

**UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF**  
**ISRAELITISCHES KRANKENHAUS HAMBURG**

Medizinische Klinik  
Israelitisches Krankenhaus Hamburg

Prof. Dr. med. Peter Layer  
Ärztlicher Direktor und Direktor der Medizinischen Klinik

**Post-infektiöses Reizdarmsyndrom (pi-RDS) nach EHEC-(O104:H4)-  
Enterokolitis: Kohortenstudie mit prospektiver Nachverfolgung zu  
Häufigkeit und Risikofaktoren**

**Dissertation**

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Moritz von Wulffen  
aus Freiburg

Hamburg 2015

Angenommen von der Medizinischen Fakultät am: 21.12.2015

Veröffentlicht mit Genehmigung der medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. Peter Layer

Prüfungsausschuss, 2. Gutachter/in: PD Dr. Andrea Pace

# Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung .....	5
1.1 Das Reizdarmsyndrom (RDS).....	5
1.1.1. Definition RDS.....	5
1.1.2. RDS-Epidemiologie .....	5
1.1.3. Ätiologie RDS .....	6
1.1.4. Klinische Diagnostik des RDS .....	8
1.1.5. Symptombasierte Kriterien als diagnostisches Instrument.....	9
1.2. Sonderform pi-RDS.....	9
1.2.1. Definition des pi-RDS .....	9
1.2.2. Epidemiologie des pi-RDS .....	10
1.2.3. Ätiologie des pi-RDS .....	10
1.3. EHEC-Ausbruch.....	11
1.3.1. Epidemiologie des Ausbruchs .....	11
1.3.2. Klinik und Therapie der akuten EHEC O104:H4 Infektion .....	11
1.3.3. EHEC O104:H4.....	13
1.3.4. Folgen.....	14
1.4. Problemstellung.....	15
2. Material und Methoden .....	16
2.1. Studienpopulation.....	16
2.2. Fragebogen .....	16
2.3. Durchführung .....	20
2.3.1. Basiserhebung t(0).....	20
2.3.2. Erste follow-up Untersuchung t(1).....	21
2.3.3. Zweite follow-up Untersuchung t(2) .....	21
2.4. Statistische Auswertung .....	22
2.5. Ethikvotum .....	22
3. Ergebnisse .....	23
3.1. Beschreibung der Kohorte.....	23
3.2. Charakteristika und Behandlung der akuten Infektion .....	25
3.3. Prävalenzen des RDS und des RDS-Symptomkomplexes zu t(0), t(1) und t(2) .....	28
3.4. Inzidenz „neues RDS Rom III“ und „neuer RDS Symptom Komplex“ zum Zeitpunkt t(2).....	32
3.5. Verläufe des RDS .....	33
3.6. Risikofaktoren für das Vorhandensein eines „RDS Rom III“ zum Zeitpunkt t(2).....	35
3.7. Risikofaktoren für das Vorhandensein eines „neuen RDS Rom III“ zum Zeitpunkt t(2) .....	36

3.8. Risikofaktoren für das Vorhandensein eines „neuen RDS Rom III oder neuen RDS Symptom-Komplex“ zum Zeitpunkt t(2) .....	37
4. Diskussion .....	39
4.1. Ergebnisdiskussion .....	39
4.2. Limitationen der Studie .....	44
5. Zusammenfassung .....	46
6. Anhang .....	47
6.1 Beteiligte Kliniken .....	47
6.2 Die Rom-III-Kriterien (Longstreth u. a. 2006):.....	48
6.3 Fragebogen t(0) .....	49
7. Abkürzungsverzeichnis .....	68
8. Literaturverzeichnis.....	70
9. Danksagung .....	80
10. Lebenslauf .....	81
11. Eidesstattliche Erklärung.....	82

# 1. Einleitung

## 1.1 Das Reizdarmsyndrom (RDS)

### 1.1.1. Definition RDS

Das Reizdarmsyndrom (RDS; engl.: irritable bowel syndrome IBS) ist eine Erkrankung, die sich klinisch recht unterschiedlich darstellen kann und teilweise schwer von anderen gastroenterologischen Erkrankungen abzugrenzen ist. Die Leitlinie der DGVS und der DGNM fordert zur Definition des RDS die Erfüllung aller 3 folgenden Kriterien:

1. Es bestehen chronische, d.h. länger als 3 Monate anhaltende Beschwerden (z. B. Bauchschmerzen, Blähungen), die von Patient und Arzt auf den Darm bezogen werden und in der Regel mit Stuhlgangsveränderungen einhergehen.
2. Die Beschwerden sollen begründen, dass der Patient deswegen Hilfe sucht und/oder sich sorgt und so stark sein, dass die Lebensqualität hierdurch relevant beeinträchtigt wird.
3. Voraussetzung ist, dass keine für andere Krankheitsbilder charakteristischen Veränderungen vorliegen, welche wahrscheinlich für diese Symptome verantwortlich sind. (Layer u. a. 2011)

### 1.1.2. RDS-Epidemiologie

In der Allgemeinbevölkerung wird die Prävalenz des RDS mit etwa 7 % angegeben (Brandt u. a. 2009). Allerdings kommt es in der Literatur zu sehr unterschiedlichen Werten (2,5-25 %), was mit den unterschiedlichen Kriterien zur Definition des RDS zusammenhängt (Rom III [s. Anhang], Manning [s. Anhang], etc.). Die Prävalenz ist bei Frauen höher als bei Männern und fällt mit höherem Einkommen (E. B. Andrews u. a. 2005; Minocha u. a. 2006). Etwa ein Viertel der RDS Patienten weist die post-infektiöse (pi-RDS) Variante des Syndroms auf. Die tatsächliche Prävalenz des RDS wie auch die des pi-RDS bleibt aufgrund der verschiedenen, unzureichend validierten Fragebögen unklar (Layer u. a. 2011). Bisherige Daten haben nicht zwischen den Reizdarmsubgruppen Diarrhoe-dominant (RDS-D, 1/3 der Fälle), Obstipations-

dominant (RDS-O, 1/3 der Fälle) und gemischt bzw. alternierend (RDS-M, 1/3 der Fälle) unterschieden (Layer u. a. 2011). Zur Erfassung des Schweregrades des RDS wird in Studien zumeist das irritable bowel syndrome-severity scoring system (IBS-SSS) verwendet, das Schmerz, Distension, Darmfunktionsstörungen und Quality of Life/globales Wohlbefinden beinhaltet. Allerdings hängt die empfundene Schwere des Krankheitsbildes vor allem von den alltäglichen Limitationen ab (Hahn u. a. 1997). Die daraus resultierende Beeinträchtigung der Lebensqualität im Vergleich zur Normalbevölkerung wurde in mehreren Studien klar belegt (Hahn u. a. 1997; Whitehead u. a. 1996).

Das Reizdarmsyndrom verursacht hohe direkte (z.B. durch Arztbesuche usw.) und indirekte (z.B. durch Arbeitsausfälle usw.) Kosten für das Gesundheitssystem (Longstreth u. a. 2003).

### 1.1.3. Ätiologie RDS

Die Ätiologie des RDS ist noch nicht vollständig geklärt. Es kann aber von einem multifaktoriellen Geschehen ausgegangen werden. Diverse molekulare und zelluläre Mechanismen scheinen für die Pathophysiologie des RDS einzeln oder in Kombination relevant zu sein. Diese Faktoren sind nicht streng spezifisch für das Reizdarmsyndrom und können auch bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen vorkommen. Zusätzlich können psychosoziale Einflüsse an der Genese beteiligt sein. Die folgenden Faktoren sind zwar mit dem Reizdarm assoziiert, allerdings lässt sich daraus keine kausale Beziehung herstellen. So werden Störungen der intestinalen Barriere (Piche u. a. 2009), der Motilität (Gunnarsson und Simrén 2009), der Sekretion (Larsson u. a. 2007) sowie der viszeralen Sensibilität (Bouin u. a. 2002) diskutiert. Das RDS scheint bei einer Untergruppe von Patienten auch mit einer geringgradigen Entzündung sowie der Zunahme von immunkompetenten Zellen (z.B. aktivierte T-Zellen) in der Darmmukosa assoziiert zu sein (Chadwick u. a. 2002).

Es wurde berichtet, dass die Verringerung der intestinalen Barrierefunktion mit einer geringeren Verfügbarkeit verschiedener tight junction Proteine (Protein ZO-1, Occludin) einhergeht, die für die Permeabilitätseigenschaften der Schleimhaut mitverantwortlich sind (Piche u. a. 2009; Coëffier u. a. 2010).

Es wird angenommen, dass die erhöhte Permeabilität mit einer viszeralen Hypersensitivität assoziiert ist (Zhou, Zhang, und Nicholas Verne 2009; Bouin u. a. 2002). Ursachen für die

Hypersensitivität liegen vermutlich auf mehreren Ebenen der Schmerzverarbeitung. Viszerale Nozizeption durch Aktivierung von PAR-2 (protease activated receptor) Rezeptoren (Annaházi u. a. 2009) und die anatomische Nähe von aktivierten Mastzellen zu Nervenfasern scheinen dabei einen wichtigen Einfluss zu haben (Barbara u. a. 2004). Außerdem stellt sich der arbeitende Bereich des ZNS im funktionellen MRT bei RDS-Patienten größer dar als bei gesunden Kontrollpersonen (Lawal u. a. 2006).

Bei Reizdarmpatienten wurde eine erhöhte Sekretion im Duodenum und Jejunum berichtet (Larsson u. a. 2007). Dies könnte unter anderem mit einem gegenüber der Kontrollgruppe höheren Plasmaspiegel an VIP (=vasoaktives intestinales Peptid) zusammenhängen (Zhang u. a. 2008). VIP beeinflusst u.a. die Sekretion von Wasser und Elektrolyten.

Es wurde auch über eine verkürzte bzw. verlängerte Transitzeit bei RDS-D bzw. RDS-O Patienten berichtet (Manabe u. a. 2010). Beim RDS-D finden sich erhöhte Serotoninplasmaspiegel, was auf einen reduzierten Serotoninmetabolismus und eine reduzierte Wiederaufnahme von Serotonin zurückgeführt wird (Atkinson u. a. 2006). Serotonin (= 5-Hydroxytryptamin, 5-HT) beschleunigt die Darmmotilität. Zur Steigerung der Motilität trägt auch die parasympathische Aktivität bei. Diese scheint insbesondere beim RDS-O gegenüber dem RDS-D reduziert zu sein (Heitkemper u. a. 2001).

Bei einer Untergruppe von Patienten zeigte sich eine geringgradige Entzündung der Mukosa durch die Aktivierung des Immunsystems, was mit einer erhöhten Ausschüttung von proinflammatorischen Zytokinen einhergeht. So fanden sich in Kolonbiopsien von pi-RDS Patienten, die ihr RDS erst vor kurzem erworben hatten, eine erhöhte Expression der mRNA von IL-1 $\beta$  (Gwee u. a. 2003), einem proinflammatorischen Zytokin. Weitere Studien zeigen bei RDS-Patienten eine Erhöhung proinflammatorischer Zytokine, insbesondere von IL-1, IL-6, IL-8 und TNF- $\alpha$  sowie eine verringerte Aktivität des antiinflammatorischen Zytokins IL-10.

Scheinbar unterscheidet sich auch die Darmflora von RDS-Patienten und gesunden Kontrollgruppen sowohl in ihrer Zusammensetzung als auch in ihrer Quantität (Kassinen u. a. 2007). Allerdings ist die Studienlage uneinheitlich. So gibt es ungleiche Angaben dazu, ob signifikante Unterschiede in den Populationen von z.B. Bifidobakterien, Clostridien und Enterobakterien existieren oder nicht (Si u. a. 2004; Mättö u. a. 2005). Es scheint klar zu sein, dass RDS-Patienten weniger unterschiedliche Bakterienspezies haben als Gesunde (Codling u. a. 2010). Allerdings ist es unklar, ob diese Bakterienpopulationen stabil oder instabil sind,

d.h. ob es zu Verschiebungen in der relativen Häufigkeit der einzelnen Spezies zueinander kommt (Mättö u. a. 2005; Codling u. a. 2010). Die Gründe für die unterschiedliche Darmflora zwischen Gesunden und RDS-Patienten sind unklar. Die Darmflora kann über verschiedene Mechanismen Einfluss auf die Steuerung des Darmes nehmen (Camilleri 2014).

Auch psychosoziale Faktoren (Missbrauchserfahrungen, elterliches Erziehungsverhalten, Angsterkrankungen und Depressionen, Somatisierungsneigung, Erschöpfung, Schlafstörungen, ungünstige Strategien der Stressverarbeitung, etc.) scheinen eine wichtige Rolle bei der Genese eines RDS zu spielen (Nicholl u. a. 2008).

