

**Dauer und klinische Implikationen der viralen Ausscheidung
von Hepatitis E Genotyp 3 im Stuhl: Erkenntnisse aus einer
prospektiven Studie**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades eines
Doktors der Medizin (Dr. med.)

an der

Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von

Alexander Farid

aus

Alexandria, Ägypten

2024

Angenommen von der Medizinischen Fakultät am: 02.04.2025

Veröffentlicht mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. Klaus Ruckdeschel

Prüfungsausschuss, 2. Gutachter/in: PD Dr. Sven Pischke

Inhaltsverzeichnis

Einleitung	3
Material und Methoden	6
Teil 1	6
Teil 2	8
Ethische und statistische Aspekte:	9
Ergebnisse	10
Teil 1	10
Teil 2	18
Interpretation	20
Klinische Bedeutung der Ergebnisse	20
Statistische Signifikanz	21
Limitationen der Studie	21
Gesamtergebnisse	23
Diskussion	24
Zusammenfassung	27
Summary	29
Abkürzungsverzeichnis	31
Literaturverzeichnis	32
Danksagung	34
Lebenslauf	35
Eidesstattliche Versicherung	36

Einleitung

Hepatitis E, verursacht durch das Hepatitis-E-Virus (HEV), auch bekannt als *Paslahepevirus Balayani*, ist eine weltweit verbreitete Infektionskrankheit ¹. HEV weist eine genetische Vielfalt auf, wobei acht unterschiedliche Genotypen bekannt sind, die für die meisten HEV-Infektionen beim Menschen verantwortlich sind. Unter diesen Genotypen sind die HEV-Genotypen 1 und 2 obligate menschliche Krankheitserreger, während die HEV-Genotypen 3 und 4 zoonotisch sind ¹. Während HEV-Genotyp 1- und 2-Infektionen zumeist durch kontaminiertes Trinkwasser in tropischen Ländern mit eingeschränkten Hygienebedingungen übertragen werden, erfolgt die Übertragung der HEV-Genotypen 3 und 4 in industrialisierten Ländern wie Deutschland hauptsächlich durch den Verzehr von unzureichend gegartem Schweinefleisch ¹. Man muss Schweinefleisch für circa 5 Minuten über circa 75°C erhitzen, um das Virus zu inaktivieren ^{2,3}. Die Genotypen 5-8 und die weitere Variante „Rat-HEV“ spielen bislang eine untergeordnete Rolle.

HEV-Genotyp 3-Infektionen wurden weltweit identifiziert, wobei dieser Genotyp in Europa am häufigsten vorkommt ¹. In Deutschland ist Hepatitis E eine endemische Krankheit mit einer Seroprävalenz von etwa 17 % ^{4,5}. Fast alle autochthonen, d.h. hier erworbenen, Fälle von Hepatitis E in Deutschland werden durch HEV-Genotyp 3 verursacht ⁶⁻⁸. Bei immunsupprimierten Patienten kann eine HEV-Genotyp 3 Infektion in circa 50% der Fälle chronisch werden, aber die große Mehrheit der jährlich in Deutschland gemeldeten etwa 3.500 HEV-Infektionen sind Fälle von akuter Hepatitis E bei immunkompetenten Patienten.

Während die Dauer der Ausscheidung des indischen HEV-Genotyps 1 durch den Stuhl bereits untersucht wurde ⁹, fehlen diese Informationen für Genotyp 3-Infektionen noch. Um sinnvolle Empfehlungen zu Hygienemaßnahmen, einschließlich der Isolation von HEV-infizierten Patienten, abgeben zu können, muss man jedoch das Risiko der Übertragung von HEV-Genotyp 3-Infektionen durch den Stuhl realistisch einschätzen können. Die Relevanz der Übertragung von Patient zu Patient wird noch diskutiert. Im Jahr 2010 berichteten Teshale et al. von einer hohen Rate von 25 % HEV-Infektionen im

selben Haushalt bei einem Ausbruch von HEV-Infektionen in Uganda, einer Region, die endemisch für HEV-Genotyp 1 ist¹⁰. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass eingeschränkte Hygienebedingungen und eine Übertragung von Mensch zu Mensch wahrscheinlich diese Beobachtung erklären¹⁰. Die Möglichkeit, dass Menschen im selben Haushalt auch dieselbe Nahrung verzehren, wird in dieser Publikation nicht diskutiert.

Trotz ihrer Prävalenz sind wesentliche Aspekte der HEV-Genotyp 3-Infektion, wie die Dauer der Virämie und der Ausscheidung durch Stuhl und Urin sowie das Risiko der Übertragung von HEV-Genotyp 3 durch diese Ausscheidung, nicht gut dokumentiert. Dieses Wissensdefizit veranlasste uns, eine prospektive beobachtende Pilotstudie durchzuführen (Kohorte 1), um die Dauer der HEV-Genotyp 3-Ausscheidung durch den Stuhl bei Patienten mit akuten HEV-Infektionen zu erfassen (Teil 1 der aktuellen Untersuchung).

Weiterhin ist unzureichend bekannt, wie relevant die Mensch-zu-Mensch-Übertragung von Hepatitis E ohne zoonotischen Zwischenwirt in Industrienationen ist. Während in tropischen Regionen die fäkal-orale Übertragung über kontaminiertes Trinkwasser die Hauptübertragungsquelle darstellt, ist unklar, ob in Deutschland, wo der zoonotische HEV-Genotyp 3 endemisch ist, die Stuhlausscheidung von HEV eine signifikante Infektionsquelle darstellt. Unsere prospektive Beobachtungsstudie ermöglicht zwar eine erstmalige standardisierte Erfassung der Dauer der HEV-Ausscheidung, jedoch lässt sich nicht abschätzen, welches Risiko von der Nutzung der Toilette durch andere Personen ausgeht, nachdem diese von einem Hepatitis E-Patienten benutzt wurde. Daher wurde eine ergänzende Studie durchgeführt (Kohorte 2), um prospektiv zu untersuchen, in welchem Ausmaß und an welchen Oberflächen (Toilettensitz, Spültaster, Armaturen, Türdrücker) HEV-RNA nach der Benutzung der Toilette durch einen HEV-infizierten Patienten nachweisbar ist (Teil 2 der aktuellen Untersuchung).

Zielsetzung: Ziel dieser Studie war es, anhand der Ergebnisse aus beiden Projektteilen (Teil 1 und Teil 2) zu bewerten, inwieweit Maßnahmen zur Toilettenhygiene und

-isolation für Patienten mit Hepatitis E notwendig und wirksam sind. Dies umfasst die Analyse, ob und in welchem Ausmaß solche Maßnahmen die Übertragung von HEV durch kontaminierte Oberflächen verhindern können und wie effektiv sie zur Reduzierung des Übertragungsrisikos beitragen.

Material und Methoden

Teil 1

In dieser prospektiven Beobachtungsstudie rekrutierten wir 12 Patienten (Kohorte 1): acht Männer und vier Frauen erfüllten die Einschlusskriterien (siehe unten) und wurden in die endgültige Analyse einbezogen. Das Alter der untersuchten Personen lag zwischen 39 und 83 Jahren mit einem Durchschnittsalter von 58 ± 14 Jahren. Serielle Blut-, Stuhl- und Urin-Proben dieser Patienten wurden gemäß den Herstelleranweisungen unter Verwendung des Cobas TaqMan™ PCR-Tests analysiert, um den HEV-Genotyp 3 RNA-Titer zu detektieren und zu quantifizieren (Roche Diagnostics, Mannheim, Deutschland). Um an der Studie teilzunehmen, musste bei den Patienten eine sowohl serologisch als auch PCR-bestätigte akute virale Hepatitis E vorliegen. Die Serologie wurde gemäß den Herstelleranweisungen unter Verwendung des Mikrogen recomblot durchgeführt (Mikrogen, Neuried, Deutschland).

Diese Studie wurde von der Ethikkommission der Ärztekammer Hamburg (WF-138/20) genehmigt und alle Teilnehmer gaben vor Teilnahme eine schriftliche Einverständniserklärung ab und beantworteten einen Fragebogen zu Nahrungsmittelkonsum und Freizeitaktivitäten sowie zum Beruf. Kein Fall von reiseassoziiertes HEV-Infektion wurde in dieser Studie untersucht.

Serielle Urin-, Stuhl- und Serumproben wurden von jedem Patienten bei der Aufnahme und alle zwei Wochen nach der Aufnahme bis zum kompletten Verschwinden der HEV-Positivität in allen diesen Medien (Blut, Stuhl, Urin) gesammelt. Diese Proben wurden unter Verwendung des Cobas TaqMan™ PCR-Tests analysiert, um HEV-RNA zu detektieren und zu quantifizieren, was uns ermöglichte, die Dauer der Virämie und der Ausscheidung im Zusammenhang mit dem klinischen Verlauf der akuten Hepatitis E zu bewerten. Aus terminlichen Gründen wichen einige Patienten leicht vom genauen Zwei-Wochen-Plan ab. Die Nachuntersuchungen wurden fortgesetzt, bis alle Proben negativ auf HEV-RNA getestet wurden, so dass sich für die einzelnen Patienten unterschiedlich lange Beobachtungszeiträume ergeben.

Die Einschlusskriterien für die Studie verlangten von den Teilnehmern eine akute HEV-Infektion, diagnostiziert durch einen positiven PCR-Test, unabhängig davon, ob sie Symptome einer Hepatitis zeigten. Alle Teilnehmer mussten über 18 Jahre alt sein und keine Vorgeschichte einer Immunsuppression haben. Außerdem durften sie keine jüngste Reisegeschichte haben. Jeder Teilnehmer musste auch eine schriftliche Einverständniserklärung abgeben.

