

Aus der Klinik für Anästhesiologie
Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität
Direktor: Prof. Dr. med. Bernhard Zwißler

Abteilung für Transfusionsmedizin, Zelltherapeutika
und Hämostaseologie

**Hämophilie, HIV, HCV: Eine retrospektive
Verlaufsuntersuchung (1985 bis 2010) medizinischer und
psychosozialer Parameter**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Humanmedizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Alexandra Stefanie Shows

Starnberg

2017

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Wolfgang Schramm

Mitberichterstatter: PD Christoph Bidlingmaier
Prof. Claudia Bausewein

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Dipl. Psych. Manfred Michael Schneider

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 09.11.2017

Inhaltsverzeichnis

1	EINFÜHRUNG	4
2	EINLEITUNG	6
2.1	BLUTSTILLUNG	6
	PRIMÄRE BLUTSTILLUNG	6
	SEKUNDÄRE BLUTSTILLUNG/BLUTGERINNUNG	6
2.2	HÄMOPHILIE	8
	SYMPTOMATOLOGIE	8
	GENETIK	10
	GESCHICHTE DER HÄMOPHILIEBEHANDLUNG	11
	HEMMKÖRPER	13
	HEPATITIS	13
	HIV	14
	AKTUELLE THERAPIESTANDARDS	16
	BEHANDLUNG DER HEMMKÖRPERHÄMOPHILIE	19
2.3	PSYCHOSOZIALE ASPEKTE DER HÄMOPHILIE	21
	FAMILIENDYNAMIK	21
	DIE PERSÖNLICHKEIT VON HÄMOPHILIE-PATIENTEN	22
	UMGANG MIT UND BEWÄLTIGUNG DER HÄMOPHILIE-ERKRANKUNG	23
	HÄMOPHILIE UND HIV-INFESTION	25
	HÄMOPHILIE UND HCV-INFESTION	28
3	STUDIENDESIGN 1985	30
3.1	HYPOTHESE	31
3.2	ZIELSETZUNG	32
3.3	FRAGESTELLUNG	33
4	METHODIK	35
4.1	AUSWAHL DER PATIENTEN	35
4.2	MATERIALERHEBUNG	36
4.3	STUDIENDESIGN	38
4.4	METHODIK DER AUSWERTUNG	39
	ALLGEMEINER TEIL	39
4.4.1.1	Auswertung der Interviews	39
4.4.1.2	Berner Bewältigungsformen (BEFO)	39
4.4.1.3	Psychosoziale Faktoren	40
4.4.1.4	Validierung der psychosozialen Faktoren	42
4.4.1.5	SF-36	43
	ABB. 2 KORRELATIONEN ZWISCHEN SF36-DATEN UND PSYCHOSOZIALEN FAKTOREN (GH=ALLGEMEINE GESUNDHEIT, VT=VITALITÄT, SF=SOZIALE FUNKTIONSFÄHIGKEIT, RE=EMOTIONALE ROLLENFUNKTION, MH=PSYCHISCHES WOHLBEFINDEN)	46
	VALIDITÄT UND RELIABILITÄT SIND ALLGEMEINE GÜTEMAßE ZUR BEWERTUNG VON MESSVERFAHREN; WIR VERWENDETEN DIESE ZUR ÜBERPRÜFUNG DER TAUGLICHKEIT DER VON UNS VERWENDETEN 6 PSYCHOSOZIALEN FAKTOREN ALS ERHEBUNGSINSTRUMENT IM VERGLEICH ZU SF-	
36.		46
4.4.1.6	Angewandte Statistik	47
4.4.1.7	Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test	47
4.4.1.8	Mann-Whitney-U-Test	47
4.4.1.9	Kruskal-Wallis-Test	48

4.4.1.10	Chi-Quadrat-Test auf Unabhängigkeit und Exakter Test nach Fisher (bei kleinen Stichproben).....	48
4.4.1.11	Korrelation.....	49
4.4.1.12	Gütekriterien	50
4.4.1.13	Software.....	51
5	<u>ERGEBNISTEIL</u>	52
5.1	FRAGESTELLUNG 1	52
	GRUPPENUNTERSCHIEDE BEZÜGLICH DER PSYCHOSOZIALEN FAKTOREN	52
5.1.1.1	Erster Untersuchungszeitraum (T1).....	52
5.1.1.2	Zweiter Untersuchungszeitraum (T2).....	54
5.1.1.3	Dritter Untersuchungszeitraum (T3)	55
5.1.1.4	Vierter Untersuchungszeitraum (T4).....	57
5.1.1.5	Fünfter Untersuchungszeitraum (T5).....	59
	GRUPPENUNTERSCHIEDE BEZÜGLICH MEDIZINISCHER PARAMETER	61
5.1.1.6	CD4-Zellzahl.....	61
5.1.1.7	GOT, GPT, HCV-VL	61
5.1.1.8	HIV-VL.....	62
5.1.1.9	HCV-Genotyp	63
	ZUSAMMENFASSUNG	63
5.2	FRAGESTELLUNG 2	65
	BEZIEHUNG ZUM VATER.....	65
	BERUFLICHE BESCHÄFTIGUNG.....	66
	PARTNERSCHAFT	67
	BEZIEHUNG ZUR MUTTER.....	68
	KINDER	69
	ZUSAMMENFASSUNG	70
5.3	FRAGESTELLUNG 3	71
5.4	FRAGESTELLUNG 4	73
	HIV POSITIVE, SPÄTER VERSTORBENE PATIENTEN (HIV+DEC.).....	73
5.4.1.1	CD4-Zellzahl.....	74
5.4.1.2	GOT.....	74
5.4.1.3	GPT.....	75
	HIV-POSITIVE LONG TERM SURVIVORS (HIV+L-S).....	75
5.4.1.4	CD4-Zellzahl.....	75
5.4.1.5	HIV-VL	77
5.4.1.6	HCV-VL	78
5.4.1.7	GOT.....	79
5.4.1.8	GPT.....	80
	HIV-NEGATIVE PATIENTEN (HIV-)	82
5.4.1.9	HCV-VL	82
5.4.1.10	GOT	83
5.4.1.11	GPT	84
5.5	FRAGESTELLUNG 5	86
	ERSTER UNTERSUCHUNGSZEITRAUM (T1).....	86
	ZWEITER UND DRITTER UNTERSUCHUNGSZEITRAUM (T2 UND T3)	86
	VIERTER UNTERSUCHUNGSZEITRAUM (T4)	86
	FÜNFTER UNTERSUCHUNGSZEITRAUM (T5)	87
	ZUSAMMENFASSUNG	87
5.6	ZUSAMMENFASSUNG SÄMTLICHER ERGEBNISSE	88
6	<u>DISKUSSION</u>	90
7	<u>ZUSAMMENFASSUNG</u>	99

<u>8</u>	<u>SCHLUSS.....</u>	<u>100</u>
<u>9</u>	<u>LITERATUR.....</u>	<u>101</u>
<u>10</u>	<u>ANHANG</u>	<u>110</u>
	DRITTINTERVIEW	110
<u>11</u>	<u>LEBENS LAUF.....</u>	<u>117</u>
12	DANKSAGUNG	118

1 Einführung

In der Abteilung Hämostaseologie der Medizinischen Klinik, Klinikum Innenstadt der Ludwig-Maximilian-Universität in München, unter der Leitung von Herrn Professor Dr. Wolfgang Schramm, werden seit Jahrzehnten durchschnittlich 120 bis 170 Hämophilie-Patienten pro Jahr betreut. Die Abteilung durchlief gemeinsam mit ihren Patienten die geschichtlichen Höhen und Tiefen der Bluterkrankheit sowie deren Behandlung; so konnten beispielsweise ab dem Jahr 1970, nach Einführung der Faktorenpräparate, diese rasch zur Verfügung gestellt und somit eine nicht unerhebliche Sicherheit in der Therapie ermöglicht werden. Mitte der 80er Jahre musste jedoch leider auch die durch HIV/AIDS bedingte Krise im Rahmen eben jener Substitutionsbehandlung miterlebt und aufgefangen werden (56).

HIV (damals noch HTLV III) und AIDS erschienen 1983 erstmals durch einen SPIEGEL-Artikel in den deutschen Medien (64) und bereits zu diesem Zeitpunkt wurde ein Zusammenhang zu den Hämophilie-Patienten vermutet; diese Vermutung konnte ein Jahr später erstmals durch einen Antikörper-Bluttest auf HIV-Infektion bestätigt werden. Spätere Befunde zeigten, dass sich etwa die Hälfte der an schwerer Hämophilie erkrankten Patienten mit dem HI-Virus infiziert hatte. Dies bedeutete eine äußerst schwere Belastung für die Hämophilie-Patienten: Angst vor der unbekanntem Infektion, vor dem Tod, vor sozialer Stigmatisierung und Ablehnung oder auch Unsicherheit hinsichtlich der eigenen Sexualität, um nur einige der Themen zu nennen, welche die Hämophilen zu dieser Zeit bewegten. Daher wurde bereits 1985 an der Abteilung Hämostaseologie, dem heutigen „Münchner Hämophilie Zentrum“ versucht, in enger Zusammenarbeit mit der Psychosomatischen Abteilung der Psychiatrischen Klinik des Klinikum Innenstadt, den Patienten in dieser Situation Hilfe und Unterstützung anzubieten; im Zuge dieser Bemühungen entstand anfangs eine bedarfsweise und später, ab Oktober 1987, eine im Rahmen der Bluterbetreuung Bayern institutionalisierte und vom Bayerischen Sozialministerium unterstützte, psychotherapeutische Betreuung, sowohl von HIV-infizierten als auch nichtinfizierten Hämophilie-Patienten und deren Angehörigen (56, 58).

Zeitgleich wurde von der Abteilung Hämostaseologie eine Langzeitstudie über HIV-infizierte und nicht HIV-infizierte Bluter initiiert, gemeinsam mit der Abteilung Psychotherapie und Psychosomatik konzipiert und in den ersten beiden Zeitintervallen der im Folgenden beschriebenen Studie (1985 bis 1990 und 1990 bis 1995) durchgeführt. Für diese Studie wurden sowohl medizinische (z.B. CD4-

Zellzahl, Transaminasen) als auch psychosoziale Parameter (z.B. Zukunftsorientierung, innere Ressourcen, adaptives Coping) gesammelt und begutachtet. Ziel der Studie war und ist es auch weiterhin, diese medizinischen und psychosozialen Faktoren sowie ihre mögliche gegenseitige Beeinflussung und Abhängigkeit im Verlauf zu untersuchen und zu vergleichen, um so die Patienten im Rahmen der psychotherapeutischen Betreuung bei ihrer Krankheitsbewältigung bezüglich der Hämophilie, der HCV-Infektion sowie der HIV-Infektion und AIDS, so gut wie möglich unterstützen zu können.

Die vorliegende Arbeit stellt nicht nur eine retrospektive Darstellung dieser Langzeitstudie dar, sondern ist gleichsam auch eine Aktualisierung und Weiterführung derselben (56, 58).

2 Einleitung

2.1 Blutstillung

Um das volle Ausmaß der Hämophilie begreifen zu können, ist es erforderlich, kurz auf die Pathophysiologie der Blutstillung einzugehen.

Primäre Blutstillung

Kommt es zu einer Verletzung der Gefäßwand, so erfolgt eine primäre Blutstillung mit Vasokonstriktion und Bildung eines Plättchenthrombus; durch Kollagenfreilegung kommt es zur Freisetzung von ADP, welches die Plättchenaggregation fördert. Für diesen Vorgang wird der „von-Willebrand-Faktor“ sowie das aus Bestandteilen der Thrombozytenmembran gebildete Thromboxan A₂ benötigt. Hemmend auf die primäre Blutstillung wirkt Prostazyklin, um eine überschießende Reaktion zu verhindern (9, 32).

Sekundäre Blutstillung/Blutgerinnung

Nach der primären erfolgt die sekundäre Blutstillung, welche aus Blutgerinnung und späterer Fibrinolyse besteht. Die plasmatische Blutgerinnung verläuft in Kaskadenform, welche eine prompte und effiziente Antwort auf ein Trauma ermöglicht; ein Eingangssignal (z.B. die Verletzung einer Gefäßwand) startet die Kettenreaktion der Gerinnung, wobei dieses Signal auf jeder Stufe der Kette noch um ein Vielfaches verstärkt wird. Dadurch reicht bereits ein „kleines“ Trauma aus, um eine umfassende Reaktion zu erreichen. Die plasmatische Gerinnungskaskade kann über zwei Wege initiiert werden: ein extrinsisches oder exogenes (Sekunden dauerndes) und ein intrinsisches oder endogenes (Minuten dauerndes) System.

Der langsamere intrinsische Weg wird aktiviert durch die Freilegung von anionischen Oberflächen des Endothels eines Blutgefäßes nach dessen Verletzung. Diese Oberflächen dienen nun als Bindungsstellen für die Faktoren der Blutgerinnung. Die Schlüsselstelle bezüglich der Hämophilie-Erkrankung auf diesem Weg ist die Aktivierung von Faktor X durch den bereits aktivierten Faktor IXa (einer

Serinprotease) mithilfe von Faktor VIII. Dieser Schritt funktioniert bei der Hämophilie A bzw. B (Fehlen bzw. Einschränkung der Funktion von Faktor VIII bzw. IX) dementsprechend nicht oder nur unzureichend.

Der Faktor VIII ist ein Akutphaseprotein, welches hauptsächlich in der Leber synthetisiert wird; innerhalb des Gerinnungssystems wird Faktor VIII von Thrombin aktiviert und von aktiviertem Protein C inhibiert. Seine biologische Halbwertszeit beträgt etwa 8 – 12 Stunden. Im Plasma bildet der „von-Willebrand-Faktor“ einen Komplex mit Faktor VIII, wobei der Abbau des letzteren verzögert wird. Fehlt der „von-Willebrand-Faktor“, kommt es folglich zu einer drastischen Verkürzung der Faktor VIII-Halbwertszeit im Blutplasma.

Der Faktor IX ist ein Proenzym der Serinprotease Faktor IXa und wird ebenfalls in der Leber hergestellt; für seine Synthese wird Vitamin K benötigt. Die plasmatische Halbwertszeit des Faktors IX beträgt circa 20 bis 24 Stunden.

Das schnellere extrinsische System wird angestoßen durch Stoffe, die nach einem Trauma aus dem Gewebe freigesetzt werden. Auch am Ende dieses Weges steht die Aktivierung von Faktor X durch den bereits aktivierten Faktor VIIa, unterstützt durch die obengenannten Gewebefaktoren. Die aktivierten Faktoren VIIa, IXa, Xa sowie IIa werden in ihrer Gesamtheit auch als Prothrombin – Komplex bezeichnet.

Beide Wege münden schließlich in einer gemeinsamen Endstrecke: der nun aktivierte Faktor X wandelt, getriggert von aktiviertem Faktor V, Prothrombin zu Thrombin um. Thrombin wiederum ermöglicht die Umwandlung von Fibrinogen zu löslichem Fibrin. Schließlich wird das lösliche Fibrin unter Mitwirkung des Faktors XIII (Fibrin-stabilisierender Faktor) zu stabilem Fibrin umgesetzt.

Das extrinsische sowie das intrinsische System interagieren in vivo miteinander und sind beide unbedingt nötig für eine ausreichende Blutstillung. Am Beispiel der Hämophilie wird schnell deutlich, welche verheerende Auswirkung bereits das Fehlen eines Faktors der Gerinnungskaskade haben kann.

Die nach erfolgreicher Blutstillung stattfindende Fibrinolyse wird mit Bildung von Plasminogenaktivatoren und Plasmin eingeleitet und führt zur Auflösung des Fibrinpfropfes. Blutgerinnung und Fibrinolyse stehen physiologisch im Gleichgewicht. Beide Vorgänge werden durch Aktivatoren und Inhibitoren reguliert. Sowohl bei der Hämophilie A, als auch bei der Hämophilie B, ist die primäre Blutstillung intakt, nicht jedoch die sekundäre (9, 32, 48).

2.2 Hämophilie

Die Hämophilie, auch Bluterkrankheit genannt, gehört zur Gruppe der angeborenen Defektkoagulopathien und führt zu einer Störung der plasmatischen Gerinnung bzw. der sekundären Blutstillung. Man unterscheidet die Hämophilie A (85% der Fälle), bei der ein Fehlen oder eine eingeschränkte Aktivität des Gerinnungsfaktors VIII auftritt, von der Hämophilie B (15% der Fälle), bei welcher der Faktor IX (Christmas-Faktor) fehlt bzw. nicht funktionstüchtig ist.

Obwohl die Hämophilie mit einer Prävalenz von 1:10,000 (Hämophilie A) bzw. 1:30,000 (Hämophilie B) zu den sogenannten „orphan diseases“ gehört, also zu den nur sehr selten auftretenden Erkrankungen, wurde ihr im Lauf der Zeit stets viel Beachtung geschenkt. Sie wurde mystifiziert in Vampirkulten und ging im Zusammenhang mit dem Schicksal der Zarenfamilie Russlands und anderen Königshäusern in verklärter Weise in die Geschichte ein. In Deutschland schätzt man die Zahl der Hämophilen derzeit auf etwa 8.000 (9, 10, 27, 29, 31, 32, 57).

Symptomatologie

Die Hämophilie-Erkrankung kann in verschiedene Schweregrade unterteilt werden: im Normalfall beträgt die Faktoraktivität über 75%.

Eine leichte Hämophilie beschreibt eine Faktor-Restaktivität von 5 – 40%: hier kann es im Allgemeinen besonders nach Traumata und Operationen zu deutlichen Hämatomen und länger andauernden Nachblutungen kommen.

Eine mittelschwere Hämophilie liegt bei einer Faktor-Restaktivität von 1 – 4% vor: die Patienten bemerken ausgeprägte Hämatome und Blutungen bereits nach vergleichsweise geringfügigen Verletzungen.

Von einer schweren Hämophilie spricht man bei einer Faktor-Restaktivität von unter 1%: die Patienten leiden unter einer ausgeprägten Blutungsneigung; es kommt zu Spontanblutungen, Muskelblutungen und chronischen Gelenkblutungen, welche häufig reaktive, chronische Synovitiden nach sich ziehen können. Diese können wiederum zu häufigeren Einblutungen und schließlich zur Zerstörung der betroffenen Gelenke führen. Klinisch stehen hier im Vordergrund besonders die Arthropathien der großen und häufig belasteten Gelenke, die zu erheblichen orthopädischen Einschränkungen und bei unzureichender Behandlung bis hin zur Körperbehinderung führen können. Nicht selten werden operative Maßnahmen (z.B. RSO, Gelenkersatz

etc.) zur Schmerzreduktion, dem Erhalt der Bewegungsfähigkeit und damit auch der Lebensqualität nötig. Solche Eingriffe selbst gehen natürlich erneut mit einem erhöhten Risiko für Blutungen und Nachblutungen einher.

Die oben beschriebenen, typischen Symptome der schweren Hämophilie zeigen, mit Ausnahme schwerer Blutungen beispielsweise um die Geburt herum, sich nicht gleich postpartum: pränatal und im Säuglingsalter sind Hämophilie-typische Beschwerden aufgrund der geringeren Mobilität eher selten zu beobachten. Erst in der Folgezeit, wenn die Mobilität des Kindes zunimmt, also beim Krabbeln und zu Beginn des Laufen-Lernens, können erste Anzeichen der Hämophilie auftreten: nach leichten Traumata neigen erkrankte Kinder beispielsweise zu einer stärkeren Hämatombildung. Im Alter von zwei bis sechs Jahren ereignen sich bei Betroffenen häufig Blutungen im Nasen-, Mund- und Rachenbereich. Zu den ersten Blutungen in größere Gelenke (Knie, Ellenbogen, Sprunggelenke) kommt es häufig im Alter von vier bis acht Jahren (9, 10, 11, 25, 27, 29, 31, 61, 65).

Aufgrund der sich stetig verbessernden Behandlungsmöglichkeiten der Hämophilie-Erkrankung und der sich daraus ergebenden schrittweise ansteigenden Lebenserwartung sehen sich Patienten und deren Behandler in der Gegenwart mit neuen Herausforderungen konfrontiert. Im Zuge des Älterwerdens kommt nun auf die Betroffenen, neben den bereits beschriebenen Folgeerscheinungen und Komplikationen der Hämophilie-Erkrankung, auch der Umgang mit den in der Allgemeinbevölkerung gleichermaßen auftretenden Komorbiditäten zu, wobei an vielen Stellen noch weitgehend unklar zu sein scheint, in welcher Weise sich die Hämophilie beispielsweise auf chronische Erkrankungen wie KHK, Niereninsuffizienz, Adipositas, Bluthochdruck, Leberschäden, Malignome oder Diabetes mellitus sowie deren Therapie auswirken kann. Durch die meist gegebene Vorschädigung der Gelenke zeigen sich Hämophilie-Patienten im Alter zudem anfälliger für Stürze und nachfolgende Frakturen. Eine enge Zusammenarbeit der unterschiedlichen Behandler aus den verschiedenen Fachrichtungen erscheint an dieser Stelle unbedingt notwendig. (4, 44)

Die in dieser Arbeit beschriebenen Patienten leiden alle an einer schweren Verlaufsform der Hämophilie mit einer Faktor-Restaktivität von unter 1%.

Genetik

Der erste schriftliche Bericht über die Hämophilie stammt vermutlich aus dem Jahre 200 v. Chr. und erscheint im Babylonischen Talmud:

Die Lehre Tana'im besagt: „Wenn sie ihren ersten Sohn beschneidet und er stirbt, und einen zweiten Sohn ebenso und er stirbt, darf sie den dritten Sohn nicht beschneiden“, worauf Rabbi Simeon ben Gamaliel sagte: „Sie sollte ihren dritten Sohn beschneiden, nicht aber ihren vierten.“ R. Hiyya bar Abba sagte: „Es waren einmal vier Schwestern in Sepphoris. Die erste beschnitt ihren Sohn, und er starb; die zweite beschnitt ihren Sohn, und er starb; die dritte beschnitt ihren Sohn, und er starb. Die vierte trat vor Rabbi Simeon ben Gamaliel, welcher zu ihr sagte: Du darfst deinen Sohn nicht beschneiden.“

Hiermit wird deutlich, wie lange die Hämophilie der Wissenschaft bereits Rätsel aufgegeben hat; aber schon damals bemerkte man Zusammenhänge zwischen einer unerklärlichen Blutungsneigung bei Knaben, deren beschwerdefreien Müttern und einer familiären Häufung (27, 29, 32, 48).

Heute weiß man, dass etwa die Hälfte bis zwei Drittel der Hämophilie-Fälle auf X-chromosomal rezessivem Wege übertragen werden und daher eine positive Familienanamnese zeigen; das andere Drittel bis die Hälfte der Fälle tritt sporadisch auf und ist auf spontane Mutationen des maternalen X-Chromosoms zurückzuführen; damit entstehen Neuerkrankungen, die dann jedoch wieder wie in der ersten Gruppe X-chromosomal rezessiv weitervererbt werden (27, 29, 32, 48).

Hierbei gibt es bestimmte Gesetzmäßigkeiten: bei einem Erbgang, der an das X-Chromosom gebunden ist, fungiert die Mutter als Überträgerin (Konduktorin). Die Konduktorinnen selbst sind also heterozygote Merkmalsträgerinnen und zeigen in den meisten Fällen keine bis nur sehr geringe Auffälligkeiten in der Blutgerinnung. Dies führt dazu, dass viele Konduktorinnen erst einige Zeit nach der Geburt eines hämophilen Sohnes, wenn sich bei ihm erste Auffälligkeiten bemerkbar machen, über die Erkrankung und deren Vererbungsmodus aufgeklärt werden; besonders, wenn keine positive Familienanamnese zur Hämophilie vorliegt bzw. mögliche Todesfälle bei männlichen Vorfahren nicht auf die Hämophilie zurückgeführt werden konnten.

Die von der Hämophilie betroffenen Personen sind in den meisten Fällen Männer. In der eher selten vorkommenden Eltern-Konstellation, bei welcher der Vater Bluter und die Mutter Konduktorin ist, kann in 50% der Fälle auch eine Tochter erkrankt sein, mit 50%iger Wahrscheinlichkeit wird die Tochter wiederum Konduktorin.

Söhne eines Hämophilen sind nicht von der Hämophilie betroffen, da sie das paternale Y-Chromosom erhalten und somit das betroffene X-Chromosom aus dem Erbgang eliminiert wird (vorausgesetzt natürlich, die Mutter ist keine Merkmalsträgerin).

Töchter von hämophilen Männern werden zu 100% Konduktorinnen, denn sie erhalten vom Vater das defekte X-Chromosom. Bei den hiervon betroffenen Mädchen ist natürlich eine ausführliche Aufklärung über die Hämophilie, deren Vererbung und Behandlungsmöglichkeiten im Hinblick auf eine spätere Mutterschaft zur rechten Zeit wichtig (27, 29, 32, 48).

In einer aktuellen Studie wurden Konduktorinnen zu psychosozialen Faktoren hinsichtlich ihres Status als Überträgerin sowie deren potentieller Veränderung im zeitlichen Verlauf untersucht, wobei sich besonders die zeitlich überdauernde Empfindung von Schuld, Scham und Trauer, das Erleben einer ständigen unterschweligen Bedrohung durch die Möglichkeit der Geburt eines kranken Kindes sowie die deutlich verstärkte Trauer nach einer solchen beobachten. Ebenfalls konnte festgestellt werden, dass sich die innere Erfahrung von Konduktorinnen im zeitlichen Verlauf erheblich verändern kann, wodurch sich die Empfehlung einer wiederholten genetischen Beratung zu verschiedenen Zeitpunkten im Leben der Betroffenen ergab (71).

Geschichte der Hämophiliebehandlung

Von 1911 bis 1915 wurden die ersten Vollbluttransfusionen an Hämophilie-Patienten durchgeführt. Obwohl diese nur zu einer Erhöhung des defekten Blutgerinnungsfaktors um 2% führten, war dies häufig bereits ausreichend, um die Patienten am Leben zu erhalten; die Vollbluttransfusion wurde ab 1923 regelmäßig zur Behandlung der Hämophilie eingesetzt. In den 30er und 40er Jahren gelang es erstmals herauszufinden, dass der bei der Hämophilie fehlende oder nicht funktionstüchtige Blutbestandteil der Eiweißfraktion des Blutplasmas angehört. Es wurden Methoden entwickelt, anstelle von Vollblut-Plasma, sogar nur noch bestimmte Plasmafraktionen zu transfundieren (durch Patek, Stetson und Taylor in den Jahren 1936/37). Damit wurde die Behandlung der Hämophilie bereits um ein Vielfaches wirksamer (63).

Noch mehr Effizienz wurde geschaffen durch die erstmals 1952 erfolgte Unterscheidung zwischen Hämophilie A und B sowie durch die stetige Verbesserung

des Plasma-Fraktionierungsverfahrens. Somit konnten im Lauf der Zeit zunehmend hochprozentigere Faktorpräparate angefertigt werden, worauf auch die plötzlich ansteigende Lebenserwartung von Hämophilen Mitte der 60er Jahre zurückgeführt werden kann (10, 63).

Ein weiterer Meilenstein in der Geschichte der Hämophilie-Behandlung ist die Entwicklung des Kryopräzipitationsverfahrens (Erstbeschreibung durch Pool et al., 1964) zur Herstellung von hochkonzentrierten Faktor VIII-Präparaten durch Ausfällen von Gerinnungsfaktoren infolge Kälteagglutination. Vom Ende der 60er Jahre an galt dieses Verfahren lange Zeit als Standardmethode zur Herstellung von Faktor-Präparaten (50, 63).

Seit Ende der 60er bzw. Anfang der 70er Jahre standen also endlich Faktorpräparate zur Substitutionsbehandlung der Hämophilie zur Verfügung; die Herstellungsverfahren waren jedoch aufwendig und teuer, sodass an eine dauerhafte, prophylaktische Behandlung noch nicht zu denken war. Allerdings verbesserte sich die Lebensqualität der Betroffenen dennoch schlagartig; wo früher die schmerzhaften Blutungen konservativ mit kalten Umschlägen und Immobilisation im Rahmen langer Krankenhausaufenthalte (in einzelnen Fällen bis zu einem Jahr) therapiert wurden, konnten diese nun akut weitaus schneller und wirksamer gestillt werden. Schmerzen konnten gelindert, chronische Gelenksschäden verringert und die Dauer und Anzahl der Krankenhausaufenthalte drastisch gesenkt werden: die Ära der Heim- und Selbstbehandlung wurde eingeläutet.

All das führte zu einer erheblichen Verbesserung der Lebensqualität von Hämophilie-Patienten, und ungeahnte Möglichkeiten taten sich auf: Fahrrad fahren, Urlaub machen, Ski laufen; an solche Aktivitäten war früher nicht einmal zu denken. Das Leben normalisierte sich, das Vertrauen in die Medizin wuchs, und die Abhängigkeit von Ärzten wurde durch die Heimselbstbehandlung weitaus geringer; regelmäßige Kontrolluntersuchungen erfolgten nur noch zwei- bis viermal im Jahr.

Es gab nun zwei Möglichkeiten der Behandlung: einmal die Bedarfsbehandlung, bei der man akuten Blutungen oder möglichen Blutungen bereits während des Ereignisses punktuell mit Faktor-Konzentraten entgegenwirkte, und auf der anderen Seite die prophylaktische Behandlung, bei der ein konstanter Plasmaspiegel des jeweiligen Gerinnungsfaktors angestrebt wurde. So zeichnete sich die prophylaktische Substitutionsbehandlung durch einen weit höheren Verbrauch an Gerinnungsfaktor-Präparaten aus. Im Allgemeinen richtete sich damals die Wahl der Therapie nach der Schwere der Symptomatik, aber auch nach der Persönlichkeit des einzelnen Patienten:

wie groß ist die Angsttoleranz gegenüber Blutungsereignissen, welche Erfahrungen hat der Patient bisher gemacht, wie ist sein Lebensstil, wie steht es mit seiner Selbstakzeptanz als Hämophiler? Diese Fragen spielten eine wichtige Rolle bei der Entscheidung über die Art der durchgeführten Therapie: Bedarfsbehandlung oder prophylaktische (Dauer-)Substitution (50, 54, 61, 63, 77).

Hemmkörper

Doch es gab nicht nur positive Entwicklungen, auch unangenehme Nebenwirkungen traten auf. So entwickelten etwa 5 – 15% der Hämophilie A–Patienten im Verlauf der Substitutionstherapie Hemmkörper, also Inhibitoren gegen den verabreichten Faktor VIII.

Entwickelt ein Hämophilie–Patient im Lauf der Therapie Alloantikörper gegen das verabreichte Faktor–Präparat, so spricht man auch von einer Hemmkörperhämophilie. Die Prävalenz einer solchen Hemmkörperhämophilie beträgt bei der Hämophilie A 15% und bei der Hämophilie B 0,5%. Als spontane Hemmkörperhämophilie wird die Bildung von Autoantikörpern bei primär gerinnungsgesunden Menschen beschrieben; diese tritt jedoch nur sehr selten auf (32, 50, 77)

Hepatitis

Des Weiteren kam es bei nahezu allen Hämophilen unter Substitutionstherapie zu Infektionen durch diverse Hepatitiden, wobei relativ häufig eine Hepatitis A diagnostiziert wurde, welche folgenlos ausheilt und in erster Linie über verunreinigte Lebensmittel bzw. Wasser übertragen wird. Mit 90% am häufigsten traten Hepatitis B–Infektionen auf, die ebenfalls in den meisten Fällen ohne weitere Folgen zur Abheilung kamen, wobei der Übertragungsweg in erster Linie über Körperflüssigkeiten abläuft. Etwa genauso häufig kam es zu Hepatitis C-Infektionen, zur damaligen Zeit noch bekannt als Hepatitis Non A/Non B. Letztere verläuft in 50% der Fälle chronisch persistierend bzw. chronisch aggressiv, wurde jedoch damals vor allem als eine weitere unangenehme Nebenwirkung der Substitutionstherapie angesehen. Da die chronisch persistierend verlaufende Hepatitis NonA/NonB jedoch lange Zeit relativ wenige Beschwerden verursacht, ist es verständlich, dass ihr damals ein eher geringer „Gefahrenwert“ von den betroffenen Patienten beigemessen wurde.