#### 1.1.4. Klinische Diagnostik des RDS

Im klinischen Alltag ist die Diagnose des RDS aufgrund zahlreicher gastroenterologischer aber auch anderer Erkrankungen (z.B. gynäkologische), die ein ähnliches Beschwerdebild hervorrufen können, schwierig. Zur Diagnosestellung sollten deshalb grundsätzlich 2 Kriterien erfüllt sein:

1. Anamnese, Muster und Ausmaß der Beschwerden sind mit einem Reizdarmsyndrom vereinbar.
2. Die „Sicherung“ des Reizdarmsyndroms erfordert den – symptomabhängig gezielten - Ausschluss relevanter Differenzialdiagnosen [s. Anhang] (insbesondere bei Vorliegen von Alarmsymptomen). (Layer u. a. 2011)

Im Rahmen der Basisdiagnostik sollte eine eingehende Anamnese erfolgen, die Symptomkonstellationen und –dynamiken erfasst, und bei der darüber hinaus vor allem auch die sogenannten Alarmsymptome (Anämie, Gewichtsverlust, nächtliche Diarrhoen, etc.) abgefragt werden. Diese haben eine hohe Spezifität für andere zugrunde liegende nicht-funktionelle Erkrankungen (Vanner u. a. 1999). Des Weiteren sollten symptomorientiert Untersuchungen durchgeführt werden. Einen besonderen Stellenwert hat hier die Ileokoloskopie zum Ausschluss von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen und Malignomen (Nørgaard u. a. 2011; García Rodríguez u. a. 2000). Die Diagnose Reizdarmsyndrom scheint nach Ausschluss der relevanten Differenzialdiagnosen praktisch gesichert zu sein, da Studien gezeigt haben, dass die Diagnose bei 95% der Patienten über



Jahre stabil geblieben ist, es sei denn, die Symptome veränderten sich mit der Zeit (El-Serag, Pilgrim, und Schoenfeld 2004),(Holmes und Salter 1982).

### 1.1.5. Symptombasierte Kriterien als diagnostisches Instrument

Die ursprüngliche Idee der symptombasierten Kriterien war, ein RDS anhand der typischen Symptome diagnostizieren zu können. Allerdings hat sich im Laufe der Zeit gezeigt, dass die Übereinstimmungen in der Diagnose zwischen den einzelnen Diagnosekriterien und der klinischen Einschätzung zwar relativ hoch sind (Engsbro u. a. 2013; Ford u. a. 2013), aber nicht hoch genug um im Einzelfall auf eine klinische Diagnostik verzichten zu können, da auch andere gastroenterologische, organische Erkrankungen wie z.B. CED oder Zöliakie diese Kriterien erfüllen können und natürlich ausgeschlossen werden müssen. Des Weiteren können auch Patienten, die klinisch ein RDS haben, nach diesen Kriterien teilweise nicht eindeutig als RDS diagnostiziert werden. Wer zum Beispiel keine Bauchschmerzen hat, aber ansonsten viele typische Reizdarmsymptome, hätte laut Rom-III Kriterien kein RDS. Klinisch würde man bei diesen Patienten aber wahrscheinlich doch ein RDS diagnostizieren.

Symptombasierte Kriterien zur Diagnose des RDS werden deswegen heute vor allem für Studien genutzt, wo eine erweiterte klinische Ausschlussdiagnostik nicht möglich ist. In der Vergangenheit kamen verschiedene Diagnose-Kriterien wie die Manning-Kriterien und später die Rom I,II und III zum Einsatz (Manning u. a. 1978). Sie alle basieren auf Fragebögen und fordern verschiedene Symptome zur Erfüllung der Diagnose. Die neuesten symptombasierten Kriterien, Rom-III [siehe Anhang], sind derzeit aktueller Standard in der internationalen Forschung zur symptombasierten Diagnosestellung des RDS (Longstreth u. a. 2006).

## 1.2. Sonderform pi-RDS

### 1.2.1. Definition des pi-RDS

Dieser Subtyp des RDS wird, wie mittlerweile durch mehrere epidemiologische Studien belegt wurde, durch eine enterale Infektionskrankheit ausgelöst (Neal, Barker, und Spiller 2002),(J. K. Marshall u. a. 2010). Von einem pi-RDS spricht man, wenn nach Ausheilung der Enteritis längerfristige (>6 Monate) Verdauungsprobleme im Sinne eines persistierenden RDS-Symptommusters bestehen.

## 1.2.2. Epidemiologie des pi-RDS

Etwa ein Viertel der RDS-Patienten weist die post-infektiöse Variante des Syndroms auf. Daraus folgt, dass etwa 2% der Allgemeinbevölkerung unter einem pi-RDS leidet (siehe Epidemiologie RDS). Umgekehrt liegt die Inzidenz des pi-RDS nach Enteritis je nach Studiendesign und Diagnosekriterien zwischen 4% und 32% (Smith und Bayles 2007). Die breite Streuung dieser Werte liegt zum einen daran, dass die unterschiedlichen Erreger verschieden stark mit einem pi-RDS assoziiert sind (R. Spiller und Garsed 2009) und zum anderen an den verschiedenen Studiendesigns (pro- vs. retrospektiv, Diagnosekriterien (Rom I-III, Mannings, etc.)).

## 1.2.3. Ätiologie des pi-RDS

Bisherige Studien zeigen, dass das relative Risiko für die Entwicklung eines pi-RDS mit der Schwere des Infekts zunimmt: Fieber, Bauchkrämpfe, Gewichtsverlust, das Vorliegen blutiger Stühle und eine längere initiale Erkrankungsdauer sind Parameter dafür (Dai und Jiang 2012; Ruigómez, García Rodríguez, und Panés 2007). Aber auch jüngere und weibliche Patienten haben ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines pi-RDS (John K Marshall u. a. 2006). Erbrechen während der Enteritis und die zugrundeliegenden Erreger werden als mögliche Risikofaktoren diskutiert (DuPont 2008). Hierbei scheint die Toxizität des Erregers von entscheidender Bedeutung (Thornley u. a. 2001; Robin Spiller und Garsed 2009).

Im Unterschied zur vorliegenden Studie wurden diese Risikofaktoren meist in retrospektiven Studien erhoben. Dies kann durch die teilweise sehr lange Dauer zwischen akuter Erkrankung und Erhebung der Daten zu starken Verzerrungen in der Wahrnehmung und kognitiven Bewertung der zurückliegenden Erkrankung der Probanden führen (recall bias).

Histologisch ließen sich beim pi-RDS nach Campylobacter-Enteritis vermehrt ECL-Zellen und CD8-Lymphozyten in der Submukosa nachweisen (R. C. Spiller u. a. 2000). ECL-Zellen (=enterochromaffine like Zellen) produzieren Serotonin, das u.a. die Peristaltik des Darmes anregt. Vor allem in der Anfangsphase scheint sich das pi-RDS symptomatisch vom „normalem“ RDS durch eine erhöhte Rate vom Durchfalltyp zu unterscheiden (Neal, Barker,

und Spiller 2002). Das proinflammatorische Zytokinprofil (s.o.) spielt beim pi-RDS eine wichtige Rolle. Psychosoziale Einflussfaktoren sind im Gegensatz zum normalen RDS beim pi-RDS wohl von untergeordneter Bedeutung, da hier auch insgesamt eine geringere psychiatrische Komorbidität in der Anamnese auffällt (DuPont 2008).

### 1.3. EHEC-Ausbruch

#### 1.3.1. Epidemiologie des Ausbruchs

Von Mai bis Juli 2011 kam es vor allem im Norden Deutschlands zum bisher größten beschriebenen Ausbruch einer enterohämorrhagischen Escherichia coli (EHEC)-Epidemie mit hämolytisch-urämischem Syndrom (HUS) weltweit. Dabei handelte es sich um die bisher unbekannte E. coli-Variante des Serotyps O104:H4. Insgesamt erkrankten in Deutschland 3842 an EHEC-Gastroenteritis, davon 855 mit Entwicklung eines HUS (22,3%) („Robert Koch Institut. Abschließende Darstellung und Bewertung der epidemiologischen Erkenntnisse im EHEC O104:H4 Ausbruch. Berlin: Robert Koch Institut; 2011.“ 2012). Unter den am HUS erkrankten Personen verstarben 35 (4,1%), unter den an EHEC-Gastroenteritis Erkrankten 18 (0,6%) („Robert Koch Institut. Abschließende Darstellung und Bewertung der epidemiologischen Erkenntnisse im EHEC O104:H4 Ausbruch. Berlin: Robert Koch Institut; 2011.“ 2012). Als wahrscheinlichste Quelle wurden verunreinigte rohe Sprossen identifiziert (Buchholz u. a. 2011). Die Inkubationszeit war mit einem Median von 8 Tagen deutlich länger als beim häufigen EHEC des Serotyps O157:H7 (2-5 Tage) („Robert Koch Institut. Abschließende Darstellung und Bewertung der epidemiologischen Erkenntnisse im EHEC O104:H4 Ausbruch. Berlin: Robert Koch Institut; 2011.“ 2012).

#### 1.3.2. Klinik und Therapie der akuten EHEC O104:H4 Infektion

Die Patienten präsentierten sich sowohl in der Dauer als auch in der Schwere der Symptomatik klinisch als sehr uneinheitlich. Das typische klinische Bild umfasste abdominelle Schmerzen, blutige wie auch gewöhnliche Diarrhoe, Übelkeit und Erbrechen. Es unterschied sich kaum zwischen den Patienten, die ein HUS entwickelten und denen, die

keines entwickelten (Frank u. a. 2011). Als bedeutendste Risikofaktoren für die Entwicklung eines HUS stellten sich ein hohes Alter (>75), Erbrechen, blutige Diarrhoe sowie eine hohe Leukozytenzahl der Patienten heraus (Zoufaly u. a. 2013). Im Median trat das HUS 5 Tagen nach den ersten EHEC-Symptomen auf („Robert Koch Institut. Abschließende Darstellung und Bewertung der epidemiologischen Erkenntnisse im EHEC O104:H4 Ausbruch. Berlin: Robert Koch Institut; 2011.“ 2012). Während der akuten EHEC-Erkrankung standen bei Erwachsenen vor allem blutige Diarrhoen und abdominale Krämpfe im Vordergrund, während Kinder häufig auch unter Erbrechen litten (Frank u. a. 2011). Im Verlauf der Erkrankung entwickelten HUS-Patienten neben Nierenfunktionsstörungen auch diffuse neurologische Symptomaten wie z.B. Bewusstseinsstörungen, Lähmungen und Sprachstörungen.

Da es keine etablierte Therapie für eine EHEC-Gastroenteritis gibt, wurde in den verschiedenen Kliniken auch unterschiedlich behandelt.

Dennoch entschlossen sich zahlreiche Zentren das Probiotikum E. coli Nissle 1917 zu verwenden. Für die positive Wirkung von Probiotika auf akute Gastroenteritiden gibt es zahlreiche, teilweise noch nicht komplett verstandene Mechanismen, wie z.B. die Stimulation der Barrierefunktion der Mukosa, einen Einfluss auf die Immunregulation, Unterdrückung des Wachstums pathogener Keime und Verhinderung der Adhäsion pathogener Keime an die Mukosa (Novak und Katz 2006; Sartor 2005).

Auch Makrogol (Polyethylen Glykol) wurde häufig verabreicht. Es konnte gezeigt werden, dass Makrogol die Expression von  $\beta 1$ -Integrin, einen Oberflächenrezeptor intestinaler Zellen, herunter regulieren kann. Dieser Rezeptor ist für die Anheftung von EHEC und anderen pathologischen Keimen entscheidend. Durch die niedrigere Zahl der Rezeptoren konnte in einer Studie (in vitro) gezeigt werden, dass tatsächlich weniger Keime der Mukosa anhafteten (Qi u. a. 2011). Darüber hinaus wirkt Makrogol auch als physikalisches Abführmittel und verkürzt somit die Kontaktzeit der Bakterien mit dem Darm.

Mesalazin hat bekanntermaßen eine modulierende Wirkung auf die Immunantwort der Mukosa (Corinaldesi u. a. 2009; Barbara u. a. 2009). Es wurde während der akuten EHEC-Erkrankung vor allem Patienten mit starken Symptomen einer Enterokolitis verabreicht (siehe dazu Ergebnisse und Diskussion).

Eculizumab ist ein monoklonaler, humanisierter Antikörper, der sich gegen das Protein C5 des Komplementsystems richtet, und somit dessen Spaltung in C5a und C5b blockiert.

Dadurch wird die Bildung des Membranangriffkomplexes C5b-C9 inhibiert, was wiederum die Hämolyse verhindert. So können Komplikationen des HUS vermieden werden (Kim, Keir, und Marks 2012). Da Defekte der terminalen Komplementaktivierung mit einem erhöhten Risiko für Meningo- und Gonokokkeninfektionen einhergehen, wurden die Patienten, die mit Eculizumab behandelt wurden, auch prophylaktisch mit Antibiotika behandelt (Gleesing, Chiwane, und Rongkavilit 2012; Struijk u. a. 2013; „DGfN Das Nierenportal : Meningokokkenprävention und Eculizumab-Behandlung“ 2015).

Einigkeit herrschte darüber, dass keine Antibiotika verwendet werden sollten, da dies die Toxinausschüttung erhöhen könnte, und so zu Komplikationen (Fieber, erhöhtes Risiko für ein HUS) führen könnte (Lübbert und Weis 2013; Takahashi u. a. 1997; Wong u. a. 2000). Ausgenommen von dieser Regel waren aus den oben genannten Gründen natürlich die Patienten, die Eculizumab bekamen.