Teil 2

Um die Kontamination der Badezimmermöbel durch einen HEV-infizierten und seine Defäkation zu erfassen, erfolgte eine prospektive Beobachtungsstudie an 13 Patienten mit Hepatitis E (Kohorte 2). Es erfolgten nach Toilettenbenutzung Abstriche von Toilettensitz, Drücker der Spülung, Wasserhahn-Armatur und Türgriff der Innenseite der Badezimmertür mit einem Abstrichtupfer. In der Folge wurde nach der Extraktion (Qiagen RNA Extraktions-Kit) per PCR (Alto Star HEV RT-PCR Kit 1.5, Altona Diagnostics, Hamburg, Deutschland) auf HEV getestet. Dieser sensitive rein qualitative PCR Test ermöglicht eine positive/negative Aussage hinsichtlich des Vorhandenseins von HEV, aber keine direkte Quantifizierung der HEV-Viruslast. Die Nachweisgrenze (LOD, Limit of Detection) für den Ato Star PCR Test liegt gemäß Herstellerangaben bei 3,41 IU/ml bei Verwendung von Plasmaproben. Daten hinsichtlich der Verwendung von aus Abstrichen extrahierten Proben liegen selbstredend nicht vor, da dies ein Pilotprojekt ist. Auch wenn eine direkte Quantifizierung der PCR der Oberflächenproben nicht möglich war, so analysierten wir doch die CT-Werte, also die Anzahl der PCR-Zyklen, bis die PCR positiv wurde, um semiquantitative Aussagen zu gewinnen. Hohe CT-Werte entsprechen somit einer niedrigeren Viruslast, während niedrigere CT-Werte einer höheren Viruslast entsprechen.

Welches Infektionsrisiko geht von HEV-Ausscheidung mit dem Stuhl aus?

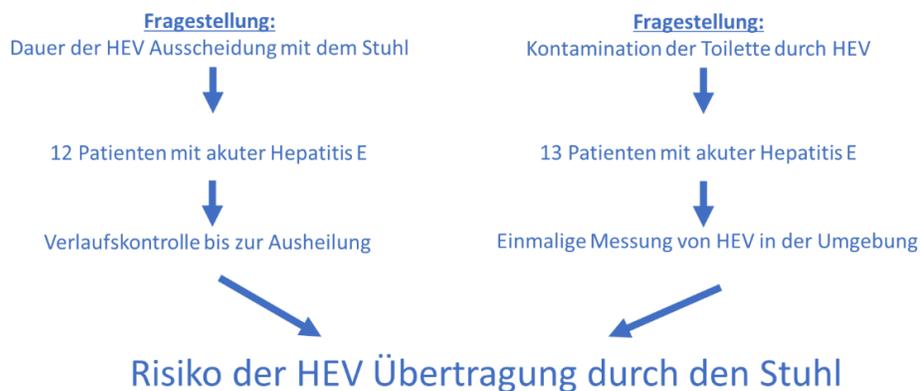


Abbildung 1: Fragestellung und Studiendesign

Ethische und statistische Aspekte:

Die prospektiv untersuchten Teilnehmer des Teils 1 des Projektes erklärten alle schriftlich Ihre Zusage nach ausführlichem Aufklärungsgespräch. Es erfolgte Pseudonymisierung , gefolgt von statistischer Auswertung mittels SPSS Statistics IBM Version 27 (IBM, New York, USA). Weiterhin erfolgte eine Befragung hinsichtlich Ernährung, Hobbies, Beruf und Reiseverhalten. Diese Testung und Befragung war durch die Ethikkommission der Ärztekammer Hamburg genehmigt worden (WF-138/20 und PV7049).

Die Probanden des Teils 2 des Projektes wurden nicht pseudonymisiert untersucht, sondern deren Alter, Geschlecht und Viruslast wurden erhoben und zusammen mit den Stuhl-PCR-Ergebnissen retrospektiv anonymisiert retrospektiv. Es wurden keine Patientenproben im Rahmen der Forschung untersucht, sondern nur Umgebungsabtriche von Mobiliar, daher war weder eine Aufklärung noch ein formales Ethikvotum erforderlich.

Ergebnisse

Teil 1

Prospektive Beobachtungsstudie bzgl. Dauer der HEV-Virusausscheidung

Über einen Zeitraum von 12 Monaten erfüllten 12 Patienten die Einschlusskriterien, nahmen freiwillig an der Studie teil und wurden in die endgültige Analyse einbezogen. Während der Studie wurden insgesamt 64 Visiten zur Probenentnahme von allen Patienten durchgeführt, wobei die durchschnittliche Frequenz der Visiten pro Patient $5,33 \pm 1,19$ betrug (Tabelle 1). Die Proben wurden alle zwei Wochen entnommen, bis alle Patienten negativ auf HEV-RNA in Serum, Stuhl und Urin getestet wurden.

Tabelle 1: Anzahl der zweiwöchentlichen Visiten pro Patient mit der durchschnittlichen Anzahl der Proben pro Patient: $5,33 \pm 1,19$.

Patient ID	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	Total
Anzahl der Visiten	6	5	4	4	4	6	7	7	4	5	5	7	64

Die Studienpopulation war sowohl in Bezug auf Alter als auch Geschlecht heterogen (Tabelle 2) und umfasste sowohl Männer (n=8) als auch Frauen (n=4) im Alter von 39 bis 83 Jahren mit einem Durchschnittsalter von 58 ± 14 Jahren.

Tabelle 2: Übersicht über Hepatitis E-bezogene Parameter mit Daten zu 12 Patienten, einschließlich Alter, Geschlecht und Beobachtungszeitraum. Sie zeigt die Zeit bis zur Beseitigung von HEV aus Blut, Stuhl und Urin sowie die Spitzenwerte der Leberenzyme und Bilirubin.

ID	Alter	Geschlecht	Kontrollzeit in Wochen	Wochen bis zur PCR Negativität im Blut	Wochen bis zur PCR Negativität im Stuhl	Wochen bis zur PCR Negativität im Urin	Höchster GPT Wert U/l	Höchster GGT Wert U/l	Höchster Bilirubin Wert mg/dl
1	54	M	10	<8	<8	0	648	130	3
2	64	M	10	<7	<5	0	64	36	1
3	50	M	6	<6	<4	0	764	193	0.7
4	83	M	5	<3	<3	0	1196	657	4.1
5	49	M	7	<7	<6	0	874	427	3.5
6	39	M	12	<6	3	0	2126	185	29.5
7	72	M	8	<8	4	0	1287	673	4.2
8	41	F	12	<12	0	<3	471	1302	0.4
9	59	F	6	<6	<4	0	72	363	0.4
10	49	F	6	<6	0	0	2863	461	6
11	76	F	7	<5	<7	<2	910	153	2.1
12	61	M	7	<7	<4	0	2135	462	8.3

Von den 12 in diese Studie eingeschlossenen Patienten zeigten 10 klinische Symptome, die mit einer akuten Hepatitis übereinstimmten. Diese Symptome, zu denen akuter Durchfall, Gelbsucht oder Müdigkeit gehörten, veranlassten sie, ihren Hausarzt aufzusuchen. Nach einer gründlichen Untersuchung, die eine Blutbildanalyse sowie

Leber- und Nierenfunktionsprüfungen umfasste, wurden erhöhte Leberenzymwerte festgestellt, was zu weiteren Untersuchungen auf virale Hepatitis führte. Infolgedessen unterzogen sich die Patienten einem PCR-Test auf HEV-Infektion, der ihren positiven Status bestätigte und zur Vorstellung am UKE und somit zur Aufnahme in unsere Studie führte. Zwei weitere Probanden waren asymptotische Blutspender, die durch das routinemäßige Screening auf HEV im Rahmen der Blutspende diagnostiziert worden waren.

Zum Zeitpunkt der Diagnose wiesen alle Patienten nachweisbare HEV-Virämie-Werte im Serum auf, die von 5225 IU/ml bis 13.754.347 IU/ml (Median 174.180 IU/ml) reichten, was eine aktive Virämie bestätigte. Die GPT-Werte reichten von 64 bis 2863 U/l. Die Gamma-GT-Werte lagen zwischen 36 und 1302 U/l und die Bilirubin-Werte zwischen 0,4 und 29,5 mg/dl (Tabelle 2, Abbildung 1).