Mitte der 90er Jahre wurde die Bezeichnung NonA/NonB in C geändert. Auch das Wissen um die Langzeitfolgen war inzwischen erheblich gewachsen: zwar kann die chronisch persistierende Hepatitis C relativ lange unauffällig verlaufen, jedoch ist das Risiko einer Leberzirrhose und auf dem Boden selbiger die Entwicklung eines Hepatozellulären Karzinoms (HCC) deutlich erhöht und bei gleichzeitig vorliegender HIV-Infektion nochmals um ein Vielfaches potenziert (10, 32, 59, 62).

HIV

Neben dem Auftreten von Hemmkörpern und Hepatitis-Infektionen drang 1985 die Möglichkeit der HIV-Infektion durch die Verwendung von kontaminierten Blutprodukten in das Bewusstsein der Patienten. Bereits 1983 erschien ein Artikel im SPIEGEL, der erstmalig HIV (damals noch HTLV III) und AIDS in den deutschen Medien thematisierte; Begriffe wie „Homosexuellen-Seuche“, „Epidemie“, „Apokalypse“ oder die Bezeichnung des „Morbus Kaposi“ als „Schwulenkrebs“ sorgten für einen großen Aufruhr in der Bevölkerung. Zwar konzentrierte sich der Artikel damals vorrangig auf homosexuelle Männer, Vermutungen über deren Sexualpraktiken und den Zusammenhang mit diesen und den in dieser Bevölkerungsgruppe gehäuft vorkommenden HIV-Infektionen, doch wurde bereits hier erwähnt, dass auch andere Bevölkerungsgruppen von der rätselhaften Krankheit betroffen seien: Menschen nämlich, die zu den vier „H's“ gehören. Dazu wurden **h**omosexuelle Männer, i.v. Drogenabhängige (**H**eroin), **H**aitianer und **H**ämophile gezählt. So begann die HIV-Ära (64).

Bei den Hämophilie-Patienten sowie ihren Behandlern herrschte in dieser Anfangsphase jedoch noch die Hoffnung vor, es werde schon nicht so schlimm werden; die Ärzte hofften, dass es nicht zu allzu vielen Infektionen kommen werde oder es sich vielleicht nur um eine Übertragung von Antikörpern handle. Als es dann jedoch 1984 erstmals gelang, HIV-Antigene zu isolieren, diese Antigene später (1985/86) auch bei einigen Ehefrauen von Hämophilie-Patienten nachgewiesen werden konnten und 1984 die ersten Todesfälle, die eindeutig durch AIDS hervorgerufen worden waren, auftraten, war schnell klar: auch Hämophile können sich über die Faktorpräparate mit dem HI – Virus infizieren, an AIDS erkranken und sterben (56).

Seit dem 01.10.1985 werden in Deutschland Blutprodukte generell kontrolliert und durch Hitzebehandlung virusinaktiviert, wodurch weitere Infektionen (mit Ausnahme

eines Zwischenfalls im Jahr 1990, bei dem aufgrund fehlerhafter Herstellung bzw. Hitzeinaktivierung 6 Patienten infiziert wurden) seitdem erfolgreich unterbunden werden konnten (61).

Mit der Möglichkeit der Bluttestung auf HIV konnte man nun genaue Zahlen bezüglich der Infektionen mit HIV unter Hämophilie-Patienten gewinnen. Auch Aussagen zum genauen Zeitpunkt der Serokonversion, also dem Zeitpunkt des erstmaligen Auftretens von HIV-Antigenen und HIV-Antikörpern, konnten in den meisten Fällen getroffen werden, da in Hämophiliezentren im allgemeinen Blutproben von den regelmäßig durchgeführten Blutuntersuchungen aufbewahrt wurden; hieraus wurde ersichtlich, dass die Serokonversionen ab 1980 am häufigsten zwischen 1982 und 1984 stattfanden.

In Westdeutschland lebten bis 1989 etwa 6.000, bzw. leben in Deutschland nach der Wende etwa 8.000 Hämophile. Etwa die Hälfte davon leidet an einer schweren Hämophilie, welche wiederum einen hohen Faktorkonzentrat-Verbrauch notwendig macht. So waren um 1990 von den 3.000 Patienten mit schwerer Hämophilie ca. 50% HIV-positiv; von den Hämophilen mit mittlerem bzw. leichtem Verlauf waren es zu diesem Zeitpunkt ca. 25% bzw. 6%.

Die Prävalenzraten schwankten jedoch auch von einem Behandlungszentrum zum anderen; so hatte beispielsweise das Bonner Hämophilie-Zentrum mit 80% eine der höchsten HIV-Infektionsraten durch Blutprodukte, was wohl hauptsächlich auf das damals dort vorherrschende Therapiekonzept der prophylaktischen Substitution zurückzuführen ist. Im Münchner Hämophilie-Zentrum kam es hingegen „nur“ zu einer Infektionsrate etwas über 50%; hier wurde eher die Bedarfssubstitution propagiert (55, 58).

In den neuen Bundesländern wurden erst nach der Wende ab 1989/90 Faktorpräparate verwendet, so dass es in der ehemaligen DDR zu keinen HIV-Infektionen unter den Hämophilen gekommen war, mit Ausnahme von 5 hämophilen Söhnen einiger Ärzte, die über „Westkontakte“ bereits ab den 70er Jahren Zugang zu Faktorpräparaten hatten. Auf diese Weise wurden in der DDR mit der vermeintlich „besseren Behandlung“ wenige „privilegierte“ Hämophile ebenfalls mit HIV infiziert (58).

Auch im internationalen Vergleich fallen deutliche Unterschiede bezüglich der HIV-Infektionsraten bei Blutern auf: in Deutschland und Ländern, die ihre Blutprodukte vor allem aus Amerika beziehen (z.B. Schweden, Japan oder Spanien), finden sich ähnliche Infektionsraten. In Ländern, die sich hauptsächlich mit Blutprodukten

eigenversorgen, richtet sich die Prävalenz nach der jeweils regionalen HIV – Infektionsrate (39).

Die Wahrscheinlichkeit einer Virusübertragung hängt jedoch neben den institutionellen, pharmakologischen und krankheitsbedingten auch noch von anderen Faktoren ab: zum einen vom persönlichen Substitutionsverhalten des einzelnen Patienten, welches wiederum abhängig von Blutungshäufigkeit, Blutungswahrscheinlichkeit nach physischer Anstrengung, individuellem Sicherheitsbedürfnis und Toleranz von Schmerz und Angst ist. Zum anderen von möglichen psychosozialen Cofaktoren für die HIV–Infektion bei Blutern; hier steht zumindest fest, dass Hämophile mit schwerer Verlaufsform, welche im Durchschnitt 50,000 und mehr IE/Jahr Faktor substituiert haben, von 1979 bis 1984/85 in etwa die gleiche Möglichkeit hatten, sich mit dem HI–Virus zu infizieren. Es ist anzunehmen, dass all diese Patienten mit der gleichen Wahrscheinlichkeit mit dem HI–Virus in Kontakt gekommen sind, da sämtliche Blutprodukte aus Spenderpools stammten, welche mit infektiösem Material durchsetzt waren; es haben sich jedoch lediglich etwas über 50% der Patienten infiziert (25, 31, 55, 58).

1995 stand AIDS mit 56% an erster Stelle der Todesursachenstatistik von Hämophilen, gefolgt von Blutungen mit 17%, danach Leberzirrhose mit 13%. Bemerkenswert ist der hohe Anteil der AIDS–Toten in der Altersgruppe über 35 Jahre, welcher zweimal so hoch ist wie der Anteil der Altersgruppe der 17 bis 34jährigen und dreimal höher als der Anteil der unter 17jährigen. Im Zeitraum von 1980 bis 1990 sind in Deutschland 191 Hämophile an AIDS verstorben (62).

Von den Ehepartnern der HIV–infizierten Hämophilen wurden weltweit 10 – 30% infiziert, in Deutschland sind es nur 6 – 10%. Trotz der seit 1985 generell getesteten und virusinaktivierten Blutprodukte kam es noch eine Zeit lang zu weiteren Infektionen, die innerfamiliär, durch den Gebrauch von kontaminierten Präparaten aus alten Beständen und zwischen 1986 bis 1990 in sechs Fällen durch defekte Virusinaktivierung verursacht wurden (58).

Aktuelle Therapiestandards

Auch heute noch stellt die Kryopräzipitation eine der gängigsten Methoden der Faktorgewinnung dar. Auf diesem Wege erzeugte Präparate enthalten Faktor VIII sowie den „von-Willebrand-Faktor“; möchte man reine Faktor VIII– bzw. „von-Willebrand-Faktor“–Konzentrate erhalten, erfolgt dies über weitere

Isolierungsschritte, z.B. durch Immunaффinitäts-Chromatographie, Ionenaustausch-Chromatographie (Faktor VIII) oder weitere Fällungsverfahren („von-Willebrand-Faktor“). Faktor IX-Konzentrate zur Behandlung der Hämophilie B können aus dem Überstand der Kryopräzipitation gewonnen werden; dieser Faktor wird, ebenso wie Faktor VIII, mithilfe der Ionenaustausch-Chromatographie und der Immunaффinitäts-Chromatographie isoliert. Die so aus dem Plasma gewonnenen Konzentrate enthalten zusätzlich zu den jeweiligen Gerinnungsfaktoren noch Albumin, welches als Stabilisator zugesetzt wird, sowie in kleinen Mengen Fibrinogen, Fibronectin, IgG- und IgA-Immunglobuline. In den neueren Präparaten ist der Zusatz von Albumin nicht mehr erforderlich, hier übernimmt der „von-Willebrand-Faktor“ die Rolle des Stabilisators. Als spezifische Aktivität wird der Reinheitsgrad eines Faktor-Konzentrates in Einheiten des effizienten Faktors/mg Gesamtprotein angegeben. Allgemein gilt: nach Gabe von 1 IE/kg KG steigt die Konzentration des betreffenden Faktor im Blutplasma um 1 – 2% an. Die mittlere spezifische Aktivität gängiger Faktor-Konzentrate liegt bei 10 bis 100 Einheiten/mg Protein und kann bei Präparaten ohne Albuminzusatz sogar bis zu 2,000 Einheiten/mg Protein betragen. Faktor IX-Konzentrate zeigen in der Regel eine spezifische Aktivität von 200 Einheiten/mg Protein (13, 20, 50).

Zusätzlich zur Kryopräzipitation besteht mittlerweile auch die Möglichkeit einer rekombinanten, also gentechnischen Herstellung von Faktor-Konzentraten. Hierbei wird das entsprechende genetische Material nach Modifikation auf Zellkulturen übertragen, welche das benötigte Protein synthetisieren. Abschließend erfolgen noch weitere Bearbeitungs- und Reinigungsschritte bis zum Erhalt des endgültigen Produktes. Auch hier war es erforderlich, zu Präparaten der ersten Generation Albumin als Stabilisator hinzuzufügen, welches in neueren Präparaten nicht mehr benötigt wird. Gentechnisch können folgende Präparatformen hergestellt werden: Ein reines Faktor VIII-Konzentrat, ein verkleinertes Faktor VIII-Konzentrat ohne die B-Domäne und ein reines Faktor IX-Konzentrat (12, 20, 28).

Zur Behandlung einer leichten Hämophilie A im Rahmen der Blutstillung oder kleineren operativen Eingriffen, kann auch das Vasopressin-Analogon DDAVP (1-Desamino-8-D-Arginin-Vasopressin), auch Desmopressin genannt, verwendet werden. Es führt zu einer erhöhten Freisetzung von sowohl „von-Willebrand-Faktor“ als auch Faktor VIII aus den körpereigenen Speichern und kann die Konzentration dieser beiden Faktoren um etwa das Dreifache des Ausgangswertes ansteigen lassen (50, 54, 61, 77).

Nach der oben beschriebenen Revolutionierung der Hämophilie-Behandlung durch die Möglichkeit einer rekombinanten Herstellung von Faktorpräparaten liegt der wissenschaftliche Fokus nun gegenwärtig auf der wissenschaftlichen Forschung rund um die Herstellung lang wirksamer Faktorproteine (VIII, IX), welche potenter und weniger anfällig für Inaktivierung sowie Immunogenität sein sollen. Die Anwendung dieser Präparate könnte aufgrund ihrer längeren Halbwertszeit und höheren Bioverfügbarkeit seltener erfolgen und dazu beitragen, die Compliance der Patienten zu erhöhen, die prophylaktische Behandlung zu vereinfachen, sowie das Blutungsrisiko und die Wahrscheinlichkeit des Auftretens damit verbundener Komorbiditäten zu senken, wodurch sich wiederum eine Hoffnung auf erhebliche Verbesserung der Lebensqualität sowie weitere Normalisierung der allgemeinen Lebenserwartung ergeben (49, 52).

Es gibt verschiedene Behandlungsschemata für die Hämophilie, wobei an dieser Stelle darauf hingewiesen wird, dass die nachfolgenden Darstellungen sich auf die aktuellen Therapiestandards zu den Erhebungszeiträumen der vorliegenden Arbeit (2007-2010) beziehen:

Heutige Therapieempfehlung für Kinder und Jugendliche mit schwerer Hämophilie ist die prophylaktische Dauerbehandlung. Sie kann als Heimselbstbehandlung unter ärztlicher Kontrolle durchgeführt werden. Diese Form der Behandlung wird mit der ersten Gelenkeinblutung oder mehrfachen anderen Blutungen begonnen und in der Regel mit Ende der Wachstumsphase abgeschlossen, die On-demand-Therapie wird parallel dazu fortgeführt. Für Faktor VIII-Präparate beträgt die mittlere Dosierung 20 bis 30 E/kg KG mindestens dreimal in der Woche; da der Faktor IX eine längere plasmatische Halbwertszeit aufweist, müssen Patienten mit Hämophilie B generell seltener Injektionen zur Prophylaxe vornehmen. Neben der Dauerbehandlung ist natürlich auch die Bedarfsbehandlung wichtig, beispielsweise bei Gelenk- oder Muskelblutungen, operativen Eingriffen oder lebensbedrohlichen Blutungen. Die mittlere Anfangsdosis der Bedarfsbehandlung richtet sich dann nach der Schwere des Blutungsereignisses und bewegt sich in einem Rahmen von 30 (Gelenkblutungen) bis 120 (z.B. bei Operationen mit großer Wundfläche) E/kg KG. Die Bedarfsbehandlung sollte immer bis zum vollständigen Abklingen der Blutungssymptomatik durchgeführt werden.

Bei Kindern und Jugendlichen mit mittelschwerer Hämophilie ist eine Dauerbehandlung je nach Beschwerdebild und Verlauf in Erwägung zu ziehen;

Patienten mit milder Hämophilie können ab einem Alter von 4 Jahren in den meisten Fällen ausreichend mit Desmopressin in einer Dosierung von 0,3 mcg/kg KG behandelt werden (18, 26, 32, 35, 47, 61, 77).

Bei Erwachsenen mit schwerer und mittelschwerer Hämophilie kann dann eine Dauerbehandlung angezeigt sein, wenn häufig rezidivierende Blutungen auftreten, die das Risiko schwerer Folgeschäden mit sich bringen; weiterhin bei außergewöhnlicher physischer und psychischer Belastung sowie während Rehabilitationsmaßnahmen. Die Dauerbehandlung wird in einer Dosierung von 20 – 30 E/kg KG, mindestens dreimal in der Woche durchgeführt, natürlich jeweils individuell an die Symptomatik des einzelnen Patienten angepasst. Die Dauerbehandlung kann beendet werden, sobald der Patient über mehrere Wochen hinweg symptomfrei geblieben oder der Blutungsauslöser ausgeschaltet ist.

Bei moderatem klinischem Verlauf kann jedoch, sowohl bei der schweren als auch der mittelschweren Hämophilie, eine Bedarfsbehandlung ausreichen. Wieder ist die durchschnittliche Initialdosis abhängig von der Klinik und bewegt sich hier zwischen Werten von 20 (z.B. bei Epistaxis, kleinen Gelenkblutungen oder Operationen mit kleinen Wundflächen) bis zu 80 E/kg KG (z.B. bei Operationen mit großen Wundflächen, Zahnextraktionen oder Gelenksersatz).

Erwachsene mit milder Hämophilie können in den meisten Fällen ausreichend mit DDAVP (Desmopressin), ebenfalls in einer Dosis von 0,3 mcg/kg KG, behandelt werden.

Hämophilie A-Patienten, die im Verlauf der Substitutionsbehandlung Hemmkörper gegen Faktor VIII entwickelt haben kann man in zwei Gruppen einteilen: die Low Responder mit einem Hemmkörperanteil von < 5 Bethesda-Einheiten (BE) und die High Responder, deren Hemmkörperanteil > 5 BE beträgt (18, 26, 32, 35, 61, 77).

Behandlung der Hemmkörperhämophilie

Für die Behandlung von akuten Blutungen bei der Hemmkörper-Hämophilie gelten aktuell für Kinder und Erwachsene gleichermaßen die folgenden Empfehlungen: Low Responder sollten entweder mit hochdosiertem Faktor VIII behandelt werden bis hämostatisch wirksame Plasmaspiegel desselben erreicht sind, oder es sollten aktivierte Prothrombinkomplexpräparate (z.B. FEIBA) gegeben werden; letztere in einer Anfangsdosis von bis zu 100 E/kg KG und einer Erhaltungsdosis von 100 E/kg

KG zweimal pro Tag. Ebenso möglich wäre eine Behandlung mit rekombinantem Faktor VIIa.

Für High Responder wird empfohlen, anfänglich Prothrombinkomplexpräparate nach dem gleichen Schema wie bei den Low Respondern anzuwenden. Zeigt dies keine Wirkung, ist gegebenenfalls eine Immunadsorptionsapherese in Erwägung zu ziehen.

Um die zirkulierenden Hemmkörper vollständig zu eliminieren, versucht man eine Immuntoleranz zu erzeugen; hier unterscheiden sich jedoch die Behandlungsschemata bei Kindern und Erwachsenen.

Kinder mit einer Hemmkörper-Hämophilie, die Low Responder sind, erhalten dreimal pro Woche auch ohne klinische Symptomatik 50 – 100 E/kg KG Faktor VIII-Präparat, so lange bis die Hemmkörper eliminiert sind. Hierzu müssen selbige zweimal pro Woche gemessen werden. Bei den High Respondern wird Faktor VIII – Konzentrat zweimal täglich in einer Dosierung von 100 – 200 E/kg KG verabreicht; eventuell auch kombiniert mit FEIBA 50 E/kg KG zweimal täglich, um das Blutungsrisiko zu vermindern.

Ist die Hemmkörperelimination geglückt, wird bei Kindern die Dauerbehandlung direkt angeschlossen. Die mediane Dauer bis zur Hemmkörpereliminierung beträgt 16 Monate.

Im Gegensatz zu den Kindern mit Hemmkörper-Hämophilie wird bei erwachsenen Low Respondern keine Eliminationstherapie durchgeführt. High Responder erhalten das gleiche Therapieschema wie die Kinder, allerdings nur in einer Dosis von 100 – 150 E/kg KG Faktor VIII-Konzentrat täglich. Die mediane Dauer bis zur Hemmkörpereliminierung beträgt 16 Monate.

Generell muss an dieser Stelle angemerkt werden, dass die oben beschriebenen Behandlungsmöglichkeiten den Goldstandard in der Hämophilie-Therapie darstellen; leider gibt es viele Länder, z.B. in Osteuropa, in denen dieser Standard noch lange nicht gewährleistet werden kann (18, 26, 32, 35, 40, 58, 61, 77).

2.3 Psychosoziale Aspekte der Hämophilie

Familiendynamik

In Familien mit Hämophilie stehen im Zentrum der Familiendynamik besonders zwei Aspekte:

Zum einen die schwierige Beziehung des Kindes zu seinen Eltern auf Grund des täglichen Bedarfs an Unterstützung und Hilfe, und zum anderen die Abhängigkeit, in welcher sich das Kind befindet, mit damit einhergehender Einschränkung der Autonomie-Entwicklung.

In der typischen „Hämophilie-Familie“ findet sich eine Mutter, die auf Grund der erbbiologischen Übertragungsweise der Hämophilie Überträgerin der Krankheit ist. Dieser Umstand kann starke Schuldgefühle hervorrufen; Schuldgefühle, keine gute Mutter zu sein, die Verantwortung für die Erkrankung des Kindes zu tragen und diesem ein „schlechtes Erbmaterial“ mit auf den Weg gegeben zu haben. Im Zuge dieser Schuldgefühle entsteht häufig eine große Ängstlichkeit, die dann in einem überbehütenden und überfürsorglichen Verhalten dem betroffenen Sohn gegenüber resultiert. Der Sohn wird vor Verletzungen geschützt, gleichzeitig werden aber auch seine Impulse nach Expansion, Individuation, Bewegung, Separation und Unabhängigkeit eingeschränkt. Sohn und Mutter stehen so in einer sehr engen, symbiotisch anmutenden Verbindung zueinander, welche nicht selten bis ins Erwachsenenalter hineinreicht und spezifisch für diese Familien ist (15, 19, 21, 31, 54, 65, 75).

Bei den Vätern hingegen findet sich häufig eine Abwehr der eigenen Mitverantwortung an der Krankheitsentstehung und der eigenen Bestürztheit. Man kann im Zuge dieser Abwehr zwei unterschiedliche Verhaltensweisen bei Vätern von Hämophilie-Patienten beobachten: Auf der einen Seite gibt es die Väter, die sich von ihren Söhnen abwenden und sozusagen ganz den Müttern das Feld räumen; sie ziehen sich von ihren „behinderten“, vermeintlich als nicht vollwertig angesehenen Söhnen zurück, die für sie eine persönliche Kränkung darstellen, agieren ängstlich und wenig problembewusst. Mit dieser Verhaltensweise nehmen sich solche Väter aus einer der wichtigsten Funktionen in entwicklungsdynamischer Hinsicht heraus, nämlich der Funktion des triangulären Objekts während der Auflösung der Mutter-Sohn-Dyade. Auf der anderen Seite gibt es die Väter, welche die Krankheit ihrer Söhne sowie ihre zunehmende Körperbehinderung schlicht verleugnen, die Söhne chronisch überlasten

und somit im Zuge der Abwehr die Möglichkeiten und den Wert ihrer Kinder nicht anerkennen. Letztlich kommt es hier konsequent sogar noch zu einer Zunahme der Bindung des Sohnes an die Mutter (1).

Besonders angesichts der engen Mutter–Sohn–Beziehung kann es bei Vätern darüber hinaus zu einem zusätzlichen Rückzug sowie zu feindlichen Gefühlen gegenüber der Partnerin ob der „Einschleppung“ der Krankheit in „seine“ Familie oder auch ob der besonderen Zuwendung, die der Sohn von der Mutter erfährt, kommen (1).

In seltenen Fällen kann auch eine Krankheitsverleugnung seitens der Mutter vorhanden sein; hier äußern sich die vorher beschriebenen Schuldgefühle als Verneinung der Hämophilie. Diese Art der Abwehr kann dazu führen, dass es innerhalb der gesamten Familie zu einer Ausblendung der Krankheit kommt, welche unnötige Gefahrensituationen für das Kind und Nichtbehandlung der Hämophilie mit sich bringen kann. Dieses Szenario ist allerdings ausgesprochen selten (5, 34).

Es lässt sich abschließend bemerken, dass die Hämophilie-Erkrankung in ihrer Chronizität und den sich daraus potentiell ergebenden Komorbiditäten nicht nur eine erhebliche psychische Belastung für den Betroffenen selbst, sondern auch für sein familiäres Umfeld darstellt, wodurch sich das gesamte Familiensystem mit anhaltenden Herausforderungen, diversen Gesundheitsrisiken und deren möglichen Folgen konfrontiert sieht (72).

Die Persönlichkeit von Hämophilie-Patienten

Vergleicht man die Literatur zu dem Thema Persönlichkeit und Persönlichkeitsentwicklung von Hämophilen, fällt zunächst eine deutliche Veränderung derselben mit der Einführung der Heimselbstbehandlung auf, welche etwa Mitte der 70er Jahre stattfand. So finden sich in früheren Studien häufig Aussagen über „neurotische Entwicklung“ (7), im Zuge derer es bei Hämophilie-Patienten zu Ich–Defiziten in der Kindheit, gehäuft narzisstischen Problemen und geringer Frustrationstoleranz in der Pubertät sowie einem Hang zu Größenphantasien und abhängigen Beziehungsmustern im Erwachsenenalter kommt. Außerdem finden sich Aussagen zu „psychiatrischen Störungen“ (2), welche mit großen Schwierigkeiten bezüglich der Affektkontrolle und aggressiven Impulsdurchbrüchen einhergehen. Brown et al. fanden 1960 mit Hilfe von Rohrschachtests, einem projektiven psychologischen Testverfahren, bei hämophilen Jugendlichen vermehrt gehemmt–aggressive Impulse, sowie eine herabgesetzte Affektivität und

Phantasietätigkeit, welche heute als sekundäre Alexithymie im Zuge der Anpassung an eine chronische Erkrankung angesehen werden kann (21). 1968 fand Wallis in einer Studie zwei unterschiedliche Seiten in Hämophilie-Patienten: zum einen Ängstlichkeit und Gehemmtheit, zum anderen Wut und Impulsdurchbrüche. Dies deutete er als eine Reaktion auf eine chronische Unterdrückung von Triebhaftigkeit, um so Blutungen zu verhindern; diese Unterdrückung könne sowohl von den Erziehungspersonen, als auch vom Patienten selbst vorgenommen werden (73).

Spätere Arbeiten hingegen konnten diese Auffälligkeiten bei Vergleichen von hämophilen Jugendlichen mit Jungen einer gesunden Altersgruppe nicht mehr feststellen (42, 66). Steinhausen fand jedoch 1976 eine mit der Schwere der Erkrankung korrelierende Zunahme von Persönlichkeitsstörungen bei Hämophilen, sowohl bei Kindern und Jugendlichen, als auch bei Erwachsenen (66).

Es ist höchstwahrscheinlich davon auszugehen, dass die beschriebenen psychologischen Unterschiede auf die sich stetig verbessernden Behandlungsmöglichkeiten mit Faktor-Präparaten zurückzuführen sind, wobei sich in der Folge möglicherweise eine Verschiebung der Nöte und Sorgen betroffener Familien hin zu einer verstärkten Konzentration auf den Umgang mit der Herausforderung des Erwachsenwerdens, zunehmender Verantwortungsübernahme, dem Aufbau stabiler und reifer zwischenmenschlicher Beziehungen sowie dem Erlangen innerer Autonomie bei gleichzeitiger Abhängigkeit von gut erreichbarer medizinischer Versorgung ergeben könnte. Auch fand sich in neueren Studien der Fokus jugendlicher Patienten mit Hämophilie häufig in der Frage der Selbstöffnung im privaten und schulisch-beruflichen Umfeld hinsichtlich der Erkrankung, im Umgang mit dem teilweise nur begrenztem Bewusstsein für die finanziellen Möglichkeiten sowie bezüglich der Wertschätzung der Hämophilie-Behandlung im Allgemeinen (51).

Die unterschiedlichen Ergebnisse bezüglich der Persönlichkeit von Blutern lassen annehmen, dass Bluter keine einheitliche Patientengruppe mit einer gemeinsamen psychischen Struktur darstellen.

Umgang mit und Bewältigung der Hämophilie-Erkrankung

Im Hinblick auf die Krankheitsverarbeitung unterschied Agle (1964) bei Hämophilie-Patienten im Wesentlichen zwei Gruppen mit jeweils völlig unterschiedlichen Bewältigungsstrategien. Auf der einen Seite die Bluter, die ein

„progressiv–kontraphobisches“ Verhalten zeigen, sich also eher durch eine Gefahren– und Risikoaffinität auszeichnen, um sich und der Welt auf diesem Weg zu demonstrieren, dass sie immun gegenüber Verletzungen und Tod sind um die darunter liegenden eigenen Ängste abzuwehren. Auf der anderen Seite jene Bluter, die sich im Verhalten eher passiv zeigen und zu Abhängigkeit und Regression neigen; die Abhängigkeit besteht hier zumeist gegenüber den Familienangehörigen, welche die Unfähigkeit der Patienten sich zu versorgen ausgleichen und Hilfe leisten müssen. Bricht ein Hämophiler aus dieser, nicht selten angstmachenden Passivität aus, so geschieht dies häufig in Form von aggressiver Befreiung im Jugendalter, welche im Allgemeinen einen eher positiven Einfluss auf den Krankheitsverlauf hat (2).

Die beiden unterschiedlichen Typen der Krankheitsbewältigung zeigen sich sodann auch in der Schule. Hier konnte Agle (1964) wiederum die beiden Verhaltensmuster beobachten: nämlich zum einen die eher aktiven „wagemutigen“, aber auch überkompensierten Jungen, die häufig soweit gehen, ihre Krankheit vor den Mitschülern zu verheimlichen und zum anderen die Knaben, die sich passiv und ängstlich selber oder von den Eltern geleitet, von Aktivitäten ausschließen. Welche Gruppe nun isolierter ist, ist die Frage. Isolation durch passiven Rückzug oder Isolation durch das Verheimlichen eines Stückes seiner selbst (2).

Auch in nachfolgenden Studien zu den Bewältigungsstrategien von Hämophilen konnten hauptsächlich die beiden oben beschriebenen Typen in jeweils unterschiedlicher Ausprägung beobachtet werden. Darüber hinaus fand Wallis (1966) noch eine weitere Umgangsform mit der Hämophilie, nämlich die der Angstabwehr durch Intellektualisierung, Verdrängung und Manipulation der Umwelt mit Hilfe der Krankheit (73).

Allen Ergebnissen gemein ist die Annahme, dass Bewältigungsarten veränderlich sind und vom individuellen Krankheitsverlauf (66) sowie der jeweiligen Lebenssituation des Patienten abhängen (2, 7, 45).

Ebenfalls als eine regressive Form der Krankheitsbewältigung wird der Alkoholismus angesehen, welcher relativ oft bei erwachsenen Blutern auftritt (8, 24, 43, 46, 74).

Hämophilie und HIV-Infektion

Die oben aufgeführten Darstellungen zu Persönlichkeitsentwicklung, Familiendynamik und Krankheitsbewältigung von Hämophilen beziehen sich hauptsächlich auf die Zeit vor Einführung der Substitutionsbehandlung, denn die Möglichkeit der Heimselbstbehandlung bedeutete für die Hämophilen einen immensen positiven Einschnitt in ihr Leben, nicht nur auf äußerlicher, bewusster Ebene, sondern auch auf einer unbewussten psychologischen Ebene: durch die Präparate konnten die Patienten erstmalig unabhängig sein, sich individuell weiterentwickeln und zur eigenen Autonomie finden, was bisher durch die neurotische Familiendynamik verhindert worden war.

Hiermit nun wird deutlich, wie schwerwiegend wiederum der Einschnitt „HIV/AIDS“ 1985 für die Hämophilen war: nach anfänglicher Euphorie, Stabilisierung und ungeahnter Freiheit kam es zu einem erneut traumatischen Einbruch für viele Hämophilie-Patienten, bedingt durch die zunehmenden HIV-Infektionen und das Vorhandensein von HI-Viren in den Faktorpräparaten. Eine neue Gefahr trat auf den Spielplan in Form einer damals noch weitgehend unbekanntem Infektion, die in der Folge häufig auch zu einer empfindlichen Veränderung in der Arzt-Patient-Beziehung führte; die vormals hilfreiche Verbindung wurde nun zu einer lebensbedrohlichen, was für einige Patienten eine Wiederholung eines frühkindlichen Traumas bedeutete, welches man folgendermaßen formulieren könnte: Die Ärzte sind nicht die Väter, die mir helfen, die Bindung zur Mutter zu lösen und mich in die Unabhängigkeit zu führen; sie ließen es zu, dass ich nun einer unberechenbaren Gefährdung ausgesetzt bin.