### 1.3.3. EHEC O104:H4

Enterohämorrhagische E. coli Stämme sind zwar insgesamt eher seltene, aber sehr ernstzunehmende Verursacher bakterieller Enterokolitiden. Bekanntester Erreger dieser E. coli-Stämme ist der Serotyp O157:H7, der ebenfalls Verursacher des hämolytisch-urämischen Syndroms (HUS) sein kann. Dieser Serotyp stellt den häufigsten Grund für akutes Nierenversagen bei Kindern in Europa und Amerika dar und ist für mehrere EHEC-Epidemien weltweit verantwortlich (Tarr, Gordon, und Chandler 2005). Der neu aufgetretene EHEC O104:H4-Subtyp scheint allerdings deutlich aggressiver zu sein und verhält sich anders als die auslösenden Bakterien der früheren EHEC/HUS-Epidemien. So entwickelten bei dem Ausbruch in Deutschland etwa 22% der Patienten ein HUS („Robert Koch Institut. Abschließende Darstellung und Bewertung der epidemiologischen Erkenntnisse im EHEC O104:H4 Ausbruch. Berlin: Robert Koch Institut; 2011.“ 2012), während bei vergangenen Epidemien teilweise deutlich weniger (2%-15% (Tserenpuntsag u. a. 2005)) Patienten daran erkrankten. Auch waren dieses Mal 88% der an HUS Erkrankten Erwachsene (Frank u. a. 2011), während diese Krankheit normalerweise deutlich mehr Kinder betrifft, wie z.B. bei der EHEC/HUS-Epidemie 1996 in Japan, bei der ausschließlich Kinder an HUS erkrankten (Fukushima u. a. 1999).

Während bei früheren Ausbrüchen mit dem EHEC-Typ O157 wie zum Beispiel im Jahr 2000 in Walkerton, Kanada, nur rund 0,4% der Patienten den Folgen der Erkrankung erlagen, starben bei dem jetzigen Ausbruch etwa 1,4% aller an EHEC/HUS Erkrankten (Clark u. a. 2010). Der Bakterienstamm, der den jetzigen Ausbruch von 2011 verursachte, enthält typische Virulenzfaktoren für zwei unterschiedliche pathologische E. coli Stämme: Das chromosomale Grundgerüst ist typisch für einen enteroaggregativen E. coli Stamm. Es wurde nachgewiesen, dass dieser Stamm unter anderem die bakteriophagisch codierten Gene für das Shigatoxin stx2a und die plasmidkodierte extended-spectrum  $\beta$ -Laktamase (ESBL) CTX-M-15, die ihn gegen viele  $\beta$ -Laktam-Antibiotika resistent macht, aufgenommen hat (Rohde u. a. 2011). Sehr ähnliche Stämme O104:H4 wurden bereits 2001 in Deutschland (Rohde u. a. 2011) und 2005 in Korea identifiziert (Bae u. a. 2006).

#### 1.3.4. Folgen

Patienten, die an EHEC/HUS litten, werden, wie ähnliche Ausbrüche in der Vergangenheit zeigten, voraussichtlich unter verschiedenen Folgebeschwerden leiden. Nach dem Ausheilen solcher bakteriellen Enterokolitiden kommt es für gewöhnlich bei einem Teil der Patienten mittel- und langfristig zur Entwicklung eines post-infektiösen Reizdarmsyndroms (pi-RDS). Von einem pi-RDS spricht man, wenn nach Ausheilung der Colitis längerfristige (>6 Monate) Verdauungsprobleme bestehen, die die Kriterien eines RDS erfüllen. Nach dem großen EHEC-Ausbruch im Jahre 2000 in Walkerton, Kanada, litten 2-3 Jahre später noch 28,3% der Patienten an einem pi-RDS; nach 8 Jahren waren es noch 15,4% der Betroffenen (J. K. Marshall u. a. 2010). Zudem wiesen die damals an HUS Erkrankten irreversible toxinbedingte Schädigungen der Gefäße auf, die teils schwere Funktionsstörungen zur Folge hatten. Das hämolytisch-urämische Syndrom ist eine thrombotische Mikroangiopathie, wobei vor allem die Gefäße der Nieren, aber auch des Gehirns betroffen sind. Außerdem bestehen eine akute Thrombozytopenie und eine hämolytische Anämie. Die thrombotische Verlegung der Gefäßlumina sowie die Endothelschwellung und -ablösung verursachen dann organspezifische Symptome. So zeigte sich noch 4 Jahre später ein signifikant erhöhtes Risiko für arterielle Hypertonie und Nierenfunktionsstörungen (Garg u. a. 2005). Auch noch nach 8 Jahren war das Risiko für Bluthochdruck, Niereninsuffizienz sowie kardiovaskuläre Erkrankungen erhöht (Clark u. a. 2010).

Psychische Langzeitfolgen sind nach EHEC/HUS Erkrankung bislang unerforscht, allerdings ist auf Grund der Schwere der Erkrankung zu befürchten, dass betroffene Patienten ein erhöhtes Risiko für zum Beispiel post-traumatische Belastungs- oder Angststörungen haben, da dies ein häufiges Problem nach dem Überstehen potentiell lebensbedrohlicher Erkrankungen darstellt.

Zusätzlich zeigen erste Verlaufsbeobachtungen, dass einige Patienten zumindest für einen gewissen Zeitraum zu Dauerausscheidern des EHEC-Stammes werden, was eine Gefahrenquelle für einen erneuten Ausbruch darstellt.

#### 1.4. Problemstellung

Aufgrund der durch EHEC O104:H4 ausgelösten Enterokolitis besteht wie bei jeder infektiösen Enterokolitis grundsätzlich ein Risiko für ein pi-RDS. Da der Verlauf bei dem hier untersuchten Ausbruch der EHEC O104:H4 Enterokolitis besonders schwer war, ist hier mit einer hohen Prävalenz und Inzidenz des pi-RDS zu rechnen, da frühere Studien gezeigt haben, dass die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines pi-RDS mit der Schwere des Infekts (blutige Diarrhoe, Dauer des Infekts, etc.) zunimmt,.

Der wahrscheinlichste Überträger (verunreinigte Sprossen) bei dieser Epidemie führte zu einem besonders jungen Patientenkollektiv mit vielen betroffenen Frauen. Da auch diese beiden Faktoren (Alter, Geschlecht) bekannten Risikofaktoren sind, ist im Verlauf mit einer hohen Inzidenz und Prävalenz des pi-RDS zu rechnen.

Mit Hilfe der Studie soll die Prävalenz, Inzidenz und Risikofaktoren des pi-RDS nach der EHEC-Infektion in halbjährlichen Intervallen sowie zu der Zeit vor der EHEC Infektion untersucht werden. Durch die prospektive Nachverfolgung dieser Studie können Faktoren, die den Krankheitsverlauf beeinflussen, sehr genau und gegenüber den vielen retrospektiven Studien auf diesem Gebiet mit einem deutlich reduzierten recall bias beobachtet werden. Darüber hinaus werden die Verläufe in kürzeren Intervallen als bisher beobachtet. Dies soll zum weiteren Verständnis des pi-RDS beitragen, woraus sich neue Möglichkeiten zur Prävention und Therapie der Krankheit ergeben könnten.

## 2. Material und Methoden

### 2.1. Studienpopulation

Es waren insgesamt 13 Kliniken aus Norddeutschland an der Studie beteiligt, darunter auch das Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (s. Anhang Tabelle 1). Dabei gab es folgende Ein- und Ausschlusskriterien für die Teilnehmer:

Einschlusskriterien:

- Vorstellung in einer der beteiligten Kliniken mit klinisch diagnostizierter EHEC/HUS-Erkrankung
- Mindestalter von 18 Jahren
- Vorliegen eines schriftlichen „informed consent“
- Ausreichende Kenntnis der deutschen Sprache

Ausschlusskriterien:

- Akute medizinische oder psychiatrische Symptomatik, welche einer sofortigen medizinischen Intervention bedarf (z. B. Intensivbedürftigkeit)

Aus den beteiligten Kliniken konnten wir insgesamt 608 Patienten, die die Ein- und Ausschlusskriterien erfüllten, einladen, an der Studie teilzunehmen.

### 2.2. Fragebogen

Zu allen Messzeitpunkten wurden Fragebögen entwickelt, mit deren Hilfe die Daten erhoben wurden. Für eine Übersicht der abgefragten Variablen siehe Tabelle 1.

Zur Diagnostik des RDS wurde das erweiterte Rom-III-FD-Modul [s. Anhang Fragebogen t(0) S.54] zur Diagnostik von funktionellen Darmerkrankungen, bestehend aus insgesamt 26 Fragen zu gastrointestinalen Symptomen und 10 Fragen zu Alarmsymptomen ([www.romecriteria.org](http://www.romecriteria.org)), verwendet. Hierin werden neben dem RDS und dessen Subtypen



noch die funktionelle Diarrhoe, die funktionelle Obstipation und funktionelle Blähungen erfasst. Die deutsche Übersetzung des gesamten Rom-Fragebogens wurde mittels Rückübersetzung ins Englische überprüft und an einer größeren Zahl von Patienten erfolgreich angewendet (Spiegel u. a. 2009). Zum Ausschluss einer die Diagnose überlagernden (fortbestehenden) entzündlichen Darmerkrankung werden außerdem verschiedene Anzeichen von entzündlichen oder strukturellen Prozessen abgefragt, u. a. Blut im Stuhl, Fieber Gewichtsverlust, nächtliche Schmerzen/Koliken.

Da mit der Studie nicht nur die Frage der Häufigkeit des RDS beantwortet werden sollte, sondern auch Risikofaktoren ermittelt werden sollten, enthielt der Fragebogen auch Fragen zu:

- demographische Faktoren (Alter, Geschlecht, Bildungsstand, Familienstand, Wohnsituation, Body-Mass-Index)
- Vorerkrankungen
- Charakteristika der akuten EHEC-Infektion (Dauer des stationären Aufenthalts, Aufenthalt auf Intensivstation, (blutige) Diarrhoen, Fieber, Bauchschmerzen, HUS, Störungen des Nervensystems)
- Therapie (Probiotikum E. coli Nissle 1917 Makrogol, Mesalazin, Eculizumab)

Zur Beurteilung der psychologischen Folgen der Erkrankung und auch möglicher psychischer Risikofaktoren für ein pi-RDS wurden im Rahmen der Studie auch folgende psychologische Tests in den Fragebogen eingearbeitet:

- Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9) (Löwe, Spitzer, u. a. 2004; Löwe, Gräfe, u. a. 2004; K. Kroenke, Spitzer, und Williams 2001): Screening Depressivität
- Generalized Anxiety Disorder Scale (GAD-7) (Löwe u. a. 2008; Spitzer u. a. 2006; Kurt Kroenke u. a. 2007): Screening generalisierte Angststörung
- Patient Health Questionnaire-15 (PHQ-15) (Kurt Kroenke, Spitzer, und Williams 2002): Screening Somatisierungsneigung
- Fatigue Skala (FS) (Chalder u. a. 1993): Screening Fatigue-Syndrom
- Short Form Health Survey (SF-12) (Gandek u. a. 1998): Messung der Lebensqualität in somatischen und psychischen Komponenten

- Skala Selbstwirksamkeit, Optimismus und Pessimismus (SWOP-K9) (Scholler, Fliege, und Klapp 1999): Standardisierte Erfassung von Selbstwirksamkeit, Optimismus und Pessimismus
- Skala Neurotizismus des BIG-Five-Inventory (BFI-K) (Rammstedt und John 2005): Erfasst Neurotizismus anhand 4 validierter Items
- SozU Fragebogen (K-14) (Fydrich, Thomas u. a. 2009): Erfassung sozialer Unterstützung
- Posttraumatic Stress Diagnostic Scale (PDS) (Griesel, Wessa, und Flor 2006): Messung posttraumatische Belastungsstörung
- Strukturiertes klinisches Interview nach DSM-IV(SCID) (M.B. First, R.L. Spitzer, J.B.W. Williams, et al. 1995): Interview zur Messung der posttraumatischen Belastungsstörung

Der komplette Fragebogen, der zur Befragung zum Zeitpunkt t(0) genutzt wurde, befindet sich im Anhang. Die Fragebögen zu t(1) und t(2) wurden methodisch analog aufgebaut, und unterschieden sich vom t(0) Fragebogen entsprechend der Tabelle 1.

**Tab. 1) Variablen und Erhebungsmethoden zu den 3 Messzeitpunkten**

Übersicht zu den verschiedenen Variablen und Erhebungsmethoden zu den verschiedenen Messzeitpunkten. Quellenangaben zu den psychischen Fragebögen siehe oben. X bedeutet, dass diese Variable zu dem Zeitpunkt abgefragt wurde.