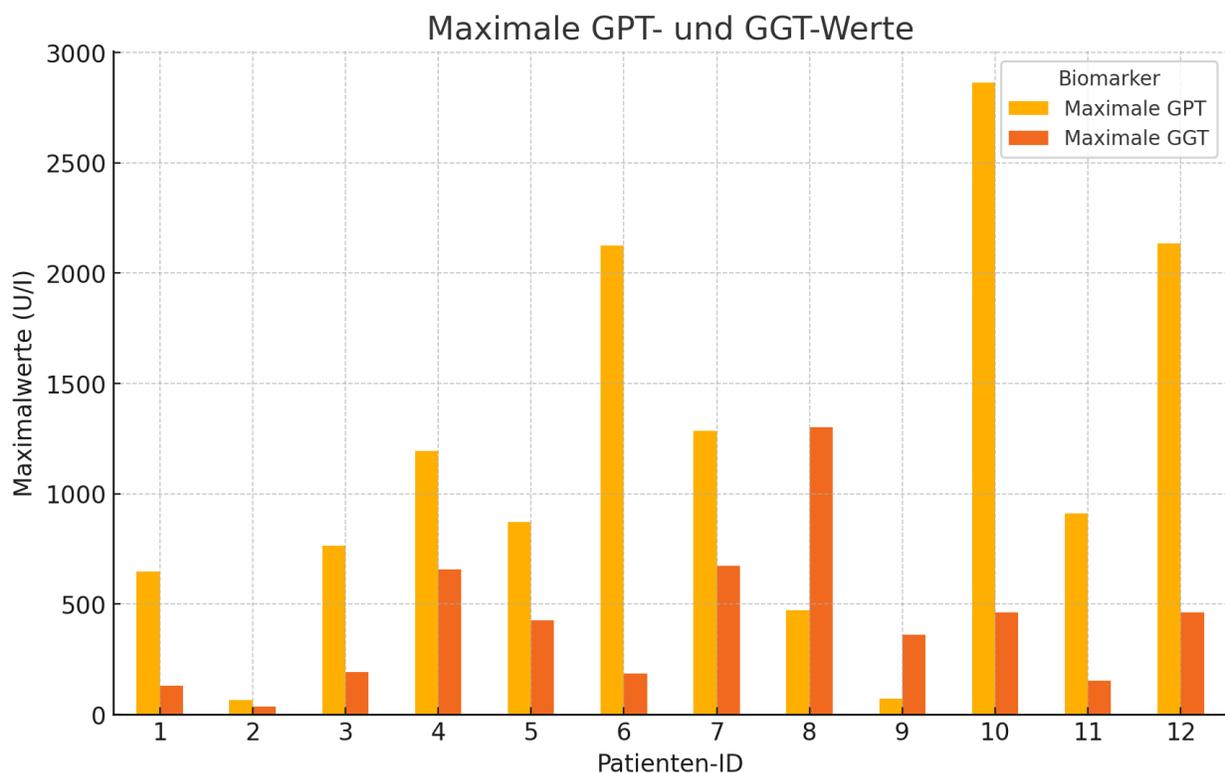


Abbildung 2: Darstellung der maximalen GPT- und GGT-Werte bei allen Patienten.

Eine signifikante Mehrheit der Patienten (83%, n=10) wies das Vorhandensein von fäkaler RNA auf, was eine aktive virale Ausscheidung durch den Stuhl anzeigte. Die maximale Dauer der nachgewiesenen Virämie betrug 12 Wochen, mit einem Durchschnitt von 7 ± 2 Wochen, und die fäkale Virusausscheidung betrug 8 Wochen mit einem Durchschnitt von 4 ± 2 Wochen nach Krankheitsbeginn (Abbildungen 2, 3).

Bei zwei Patienten (Patient 8 und 10) war hingegen die Stuhl-PCR-Testung auf HEV bereits zur Diagnosestellung negativ. Die beiden hatten zu dem Zeitpunkt im Blut Viruslasten von 13754347 IU/ml und 7516228 IU/ml.

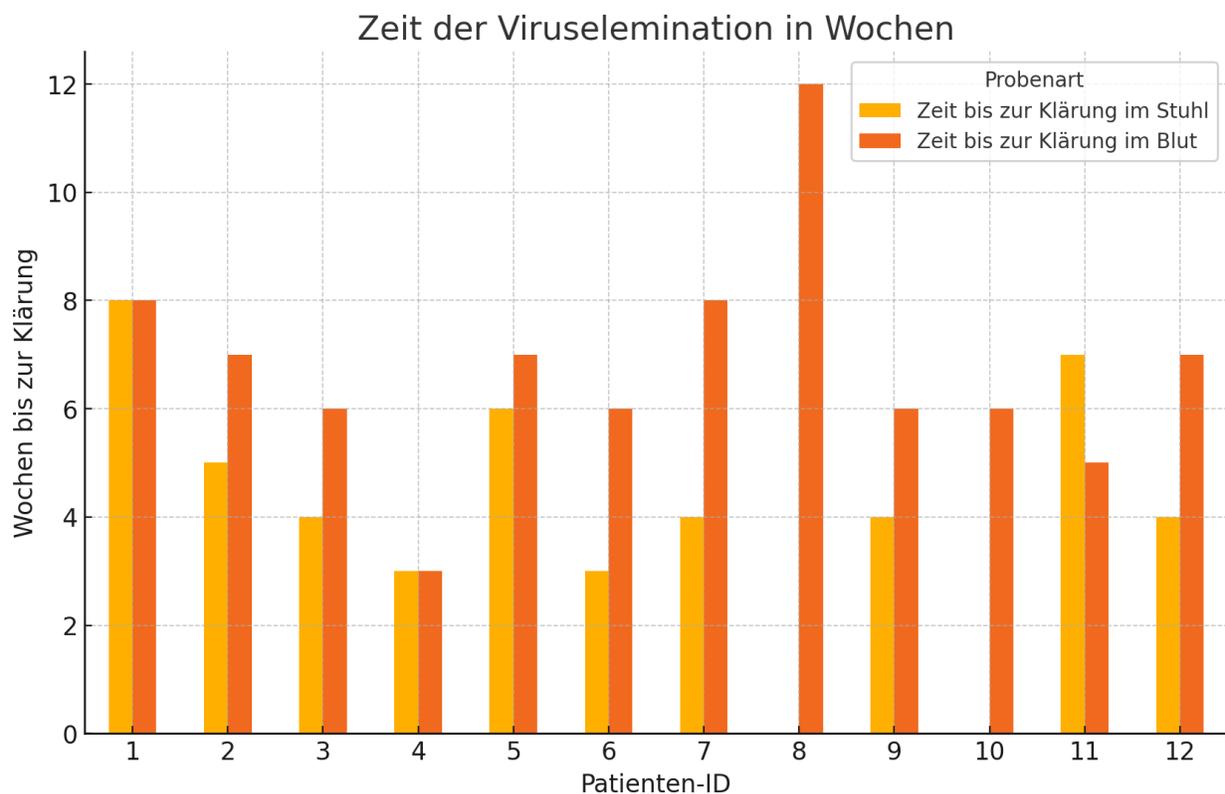


Abbildung 3: Darstellung der Zeit bis zum Virusclearing in Wochen im Blut sowie im Stuhl. Hinweis: Zwei Patienten (ID 8 und 10) zeigten keine nachweisbare virale Ausscheidung im Stuhl.

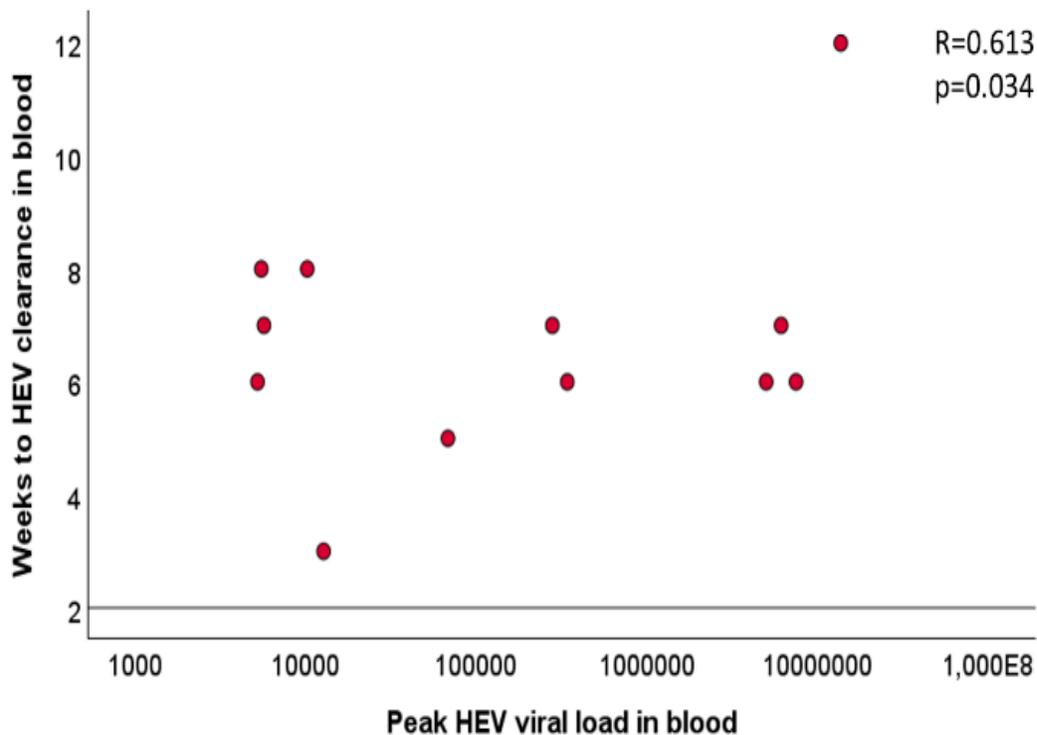


Abbildung 4: Korrelation zwischen Dauer von Virusausscheidung im Stuhl clearing und Viruslast im Blut.

Es ist bemerkenswert, dass bei allen Patienten, nachdem das Hepatitis E Virus im Stuhl nicht mehr nachweisbar war, nicht erneut im Stuhl in nachfolgenden Stuhlproben nachgewiesen werden konnte.

Im Gegensatz dazu war die Ausscheidung des Virus im Urin sehr selten (12/12 Serumproben positiv versus 2/12 Urinproben, $p=0.05$). Nur zwei Patientinnen konnte HEV im Urin nachgewiesen werden. Die unterschiedliche Geschlechtsverteilung bei Patienten mit nachweisbarem HEV im Urin (2 Frauen, 0 Männer) im Vergleich zu Patienten ohne HEV im Urin (2 Frauen, 8 Männer) erreichte jedoch keine Signifikanz ($p=0.07$).