Sowohl HIV-infizierte als auch nicht-infizierte Hämophile mussten sich also Mitte der 80er Jahre mit vielfältigen psychischen Belastungen auseinandersetzen. Mit der zunehmenden Präsenz des Themas HIV/AIDS kam die ebenso zunehmende Beunruhigung: Mit welcher Art von Erkrankung hatte man es überhaupt zu tun? Angstmachend war hier vor allem die eigene Unsicherheit der Ärzte, die sich selbst einer neuen, unbekanntem Infektionserkrankung mit ungewissem, damals noch zu 100% tödlich geglaubtem Ausgang gegenübersehen. Ebenso beängstigend wirkten damalige Medienberichte, die es vor allem unter den Betroffenen und Gefährdeten vermochten, beinahe eine Endzeitstimmung hervorzurufen. Mit Einführung der generellen Virusinaktivierung der Blutprodukte 1985 wurde zwar die Sicherheit für die bislang noch nicht HIV-infizierten Hämophilen wiederhergestellt, es dauerte

jedoch noch eine ganze Weile, bis diese den Präparaten wieder uneingeschränkt vertrauen konnten, und ein Grundmisstrauen schien zu bleiben, abgebildet durch ein Zitat eines Studienteilnehmers: „Ich weiß eigentlich, dass nichts mehr passieren kann, aber man kann ja nie wissen, was da noch für andere Krankheiten kommen.“ HIV-negative Bluter hatten während der Anfangszeit der „Ära AIDS“ vor allem mit der Angst einer doch noch stattfindenden Infektion zu kämpfen, was in vielen Fällen Einfluss auf die Substitutionshäufigkeit hatte und nicht selten zu einer bewusst geringeren oder gar unterlassenen Applikation von Gerinnungsfaktoren führte.

HIV-infizierte Hämophilie-Patienten hatten nun mit erheblichen Konflikten auf verschiedenen Ebenen zu kämpfen: mit sich selbst, mit ihrem sozialen Umfeld und der Gesellschaft sowie den tatsächlichen und befürchteten Folgen der HIV-Infektion. Es kam zu dem Auftreten massiver Ängste vor dem Tod, Ängste, die eigene Familie anzustecken und in der Gesellschaft geächtet zu werden. Gerade die Hämophilen, die stets versuchten, so normal und unauffällig wie möglich durch ihr Leben zu gehen, mussten sich jetzt mit einer Erkrankung auseinandersetzen, die mit einer erheblichen Stigmatisierung in der Gesellschaft einhergeht: HIV und AIDS wurde gleichgesetzt mit Homosexualität, Drogenmissbrauch, lasterhaftem Verhalten und dadurch einer Art „Selbstverschuldung“. Hinzu kamen auch große Berührungsängste gegenüber HIV-Infizierten; viele Menschen fürchteten, sich bereits bei einem Händedruck oder der Benutzung desselben Wasserglases anstecken zu können. Nicht selten trafen HIV-positive Hämophile auch in ihrem eigenen sozialen Umfeld auf Ablehnung, Unverständnis und Angst bis hin zu völligem Kontaktabbruch und Diskriminierung. Auch manche Ehefrauen reagierten mit Ablehnung und Furcht, verweigerten jegliche Art von Intimität oder reichten sogar die Scheidung ein, um sich und eventuell vorhandene Kinder zu schützen (15, 21, 55, 56, 58, 68, 75).

Die betroffenen Hämophilen reagierten vor diesem Hintergrund und im Zuge einer neurotischen Abwehr der aufkommenden Ängste häufig mit Selbstisolation und sozialem Rückzug auf die HIV-Infektion. Erste Reaktionen auf die Diagnose HIV-Infektion waren vor allem Resignation und depressive Tendenzen; das soziale Netz wurde immer weniger genutzt. Die Hämophilie selbst war noch eine mitteilbare Krankheit, HIV und AIDS jedoch Worte, die man tunlichst nicht in der Öffentlichkeit, geschweige denn beim Arbeitgeber, nannte. Dieser umfassende Rückzug erstreckte sich in vielen Fällen auch auf das medizinische Behandlungszentrum, in das die infizierten Patienten zwar weniger Vertrauen setzten, von dem sie aber im Gegenzug verstärkt abhängig waren; häufig kam es so zu einer reduzierten Erreichbarkeit und

dadurch erschwerten medizinischen Betreuung der Patienten (76). Bei vielen Hämophilen zeigte sich ihren Ärzten gegenüber eine ausgeprägte Ambivalenz oder sogar Ablehnung, da die Infektion als iatrogen betrachtet wurde.

Die Reaktionen innerhalb der Familie des Betroffenen zeigten sich vor allem in einer Intensivierung der bereits vorhandenen Probleme: So führte die HIV-Infektion bei den Müttern im Allgemeinen zu einer Verstärkung der Schuldgefühle, die bereits wegen der Hämophilie vorbestanden, sowie Schwierigkeiten, das Gleichgewicht zwischen Überbehütung und verständlicher Sorge um das Kind zu finden. In den meisten Fällen konnten jedoch die Angehörigen ausreichend zur Unterstützung und zum familiären Zusammenhalt beitragen (15, 21, 57, 58, 75).

Die Partnerschaften HIV-infizierter Hämophilie-Patienten waren in den meisten Fällen durchsetzt von Verunsicherung und Ängsten (36, 41). Bei den betroffenen Männern wurde die Angst deutlich, den Partner zu verlieren oder auch trotz „Safer Sex“ mit dem Virus anzustecken, den Partnerinnen fehlte häufig notwendiges Wissen über die HIV – Infektion sowie den adäquaten Schutz (53). Eine immer wieder beobachtete Form der Abwehr einer HIV-Infektion bei Hämophilen war die der Verleugnung und Bagatellisierung des Testbefundes sowie der massiven Angst vor dem tödlichen Ausgang der Erkrankung, welche nicht selten von der Partnerin geteilt wurde; so wurde im Zuge dieser Abwehr in gemeinschaftlichem Einverständnis zum Beispiel nach Aussage eines Studienteilnehmers vollständig auf den Gebrauch von Kondomen verzichtet: „Das stört, ist unecht, als ob man unter einem Glashaus sitzt.“ In diesem symbiotischen Miteinander suchten die Partner gegenseitig Schutz vor dem möglichen Ausgeliefert- und Ausgestoßensein (55).

Betrachtet man nun den Umgang der Hämophilen mit der HIV-Infektion selbst, fällt zu Beginn auf, dass sich einige Copingstrategien wiederfinden, die die Betroffenen bereits bei der Bewältigung der Grunderkrankung Hämophilie erfolgreich anwenden konnten; dies wurde dadurch verstärkt, dass viele HIV-infizierte Bluter die Infektion als eine weitere Folge ihrer Grunderkrankung ansahen. Dieses Bewältigungsverhalten zeichnete sich vor allem durch das Nichtzulassen von Gefühlen sowie der Verdrängung und Verleugnung möglicher Gefahren aus (21, 22, 58, 68). Abweichende Erkenntnisse zur Verleugnung finden sich bei Agle et al. 1987, der beobachtet hat, dass sich die Verleugnung nur auf die HIV-Infektion bezog (3).

Nun gibt es allerdings in der Gruppe HIV-infizierter Bluter einen wichtigen Faktor, von dem das Bewältigungsverhalten der Infektion deutlich abhängt, nämlich das Stadium der Erkrankung. Citterio (1990) arbeitete sehr nachvollziehbar und auch

naheliegender heraus, dass es wesentlich einfacher für die Hämophilen ist, die HIV-Infektion zu bewältigen und damit umzugehen, solange sie sich im asymptomatischen Stadium befinden, da die „wirkliche“ Krankheit erst mit dem symptomatischen Stadium, also AIDS, beginnt. Zeigen sich noch keinerlei Krankheitssymptome, kommt es häufig zu Verleugnung und dem Unterdrücken assoziierter Gefühle, wohingegen es im Krankheitsstadium AIDS vermehrt zu einer Annahme der Erkrankung und einem bewussteren Umgang mit dieser kommt (23).

Zusammenfassend kann man sagen, die Diagnose HIV führte bei allen infizierten Blutern zu einer deutlichen Veränderung der Lebenssituation und zu immensen Konflikten und Belastungen, vor allem hervorgerufen durch die enormen sozialen Ängste und weniger durch die unmittelbaren Krankheitsfolgen. Soziale Isolation, Rückzug und geringere Nutzung des sozialen Netzes, sowie Schwierigkeiten in Partnerschaft, Freundschaften oder am Arbeitsplatz sind die einen Lebensbereiche, die von der HIV-Infektion betroffen waren; des Weiteren wirkte sich die Erkrankung auch auf den Umgang mit dem medizinischen Versorgungssystem aus. Die von den meisten Blutern gewählte Bewältigungsstrategie bezüglich der HIV-Infektion orientierte sich stark an der Grunderkrankung, da die Infektion vorrangig als Komplikation derselben betrachtet wird. Im asymptomatischen Stadium steht hier die Verleugnung definitiv im Zentrum des Coping (58).

Hämophilie und HCV-Infektion

Mitte der 90er Jahre wurde bei der Hepatitis NonA/NonB, wie oben bereits erwähnt, der Zusatz in C geändert und die Prävalenzrate in den verschiedenen Behandlungszentren untersucht. So waren z.B. am Münchener Hämophilie Zentrum um das Jahr 1995 herum beinahe 100 % aller Hämophilie-Patienten mit dem Hepatitis-C-Virus infiziert. Dementsprechend waren am HTC (Haemophilia Treatment Center) durch die fast 100prozentige Prävalenz auch die HIV-negativ gebliebenen Hämophilen mit dem neuen Wissen um das Risiko einer Leberzirrhose oder eines Hepatozellulären Karzinoms (HCC) neben ihrer Grunderkrankung ebenfalls mit einer lebensbedrohlichen Infektion konfrontiert. Hatten sie bis dahin das Gefühl, von einer tödlichen Infektion verschont geblieben zu sein, wurden sie jetzt auch von Ängsten, Depressionen und Misstrauen gegenüber den Ärzten, die ihnen die HCV-kontaminierten Präparate gegeben hatten, heimgesucht.

Die HIV-infizierten Hämophilen sahen sich mit HCV einer zweiten, ebenfalls unter Umständen tödlichen Infektion ausgesetzt, nachdem sie gerade eine Verbesserung der medikamentösen Therapie der HIV-Infektion durch neue Proteinasen-Inhibitoren und neu hinzugekommene Kombinations-Möglichkeiten erfahren hatten, was für sie eine Erhöhung der Lebenserwartung bedeutete, was jedoch durch die HCV-Infektion wieder in Frage gestellt wurde. Es wurden intensiv Behandlungsmöglichkeiten der Hepatitis C erforscht, wobei sich herausstellte, dass eine Elimination des Hepatitis C-Virus erfolgreicher war, wenn der Genotyp II oder III vorlag; bei Genotyp I kam es nach anfänglicher Remission meist zu einem erneuten Anstieg der HCV-Viruslast im zeitlichen Verlauf. Dabei hatte und hat die Kombinationstherapie mit Ribavirin und Interferon, mit einer Dauer von einem halben bis einem Jahr, selbst meist sehr starke Nebenwirkungen körperlicher Art mit Schwindel, Übelkeit, Erschöpfung und Abgeschlagenheit, ständigem Zittern, Schwitzen und dergleichen; darüber hinaus können sich zudem starke psychische Beschwerden mit Schlafstörungen, depressiven Einbrüchen, Aggressionen, Impulsdurchbrüchen und ähnlichen Zuständen bemerkbar machen. Zusätzlich wurde diskutiert, ob durch eine Behandlung von HIV eine bis dahin stumm verlaufene HCV-Infektion aktiviert werden bzw. umgekehrt durch eine Immunsuppression die HIV-Viruslast deutlich ansteigen könnte (19, 59, 68).

Hepatitis C wurde laut einer Studie zur Todesursachenstatistik von Schramm et al. bei Hämophilie-Patienten mit HIV und HCV in Deutschland aus dem Jahr 2003/2004 die HIV-Infektion bzw. AIDS-Erkrankung als langjährige Haupttodesursache bereits Ende der 1990er Jahre von Leber- und Tumorerkrankungen abgelöst; HIV und AIDS befinden sich inzwischen an nachgeordneter Stelle, mit Sicherheit verbunden mit den enormen Entwicklungen hinsichtlich pharmakologischer Behandlungsmöglichkeiten und gegebenenfalls auch aufgrund der intensiven psychosozialen und psychotherapeutischen Unterstützung dieser Patientengruppe (62).

3 Studiendesign 1985

Sämtliche oben aufgeführten Teilaspekte der Hämophilie machten bald deutlich, wie wichtig ein konstantes Beratungsangebot für Patienten sowie deren Angehörige ist. Um dieses so effizient wie möglich zu gestalten, war es ebenso unabdingbar, einen größeren Einblick in die Bluterkrankheit und deren Folgeerscheinungen und Begleiterkrankungen zu gewinnen. So wurde 1985 in der Abteilung Hämostaseologie der Medizinischen Klinik zusammen mit der Abt. Psychotherapie und Psychosomatik der Psychiatrischen Klinik am Klinikum Innenstadt der Ludwig-Maximilians-Universität die der aktuellen Arbeit zugrunde liegende Ausgangsstudie ins Leben gerufen.

In dieser Ausgangsstudie wurden 30 HIV-positive und 22 HIV-negative Patienten mit schwerer Hämophilie, repräsentativ für das gesamte Patientenkollektiv des Münchner Hämophiliezentrums hinsichtlich medizinischer und psychosozialer Parameter untersucht. Die medizinischen Parameter beinhalteten folgende Faktoren: Art der Hämophilie, Schwere der Grunderkrankung, Vorliegen von Hemmkörpern, HIV-Erstdiagnose, HI-Viruslast, CD4-Zellen, HCV-Erstdiagnose, HCV-Genotyp, HC-Viruslast, GOT, GPT sowie auch das Vorliegen bzw. die Dauer einer bereits bestehen antiretroviralen Therapie. Diese Parameter wurden teilweise aktuell erhoben und teilweise erst retrospektiv anhand konservierter Blutproben der Patienten bestimmt (z.B. Zeitpunkt der HIV-Serokonversion). Die empirisch ausgewählten Hämophilie-spezifischen, psychosozialen Parameter umfassten die folgenden Faktoren: Innere Ressourcen, stabiles Selbstbild, Zukunftsorientierung, psychische Stabilität, soziale Kompetenz und adaptives Coping. Sie wurden mittels semistrukturierter, tiefenpsychologischer Interviews erhoben, welche dann wiederum innerhalb einer unabhängigen Ratergruppe ausgewertet wurden. Die „Erstinterviews“ fanden in der Zeit von 1986 bis 1988 statt und wurden jeweils an den noch verbliebenen Patienten (mittlerweile „Long term-Survivors“) der Ausgangsstudie in der Folge in Form von Zweit- (1989 bis 1991) und aktuell Dritrinterviews (2007 bis 2009) wiederholt. Die medizinischen Daten wurden regelmäßig aktualisiert erhoben. Darüber hinaus flossen auch die über die Jahre innerhalb der psychosozialen Beratung gesammelten Einschätzungen über die seelische Situation der Patienten stetig mit in die Studie ein, die zusammen mit den oben genannten medizinischen Faktoren in 5-Jahresabständen eingeschätzt und hinsichtlich verschiedener Fragestellungen untersucht wurden.

Ziel der Studie war zu Beginn vor allem, einen Einblick in die spezifischen Bewältigungsstrategien von sowohl HIV-positiven als auch HIV-negativen Hämophilen zu gewinnen, die Effizienz der jeweiligen Copingmechanismen einzuschätzen und die oben genannten Parameter innerhalb sowie zwischen den beiden Patientengruppen miteinander zu vergleichen und mögliche Abhängigkeiten oder Beeinflussungen zu erkennen, um kontinuierlich das Beratungsangebot für die Patienten zu optimieren, ihre Lebensqualität und vor allem die individuelle Krankheitsbewältigung zu verbessern und zu stärken. Im Verlauf wurden dann zusätzlich retrospektiv die bereits vorhandenen Daten verwendet, um die Gruppe der bereits verstorbenen HIV-infizierten mit den noch lebenden HIV-infizierten Blutern zu vergleichen und Aussagen über etwaige Unterschiede im Copingverhalten treffen zu können. Im Laufe der Zeit ergaben sich also zunehmend neue Aspekte und Fragestellungen, die letztlich zu der aktuell vorliegenden Arbeit geführt haben. Ergebnisse der laufenden Studie wurden regelmäßig auf Kongressen und Tagungen vorgestellt.

3.1 Hypothese

Aufgrund der Tatsache, dass 15 HIV-positive Hämophile der Ausgangsgruppe auch nach mittlerweile bald 30 Jahren bestehender HIV-Infektion noch leben, ergibt sich die Hypothese, dass hierbei auch psychische Faktoren zum Tragen gekommen sein müssen, die zu einem Langzeitüberleben beigetragen haben und möglicherweise bei den bereits verstorbenen Patienten nicht ausreichend vorhanden gewesen sind oder sich nicht durchsetzen konnten. Die bereits verstorbenen HIV-positiven Patienten litten ebenso wie die restlichen Patienten an schwerer Hämophilie, waren etwa zu dem gleichen Zeitpunkt mit dem HI-Virus infiziert worden wie die noch lebenden Patienten und waren wie alle übrigen untersuchten Hämophilie-Patienten (also auch die HIV-negativen Hämophilen) ebenfalls mit Hepatitis NonA/NonB bzw. Hepatitis C infiziert.

3.2 Zielsetzung

Die vorliegende aktuelle Studie möchte nun, mit Hilfe von aktuell sowie im Rahmen der bereits oben beschriebenen Ausgangsstudie erhobener Daten, jene Faktoren identifizieren und verifizieren, welche zu einer gelungenen Krankheitsbewältigung bzw. zu einem positiven Krankheitsverlauf bei Hämophilie-Patienten mit aber auch ohne HIV- und HCV-Infektion beitragen können. Solche Faktoren können sodann wie bisher im therapeutischen Prozess beachtet und in der individuellen, psychosozialen Beratung dieser Patienten gestärkt werden, um auf diesem Weg die Effizienz der Behandlung steigern zu können oder die Faktoren auch anderen Betroffenengruppen zugänglich zu machen, um nicht allein auf rein medikamentöse Behandlung bauen zu müssen.

Die in den nachfolgenden Fragestellungen benannten Faktoren bzw. Parameter beziehen sich auf zwei verschiedene Bereiche der Datenerhebung:

Medizinische Parameter (zusätzlich zu den üblichen Routine-Labordaten bestehend aus HIV-Viruslast, CD4-Zellen, HCV-Viruslast, GOT, GPT) und psychosoziale Faktoren (Stabiles Selbstbild, Zukunftsorientierung, Innere Ressourcen, psychische Stabilität, soziale Kompetenz und adaptives Coping).

3.3 Fragestellung

15 HIV-positive long term survivors (im Folgenden „LS“ genannt) wurden den 15 bereits verstorbenen HIV-positiven Hämophilen und den 15 HIV-negativen Patienten gegenübergestellt, wobei alle 45 Patienten zu Beginn der Studie mit dem Hepatitis C-Virus infiziert waren. Bezüglich der aktuell erhobenen sowie der schon vorhandenen medizinischen und psychosozialen Daten stellen sich folgende Fragen:

- 1) Gibt es Unterschiede zwischen den 15 HIV-infizierten LS, den 15 bereits verstorbenen HIV-infizierten Hämophilen und den 15 HIV-negativen Patienten bezüglich medizinischer (GOT, GPT, CD4-Zellzahl, HIV-Viruslast, HCV-Viruslast, HCV-Genotyp) und psychosozialer (stabiles Selbstbild, innere Ressourcen, Zukunftsorientierung, psychische Stabilität, soziale Kompetenz, adaptives Coping) Parameter zu Beginn der Studie (1985/86) und im Verlauf bis heute?
- 2) Gibt es Unterschiede zwischen den 15 HIV-infizierten LS, den 15 bereits verstorbenen HIV-infizierten Hämophilen und den 15 HIV-negativen Patienten hinsichtlich „persönlicher“ Faktoren wie etwa Beziehung zu den Eltern, Partnerschaft, eigene Kinder und Berufsleben zu Beginn der Studie (1985/86)?
- 3) Können wir einen unterschiedlichen Einfluss der HCV-Infektion auf die Gruppe der HIV-infizierten LS, die Gruppe der bereits verstorbenen HIV-infizierten Hämophilen und die Gruppe der HIV-negativen Patienten feststellen, wobei in allen drei Gruppen die HCV-Prävalenz gleich hoch war? (In den beiden „noch lebenden“ Gruppen wurden bislang jeweils 4 Patienten erfolgreich gegen HCV behandelt.)
- 4) Gibt es Korrelationen zwischen psychosozialen Faktoren und medizinischen Parametern, welche einen körperlichen Zustand repräsentieren (z.B. Höhe der CD4-Zellzahl, Höhe der Transaminasen), die Einfluss auf den Verlauf haben könnten?
- 5) Gibt es hinsichtlich der 6 psychosozialen Faktoren erkennbare Unterschiede zwischen der Gruppe der 15 HIV-positiven LS und der Gruppe der HIV-

negativen Patienten zu Beginn der Studie (1985/86) und im Verlauf bis heute; hat zwischen diesen beiden Gruppen im zeitlichen Verlauf eine Annäherung bezüglich der 6 psychosozialen Faktoren stattgefunden?

Die vorliegende Studie wurde der Ethikkommission der LMU München gemeldet und von dieser unter der Projekt-Nummer 139-11 als ethisch-rechtlich unbedenklich eingestuft und bewilligt.

4 Methodik

4.1 Auswahl der Patienten

Im Jahr 1985, zu Beginn der Studie, wurden insgesamt 30 HIV-positive und 22 HIV-negative Hämophilie-Patienten untersucht; in Rahmen der aktuellen Datenerhebung des gegenwärtigen Teils dieser Studie konnten noch 15 HIV-positive und 15 HIV-negative Patienten aus der Ursprungsgruppe rekrutiert werden.

Wir teilten die Patienten der vorliegenden Studie in drei Gruppen ein:

15 HIV-positive Hämophile, die heute noch leben und die wir als long term survivors (LS) bezeichnen, 15 HIV-negative Hämophile, die ebenfalls heute noch am Leben sind, sowie 15 HIV-positive Hämophile, die zwischen 1987 und 1997 verstorben sind. Von den 1985 ursprünglich insgesamt 52 Patienten leiden 48 an schwerer Hämophilie A und 4 an schwerer Hämophilie B; alle Patienten sind männlichen Geschlechts und hatten zum Zeitpunkt des Studienbeginns 1985 ein Alter von über 18 Jahren.

Ursprünglich lag bei sämtlichen Studienteilnehmer eine HCV-Infektion vor, jedoch konnten jeweils vier Patienten aus der Gruppe der HIV-positiven LS sowie vier Patienten aus der Gruppe der HIV-negativen Hämophilen im Verlauf erfolgreich therapiert werden.

1985 belief sich das Durchschnittsalter der Patienten der Gruppe der HIV-positiven LS auf 22,4 Jahre, das der HIV-negativen Patienten auf 26,0 Jahre und das der Gruppe der mittlerweile verstorbenen HIV-positiven Patienten auf 27,9 Jahre, mit einer Altersverteilung von (nach Gruppen) 19-27, 19-42 und 21-45 Jahren. Das Durchschnittsalter der Patienten erreichte 1995 in der Gruppe der HIV-positiven LS 32,4 Jahre, bei den HIV-negativen Patienten 36 Jahre und bei den verstorbenen HIV-positiven Hämophilen 36,6 Jahre, mit einer Altersverteilung von 29-37, 29-52 und 25-53 Jahren innerhalb der einzelnen Gruppen. 2010 betrug das Durchschnittsalter der Gruppe der HIV-positiven LS 47,4 Jahre und das der HIV-negativen Patienten 51,0 Jahre, mit einer Altersverteilung von 44-52 und 44-67 Jahren.

Die Kriterien zur Auswahl der oben beschriebenen Patienten bestanden aus der Höhe des Faktorverbrauchs im Rahmen der Hämophiliebehandlung (durchschnittlich 80.000 bis 100.000 IE/Jahr), des Schweregrades der Grunderkrankung Hämophilie, dem Vorhandensein und dem Ausmaß orthopädischer Folgeschäden aufgrund der Hämophilie, dem Vorliegen von Hemmkörpern, dem allgemeinen Gesundheitszustand mit und ohne HIV-Infektion, der Dauer der HIV-Infektion in der

Gruppe der HIV-positiven Patienten sowie dem Vorhandensein und der Art der HIV-Therapie, dem Vorliegen einer HCV-Infektion sowie eventuell bereits erfolgten HCV-Behandlungsversuchen sowie dem Alter der Studienteilnehmer und dem Vorhandensein einer ausreichenden Motivation, sich auf die vorliegende Langzeitstudie einzulassen. Wir bemühten uns, die ausgewählten Patienten aus der Ursprungsstudie sowie die neu hinzugekommenen Patienten hinsichtlich dieser Kriterien so genau als möglich aufeinander abzustimmen. Alle aktuell untersuchten HIV-positiven Patienten leben beispielsweise nunmehr seit bald 30 Jahren mit einer HIV-Infektion und, mit Ausnahme der bis heute 8 erfolgreich Therapierten, mit einer HCV-Infektion.

4.2 Materialerhebung

Sämtliche in der vorliegenden Studie aufgeführten Daten wurden regelmäßig in 5-Jahres-Intervallen neu erhoben (siehe Graphik Seite 39) und gliedern sich in medizinische und psychosoziale Daten.

Zu den erhobenen medizinischen Daten zählen folgende Parameter: Routinelaboruntersuchungen des venösen Blutes mit speziellem Fokus auf GOT, GPT und HC-Viruslast zur Abschätzung der Leberfunktion unter HCV-Infektion, des weiteren CD4-Zellzahl und HI-Viruslast, um einen Einblick in den jeweils aktuellen Immunstatus des Patienten mit HIV-Infektion zu gewinnen. Darüber hinaus ist von Interesse das Vorliegen eventueller Hemmkörper, welche einen direkten Einfluss auf das angewandte Therapieregime bei Hämophilie-Erkrankung ausüben können, zum Beispiel in Form einer sodann häufig intensivierten Substitutionsbehandlung, was wiederum vor 1985 in Zusammenhang mit einem erhöhten Risiko für HIV- und/oder HCV-Infektion gebracht werden könnte. Auch erhoben wurden der HCV-Genotyp, welcher wichtige prognostische Hinweise über Verlauf und Chancen einer antiviralen Therapie liefern kann, sowie bereits durchgeführte antivirale HCV- bzw. antiretrovirale HIV-Therapien, deren Anzahl (HCV), Erfolg/Misserfolg (HCV) bzw. Dauer und Verlauf der Behandlung (HIV), aufgetretene Nebenwirkungen und eventuelle Therapieabbrüche oder Behandlungspausen. Zuletzt wurden - soweit möglich - die Zeitpunkte der jeweiligen HCV- und HIV-Erstdiagnosen festgehalten. Bei 29 von 30 HIV-positiven Patienten ließ sich die Serokonversion nach HIV-Erstinfektion zeitlich bereits vor 1985 einordnen, was anhand regelhaft konservierter,

in der Ambulanz der Hämostaseologie des Klinikum Innenstadt mehrfach jährlich gewonnener Blutproben der Patienten retrospektiv festgestellt werden konnte. Bei einem Patienten erfolgte die Serokonversion erst im Jahre 1986, was auf den weiteren Gebrauch von „älteren“, noch nicht hitzeinaktivierten Faktorpräparaten aus der Zeit vor Oktober 1985 im Rahmen der Heimselbstbehandlung zurückgeführt werden konnte.

Die psychosozialen Parameter wurden durch semistrukturierte, tiefenpsychologisch fundierte Interviews gewonnen. Diese etwa drei Stunden dauernden Interviews wurden in insgesamt drei Durchläufen angewandt: erstmalig zwischen 1985 bis 1987 zu Beginn der Studie, zwischen 1989 und 1992 zum zweiten Mal und aktuell in der Zeit von 2007 bis 2009. Das zuletzt durchgeführte „Drittinterview“ wurde in seiner Form an die vorangehenden Interviews angelehnt, jedoch an die momentane Situation und neu hinzugekommenen Fragestellungen angepasst; zusätzlich wurde anhand des Drittinterviews retrospektiv der Zeitraum von 1995 bis heute mit sämtlichen, oben erwähnten Einschätzungen erhoben. Thematische Schwerpunkte der zuletzt durchgeführten Interviews waren einschneidende Ereignisse seit dem „Zweitinterview“: aktuelle psychische und berufliche Situation, Familiendynamik, Sexualität und Partnerschaft, soziales Netzwerk, Hämophilie-Erkrankung mit Umgang, Einschränkungen und Verlauf, HCV-Infektion mit Behandlungsversuchen, Komplikationen und Verlauf, HIV-Infektion mit Zurückerinnerung an den zeitlichen Verlauf, Behandlung und Komplikationen, emotionale Verarbeitung der jeweiligen Erkrankungen, die Arzt-Patient-Beziehung im Behandlungszentrum, Einschätzung der eigenen Lebenssituation und der Lebensqualität sowie zum Schluss eine Selbsteinschätzung, vorgenommen durch den Patienten. Der verwendete Interviewleitfaden findet sich im Anhang dieser Arbeit.

Parallel zu den dreimalig veranstalteten Interviews wurden seit 1985 regelmäßig in 5-Jahresintervallen kontinuierliche Erhebungen der oben genannten psychosozialen Daten im Rahmen der psychosozialen Beratung durchgeführt und von einem Raterteam (siehe auch unten: „Auswertung der Interviews“) eingeschätzt.

4.3 Studiendesign



Abb. 1 Studiendesign der vorliegenden Arbeit

In den folgenden fünf Zeiträumen wurden relevante Daten erhoben, die retrospektiv in die aktuelle Studie mit einfließen:

- T1:1985-1990, Beginn der Studie, Zeitpunkt der Erstinterviews
- T2:1990-1995, Verlauf und Zeitpunkt der Zweitinterviews
- T3:1995-2000, Adaption an neue HIV-Medikation und an HCV (NonA/NonB)
- T4: 2000-2005, weiterer Verlauf, SF-36 im Rahmen der ESCHQoL-Studie
- T5: 2005-2010, weiterer Verlauf, Erhebung der Drittinterviews

4.4 Methodik der Auswertung

Allgemeiner Teil

4.4.1.1 Auswertung der Interviews

Die Autorin der vorliegenden Arbeit erhob sämtliche Interviews im aktuellen Erhebungszeitraum unter supervisorischer Anwesenheit des Betreuers Dr. med. M. M. Schneider, welcher wiederum die Interviews in den zurückliegenden Zeiträumen durchgeführt hatte. Die Auswertung der oben beschriebenen Interviews, welche zu einem großen Teil verbatim protokolliert und anschließend transkribiert wurden, wurde innerhalb einer unabhängigen Ratergruppe vorgenommen; diese Ratergruppe setzte sich zusammen aus der Autorin der vorliegenden Arbeit, dem Betreuer sowie über den zeitlichen Verlauf wechselnden, tiefenpsychologisch-psychotherapeutisch geschulten und hinsichtlich der Auswertung vorangehend angeleiteten medizinischen Behandlern der Hämophilie Ambulanz des Klinikum Innenstadt, welche teilweise die Studie bereits seit deren Beginn begleiten konnten.