Variablen	Erhebungsmethode	Messzeitpunkt T0	Messzeitpunkt T1	Messzeitpunkt T2
<b>Soziodemographische und sonstige krankheitsrelevante Charakteristika</b>				
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Geschlecht, Alter</li> <li>• Bildungsstand, Beruflicher Status, u.a.</li> <li>• Körpergröße, Gewicht, Body Mass Index</li> <li>• Gastrointestinale Symptome vor EHEC</li> <li>• Psychiatrische Erkrankungen in Familie</li> <li>• Somatische Vorerkrankungen</li> <li>• Psychische Vorerkrankungen</li> </ul>	Spezifische Items im Patientenfragebogen + Medizinische Dokumentation	X		
<b>Charakteristika der EHEC/HUS-Erkrankung</b>				
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dauer der Durchfallphase</li> <li>• Zahl der Stuhlgänge/ Tag</li> </ul>	Spezifische Items im Patientenfragebogen	X	(X)	

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vorhandensein von blutigen Durchfälle</li> <li>• Fieber während der Durchfallphase</li> <li>• Bauchschmerzen</li> <li>• Nachweis des EHEC-Erregers</li> <li>• Einschränkung der Nierenfunktion</li> <li>• Entwicklung eines HUS</li> <li>• Entwicklung von neurolog. Störungen</li> <li>• Subjektive Lebensbedrohlichkeit</li> </ul>	<p>+</p> <p>Medizinische Dokumentation</p>		teilweise	
---	--	--	-----------	--

#### Charakteristika der medizinischen Behandlung

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Intensivmed. Behandlung</li> <li>• Behandlung durch Dialyse</li> <li>• Behandlung durch Plasmapherese</li> <li>• Behandlung mit Antikörper Eculizumab</li> <li>• Behandlung mit Makrogol</li> <li>• Behandlung mit Mesalazin</li> <li>• Behandlung mit E. coli Bakterien</li> <li>• Länge des Krankenhausaufenthaltes</li> </ul>	<p>Spezifische Items im Patientenfragebogen</p> <p>+</p> <p>Medizinische Dokumentation</p>	X	(x) teilweise	
---	--	---	------------------	--

#### Psychosoziale Charakteristika

• Kritisches Lebensereignis	ad-hoc Item	X		X
• Dissoziation im Rahmen der EHEC/HUS-Erkrankung	Peritraumatic Dissociative Experiences Questionnaire (PDEQ)	X		
• Selbstwirksamkeit, Optimismus, Pessimismus	Skala Selbstwirksamkeit, Optimismus und Pessimismus (SWOP-K9)	X		
• Neurotizismus	Skala „Neurotizismus“ des BIG-Five-Inventory (BFI-K)	X		
• Soziale Unterstützung	SozU – Fragebogen (K-14)	X		
• Körperliche Reaktionen auf Stress	ad-hoc Items	X		
• Depressivität	Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9)	X	X	X
• Ängstlichkeit	Generalized Anxiety Disorder Scale (GAD-7)	X	X	X
• Panikattacken	Patient Health Questionnaire – Panik-Item	X	X	X
• Somatisierung	Patient Health Questionnaire-15 (PHQ-15)	X	X	X

• Chronischer Stress	Patient Health Questionnaire – Stressskala (PHQ-S)		X	X
• Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Short Form Health Survey (SF-12)	X	X	X
• Fatigue	Fatigue Skala (FS)		X	X
• Alkoholabhängigkeit	Lübecker Alkoholabhängigkeits und -missbrauchs-Screening-Test (LAST)		X	X
• EHEC-spezifische Krankheitsverarbeitung	ad-hoc Items	X		

#### Outcomevariablen

• Reizdarmsyndrom	ROM-III-Fragebogen	X	X	X
• Posttraumatische Belastungsstörung (Selbstbeurteilungsskala)	Posttraumatic Stress Diagnostic Scale (PDS)	X	X	X
• Posttraumatische Belastungsstörung (Diagnostisches Interview)	Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV (SKID)		X	X

## 2.3. Durchführung

Die prospektive Nachverfolgung umfasste 3 Messzeitpunkte: Die Basiserhebung (t0) fand während des akuten Krankheitsgeschehens statt. 6 Monate (t1) und 12 Monate (t2) nach Beginn der EHEC/HUS-Erkrankung wurden die Patienten erneut befragt. Dies geschah hauptsächlich online-gestützt, aber alternativ auch postalisch, persönlich oder telefonisch.

### 2.3.1. Basiserhebung t(0)

Die Patienten wurden zu t0 (ab Mai 2011) innerhalb von 3 Monaten nach Erkrankungsbeginn in die Studie eingeschlossen und zum ersten Mal befragt. Dies erfolgte meist schon während ihrer stationären oder ambulanten Behandlung bzw. im Rahmen der ambulanten Nachbehandlung. Diese erste Datenerhebung fand so zeitnah wie möglich statt, um Effekte einer retrospektiven Erhebung (z.B. „recall-bias“) möglichst zu verhindern. Im

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE) konnten in einer eigens während des EHEC/HUS-Ausbruchs eingerichteten Spezialambulanz, 104 Patienten persönlich angesprochen werden. Alle anderen Patienten wurden von ihren behandelnden (an der Studie teilnehmenden) Kliniken direkt angeschrieben. Sie erhielten Studieninformationen und Patientenaufklärungen mit der Bitte, den beigelegten Studienfragebogen auszufüllen und im Freiumschlag zurück zu senden. Patienten, die nicht innerhalb von 3 Wochen antworteten, wurden einmal telefonisch kontaktiert und um das Beantworten des Fragebogens gebeten. Dabei wurden diejenigen Patienten aus der Kontaktliste entfernt, die eine Teilnahme ablehnten.

### 2.3.2. Erste follow-up Untersuchung t(1)

Zum Messzeitpunkt t(1) (November/Dezember 2011) 6 Monate nach der EHEC-Erkrankung wurden die Daten hauptsächlich durch einen online-gestützten Fragebogen erhoben. Hierzu erhielten alle 268 Teilnehmer (68%), die zu t0 ihre E-Mail-Adresse angegeben haben, eine E-Mail mit der Bitte, den Fragebogen auf der eigens eingerichteten Studien-Website auszufüllen. Die verbleibenden Teilnehmer von t(0) ohne E-Mail Adresse (N=137, 32%) bekamen den Fragebogen postalisch zugesandt. Die Nachrekrutierung der Patienten, die zu t(1) nicht innerhalb von 3 Wochen antworteten, erfolgte zunächst mit einer Erinnerung via E-Mail bzw. Brief, danach telefonisch mit der Möglichkeit, die Fragen direkt mündlich beantworten zu können oder einen Studienfragebogen zugesendet zu bekommen. Zusätzlich wurden alle Patienten, die bei t(0) nicht geantwortet hatten - ausgenommen derer, die ihre Teilnahme aktiv abgesagt hatten – noch einmal postalisch kontaktiert. Grundsätzlich wurde allen Patienten auch die Möglichkeit gegeben, sich direkt bei dem Studienteam vorzustellen, um dort die Fragen persönlich zu beantworten.

### 2.3.3. Zweite follow-up Untersuchung t(2)

Der Messzeitpunkt t(2) (Mai/Juni 2012), 12 Monate nach der EHEC-Erkrankung, wurde methodisch analog zum Messzeitpunkt t(1) durchgeführt.

## 2.4. Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte anhand der Daten aller Patienten, die an der Basisuntersuchung t(0) teilgenommen haben. Zu jedem Messzeitpunkt wurde die Prävalenz des RDS als Anteil an allen Teilnehmern errechnet. Dabei wurden folgende Gruppen von RDS-Erkrankten definiert: eine „RDS Rom III“-Gruppe, die auf der strikten Definition der Rom III Kriterien basiert, und eine Gruppe „RDS-Symptom-Komplex“ enthielt Patienten, die alle RDS Symptome nach Rom III Kriterien erfüllten und diese auch schon länger als 3 Monate hatten, aber der Symptombeginn weniger als 6 Monate zurück lag. Zum Zeitpunkt t(2) wurden noch die Häufigkeiten von „neues RDS Rom III“ sowie „neuer RDS-Symptom-Komplex“ anhand der oben genannten Kriterien berechnet. Zusätzlich galt für diese Gruppen die Bedingung, dass sie vor EHEC weder ein volles RDS-Rom III noch den Symptomkomplex hatten. Die Analyse der Prädiktoren wurde mittels multipler logistischer Regression durchgeführt. Hierbei wurden fehlende Werte mittels multipler Imputation errechnet und ersetzt. Dafür wurden 200 Datensätze auf Basis der potentiellen Prädiktoren erstellt. Darüber hinaus wurden Sensitivitätsanalysen mit den Originaldaten durchgeführt. Die Analyse der Prädiktoren wurde für die Hauptzielvariable „RDS Rom III“ sowie „neues RDS Rom III“ und „neues RDS Rom III oder neuer RDS-Symptom-Komplex“ zum Zeitpunkt t(2) ausgeführt. p-Werte < 0,05 (two-tailed) wurden als statistisch signifikant angesehen. Das Pseudobestimmtheitsmaß nach Nagelkerke (Nagelkerkes  $R^2$ ) gibt an, wie gut unabhängige Variablen dazu beitragen, die Varianz der abhängigen Variablen zu erklären (Nagelkerke 1991). Nagelkerkes  $R^2$  kann Werte zwischen 0 und 1 annehmen, wobei davon ausgegangen wird, dass Werte ab 0,4 als gut gelten. Alle statistischen Analysen wurden mittels SPSS (Version 20.0) durchgeführt.

## 2.5. Ethikvotum

Die Empfehlungen des Weltärztesbundes (revidierte Deklaration von Helsinki 2000) sind bei der Planung dieser Untersuchung beachtet worden. Für die Studie liegt ein positives Votum der Ethikkommission der Ärztekammer Hamburg vor (PV 3842 vom 12.08.2011).

## 3. Ergebnisse

### 3.1. Beschreibung der Kohorte

Zur Basiserhebung konnten wir insgesamt 608 Patienten, die die Ein- und Ausschlusskriterien erfüllten, einladen, an der Studie teilzunehmen. Von diesen 608 Patienten beteiligten sich 389 (response rate t(0): 64%) an der Studie. Bei den weiteren Erhebungen nahmen von diesen 389 Patienten zu t(1) noch 308 (response rate t(1): 79%) teil, zum Zeitpunkt t(2) noch 300 Patienten (response rate t(2): 77%).

Pro teilnehmendes Krankenhaus nahmen durchschnittlich 30 Patienten teil, dabei lag die Teilnehmerzahl der einzelnen Krankenhäuser zwischen 4 und 153 Patienten.

Die Studienteilnehmer waren signifikant älter als die Nicht-Teilnehmer ( $47.03 \pm 17.02$  Jahre versus  $40.09 \pm 16.55$  Jahre). Bei weiteren Variablen unterschieden sie sich jedoch nicht signifikant (siehe Tabelle 2).

#### **Tab. 2) Soziodemographische Parameter der Kohorte zur Basiserhebung t(0)**

Prozentwerte beziehen sich auf Anteil in der Kohorte; Plus-Minuswerte ( $\pm$ ) sind Durchschnittswerte  $\pm$  eine Standardabweichung

<i>Soziodemographische Parameter</i>	<i>Anzahl Personen (%)</i>
Studienteilnehmer (%)	389 (100)
weibliches Geschlecht (%)	270 (69)
Alter in Jahren	$46 \pm 17$
Bildungsstand (> 10 Jahre Ausbildung) (%)	317 (82)
Ledig/ Alleinerziehend	95 (24)
BMI - Median	$24 \pm 4$

Auffällig war eine hohe Anzahl an Frauen in der Studienpopulation gegenüber der Allgemeinbevölkerung (69% versus 50,9%) („Bevölkerung nach Altersgruppen und Geschlecht | bpb“ 2014). Desweiteren fiel das hohe Bildungsniveau in der Studienpopulation

auf: 82 % haben eine mindestens 10 jährige Ausbildung absolviert gegenüber 56% in der Allgemeinbevölkerung („Staat & Gesellschaft - Bildungsstand - Bildungsstand - Statistisches Bundesamt (Destatis)“ 2014).

Tabelle 3 gibt eine Übersicht über die psychologischen Parameter in der Kohorte und vergleicht diese soweit verfügbar mit der Allgemeinbevölkerung.

**Tab. 3) Psychische Parameter der Kohorte (N=389) zur Basiserhebung t(0)**

Folgende validierte Fragebögen wurden genutzt (Validierungen siehe Kapitel „2.2. Fragebogen“): Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9) für Depression, Generalized Anxiety Disorder Scale (GAD-7) für Angststörung, Patient Health Questionnaire-15 (PHQ-15) für Somatisierungsneigung, Self-Efficacy, Optimism, and Pessimism Scale (SWOP-K9) und die Neuroticism-scale from the BIG-Five-Inventory (BFI-K) für Neurotizismus, F-SozU-questionnaire (K-14) für soziale Unterstützung. Die Werte der Allgemeinbevölkerung für Soziale Unterstützung (Fydrich, Thomas u. a. 2009), Depression (Kocalevent, Hinz, und Brähler 2013b), Angststörung (Spitzer u. a. 2006; Löwe u. a. 2008) und Somatisierungsneigung (Kocalevent, Hinz, und Brähler 2013a, -15) sind verschiedenen Studien entnommen. Die Prozentangabe bei Todesangst bezieht sich auf den Anteil in der untersuchten Kohorte. Plus-Minus-Werte ( $\pm$ SD) entsprechen einer Standardabweichung.

<i>Psychologische Parameter</i>	<i>Mittelwert (<math>\pm</math> SD)</i>	<i>Mittelwert Allgemeinbevölkerung</i>
Soziale Unterstützung	4,39 ( $\pm$ 0,6)	3,97
Neurotizismus	2,75 ( $\pm$ 0,89)	nicht verfügbar
Selbstwirksamkeit	2,98 ( $\pm$ 0,56)	nicht verfügbar
Optimismus	3,20 ( $\pm$ 0,79))	nicht verfügbar
Pessimismus	2,03 ( $\pm$ 0,73)	nicht verfügbar
Depression	6,10 ( $\pm$ 4,82)	2,91
Angststörung	4,44( $\pm$ 4,12)	2,95
Somatisierungsneigung	7,52 ( $\pm$ 5,15)	3,8
<b><i>Personenanzahl (%)</i></b>		
Todesangst	183 (49%)	nicht verfügbar



### 3.2. Charakteristika und Behandlung der akuten Infektion

Von den 389 Patienten der Studie litten während der akuten Erkrankung 330 (86,8%) an Bauchschmerzen, 257 (68,7%) an Diarrhoe ( $\geq 4$  Stuhlgänge an 3 Tagen), 173 (46,6%) für mindestens 5 Tage an blutiger Diarrhoe und 61 (15,7%) an Fieber (siehe Tabelle 4).