Innerhalb der Studie erlitt ein ansonsten gesunder 39-jähriger Mann einen schweren Verlauf der viralen Hepatitis E, der mehrere Wochen Krankenhausaufenthalt bis zur Genesung erforderte. Ein weiterer 61-jähriger männlicher Teilnehmer, mit einer familiären Vorgeschichte von Colitis ulcerosa hatte einen bislang so nicht beschriebenen, einzigartigen Verlauf. Dieser 61 Jahre alte Mann, der 2 erwachsenen Töchter mit Colitis ulcerosa hatte, hatte bereits wiederholt Vorsorge-Koloskopien bekommen, ohne dass eine Colitis ulcerosa nachgewiesen werden konnten. Nun zum Zeitpunkt der Hepatitis E präsentierte er schwere Diarrhoen mit Blutbeimengungen. Auf eine Koloskopie wurde aufgrund des Perforationsrisikos verzichtet. Es erfolgte aber eine Rektosigmoidoskopie und in den Mukosalen Biopsien und auch in der Folge in einer Koloskopie konnte klar eine Colitis ulcerosa nachgewiesen werden. So dass bei diesem Patienten erstmals beobachtet werden konnte, dass HEV Infektion und Erstmanifestation einer Colitis ulcerosa zusammenfielen. Ein weiterer immunkompetenter männlicher Patient im Alter von 39 Jahren litt an ausgeprägter Müdigkeit, Ikterus und Leberfunktionsstörungen. Daraufhin war eine Hospitalisierung notwendig, wobei der Bilirubinwert auf bis zu 29,5 mg/dl anstieg. Ein Krankenhausaufenthalt zur unterstützenden Therapie war erforderlich, mit anschließender vollständiger und folgenfreier Genesung. Alle übrigen Teilnehmer hatten eine unauffällige klinische und serologische Genesung und benötigten keine Krankenhausaufenthalte.

Die Dauer der Virämie wurde bewertet und betrug zwischen 5 und 8 Wochen (Abbildung 3). Die Dauer der HEV-Virämie im Vergleich zur höchsten beobachteten HEV-Viruslast („Peak Viral Load“) korrelierte stark (Abbildung 4), während es keine Korrelation für diese Parameter bezüglich der Ausscheidung im Stuhl gab (Abbildung 5).

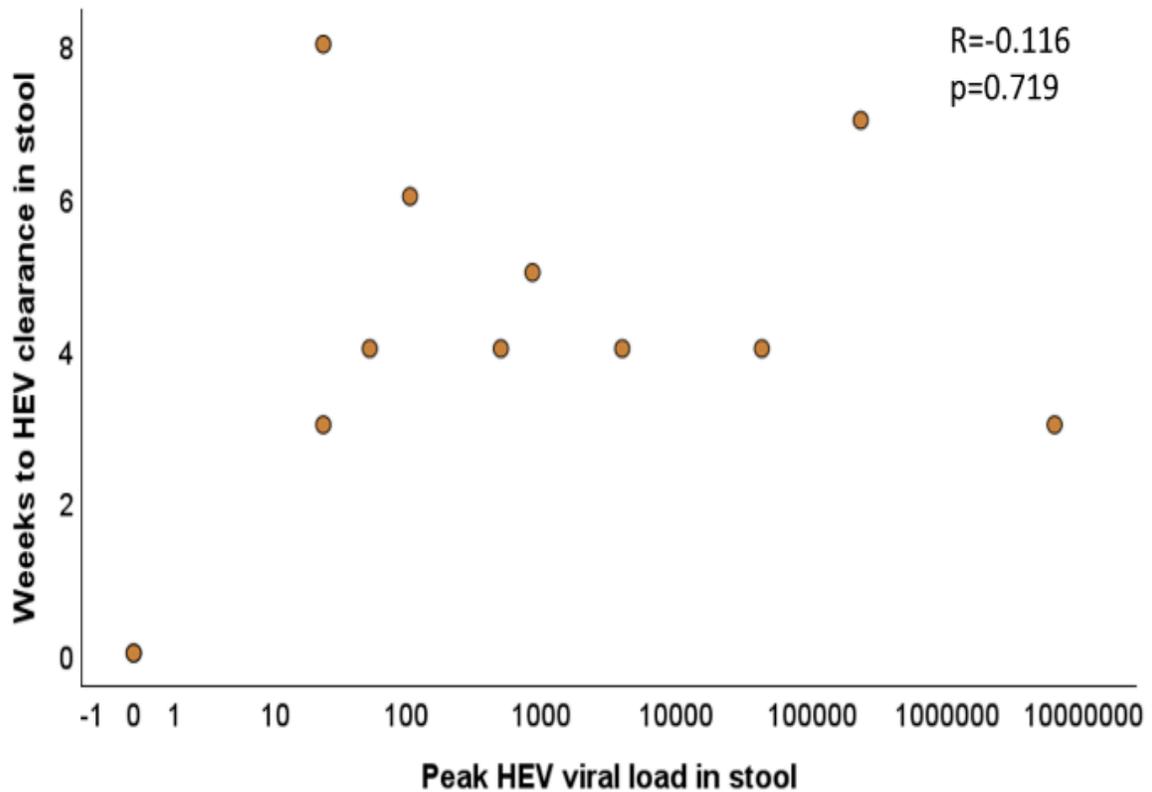


Abbildung 5: Korrelation zwischen Dauer der Virusclearing und Viruslast im Stuhl.

Eine mögliche Korrelation zwischen Virämie und fäkaler Ausscheidung wurde analysiert. Weder die Dauer der Virämie im Vergleich zur Dauer des HEV-Vorhandenseins im Stuhl ($R = 0,229$, $p = 0,474$) noch die HEV-Viruslast im Blut im Vergleich zur HEV-Viruslast im Stuhl ($R = 0,155$, $p = 0,630$) zeigten eine signifikante Korrelation.

Darüber hinaus fanden wir eine starke Korrelation zwischen dem höchsten GGT- und Bilirubinwert und dem höchsten GPT-Wert ($R=0,589$, $p=0.044$) sowie zwischen dem höchsten Bilirubinwert und der höchsten Viruslast im Stuhl ($R=0,955$, $p<0.001$, Abbildung 6).

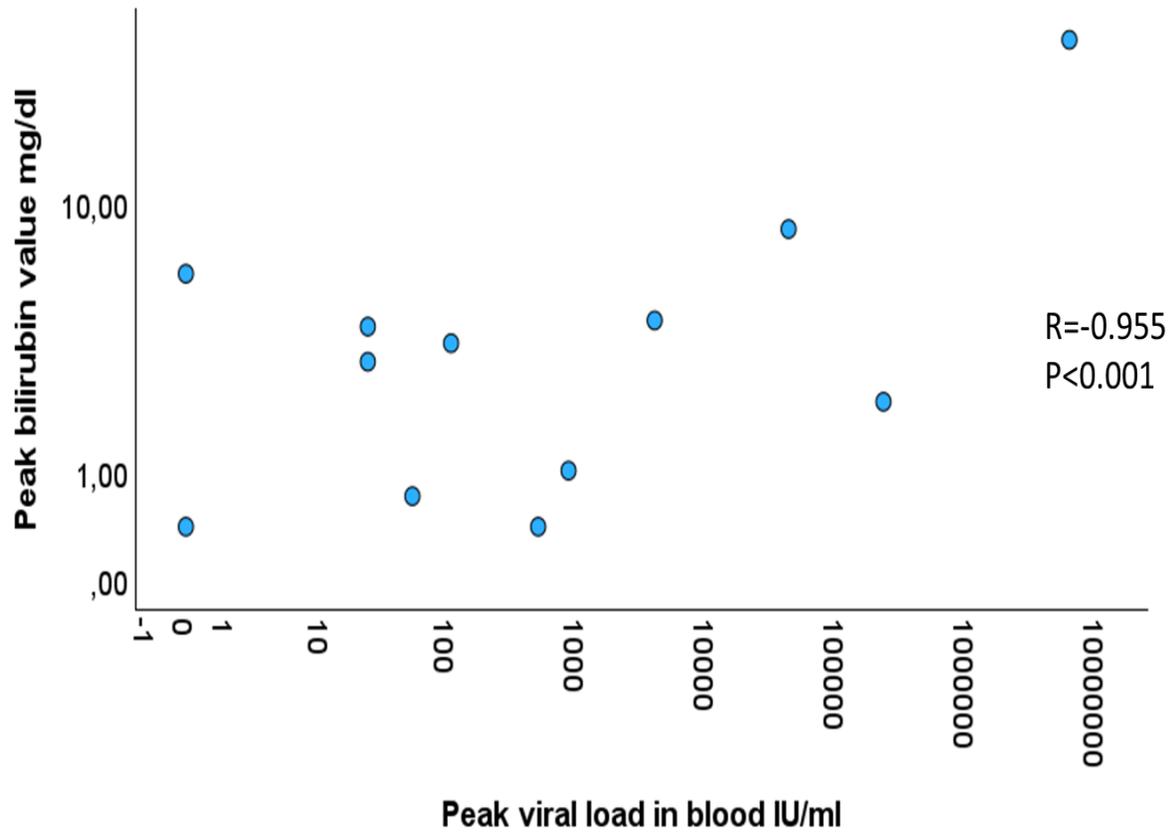


Abbildung 6: Korrelation zwischen dem maximalen Bilirubinwert und der maximalen Viruslast.

Teil 2

Prospektive Beobachtungsstudie bzgl. Kontamination des Badezimmermobiliars bei HEV-Ausscheidern:

Gruppe 2: 13 Patienten

Das Ziel der Untersuchung zweiten Kohorte war die Bestimmung der HEV-Kontaminationsniveaus auf verschiedenen Toilettenoberflächen nach dem Stuhlgang, um das Risiko einer Mensch-zu-Mensch Übertragung durch Umweltkontamination zu bewerten. In dieser Analyse wurden prospektiv bei 13 Patienten mit Hepatitis E Abstriche von verschiedenen Badezimmeroberflächen, darunter Toilettensitz, Spültaste, Wasserhahn-Armatur und Türklinke, nach der Toilettennutzung entnommen, um die Kontamination dieser Oberflächen durch Hepatitis-E-Viren (HEV) zu erfassen. Die Proben wurden anschließend auf das Vorhandensein von HEV-RNA per PCR analysiert, um die potenzielle Ausbreitung des Virus durch Oberflächen zu bewerten.