4.4.1.2 Berner Bewältigungsformen (BEFO)

Die jeweilige, zeitnah an das Interview durchgeführte Auswertung beschäftigte sich zunächst mit den individuellen Copingstrategien, bezogen auf die diversen Erkrankungen (Hämophilie, HIV und HCV) des zuvor befragten Patienten. Hierzu verwendeten wir die Berner Bewältigungsformen (BEFO) (30), welche einen ersten Einblick in die Krankheitsverarbeitung des Einzelnen anhand der durch das semistrukturierte Interview gewonnenen Daten ermöglichen. Diesen Bewältigungsformen liegt theoretisch das folgende Verständnis von Krankheitsverarbeitung zugrunde: „Psychische Vorgänge, die darauf ausgerichtet sind, bereits bestehende oder erwartete krankheitsbedingte Belastungen entweder innerpsychisch (emotional/kognitiv) oder durch Handeln vorbeugend auszugleichen oder ihre Manifestation zu verarbeiten und zu meistern.“ Diese Vorgänge können sowohl bewusst bzw. vorbewusst, aber auch unbewusst ablaufen (30).

Die BEFO umfassen insgesamt 26 singuläre Items, welche in drei Dimensionen kategorisiert wurden: handlungsbezogenes Coping mit 8 Items (u.a. aktives

Vermeiden, Kompensation, Rückzug, ablenkendes Anpacken), kognitive Krankheitsverarbeitung mit 10 Items (u.a. Dissimulieren, Haltung bewahren, Sinngebung, Relativieren, Problemlösung) und emotionale Strategien zur Krankheitsbewältigung mit 8 Items (u.a. Resignation, Optimismus, Selbstbedauern, Wut ausleben). Eingeschätzt wurden die verschiedenen Items mithilfe einer Intervallskala von 0 bis 4 mit folgender Ausprägung:

0 = gar nicht, 1 = kaum, 2 = möglicherweise, 3 = deutlich, 4 = sehr stark. Die persönlichen Bewältigungsstrategien werden unter anderem auch beeinflusst durch eigene Ressourcen, life events, äußere Lebensumstände, die subjektive Krankheitstheorie und den objektiven Krankheitszustand im jeweiligen Krankheitsstadium.

4.4.1.3 Psychosoziale Faktoren

Anschließend wurden im Rahmen der Auswertung die folgenden sechs psychosozialen Faktoren, welche sich zu Beginn der Studie als brauchbares Erhebungsinstrument erwiesen hatten und beibehalten wurden, für jeden einzelnen Patienten begutachtet und eingeschätzt: Stabiles Selbstbild, innere Ressourcen, Zukunftsorientierung, soziale Kompetenz, psychische Stabilität und adaptives Coping. Diese Faktoren sind es auch, welche schließlich in der Endauswertung erscheinen. Die Einschätzung erfolgte wiederum anhand einer Zahlenskala, rangierend von 0 bis 100, wobei 0 = gar nicht, 50 = möglicherweise und 100 = stark ausgeprägt entspricht, mit der Möglichkeit einer Abstufung in 5er-Schritten.

Stabiles Selbstbild (SS): Versucht wird hierbei, einen Eindruck von dem individuellen Bild des einzelnen Patienten zu gewinnen, das dieser durch subjektive Wahrnehmung in sich erstellt, beispielsweise beeinflusst von Wunschvorstellungen, Selbstwert aber auch Lebenserfahrung; des Weiteren ist von Interesse, wie stabil bzw. brüchig sich dieses Bild darstellt, ob es also durch bereits „geringe“ äußere Belastungen ins Wanken gebracht werden kann oder sich dauerhaft, eingerechnet der natürlichen Schwankungen, aufrechterhalten lässt oder inwieweit es sich mit etwaiger Fremdwahrnehmung deckt.

Innere Ressourcen (IR): Eingeschätzt werden hier die teilweise bewussten aber auch unbewussten Stärken, Fähigkeiten oder Kenntnisse des einzelnen Patienten, welche dieser sich in konfliktreichen Lebenssituationen, im Sinne einer eigenen „Kraftquelle“, zunutze machen und für sich einsetzen kann, um solche Situationen bestmöglich zu handhaben.

Zukunftsorientierung (FO): Beobachtet wird hier, inwieweit sich der jeweilige Patient emotional, kognitiv und auf Verhaltensebene in (z.B. krankheitsbedingt) schwierigen Lebensabschnitten auf die Zukunft ausrichtet, Pläne schmiedet und progressiv voranschreitet oder ob er sich eher zurückzieht, hadert und, fokussiert auf die momentan nicht bewältigbar erscheinende Lage, in der Gegenwart und/oder Vergangenheit verharret.

Psychische Stabilität (PS): Ähnlich dem stabilen Selbstbild liegt auch bei diesem Faktor ein Schwerpunkt auf der Kontinuität der psychischen Stabilität; zeigt sich eine anhaltend stabile mentale Kraft des Patienten, welche sich bereits frühzeitig bemerkbar machte, oder gab es diesbezüglich einen Entwicklungsprozess? Ist die psychische Stabilität eher brüchig oder „solide gebaut“?

Soziale Kompetenz (SC): In diesen Bereich fließt unter anderem das soziale Netzwerk des Einzelnen mit ein; gibt es eine Partnerschaft, vielleicht auch Kinder? Besonderes Augenmerk erhält das Ausmaß der interpersonellen Konflikte bezüglich Arbeit, Familie und des weiteren Umfeldes.

Adaptives Coping (AC): Dieser psychosoziale Faktor soll einen Überblick über die Funktionalität der individuellen Bewältigungsstrategien geben, angewandt im Rahmen belastender oder problematischer Lebenssituationen; dies beinhaltet die Beobachtung, wie nützlich diese Strategien für den jeweiligen Patienten im Verlauf sind, als wie funktional oder dysfunktional sie sich erweisen und wie flexibel sie in unterschiedlichen Situationen angewandt werden können. So stellt unter Umständen ein gewisser Grad an Verdrängung zeitweilig einen wichtigen emotionalen Schutz dar und bedeutet somit eine durchaus positive Funktion für den Betroffenen.

Um die Objektivierbarkeit der genannten Faktoren weiter zu erhöhen, betrachteten wir zudem eventuelle Einflussmomente, welche modulierend, stärkend oder auch schwächend auf die psychosozialen Parameter einwirken können, wie beispielsweise das Vorhandensein von weiteren Geschwistern und die Qualität der Beziehung zu jenen, einer stabilen Partnerschaft und/oder von Kindern, ein soziales Netzwerk, die Ausübung einer geregelten Tätigkeit, eine anerkennende Beziehung zum Vater mit gelungener männlicher Identifikation mit selbigem, ein liebevolles und geborgenes Verhältnis zur Mutter, das Vorleben einer funktionierenden elterlichen Paarbeziehung und deren Erziehungsstil oder auch die eigene erfolgreiche Bewältigung von Krisensituationen; ebenso wurden Umstände wie Schwierigkeiten in der Schulzeit, krankheitsbedingte Fehlzeiten, die individuelle Einstellung zur Hämophilie-Erkrankung im Sinne vorhandener oder fehlender Akzeptanz, Rebellion vs. Anpassung, das Aufsuchen von Beratungsstellen oder der Aufenthalt in Behindertenheimen festgehalten.

Auch sogenannte Life Events, also kritische Lebensereignisse, welche eine einschneidende Wirkung auf das seelische, psychische und körperliche Befinden eines Individuums ausüben und potentiell die Bewältigungskapazität des Einzelnen übersteigen können, wurden nicht außer Acht gelassen.

Im Rahmen der durchgeführten Interviews wurden somit zunächst qualitative Merkmale erhoben (s.o.), welche schließlich im Prozess der Auswertung in quantitative Daten (psychosoziale Faktoren) übersetzt wurden, um sie den anschließend verwendeten statistischen Tests zuführen zu können.

4.4.1.4 Validierung der psychosozialen Faktoren

Die von uns verwendeten sechs psychosozialen Faktoren wurden mit dem SF-36, als Goldstandard zur Validierung verglichen. Im Jahr 2005, entsprechend dem Erhebungszeitraum T4, wurde die gesamte Gruppe unserer 15 HIV-positiven LS im Rahmen einer multizentrischen Studie (ESCHQoL-Studie: European Study of Clinical, Health economic and Quality of Life outcomes in Haemophilia treatment) untersucht, an der neben unseren Patienten über 1000 weitere Hämophilie-Patienten aus ganz Europa teilgenommen hatten. Für diese Multicenter-Studie wurde eigens der ESCHQoL-Fragebogen entworfen, welcher Hämophilie-spezifische Fragekomplexe zur Wirksamkeit der Behandlung sowie eventuelle Belastung durch die Behandlung,

Zufriedenheit und Erfahrung mit selbiger, zu den Auswirkungen der Hämophilie auf Arbeits-, Schul- und Privatleben sowie den persönlichen Umgang mit der Erkrankung erfasst. Zusätzlich im ESCHQoL-Fragebogen enthalten ist der im Folgenden beschriebene, komplette SF-36-Erfassungsbogen, um auch einen Vergleich mit anderen Krankheitsbildern zu erlauben. So war es uns möglich, die SF-36-Daten der im Jahr 2005 getesteten Patienten zu extrahieren und zur zusätzlichen Validierung unserer Faktoren und den damit getroffenen Aussagen bezüglich individueller Krankheitsbewältigung und krankheitsbezogener Lebensqualität heranzuziehen (60).

4.4.1.5 SF-36

Der SF-36 ist ein krankheitsübergreifender Fragebogen zur Erfassung gesundheitsbezogener Lebensqualität und stellt ein allgemeingültiges, standardisiertes, valides und genormtes Erhebungsverfahren dar; er kann ab einem Alter von 14 Jahren sowohl im klinischen Bereich als auch in der Epidemiologie angewandt werden. Seine Reliabilität verfügt über eine innere Konsistenz (Cronbach's alpha) der Subskalen zwischen $r = .57$ und $r = .94$. Thematisch beschäftigt sich der SF-36 mit 8 Dimensionen, welche jeweils den zwei Hauptkategorien „körperliche Gesundheit“ und „psychische Gesundheit“ zugeordnet werden können; darüber hinaus kann optional noch ein Zusatz-Item verwendet werden (16, 17).

M. Bullinger und I. Kirchberger (1998) beschreiben im SF-36-Handbuch die verschiedenen Dimensionen wie folgt (17):

„Die Dimension **Körperliche Funktionsfähigkeit** erfasst das Ausmaß der Beeinträchtigung körperlicher Aktivitäten wie Selbstversorgung, Gehen, Treppensteigen, Bücken, Heben und mittelschwere oder anstrengende Tätigkeiten durch den Gesundheitszustand.

Mit der Dimension **Körperliche Rollenfunktion** wird das Ausmaß erhoben, in dem der körperliche Gesundheitszustand die Arbeit oder andere tägliche Aktivitäten beeinträchtigt, z.B. weniger schaffen als gewöhnlich, Einschränkungen in der Art der Aktivitäten oder Schwierigkeiten, bestimmte Aktivitäten auszuführen.

Das Ausmaß an Schmerzen und der Einfluss der Schmerzen auf die normale Arbeit, sowohl im Haus als auch außerhalb des Hauses wird durch die Dimension **Körperliche Schmerzen** beschrieben.

Unter **Allgemeine Gesundheitswahrnehmung** wird die Persönliche Beurteilung der Gesundheit, einschließlich des aktuellen Gesundheitszustandes, der zukünftigen Erwartungen und der Widerstandsfähigkeit gegenüber Erkrankungen, verstanden.

Mit der Dimension **Vitalität** wird erfasst, ob sich die Person energiegeladen und voller Schwung fühlt oder ob sie eher müde und erschöpft ist.

Die Dimension **Soziale Funktionsfähigkeit** beurteilt das Ausmaß, in dem die körperliche Gesundheit oder emotionale Probleme die normalen sozialen Aktivitäten beeinträchtigen.

Die Dimension **Emotionale Rollenfunktion** beschreibt das Ausmaß, in dem emotionale Probleme die Arbeit oder andere tägliche Aktivitäten beeinträchtigen; u.a. weniger Zeit für Aktivitäten aufbringen, weniger schaffen und nicht so sorgfältig wie üblich arbeiten.

Mit der Dimension **Psychisches Wohlbefinden** wird die allgemeine psychische Gesundheit, einschließlich Depression, Angst, emotionale und verhaltensbezogene Kontrolle und allgemeine positive Gestimmtheit begutachtet.

Mit dem Zusatz-Item **Veränderung der Gesundheit** kann die Beurteilung des aktuellen Gesundheitszustandes im Vergleich zum vergangenen Jahr erfolgen.“

Wir untersuchten die einzelnen Gütekriterien der sechs verwendeten, psychosozialen Faktoren hinsichtlich ihrer Tauglichkeit als Erhebungsinstrument in unserer Studie im Vergleich zum SF36, welcher als Goldstandard dient, und erhielten folgende Ergebnisse:

Ausreichende Objektivität ist durch die Beteiligung mehrerer, unabhängiger Rater gegeben.

In der Untersuchung der Reliabilität lag Cronbachs α für die sechs psychosozialen Faktoren zwischen 0.833 und 0.953 in den fünf Untersuchungszeiträumen, was für eine hohe innere Konsistenz der einzelnen Faktoren untereinander spricht. Im Einzelnen:

- Untersuchungszeitraum 1: Cronbachs $\alpha=0.953$
- Untersuchungszeitraum 2: Cronbachs $\alpha=0.931$
- Untersuchungszeitraum 3: Cronbachs $\alpha=0.833$
- Untersuchungszeitraum 4: Cronbachs $\alpha=0.897$
- Untersuchungszeitraum 5: Cronbachs $\alpha=0.943$

Im Rahmen der Überprüfung der Validität der sechs psychosozialen Faktoren ergaben sich eine Sensitivität (TPF) von 0.9375 und ein positiv prädiktiver Wert (PPV) von 0.75.

Anhand von „Korrelationen nach Spearman“ zwischen den SF36-Daten und den sechs psychosozialen Faktoren ergab sich eine statistisch signifikante Korrelation zwischen den Items General Health (GH), sowie den Faktoren stabiles Selbstbild, innere Ressourcen und adaptives Coping mit 0.474; die weiteren Korrelationen erwiesen sich als statistisch nicht signifikant, jedoch wurde die Nullhypothese, welche besagt, dass beide Gruppen der gleichen Grundgesamtheit entstammen, durch den anschließend durchgeführten Wilcoxon-Test nicht abgelehnt, wodurch ausreichende Validität gegeben ist (Wilcoxon-Test, $n=21$, $p=0.313$).

Tab. 1 Korrelationen zwischen SF36-Daten und den jeweiligen psychosozialen Faktoren (GH=allgemeine Gesundheit, VT=Vitalität, SF=soziale Funktionsfähigkeit, RE=emotionale Rollenfunktion, MH=psychisches Wohlbefinden, SSE=stabiles Selbstbild, IR=innere Ressourcen, AC=adaptives Coping, FO=Zukunftsorientierung, SS=soziale Stabilität, PS=psychische Stabilität)

	GH – SSE, IR, AC	VT - FO	SF - SS	RE – SSE, IR	MH – PS, IR
Spearman´s rho	.474*	.294	.068	.184	.247

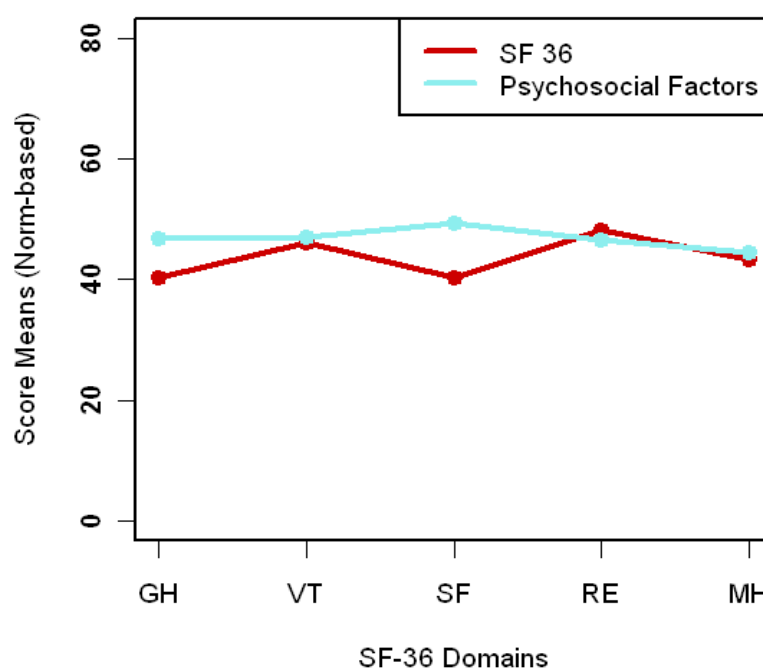


Abb. 2 Korrelationen zwischen SF36-Daten und psychosozialen Faktoren (GH=allgemeine Gesundheit, VT=Vitalität, SF=soziale Funktionsfähigkeit, RE=emotionale Rollenfunktion, MH=psychisches Wohlbefinden)

Validität und Reliabilität sind allgemeine Gütemaße zur Bewertung von Messverfahren; wir verwendeten diese zur Überprüfung der Tauglichkeit der von uns verwendeten 6 psychosozialen Faktoren als Erhebungsinstrument im Vergleich zu SF-36.

Spezieller Teil

4.4.1.6 Angewandte Statistik

Da die Patientenzahl der vorliegenden Studie mit insgesamt 45 Teilnehmern (3 Gruppen mit jeweils 15 Patienten) eine relativ kleine Stichprobe darstellt und die Stichprobenumfänge innerhalb der einzelnen Gruppen zu gering sind, um eine asymptotische Normalverteilung anzunehmen, verwendeten wir für die Auswertung die im Folgenden beschriebenen, nonparametrischen statistischen Beschreibungen, welche geringe Probandenzahlen ausreichend berücksichtigen, bei hauptsächlich durchgeführten Untersuchungen zu Gruppenunterschieden (14).

Die drei Gruppen wurden zwar im zeitlichen Verlauf kontinuierlich untersucht, jedoch wurden die statistischen Vergleiche stets nur zwischen den einzelnen Gruppen durchgeführt; diese sind voneinander unabhängig.

4.4.1.7 Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test

Der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test ist ein nonparametrischer statistischer Test, welcher alternativ zum t-Test angewandt wird falls für die zugrunde liegende Stichprobe nicht von einer Normalverteilung ausgegangen werden kann. Dieser Test prüft anhand zweier gepaarter Stichproben, ob sich diese in ihrer zentralen Tendenz (Median) unterscheiden, wobei nicht nur die Richtung, sondern auch die Höhe der Differenz der abhängigen Stichproben berücksichtigt wird (14).

Wir verwendeten diesen Test zur Überprüfung der Validität der von uns verwendeten 6 psychosozialen Faktoren im Vergleich zu SF-36.

4.4.1.8 Mann-Whitney-U-Test

Der Mann-Whitney-U-Test (auch Wilcoxon-Rangsummentest genannt) ist ein nonparametrischer verteilungsfreier Test, welcher im Sinne der Homogenitätsüberprüfung feststellt, ob sich zwei unabhängige Stichproben in ihrer zentralen Tendenz voneinander unterscheiden und welche Richtung sowie welche Größe dieser Unterschied besitzt. Anhand signifikanter

Verteilungsübereinstimmungen ist es möglich zu testen, inwieweit zwei unabhängige Verteilungen zu derselben Grundgesamtheit gehören (14).

Wir verwendeten diesen Test, um Unterschiede zwischen den Gruppen in Bezug auf die psychosozialen Faktoren zu prüfen.

4.4.1.9 Kruskal-Wallis-Test

Der Kruskal-Wallis-Test ist ein nonparametrischer statistischer Test, welcher ähnlich dem Mann-Whitney-U-Test auf Rangplatzsummen basiert, jedoch für den Vergleich von mehr als zwei Gruppen verwendet werden kann. Dieser Test findet Anwendung bei Varianzanalysen und prüft, ob sich mehr als zwei unabhängige Stichproben bei ordinalskalierten Variable hinsichtlich ihrer zentralen Tendenz unterscheiden (14).

Wir verwendeten diesen Test, um Unterschiede zwischen den Gruppen in Bezug auf die psychosozialen Faktoren zu prüfen.

Für alle drei beschriebenen Tests gilt: Ist der p-Wert $\leq \alpha$, so wird die Nullhypothese abgelehnt, da es keine Unterschiede zwischen den Gruppen gibt, das heißt, nur dann liegen signifikante Gruppenunterschiede vor. Bei signifikanten Ergebnissen des Kruskal-Wallis-Tests müssen im Anschluss paarweise Vergleiche, beispielsweise anhand des Mann-Whitney-U-Tests nach Adjustierung des Signifikanzniveaus, durchgeführt werden um zu prüfen, welche der Gruppen sich genau voneinander unterscheiden (14).

4.4.1.10 Chi-Quadrat-Test auf Unabhängigkeit und Exakter Test nach Fisher (bei kleinen Stichproben)

Beide Tests können als Signifikanztests auf Unabhängigkeit in einer Kontingenztafel bezeichnet werden (Test zum Vergleich zweier Gruppen mit binären Daten in unabhängigen Stichproben) und untersuchen Verteilungseigenschaften einer statistischen Grundgesamtheit bzw. in der vorliegenden Studie die stochastische Unabhängigkeit zweier Alternativmerkmale einer Stichprobe. Da jedoch der Chi-Quadrat-Test ein asymptotischer Test ist, sind erst ab einer bestimmten Stichprobengröße zuverlässige Resultate zu erwarten, sodass wir zusätzlich den exakten Test nach Fisher eingesetzt haben, welcher bereits bei einer geringen

Beobachtungsanzahl zuverlässige Ergebnisse liefert, da er Kombinationen von Zellhäufigkeiten bildet und bei gegebenen Randsummen die bedingte Wahrscheinlichkeit für diese Zellhäufigkeiten kalkuliert. Bei stimmiger Nullhypothese folgen die Wahrscheinlichkeiten hier einer hypergeometrischen Verteilung.

Voraussetzung für den Chi-Quadrat-Test in Kontingenztafeln ist, dass mehr als 80% der erwarteten Häufigkeiten ≥ 5 sind. Wird diese Voraussetzung nicht erfüllt, muss der exakte Test nach Fisher angewendet werden (14).

Wir verwendeten diesen Test, um Unterschiede zwischen den Gruppen in Bezug auf binäre Merkmale zu prüfen.

4.4.1.11 Korrelation

Korrelation ist ein Maß für die Assoziation zweier Merkmale. Es gibt diverse Maßzahlen, um die Stärke des Zusammenhanges zweier quantitativer Merkmale zu erfassen; wir verwendeten die Folgenden (14):

a) Empirischer Korrelationskoeffizient nach Bravais-Pearson

Der Korrelationskoeffizient nach Pearson stellt ein dimensionsloses Maß für den Grad des linearen Zusammenhanges zweier intervallskalierter, normalverteilter Merkmale dar und kann Werte von -1 bis +1 annehmen. Ein vollständig positiver linearer Zusammenhang zwischen den beobachteten Merkmalen wird durch den Wert +1 ausgedrückt, ein vollständig negativer linearer Zusammenhang durch -1. Beträgt der Korrelationskoeffizient 0, ist eine lineare Abhängigkeit auszuschließen, jedoch nicht eine nicht-lineare Abhängigkeit.

b) Spearman's Rangkorrelationskoeffizient

Mithilfe der Rangkorrelation rho von Spearman ist es möglich, die Stärke des monotonen Zusammenhanges zweier Variablen einer Stichprobe zu bestimmen; der Rangkorrelationskoeffizient ist ein parameterfreies Messinstrument für Korrelationen, welcher von einer Äquidistanz der

Skalenwerte ausgeht und - im Gegensatz zum Korrelationskoeffizient nach Pearson - keine lineare Abhängigkeit der Merkmale benötigt.

Spearman's Rangkorrelationskoeffizienten benutzen wir sowohl, um den Zusammenhang zwischen den psychosozialen Faktoren und den medizinischen Parametern als auch, um die konvergente Validität unseres Untersuchungsverfahrens durch Einschätzung der 6 psychosozialen Faktoren zu berechnen. Wegen der relativ kleinen Stichprobenumfänge wurde der nonparametrische Rangkorrelationskoeffizient verwendet (14).

4.4.1.12 Gütekriterien

a) Validität

Konzepte, welche die Beziehung zwischen einem Messverfahren und einer etablierten, als Standard angesehenen Messmethode wiedergeben.

Maßzahlen zur Validität eines diagnostischen Messverfahrens:

- **Sensitivität:** Anteil der korrekt positiv klassifizierten Objekte mit positivem Testergebnis unter allen positiven Objekten. Die Sensitivität gibt die Wahrscheinlichkeit an, dass beispielsweise ein krankes Individuum auch tatsächlich als krank identifiziert wird.
- **Spezifität:** Anteil der korrekt negativ klassifizierten Objekte mit negativem Testergebnis unter allen negativen Objekten.
- **Positiver Prädiktiver Wert:** Der Anteil der als korrekt positiv erkannten Ergebnisse aller als positiv erkannten Ergebnisse; beispielsweise die Wahrscheinlichkeit, dass ein Patient bei positivem Testergebnis tatsächlich erkrankt ist.
- **Negativer Prädiktiver Wert:** Der Anteil der korrekt als negativ erkannten Ergebnisse aller als negativ erkannten Ergebnisse; beispielsweise die Wahrscheinlichkeit, dass ein Patient bei negativem Testergebnis tatsächlich gesund ist (14).

b) Reliabilität

Konzepte, die das Verhalten einer Messmethode bei wiederholter Anwendung unter praktisch gleichen Bedingungen beschreiben; zur Beurteilung der Reliabilität muss die wahre Merkmalsausprägung nicht bekannt sein.

Maßzahlen zur Reliabilität eines diagnostischen Testverfahrens:

- **Cohens κ** dient als zufallskorrigiertes Maß für die Konkordanz mehrerer Beurteilungen als statistisches Mittel für die Begutachtung der Interrater-Reliabilität.
 - $\kappa=1$ bei perfekter Übereinstimmung und 0 bei rein zufälliger Übereinstimmung.
- **Cronbachs α** ist ein Maß aus der multivariaten Statistik zur Feststellung der internen Konsistenz einer Skala, welches die Reliabilität eines psychometrischen Instrumentes einschätzt und begutachtet, inwieweit verschiedene Items das Gleiche messen; Cronbach's Alpha verwendeten wir, um die Reliabilität der von uns seit Beginn der Studie in der Auswertung eingesetzten 6 psychosozialen Faktoren zu überprüfen.
 - $\alpha=1$ bei perfekter Übereinstimmung, je kleiner die Werte, umso geringer ist die Konsistenz (14).

4.4.1.13 Software

Sämtliche statistischen Testverfahren wurden über die **SPSS Software** (Statistical Package for the Social Sciences) berechnet, einem modular aufgebauten Programmpaket für statistische und graphische Datenanalyse. Sämtliche Abbildungen und Tabellen der vorliegenden Arbeit wurden ebenfalls über SPSS generiert und liegen daher nur in englischer Sprache vor, wobei folgende Abkürzungen verwendet wurden:

„HIV+ dec.“ entsprechend den HIV-positiven, später verstorbenen Patienten,

„HIV-“ entsprechend den HIV-negativen Hämophilen,

„HIV+ LS“ entsprechend den HIV-positiven long term survivors.

5 Ergebnisteil

5.1 Fragestellung 1

Gibt es Unterschiede zwischen den 15 HIV-infizierten LS (Gruppe 1), den 15 HIV-negativen Patienten (Gruppe 2) und den 15 bereits verstorbenen HIV-infizierten Hämophilen (Gruppe 3) bezüglich psychosozialer (stabiles Selbstbild, innere Ressourcen, Zukunftsorientierung, psychische Stabilität, soziale Kompetenz, adaptives Coping) und medizinischer (GOT, GPT, CD4-Zellzahl, HIV-Viruslast, HCV-Viruslast, HCV-Genotyp) Parameter zu Beginn der Studie (1985/86) und im Verlauf bis heute?

Gruppenunterschiede bezüglich der psychosozialen Faktoren

5.1.1.1 Erster Untersuchungszeitraum (T1)

Zunächst überprüften wir mithilfe des Kruskal-Wallis-Testes für unabhängige Stichproben, ob sich die drei untersuchten Gruppen im Zeitraum T1 (n=45) in Bezug auf die Mediane der 6 psychosozialen Faktoren voneinander unterscheiden; hier ergaben sich folgende Werte:

Tab. 2 Kruskal-Wallis-H-Test, n=45

(SSE=stabiles Selbstbild, FO=Zukunftsorientierung, IR=innere Ressourcen, PS=psychische Stabilität, SS=soziale Stabilität, AC=adaptives Coping)

	SSE 1	FO 1	IR 1	PS 1	SS 1	AC 1
p-Wert	.008**	.0001**	.0001**	.003**	.214	.0001**

Es bestehen in T1 statistisch hochsignifikante Unterschiede zwischen den drei Gruppen in Bezug auf das stabile Selbstbild (Kruskal-Wallis-H-Test, n=45, p=0.008), die Zukunftsorientierung (Kruskal-Wallis-H-Test, n=45, p=0.0001), die inneren Ressourcen (Kruskal-Wallis-H-Test, n=45, p=0.0001), die psychische Stabilität (Kruskal-Wallis-H-Test, n=45, p=0.003) und das adaptive Coping (Kruskal-Wallis-H-

Test, $n=45$, $p=0.0001$); es bestehen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den drei Gruppen in Bezug auf die soziale Stabilität im ersten Untersuchungszeitraum (Kruskal-Wallis-H-Test, $n=45$, $p=0.214$).

Um herauszufinden, durch welche Gruppen genau die benannten Unterschiede hervorgerufen wurden, wendeten wir nachfolgend den Mann-Whitney-U-Test für unabhängige Stichproben an und berechneten die p-Werte der paarweisen Vergleiche nach der Dunn-Methode, um das Signifikanzniveau bei mehrfachen Vergleichen anzupassen. Hier fanden sich die folgenden Ergebnisse:

Tab. 3 Mann-Whitney-U-Test, $n=30$ je Gruppenvergleich
(SSE=stabiles Selbstbild, FO=Zukunftsorientierung, IR=innere Ressourcen, PS=psychische Stabilität, SS=soziale Stabilität, AC=adaptives Coping)

	SSE 1	FO 1	IR 1	PS 1	SS 1	AC 1
HIV- and HIV+ L-S	.612	.999	.999	.999	-	.504
HIV- and HIV+ dec.	.006**	.001**	.001**	.007**	-	.001**
HIV+ L-S and HIV+ dec.	.205	.003**	.004**	.015*	-	.016*

Im direkten Vergleich der HIV-negativen Patienten mit den HIV-positiven long term survivors in T1 ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede in Bezug auf die 6 psychosozialen Faktoren.

Im Vergleich der Gruppe der HIV-negativen Hämophilen mit den HIV-positiven, später verstorbenen Patienten fanden sich in T1 statistisch hochsignifikante Unterschiede in Bezug auf das stabile Selbstbild (Mann-Whitney-U-Test, $n=30$, $p=0.006$), die Zukunftsorientierung (Mann-Whitney-U-Test, $n=30$, $p=0.001$), die inneren Ressourcen (Mann-Whitney-U-Test, $n=30$, $p=0.001$), die psychische Stabilität (Mann-Whitney-U-Test, $n=30$, $p=0.007$) und das adaptive Coping (Mann-Whitney-U-Test, $n=30$, $p=0.001$).