Die Durchschnittliche Verweildauer im Krankenhaus lag bei 2,2 Wochen, wobei die längste Verweildauer 5 Wochen betrug. 111 (30,6%) Teilnehmer der Studie wurden intensivmedizinisch behandelt. Zur medikamentösen Therapie der EHEC-Erkrankung erhielten 38 (11,1%) Patienten Mesalazin, 80 (21,8%) erhielten Eculizumab, 72 (20,6%) erhielten Makrogol und 114 (32,1%) wurden mit dem Probiotikum E. coli Nissle 1917 behandelt (siehe Tabelle 4).

Zwischen den klinischen Symptomen/Diagnosen und der Behandlung der Patienten bestanden teilweise signifikante Korrelationen. So korrelierten, wie nicht anders zu erwarten, die Diagnose HUS sowie Dysfunktionen des Nervensystems (als Ausdruck des HUS) hochsignifikant mit der Gabe von Eculizumab. Mesalazin korrelierte mit dem Vorliegen von blutiger Diarrhoe, aber als einziges der in dieser Studie untersuchten Arzneimittel nicht mit dem HUS (siehe Tabelle 5). Außer Mesalazin und Eculizumab, deren Gabe hier nicht signifikant assoziiert war, korrelierten alle anderen Kombinationen der hier untersuchten Medikamente hochsignifikant miteinander (siehe Tabelle 6).

**Tab. 4) Charakteristika und Behandlung der akuten Infektion**

Prozentwerte beziehen sich auf Anteil in der Kohorte

<b>Parameter</b>	<b>Anzahl Personen (%)</b>
Aufenthalt Intensivstation	111 (30)
Dauer stationärer Aufenthalt	
0 Wochen	77 (22)
1 Woche	74 (20)
2 Wochen	86 (23)
3 Wochen	58 (15)
≥ 4 Wochen	82 (22)
Diagnose HUS	119 (31)
Dysfunktionen des Nervensystems	148 (40)
Fieber	61 (16)
Dauer blutige Diarrhoe	
0-4 Tage	198 (52)
≥5 Tage	173 (47)
mind. 4 Diarrhoen am Tag für mind. 3 Tage	257 (69)
Bauchschmerzen	
keine	20 (13)
mild oder moderat	105 (28)
schwer	225 (59)
Therapie mit	
Eculizumab	76 (26)
Mesalazin	52 (18)
Makrogol	78 (27)
E. coli Nissle 1917	100 (35)

**Tab. 5) Korrelationen von Symptomen/Diagnosen und Therapie**

Die mit (\*) gekennzeichneten Felder sind statistisch signifikant ( $p < 0,05$ ), die mit (\*\*) gekennzeichneten Felder sind statistisch hochsignifikant ( $p < 0,005$ ). Angegeben sind jeweils die Pearsons Correlation (=Pearsons Corr.), die Signifikanz(=Sig.) und die gültigen Teilnehmer (=N).

		Diagnose HUS	Dysfunktion des Nervensystems	Fieber	blutige Diarrhoe	mind. 4 Diarrhoen/Tag für mind. 3 Tage	Bauchschmerzen
Mesalazin	Pearsons Corr.	-0,004	0,017	0,050	0,134*	0,064	0,067
	Sig.	0,943	0,754	0,359	0,015*	0,248	0,221
	N	349	338	333	330	332	336
Eculizumab	Pearsons Corr.	0,408**	0,373**	0,039	0,007	0,089	0,024
	Sig	0,000**	0,000**	0,468	0,898	0,095	0,649
	N	367	362	353	349	352	358
Makrogol	Pearsons Corr.	0,132*	0,051	0,064	0,084	0,101	0,042
	Sig	0,013*	0,348	0,224	0,125	0,063	0,438
	N	349	345	337	336	338	342
E.coli Nissl 1917	Pearsons Corr.	0,114*	0,081	0,048	0,003	0,035	-0,024
	Sig	0,032*	0,133	0,379	0,962	0,521	0,650
	N	355	350	342	338	341	346

**Tab. 6) Korrelationen der Therapien**

Die mit (\*) gekennzeichneten Felder sind statistisch signifikant ( $p < 0,05$ ), die mit (\*\*) gekennzeichneten Felder sind statistisch hochsignifikant ( $p < 0,005$ ). Angegeben sind jeweils die Pearsons Correlation (=Pearsons Corr.), die Signifikanz(=Sig.) und die gültigen Teilnehmer (=N).

		Mesalazin	Eculizumab	Makrogol	E. coli Nissl 1917
Mesalazin	Pearsons Corr.	1	0,076	0,426**	0,227**
	Sig.		0,160	0,000**	0,000**
	N	343	340	339	339
Eculizumab	Pearsons Corr.	0,076	1	0,276**	0,277**
	Sig	0,160		0,000**	0,000**
	N	340	367	346	351
Makrogol	Pearsons Corr.	0,426**	0,276**	1	0,252**
	Sig	0,000**	0,000***		0,000**
	N	339	346	349	341
E.coli Nissl 1917	Pearsons Corr.	0,227**	0,277**	0,252**	1
	Sig	0,000**	0,000**	0,000**	
	N	339	351	341	355

**3.3. Prävalenzen des RDS und des RDS-Symptomkomplexes zu t(0), t(1) und t(2)**

Die Prävalenzen des RDS betragen zu t(0) also vor der akuten EHEC Erkrankung 9,8%, zu t(1) 23,5% und zu t(2) 25,2% [siehe Abbildung 1].

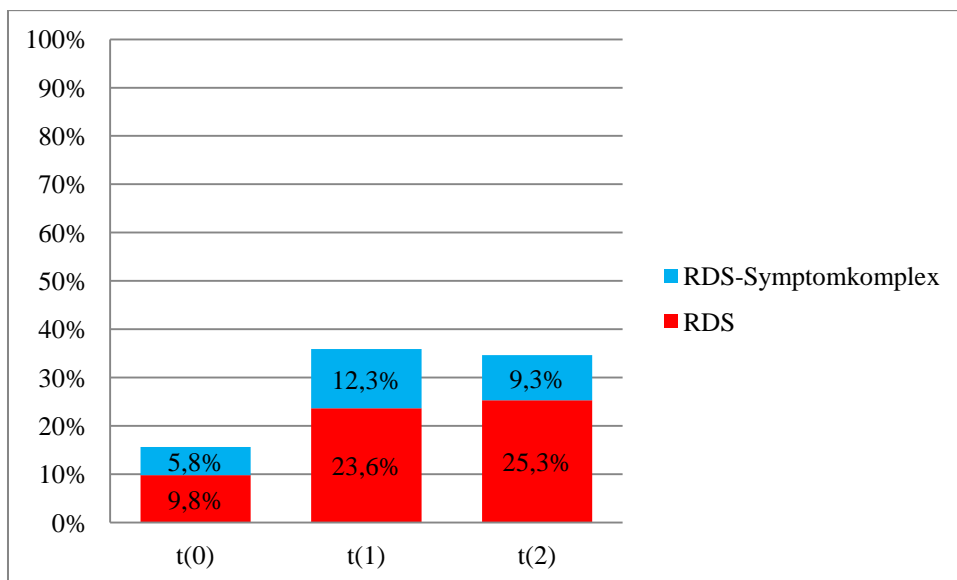
Zum Zeitpunkt t(0) umfasste die gültige Anzahl der Studienteilnehmer N= 378 Patienten.

Dabei ergab sich aus dem Fragebogen, dass 37 (9,8%) bereits vor der Infektion mit EHEC an

einem RDS litten. 22 (5,8%) der Studienteilnehmer erfüllten die Kriterien für den „RDS-Symptomkomplex“. Damit hatten also insgesamt 15,6% der Patienten bereits vor ihrer Infektion mit EHEC RDS Beschwerden seit mindestens 3 Monaten. Von den 37 RDS-Patienten hatten 7 (18,9%) ein RDS-O, 11 (29,7%) Patienten hatten ein RDS-D und 19 (51,3%) Patienten hatten ein RDS-M [siehe Abbildung 1 und 2 sowie Tabelle 7].

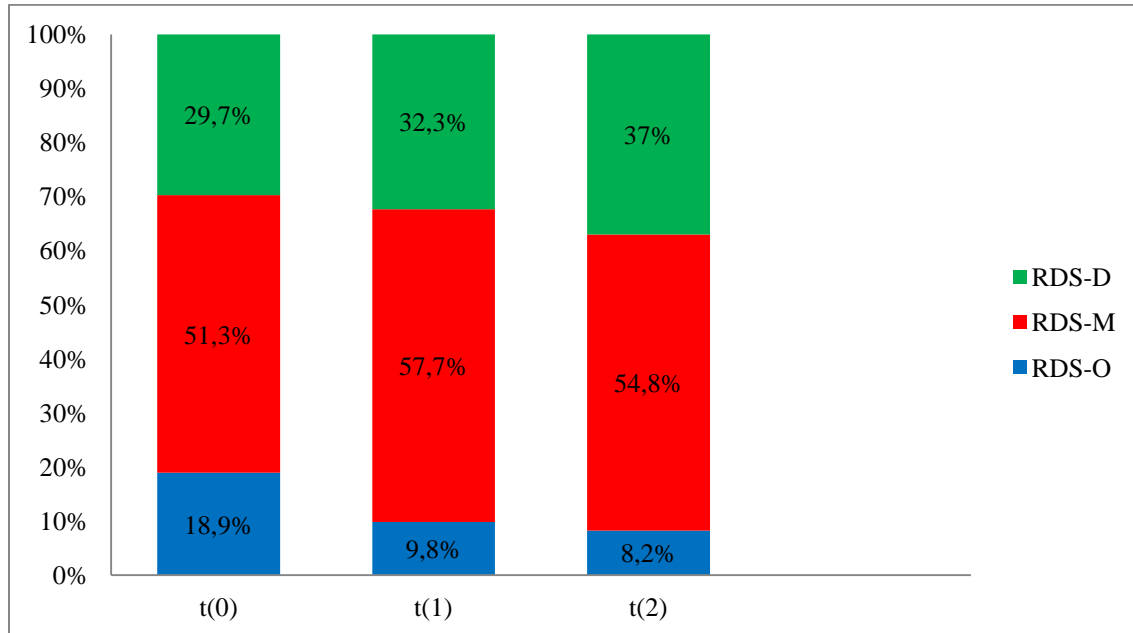
**Abb. 1) RDS und RDS-Symptomkomplex: Prävalenzen zu t(0), t(1), t(2)**

Prävalenz des RDS zu den verschiedenen Zeitpunkten t(0)  $\hat{=}$  akuter Ausbruch; t(1)  $\hat{=}$  nach 6 Monaten; t(2)  $\hat{=}$  nach 12 Monaten



**Abb. 2) Prävalenzen der RDS-Subtypen (RDS-D, RDS-M und RDS-O) zu den Zeitpunkten  $t(0)$ ,  $t(1)$  und  $t(2)$**

Prozentwerte als Anteile der RDS-Subtypen an allen RDS-Rom III Erkrankten zu den verschiedenen Zeitpunkten



**Tab. 7) Prävalenzen RDS-Subtypen und RDS-Symptomkomplex zu  $t(0)$**

Prozentwerte als Anteil aller zu diesem Zeitpunkt gültigen Studienteilnehmer

<b>RDS-Subtypen zu <math>t(0)</math></b>	<b>Anzahl Patienten</b>	<b>%</b>
kein RDS	319	84,4
RDS-O	7	1,9
RDS-D	11	2,9
RDS-M	19	5,0
RDS-Symptomkomplex	22	5,8
Gesamt	378	100
Fehlend	11	

Zum Zeitpunkt t(1) umfasste die gültige Anzahl der Studienteilnehmer N= 308 Patienten. Davon hatten 71 (23,5%) ein RDS. Davon litten 7 (9,8%) an einem RDS-O, 23 (32,3%) litten an einem RDS-D und 41 (57,7%) an einem RDS-M. Auch zu diesem Zeitpunkt gab es wieder Studienteilnehmer mit „RDS Symptom Komplex“. Dies waren 37 (12,3%) der Teilnehmer [siehe Abbildung 1 und 2 sowie Tabelle 8]. Insgesamt litten also zum Zeitpunkt t(1) 35,9% der Studienteilnehmer an RDS Symptomen mit einer Dauer von über 3 Monaten.

**Tab. 8) Prävalenzen RDS-Subtypen und RDS-Symptomkomplex zu t(1)**

Prozentwerte als Anteil aller zu diesem Zeitpunkt gültigen Studienteilnehmer

<b>RDS-Subtypen zu t(1)</b>	<b>Anzahl Patienten</b>	<b>%</b>
kein RDS	200	64,1
RDS-O	7	2,3
RDS-D	23	7,6
RDS-M	41	13,6
RDS-Symptomkoplex	37	12,3
Gesamt	308	100
Fehlend	88	

Zum Zeitpunkt t(2) umfasste die gültige Anzahl der Studienteilnehmer N= 300 Patienten. Davon hatten 73 (25,2 %) ein RDS. Davon litten 6 (8,2%) an einem RDS-O, 27 (37%) litten an einem RDS-D und 40 (54,8%) litten an einem RDS-M. 27 (9,3%) Patienten erfüllten die „RDS Symptom Komplex“ Kriterien. Somit litten insgesamt 34,6% seit mindestens 3 Monaten an RDS Beschwerden[siehe Abbildung 1 und 2 sowie Tabelle 9].

