienti con epatite C avevano un disturbo psichiatrico (il 28% un disturbo corrente), rispetto al 19% dei pazienti con epatite B (il 12,5% un disturbo corrente).
  - 3) 14 pazienti (il 23% del campione totale) avevano una storia di abuso di sostanze stupefacenti, e avevano contratto la patologia virale tramite l'utilizzo di siringhe infette; il rimanente dei pazienti aveva contratto la patologia tramite altre modalità (contagio sessuale, trasfusioni, modalità sconosciute). La proporzione dei pazienti con storia di abuso era 6 su 9 (67%) nei pazienti con diagnosi psichiatrica pregressa, 2 su 16 (12,5%) in quelli con diagnosi attuale, e 6 su 35 (17,1%) in quelli senza disturbo psichiatrico (chi-quadro = 11,2, df = 2, p = 0,004). Dividendo il campione per il tipo di epatite, 12 (31%) dei pazienti con epatite C avevano una storia di abuso di sostanze stupefacenti, ma nessun paziente con epatite B (chi-quadro = 7,1, df = 1, p = 0,006). Gli altri due pazienti con storia di abuso avevano sia l'epatite C che la B.

## Discussione

L'alta prevalenza di sintomi psichiatrici nei pazienti con epatite cronica HCV-correlata, così come l'alta prevalenza di epatite cronica HCV-correlata nei pazienti con disturbi psichiatrici, fa sì che il problema dell'epatite debba essere perfettamente conosciuto anche dagli psichiatri. È da sottolineare il fatto che la maggior parte degli studi utilizza semplicemente, per la valutazione dei sintomi psichiatrici in tali pazienti, scale di etero- o auto-valutazione, mentre nel nostro studio sono stati utilizzati il colloquio clinico e una intervista semistrutturata. Inoltre sottolineiamo il fatto che in letteratura si considera maggiormente la presenza di depressione mentre rari sono gli studi pubblicati che valutano la presenza di ansia.

La frequenza con la quale l'epatite HCV correlata è stata riscontrata nei pazienti con patologie psichiatriche varia a seconda dei vari studi. Swartz evidenzia che il 20% dei pazienti con disturbi psichiatrici è infettato dal virus dell'epatite C<sup>10</sup>. In un altro studio del 2003 in cui si analizza la prevalenza di epatite C nei pazienti psi-

chiatrici istituzionalizzati, si mette in evidenza che l'epatite C, frequentemente presente nel gruppo di pazienti psichiatrici studiato, è anche significativamente più comune nei pazienti con un disturbo dell'umore rispetto ai pazienti con altre diagnosi<sup>11</sup>. In tale studio, tuttavia, non si studiava la presenza di epatite cronica ma la semplice sieropositività al virus. Si evidenzia comunque l'alta frequenza di contagio e quindi l'alta possibilità che si passi ad una epatite cronica.

I sintomi psichiatrici riscontrati in presenza di epatite cronica C sono svariati. La depressione intesa come sintomo, o come disturbo inquadrabile come Depressione Maggiore, è il sintomo psichiatrico maggiormente riportato dagli studi<sup>16 7 9 11 19 20</sup>. La percentuale di depressione riportata nei vari studi varia dal 2 al 30%<sup>9</sup>, ma può essere decisamente più alta a seconda dei gruppi di pazienti che vengono studiati.

Oltre alla depressione sono stati rilevati nei pazienti con epatite HCV-correlata alti livelli di ansia e somatizzazioni<sup>1 7</sup>, ma tali sintomi sono stati molto meno studiati.

Due soli studi riportano, in maniera singolare, più alti livelli di ansia che di depressione nei pazienti con epatite C<sup>21 22</sup>.

I risultati del nostro studio confermano l'alta presenza di sintomi psichiatrici nei pazienti con epatite HCV correlata. Nel nostro campione si è infatti evidenziata una netta differenza nella presenza di disturbi psichici nel campione con epatite C rispetto al gruppo con epatite B, considerando la totalità delle diagnosi psichiatriche, sia pregresse che correnti, ed in particolare per i disturbi d'ansia. La differenza tra i due gruppi, statisticamente significativa, rimane tale anche considerando i soli disturbi correnti. Inoltre, la differenza rimane, seppur non statisticamente significativa, anche considerando i pazienti di sesso maschile, e perciò eliminando dal campione i pazienti di sesso femminile che in genere presentano una maggiore frequenza di sintomi psichiatrici. Si vuole sottolineare che la differenza nella presenza dei disturbi correnti tra i due gruppi non si presenta quando consideriamo i soli disturbi dell'umore [3 pazienti con HCV (8%) e 2 pazienti con HBV (11%)], mentre valutando i Disturbi d'Ansia e dell'Adattamento si mette in evidenza una chiara differenza tra i due gruppi [11 pazienti con HCV (28%), nessuno con HBV].