Im Vergleich der Gruppe der HIV-positiven long term survivors mit den HIV-positiven, später verstorbenen Patienten fanden sich in T1 statistisch hochsignifikante Unterschiede in Bezug auf die Zukunftsorientierung (Mann-Whitney-U-Test, $n=30$,

$p=0.003$), die inneren Ressourcen (Mann-Whitney-U-Test, $n=30$, $p=0.004$), sowie signifikante Unterschiede in Bezug auf die psychische Stabilität (Mann-Whitney-U-Test, $n=30$, $p=0.015$) und das adaptive Coping (Mann-Whitney-U-Test, $n=30$, $p=0.016$). In diesem Gruppenvergleich mit dem U-Test ließen sich keine statistisch hochsignifikanten Unterschiede in Bezug auf das stabile Selbstbild (Mann-Whitney-U-Test, $n=30$, $p=0.205$) feststellen. Aus diesen Ergebnissen folgt, dass die Unterschiede zwischen den 3 Gruppen allein durch die Gruppe der bereits verstorbenen HIV-infizierten Hämophilen bewirkt wurden.

Die folgende Abbildung stellt die Mittelwerte der psychosozialen Faktoren aller 3 Gruppen in T1 dar:

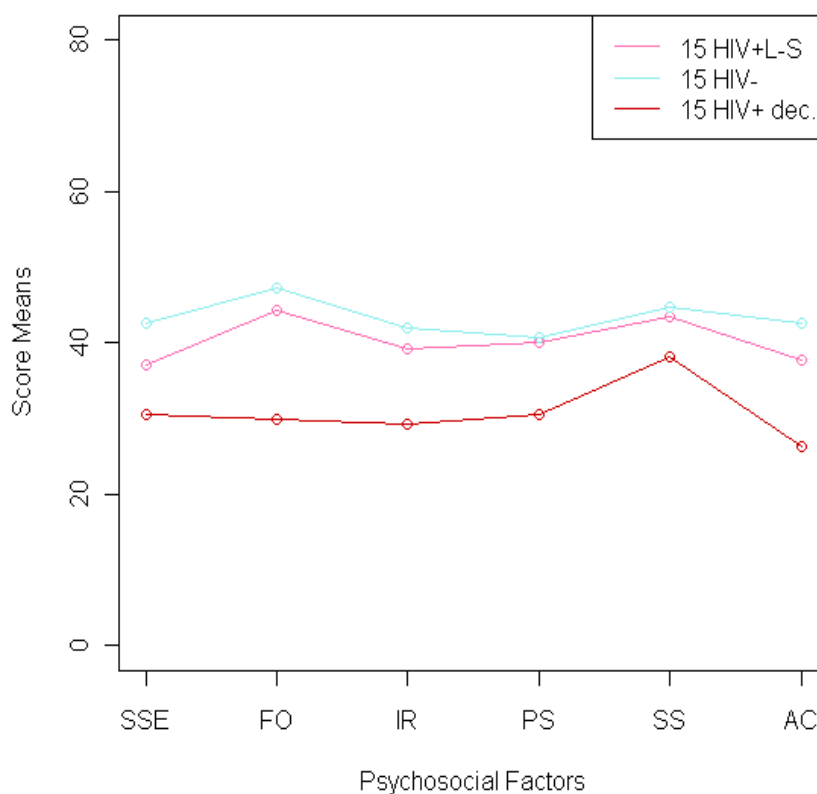


Abb. 3 Mittelwerte der psychosozialen Faktoren aller 3 Gruppen in T1 (SSE=stabiles Selbstbild, FO=Zukunftsorientierung, IR=innere Ressourcen, PS=psychische Stabilität, SS=soziale Stabilität, AC=adaptives Coping)

5.1.1.2 Zweiter Untersuchungszeitraum (T2)

In T2 ließen sich mithilfe des Kruskal-Wallis-H-Testes keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den drei Gruppen bezüglich der 6 psychosozialen Faktoren

finden. Kurz nach diesem Untersuchungszeitraum verstarben 4 HIV-positive Patienten.

Tab. 4 Kruskal-Wallis-H-Test, n=45

(SSE=stabiles Selbstbild, FO=Zukunftsorientierung, IR=innere Ressourcen, PS=psychische Stabilität, SS=soziale Stabilität, AC=adaptives Coping)

	SSE 2	FO 2	IR 2	PS 2	SS 2	AC 2
p-Wert	.968	.243	.515	.212	.592	.323

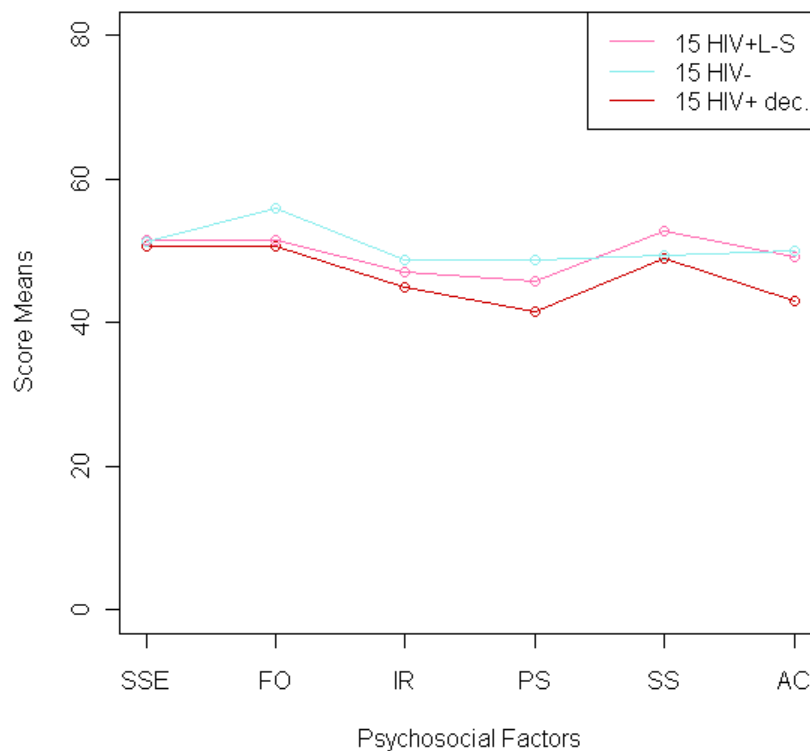


Abb. 4 Mittelwerte der psychosozialen Faktoren aller 3 Gruppen in T2

(SSE=stabiles Selbstbild, FO=Zukunftsorientierung, IR=innere Ressourcen, PS=psychische Stabilität, SS=soziale Stabilität, AC=adaptives Coping)

5.1.1.3 Dritter Untersuchungszeitraum (T3)

In T3 ließen sich mithilfe des Kruskal-Wallis-H-Testes ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen bezüglich der 6 psychosozialen

Faktoren finden, wobei zu bemerken ist, dass in diesem Untersuchungszeitraum die Daten der später verstorbenen, HIV-positiven Patienten aufgrund erster Todesfälle (inzwischen insgesamt 9 Patienten) bereits nicht mehr vollständig sind:

Tab. 5 Kruskal-Wallis-H-Test, n=36

(SSE=stabiles Selbstbild, FO=Zukunftsorientierung, IR=innere Ressourcen, PS=psychische Stabilität, SS=soziale Stabilität, AC=adaptives Coping)

	SSE 3	FO 3	IR 3	PS 3	SS 3	AC 3
p-Wert	.584	.071	.172	.172	.110	.461

Auch in einem zusätzlich durchgeführten Mann-Whitney-U-Test zum Mittelwertvergleich zwischen den Gruppen der HIV-negativen Patienten und HIV-positiven long term survivors in T3 fanden sich keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich der 6 psychosozialen Faktoren:

Tab. 6 Mann-Whitney-U-Test, n=30

(SSE=stabiles Selbstbild, FO=Zukunftsorientierung, IR=innere Ressourcen, PS=psychische Stabilität, SS=soziale Stabilität, AC=adaptives Coping)

	SSE 3	FO 3	IR 3	PS 3	SS 3	AC 3
p-Wert	.584	.071	.172	.172	.110	.461

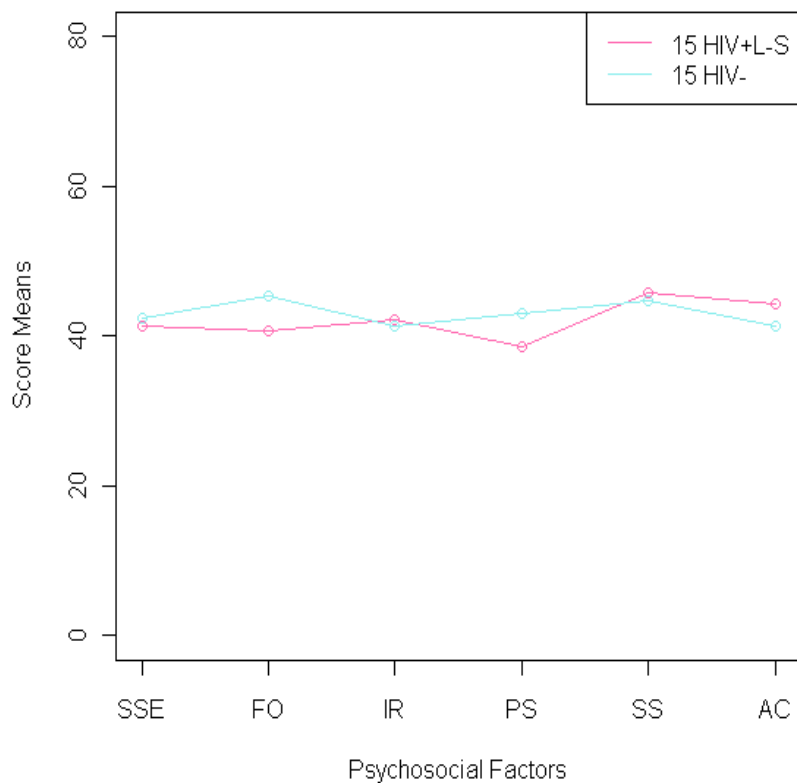


Abb. 5 Mittelwerte der psychosozialen Faktoren der beiden verbliebenen Gruppen (15 HIV+L-S vs. 15 HIV-) in T3. (SSE=stabiles Selbstbild, FO=Zukunftsorientierung, IR=innere Ressourcen, PS=psychische Stabilität, SS=soziale Stabilität, AC=adaptives Coping)

5.1.1.4 Vierter Untersuchungszeitraum (T4)

In T4 ließen sich mithilfe des Kruskal-Wallis-H-Testes statistisch signifikante Unterschiede zwischen der Gruppe der HIV-negativen Patienten und der Gruppe der HIV-positiven long term survivors nur in Bezug auf die Zukunftsorientierung finden:

Tab. 7 Kruskal-Wallis-H-Test, n=31
(SSE=stabiles Selbstbild, FO=Zukunftsorientierung, IR=innere Ressourcen, PS=psychische Stabilität, SS=soziale Stabilität, AC=adaptives Coping)

	SSE 4	FO 4	IR 4	PS 4	SS 4	AC 4
p-Wert	.263	.046*	.175	.126	.302	.389

Anhand des Mann-Whitney-U-Tests und der Methode nach Dunn konnte der statistisch signifikante Unterschied bezüglich der Zukunftsorientierung bestätigt und den Gruppen der HIV-negativen und HIV-positiven long term survivors zugewiesen werden. Da in T4 nur noch die Daten eines Probanden aus der Gruppe der HIV-positiven, später verstorbenen Patienten vorlagen, ist die benannte Gruppe ab diesem Zeitraum als nicht aussagekräftig einzustufen und wurde daher wie schon in T3 in den folgenden Gruppenvergleichen nicht mehr berücksichtigt.

Tab. 8 Mann-Whitney-U-Test und Methode nach Dunn, n=30 (FO=Zukunftsorientierung)

	FO 4
HIV- and HIV+ L-S	.045*

Zudem nahmen wir noch einen Mittelwertvergleich durch den Mann-Whitney-U-Test zwischen den Gruppen der HIV-negativen Patienten und den HIV-positiven long term survivors vor, in dem sich nochmals die statistisch signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen hinsichtlich der Zukunftsorientierung abbildeten:

Tab. 9 Mann-Whitney-U-Test, n=30

(SSE=stabiles Selbstbild, FO=Zukunftsorientierung, IR=innere Ressourcen, PS=psychische Stabilität, SS=soziale Stabilität, AC=adaptives Coping)

	SSE 4	FO 4	IR 4	PS 4	SS 4	AC 4
p-Wert	.411	.016*	.171	.198	.735	.929

In T4 ergaben sich ansonsten keine weiteren statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden verbleibenden Gruppen in Bezug auf das stabile Selbstbild, die inneren Ressourcen, die psychische Stabilität, die soziale Kompetenz und das adaptive Coping.

Die folgende Abbildung stellt die Mittelwerte der psychosozialen Faktoren der beiden verbliebenen Gruppen (15 HIV+L-S vs. 15 HIV-) in T4 dar:

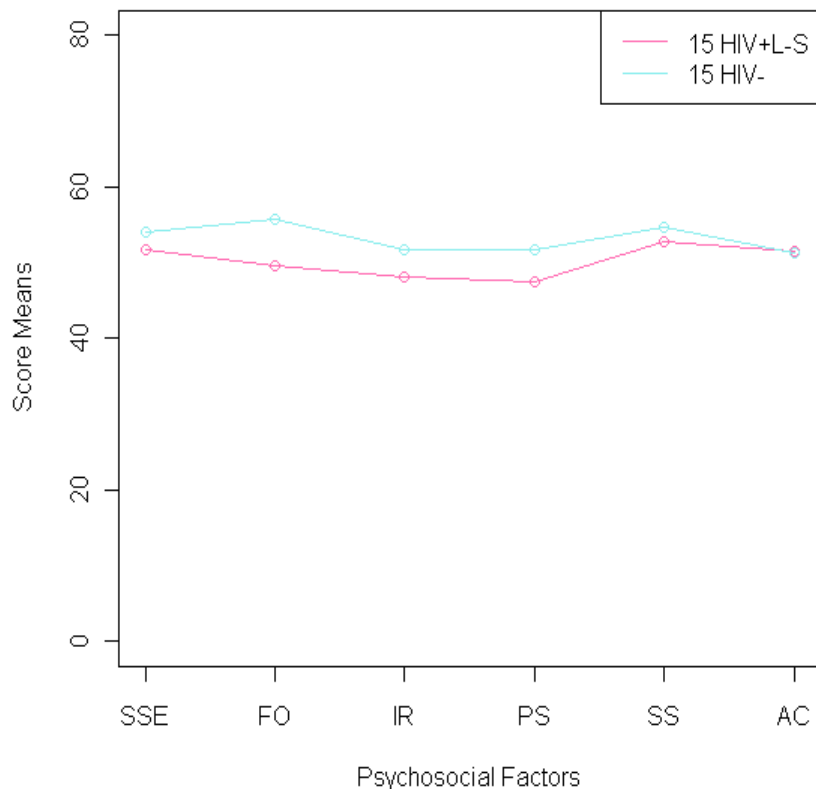


Abb. 6 Mittelwerte der psychosozialen Faktoren der beiden verbliebenen Gruppen (15 HIV+L-S vs. 15 HIV-) in T4. (SSE=stabiles Selbstbild, FO=Zukunftsorientierung, IR=innere Ressourcen, PS=psychische Stabilität, SS=soziale Stabilität, AC=adaptives Coping)

5.1.1.5 Fünfter Untersuchungszeitraum (T5)

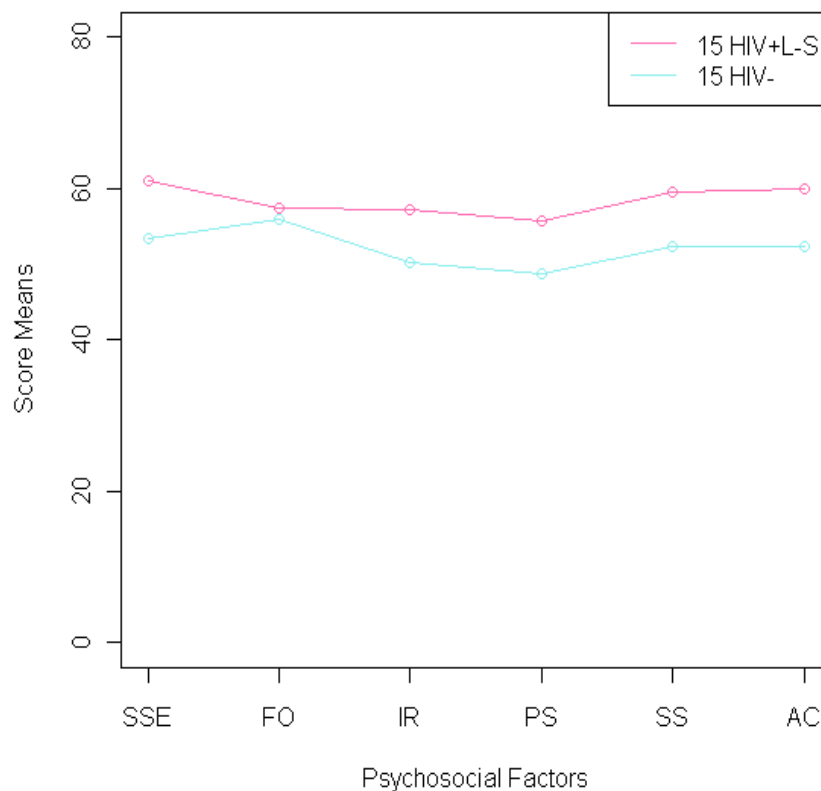
Nachdem in T5 (wie schon in T4) nur noch die Daten der Patienten aus der Gruppe der HIV-negativen Patienten sowie der Gruppe der HIV-positiven long term survivors vorlagen, reichte die Durchführung des Mann-Whitney-U-Testes zum Gruppenvergleich aus; hier fand sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen in Bezug auf das stabile Selbstbild (Mann-Whitney-U-Test, $n=30$, $p=0.019$) und die soziale Stabilität (Mann-Whitney-U-Test, $n=30$, $p=0.025$). Bezüglich der weiteren, psychosozialen Faktoren fanden sich für diesen Zeitraum keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Tab. 10 Mann-Whitney-U-Test, n=30

(SSE=stabiles Selbstbild, FO=Zukunftsorientierung, IR=innere Ressourcen, PS=psychische Stabilität, SS=soziale Stabilität, AC=adaptives Coping)

	SSE 5	FO 5	IR 5	PS 5	SS 5	AC 5
p-Wert	.019*	.784	.053	.176	.025*	.067

Abb. 7 Mittelwerte der psychosozialen Faktoren der beiden verbliebenen Gruppen



(15 HIV+L-S vs. 15 HIV-) in T5. (SSE=stabiles Selbstbild, FO=Zukunftsorientierung, IR=innere Ressourcen, PS=psychische Stabilität, SS=soziale Stabilität, AC=adaptives Coping)

Gruppenunterschiede bezüglich medizinischer Parameter

5.1.1.6 CD4-Zellzahl

Da ab dem Untersuchungszeitraum T3 die vorliegenden Daten über die CD4-Zellzahl der Gruppe der HIV-positiven, später verstorbenen Patienten nicht mehr vollständig vorliegen, führten wir nur für die Untersuchungszeiträume T1 und T2 mittels des Mann-Whitney-U-Tests einen Mittelwertvergleich zwischen den Gruppen der HIV-positiven, später verstorbenen Patienten und den HIV-positiven long term survivors durch. Hier ergaben sich in T1 keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich der CD4-Zellzahl (Mann-Whitney-U-Test, $n=30$, $p=0.089$), jedoch fanden sich solche in T2 (Mann-Whitney-U-Test, $n=27$, $p=0.036$).

5.1.1.7 GOT, GPT, HCV-VL

Im Rahmen des durchgeführten Kruskal-Wallis-Tests zur Untersuchung möglicher Unterschiede bezüglich leberspezifischer medizinischer Parameter (GOT, GPT, HCV-VL) zwischen allen drei Patientengruppen in T1 und T2 ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede. Da in T1 und T2 die Möglichkeit der Bestimmung der HC-Viruslast durch PCR noch nicht gegeben war, erscheint dieser Parameter in diesen Zeiträumen auch nicht in der statistischen Auswertung.

Tab. 11 Kruskal-Wallis-H-Test, $n=45$

	GOT 1	GOT 2	GPT 1	GPT 2
p-Wert	.652	.283	.913	.730

Auch in T3, T4 und T5 ergaben sich im Zweiervergleich der Gruppen der HIV-negativen Patienten und HIV-positiven long term survivors mittels Mann-Whitney-U-Test keine statistisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich GOT, GPT und HCV-VL.

Tab. 12 Mann-Whitney-U-Test, n=30

	GOT 3	GOT 4	GOT 5	GPT 3	GPT 4	GPT 5
p-Wert	.245	.756	.158	.281	.319	.089

Tab. 13 Mann-Whitney-U-Test, n=24, 28, 27 (HCV-VL=HCV-Viruslast)

	HCV-VL 3	HCV-VL 4	HCV-VL 5
n	24	28	27
p-Wert	.860	.368	.863

Aufgrund unvollständiger Aktenlage standen uns zur Begutachtung eventueller Gruppenunterschiede bezüglich der HCV-VL sowohl in T3 als auch in T4 nur jeweils 24 bzw. 28 Werte zur Verfügung. In T5 waren bereits drei Patienten mit HCV erfolgreich therapiert worden, weshalb im Gruppenvergleich nur noch 27 statt der ursprünglich 30 Patienten erscheinen.

5.1.1.8 HIV-VL

Da die Bestimmung der HI-VL ebenfalls erst ab T3 zuverlässig durchführbar war und das Datenmaterial der Gruppe der HIV-positiven, später verstorbenen Hämophilen bereits in diesem Zeitraum unvollständig ist, war eine statistische Untersuchung eventueller Unterschiede bezüglich der HI-VL zwischen den Gruppen der HIV-positiven, später verstorbenen Patienten und der HIV-positiven long term survivors leider nicht möglich.

5.1.1.9 HCV-Genotyp

Im Rahmen der Vergleiche aller drei untersuchten Gruppen hinsichtlich der Verteilung des HCV-Genotypes mittels Kruskal-Wallis-Test, soweit möglich, deshalb $n=35$, $p=0.106$, fanden sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Im Zweiervergleich der Gruppen der HIV-negativen Patienten und der HIV-positiven long term survivors anhand des Mann-Whitney-U-Tests, $n=30$, $p=0.114$, fielen ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich der HCV-Genotyp-Verteilung auf.

Zusammenfassung

Im ersten Untersuchungszeitraum (T1) lag die Gruppe der HIV-negativen Patienten im Hinblick auf die Bereiche stabiles Selbstbild, Zukunftsorientierung, innere Ressourcen, psychische Stabilität und adaptives Coping in statistisch signifikantem bis hochsignifikantem Maße über der Gruppe der HIV-positiven, später verstorbenen Hämophilen. Die Gruppe der HIV-positiven long term survivors zeigte sich in diesem Zeitraum in den Bereichen Zukunftsorientierung, innere Ressourcen, psychische Stabilität und adaptives Coping den HIV-positiven, später verstorbenen Hämophilen ebenfalls deutlich überlegen. Zwischen der Gruppe der HIV-negativen Patienten und der Gruppe der HIV-positiven long term survivors ließen sich in T1 keine statistisch signifikanten Unterschiede erheben.

Sowohl in T2 als auch in T3 fanden sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen.

Erst im vierten Untersuchungszeitraum (T4) lagen die HIV-negativen Patienten bezüglich der Zukunftsorientierung statistisch signifikant über der Gruppe der HIV-positiven long term survivors.

In T5 sodann glich sich dieser Bereich innerhalb beider Gruppen wieder an, jedoch ließ sich nun eine höhere Ausprägung der Bereiche stabiles Selbstbild und soziale Kompetenz innerhalb der Gruppe der HIV-positiven long term survivors gegenüber den HIV-negativen Patienten feststellen.

Hinsichtlich der medizinischen Parameter ergaben sich in T1 in Bezug sowohl auf die leberspezifischen Parameter (GOT, GPT) zwischen den 3 Gruppen, als auch

bezüglich der HIV-spezifischen medizinischen Parameter (CD4-Zellzahl) zwischen den 2 Gruppen der HIV-positiven long term survivors und der HIV-positiven, später verstorbenen Patienten keine statistisch signifikanten Unterschiede, d.h. alle Patienten waren zu Beginn der Studie im ersten Zeitraum in einem körperlich vergleichbaren und ähnlichen Zustand.

Erst im Untersuchungszeitraum T2 ergab sich eine statistisch signifikant höhere CD4-Zellzahl innerhalb der Gruppe der HIV-positiven long term survivors im Vergleich zu der Gruppe der HIV-positiven, später verstorbenen Patienten.

5.2 Fragestellung 2

Gibt es Unterschiede zwischen den 15 HIV-infizierten LS, den 15 bereits verstorbenen HIV-infizierten Hämophilen und den 15 HIV-negativen Patienten hinsichtlich „persönlicher“ Faktoren wie etwa Beziehung zu den Eltern, Partnerschaft, eigene Kinder und Berufsleben zu Beginn der Studie (1985/86)?

Die im Folgenden aufgeführten Ergebnisse entstammen zum einen dem umfangreichen Datenmaterial der Erst- und Zweitinterviews, welche mit allen drei Patientengruppen durchgeführt wurden, der retrospektiven Einschätzung aller Patienten aus heutiger Sicht und neuen Erkenntnissen aus den aktuell durchgeführten Interviews mit den Gruppen der HIV-negativen Hämophilen und den HIV-positiven long term survivors.

Beziehung zum Vater

Um herauszufinden, inwieweit sich die drei untersuchten Patientengruppen in Hinblick auf die Beziehung zum Vater unterscheiden, führten wir zunächst den Fisher-Freeman-Halton-Test durch, welcher diesbezüglich mit $p=0.001$ höchst signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen feststellen konnte.

Tab. 14 Fisher-Freeman-Halton-Test

		HIV+ L-S	HIV-	HIV+ dec.	Total
Relationship to father	negative	2	5	12	19
	positive	13	10	3	26
Total		15	15	15	45

Anschließend ließen sich mittels Durchführung von Einzelgruppenvergleichen mit dem exakten Test nach Fisher folgende Ergebnisse erzielen:

Tab. 15 Exakter Test nach Fisher

	HIV+ L-S	HIV-	HIV+ dec.
HIV+ L-S	-	0.390	0.001**
HIV-	0.390	-	0.025*
HIV+ dec.	0.001**	0.025*	-

Im Vergleich der Gruppe der HIV-positiven long term survivors mit der Gruppe der HIV-positiven, später verstorbenen Patienten ergaben sich in Bezug auf die Beziehung zum Vater statistisch höchst signifikante Unterschiede ($p=0.001$).

Im Vergleich der Gruppe der HIV-positiven, später verstorbenen Hämophilen mit den HIV-negativen Patienten ergaben sich in Bezug auf die Beziehung zum Vater statistisch signifikante Unterschiede ($p=0.025$).

Im Vergleich der Gruppe der HIV-positiven long term survivors mit der Gruppe der HIV-negativen Patienten ergaben sich in Bezug auf die Beziehung zum Vater statistisch keine signifikanten Unterschiede ($p=0.390$).

Berufliche Beschäftigung

Um herauszufinden, inwieweit sich die drei untersuchten Patientengruppen in Hinblick auf die berufliche Beschäftigung unterscheiden, führten wir zunächst den Fisher-Freeman-Halton-Test durch, welcher diesbezüglich mit $p=0.0001$ höchst signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen feststellen konnte.

Tab. 16 Fisher-Freeman-Halton-Test

		HIV+ L-S	HIV-	HIV+ dec.	Total
Employment	negative	1 (6.7%)	1 (6.7%)	10 (66.7%)	12 (26.7%)
	positive	14 (93.3%)	14 (93.3%)	5 (33.3%)	33 (73.3%)
Total		15	15	15	45

Anschließend ließen sich mittels Durchführung von Einzelgruppenvergleichen mit dem exakten Test nach Fisher folgende Ergebnisse erzielen:

Tab. 17 Exakter Test nach Fisher

	HIV+L-S	HIV-	HIV+ dec.
HIV+L-S	-	0.999	0.002**
HIV-	0.999	-	0.002**
HIV+ dec.	0.002**	0.002**	-

Im Vergleich der Gruppe der HIV-positiven long term survivors mit der Gruppe der HIV-positiven, später verstorbenen Patienten ergaben sich in Bezug auf die berufliche Beschäftigung statistisch höchst signifikante Unterschiede ($p=0.002$).

Im Vergleich der Gruppe der HIV-positiven, später verstorbenen mit den HIV-negativen Patienten ergaben sich in Bezug auf die berufliche Beschäftigung ebenfalls statistisch höchst signifikante Unterschiede ($p=0.002$).

Im Vergleich der Gruppe der HIV-positiven long term survivors mit der Gruppe der HIV-negativen Patienten ergaben sich in Bezug auf die berufliche Beschäftigung statistisch keine signifikanten Unterschiede ($p=0.999$).

Partnerschaft

Um herauszufinden, inwieweit sich die drei untersuchten Patientengruppen in Hinblick auf die Partnerschaft unterscheiden, führten wir zunächst den Fisher-Freeman-Halton-Test durch, welcher diesbezüglich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen feststellen konnte.

Tab. 18 Fisher-Freeman-Halton-Test

		HIV+L.S.	HIV-	HIV+ dec.	Total
Partnership	negative	3 (20.0%)	2 (13.3%)	7 (46.7%)	15 (26.7%)
	positive	12 (80.0%)	13 (86.7%)	8 (53.3%)	33 (73.3%)
Total		15	15	15	45

Ebenso ließen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich der Partnerschaft zwischen den einzelnen Gruppen nach Durchführung des exakten Tests nach Fisher im Einzelgruppenvergleich feststellen.

Tab. 19 Exakter Test nach Fisher (n=45, p=0.166)

	HIV+L-S	HIV-	HIV+ dec.
HIV+L-S	-	0.999	.109
HIV-	0.999	-	.245
HIV+ dec.	.109	.245	-

Beziehung zur Mutter

Um herauszufinden, inwieweit sich die drei untersuchten Patientengruppen in Hinblick auf die Beziehung zur Mutter unterscheiden, führten wir zunächst den Fisher-Freeman-Halton-Test durch, welcher diesbezüglich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen feststellen konnte.

Tab. 20 Fisher-Freeman-Halton-Test

		HIV+L.S.	HIV-	HIV+ dec.	Total
Relationship to mother	negative	1 (2.2%)	1 (2.2%)	1 (2.2%)	3 (6.7%)
	positive	14 (31.1%)	14 (31.1%)	14 (31.1%)	42 (93.3%)
Total		15	15	15	45

Ebenso ließen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich der Beziehung zur Mutter zwischen den einzelnen Gruppen nach Durchführung des exakten Tests nach Fisher im Einzelgruppenvergleich feststellen.

Tab. 21 Exakter Test nach Fisher (n=45, p=0.433)

	HIV+L-S	HIV-	HIV+ dec.
HIV+L-S	-	.999	.999
HIV-	.999	-	.999
HIV+ dec.	.999	.999	-

Kinder

Um herauszufinden, inwieweit sich die drei untersuchten Patientengruppen in Hinblick auf das Vorhandensein von Kindern unterscheiden, führten wir zunächst den Fisher-Freeman-Halton-Test durch, welcher diesbezüglich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen feststellen konnte.

Tab. 22 Fisher-Freeman-Halton-Test

		HIV+L.S.	HIV-	HIV+ dec.	Total
Children	no	11 (24.4%)	8 (17.8%)	13 (28.9%)	32 (71.1%)
	yes	4 (8.9%)	7 (15.6%)	2 (4.4%)	13 (28.9%)
Total		15	15	15	45

Ebenso ließen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich des Vorhandenseins von Kindern zwischen den einzelnen Gruppen nach Durchführung des exakten Tests nach Fisher im Einzelgruppenvergleich feststellen.