**Tab. 9) Prävalenzen RDS-Subtypen und RDS-Symptomkomplex zu t(2)**

Prozentwerte als Anteil aller zu diesem Zeitpunkt gültigen Studienteilnehmer

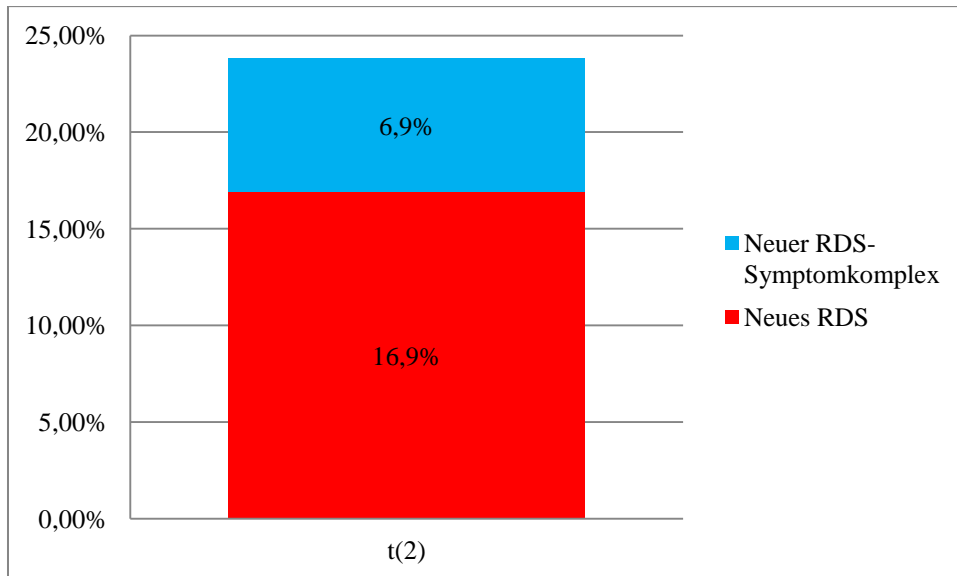
<b>RDS-Subtypen zu t(2)</b>	<b>Anzahl Patienten</b>	<b>%</b>
kein RDS	200	65,4
RDS-O	6	2,1
RDS-D	27	9,3
RDS-M	40	13,8
RDS-Symptomkomplex	27	9,3
Gesamt	300	100
Fehlend	100	

### 3.4. Inzidenz „neues RDS Rom III“ und „neuer RDS Symptom Komplex“ zum Zeitpunkt t(2)

Die Inzidenz des „neuen RDS Rom III“ zum Zeitpunkt t(2) betrug 16,9%, die Inzidenz des „neuen RDS Symptom Komplex“ 6,9%, woraus folgt, dass 23,8% unserer Studienteilnehmer neue RDS Beschwerden (> 3 Monate) erworben haben.



**Abb. 3) Inzidenz „neues RDS Rom III“ und „neuer RDS Symptom Komplex“ zum Zeitpunkt t(2)**



### 3.5. Verläufe des RDS

Nach den strikten ROM-III-Kriterien litten im Verlauf der Studie insgesamt 125 der 389 Teilnehmer (32%) zu verschiedenen Zeitpunkten an einem RDS. Von diesen 125 Patienten hatten 37 bereits vor der EHEC-Epidemie ein RDS.

Es konnten 7 unterschiedliche Verlaufstypen beobachtet werden:

- 1.) RDS zu allen Messzeitpunkten: 12 Personen
- 2.) RDS nur zu t(0) : 13 Personen
- 3.) RDS zu t(0) und t(1): 4 Personen
- 4.) RDS zu t(0) und t(2): 8 Personen
- 5.) RDS nur zu t(1): 30 Personen
- 6.) RDS nur zu t(2): 33 Personen
- 7.) RDS zu t(1) und t(2): 25 Personen

(siehe hierzu auch Abb. 4 und 5)

#### Abb. 4) Verlaufstypen des RDS

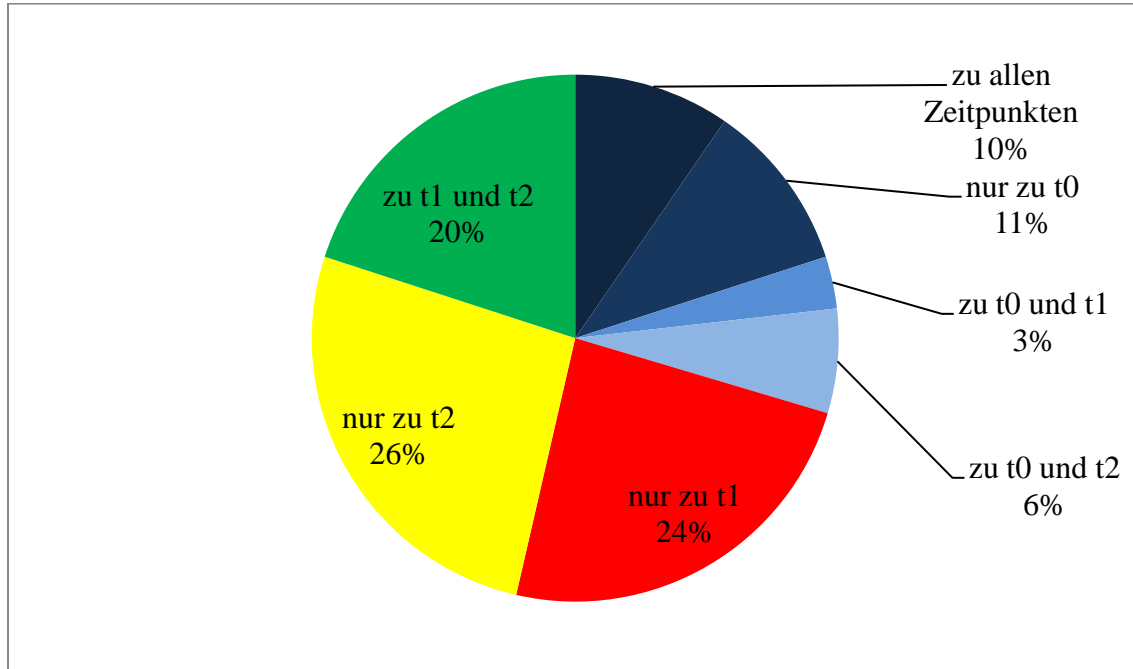
Sieben verschiedene Verlaufstypen des RDS Rom III; Rote Felder kennzeichnen ein vorliegendes RDS, grüne Felder kennzeichnen Beschwerdefreiheit zu den verschiedenen Zeitpunkten  $t(0)$  -  $t(2)$ . Die Personenzahl gibt die absolute Häufigkeit der einzelnen Verlaufstypen an.

RDS...	t0	t1	t2	Personen
zu allen t				12
zu t0				
zu t0 & t1				
zu t0 & t2				
zu t1				
zu t2				
zu t1 & t2				

**RDS positiv**      **RDS negativ**

### Abb. 5) Relative Verteilung der Verlaufstypen

Prozentuale Anteile der verschiedenen RDS-Verlaufstypen von den insgesamt 125 Patienten, die im Verlauf dieser Studie zu mindestens einem Messzeitpunkt t(0)-t(2) ein RDS Rom III hatten.



### 3.6. Risikofaktoren für das Vorhandensein eines „RDS Rom III“ zum Zeitpunkt t(2)

Somatisierungsneigung (OR 1,256, 95% CI 1,109-1,421,  $p < 0,001$ ) war, unabhängig von der bisherigen Dauer des RDS zum Zeitpunkt t(2), ein signifikanter Risikofaktor für das pi-RDS. Dies wurde in Sensitivitätsanalysen am originalen, nicht imputierten Datensatz bestätigt. Als grenzwertig signifikanter Trend stellte sich weibliches Geschlecht (OR 2,369, 95% CI 0,932-6,022,  $p = 0,07$ ) als Risikofaktor für ein pi-RDS dar.

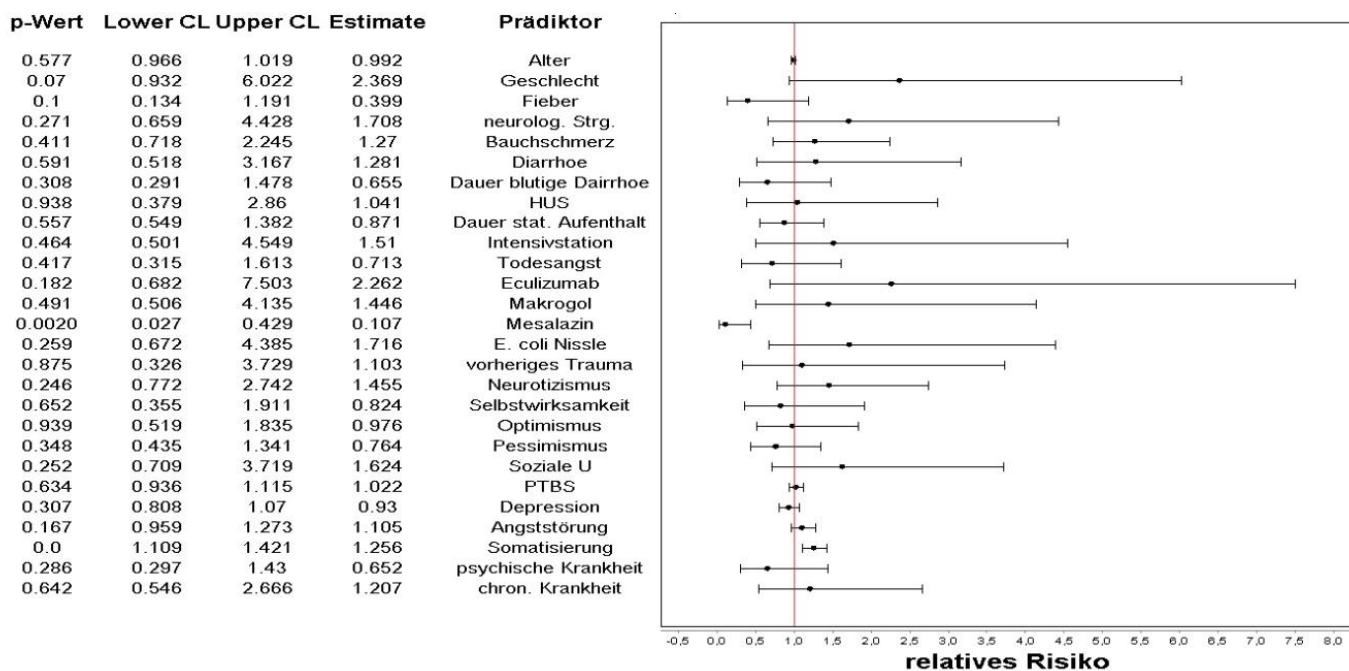
Aus anderen Studien bekannte Risikofaktoren wie Bauchkrämpfe oder blutige Stühle konnten nicht bestätigt werden.

Fieber (OR 0,399, 95% CI 0,134-1,191,  $p = 0,1$ ) stellte sich bei dieser Studie als protektiver, nicht signifikanter Trend dar, während es in anderen Studien als Risikofaktor identifiziert wurde.

Den größten protektiven Effekt hatte jedoch die Gabe von Mesalazin in der akuten Krankheit (OR 0,107, 95% CI 0,027-0,429, p= 0,002). Dies wurde in Sensitivitätsanalysen am originalen, nicht imputierten Datensatz bestätigt (siehe Abb. 6)

**Abb. 6) Risikofaktoren für das Vorhandensein eines „RDS Rom III“ zum Zeitpunkt t(2)**

Forest Plot zur Veranschaulichung der Risikofaktoren. R<sup>2</sup> gibt das Pseudobestimmtheitsmaß nach Nagelkerkes wieder. Die horizontalen Linien geben das 95%-Konfidenzintervall wieder. Die Punkte geben den Schätzwert (= estimate) wieder. Die senkrechte Linie verdeutlicht ein relatives Risiko von 1.



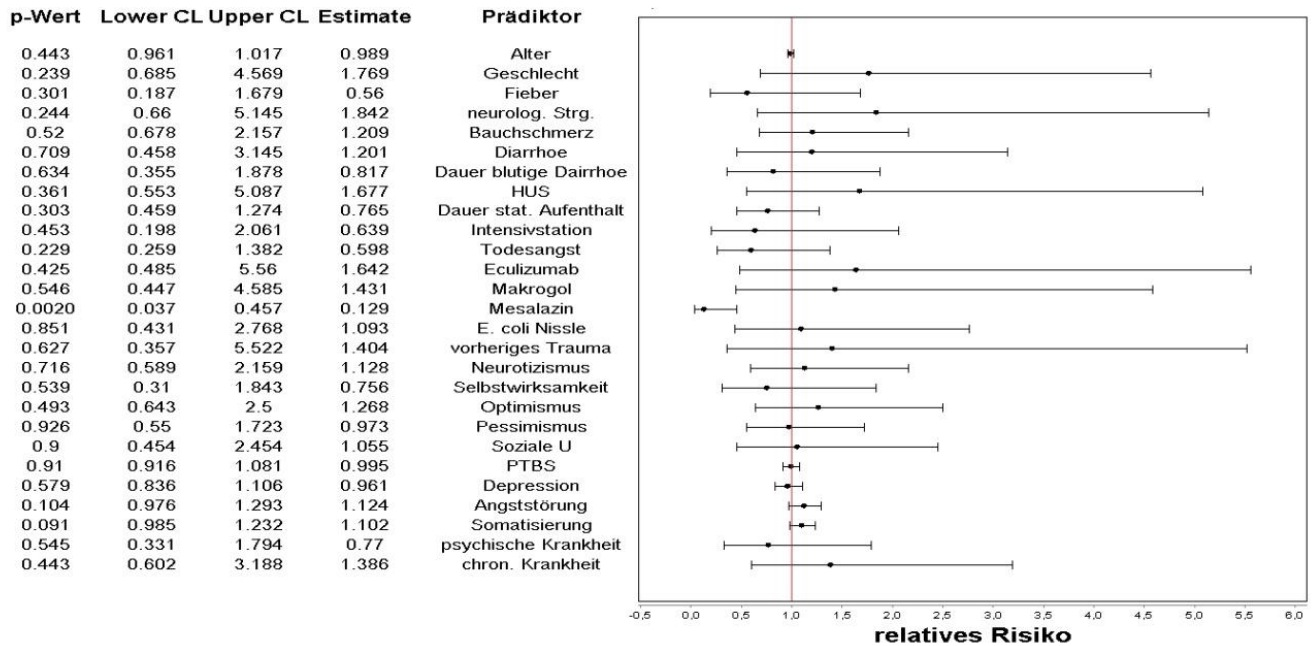
R<sup>2</sup>= 0,45

### 3.7. Risikofaktoren für das Vorhandensein eines „neuen RDS Rom III“ zum Zeitpunkt t(2)

Auch hier stellte sich die Behandlung mit Mesalazin als signifikanter protektiver Faktor dar (OR 0,129, 95% CI 0,037-0,457, p=0,002). Dies wurde in Sensitivitätsanalysen am originalen, nicht imputierten Datensatz bestätigt. Für Somatisierungsneigung und generalisierte Angststörung bestanden grenzwertige Trends als Risikofaktoren (s. Abb. 7).