I nostri dati mostrano quindi, una uguale percentuale di disturbi dell'umore nei due gruppi, ma sorprendentemente una più alta percentuale di ansia che di depressione nei pazienti con epatite C, così come evidenziato dai due studi su indicati e in contrasto invece con altri studi. Non è possibile dare una interpretazione certa della maggiore percentuale di ansia in mancanza di ulteriori studi e ulteriori dati. Questi dati però sono stimolanti per ulteriori ricerche.

In uno studio del 1997 si riporta la percentuale del 24% di pazienti con epatite C e depressione e tale

sintomo è stato valutato come abbastanza grave da richiedere un trattamento psicofarmacologico nel 20% dei pazienti<sup>23</sup>. In questo studio la depressione era il sintomo più frequentemente associato con l'epatite cronica C, ma non erano stati utilizzati strumenti standardizzati per la valutazione dei sintomi psichici. Nel nostro caso, due pazienti con depressione maggiore ed epatite C hanno iniziato una terapia con paroxetina. In questi due pazienti la terapia fu attuata in via profilattica prima dell'inizio del trattamento con interferon.

Anche negli studi che non descrivono la presenza di una diagnosi di Depressione Maggiore, in pazienti con epatite cronica C si evidenzia comunque un aumento ai valori ottenuti alle scale di valutazione e la presenza generica di anedonia e calo del tono dell'umore<sup>24 25</sup>.

Una certa parte di pazienti con epatite C è costituita da persone che hanno fatto uso di sostanze per via endovenosa, e i pazienti con un Disturbo da uso di sostanze e epatite cronica presentano frequentemente sintomi psichiatrici. In uno studio che valutava 309 tossicodipendenti che non utilizzavano alcuna terapia per il disturbo da sostanze, sintomi depressivi sono stati trovati nel 57,2% di quei pazienti con epatite C, in confronto al 48,2% dei pazienti senza epatite C<sup>26</sup>. Pazienti con precedente utilizzo di sostanze per endovena e epatite cronica C hanno mostrato più alti livelli di sintomi psicopatologici rispetto a quelli senza precedente utilizzo di sostanze endovena, e che quindi avevano contratto il virus con altre modalità<sup>7</sup>. Noi abbiamo trovato che la presenza di abuso di sostanze si correla con una diagnosi psichiatrica progressiva ma non con una corrente. Questo potrebbe significare che una storia di abuso di sostanze non rappresenta un fattore di rischio per lo sviluppo di patologia psichiatrica che si presenta «ex novo» in corso epatite virale cronica.

La domanda che ci si pone riguarda a questo punto quale sia la causa dei disturbi psichiatrici, così frequentemente riportato nei pazienti con epatite virale cronica. Molti degli studi si concentrano su pazienti con epatite C, ma è possibile che simili meccanismi biologici e psicologici siano attivati da entrambi i virus. La depressione e l'ansia potrebbero essere reattive, secondarie alla diagnosi e legate alla preoccupazione di avere contratto una patologia potenzialmente letale e comunque ad andamento cronico con gravi ripercussioni sulla qualità della vita<sup>4 8 12-14</sup>. La depressione potrebbe anche essere secondaria a sintomi quali l'astenia o il deficit cognitivo<sup>3 7</sup>. La depressione è stata infatti, in vari studi, studiata assieme ai disturbi neurocognitivi che sembrano essere particolarmente presenti nei pazienti con epatite cronica C. Alcuni Autori hanno correlato direttamente i sintomi cognitivi con la depressione, spiegando la presenza di depressione come possibile conseguenza del deficit cogniti-

vo, mentre altri invece considerano la depressione e i sintomi cognitivi indipendenti l'uno dall'altro<sup>3 8 27</sup>.