Tab. 23 Exakter Test nach Fisher (n=45, p=0.162)

	HIV+L-S	HIV-	HIV+ dec.
HIV+L-S	-	.450	.651
HIV-	.450	-	.109
HIV+ dec.	.651	.109	-

Zusammenfassung

Die vorliegenden Ergebnissen deuten darauf hin, dass innerhalb der Gruppe der HIV-positiven, später verstorbenen Hämophilen im Vergleich zu den übrigen Patienten weitaus häufiger eine schlechte bzw. belastete Beziehung zum Vater bestand. Im Einzelnen unterschied sich diese Gruppe diesbezüglich auf signifikante Weise von der Gruppe der HIV-positiven long term survivors und auf statistisch höchst signifikante Weise von der Gruppe der HIV-negativen Hämophilen. Ähnlich gelagerte Ergebnisse ergaben sich gleichfalls in Bezug auf die Arbeitssituation; hier fanden sich die Patienten der Gruppe der HIV-positiven, später verstorbenen Hämophilen in deutlich selteneren Fällen in einer beruflichen Beschäftigung als die übrigen Patienten, und zwar bereits im ersten Untersuchungszeitraum (T1), als sie sich in den körperlichen Parametern nicht von den übrigen 2 Gruppen unterschieden. Hinsichtlich des Vorhandenseins von Partnerschaften oder Kindern und in Bezug auf die Beziehung zur Mutter ließen sich zwischen den drei Gruppen keine statistisch signifikanten Unterschiede feststellen.

5.3 Fragestellung 3

Können wir einen unterschiedlichen Einfluss der HCV-Infektion auf die Gruppe der HIV-infizierten LS, die Gruppe der bereits verstorbenen HIV-infizierten Hämophilen und die Gruppe der HIV-negativen Patienten feststellen, nachdem in allen drei Gruppen die HCV-Prävalenz (Hepatitis NonA/NonB) gleich hoch war? (In den beiden „noch lebenden“ Gruppen wurden bislang 3 Patienten erfolgreich gegen HCV behandelt.)

Zwar fanden sich in der statistischen Auswertung der die HCV-Infektion betreffenden medizinischen Parameter, bestehend aus HCV-Genotyp-Verteilung, HCV-Viruslast, GOT und GPT, keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen innerhalb der betreffenden Zeiträume, wie bereits im Rahmen der Beantwortung von Fragestellung 1) ausführlich beschrieben wurde.

Jedoch legten die ausführlichen Gesprächsprotokolle von 1995 bis 2000 mit den Patienten sowie die retrospektiven Einschätzungen und das aktuelle dritte Interview, dass das Bekanntwerden der HCV-Infektion und ihre Bedeutung unterschiedlichen Einfluss auf unsere untersuchten Patienten gehabt haben könnte.

In Einzelfallanalysen konnten wir feststellen, dass viele der HIV-negativen Hämophilen sich nicht mehr als „lucky guys“ fühlten, die von HIV verschont geblieben waren, sondern nun ebenso von einer unter Umständen tödlich verlaufenden Infektion bedroht wurden und nur wenige Therapiemöglichkeiten mit doch sehr starken Nebenwirkungen zur Verfügung standen.

Viele unserer HIV-infizierten long term survivors waren sehr verunsichert, da sie wussten, dass ein Teil der Anti-Retroviralen-HIV-Therapien und der Proteinase-Inhibitoren lebertoxisch sind, sodass sie deswegen bei angegriffener Leber, wie es ja im Falle einer HCV-Infektion möglich sein kann, nur zurückhaltend angewendet werden können und teilweise sogar kontraindiziert sind.

Zusätzlich war es bei einigen HIV-positiven Patienten mit scheinbar intakten Leberwerten zu folgendem Phänomen gekommen: Durch die bessere Behandlungsmöglichkeit der HIV-Infektion und die offensichtlich wiedergewonnene Kompetenz des Immunsystems kam es zu einer Aktivierung der bis dahin meist stumm verlaufenden Hepatitis C. Bei diesen Patienten stiegen die Transaminasen, sie wurden virulent und fühlten sich machtlos einem ausweglosen Zustand ausgesetzt.

Auch wenn auf dieser deskriptiven Ebene keine statistischen Gruppenunterschiede zu erzielen waren, sind unterschiedliche Auswirkungen der HCV-Infektion auf Hämophilie-Patienten durchaus vorstellbar.

5.4 Fragestellung 4

Lassen sich Korrelationen zwischen spezifischen psychosozialen Faktoren und medizinischen Parametern finden, welche einen körperlichen Zustand repräsentieren (z.B. Höhe der CD4-Zellzahl, Höhe der Transaminasen) und die Einfluss auf den Verlauf haben könnten?

Vorausschickend ist an dieser Stelle zu bemerken, dass sich bei den errechneten Korrelationen aufgrund der doch kleinen Stichproben in den Patientengruppen sowie der Korrelation sämtlicher Daten miteinander häufig scheinbar widersinnige Ergebnisse darstellten, weshalb wir im Folgenden die schlüssigen Zusammenhänge rein deskriptiv herausgreifen und beschreiben, um eventuelle Zusammenhänge aufzuzeigen; auch führen wir Korrelationen, welche sich in einem Zeitabstand von „mehr als 2“ ergeben (beispielsweise eine positive Korrelation eines Wertes in T1 mit einem Wert in T4 oder T5) aufgrund der eher geringen Aussagekraft nicht gesondert auf.

Zusätzlich gilt für die Korrelations-Berechnungen: Die PCR konnte bei HIV-VL und HCV-VL nicht bei allen unseren untersuchten Patienten durchgeführt werden. Deshalb ergeben sich z.T. unterschiedliche Gruppengrößen (z.B. n=7 oder n=10), welche jedoch bei den einzelnen statistischen Berechnungen berücksichtigt wurden.

HIV positive, später verstorbene Patienten (HIV+dec.)

Wir führten Korrelationen nach Spearman zwischen den 6 psychosozialen Faktoren und verschiedenen medizinischen Parametern (CD4-Zellzahl, GOT und GPT) in den Zeiträumen T1 und T2 für die Gruppe der HIV-positiven, später verstorbenen Patienten durch. Die Datenlage reichte ab T3 in dieser Gruppe aufgrund der in diesem Zeitraum bereits zahlreichen Todesfälle für eine statistisch aussagekräftige Bearbeitung nicht mehr aus; auch entzogen sich sowohl HIV- als auch HCV-Viruslast der statistischen Auswertung innerhalb dieser Patientengruppe, da der hierfür notwendige Nachweis mittels PCR erst ab T3 zuverlässig zur Verfügung stand.

5.4.1.1 CD4-Zellzahl

Tab. 24 Korrelation nach Spearman, T1-2 n=15
(SSE=stabiles Selbstbild, FO=Zukunftsorientierung, IR=innere Ressourcen, PS=psychische Stabilität, SS=soziale Stabilität, AC=adaptives Coping)

	SSE 1	SSE 2	FO 1	FO 2	IR 1	IR 2	PS 1	PS 2	SS 1	SS 2	AC 1	AC 2
HIV+dec												
CD4 1	.202	.384	.105	.463	.238	.421	.113	.201	-.297	.050	.110	.391
CD4 2	.064	-.015	.237	.234	.205	.260	.174	-.233	.220	.153	-.192	-.101

Sowohl in T1 als auch in T2 fanden sich innerhalb der Gruppe der HIV-positiven, später verstorbenen Patienten keine statistisch signifikanten Korrelationen zwischen CD4-Zellzahl und den 6 psychosozialen Parametern.

5.4.1.2 GOT

Tab. 25 Korrelation nach Spearman, T1-2 n=15
(SSE=stabiles Selbstbild, FO=Zukunftsorientierung, IR=innere Ressourcen, PS=psychische Stabilität, SS=soziale Stabilität, AC=adaptives Coping)

	SSE 1	SSE 2	FO 1	FO 2	IR 1	IR 2	PS 1	PS 2	SS 1	SS 2	AC 1	AC 2
HIV+dec												
GOT 1	-.123	.074	.085	.131	.062	.241	-.122	.186	.027	.278	.005	.292
GOT 2	-.543*	-.437	-.266	-.144	-.384	-.192	-.303	-.268	-.144	-.089	-.578*	-.224

Innerhalb der Gruppe der HIV-positiven, später verstorbenen Patienten fanden sich in T1 keine statistisch signifikanten Korrelationen zwischen GOT und den 6 psychosozialen Faktoren, jedoch ergaben sich für T2 jeweils negative, statistisch signifikante Korrelationen zwischen dem stabilen Selbstbild sowie dem adaptiven Coping im Untersuchungszeitraum T1 und der GOT im nachfolgenden Zeitraum T2.

5.4.1.3 GPT

Tab. 26 Korrelation nach Spearman, T1-2 n=15
(SSE=stabiles Selbstbild, FO=Zukunftsorientierung, IR=innere Ressourcen, PS=psychische Stabilität, SS=soziale Stabilität, AC=adaptives Coping)

	SSE 1	SSE 2	FO 1	FO 2	IR 1	IR 2	PS 1	PS 2	SS 1	SS 2	AC 1	AC 2
HIV+dec												
GPT 1	.007	.039	.047	.265	.114	.386	.035	.279	.047	.311	.117	.442
GPT 2	-.346	-.336	-.246	-.179	-.166	-.114	-.145	-.322	-.148	-.145	-.462	-.258

Sowohl im Zeitraum T1 als auch in T2 fanden sich innerhalb der Gruppe der HIV-positiven, später verstorbenen Patienten keine statistisch signifikanten Korrelationen zwischen GPT und den 6 psychosozialen Parametern.

HIV-positive long term survivors (HIV+L-S)

Im Nachfolgenden sind die Korrelationen der einzelnen medizinischen Parameter (CD4-Zellzahl, GOT, GPT, HIV-VL, HCV-VL) mit den 6 psychosozialen Faktoren innerhalb der Gruppe der HIV-positiven Hämophilen in den jeweils auswertbaren Zeiträumen aufgeführt.

5.4.1.4 CD4-Zellzahl

Tab. 27 Korrelation nach Spearman, T1-5 n=15
(SSE=stabiles Selbstbild, FO=Zukunftsorientierung, IR=innere Ressourcen, PS=psychische Stabilität, SS=soziale Stabilität, AC=adaptives Coping)

	SSE 1	SSE 2	SSE 3	SSE 4	SSE 5	FO 1	FO 2	FO 3	FO 4	FO 5	IR 1	IR 2
HIV+ L-S												
CD4 1	.619*	.359	.037	.398	.328	.248	.175	-.026	.379	.029	.377	.637*
CD4 2	.243	.494	.304	.485	.425	.006	.270	.120	.312	.231	.195	.267
CD4 3	-.260	-.089	.074	-.142	-.217	-.031	-.146	.240	-.234	.037	-.056	-.220
CD4 4	-.105	.205	.242	.328	.300	-.165	-.138	.180	-.006	.130	.139	-.060
CD4 5	-.326	-.151	-.085	.166	.103	.234	.070	.230	.159	.466	.210	-.412

	IR 3	IR 4	IR 5	PS 1	PS 2	PS 3	PS 4	PS 5	SS 1	SS 2	SS 3	SS 4
CD4 1	-.226	.158	.131	.299	.092	.239	.028	.167	.150	.121	.194	-.081
CD4 2	.267	.516*	.475	.120	.246	.312	.265	.340	-.121	-.053	.133	.041
CD4 3	.564*	.220	.083	-.508*	-.318	-.379	.116	-.146	-.138	-.080	-.087	.033
CD4 4	.627*	.319	.133	.000	.106	-.026	.281	.099	-.193	-.143	.031	.101
CD4 5	.573*	.409	.251	.419	-.316	-.457	.159	-.102	-.260	-.193	-.251	.256

	SS 5	AC 1	AC 2	AC 3	AC 4	AC 5
CD4 1	.081	.586*	.261	.181	.182	.043
CD4 2	.185	.231	.192	.157	.250	.336
CD4 3	-.198	-.260	-.218	.256	.061	-.160
CD4 4	-.056	-.353	-.207	.328	.426	.434
CD4 5	-.136	-.225	-.179	-.058	.198	.036

Innerhalb der Gruppe der HIV-positiven long term survivors ergaben sich in der statistischen Auswertung signifikante, positive Korrelationen zwischen dem stabilen Selbstbild sowie dem adaptiven Coping und der CD4-Zellzahl in T1; des Weiteren korrelierten die Inneren Ressourcen in T3 statistisch signifikant positiv mit der CD4-Zellzahl in T3, T4 und T5.

5.4.1.5 HIV-VL

Tab. 28 Korrelation nach Spearman, T3 n=7, T4 n=15, T5 n=15
(SSE=stabiles Selbstbild, FO=Zukunftsorientierung, IR=innere Ressourcen, PS=psychische Stabilität, SS=soziale Stabilität, AC=adaptives Coping)

	SSE 1	SSE 2	SSE 3	SSE 4	SSE 5	FO 1	FO 2	FO 3	FO 4	FO 5	IR 1	IR 2
HIV+ L-S												
HIV-VL in T3	-.791*	-.463	-.535*	.289	.259	.694*	-.204	.134	.000	.438	.134	-.498
HIV-VL in T4	-.209	-.439	-.612*	-.446	-.412	.220	-.460	-.337	-.368	-.178	.244	-.160
HIV-VL in T5	.256	.087	-.390	-.098	-.046	.000	-.282	-.430	-.280	-.330	.319	-.354

	IR 3	IR 4	IR 5	PS 1	PS 2	PS 3	PS 4	PS 5	SS 1	SS 2	SS 3	SS 4
HIV-VL in T3	.289	-.134	.139	-.612*	.000	-.802*	.225	-.219	-.120	-.144	-.926*	.120
HIV-VL in T4	.100	-.431	-.611*	-.472	-.459	-.418	-.286	-.450	.243	.208	-.134	-.149
HIV-VL in T5	-.090	-.407	-.538	-.169	-.007	-.046	-.194	-.260	.351	.291	-.136	-.346

	SS 5	AC 1	AC 2	AC 3	AC 4	AC 5
HIV-VL in T3	-.401	-.134	.204	-.231	.289	-.236
HIV-VL in T4	-.332	.096	-.108	.235	-.106	-.406
HIV-VL in T5	-.346	.386	.205	.475	.076	-.240

Bei der Durchführung der Korrelationen zwischen den sechs psychosozialen Faktoren und der HIV-Viruslast innerhalb der Gruppe der HIV-positiven long term survivors ergaben sich folgende Auffälligkeiten: Es zeigten sich negative, statistisch signifikante Korrelationen zwischen dem stabilen Selbstbild in T1 und T3 und der HIV-Viruslast in sowohl T3 als auch T4; des Weiteren korrelierten die psychische und die soziale Stabilität in T3 auf statistisch signifikante Weise negativ mit der HIV-Viruslast in T3.

5.4.1.6 HCV-VL

Tab. 29 Korrelation nach Spearman, T3 n=14, T4 n=15, T5 n=14

(SSE=stabiles Selbstbild, FO=Zukunftsorientierung, IR=innere Ressourcen, PS=psychische Stabilität, SS=soziale Stabilität, AC=adaptives Coping)

	SSE 1	SSE 2	SSE 3	SSE 4	SSE 5	FO 1	FO 2	FO 3	FO 4	FO 5	IR 1	IR 2
HIV+ L-S												
HCV-VL in T3	-.310	-.393	-.487	-.118	-.080	.278	.022	-.354	.395	.436	.264	-.276
HCV-VL in T4	-.029	.039	-.127	-.379	-.446	.043	.127	-.399	-.097	-.002	-.139	.006
HCV-VL in T5	.360	.414	-.152	.119	.113	-.058	.148	-.480	-.047	.060	.093	.449

	IR 3	IR 4	IR 5	PS 1	PS 2	PS 3	PS 4	PS 5	SS 1	SS 2	SS 3	SS 4
HCV-VL in T3	-.262	.029	.058	.083	-.269	-.027	-.168	-.079	.014	.065	-.055	.383
HCV-VL in T4	-.101	-.067	-.019	-.299	-.157	.181	-.158	-.070	.260	.313	-.004	-.222
HCV-VL in T5	-.165	-.188	-.012	-.031	.264	.585*	.002	.165	.358	.336	-.124	-.374

	SS 5	AC 1	AC 2	AC 3	AC 4	AC 5
HCV-VL in T3	.493	.139	.119	-.752*	-.138	-.125
HCV-VL in T4	.062	.308	.295	-.198	-.510*	-.524*
HCV-VL in T5	-.067	.576*	.620*	.053	-.131	-.241

Bei der Berechnung der Korrelationen zwischen den sechs psychosozialen Faktoren und der HCV-Viruslast innerhalb der Gruppe der HIV-positiven long term survivors ließen sich negative, statistisch signifikante Korrelationen zwischen dem adaptiven Coping und der HCV-Viruslast in jeweils T3 und in T4 erheben.

5.4.1.7 GOT

Tab. 30 Korrelation nach Spearman, T1-5 n=15

(SSE=stabiles Selbstbild, FO=Zukunftsorientierung, IR=innere Ressourcen, PS=psychische Stabilität, SS=soziale Stabilität, AC=adaptives Coping)

	SSE 1	SSE 2	SSE 3	SSE 4	SSE 5	FO 1	FO 2	FO 3	FO 4	FO 5	IR 1	IR 2
HIV+ L-S												
GOT 1	-.225	-.333	-.238	-.653*	-.593*	.195	-.019	-.259	-.531*	-.248	-.448	-.127
GOT 2	.081	.175	.406	-.368	-.263	-.166	.182	.036	-.561*	-.415	-.511*	.190
GOT 3	-.238	-.087	-.014	-.542*	-.574*	.416	.026	-.283	-.387	-.522*	-.535*	-.036
GOT 4	-.012	.182	.081	-.304	-.304	.277	.005	-.436	-.303	-.487	-.320	.280
GOT 5	.025	.131	-.088	-.220	-.140	-.010	-.195	-.488	-.383	-.561*	-.334	.267

	IR 3	IR 4	IR 5	PS 1	PS 2	PS 3	PS 4	PS 5	SS 1	SS 2	SS 3	SS 4
GOT 1	-.151	-.396	-.239	-.317	-.148	.099	-.057	.076	.475	.429	.156	-.241
GOT 2	.077	-.124	-.084	.075	.263	.481	.253	.465	.456	.410	.496	-.266
GOT 3	-.186	-.286	-.204	-.015	.209	.028	.029	.039	.550*	.546*	.131	-.383
GOT 4	-.127	-.297	-.255	.344	.457	.393	.174	.236	.691*	.683*	.256	-.419
GOT 5	-.422	-.461	-.193	.239	.535*	.644*	-.103	.256	.375	.338	.295	-.427

	SS 5	AC 1	AC 2	AC 3	AC 4	AC 5
GOT 1	-.062	.296	.219	.015	-.497	-.429
GOT 2	-.014	.245	.184	.407	-.216	.179
GOT 3	-.017	.184	.120	.106	-.564*	-.388
GOT 4	.094	.308	.277	.205	-.325	-.068
GOT 5	.221	.367	.333	.247	-.303	-.026

Innerhalb der Gruppe der HIV-positiven long term survivors ergaben sich bei der Erhebung der Korrelationen zwischen den sechs psychosozialen Faktoren und der GOT negative, statistisch signifikante Korrelationen zwischen den inneren Ressourcen in T1 und GOT in T2 und T3 sowie zwischen der Zukunftsorientierung und GOT in T5.

Sowohl GOT als auch GPT wurden als Parameter für die allgemeine Zustandsbeschreibung der Leber bzw. des Leberschadens in seiner Gesamtheit herangezogen und wurden in der Folge aufgrund der nicht anders möglichen Handhabung statistisch getrennt voneinander mit den einzelnen psychosozialen Faktoren untersucht. Die hierbei beobachtbaren Korrelationen und im Besonderen die aufgetretenen Unterschiede zwischen GOT und GPT in Bezug zu einzelnen psychosozialen Faktoren sind theoretisch nicht hinreichend erklärbar und müssen vielmehr als Zufallsbefunde betrachtet werden.

5.4.1.8 GPT

Tab. 31 Korrelation nach Spearman, T1-5 n=15
(SSE=stabiles Selbstbild, FO=Zukunftsorientierung, IR=innere Ressourcen, PS=psychische Stabilität, SS=soziale Stabilität, AC=adaptives Coping)

	SSE 1	SSE 2	SSE 3	SSE 4	SSE 5	FO 1	FO 2	FO 3	FO 4	FO 5	IR 1	IR 2
HIV+ L-S												
GPT 1	-.095	-.180	.065	-.328	-.378	.299	.443	.261	-.268	.114	-.302	-.223
GPT 2	.293	.241	.637*	-.157	-.235	.071	.572*	.392	-.198	-.027	-.386	.064
GPT 3	-.120	-.180	.134	-.385	-.544*	-.611*	.255	.064	-.099	-.124	-.504*	-.170
GPT 4	.157	.262	.231	-.186	-.271	.420	.261	-.307	-.071	-.342	-.383	.231
GPT 5	.297	.355	.046	.077	.109	.252	.073	-.414	-.106	-.351	-.257	.423

	IR 3	IR 4	IR 5	PS 1	PS 2	PS 3	PS 4	PS 5	SS 1	SS 2	SS 3	SS 4
GPT 1	.128	-.074	.055	-.391	-.258	-.158	.070	.081	.229	.175	-.110	-.159
GPT 2	.116	-.083	-.014	-.015	-.022	.166	.210	.242	.185	.133	.093	-.421
GPT 3	-.151	-.260	-.105	-.030	-.095	-.198	.070	-.048	.326	.305	-.083	-.383
GPT 4	-.205	-.220	-.231	.359	.377	.194	.181	.129	.640*	.617*	.095	-.488
GPT 5	-.480	-.383	-.119	.299	.609*	.495	.105	.271	.427	.381	.002	-.568*

	SS 5	AC 1	AC 2	AC 3	AC 4	AC 5
GPT 1	-.370	.145	.078	-.114	-.469	-.400
GPT 2	-.373	.047	-.004	.132	-.402	.036
GPT 3	-.200	-.035	-.060	-.184	-.619*	-.424
GPT 4	-.117	.202	.192	.087	-.406	-.128
GPT 5	.026	.524*	.502	.260	-.155	.051

Die Berechnung der Korrelationen zwischen den sechs psychosozialen Faktoren und der GPT innerhalb der Gruppe der HIV-positiven long term survivors ergab statistisch signifikante, negative Korrelationen zwischen den inneren Ressourcen in T1 und GPT in T3, sowie zwischen der sozialen Sicherheit in T4 und GPT in T5.

Sowohl GOT als auch GPT wurden als Parameter für die allgemeine Zustandsbeschreibung der Leber bzw. des Leberschadens in seiner Gesamtheit herangezogen und wurden in der Folge aufgrund der nicht anders möglichen Handhabung statistisch getrennt voneinander mit den einzelnen psychosozialen Faktoren untersucht. Die hierbei beobachtbaren Korrelationen und im Besonderen die aufgetretenen Unterschiede zwischen GOT und GPT in Bezug zu einzelnen psychosozialen Faktoren sind theoretisch nicht hinreichend erklärbar und müssen vielmehr als Zufallsbefunde betrachtet werden.

HIV-negative Patienten (HIV-)

Innerhalb der Gruppe der HIV-negativen Patienten führten wir Korrelationen nach Spearman zwischen den 6 psychosozialen Faktoren und den medizinischen Parametern (HCV-VL, GOT, GPT) in den jeweils verfügbaren Zeiträumen durch.

5.4.1.9 HCV-VL

Tab. 32 Korrelation nach Spearman, T3 n=10, T4 n=13, T5 n=15
(SSE=stabiles Selbstbild, FO=Zukunftsorientierung, IR=innere Ressourcen, PS=psychische Stabilität, SS=soziale Stabilität, AC=adaptives Coping)

	SSE 1	SSE 2	SSE 3	SSE 4	SSE 5	FO 1	FO 2	FO 3	FO 4	FO 5	IR 1	IR 2
HIV-negativ												
HCV-VL in T3	.763*	.393	.229	.553*	.487	.522*	.482	.556*	.718*	.190	.822*	.552*
HCV-VL in T4	.203	.023	.078	-.118	.242	-.072	-.248	-.015	.036	.014	.012	-.224
HCV-VL 5	.217	.118	.392	.015	.334	-.056	-.140	.223	.089	.018	-.088	-.078

	IR 3	IR 4	IR 5	PS 1	PS 2	PS 3	PS 4	PS 5	SS 1	SS 2	SS 3	SS 4
HCV-VL in T3	.506*	.506*	.608*	.534*	.388	.397	.464	.437	.249	.238	.250	.385
HCV-VL in T4	.082	.086	.173	-.282	-.325	.057	.011	.137	-.284	-.285	-.188	-.154
HCV-VL in T5	.210	.207	.094	-.214	-.177	.380	.120	.250	-.061	-.066	.181	.091

	SS 5	AC 1	AC 2	AC 3	AC 4	AC 5
HCV-VL in T3	.043	.730*	.308	.506*	.408	.529*
HCV-VL in T4	-.017	.093	-.182	.003	-.065	.172
HCV-VL in T5	.202	.169	.021	.237	.146	.179

Bei der Berechnung von Korrelationen zwischen den sechs psychosozialen Faktoren und der HCV-Viruslast innerhalb der Gruppe der HIV-negativen Patienten fanden sich keine aussagekräftigen, statistisch signifikanten Werte.

5.4.1.10 GOT

Tab. 33 Korrelation nach Spearman, T1-5 n=15

(SSE=stabiles Selbstbild, FO=Zukunftsorientierung, IR=innere Ressourcen, PS=psychische Stabilität, SS=soziale Stabilität, AC=adaptives Coping)

	SSE 1	SSE 2	SSE 3	SSE 4	SSE 5	FO 1	FO 2	FO 3	FO 4	FO 5	IR 1	IR 2
HIV-negativ												
GOT 1	-.163	-.013	-.044	-.155	-.319	-.129	-.014	.199	.060	-.413	-.293	-.068
GOT 2	.065	.210	.088	.202	-.349	.214	.292	.455	.122	-.504*	-.064	.062
GOT 3	-.048	.039	-.059	.129	-.303	-.137	-.171	.085	.073	-.506*	-.341	-.206
GOT 4	.524*	.567*	.583*	.453	.105	.386	.310	.494	.362	-.168	.078	.046
GOT 5	.405	.415	.642*	.353	.269	.111	.092	.340	.293	-.023	-.078	.000

	IR 3	IR 4	IR 5	PS 1	PS 2	PS 3	PS 4	PS 5	SS 1	SS 2	SS 3	SS 4
GOT 1	-.082	-.121	-.449	-.323	-.089	-.021	-.239	-.431	-.229	-.108	.119	.017
GOT 2	.137	.158	-.279	-.288	-.074	.058	-.258	-.452	-.141	-.041	.195	.073
GOT 3	-.129	-.109	-.482	-.578*	-.340	-.188	-.524*	-.638*	-.446	-.367	-.195	-.328
GOT 4	.139	.342	.007	-.224	.062	.239	-.319	-.255	.139	.173	.233	.038
GOT 5	.237	.395	.063	-.174	.112	.434	-.114	-.024	.179	.214	.360	.085

	SS 5	AC 1	AC 2	AC 3	AC 4	AC 5
GOT 1	-.265	-.378	-.105	-.116	-.201	-.398
GOT 2	-.271	-.138	.229	.113	.023	-.311
GOT 3	-.533*	-.374	-.304	-.327	-.508*	-.538*
GOT 4	-.050	.130	.123	.059	-.213	-.169
GOT 5	.040	.160	.085	.166	-.108	-.079

Es ergab sich eine negative, statistisch signifikante Korrelation zwischen der psychischen Stabilität in T1 und GOT in T3 innerhalb der Gruppe der HIV-negativen Patienten.

5.4.1.11 GPT

Tab. 34 Korrelation nach Spearman, T1-5 n=15

(SSE=stabiles Selbstbild, FO=Zukunftsorientierung, IR=innere Ressourcen, PS=psychische Stabilität, SS=soziale Stabilität, AC=adaptives Coping)

	SSE 1	SSE 2	SSE 3	SSE 4	SSE 5	FO 1	FO 2	FO 3	FO 4	FO 5	IR 1	IR 2
HIV-negativ												
GPT 1	-.109	.048	-.033	.096	-.475	.124	.266	.367	.010	-.488	-.161	-.012
GPT 2	.089	.248	.041	.172	-.374	.377	.424	.480	.125	-.523*	.063	.139
GPT 3	.234	.264	.105	.206	-.422	.282	.240	.507*	.207	-.689*	-.029	-.004
GPT 4	.490	.491	.508*	.284	-.026	.421	.323	.479	.211	-.246	.115	-.058
GPT 5	.167	.205	.461	.124	-.019	.126	.122	.240	.019	-.166	-.078	-.137

	IR 3	IR 4	IR 5	PS 1	PS 2	PS 3	PS 4	PS 5	SS 1	SS 2	SS 3	SS 4
GPT 1	-.108	-.077	-.433	-.185	-.045	-.048	-.258	-.471	-.076	-.022	.192	.048
GPT 2	.149	.172	-.216	-.104	.024	.079	-.126	-.448	-.042	-.008	.223	.141
GPT 3	.025	.141	-.374	-.310	-.136	.086	-.437	-.639*	-.194	-.160	.076	-.113
GPT 4	.089	.320	-.028	-.206	-.037	.160	-.396	-.310	.114	.068	.163	-.035
GPT 5	.025	.262	-.136	-.105	.053	.203	-.242	-.205	.205	.177	.323	-.061

	SS 5	AC 1	AC 2	AC 3	AC 4	AC 5
GPT 1	-.201	-.235	.123	-.045	-.033	-.388
GPT 2	-.267	-.023	.360	.138	.168	-.294
GPT 3	-.551*	-.034	.057	.011	-.193	-.513*
GPT 4	-.067	.204	.170	.017	-.166	-.191
GPT 5	.068	.178	.132	-.096	-.156	-.247

Bei der Berechnung von Korrelationen zwischen den sechs psychosozialen Faktoren und GPT innerhalb der Gruppe der HIV-negativen Patienten ließen sich keine aussagekräftigen, statistisch signifikanten Ergebnisse feststellen.

5.4.4. Zusammenfassung

Wie schon in der Einleitung zu diesem Fragenkomplex bezüglich der Zusammenhänge zwischen einzelnen psychischen Faktoren und medizinischen Parametern erwähnt, konnten nur wenige statistisch aussagekräftige Ergebnisse festgestellt werden.

Dabei fanden sich nur für die Gruppe der HIV-positiven long term survivors statistisch signifikante Zusammenhänge. So zeigten sich z.B. negative, statistisch signifikante Korrelationen zwischen dem stabilen Selbstbild in T1 und T3 und der HIV-Viruslast in sowohl T3 als auch T4. Zusätzlich korrelierte die psychische und die soziale Stabilität in T3 auf statistisch signifikante Weise negativ mit der HIV-Viruslast in T3. Weiterhin zeigte sich eine negative Korrelation zwischen dem Adaptiven Coping und der HCV-Viruslast in T3 und T4.

Was dagegen sowohl die Gruppe der HIV-positiven, bereits verstorbenen Patienten, als auch die Gruppe der HIV-negativen Hämophilen, betrifft, ergaben die Korrelations-Berechnungen keine statistischen Zusammenhänge zwischen Psyche und Körper.