Ergebnisse der Umweltkontamination:

HEV-RNA wurde bei sechs Patienten auf dem Toilettensitz nachgewiesen, wobei die CT-Werte zwischen 35,23 und 38,76 lagen, was auf sehr geringe Kontaminationsniveaus hinweist. Die Spültaste zeigte einen Nachweis bei drei Patienten, mit CT-Werten im Bereich von 38,14 bis 39,04. Auf dem Wasserhahngriff wurde HEV-RNA bei fünf Patienten festgestellt, mit CT-Werten zwischen 35,09 und 38,17. Schließlich wurde die Türklinke bei zwei Patienten nachgewiesen, mit CT-Werten von 35,24 bis 35,25.

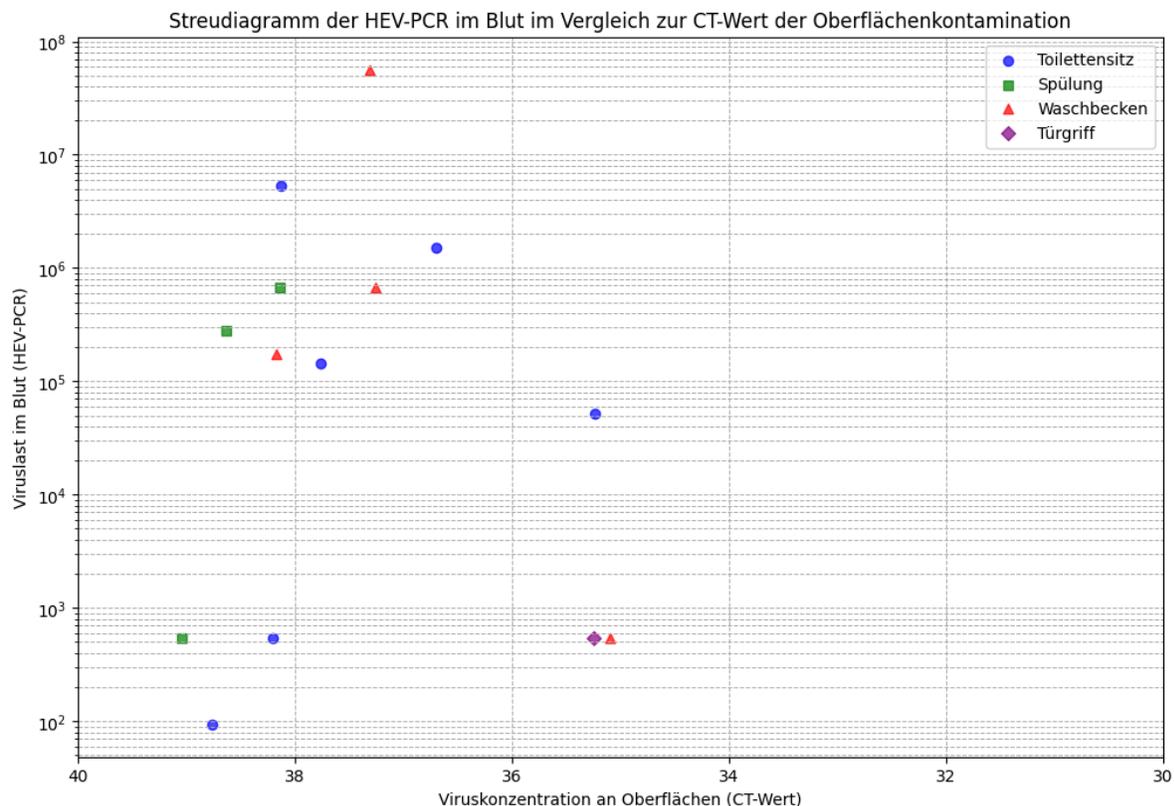


Abbildung 7: Streudiagramm der HEV-PCR im Blut im Vergleich zur CT-Wert der zur Visualisierung der Daten.

Der Median der Virus-RNA-Konzentrationen im Blut in Kohorte 2 betrug 7.028.133 IU/ml, (Range 94 IU/ml bis 56.337.815 IU/ml). Die Analyse der Viruslast im Stuhl war bei 10 von 13 Proben möglich. Der Median der messbaren Viruslast in diesen Proben lag bei ungefähr 711 IU/ml, was darauf hindeutet, dass die Hälfte der Werte darüber und die andere Hälfte darunter liegt. Der Bereich der Daten reicht von einem Minimum von 24 IU/ml bis zu einem Maximum von 49.258.365 (IU/ml, was eine Spanne von 49.258.341 IU/ml ergibt. Diese große Bandbreite verdeutlicht die erhebliche Variabilität der Viruslasten zwischen den Patienten und weist auf unterschiedliche Niveaus der viralen Ausscheidung in den Stuhlproben hin.

Interpretation

1. Verteilung der Viruslast auf verschiedenen Oberflächen:

Keine der Oberflächentestungen ging mit einer hohen Viruslast einher, sondern alle Testungen waren entweder negativ oder abgeschätzt anhand der Ct-Werte schwach positiv. Die HEV-PCR Positivität war am häufigsten auf Toilettensitzen nachweisbar, gefolgt von Spülungen, Waschbecken und Türgriffen.

Die Ct-Werte auf den Toilettensitzen reichten von 35.23 bis 38.76, was zwar niedrige Viruslasten anzeigt, aber nicht so niedrig, sodass man Kontaminationen vermuten könnte. Spülungen und Waschbecken zeigten ähnliche Ct-Werte, während auf Türgriffen in den meisten Fällen keine nachweisbare Viruslast vorlag.

2. Korrelation zwischen Blut-/Stuhlproben und Oberflächenkontamination:

Patienten mit niedriger Viruslast im Blut und im Stuhl, wie Patient 4 (Ct-Wert 38,20 auf dem Toilettensitz bei einer Viruskonzentration von 543 IU/ml im Blut und 24 IU/ml im Stuhl), zeigten tendenziell eine höhere Kontamination auf allen Oberflächen. Es besteht jedoch keine eindeutige Korrelation zwischen der Viruskonzentration im Blut oder Stuhl und der Oberflächenkontamination. So wiesen beispielsweise die Patienten 2, 9 und 12 trotz moderater bis hoher Viruskonzentrationen im Blut und Stuhl keine messbare Viruslast auf Oberflächen wie der Spülung oder dem Waschbecken auf.

Klinische Bedeutung der Ergebnisse

Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass das Risiko einer Umweltkontamination durch HEV, gemessen an der Viruslast auf Oberflächen, gering sein könnte. Die moderate bis hohe Viruslast in Blut- und Stuhlproben führt nicht zwangsläufig zu einer signifikanten Kontamination von Oberflächen. Dies könnte bedeuten, dass die

Übertragungswahrscheinlichkeit des Virus über kontaminierte Oberflächen in einem häuslichen Umfeld begrenzt ist, insbesondere wenn eine angemessene Hygiene eingehalten wird.

Statistische Signifikanz

Die statistische Analyse zeigte, dass die Korrelation zwischen der Viruslast in Blut- oder Stuhlproben und der Oberflächenkontamination nicht signifikant war. Dies bedeutet, dass man nicht grundsätzlich aussagen kann, dass hoch virämische HEV Infektionen auch mit einem hohem Kontaminationsrisiko des Badezimmermobiliars verbunden ist.

Limitationen der Studie

- Unvollständige Daten: In drei Fällen bei Gruppe 2 fehlten Daten für Stuhlproben, was die Analyse erschwert und potenzielle Korrelationen verschleiern könnte.
- Kleine Stichprobengröße: Die Untersuchung umfasste nur 13 Patienten, was die Generalisierbarkeit der Ergebnisse einschränkt.
- Nicht erfasste Variablen: Faktoren wie die Zeit zwischen der Nutzung des Badezimmers und der Probennahme, die Häufigkeit des Kontakts mit den Oberflächen sowie individuelle Unterschiede im Virusausscheidungsverhalten wurden nicht berücksichtigt.

Obwohl die Daten erstmals zeigen, dass HEV auf dem Badezimmermobiliar nach Toilettenbenutzung durch infizierte Personen nachweisbar ist, so ist doch zu bedenken, dass es sich um niedrige Viruslasten handelt und dass bei 53,85% der Toilettensitze, 30,77% der Spülungs-Tasten, 30,77% der Armaturen und 7,69% der Türklinken HEV RNA nachweisbar war. Weitere Studien mit größeren Stichproben und umfassenderen Daten sind erforderlich, um die potenzielle Rolle von Oberflächen bei der Übertragung von Hepatitis E genauer zu bestimmen.