La maggiore incidenza di disturbi psichiatrici nei pazienti con epatite C rispetto a quelli con epatite B nel nostro studio potrebbe essere spiegata come la conseguenza di un effetto biologico diretto dell'infezione da HCV<sup>8</sup>. In uno studio in cieco su pazienti tossicodipendenti, coloro che avevano una epatite C mostravano punteggi psicopatologici più alti rispetto ai pazienti non affetti da epatite C<sup>26</sup>. Uno studio molto interessante pubblicato su *Lancet* nel 2001 evidenzia la presenza di metabolismo cerebrale alterato nei pazienti con epatite cronica HCV correlata, che non può essere spiegato come conseguenza di una encefalopatia epatica o come conseguenza di utilizzo di sostanze stupefacenti<sup>28</sup>. Le alterazioni metaboliche cerebrali riscontrate sarebbero simili a quelle presenti nella encefalopatia da HIV-1<sup>28</sup>. Ci sono anche evidenze che il virus HCV possa infettare cellule della linea dei monociti e un'altra spiegazione alternativa chiama in causa un effetto centrale mediato dalle citochine<sup>15 28</sup>. Non esiste però al momento l'evidenza che l'infezione da HCV possa di per sé essere associata con la depressione<sup>20</sup>.

Alternativamente, la maggiore incidenza di disturbi psichiatrici nei pazienti con epatite C potrebbe essere spiegata da una peggiore qualità della vita e una maggiore percezione di sé come malati e affetti da una grave malattia, così come suggerito da uno studio di Foster<sup>29</sup>. In questo studio si analizzava la qualità della vita in pazienti con epatite C e in pazienti con epatite B, mettendo in evidenza come quelli con epatite C avessero punteggi peggiori a tutti gli item delle scale di valutazione della qualità della vita rispetto ai pazienti con epatite B.

In conclusione, è estremamente importante identificare la presenza di disturbi psichici nei pazienti con epatite C, in particolare identificare la presenza di depressione ed ansia. Si è visto infatti che l'epatite C si può manifestare anche con modalità poco comuni. Per esempio, in assenza di alterazione degli enzimi epatici, sintomi quali astenia possono venire inquadrati come semplici componenti di una patologia psichiatrica, mentre potrebbero essere il primo sintomo di manifestazione della patologia epatica, e la depressione stessa potrebbe essere anch'essa la sindrome di presentazione della epatite<sup>9</sup>.

Si è anche visto che pazienti con sintomi depressivi che non soddisfano i criteri per la diagnosi di una Depressione Maggiore, ma che hanno contemporaneamente malattie somatiche, mostrano il rischio di sviluppare i medesimi problemi dei pazienti con sola diagnosi di Depressione Maggiore<sup>9</sup>. Soffrono di peggioramento nella qualità della vita, ridotta partecipazione alla vita e alle cure mediche, maggiore disabilità, e aumentata morbilità e mortalità<sup>30</sup>. La necessità di collaborazione e di lavorare in équipe tra psichia-

tri e epatologi viene, quindi, a nostro avviso evidenziata da studi come quello da noi presentato. Inoltre pensiamo che anche tali studi mostrino la necessità di

indirizzare la ricerca verso i complessi meccanismi di interazione tra processi immunitari e sintomi neuropsichiatrici.