5.5 Fragestellung 5

Gibt es hinsichtlich der 6 psychosozialen Faktoren erkennbare Unterschiede zwischen der Gruppe der 15 HIV-positiven L-S und der Gruppe der HIV-negativen Patienten zu Beginn der Studie (1985/86) und im Verlauf bis heute; hat zwischen diesen beiden Gruppen im zeitlichen Verlauf eine Annäherung bezüglich einzelner psychosozialer Faktoren stattgefunden?

Im Rahmen der Beantwortung dieser Fragestellung möchten wir auf die bereits detailliert aufgeführten Ergebnisse aus Fragestellung 1 verweisen, welche wir an dieser Stelle nicht erneut ausführlich darstellen, sondern vielmehr auf diese Fragestellung bezogen nur für die beiden Gruppen HIV+LS und HIV- kurz zusammenfassen.

Erster Untersuchungszeitraum (T1)

Im differenzierten Vergleich der einzelnen Gruppen untereinander ergaben sich in T1 keine statistisch signifikanten Unterschiede in Bezug auf die 6 psychosozialen Faktoren zwischen den HIV-negativen Patienten und den HIV-positiven long term survivors.

Zweiter und dritter Untersuchungszeitraum (T2 und T3)

Weder in T2 noch in T3 ließen sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen bezüglich der 6 psychosozialen Faktoren feststellen.

Vierter Untersuchungszeitraum (T4)

In T4 fanden sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen der Gruppe der HIV-negativen Patienten und der Gruppe der HIV-positiven long term survivors hinsichtlich der Zukunftsorientierung, welche bei den HIV-negativen Patienten deutlich stärker ausgeprägt war; ansonsten ergaben sich zwischen diesen beiden Gruppen keine statistisch signifikanten Unterschiede in Bezug auf das stabile Selbstbild, die inneren Ressourcen, die psychische Stabilität, die soziale Stabilität und das adaptive Coping.

Fünfter Untersuchungszeitraum (T5)

In T5 ließ sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe der HIV-negativen Patienten und der Gruppe der HIV-positiven long term survivors in Bezug auf das stabile Selbstbild und der sozialen Kompetenz nachweisen; hinsichtlich der weiteren, psychosozialen Faktoren fanden sich für diesen Zeitraum keine weiteren statistisch signifikanten Unterschiede.

Zusammenfassung

Innerhalb der ersten drei Untersuchungszeiträume (T1-T3) ergaben sich im Hinblick auf die 6 psychosozialen Faktoren keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der Gruppe der HIV-negativen Patienten und der Gruppe der HIV-positiven long term survivors; erst in T4 hoben sich die HIV-negativen Hämophilen durch eine statistisch signifikant höhere Zukunftsorientierung von der Vergleichsgruppe ab. Im letzten Untersuchungszeitraum (T5) sodann glichen sich beide Gruppen bezüglich der Zukunftsorientierung wieder einander an, jedoch fiel nun eine statistisch signifikant höhere Ausprägung bezüglich des stabilen Selbstbildes und der sozialen Sicherheit innerhalb der Gruppe der HIV-positiven long term survivors gegenüber den HIV-negativen Hämophilen auf.

5.6 Zusammenfassung sämtlicher Ergebnisse

1) Nur im ersten Untersuchungszeitraum (T1) unterschied sich die Gruppe der HIV-positiven, später verstorbenen Hämophilen sowohl von der Gruppe der HIV-negativen Patienten als auch von der Gruppe der HIV-positiven long term survivors in Hinblick auf die psychosozialen Faktoren Stabiles Selbstbild, Zukunftsorientierung, Innere Ressourcen, Psychische Stabilität und Adaptives Coping in statistisch signifikantem bis hochsignifikantem Maße durch eine wesentlich geringere Ausprägung. Zwischen der Gruppe der HIV-negativen Patienten und der Gruppe der HIV-positiven long term survivors ließen sich in demselben Zeitraum (T1) keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich der psychosozialen Faktoren feststellen.

Sowohl in T2 als auch in T3 fanden sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen. Allerdings lagen im vierten Untersuchungszeitraum (T4) die HIV-negativen Patienten bezüglich der Zukunftsorientierung statistisch signifikant über der Gruppe der HIV-positiven long term survivors.

In T5 sodann glich sich dieser Bereich innerhalb beider Gruppen wieder an, jedoch ließ sich nun eine höhere Ausprägung der Bereiche Stabiles Selbstbild und Soziale Kompetenz innerhalb der Gruppe der HIV-positiven long term survivors gegenüber den HIV-negativen Patienten feststellen.

Dagegen fanden sich im ersten Untersuchungszeitraum (T1) keine Unterschiede zwischen den 3 Gruppen hinsichtlich der medizinischen Parameter (CD4-Zellzahl, HIV- und HCV-VL, GOT, GPT). Es ergab sich lediglich eine statistisch signifikant höhere CD4-Zellzahl innerhalb der Gruppe der HIV-positiven long term survivors im zweiten Untersuchungszeitraum (T2) im Vergleich zur Gruppe der HIV-positiven, später verstorbenen Patienten.

2) Ein weiteres Ergebnis zeigt, dass bei einer Mehrzahl der HIV-positiven, später verstorbenen Hämophilen im Vergleich zu den übrigen untersuchten Patienten die Vaterbeziehung häufiger als belastet eingeschätzt wurde. Dabei unterschied sich diese Gruppe in ihrer Vaterbeziehung auf signifikante Weise von der Gruppe der HIV-positiven long term survivors und statistisch höchst signifikant von der Gruppe der HIV-negativen Hämophilen. Ähnliches ergab

sich in Bezug auf die Arbeitssituation: so waren die Patienten der Gruppe der HIV-positiven, später verstorbenen Hämophilen bereits zu Beginn der Untersuchung entweder in keine berufliche Beschäftigung mehr integriert oder bereits berentet.

- 3) Zwar fanden sich in der Auswertung der medizinischen Parameter bezüglich der HCV-Infektion (HCV-Genotyp, HCV-VL, GOT, GPT), keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen ab T3, als die HCV-Infektion mit ihren möglichen und teilweise schwerwiegenden Folgen unter den Patienten bekannt wurde, jedoch zeigten sich in Einzelfallanalysen immer wieder Unterschiede zwischen den einzelnen Patienten, wobei deutlich wurde, dass Patienten mit einem stabileren Selbstbild und adaptiven Coping-Mechanismen besser mit der zusätzlichen Bedrohung durch HCV umgehen konnten, was allerdings nicht gruppenspezifisch zu sein scheint.
- 4) Bezüglich der Frage, ob Zusammenhänge zwischen den einzelnen psychischen Faktoren und medizinischen Parametern bestehen, ließen sich keine statistisch signifikanten Ergebnisse finden. Deskriptiv imponiert jedoch, dass zu Beginn der Studie sämtliche Patienten einen vergleichbaren körperlichen Zustand aufwiesen, während sich die HIV-positiven, später verstorbenen Patienten in den psychischen Faktoren bereits damals in einem schlechteren Zustand als alle heute noch lebenden Patienten befanden.
- 5) Zwischen der Gruppe der HIV-negativen Patienten und der Gruppe der HIV-positiven long term survivors bestanden in den ersten drei Untersuchungszeiträumen (T1-T3) in Bezug auf die 6 psychosozialen Faktoren keine statistisch signifikanten Unterschiede. Erst um das Jahr 2000 (T4) erzielten die HIV-negativen Hämophilen eine statistisch signifikant höhere Zukunftsorientierung als die Vergleichsgruppe. Im letzten Untersuchungszeitraum (T5) glichen sich beide Gruppen einander wieder an, wobei wir jetzt eine statistisch signifikant höhere Ausprägung in Bezug auf das Stabile Selbstbild und die Soziale Kompetenz in der Gruppe der HIV-positiven long term survivors feststellen konnten.

6 Diskussion

Es ergaben sich in der vorliegenden Studie, der Fortführung und Aktualisierung einer bereits seit über 25 Jahren laufenden Untersuchung zur psychosomatischen Krankheitsbewältigung bei Patienten mit schwerer Hämophilie und zusätzlicher HCV- bzw. optional HIV-Langzeitinfektion mehrere und aussagekräftige Ergebnisse. An erster Stelle zu nennen sind hier die auffallenden, statistisch hochsignifikanten Unterschiede zwischen den drei Patientengruppen (HIV-negative Patienten, HIV-positive long term survivors und HIV-positive Hämophile, die bereits in den frühen 90er Jahren verstorben sind) vor allem im ersten Untersuchungszeitraum T1 hinsichtlich 5 der insgesamt 6 psychosozialen Faktoren, welche sich nach genauerer Ausdifferenzierung als ursächlich für die Unterschiede von der Gruppe der HIV-positiven, später verstorbenen Patienten ausgehend bestimmen ließen, d.h. allein die Gruppe der später verstorbenen HIV-infizierten Hämophilen ist für die Unterschiede zwischen den 3 Gruppen verantwortlich, denn diese Gruppe erreichte weitaus niedrigere Werte in den Bereichen stabiles Selbstbild, innere Ressourcen, Zukunftsorientierung, psychische Stabilität und adaptives Coping als die Gruppe der HIV-positiven long term survivors und die Gruppe der HIV-negativen Patienten, wohingegen sich die letzteren beiden Gruppen statistisch nicht signifikant voneinander abhoben, sich also bereits in den Anfangsjahren der Studie zwischen 1985 und 1990 hinsichtlich des Ausprägungsgrades und der Stabilität der psychosozialen Faktoren ähnelten. Lediglich im Bereich der sozialen Stabilität unterschieden sich alle drei Gruppen nicht nennenswert voneinander. An dieser Stelle liegt die Vermutung einer positiven Beeinflussung des allgemeinen Krankheitsoutcomes durch ein stabiles Selbstwerterleben, Selbstakzeptanz, Hinwendung an die Zukunft, effektive Copingstrategien und Bewältigungsmechanismen im Sinne einer übergreifenden, psychischen Stabilität und Adaptationsfähigkeit nahe. Obwohl im weiteren zeitlichen Verlauf in T2 eine Annäherung aller drei Gruppen aneinander stattfand und sich nun keine statistisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich der 6 psychosozialen Faktoren mehr bestimmen ließen, konnten die deutlich unzureichenderen Möglichkeiten einer erfolgreichen Krankheitsbewältigung der vorangegangenen Jahre innerhalb der Gruppe der HIV-positiven, später verstorbenen Patienten scheinbar nicht mehr hinreichend ausgeglichen werden. Zwischen der Gruppe der HIV-negativen Hämophilen und der Gruppe der HIV-positiven long term survivors ließ sich im

zeitlichen Verlauf neben der bereits anfänglich festgestellten Ähnlichkeit eine weitere Annäherung bezüglich der 6 psychosozialen Faktoren nachweisen, unterbrochen lediglich von einer signifikant höheren Zukunftsorientierung innerhalb der Gruppe der HIV-negativen Patienten in T4, welche sich in T5 der Zukunftsorientierung innerhalb der Gruppe der HIV-positiven long term survivors wieder annähert, sowie einer statistisch signifikant höheren Ausprägung von stabilem Selbstbild und sozialer Stabilität innerhalb der Gruppe der HIV-positiven long term survivors in T5. Dieser Verlauf betont nochmals die erstaunliche Fähigkeit der von uns untersuchten HIV-positiven long term survivors, im Gegensatz zu den später verstorbenen HIV-positiven Hämophilen, im Angesicht einer schweren Grunderkrankung und zweier hinzukommender, potentiell lebensbedrohlicher Infektionserkrankungen eine funktionierende Krankheitsbewältigung aufrechtzuerhalten, welche den Copingmöglichkeiten der HIV-negativen Hämophilen in Nichts nachzustehen scheint. Als kritische Aspekte der vorliegenden Arbeit zu benennen sind vor allem die relativ kleinen Patientengruppen mit jeweils nur 15 Patienten pro Untersuchungsgruppe. Zum anderen könnte kritisiert werden, dass eine potentiell geringfügigere Aussagekraft der gewonnenen Ergebnisse aufgrund der Methode einer Einschätzung durch eine Ratergruppe besteht, welche Gefahr läuft, stellenweise nicht objektiv genug zu sein oder gar erwartete Resultate zu unterstützen. Um hier Abhilfe zu schaffen, verwendeten wir ausschließlich statistische Berechnungswege, welche auch für kleine Stichproben geeignet sind und Rückschlüsse auf größere Populationen erlauben; die Gefahr fehlender Objektivität der Ratergruppe, welche über den zeitlichen Verlauf der Studie in seiner Zusammensetzung erfreulicherweise weitgehend konstant geblieben ist, konnten wir durch Untermauerung unserer erhobenen Werte anhand der von den Patienten selbst angegebenen Daten im Rahmen des SF-36 relativieren.

Erfreulich ist, dass trotz unserer relativ kleinen Stichprobe andere Forschergruppen mit größeren Stichproben zu durchaus ähnlichen, vergleichbaren Ergebnissen kommen:

So untersuchten Canclini et al. (2003) psychologische Aspekte wie etwa die Neigung zur Entwicklung von Depression oder Angsterkrankungen, soziale Erwünschtheit und Selbstwörterleben sowie Bewältigungsstrategien bei Hämophilie-Patienten und konnten im Rahmen dieser Studie herausarbeiten, dass die Hämophilie-Patienten sich insgesamt recht gut an ihre Grunderkrankung angepasst hatten, jedoch ein deutlich geringeres Selbstwertgefühl aufwiesen als die gesunden Patienten der Kontrollgruppe

(22). Auch Brown et al. (1995) benannten in einer Studie die Wichtigkeit einer flexiblen Adaptation an die potentiell lebensbedrohlichen Erkrankungen und beobachteten bei hämophilen Kindern häufig Copingstrategien wie Verleugnung oder auch Bagatellisierung der Grunderkrankung, was mit einer eher positiven Krankheitsbewältigung bezüglich der Hämophilie einherzugehen schien. Jedoch wird ebenfalls betont, dass eben jene Copingstrategien im Rahmen der psychischen Bewältigung der Langzeitfolgen einer HIV- und auch HCV-Infektion als eher maladaptativ anzusehen sind, da in diesem Falle die Möglichkeit bestünde, dass das Individuum notwendige, medizinische Maßnahmen nicht oder zu spät ergreifen könnte (21). Ein ähnliches Ergebnis konnten Schneider et al. (1994) als Teilergebnis einer Studie beim WFH-Kongress in Mexico präsentieren, jedoch waren es damals die erwachsenen HIV-infizierten Hämophilen (die späteren LS der vorliegenden Studie), die von einer Verleugnung der Gefahren eher profitieren konnten als die HIV-infizierten, später verstorbenen Hämophilen. Zudem wurden aktive Bewältigungsformen wie Ablenkung, Selbstberuhigung, Aufnahme von sozialem Kontakt, körperliche Betätigung oder auch die Vermeidung negativer Gedankenschleifen als hilfreich beschrieben (58). Stewart et al. (1995) beschäftigten sich ebenfalls mit der Krankheitsbewältigung von Hämophilie-Patienten mit zusätzlicher HIV-Infektion und fanden heraus, dass Individuen mit Hämophilie und HIV-Infektion am häufigsten folgende problemorientierte Bewältigungsstrategien im Umgang mit ihren Erkrankungen anwandten: die Normalisierung zwischenmenschlicher Beziehungen, das aktive Suchen nach Information über die Erkrankung und deren Behandlung sowie die Planung der eigenen Zukunft (68).

Als unbedingt notwendig für eine erfolgreiche, psychosoziale Bewältigung schwerer gesundheitlicher Einschränkungen, wie beispielsweise der Hämophilie-Erkrankung sowie der HCV- und HIV-Infektion im Falle unserer Patienten, ist eine stabile, innerseelische Grundlage im Sinne eines stabilen Selbstbildes, ausreichenden Selbstwerterlebens und Selbstakzeptanz trotz körperlicher Erkrankung zu erachten; auf diesen gründet wiederum die Fähigkeit, sich in konstruktiver Weise auf die berufliche und private Zukunft auszurichten, in der Lage zu sein, stabile zwischenmenschliche Beziehungen zu Freunden, Familie und Lebensgefährten aufzubauen und zu erhalten, und schließlich eventuell sogar selbst eine Familie zu gründen. Einrichtung und Festigung eines gesunden Erlebens von Selbstwert und Selbstakzeptanz wiederum benötigt eine ausreichend gute Beziehung zu den primären Bezugspersonen in frühester Kindheit, welche in den meisten Fällen zunächst durch

die Mutter repräsentiert und im zeitlichen Verlauf um den Vater während der Triangulierung der Objekte ergänzt wird. Nach Ernst Abelins Konzept der „frühen Triangulierung“ (1971) ist das Kind erst durch das Hinzutreten des Vaters als Drittem in der Lage, sich schrittweise von der zunächst engen Beziehung zur Mutter zu lösen, die Unvollkommenheit der Mutter und/oder der Beziehung zu selbiger mit dem zunehmend bewusster werdenden Getrenntsein zu akzeptieren und im Individuationsprozess auftretende, widerstreitende Impulse von Liebe und Aggression auszuhalten und anzunehmen. Ergeben sich hier Mangelerfahrungen oder auch anhaltende Enttäuschungserlebnisse durch wenig empathische, sich nicht für eine hinlängliche Identifizierung zur Verfügung stellende Elternobjekte, kann dies gegebenenfalls zu einer nur unzureichenden, individuellen Selbstentwicklung mit nachfolgend äußerst brüchigem Selbstwertempfinden, Ich-strukturellen Defiziten, gering ausgebildeten inneren Ressourcen, erschwelter Individuation mit unzulänglicher Lösung des symbiotischen Konfliktes oder auch fehlender Selbstakzeptanz und mangelnder Autonomie-Entwicklung führen (1). In der vorliegenden Untersuchung lenkten wir daher den Blick auf die Einschätzung der Beziehungen zwischen den Patienten zu ihren jeweiligen Hauptbezugspersonen, welche sich hier durchgehend aus Mutter und Vater zusammensetzten; die jeweilige Art der Beziehung und ihre Qualität (gut/schlecht) wurden sowohl in den Erstinterviews in T1 als auch im Rahmen der dritten Interviews in T5 explizit abgefragt, sodass nicht nur eine Rater-Einschätzung vorgenommen wurde, sondern auch die Patienten aus allen drei Untersuchungsgruppen selbst sich zu mindestens einem Zeitpunkt klar zu dieser Fragestellung äußerten. Überaus eindrücklich stellten sich in diesem Zusammenhang die somit gewonnenen und oben angeführten Ergebnisse dar, welche bei allen untersuchten Patienten eine gute Beziehung zur Mutter, jedoch innerhalb der Gruppe der HIV-positiven, später verstorbenen Hämophilen eine statistisch signifikant schlechtere Beziehung zum Vater, sowie eine statistisch signifikant seltenere berufliche Beschäftigung im Gegensatz zu den Gruppen der HIV-negativen Patienten und der HIV-positiven long term survivors ergaben. Somit ist anzunehmen, dass bei männlichen Patienten auch bei ausreichend guter Beziehung zur Mutter besonders die Vaterbeziehung eine tragende Rolle bei der Entwicklung eines stabilen Identitätserlebens mit ausreichendem Selbstwertgefühl und Errichtung der durch genügende Identifikation mit dem Vater ausgebildeten Fähigkeit zur Übernahme einer eigenen, männlich-väterlichen Verantwortungsrolle spielt, was das Individuum langfristig wiederum in die Lage versetzen kann, die

notwendige Grundlage für eine stabile Arbeits- und Liebesfähigkeit zu errichten, um sich in der Folge erfolgreich im Berufsleben zu integrieren, Partnerschaften einzugehen und schließlich sogar eine eigene Familie zu gründen. Bottos AM et al. (2007) beschreiben eine im Vergleich zu Müttern gesunder Kinder weitaus häufigere Tendenz zur Entwicklung von Schuldgefühlen, Unsicherheit, Angst und Depression bei den Müttern hämophiler Kinder, welche nicht selten mit einer Neigung zu eher überversorgenden und ängstlich-vorsichtigen Erziehungsstilen einhergehen; wird diese Konstellation nun noch um einen Vater erweitert, welcher sich aus Erziehung und medizinischer Versorgung eher entzieht, seinem chronisch kranken Sohn vielleicht sogar mit Ablehnung oder Verleugnung der Erkrankung begegnet, kann es zu einer empfindlichen Verschiebung des Gleichgewichtes mit Schwierigkeiten innerhalb der elterlichen Beziehung untereinander und gegenüber dem Kind führen (15). In einer Studie zu der Rolle des Vaters in der psychosozialen Adaptation hämophiler Kinder betonen Herrick et al. (2004) deutlich die Wichtigkeit der väterlichen Akzeptanz gegenüber der Erkrankung des Sohnes, welche einen bedeutenden Einflussfaktor auf die psychosoziale Anpassung und Krankheitsbewältigung sowohl der Familien als auch der Erkrankten darstellt (33). Diese Familiendynamik wurde ebenfalls von John Rolland (1994) eingehend untersucht, der vor allem die funktionierende „elterliche Koalition“ mit ausgewogener Aufteilung der Erziehungsaufgaben als essentiell wichtig für die Entwicklung einer gesunden Krankheitsbewältigung besonders bei chronisch erkrankten Kindern herausarbeitet; kann eine solche Balance zwischen Vater und Mutter erreicht werden, ist in der Folge zudem mit weitaus weniger ehelichen Problemen oder Spaltungsprozessen zwischen den beiden Elternteilen zu rechnen, wobei letztere häufig mit zunehmender und schuldhafter Überfürsorge der Mutter einhergehen, um die wachsende Distanzierung des emotional abwesenden Vaters bestmöglich auszugleichen (54). Clements MJ (1987) analysierte, auf welche Weise verschiedene elterliche Erziehungsstile Persönlichkeit und Verhaltensweisen der an Hämophilie erkrankten Kinder beeinflussen können und fand dabei heraus, dass eine überfürsorgliche Haltung der Eltern häufig mit der Entwicklung eher abhängig-vorsichtiger oder aber rebellisch-risikofreudiger Persönlichkeitsstile der Kinder einherging; fehlende Grenzsetzungen durch die Eltern konnten zu „verwöhnten Kindern mit hoher Versorgungshaltung“ führen, und hypochondrische Züge bei den Eltern gingen nicht selten mit einer Neigung zur Externalisierung von Verantwortung für schlechte Schulnoten oder Leistungen bei den betreffenden Kindern einher. Wurde

jedoch der Krankheitsstatus des Kindes ignoriert, nicht ausreichend ernst genommen oder gar abgelehnt, so wurde dies in Zusammenhang mit der Entstehung eines nur geringen Selbstwerterlebens und Gefühlen der Unzulänglichkeit in Verbindung gebracht (25).

So ist nun anzunehmen, dass innerhalb der von uns untersuchten Gruppe der HIV-positiven, später verstorbenen Patienten bereits in jungen Jahren die häufig schlechte Beziehung zum Vater mit fehlender Anerkennung und Bestätigung, stellenweise sogar Ablehnung und Verleugnung der Erkrankung als wichtigem Teil des jeweiligen Individuums einen entscheidenden Faktor bei der Entstehung einer nur unzureichenden Fähigkeit zu einer gesunden und adaptiven psychosozialen Krankheitsbewältigung darstellt. In den weitaus selteneren Fällen ungünstiger Vater-Sohn-Beziehungen in den Gruppen der HIV-positiven long term survivors und der HIV-negativen Patienten konnte im Verlauf beobachtet werden, dass im Zuge der häufig langjährig in Anspruch genommenen, psychosozialen Beratung und psychotherapeutischen Begleitung strukturelle Nachreifungsprozesse zeitnah in Gang gesetzt und Selbstwertdefizite schrittweise ausgeglichen werden konnten, sodass häufig die weitere Krankheitsbewältigung dennoch stabil und konstruktiv erfolgen konnte.

Im Hinblick auf die HCV-Infektion der untersuchten Hämophilie-Patienten fanden sich in der vorliegenden Studie keinerlei Hinweise auf statistisch signifikante Unterschiede bezüglich sämtlicher medizinischer Parameter zwischen den und innerhalb der einzelnen Gruppen, welche in diesem Zusammenhang erhoben werden konnten (HCV-Viruslast, GOT, GPT, HCV-Genotyp-Verteilung); auch die Verteilung der im zeitlichen Verlauf erfolgreich antiviral therapierten Patienten (jeweils 4 Patienten aus den Gruppen der HIV-negativen Hämophilen und der HIV-positiven long term survivors) lässt keine hinreichenden Rückschlüsse auf mögliche Unterschiede im Krankheitsverlauf oder bei der Krankheitsbewältigung zu. Jedoch traten im Rahmen der dritten Interviews in T5 deutliche Unterschiede in der persönlichen Bewertung der HCV-Infektion in beiden Gruppen (HIV-Negative und HIV-LS) hervor, welche jedoch leider nicht durch Messwerte objektivierbar waren und somit als rein subjektiver Eindruck verbleiben, der eine höhere Furcht vor der potentiellen Bedrohlichkeit der HCV-Infektion bei den HIV-negativen Patienten erkennen ließ, wohingegen die HIV-positiven long term survivors möglichen Langzeitfolgen der HCV-Infektion weitaus gelassener entgegenblicken konnten, was

womöglich auf die bereits Jahre zuvor erfolgreich gemeisterte Bewältigung der damals akuten Lebensbedrohung durch die HIV-Infektion zurückzuführen ist. Brown et al. (1995) erwägen dies ebenfalls in ihrer Studie zur Anpassung und Krankheitsbewältigung von Hämophilie-Patienten mit HIV-Infektion, wobei unter anderem sowohl die Inanspruchnahme psychotherapeutischer Unterstützung durch die Patienten als auch die bereits vorbestehende Erfahrung und Notwendigkeit, mit einer schweren Grunderkrankung zurechtzukommen, als günstige Parameter für die ebenfalls erfolgreiche Bewältigung späterer Erkrankungen und Komplikationen betrachtet werden (21).

Auch ist die eher schleichende, chronische Verlaufsform der HCV-Infektion mit häufig nur geringfügigen Krankheitszeichen und somatischen Beschwerden als ein weiterer Grund für die relativ entspannte Haltung der untersuchten Patienten gegenüber den potentiell gefährlichen Langzeitfolgen der Erkrankung zu sehen, wobei sich dennoch ein höheres Gesundheitsbewusstsein mit regelmäßiger sportlicher Betätigung je nach Gelenkstatus, gesunder, fettarmer Ernährung und Verzicht auf Alkoholfuhr bei zahlreichen Patienten beider Gruppen eruieren ließ.

In den hier dargelegten Ausführungen, basierend auf den im Rahmen der aktuellen Studie gewonnenen Ergebnissen, sollen nun in keinem Fall ausschließlich psychosoziale Faktoren als Ursachen für eine erfolgreiche Krankheitsbewältigung postuliert werden; natürlich steht an erster Stelle stets die leitliniengerechte Behandlung sowohl der Grunderkrankung Hämophilie, als auch die konsequente Therapie der im Zuge der Faktorsubstitution begleitend aufgetretenen Erkrankungen wie HCV- und/oder HIV-Infektion. Dennoch legen die vorliegenden Ergebnisse die Annahme nahe, dass psychosoziale Faktoren einen nicht unerheblichen Einfluss auf den individuellen Krankheitsverlauf nehmen können, sodass besonders im Zuge der Behandlung schwerer, potentiell lebensbedrohlicher somatischer Erkrankungen eine psychosomatisch-psychotherapeutische Begleitung als überaus hilfreich und wertvoll zu betrachten ist. Auch hinsichtlich der in den nächsten Jahren sehr wahrscheinlich zu erwartenden Zunahme von Komplikationen durch chronische HCV-Infektionen innerhalb der hier untersuchten Patientengruppen wird die zusätzliche, psychotherapeutische Betreuung zur Unterstützung einer auch weiterhin erfolgreichen Krankheitsbewältigung voraussichtlich einen noch höheren Stellenwert erlangen.

In einer Übersichtsstudie von Bussing et al. (1992) über die damals aktuellen Forschungsergebnisse zum Thema „Hämophilie vor und nach AIDS“ beschreiben die

Autoren unter anderem die diesbezüglich häufig nur unzureichend aussagekräftige Studienlage; so sind Studien zum Einfluss der Hämophilie auf betroffene Individuen, deren Familien und sozialen Netzwerke angesichts der „HIV-Krise“ gering in der Zahl. Dennoch ist die im Nachfolgenden intensivere Beschäftigung der Forschung mit Hämophilie in Verbindung mit HIV-Infektion besonders im Hinblick auf Aspekte der Krankheitsbewältigung als überaus hilfreich auch für nicht-hämophile Bevölkerungsgruppen mit HIV-Infektion zu betrachten, um die gewonnenen Erkenntnisse zunehmend in die psychotherapeutische Betreuung von betroffenen Patienten sowie deren Familien und Freunden einfließen zu lassen (19).

Im Rahmen einer solchen psychotherapeutischen Begleitung gibt es eine Vielzahl möglicher Ansatzpunkte um Patienten und Angehörigen die Bewältigung der mit chronischen Erkrankungen einhergehenden Herausforderungen zu erleichtern. Als hilfreich zu erachten wären zunächst informative Maßnahmen, welche sich auf die genetische Beratung von Frauen mit Kinderwunsch bei unklarem Überträgerstatus oder auch die pränatale Diagnostik bei bereits bestehender Schwangerschaft konzentrieren, um von Hämophilie betroffenen Familien die frühzeitige Auseinandersetzung mit und die Vorbereitung auf bevorstehende Veränderungen und notwendige Entscheidungen innerhalb der Familie zu ermöglichen, diese bei der seelischen Bewältigung eines pränatalen Eingriffes zu begleiten, sowie aufkommende Ängste und Sorgen bezüglich einer positiven Diagnosestellung zeitnah und mit professioneller, psychotherapeutischer Unterstützung bearbeiten zu können (69, 70). Bottos et al. (2007) bekräftigen in ihrer Studie zu psychosozialen Aspekten der Hämophilie die Wichtigkeit und Effektivität einer regelmäßigen psychologischen Begleitung von Familien mit an Hämophilie erkrankten Kindern, welche mit einer häufigeren und als positiv bewerteten Anwendung problemorientierter Copingstrategien einherging (15). Wiedebusch et al. (2008) legen unter anderem die Krankheitsbewältigung von Eltern mit hämophilen Kindern betreffend nahe, dass die allgemeine Lebensqualität von Eltern betroffener Kinder steigen und deren psychosoziale Belastung sinken könnte, wenn im Rahmen psychotherapeutischer Unterstützung vermehrt adaptive Copingstrategien gestärkt würden (75). Aus der bereits im Vorfeld erwähnten Studie von Canclini et al. (2003) geht darüber hinaus die Wichtigkeit eines stabilen Familienrahmens mit einem seelisch ausgeglichenen Elternpaar hervor, wobei eine psychotherapeutische Begleitung mit Bereitstellung ausreichender Information und weiterer Unterstützungsmöglichkeiten bezogen auf den Umgang mit Hämophilie, HIV- und auch HCV-Infektion als überaus hilfreich

angesehen werden kann, um ein sicheres Familiensystem für die Patienten aufzubauen und um von dieser Basis aus die Voraussetzung für eine möglichst adaptive Krankheitsbewältigung zu schaffen (22). Auch Herrick et al. (2004) führen nochmals die Notwendigkeit einer psychosozialen Begleitung von Familien mit hämophilen Kindern an und befürworten die Teilnahme beider Elternteile an der Versorgung und Behandlung der Kinder in gleichberechtigter Weise, um das adaptive Coping der Patienten zu festigen; darüber hinaus wird eine professionelle Informationsvermittlung über die Grunderkrankung und deren Vererbungsweg, eine praktische Anleitung der Eltern bei der Übernahme der Substitutionstherapie, sowie im Besonderen eine bewusst vermehrte Einbindung und Ermutigung der Väter in den Behandlungsprozess als vorteilhaft erachtet, was im Verlauf zu einem deutlichen Zugewinn an Sicherheit, Selbstvertrauen und Effektivität bei den Eltern führte (33). Natürlich nimmt die psychotherapeutische Begleitung der betroffenen Individuen selbst die zentrale Stellung ein. Hier spielt Erhalt und Aufbau einer konstruktiven und adaptiven Krankheitsbewältigung und die Bekräftigung der aktiven Inanspruchnahme sozialer Netzwerke (21) eine wichtige Rolle, wobei Stewart et al. (1995) im Rahmen einer Studie zu Krankheitsbewältigung und Unterstützung von Hämophilie-Patienten mit HIV-Infektion den hohen Stellenwert einer möglichst professionellen, vorurteilsfreien, nicht-vermeidenden und einfühlsamen Begegnung mit den Patienten durch die jeweils beteiligten Behandler benennen, um die Betroffenen vor einer weiteren Stigmatisierung durch die HIV-Infektion zu schützen und deren Motivation, die angebotene Hilfe in Anspruch zu nehmen auch weiterhin zu fördern (68).