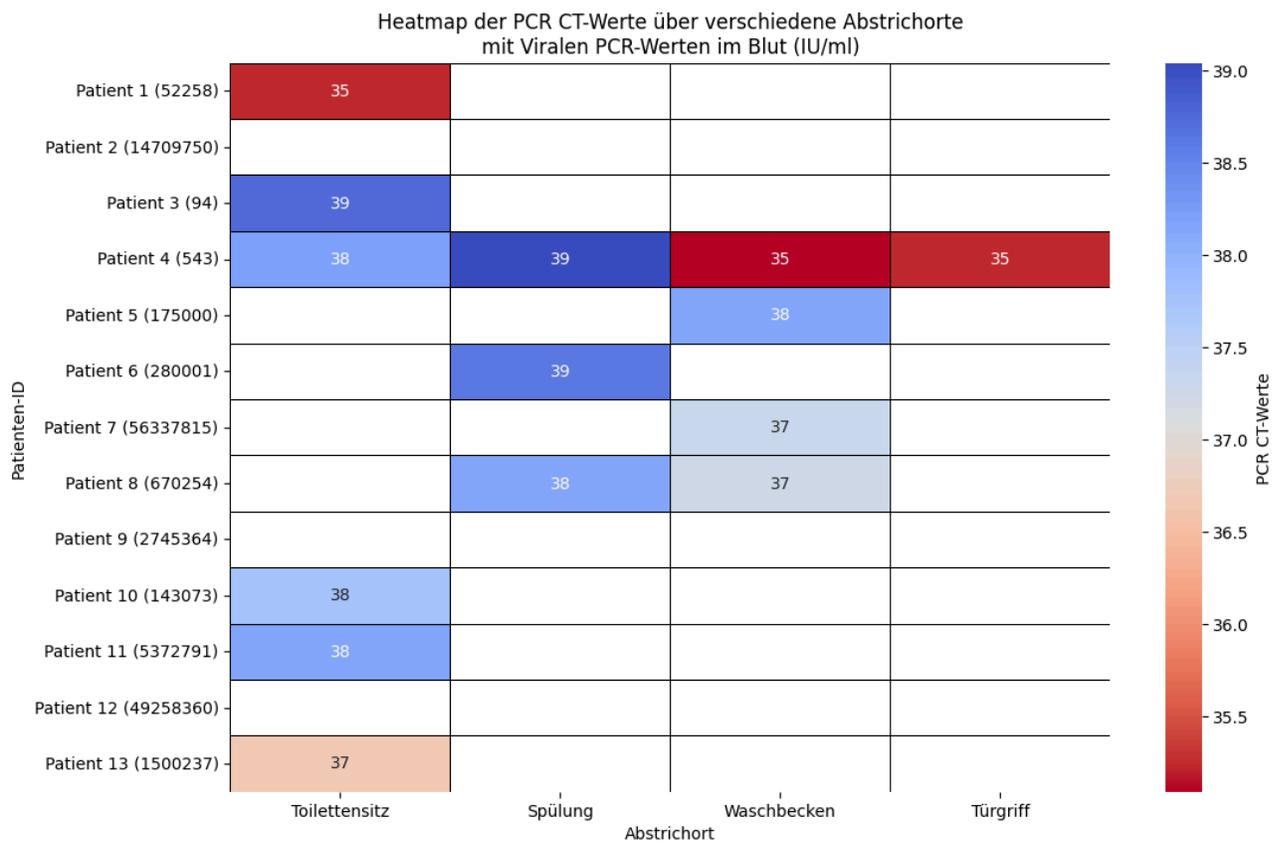


Abbildung 8: Heatmap der PCR Werte über verschiedene Abstrichstellen

Diese niedrigen CT-Werte deuten darauf hin, dass die Menge des auf diesen Oberflächen vorhandenen Virus minimal war.

Gesamtergebnisse

Dauer der HEV-Ausscheidung: Das Virus kann über einen langen Zeitraum im Stuhl ausgeschieden werden, in einigen Fällen bis zu 12 Wochen. Diese verlängerte Ausscheidung stellt ein Übertragungsrisiko über fäkales Material dar.

Umweltkontamination: Die auf verschiedenen Toilettenoberflächen nachgewiesenen HEV-RNA-Werte waren sehr gering, was darauf hindeutet, dass das Risiko einer Umgebungsübertragung innerhalb eines Haushalts minimal ist.

Gesundheitliche Auswirkungen auf die Bevölkerung: Obwohl das Risiko einer Übertragung im Haushalt gering ist, sollten Personen, die das Virus über einen längeren Zeitraum ausscheiden, insbesondere solche in Hochrisikoberufen wie der Lebensmittelverarbeitung (z.B. Köche), identifiziert und überwacht werden, um potenzielle Ausbrüche zu verhindern.

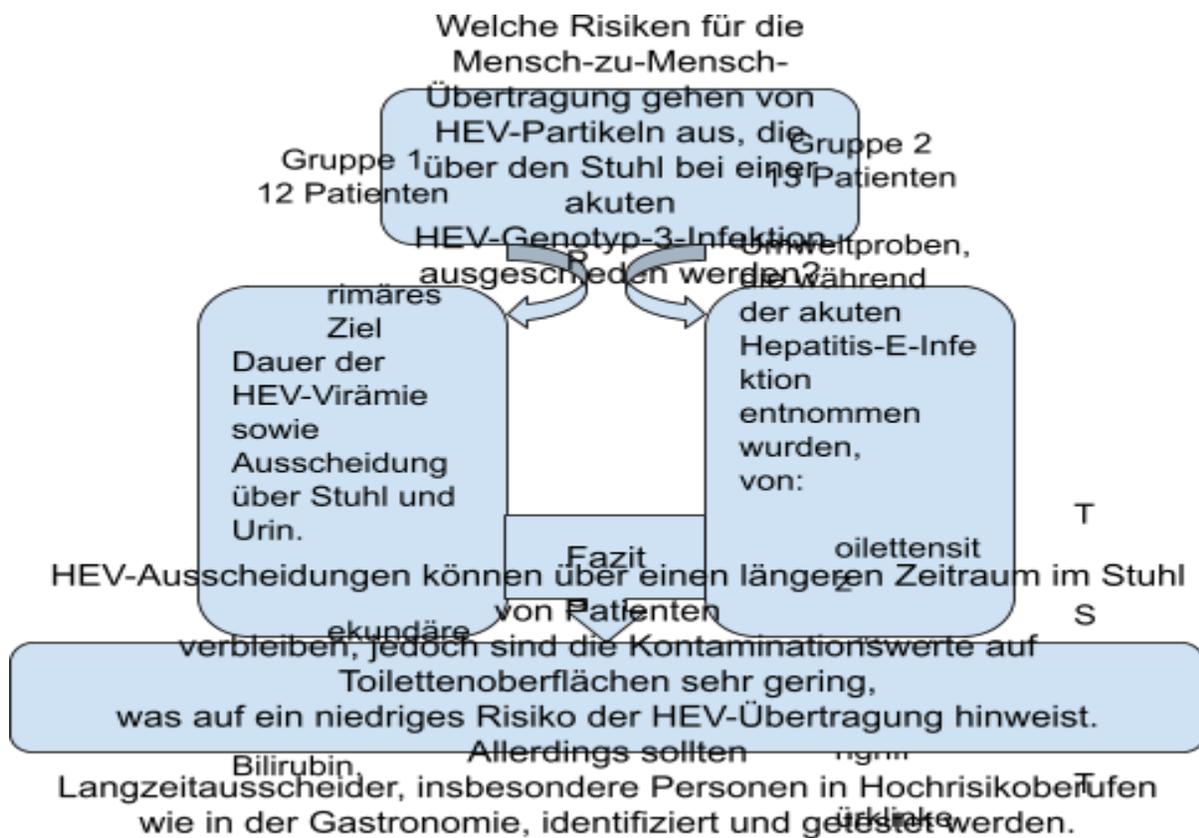


Abbildung 8: Gesamt-Studienablauf und Schlussfolgerung

Diskussion

Diese prospektive Beobachtungs-Pilotstudie hat wertvolle Einblicke in die Dauer der Virämie und die Ausscheidung von HEV im Stuhl und Urin in Hamburg, Deutschland, einer Region mit HEV-Genotyp 3, geliefert. Unsere Ergebnisse zeigen, dass die Virämie bis zu 12 Wochen andauern kann, mit einer durchschnittlichen Dauer von 7 ± 2 Wochen, während die fäkale Virusausscheidung bis zu 8 Wochen andauern kann, mit einer durchschnittlichen Dauer von 4 ± 2 Wochen nach Beginn der Symptome.

Obwohl dies die erste Studie ist, die die Dauer der fäkalen Ausscheidung von HEV untersucht, kann sie mit einer ähnlichen Studie aus Indien, einer Region mit HEV-Genotyp 1, die im Jahr 2000 in The Lancet veröffentlicht wurde ⁹, verglichen werden. In dieser Studie wurde bei 20 Patienten eine maximale Dauer der Ausscheidung von 30 Tagen beobachtet. Bei 3 unserer Patienten (Patienten 1, 5 und 11) wurde eine längere Ausscheidungsdauer festgestellt, was darauf hindeutet, dass die HEV-Ausscheidung im Stuhl in unserer Studie aus einer Region mit Genotyp 3 länger als 30 Tage dauert als in der vorherigen Veröffentlichung aus einer Region mit Genotyp 1 ($p=0,05$ Chi-Quadrat-Test). Allerdings kann die Sensitivität der verschiedenen PCR-Testverfahren hier eine Rolle spielen, weshalb multizentrische Studien, die dies mit demselben PCR-Assay in Genotyp-1- und Genotyp-3-Regionen vergleichen, notwendig sind, um dieses Ergebnis zu validieren.

Drei unserer Patienten zeigten verlängerte Ausscheidungszeiten von mehr als 30 Tagen. Dies hat Auswirkungen auf das potenzielle Risiko der HEV-Übertragung durch kontaminierten Stuhl, insbesondere in Umgebungen, in denen die Hygienepraxis möglicherweise unzureichend ist. Basierend auf diesen Beobachtungen kommen wir zu dem Schluss, dass HEV-infizierte Patienten, die in Risikobereichen arbeiten, z.B. in Großküchen oder als Pflegekräfte auf Intensivstationen oder im Kontakt mit immunsupprimierten Patienten, negativ getestet werden sollten, bevor sie an ihren Arbeitsplatz zurückkehren.

Darüber hinaus zeigte unsere Studie eine signifikante Korrelation zwischen den höchsten Gamma-Glutamyltransferase (GGT)-Werten und der höchsten Viruslast im Blut. Zudem bestand eine Assoziation zwischen den höchsten Bilirubinwerten und der Viruslast im Stuhl. Diese beiden Facetten weisen auf eine mögliche Verbindung zwischen Cholestase und Schweregrad sowie Pathophysiologie der HEV3-Infektion hin. HEV ist hauptsächlich in seiner umhüllten Form im Blut vorhanden und wird in seiner unbehüllten Form über die Gallenwege aus der Leber in den Darm abgegeben und dann mit dem Stuhl ausgeschieden ^{11,12}.