## Bibliografia

- 1 Gouling C, O'Connell P, Murray FE. *Prevalence of fibromyalgia, anxiety and depression in chronic hepatitis C virus infection: relationship to RT-PCR status and mode of acquisition*. Eur J Gastroenterol Hepatol 2001;13:507-11.
- 2 Nagano J, Nagase S, Sudo N, Kubo C. *Psychosocial stress, personality and the severity of chronic hepatitis C*. Psychosomatics 2004;45:100-6.
- 3 Forton DM, Thomas HC, Murphy CA, Allsop JM, Foster GR, Main J, et al. *Hepatitis C and cognitive impairment in a cohort of patients with mild liver disease*. Hepatology 2002;35:433-9.
- 4 Foster GR. *Hepatitis C virus infection: quality of life and side effects of treatment*. J Hepatol 1999;31:250-4.
- 5 Kraus MR, Schafer A, Csef H, Scheurlen M, Faller H. *Emotional state, coping styles and somatic variables in patients with chronic hepatitis C*. Psychosomatics 2000;41:377-84.
- 6 Zickmund S, Ho EY, Masuda M, Ippolito L, Labreque DR. *«They treated me like a leper». Stigmatization and the quality of life of patients with hepatitis C*. J Gen Intern Med 2003;18:835-44.
- 7 McDonald J, Jayasurya R, Bindley P, Gonsalvez C, Gluska S. *Fatigue and psychological disorders in C chronic hepatitis C*. J Gastroenterol Hepatol 2002;17:171-6.
- 8 Forton DM, Taylor-Robinson SD, Thomas HC. *Cerebral dysfunction in chronic hepatitis C infection*. J Viral Hepatitis 2003;10:81-6.
- 9 Dieperink E, Willenbring M, Ho SB. *Neuropsychiatric symptoms associated with hepatitis C and interferon alpha: a review*. Am J Psychiatry 2000;157:867-76.
- 10 Swartz MS, Swanson JW, Hannon MJ, Bosworth HS, Osher FC, Essock SM, et al. *Blood-borne infections and persons with mental illness: regular source of medical care among persons with severe mental illness at risk of hepatitis C infection*. Psychiatr Serv 2003;54:854-9.
- 11 Al Jurdi R, Burruss JW. *Prevalence of hepatitis C in Psychiatric Institutions*. Psychosomatics 2003;44:439-40.
- 12 Cordoba J, Flavia M, Jocas C, Sauleda S, Esteban JI, Vargas V, et al. *Quality of life and cognitive function in hepatitis C at different stages of liver disease*. J Hepatol 2003;39:231-8.
- 13 Forton DM, Thomas HC, Taylor-Robinson SD. *Quality of life and cognitive function in chronic hepatitis C- what to measure?* J Hepatol 2003;39:272-4.
- 14 Foster GR, Goldin RD, Thomas HC. *Chronic hepatitis C virus infection causes a significant reduction in quality of life in the absence of cirrhosis*. Hepatology 1998;27:209-12.
- 15 Kramer L, Bauer E, Funk G, Hofer H, Jessner W, Steindl-Muda P, et al. *Subclinical impairment of brain function in chronic hepatitis C infection*. J Hepatol 2002;37:349-54.
- 16 Singh N, Gayowsky T, Wagener MM, Marino IR. *Vulnerability to psychologic distress and depression in patients with end stage liver disease due to hepatitis C virus*. Clin Transplant 1997;11:406-11.
- 17 Fava M, Guaraldi GP, Mazzi F. *SCID: intervista clinica strutturata per il DSM-III-R. Versione Italiana*. Firenze: OS 1993.
- 18 American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 3rd ed Revised*. Washington, DC: American Psychiatric Press 1988.
- 19 Dwight MM, Kowdley KV, Russo JE, Ciechanowski PS, Larson AM, Katon WJ. *Depression, fatigue and functional disability in patients with chronic hepatitis C*. J Psychosom Res 2000;49:311-7.
- 20 Wessely S, Pariante CM. *Fatigue depression and chronic hepatitis C infection*. Psychol Med 2002;32:1-10.
- 21 Taruschio G, Santarini F, Sica G. *Psychiatric disorders in hepatitis C virus related chronic liver disease*. Gastroenterology 1996;110:1342.
- 22 Zickmund S, Doebberling C, Patelski C. *Anxiety, not depression, is the primary emotional disturbance in patients with chronic hepatitis*. Hepatology 1999;30:368.
- 23 Lee DH, Regenstien FG, Perillo RP. *Morbidity of chronic hepatitis C as seen in a tertiary care medical centre*. Dig Dis Sci 1997;42:186-91.
- 24 Horikawa N, Yamazaki T, Izumi N, Uchihara M. *Incidence and clinical course of major depression in patients with chronic hepatitis type C undergoing interferon-alpha-therapy: a prospective study*. Gen Hosp Psychiatry 2003;25:34-8.
- 25 Bonaccorso S, Marino V, Biondi M, Grimaldi F, Ippoliti F, Maes M. *Depression induced by treatment with interferon-alpha in patients affected by hepatitis C virus*. J Affect Disord 2002;72:237-41.
- 26 Johnson ME, Fisher DG, Fenaughty A, Theno SA. *Hepatitis C virus and depression in drug users*. Am J Gastroenterol 1998;93:785-9.
- 27 Hilsabeck RC, Perry W, Hassanein TI. *Neuropsychological impairment in patients with chronic hepatitis C*. Hepatology 2002;35:440-6.
- 28 Forton DM, Allsop JM, Main J, Foster GR, Thomas HC, Taylor-Robinson SD. *Evidence for a cerebral effect of the hepatitis C virus*. Lancet 2001;358-9.
- 29 Foster GR. *Hepatitis C virus infection: quality of life and side effects of treatment*. J Hepatol 1999;31:250-4.
- 30 Von Ammon Cavanaugh S. *Depression in the medically ill*. Psychosomatics 1995;36:48-59.