7 Zusammenfassung

Einleitung: Die vorliegende Arbeit stellt die Fortsetzung einer seit 1985/86 in 5-Jahres-Abständen am Münchener Hämophilie-Zentrum der LMU durchgeführten Langzeitstudie über psychosoziale Aspekte der Hämophilie in Zusammenhang mit HIV-Infektion und AIDS dar. In der aktuellen Untersuchung (seit 2007) versuchten wir jene Faktoren herauszufinden, die mitverantwortlich für das Langzeitüberleben eines Teils der ursprünglichen Gruppe HIV-positiver Hämophiler sein könnten.

Methodik: Aktuell wurden medizinische und psychosoziale Daten von 15 HIV-infizierten long term survivors (LTS) und 15 HIV-negativen Patienten der ursprünglichen Untersuchungsgruppe von 1985/86 (N=52 erwachsene Patienten mit schwerer Hämophilie, n1=30 HIV+, n2=22 HIV-) erneut erhoben um Veränderungen oder mögliche Wechselwirkungen im Verlauf zu erfassen. **1.** Unter Einsatz statistischer Tests für kleine Stichproben verglichen wir sodann retrospektiv psychosoziale Faktoren und medizinische Parameter zu den verschiedenen Untersuchungszeiträumen der 15 LTS mit den entsprechenden Daten der bereits verstorbenen Patienten. **2.** Zudem verglichen wir die aktuellen psychosozialen und medizinischen Parameter der LTS mit den entsprechenden Daten der HIV-negativen Hämophilen aus der Ausgangsgruppe.

Ergebnisse: **1.** Signifikant höhere Ausprägungen in den psychosozialen Faktoren (Mann-Whitney-U-Test: Zukunftsorientierung $p=0.003$, innere Ressourcen $p=0.004$, psychische Stabilität $p=0.015$, adaptives Coping $p=0.016$) sowie deutlich bessere medizinische Parameter der LTS im Vergleich zu den bereits verstorbenen Patienten. Hochsignifikanter Unterschied zwischen LTS und Verstorbenen in Bezug auf Vaterbeziehung (exakter Test nach Fisher $p=0.001$) und Berufstätigkeit ($p=0.002$).

2. Deutliche Annäherung der psychosozialen Faktoren der LTS an jene der HIV-negativen Patienten im zeitlichen Verlauf.

Schluss: Die vorliegenden Ergebnisse bestärken die Überzeugung, dass psychosoziale Faktoren in Zusammenhang mit Krankheitsbewältigung einen wichtigen Einfluss auf das Langzeitüberleben haben. Die Beachtung dieser Faktoren in der psychosozialen Beratung ist von herausragender Bedeutung für das Wohlbefinden betroffener Patienten sowie für deren Umgang mit der nach wie vor tödlichen Bedrohung.

8 Schluss

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit lassen den Schluss zu, dass neben der leitliniengerechten medizinischen Behandlung von Hämophilie, HIV- und HCV-Infektion auch psychosoziale Faktoren einen Einfluss auf das langfristige Überleben, die Befindlichkeit und die Lebensqualität der betroffenen Patienten haben. Hier sind im Besonderen ein stabiles Selbstbild, innere Ressourcen, Zukunftsorientierung und das adaptive Coping zu nennen, welche wiederum eng mit dem Vorhandensein einer ausreichend guten Beziehung zur Mutter und vor allem auch zum Vater in Zusammenhang stehen. Diese ausreichend gute Beziehung befähigt das Individuum im besten Fall ein stabiles Selbstwerterleben aufzubauen, Vertrauen in die eigenen Fähigkeiten zu entwickeln, auch angesichts der Herausforderungen durch Hämophilie, HIV- und HCV-Infektionen weiterhin aktiv in die eigene Zukunft zu blicken, im Verlauf längerfristige Partnerschaften einzugehen und in einer weitestgehend zufriedenstellenden, beruflichen Anstellung aktiv zu bleiben. All diese Faktoren können mit einer konstruktiven und erfolgreichen Krankheitsbewältigung in Verbindung gebracht werden; fehlen diese Möglichkeiten oder sind sie nur geringfügig ausgeprägt, wird ein flexibler, gesunder Umgang mit den häufig überaus bedrohlichen Herausforderungen der jeweiligen Erkrankungen immens erschwert, weshalb eine psychotherapeutische Unterstützung dieser Patientengruppe als sehr empfehlenswert und wichtig zu betrachten ist. Im Rahmen dieser Begleitung kann sodann ein freier Raum für die Bearbeitung der intrapsychischen und interpersonellen Konflikte, Wünsche und Bedürfnisse des einzelnen Patienten geöffnet werden, um langfristig bei der Stärkung von Selbstwerterleben, Krankheitsakzeptanz, Zukunftsorientierung, inneren Ressourcen, Beziehungs- und Arbeitsfähigkeit behilflich zu sein und eine somit konstruktive Krankheitsbewältigung zu ermöglichen.

9 Literatur

1. Abelin E. (1971): *The role of the father in the separation-individuation process.* In: Separation-Individuation. Eds. McDevitt JB and Settlege CF, New York, International Universities Press, 229-252.
2. Agle D. (1964): *Psychiatric studies of patients with hemophilia and related states.* In: Archives Internal Medicine 114, 76-82.
3. Agle D. (1987): *The risk of AIDS: Psychologic impact on the hemophilic population.* In: General Hospital Psychiatry 9, 11-17.
4. Angelini D, Konkle BA, Sood SL (2016): *Aging among persons with hemophilia: contemporary concerns.* In: Seminars in Hematology. Jan; 53(1): 35-9.
5. Angermayer MC, Wolff G (1980): *Chronically ill children and adolescents in the family. Psychosocial effects and the adjustment through relatives and physician.* In: Fortschr. Med. Nov 6, 98(41), 1575-8.
6. Bärtschi E, Beck EA (1985): *Einfluss psychischer Faktoren auf Verlauf und Symptomatik einer genetisch determinierten Krankheit, dargestellt am Beispiel der Hämophilie.* In: Psychotherapie, Psychosomatik, medizinische Psychologie, Oct-Nov 35 (10-11), 290-294.
7. Bahnson CB, Ifarraguerri F, Cornelison AS (1966): *Personality and self image in hemophilic patients.* In: Proc. IV World Congress Psychiatry. Excerpta Medica, International Congress Series 150, 2752-2754.
8. Balla AK, Lischner HW, Pomerantz RJ, Bagasra O (1994): *Human studies on alcohol and susceptibility to HIV infection.* In: Alkohol 11, 99-103.
9. Berg JM, Tymoczko JL, Stryer L (2011): *Biochemistry.* International edition, Palgrave Macmillan, 7th edition.

10. Biggs R, Douglas AS, Macfarlane RG, Dacie JV, Pitney WR, Merskey C, O'Brien JR (1952): *Christmas disease*. In: British Medical Journal 2 (4799), 1378–1382.
11. Blanchette VS, Key NS, Ljung LR, Manco-Johnson MJ, van Den Berg HM, Srivastava A, for the Subcommittee on Factor VIII, Factor IX and Rare Coagulation Disorders. *Definitions in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH*. In: J Thromb Haemost 2014; 12: 1935–9.
12. Bödecker B (2006): *Rekombinante Faktoren der Blutgerinnung*. In: Pharmazie in unserer Zeit 1, 40-45.
13. Bonik K, Müller H-G, Boeder H (2006): *Gewinnung lebenswichtiger Blutplasmapräparate*. In: Pharmazie in unserer Zeit 1, 29-38.
14. Bortz J, Lienert GA (1998): *Kurzgefasste Statistik für die klinische Forschung. Leitfaden für die verteilungsfreie Analyse kleiner Stichproben*. Springer Medizin Verlag Heidelberg, 2. Auflage.
15. Bottos AM, Zanon E, Sartori MT, Girolami A. (2007): *Psychological aspects and coping styles of parents with hemophilic children undergoing a programme of counseling and psychological support*. In: Haemophilia 13, 305-310.
16. Bullinger M, Gringeri A, von Mackensen S (2008): *Quality of life of young patients with haemophilia in Europe*. In: Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 51(6), 637-45.
17. Bullinger M, Kirchberger I (1998): *SF-36. Fragebogen zum Gesundheitszustand. Handbuch*. Göttingen, Hogrefe.
18. Bundesärztekammer (Arbeitsgemeinschaft der deutschen Ärztekammern) (2009): *Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten*. 4. Auflage, letzte Überarbeitung 2011, Deutscher-Ärzte-Verlag, Köln.

19. Bussing R, Johnson SB (1992): *Psychosocial issues in Hemophilia before and after the HIV crisis: a review of current research*. In: General hospital psychiatry 14, 387-403.
20. Brackmann H-H, Schwaab R, Oldenburg J, Schramm W (2003): *Klinische Anwendung plasmatischer und rekombinanter Gerinnungsfaktoren*. UNI-MED Verlag Bremen.
21. Brown LK, Schultz JR, Gregg RA (1995): *HIV-infected adolescents with hemophilia: adaptation and coping*. In: Hemophilia behavioral intervention evaluation project.
22. Canclini M, Saviolo-Negrin N, Zanon E, Bertoletti R, Girolami A (2003): *Psychological aspects and coping in haemophilic patients: a case-control study*. In: Haemophilia 9, 619-624.
23. Citterio L (1990): *AIDS has changed the perception of hemophilia*. In: IXX International Congress of the World Federation of Hemophilia, Washington, Abstract Nr. 176.
24. Clapper RL, Lipsitt LP (1991): *A retrospective study of risk-taking and alcohol-mediated unprotected intercourse*. In: Journal of Substance Abuse 3, 91-96.
25. Clements MJ (1987): *Patterns of impairment: inherited haemostasis disorders*. In: Children with chronic disorders. Eds. Marion R, Thomas R, New York, Grune and Stratton, 213-244.
26. Fischer K, van der Bom JG, Mauser-Bunschoten EP, Rosendaal G, Prejs R, de Kleijn P, Grobbee DE, van den Berg M (2002): *The effects of postponing prophylactic treatment on long-term outcome in patients with severe hemophilia*. In: Blood 99, 2337-2341.
27. Gingrande P (2004): *History of hemophilia*. In: World federation of hemophilia.

28. Gomperts E, Lundblad R, Adamson R (1992): *The manufacturing process of recombinant factor VIII, recombinant*. In: *Transfus. Med. Rev.* 6, 247-251.
29. Handin RL (2005): *Disorders of coagulation and thrombosis*. In: Kasper DL, ed. *Harrison's principles of internal medicine*. 16 ed: McGraw-Hill, 680-687.
30. Heim N, Augustiny KF, Blaser A, Kühne D, Rothenbühler M, Schaffner L, Valach L (1985): *Manual zur Erfassung der Krankheitsbewältigung: Berner Bewältigungsformen*. Psychiatrische Universitätsklinik, Bern.
31. Heim N, Schuller A (1989): *Hämophilie und Gesundheitspolitik*. In: *Medizin Mensch Gesellschaft* 14, 40-48.
32. Herold G (2012): *Innere Medizin 2013*. Gerd Herold Verlag.
33. Herrick EK, Nussbaum R, Holtzman NA, Wissow L (2004): *Asking fathers: a study on psychosocial adaptation*. In: *Haemophilia* 10, 582-589.
34. Jonas DL (1977): *Psychiatric aspects of Hemophilia*. In: *Mt. Sinai J. Med.* May-June 44 (3), 457-63.
35. Kasper CK (2004): *Hereditary plasma clotting factor disorders and their management*. In: *Hemophilia Wfo*, ed.: World federation of hemophilia, 1-17.
36. Klimes I, Catalan J, Bond A, Garrod A, Day A, Rizza C (1989): *Psychosocial status of partners of hemophiliacs with HIV-infection*. In: V International AIDS Conference on AIDS, Montreal, Abstract E 507, 887.
37. Klimes I, Catalan J, Garrod A, Day A, Bond A, and Rizza C. *Partners of men with HIV infection and Haemophilia: Controlled investigation of factors associated with psychological morbidity*. In: *AIDS care*. 1992;4(2):149-56.
38. Klußmann R, Goebel F-D (1989): *Zur Klinik und Praxis der AIDS-Krankheit*. Springer Verlag.

39. Koch MA (1990): *AIDS und HIV in der Bundesrepublik Deutschland: Bericht zum 31. Dezember 1989*. MMV Medizin Verlag, München.
40. Kreuz W, Escuriola Ettingshausen C, Vdovin V, Zozulya N, Plyushch O, Svirin P, Andreeva T, Bubanská E, Campos M, Benedik-Dolničar M, Jiménez-Yuste V, Kitanovski L, Klukowska A, Momot A, Osmulskaya N, Prieto M, Šalek SZ, Velasco F, Pavlova A, Oldenburg J, Knaub S, Jansen M, Belyanskaya L, Walter O and the ObsITI study group and the ObsITI committee (2016): *First prospective report on immune tolerance in poor risk haemophilia A inhibitor patients with a single factor VIII/von Willebrand factor concentrate in an observational immune tolerance induction study*. In: *Haemophilia*, 22: 87–95.
41. Lauth G (1987): *Auswertung der Umfrage zur Erfassung der heutigen Situation erwachsener Hämophiler in Nordwestdeutschland*. In: Studie der Universität Oldenburg. 2. Darmstädter Seminar zu psychosozialen Problemen hämophiler Kinder und Jugendlicher. Verhandlungsband, Darmstadt 1-11.
42. Lohmann R, Jacobs S (1974): *Untersuchungen zur psychischen und sozialen Situation erwachsener Hämophiler*. In: *Hämophilie*, Hrsg. Gastpar H, Marx R, München.
43. Mahler J, Yi D, Sacks M, Dermatis H, Stebinger A, Card C, Perry S (1994): *Undetected HIV infection among patients admitted to an alcohol rehabilitation unit*. In: *American Journal of Psychiatry* 151, 439-440.
44. Manucci PM, Iacobelli M (2017): *Progress in the contemporary management of hemophilia: The new issue of patient aging*. In: *European Journal of Internal Medicine*. May 20. Pii: S0953-6205(17)30210-8.
45. Mattson A, Gross S (1966): *Social and behavioural studies on hemophilic children and their families*. In: *J. Pediat.* 68, 952-964.
46. McEwan RT, McCallum A, Bhopal RS, Madhok R (1992): *Sex and the risk of HIV infection: The role of alcohol*. In: *British Journal of Addiction* 87, 577-584.

47. Oldenburg J, Brackmann H-H (1999): *Diagnostik, Klinik und Therapie der Hämophilie A und B*. In: Müller-Berghaus G, Pötzsch B, eds. *Hämostaseologie*. Berlin Springer Verlag.
48. Owen CA Jr. (2001): *A history of blood coagulation*. Mayo foundation for medical education and research.
49. Peyvandi F, Garagiola I (2015): *Treatment of hemophilia in the near future*. In: *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. Nov; 41(8):838-48.
50. Pool JG, Hershgold EJ, Pappenhagen AR (1964): *High potency antihemophilic factor concentrate prepared from cryoglobulin precipitate*. In: *Nature* 18, 203-312.
51. Quon D, Reding M, Guelcher C, Peltier S, Witkop M, Cutter S, Buranahirun C, Molter D, Frey MJ, Forsyth A, Tran DB, Curtis R, Hiura G, Levesque J, de la Riva D, Compton M, Iyer NN, Holot N, Cooper DL (2015): *Unmet needs in the transition to adulthood: 18-30-year-old people with hemophilia*. In: *American Journal of Hematology*. Dec;90 Suppl 2: 17-22.
52. Ragni MV (2015): *New and emerging agents for the treatment of hemophilia: Focus on extended half-life recombinant clotting proteins*. In: *Drugs*. Sep;75(14): 1587-600.
53. Ragni M, Nimorwicz P (1989): *HIV transmission and hemophilia*. In: *Archives of Internal Medicine* 149, 1379-1380.
54. Rolland JS (1994): *Families, illness and disability: an integrative treatment model*. New York, Basic Books.
55. Royal S, Schramm W., Berntorp E, Giangrande P, Gringeri A, Ludlam C, Kroner B, Szucs T (2002): *Quality-of-life differences between prophylactic and on-demand factor replacement therapy in European haemophilia patients*. In: *Haemophilia*. Blackwell Science Ltd. 8, 44-50.

56. Schneider MM, Fleischer-Kreipl KH, Rommel F, Puchta R, Ermann M, Schramm W. (1990): *Erfahrungen in der psychosozialen Betreuung bei Hämophilie und HIV-Infektion*. In: Psychosoziale Aspekte bei Hämophilie und HIV. Herausgeber Kurme A, Klose HJ, Beer HJ.
57. Schneider MM, Ermann M, Schramm W. (1992): *Hämophilie und HIV-Infektion: psychosoziale Forschung und Praxis*. In: Ermann W, Waldvogel B: *HIV-Betroffene und ihr Umfeld*. Springer Verlag, 175-180.
58. Schneider MM, Ermann M, Seidl O. (1995): *Hämophilie und HIV-Infektion, ein Vergleich zwischen HIV-infizierten und nichtinfizierten Blutern*. Aus dem Forschungsprojekt zur *Bewältigung psychischer und sozialer Probleme im Zusammenhang mit der HIV-Infektion und mit AIDS*, Teil 2: *Spezifische psychosoziale Probleme einzelner Risikogruppen bei der HIV-Infektion*. Band 2.2.
59. Schneider MM, Shows A, Giebl A, Schramm W. (2011): *Haemophilia patients with HIV- and HCV-infection: long term survival*. In: *Haemostaseologie* 4a.
60. Schramm W, Gringeri A, Ljung R, Berger K, Crispin A, Bullinger M, Giangrande PL, von Mackensen S, Mantovani LG, Nemes L, Serban M (2012): *Haemophilia care in Europe: The ESCHQoL study*. In: *Haemophilia* 18(5), 729-37.
61. Schramm W, Scharrer I (1999): *Konsensus-Empfehlungen zur Hämophiliebehandlung in Deutschland*. In: *Haemostaseologie* 14, 81-83.
62. Schramm W, Krebs H (2006): *HIV infection and causes of death in patients with Haemophilia in Germany (Year 2003/2004 survey)*. In: 35. Haemophilia Symposium Hamburg 2004. Springer Verlag.
63. Seitz R (2006): *Historie der Hämophilie-Therapie*. In: *Pharmazie in unserer Zeit* 1, 14-18.
64. SPIEGEL-Artikel (1983): *„Aids: eine Epidemie, die erst beginnt“*. In: *Der Spiegel* Nr. 23, 144-163.

65. Steinhausen HC (1976): *Hemophilia: a psychological study in chronic disease in juveniles*. In: Journal of psychosomatic research 20 (5), 461-467.
66. Steinhausen HC (1976): *Die Hämophilie; Sozialmedizin und Psychologie einer chronischen Krankheit*. Georg Thieme Verlag.
67. Stunin L, Hingson RW (1993): *Alcohol use and risk for HIV infection*. In: Alcohol Health and Research World 17, 35-38.
68. Stewart MJ, Hart G, Mann KV (1995): *Living with haemophilia and HIV/AIDS: support and coping*. In: Journal of advanced nursing 22, 1101-1111.
69. Tedgard U, Ljung R, McNeill TF, Tedgard E (1997): *Identifying carriers at high risk for negative reactions when performing prenatal diagnosis of haemophilia*. In: Haemophilia 3, 123-130.
70. Tedgard U, Ljung R, McNeill TF, Schwartz M (1989): *How do carriers of haemophilia experience prenatal diagnosis? Carriers' immediate and later reactions to amniocentesis and fetal blood sampling*. In: Acta paediatrica scandinavica 78, 692-700.
71. Von der Lippe C, Frich JC, Harris A, Solbraekke KN (2017): *"It was a lot tougher than I thought it would be". A qualitative study on the changing nature of being a hemophilia carrier*. In: Journal of Genetic Counseling. May 26.
72. Waldboth V, Patch C, Mahrer-Imhof R, Metcalf A (2016): *Living a normal life in an extraordinary way: A systematic review investigating experiences of families of young people's transition into adulthood when affected by a genetic and chronic childhood condition*. In: International Journal of Nursing Studies. Oct;62:44-59
73. Wallis H (1968): *Psychologische Probleme der Hämophilie*. In: Hämophilieblätter.

74. Watson RR, Borgs P, Witte M, McCuskey RS, Lantz C, Johnsin MI, Mufti SI, Earnest DL (1994): *Alcohol, immunomodulation and disease*. In: *Alcohol and Alcoholism* 29, 131-139.
75. Wiedebusch S, Pollmann H, Siegmund B, Muthny FA (2008): *Quality of life, psychosocial strains and coping in parents with of children with haemophilia*. In: *Haemophilia* 14, 1014-1022.
76. Wilson PA, Wasserman K (1986): *Psychosocial responses to the threat of HIV-exposure among people with bleeding disorders*. In: *National Association of Social Workers, Inc.*, 176-183.

Weblink

77. Deutsche Hämophiliegesellschaft, Therapie mit Gerinnungsfaktoren.
<https://www.dhg.de/informationen/therapie-und-praeparate/therapie-mit-gerinnungsfaktoren.html>, last accessed: 07.06.2017.

10 Anhang

Drittinterview

1. Vorliegende Befunde, Immunologischer Status

2. Überweisungsmodus, Motivation

3. Erscheinungsbild und Auftreten

4. Ereignisse, Veränderungen, Einstellungen

Was hat sich in den letzten Jahren ereignet?

4.1 Aktuelle Situation

Spontan thematisierte Bereiche:

Zwischenzeitlicher und aktueller psychischer Zustand :

Wie fühlen Sie sich?

Zwischenzeitliche und aktuelle soziale Situation :

Hat sich mit Ihrer beruflichen Situation etwas geändert?

4.2 Familiendynamik

Veränderung in der Beziehung

zu Vater

zur Mutter

zu Geschwistern

zur Ehefrau/Partnerin

zu Kindern

Beziehungen untereinander

4.3 Sexualität und Partnerschaft

Gegenwärtige Sexualität: Wie kommen Sie mit Ihrer Sexualität als Infizierter zurecht?

Partnerschaft – Reaktion des Partners: Wie hat Ihr Partner reagiert?

Sexualität innerhalb und außerhalb der Partnerschaft

Safer – Sex

Jetzige Sexualität im Vergleich zu früher – Trauer

4.4 Zwischenzeitliche und jetzige Hauptbezugsperson(en), Social Support

4.5 Kindheitserinnerungen aus heutiger Sicht

5. Medizinisch – Psychologischer Status

5.1 Hämophilie (zwischenzeitlicher Verlauf und aktueller Status)

Substitutionshöhe inzwischen

Blutungshäufigkeiten – Auslöser

Einschränkungen verstärkt

Lebensbedrohliche Situationen durch Hämophilie seit Zweitinterview

Coping: Versuche, zwischenzeitlich mit der Hämophilie fertig zu werden

Einstellung zur Hämophilie heute: Wie kommen Sie jetzt mit Ihrer Hämophilie zurecht?

Folgekrankheiten Orthopädie: Hat sich etwas geändert?

Folgekrankheiten HCV: Genotyp, Behandlungsversuche, Remission nach

Behandlung?

5.2 HIV

5.2.1 Erinnerungen an die ersten Jahre mit HIV (bis 1990) :

Zu 5.2.1 Die ersten Jahre mit HIV

1. Emotionale Reaktionen (Angst, Ärger, Niedergeschlagenheit, Selbstbeschuldigung, Scham, Minderwertigkeit, Erleichterung)
2. Persönliche Bedeutung (Bilder, Phantasien, Träume)
3. Konsequenzen (körperlich, psychisch, Beziehung, Beruf)
Wie war es unmittelbar nach dem Test mit der Sexualität?
4. Coping und Ressourcen Versuche, mit der Infektion fertig zu werden?
(Rückzug, Informationen sammeln, aussprechen, erster Gesprächspartner)

Stabiles Selbstbild

Handlungsbezogenes Coping

Zukunftsorientierung

Innere Ressourcen

Kognitionsbezogenes Coping

Psychische Stabilität

Soziale Stabilität/Kompetenz

Emotionsbezogenes Coping

Adaptives Coping

5. Zukunftsorientierung

5.2.2 Weiterer Verlauf - asymptomatisch (1990 – 1996, bis zur HCV –
Diagnosestellung)

Wie sehr beschäftigte Sie die Infektion/Krankheit in dieser Zeit?

1. Emotionale Reaktion (Angst, Ärger, Niedergeschlagenheit,
Selbstbeschuldigung,
Scham, Minderwertigkeit, positive Gefühle, Optimismus, Passivität,
Resignation)

2. Persönliche Bedeutung

Vielleicht haben Sie Vorstellungen in Form von Bildern, Träumen,
Phantasien?

Subjektive Krankheitstheorien

z.B. in Begriffen von Gut-Böse, Angriff-Verteidigung, Schuld-Sühne

Körperbild : Ich-dyston, Ich-synton, veränderte Einstellung zum Körper
(vertraut, unheimlich, gespalten)

Kontrolle und Beeinflussung der Infektion (Selbstbeobachtung, Stärkung)

3. Konsequenzen, Belastungen, Konflikte

Allgemein

Partnerschaft, Familie, Freizeit, Beruf, sozial

Veränderung der Sexualität

- sexuelles Bedürfnis und Verhalten (Libido, Safer Sex, Masturbation,
Partnerbeziehung)

- Einstellung zur Sexualität

Reaktionen der Umwelt (direkt, gesellschaftlich, politisch, Medien)

4. Coping und Ressourcen

Wie versuchten Sie in dieser Zeit, damit fertig zu werden?

Stabiles Selbstbild	Handlungsbezogenes Coping
Zukunftsorientierung	
Innere Ressourcen	Kognitionsbezogenes Coping
Psychische Stabilität	
Soziale Stabilität/Kompetenz	Emotionsbezogenes Coping
Adaptives Coping	

6. Zukunftsorientierung und Ziele (Zielvorstellungen, Zieländerungen)

7. AIDS im Freundes-/Bekanntenkreis

Ist jemand in Ihrem Freundes-/Bekanntenkreis HIV – infiziert oder an AIDS

erkrankt oder gestorben? (Gedanken, Gefühle)

Welchen Einfluss hat dies auf Sie selbst gehabt? Welchen Einfluss hat dies auf Ihr Verhältnis zu ihm gehabt?

5.2.3 HCV

Welche Veränderungen, Wirkungen, Gefühle, Gedanken traten nach der HCV-Diagnosestellung auf?

5.2.4 Problematik bei erstmals auftretenden Symptomen der Immunschwäche bzw. Diagnosestellung AIDS und der neu hinzugekommenen Diagnose HCV

5.2.4.1

HCV

HIV/AIDS

Emotionale Reaktion

Persönliche Bedeutung
Konsequenzen,
Belastungen,
Konflikte

2004/aktuell

Coping und Ressourcen

- stabiles Selbstbild
- Zukunftsorientierung
- innere Ressourcen
- Psychische Stabilität
- Soziale Stabilität/Kompetenz
- Adaptives Coping
- Handlungsbezogenes Coping
- Kognitionsbezogenes Coping
- Emotionsbezogenes Coping

Behandlungsversuche

5.2.4.2 Copingverhalten

Im Vergleich zu früheren Belastungen (Unterschiede und Gemeinsamkeiten)

Im Vergleich zu Hämophilie

5.2.5 Veränderungen in der Arzt – Patient – Beziehung (Hämophilie – Behandler)

Wie ist Ihre Einstellung zu Ihrem Arzt?

Hat sich etwas verändert?

5.3 Zwischenzeitlich aufgetretene Erkrankungen im org. Bereich, außer HIV – bedingt

6. Lebensqualität

7. Lebenssituation

8. Selbstcharakterisierung

Erinnerungen an aktuelle oder früher aufgetretene Träume?

Können Sie sich bitte selber charakterisieren.

11 Lebenslauf

Zur Person

Name: Alexandra Stefanie Shows
 Geburtsdatum: 22.03.1982
 Geburtsort: Starnberg

Schulbildung

1988 bis 1992: Grundschule Aufkirchen
 1992 bis 1996: Gymnasium Icking
 1996 bis 1997: Sportschule Hohenschönhausen, Berlin
 1997 bis 2001: Gymnasium Icking
 Abschluss: Abitur

Hochschulbildung

2002 bis 2009: Studium der Humanmedizin, LMU München
 Abschluss: Staatsexamen

Berufserfahrung

Februar 2010 bis März 2015: Aus- und Weiterbildung für den Facharzt „Psychosomatische Medizin und Psychotherapie“ als Assistenzärztin in der CIP Klinik Dr. Schlemmer, Bad Tölz, psychodynamische Ausrichtung

April 2015 bis März 2017: Assistenzärztin in der dynamisch-psychiatrischen Klinik Mengerschwaige, München

April 2017: Anerkennung als Fachärztin für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie

Seit Juli 2017: Oberärztin in der CIP Tagesklinik, München

Seit Februar 2013: Ausbildung Erwachsenenpsychoanalyse in der Münchner Arbeitsgemeinschaft für Psychoanalyse (MAP)

Seit Dezember 2015: Ambulante Patientenbehandlung im Rahmen der psychoanalytischen Ausbildung

Selbsterfahrung

2010 bis 2013: Analytische Gruppenselbsterfahrung bei Dr. W. Schmidbauer (MAP), München

Seit Oktober 2014: Lehranalyse im Rahmen der psychoanalytischen Ausbildung bei Frau Dr. B. Unruh, München

12 Danksagung

Hiermit möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Wolfgang Schramm, dem Leiter der Abteilung für Transfusionsmedizin, Zelltherapeutika und Hämostaseologie der LMU München, bedanken, der mir die Möglichkeit gegeben hat, diese Arbeit unter seiner Leitung durchzuführen.

Mein großer Dank gilt Herrn Dr. med. Dipl. Psych. Manfred Michael Schneider, der mich über all die Jahre des Entstehungsprozesses dieser Arbeit unermüdlich begleitet, motiviert und unterstützt hat.

Ich möchte einen besonderen Dank an alle Patienten aussprechen, die sich trotz der langen Dauer der Gesamtstudie erneut bereit erklärt haben, daran teilzunehmen und die durch ihre engagierte Mitwirkung die Fortsetzung der Untersuchung überhaupt erst möglich gemacht haben.

Für die wichtige und notwendige Unterstützung bei der Durchführung der statistischen Auswertung der gesammelten Daten möchte ich mich herzlich bei Katja Schneider bedanken.

Schließlich danke ich von ganzem Herzen meiner Mutter für ihr geduldiges und hilfreiches Korrekturlesen begleitet von vielen wertvollen Hinweisen zu wissenschaftlichem Arbeiten. Ich möchte mich auch bei meinem Partner, meinen Freunden und Bekannten für ihre anhaltende Motivationsarbeit und liebevolle Unterstützung bei diesem Projekt bedanken.

Eidesstattliche Versicherung

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,
dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Ort, Datum

Unterschrift Doktorandin/Doktorand