Zusammenfassend liefert diese Studie wesentliche Einblicke in den klinischen Verlauf und die Übertragungsdynamik der HEV3-Infektion und informiert über Strategien für Diagnose, Management und öffentliche Gesundheitsinterventionen. Besondere Vorsicht ist geboten, insbesondere in Berufsfeldern, in denen eine verlängerte virale Ausscheidung ein höheres Risiko der HEV-Ausbreitung darstellen könnte, wie z.B. bei Lebensmittelverarbeitern, Köchen und Pflegekräften auf Intensivstationen.

Zukünftige Forschungsrichtungen sollten größere Studien umfassen, um diese vorläufigen Ergebnisse zu validieren und weiter auszubauen. Die Untersuchung der zugrunde liegenden Mechanismen der beobachteten Korrelationen zwischen Leberfunktionsmarkern und Viruslast könnte tiefere Einblicke in die Pathogenese und klinischen Ergebnisse von HEV geben. Darüber hinaus ist es wichtig, geschlechtsspezifische Unterschiede in den Dynamiken der viralen Ausscheidung zu untersuchen und die Leistungsfähigkeit diagnostischer Tests an Stuhlproben zu bewerten, um die Diagnosestrategien für HEV-Infektionen zu verfeinern.

Der Hauptteil dieser Arbeit beschäftigt sich in erster Linie mit der Dauer und Höhe der Viruslast von HEV-Ausscheidungen bei Patienten mit akuter Hepatitis E. Diese Ergebnisse sind von weitreichender Relevanz für Hygienemaßnahmen in Genotyp-3-Regionen. Zusätzlich zu diesen Ergebnissen ist jedoch eine im Rahmen der Arbeit beobachtete Kasuistik von besonderer Bedeutung. Einer der Patienten in Kohorte 1 entwickelte während der Hepatitis E die Erstmanifestation einer Colitis ulcerosa.

Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen werden in die häufigen Varianten Morbus Crohn und Colitis ulcerosa und die sehr seltene Variante Colitis indeterminata, bei der man nicht klar zwischen Morbus Crohn und Colitis ulcerosa unterscheiden kann. Der hier beschriebene Fall ist der erste seiner Art. Dass eine genetische Prädisposition bei dem Patienten vorliegt, zeigt sich darin, dass auch seine zwei Töchter an einer Colitis ulcerosa leiden. Da jedoch in vorhergehenden Koloskopien keine Hinweise auf eine Colitis ulcerosa gefunden wurden und der Patient zuvor nie an chronischen Diarrhöen gelitten hatte, liegt der Verdacht nahe, dass ein Kausalzusammenhang zwischen der HEV-Infektion und der Entwicklung der Colitis ulcerosa in diesem Fall besteht. Dies wirft die Frage auf, ob auch bei anderen Patienten mit Colitis ulcerosa eine frühere HEV-Infektion als Auslöser fungiert haben könnte.

Vor diesem Hintergrund ist eine 2016 von einer spanischen Arbeitsgruppe veröffentlichte Studie von Interesse. In dieser Studie wurde bei 36 Patienten mit Colitis ulcerosa, 50 Patienten mit Morbus Crohn und einem Patienten mit Colitis indeterminata eine anti-HEV-IgG-Seroprävalenz festgestellt, die der in der Normalbevölkerung entsprach ¹³. Interessanterweise fand eine deutsche Studie an 328 Patienten mit Morbus Crohn und 150 Patienten mit Colitis ulcerosa eine anti-HEV-Seroprävalenz von 17 % bei Morbus Crohn-Patienten, was ebenfalls der Rate bei gesunden Personen entspricht. Bei den Colitis ulcerosa-Patienten war die Seroprävalenz jedoch mit 25 % deutlich höher ¹⁴. Der Vergleich von 57/328 anti-HEV-IgG-positiven Morbus Crohn-Patienten mit 37/150 anti-HEV-IgG-positiven Colitis ulcerosa-Patienten zeigte zwar keinen statistisch signifikanten Unterschied ($p = 0,08$, Chi-Quadrat-Test), doch deuten die Daten darauf hin, dass Colitis ulcerosa-Patienten ein erhöhtes Risiko haben könnten.

Zwar gibt es noch zwei weitere Studien zur anti-HEV-IgG-Seroprävalenz bei CED-Patienten ^{15,16}, doch da in diesen Studien keine klare Differenzierung zwischen Morbus Crohn- und Colitis ulcerosa-Patienten vorgenommen wurde, sind sie für die aktuelle Betrachtung nicht relevant. Zusammenfassend lässt sich aus dem im Rahmen dieser Promotionsarbeit beobachteten Fall schlussfolgern, dass HEV-Infektionen

möglicherweise ein Auslöser für die Manifestation einer Colitis ulcerosa sein könnten, dies jedoch in größeren Studien kontrolliert werden muss.

Zusammenfassung

Hintergrund: Während bereits beschrieben wurde, dass die Dauer der Hepatitis-E-Virus (HEV)-Ausscheidung im Stuhl in Indien, einer Region, die endemisch für HEV-Genotyp 1 ist, bis zu 30 Tage dauern kann, wurde dies in Regionen, die endemisch für HEV-Genotyp 3 sind, wie Deutschland, bisher nicht untersucht. Um das Risiko einer potentiellen Übertragung durch den Stuhl eines infizierten Patienten zu erfassen, ist es entscheidend zu wissen, wie lange HEV ausgeschieden wird und wie sich dies auf die Kontamination von Oberflächen auswirkt.

Methoden: In dieser prospektiven Beobachtungsstudie haben wir Blut-, Stuhl- und Urinproben von 12 immunkompetenten Patienten mit akuter HEV-Infektion getestet. Zusätzlich wurden in einer weiteren Studie 13 Patienten mit Hepatitis E nach Toilettenbenutzung auf Oberflächenkontamination untersucht. Die HEV-RNA-Konzentrationen in den Proben wurden mithilfe des Cobas TaqMan™ PCR-Assays zum Zeitpunkt der Diagnose und während zweiwöchentlicher Nachuntersuchungen gemessen. Die Nachuntersuchungen wurden fortgesetzt, bis alle Proben negativ auf HEV-RNA getestet wurden.

Ergebnisse: Die Studie umfasste 12 immunkompetente Patienten (8 Männer und 4 Frauen, im Alter von 39-83 Jahren), die die HEV-Infektion autochthon erworben hatten. Zehn dieser Patienten hatten eine akute Hepatitis E, und zwei waren asymptomatische Blutspender mit HEV-Infektion. Ein signifikanter Anteil der Patienten (83 %, n=10) schied HEV im Stuhl aus. Die maximale Dauer der Virämie (Vorhandensein des Virus im Blut) betrug 12 Wochen, mit einer durchschnittlichen Dauer von 7 ± 2 Wochen. Die fäkale Virusausscheidung dauerte bis zu 8 Wochen, mit einer durchschnittlichen Dauer von 4 ± 2 Wochen. Sobald das Virus im Stuhl nicht mehr nachweisbar war, trat es nicht wieder auf.

Die Untersuchung der Umweltkontamination zeigte, dass HEV-RNA bei sechs Patienten auf dem Toilettensitz nachgewiesen wurde, mit CT-Werten, die auf sehr geringe Kontaminationsniveaus hinweisen. Die Spültaste zeigte einen Nachweis bei drei Patienten, die Wasserhahngriffe bei fünf und die Türgriffe bei zwei Patienten. Die Viruslast im Blut korrelierte tendenziell mit der Oberflächenkontamination, jedoch war die Korrelation nicht signifikant. Dies deutet darauf hin, dass hohe Viruslasten im Blut nicht zwingend zu hoher Kontamination von Oberflächen führen.

Schlussfolgerung: HEV-Infektionen in Deutschland können länger andauern als zuvor aus Indien beschrieben. Während die Viruslast im Blut bei Diagnosestellung zur Vorhersage der Dauer der Virämie verwendet werden kann, sagt die initiale Viruslast im Stuhl die Dauer der HEV-Ausscheidung nicht zuverlässig voraus. Die Ergebnisse der Umweltkontamination zeigen, dass die Kontamination von Oberflächen durch HEV relativ gering ist, was auf ein geringes Risiko der Übertragung über kontaminierte Oberflächen innerhalb eines Haushalts hindeutet. Wiederholte Stuhltests bei Patienten, die das Virus auf andere übertragen könnten, sind daher weiterhin erforderlich.

Summary

Background: While previous studies have described that the duration of Hepatitis E Virus (HEV) shedding in stool in India, a region endemic for HEV genotype 1, can last up to 30 days, this has not been investigated in regions endemic for HEV genotype 3, such as Germany. Understanding the duration of HEV shedding is crucial for assessing the risk of potential transmission through feces of an infected individual and its impact on environmental contamination.

Methods: In this prospective observational study, we tested blood, stool, and urine samples from 12 immunocompetent patients with acute HEV infection. Additionally, in a separate study, we assessed surface contamination in the bathrooms of 13 patients with Hepatitis E following toilet use. HEV-RNA concentrations in these samples were measured using the Cobas TaqMan™ PCR assay at the time of diagnosis and during bi-weekly follow-ups until all samples tested negative for HEV-RNA.

Results: The study included 12 immunocompetent patients (8 men and 4 women, aged 39-83 years) who acquired HEV infection autochthonously. Ten of these patients had acute Hepatitis E, and two were asymptomatic HEV-infected blood donors. A significant proportion of patients (83%, n=10) shed HEV in their stool. The maximum duration of viremia (presence of the virus in blood) was 12 weeks, with an average duration of 7 ± 2 weeks. Fecal virus shedding lasted up to 8 weeks, with an average duration of 4 ± 2 weeks. Once the virus was no longer detectable in stool, it did not reappear.