**Abb. 7) Risikofaktoren für das Vorhandensein eines „neuen RDS Rom III“ zum Zeitpunkt t(2)**

Forest Plot zur Veranschaulichung der Risikofaktoren. R<sup>2</sup> gibt das Pseudobestimmtheitsmaß nach Nagelkerkes wieder. Die horizontalen Linien geben das 95%-Konfidenzintervall wieder. Die Punkte geben den Schätzwert (= estimate) wieder. Die senkrechte Linie verdeutlicht ein relatives Risiko von 1.



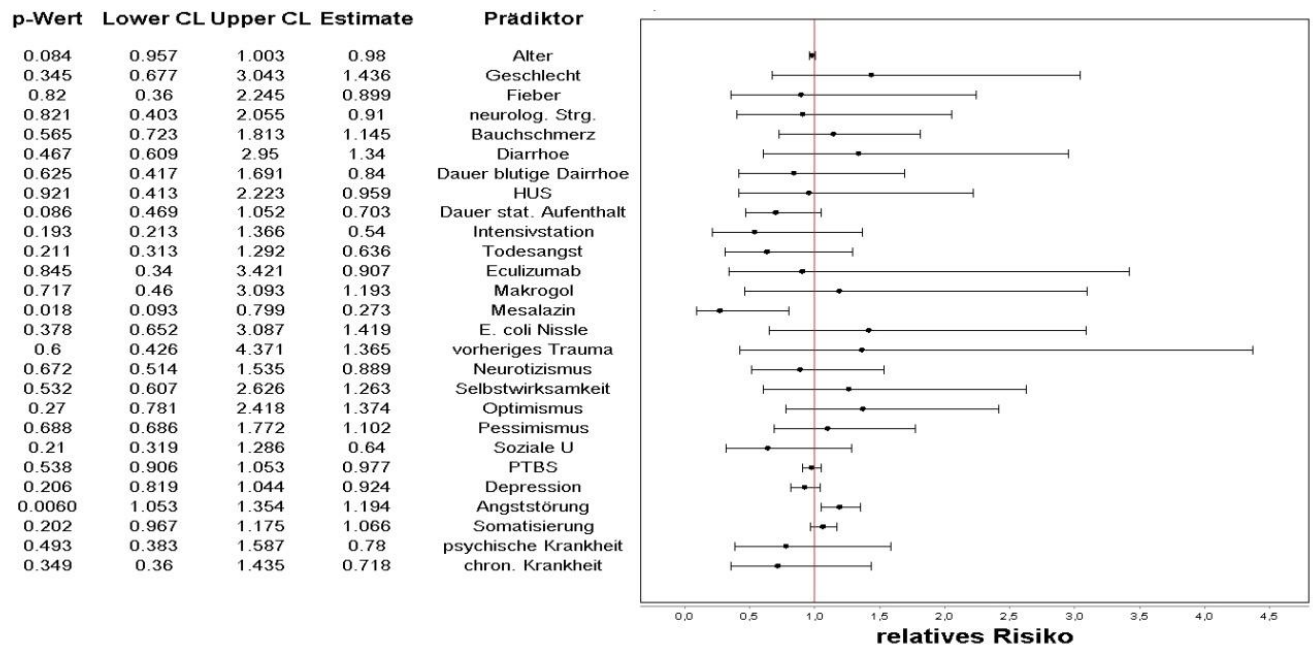
R<sup>2</sup>=0,30

### 3.8. Risikofaktoren für das Vorhandensein eines „neuen RDS Rom III oder neuen RDS Symptom-Komplex“ zum Zeitpunkt t(2)

Auch hier stellte sich die Behandlung mit Mesalazin als signifikanter protektiver Faktor dar (OR 0,273, 95% CI 0,093-0,799, p=0,018). Die generalisierte Angststörung, die in den anderen Kategorien tendenziell als Risikofaktor für ein pi-RDS angesehen werden kann, ist hier erstmals ein signifikanter Risikofaktor (OR 1,194, 95% CI 1,053-1,354, p= 0,006). Dies wurde in Sensitivitätsanalysen am originalen, nicht imputierten Datensatz bestätigt. Es gab einen Trend, dass Alter und Dauer des Krankenhausaufenthaltes ein protektiver Faktor für das Auftreten neuer RDS Beschwerden seien (s. Abb. 8).

**Abb. 8) Risikofaktoren für das Vorhandensein eines „neuen RDS Rom III oder neuen RDS Symptom Komplex“ zum Zeitpunkt t(2)**

Forest Plot zur Veranschaulichung der Risikofaktoren.  $R^2$  gibt das Pseudobestimmtheitsmaß nach Nagelkerkes wieder. Die horizontalen Linien geben das 95%-Konfidenzintervall wieder. Die Punkte geben den Schätzwert (= estimate) wieder. Die senkrechte Linie verdeutlicht ein relatives Risiko von 1.



$R^2=0,21$

## 4. Diskussion

### 4.1. Ergebnisdiskussion

Dies ist die bisher größte Kohortenstudie mit prospektiver Nachverfolgung zum pi-RDS, die so kurz nach bzw. während eines akuten Ausbruchs einer durch EHEC ausgelösten Epidemie begonnen wurde. Die EHEC-Epidemie im Frühsommer 2011 in Norddeutschland, aufgrund derer diese Studie durchgeführt wurde, war der mit 3842 Betroffenen bislang größte beschriebene Ausbruch einer enterohämorrhagischen Escherichia coli (EHEC)-Epidemie mit hämolytisch-urämischem Syndrom (HUS) weltweit. Obwohl sich die meisten Patienten nach der Erkrankung sowohl psychisch als auch physisch gut erholten, leidet doch eine erhebliche Zahl unter Folgeerscheinungen.

Eines der Hauptergebnisse war die steigende Prävalenz des RDS über die Zeit zu den verschiedenen Zeitpunkten sowie die hohe Inzidenz des neu aufgetretenen RDS und neuen RDS Symptom Komplex, die wir finden konnten. Dies zeigt, dass es sich hierbei um ein relevantes medizinisches Problem handelt, für das die Identifikation von Risikofaktoren von großer Bedeutung ist. So kann das Auftreten des pi-RDS in Zukunft möglicherweise besser verhindert und dessen Pathophysiologie besser verstanden werden.

Als wichtigsten protektiven Faktor gegen das RDS nach einem Jahr erwies sich in dieser Studie die Behandlung mit Mesalazin (OR 0,107, 95% CI 0,027-0,429,  $p=0,002$ ) während der akuten Enterokolitis. Als wichtigsten Risikofaktor konnten wir Somatisierungsneigung identifizieren (OR 1,256, 95% CI 1,109-1,421,  $p<0,001$ ). Aus anderen Studien bekannte Risikofaktoren konnten wir nur als nicht-signifikante Trends ( $p<0,1$ ) oder zum Teil auch gar nicht bestätigen.

Betrachtet man die Prävalenzen des RDS zu den verschiedenen Zeitpunkten, so fällt auf, dass die Prävalenz in den ersten 6 Monaten von 9,8% auf 23,5% stark ansteigt. Zwischen 6 Monaten (23,5%) und 12 Monaten (25,3%) nach der EHEC-Infektion ist dieser Anstieg nur noch gering. Des Weiteren litten in unserer Studie 12,3% nach 6 Monaten und 9,3% nach 12 Monaten am „RDS Symptom Komplex“. Wir konnten zeigen, dass die Prävalenz von RDS Beschwerden („RDS Rom III“ + „RDS Symptom Komplex“) vor EHEC 15,6% betrug, 35,9% nach 6 Monaten und schließlich 34,6% nach 12 Monaten.

Vergleicht man diese Ergebnisse mit ähnlichen Studien, lag der signifikante Anstieg in der Prävalenz des pi-RDS nach bakterieller Gastroenteritis in einer zu erwartenden Größenordnung (Schwille-Kiuntke u. a. 2011; M. Thabane, Kottachchi, und Marshall 2007; Halvorson, Schlett, und Riddle 2006; Clark u. a. 2010; Garg u. a. 2005; John K Marshall u. a. 2006; J. K. Marshall u. a. 2010; Smith und Bayles 2007; Dai und Jiang 2012). Die große Spanne der Prävalenz des RDS in diesen Studien (4%-36%) hat mehrere Gründe: Zum einen wurde das Studiendesign in den verschiedenen Studien unterschiedlich gewählt (prospektiv vs. retrospektiv) und auch die Kriterien zur Diagnose eines RDS waren unterschiedlich (Rom I-III, Manning). Außerdem wurden verschiedene Erreger der zu Grunde liegenden Enterokolitis untersucht (Reisediarrhoe ohne spezifische Erregerdiagnostik, EHEC, Campylobacter). Hierbei scheinen Viren insgesamt und Reisediarrhoe ein weniger hohes Risiko für ein lang anhaltendes pi-RDS zu haben (Robin Spiller und Garsed 2009). Wobei auch unterschiedliche Studien mit dem gleichen Erreger zu verschiedenen Ergebnissen kamen. Allerdings machen unterschiedliche Erreger einen unterschiedlich schwere initiale Erkrankung, die in verschiedenen Studien als Risikofaktor gesehen wurde (Dai und Jiang 2012; R. Spiller und Garsed 2009; Ruigómez, García Rodríguez, und Panés 2007; Marroon Thabane u. a. 2009; John K Marshall u. a. 2006).

Beeindruckend war in diesem Zusammenhang auch der fluktuierende Verlauf des RDS bei den Teilnehmern, der sich in anderen Studien (dort meist aber über längere Zeiträume) bestätigt (siehe Abb.4). Diese fluktuierenden Verläufe könnten sich durch eine Veränderung der Darmflora während und nach einer Infektion des Darmes erklären, auch wenn die Rolle des Mikrobioms in der Pathophysiologie des RDS noch nicht abschließend geklärt ist (Dupont 2014). Bisherige Studien zeigen einen ähnlich fluktuierenden Verlauf des pi-RDS (J. K. Marshall u. a. 2010; Smith und Bayles 2007).

Die fluktuierenden Verläufe werden aber auch durch die Rom-III Kriterien beeinflusst. Diese Kriterien setzten grundsätzlich Bauchschmerzen bzw. abdominelles Unwohlsein voraus. So erfüllen Patienten, die z.B. zwischenzeitlich vor allem unter Blähungen leiden und sonst wenig oder gar keine Beschwerden haben, zu bestimmten Zeitpunkten die Rom-III Kriterien nicht. Diese Patienten würden aber klinisch wahrscheinlich als RDS-Patienten eingestuft werden.

Andere Studien zeigen aber auch, dass das erworbene pi-RDS nicht für immer bestehen muss. So hatten von den Teilnehmern der Walkerton-Studie, die nach 2-3 Jahren noch an einem pi-RDS litten (36,2% der Studienpopulation), nach 8 Jahren nur noch die Hälfte der Patienten



diese Beschwerden. Andererseits geht die Teilnehmerzahl der Studie im Laufe der Zeit zurück, und man muss davon ausgehen, dass tendenziell eher Patienten in der Studie verbleiben, die nach wie vor unter Beschwerden leiden. Somit könnte die tatsächlich Prävalenz und Inzidenz unter den erfassten Werten liegen. Die Veränderung der Studienpopulation über die Zeit ist aber ein generelles Problem prospektiver Studien.

Darüber hinaus war auch eine deutliche Verschiebung zwischen den RDS-Subtypen zu sehen. So stieg die Prävalenz des RDS-D innerhalb der RDS Erkrankten von 29,7% vor der EHEC-Erkrankung über die Zeit auf 37% nach einem Jahr. Gleichzeitig sank die Häufigkeit des RDS-O von 18,9% vor EHEC auf 8,2% nach 12 Monaten (siehe Abb.2). Dies ist für das pi-RDS typisch und ähnliche Subgruppenverteilungen bestätigen sich auch in anderen Studien (Schwille-Kiuntke u. a. 2011; M. Thabane, Kottachchi, und Marshall 2007).