The environmental contamination study revealed that HEV-RNA was detected on toilet seats in six patients, with CT values indicating very low contamination levels. Detection was also observed on flush buttons in three patients, faucet handles in five, and door handles in two patients. The correlation between blood viral load and surface contamination was not significant, suggesting that high blood viral loads do not necessarily lead to high surface contamination.

Conclusion: HEV infections in Germany can persist for longer periods than previously described in India. While blood viral load at diagnosis can predict the duration of viremia, initial stool viral load does not reliably predict the duration of HEV shedding. The environmental contamination findings indicate that surface contamination by HEV is relatively low, suggesting a minimal risk of transmission through contaminated surfaces within a household. Repeated stool testing for patients who could potentially transmit the virus to others remains necessary.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Vollständige Form
Cobas TaqMan™	Ein markenrechtlich geschütztes PCR-Testsystem von Roche Diagnostics
GGT	Gamma-Glutamyltransferase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
HEV	Hepatitis-E-Virus
HEV-Genotyp	Hepatitis-E-Virus Genotyp
HEV-RNA	Hepatitis-E-Virus Ribonukleinsäure
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
RNA	Ribonukleinsäure
WHO	Weltgesundheitsorganisation

Literaturverzeichnis

1. Horvatits T, Schulze Zur Wiesch J, Lütgehetmann M, Lohse AW, Pischke S. The Clinical Perspective on Hepatitis E. *Viruses*. 2019;11(7):617. doi:10.3390/v11070617
2. Imagawa T, Sugiyama R, Shiota T, et al. Evaluation of Heating Conditions for Inactivation of Hepatitis E Virus Genotypes 3 and 4. *J Food Prot*. 2018;81(6):947-952. doi:10.4315/0362-028X.JFP-17-290
3. Johne R, Trojnar E, Filter M, Hofmann J. Thermal Stability of Hepatitis E Virus as Estimated by a Cell Culture Method. *Appl Environ Microbiol*. 2016;82(14):4225-4231. doi:10.1128/AEM.00951-16
4. Wenzel JJ, Sichler M, Schemmerer M, Behrens G, Leitzmann MF, Jilg W. Decline in hepatitis E virus antibody prevalence in southeastern Germany, 1996-2011. *Hepatology*. 2014;60(4):1180-1186. doi:10.1002/hep.27244
5. Faber M, Willrich N, Schemmerer M, et al. Hepatitis E virus seroprevalence, seroincidence and seroreversion in the German adult population. *J Viral Hepat*. 2018;25(6):752-758. doi:10.1111/jvh.12868
6. Adlhoch C, Avellon A, Baylis SA, et al. Hepatitis E virus: Assessment of the epidemiological situation in humans in Europe, 2014/15. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol*. 2016;82:9-16. doi:10.1016/j.jcv.2016.06.010
7. Plümers R, Dreier J, Knabbe C, et al. Hepatitis E virus infections in German blood donors: results of 8 years of screening, 2015 to 2022. *Eurosurveillance*. 2024;29(24):2300665. doi:10.2807/1560-7917.ES.2024.29.24.2300665
8. Lapa D, Capobianchi MR, Garbuglia AR. Epidemiology of Hepatitis E Virus in European Countries. *Int J Mol Sci*. 2015;16(10):25711-25743. doi:10.3390/ijms161025711
9. Aggarwal R, Kini D, Sofat S, Naik SR, Krawczynski K. Duration of viraemia and faecal viral excretion in acute hepatitis E. *Lancet Lond Engl*. 2000;356(9235):1081-1082. doi:10.1016/S0140-6736(00)02737-9
10. Teshale EH, Grytdal SP, Howard C, et al. Evidence of person-to-person transmission of hepatitis E virus during a large outbreak in Northern Uganda. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2010;50(7):1006-1010. doi:10.1086/651077
11. Nagashima S., Takahashi M., Kobayashi T., Nishizawa T., Nishiyama T., Primadharsini P.P., Okamoto H. Characterization of the Quasi-Enveloped Hepatitis E Virus Particles Released by the Cellular Exosomal Pathway. *J. Virol*. 2017;91:e00822-17. doi: 10.1128/JVI.00822-17.
12. Yin X., Li X., Feng Z. Role of Envelopment in the HEV Life Cycle. *Viruses*. 2016;8:229. doi: 10.3390/v8080229.
13. Senosiain C, González-Tallón A A, López-Sanromán A, Mateos ML, Pérez-Gracia MT, García-Sánchez MC, Maroto M, Garrido E. Hepatitis E seroprevalence in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol*. 2016

- Mar;39(3):185-90. doi: 10.1016/j.gastrohep.2015.06.004. PMID: 26257097.
14. Hoffmann P, Behnisch R, Gsenger J, Schnitzler P, Gauss A. Hepatitis E seroprevalence in a German cohort of patients with inflammatory bowel diseases. *PLoS One*. 2020 Oct 7;15(10):e0239825. doi: 10.1371/journal.pone.0239825. PMID: 33027305; PMCID: PMC7540852.
 15. Capai L, Masse S, Gallian P, Souty C, Isnard C, Blanchon T, Peres B, de Lamballerie X, Charrel R, Falchi A. Seroprevalence Study of Anti-HEV IgG among Different Adult Populations in Corsica, France, 2019. *Microorganisms*. 2019 Oct 16;7(10):460. doi: 10.3390/microorganisms7100460. PMID: 31623185; PMCID: PMC6843757.
 16. Capai L, Masse S, Hozé N, Decarreaux D, Canarelli J, Simeoni MH, de Lamballerie X, Falchi A, Charrel R. Seroprevalence of anti-HEV IgG in children: very early exposure in young children in a hyperendemic region. *Front Public Health*. 2023 Nov 13;11:1293575. doi: 10.3389/fpubh.2023.1293575. PMID: 38026418; PMCID: PMC10680972.

Danksagung

Zunächst möchte ich meiner Frau und meiner Tochter meinen tief empfundenen Dank aussprechen. Ihre unerschütterliche Unterstützung, ihr Verständnis und ihre Motivation waren entscheidend dafür, dass ich die nötige Zeit und Mühe in diese Arbeit investieren konnte. Ihre Präsenz und Ermutigung waren die treibende Kraft hinter dem Erreichen dieses bedeutenden Meilensteins.

Ich bin Priv.-Doz. Dr. med. Sven Pischke zutiefst dankbar für seine unschätzbare Unterstützung, seinen Rat und seine Anleitung während der gesamten Studie. Seine Expertise und Hilfe waren maßgeblich für die Ausrichtung und Qualität meiner Arbeit. Seine Geduld, Ermutigung und unerschütterliche Unterstützung waren entscheidend für den erfolgreichen Abschluss meines Promotionsprojekts.

Mein herzlicher Dank gilt Priv.-Doz. Dr. med. univ. Dr. scient. med. Thomas Horvatits für seine maßgebliche Arbeit beim Studiendesign, seine Sorgfalt bei der Konzeption dieser Arbeit sowie seine herausragende redaktionelle und wissenschaftliche Expertise. Seine umfassende Unterstützung hat maßgeblich zur Qualität und Präzision der Studie beigetragen.

Ich möchte auch Maria Mader, unserer Biologisch-technischen Assistentin, meinen aufrichtigen Dank aussprechen. Ihre präzise Arbeit und ihre Organisationsfähigkeiten waren von unschätzbarem Wert und haben diese Arbeit erst möglich gemacht.

Ich danke auch allen anderen, die zu meinem akademischen und persönlichen Wachstum während dieser Dissertation beigetragen haben. Ihre kollektive Unterstützung und Ermutigung haben diese Reise wertvoll, lehrreich und unvergesslich gemacht.

Lebenslauf

Persönliche Angaben

Alexander Farid

Geburtsdatum: 03. September 1985

Rauschener Ring 34, 22047 Hamburg, alexander-farid@gmx.de, +491525 5832323

Ausbildung

Juli 2023	Master of Science in Advanced Oncology, Universität Ulm
Juli 2022	Facharzt für Innere Medizin und Gastroenterologie
November 2018	Facharzt für Innere Medizin
Juli 2013	Staatsexamen, Universität zu Lübeck
April 2008 – Juli 2013	Klinischer Teil des Medizinstudiums, Universität zu Lübeck
September 2004 – Juni 2007	Medizinstudium, Alexandria University, Alexandria, Ägypten
September 2002 – Juni 2004	Medizinstudium, Ain-Shams University, Kairo, Ägypten

Berufserfahrung

seit Oktober 2022	Oberarzt, Schön Klinik Hamburg Eilbek, Zentrum für Innere Medizin und Gastroenterologie
Februar 2018 – August 2022	Oberarzt, Segeberger Kliniken Gruppe, Abteilung für Innere Medizin und Gastroenterologie
Juli 2013 – Dezember 2017	Arzt in Weiterbildung für Innere Medizin, Gastroenterologie und Diabetologie Segeberger Kliniken AK und Herzzentrum

Eidesstattliche Versicherung

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

Soweit beim Verfassen der Dissertation KI-basierte Tools („Chatbots“) verwendet wurden, versichere ich ausdrücklich, den daraus generierten Anteil deutlich kenntlich gemacht zu haben. Die „Stellungnahme des Präsidiums der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) zum Einfluss generativer Modelle für die Text- und Bilderstellung auf die Wissenschaften und das Förderhandeln der DFG“ aus September 2023 wurde dabei beachtet.

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

Ich erkläre mich damit einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Alexander Farid

Datum: Hamburg, 24.09.2024

Unterschrift