In der Walkerton Studie, der größten Studie zum Thema pi-RDS, lag die Inzidenz für ein pi-RDS nach 2-3 Jahren bei 36,2% nach Rom I Kriterien. Diese Kriterien gelten als strikter als die in unserer Studie angewandten Rom III Kriterien (Ghoshal u. a. 2013). Dass die Inzidenz trotzdem höher lag, könnte mit dem Ausbruchsstamm zusammenhängen: Bei dem Ausbruch in Walkerton handelte es sich um eine Wasserverschmutzung mit EHEC O157:H7 und *Campylobacter*. Bei dem Ausbruch in Norddeutschland handelte es sich höchstwahrscheinlich um mit EHEC O104:H4 verunreinigten Sprossen. Dieser EHEC-Stamm scheint zwar aggressiver zu sein, allerdings bestätigt sich in dieser Studie die Schwere der Grunderkrankung nicht als ein Risikofaktor. Das kann an unterschiedlichen Faktoren liegen.

Aufgrund der verschiedenen Ausbruchsstämme ist auch von unterschiedlichen Pathomechanismen auszugehen. Der neue EHEC O104:H4 hat, wie in der Einleitung beschrieben, einige Besonderheiten gegenüber anderen EHEC-Stämmen. So war das chromosomale Grundgerüst dieses EHEC-Stammes das eines enteroaggregativen *E. coli* (EAEC) Stamm. Es wurde nachgewiesen, dass dieser Stamm unter anderem die bakteriophagisch codierten Gene für das Shigatoxin stx2a aufgenommen hatte (Rohde u. a. 2011). Deshalb wird im Rahmen dieses Ausbruchs auch uneinheitlich teilweise von STEC (Shiga-toxin produzierende *E. coli*) und EHEC gesprochen. Dieser neue Ausbruchsstamm könnte eine andere Immunantwort auslösen als verwandte Stämme, was letztlich eine Erklärung dafür sein könnte, dass sich Fieber in dieser Studie tendenziell als protektiver Faktor erwies, während es in anderen Studien als Risikofaktor eingeschätzt wurde. Auch das häufige Vorliegen von blutigen Stühlen, das wahrscheinlich mit dem EAEC-Grundgerüst des Ausbruchstammes zusammen hing, ließ sich vielleicht unter anderem auch aufgrund einer

anderen Immunreaktion nicht als Risikofaktor bestätigen. Ein weiterer wichtiger Aspekt bei der Walkerton Studie, der zu der sehr hohen Prävalenz vom pi-RDS in dieser Studie geführt haben könnte, ist, dass im Anschluss an den Ausbruch der EHEC O157:H7 Epidemie viele Zivilklagen und Schadenersatzforderungen angestrengt wurden („Inside Walkerton: Canada’s worst-ever E. coli contamination - Canada - CBC News“ 2015). Man kann spekulieren, dass es für die beteiligten Patienten, die zum Teil auch sicher Teilnehmer in der Studie waren, unter Umständen von Vorteil wäre, ihre Beschwerden möglichst dramatisch zu beschreiben. Auch wenn der Effekt schwer messbar wäre, könnte man sich vorstellen, dass dies doch einen Einfluss auf die Studienprävalenz nimmt.

Aus anderen Studien zum RDS bekannte Risikofaktoren konnten teilweise als signifikant, als nicht-signifikanter Trend oder auch gar nicht bestätigt werden. Dafür, dass nicht alle bekannten Risikofaktoren in dieser Studie bestätigt werden, gibt es mehrere Erklärungsmöglichkeiten. So konnten in dieser Studie die bekannten Risikofaktoren wie Bauchkrämpfe oder blutige Stühle nicht bestätigt werden. Die vorliegende Studie ist eine prospektive Studie (bzw. eine prospektiv nachverfolgende). Dieser Studientyp leidet weniger unter recall-bias. Möglicherweise wird in den anderen, meist retrospektiven Studien zum pi-RDS die tatsächliche Schwere (z.B. Häufigkeit der (blutigen) Stuhlgänge, Fieber) der initialen Erkrankung von den Studienteilnehmern, die nach wie vor Beschwerden haben, systematisch überschätzt. So könnten Assoziationen von Risikofaktoren für das pi-RDS statistisch signifikant werden, die bei einer prospektiven Studie nicht auftreten würden, da das akute Krankheitsgeschehen vielleicht sachlicher (und nicht durch die Erinnerung beeinflusst) eingeschätzt werden würde.

Ein anderer Grund könnte die Verschreibungspraxis von Mesalazin sein. Der Einsatz von Mesalazin war in unserer Studie der wichtigste protektive Faktor (detaillierte Diskussion siehe unten). Da vor allem Patienten mit schwerer Enterokolitis Mesalazin bekamen, könnte dies die Gruppe von Patienten sein, die im Hinblick auf das pi-RDS am meisten von ihrer Therapie profitierten. Dies könnte in dieser Studie wiederum dazu geführt haben, dass die Schwere der Enterokolitis nicht als ein statistisch signifikanter Risikofaktor erscheint.

Auch psychische Parameter konnten teilweise als Risikofaktoren bestätigt werden. Somatisierungsneigung in der Baseline-Untersuchung (OR 1,256, 95% CI 1,109-1,421,  $p < 0,001$ ) konnten wir als einen hochsignifikanten Risikofaktor für das Vorliegen eines RDS

nach 12 Monaten identifizieren, unabhängig davon wie lange das RDS zu diesem Zeitpunkt dann schon bestand. Gleichzeitig konnten wir auch einen grenzwertigen Trend für Somatisierungsneigung als Risikofaktor für ein neu erworbenes RDS nach 12 Monaten nachweisen. Dies ist ein aus mehreren früheren Studien mehrfach bestätigter Risikofaktor. Zwar wird über diesen Risikofaktor häufiger im Zusammenhang mit dem „normalen“ RDS berichtet, jedoch wurde er auch schon früher für das pi-RDS beschrieben (Nielsen u. a. 2014; Nicholl u. a. 2008). Auch hohe Werte im GAD-7 Fragebogen (generalisierte Angststörung) zu t(0) stellte sich als signifikanter Risikofaktor (OR 1,194, 95% CI 1,053-1,354,  $p=0,006$ ) für das Vorliegen eines „neuen RDS Rom III oder neuen RDS Symptom Komplex“ zum Zeitpunkt t(2) heraus, und auch für das Vorliegen eines „neuen RDS Rom III“ zu t(2) bestand ein grenzwertig signifikanter Trend. Wie auch für Somatisierungsneigung ist dies vor allem im Zusammenhang mit dem gewöhnlichen RDS aber auch dem pi-RDS bekannt (Nicholl u. a. 2008; Nielsen u. a. 2014). Hierbei muss man für beide beachten, dass auch die psychischen Faktoren während der aktuellen Erkrankung gemessen wurden. Möglicherweise waren die Werte in den Tests aufgrund der akut durchaus lebensgefährlichen Erkrankung höher, als in der Allgemeinbevölkerung. Immerhin hatten 49% der Teilnehmer auch Todesangst während der Erkrankung. Andere psychische Krankheiten entsprachen in etwa der Allgemeinbevölkerung.

Als wichtigsten protektiven Faktor, sowohl für das Auftreten eines RDS nach 12 Monaten als auch für das Auftreten eines RDS Symptomkomplexes, konnten wir die Gabe von Mesalazin in der akuten Phase der EHEC-Erkrankung identifizieren. Ein wichtiger Mechanismus in diesem Zusammenhang könnte die inflammatorische Reaktion des Darmes sein. Diese unterscheidet sich während einer akuten Gastroenteritis makroskopisch kaum von einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung (Speelman, Kabir, und Islam 1984). Von dieser akuten Reaktion erholt sich der Darm zwar wieder, jedoch dauert dies einige Zeit. Dies spiegelt sich in prolongierten Verläufen bis zur vollständigen Genesung des Darmes wider. Beispielsweise bei den Patientengruppen, die nach der akuten Erkrankung noch einige Zeit mit dem RDS zu kämpfen hatten. Diese beobachtete protektive Wirkung des Mesalazin stützt die aktuell in der Forschung diskutierte Hypothese, nach der die entzündliche Reaktion des Darmes durch die Gabe von Mesalazin positiv beeinflusst werden könnte. Der genaue Wirkmechanismus von Mesalazin in RDS Patienten ist zwar derzeit Gegenstand der Forschung (Leighton u. a. 2013), es gibt aber Hinweise, wonach einige Prinzipien, wie die

Reduktion der pro-entzündlichen Zytokine und die Regulation der Mastzellfunktion eine wichtige Rolle spielen könnten (Corinaldesi u. a. 2009; Barbara u. a. 2009; C. N. Andrews u. a. 2011). Da diese immunologischen Mechanismen im Verdacht stehen, an der Symptomentstehung des RDS erheblichen Einfluss zu haben, könnte die modulierende Wirkung des Mesalazins in der frühen Phase der Erkrankung eine Erklärung für seine protektive Wirkung darstellen. Allerdings haben nur relativ wenige Patienten Mesalazin erhalten, weswegen man mit voreiligen Rückschlüssen vorsichtig sein muss. Dennoch könnte aufgrund der sehr großen Risikoreduktion um rund das zehnfache für ein pi-RDS durch die Einnahme von Mesalazin (OR 0,107, 95% CI 0,027-0,429,  $p=0,002$ ) in dieser Studie in Zukunft über die Gabe von Mesalazin bei Patienten mit schwerer Enterokolitis und entsprechenden Risikofaktoren nachgedacht werden. Besonders interessant ist diese große Risikoreduktion auch im Hinblick darauf, dass bevorzugt die Patienten Mesalazin bekommen haben, die eine klinisch ausgeprägte Enterokolitis hatten. Dies waren also vor allem Patienten mit blutigen Stühlen, stärkeren Bauchschmerzen oder mehr Durchfällen während der EHEC-Infektion, also genau jene, die in anderen Studien eigentlich ein besonders hohes Risiko hatten, an einem RDS zu erkranken (siehe oben). Dies unterstreicht die potentielle Bedeutung der Mesalazintherapie. In Zukunft könnte die Möglichkeit der Mesalazintherapie bei Ausbrüchen von Durchfallerkrankungen vermehrt diskutiert werden, um bei einer größeren Anzahl von Patienten angewandt zu werden. Man könnte die Effekte dann systematischer studieren. Dies würde unter Umständen einige pi-RDS Fälle verhindern und somit v.a. die Lebensqualität nach einer solchen Epidemie für die Betroffenen insgesamt erhöhen. Auch sind aktuell die Therapiemöglichkeiten für das RDS wenig effizient, sodass eine Prophylaxe der Krankheit wünschenswert wäre. Eine potentielle Risikoreduktion durch Mesalazin könnte auch Auswirkungen auf die für das Gesundheitswesen anfallenden Kosten haben. In den USA beziffern sich die jährlichen direkten und indirekten Kosten des RDS zusammen auf mehr als 30 Milliarden Dollar (Nellesen u. a. 2013).

#### 4.2. Limitationen der Studie

Einige Limitationen in der Aussagekraft dieser Studie hängen mit dem plötzlichen und nicht vorhersagbaren Auftreten der EHEC-Epidemie zusammen. So konnte aufgrund der akuten Situation natürlich keine passende Kontrollgruppe zu unserer Kohorte rekrutiert werden, da

man schnell reagieren musste, und es keine Möglichkeit einer langen Planungsphase gab. Aufgrund besonders schwerer Verläufe der EHEC-Infektion mit der Entwicklung eines HUS, das in einigen Fällen sogar den Aufenthalt auf einer Intensivstation erforderte, mussten einige Patienten aus der Studie ausgeschlossen werden. Einige Patienten die intensivmedizinisch behandelt werden mussten, waren schlicht nicht in der Lage, den Fragebogen auszufüllen. Darüber hinaus mussten die Daten bezüglich des RDS vor der EHEC-Erkrankung retrospektiv abgefragt werden. Allerdings liegt die Prävalenz unserer Kohorte mit 9,8% in einer erwartungsgemäßen Größenordnung und ist vergleichbar mit anderen Studien zur RDS-Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung (Hungin u. a. 2003; Icks u. a. 2002; Brandt u. a. 2009). Das unterstreicht die Repräsentativität der Stichprobe.

Ein generelles Problem prospektiver Studien ist ein lost-to-follow-up Effekt, der vermutlich dazu führt, dass diejenigen Patienten mit Beschwerden im Verlauf der Studie überrepräsentiert sind. Dies liegt daran, dass Patienten mit Beschwerden eher daran interessiert sind, dass die Forschung an „ihrem Problem“ weitergeht, als Personen die nicht betroffen sind. Allerdings war die Rate an Rückantworten in dieser Studie mit knapp 80% nach einem Jahr sehr hoch.

Der beeindruckende protektive Effekt des Mesalazins in dieser Studie darf aus mehreren Gründen nicht überschätzt werden. Eine Kohortenstudie entspricht vom Design einer Beobachtungsstudie ohne Interventionen. Um tatsächliche Arzneimitteleffekte zu bestätigen, bedarf es einer Interventionsstudie, die im besten Fall randomisiert und doppelt verblindet durchgeführt wird. Darüber hinaus hat nur eine relativ kleine Anzahl an Patienten Mesalazin erhalten. Kriterien für eine Therapie mit Mesalazin wurden nicht definiert, und es ist davon auszugehen, dass dies zumindest in den verschiedenen Kliniken unterschiedlich gehandhabt wurde. Man sieht an den Daten aber auch, dass die Gabe von Mesalazin signifikant mit dem Vorliegen von blutigen Stühlen korreliert. Da insgesamt nur 3 weitere Medikamente im Fragebogen abgefragt wurden, stellt sich auch die Frage weiterer erhaltener Therapien und deren Einfluss auf ein mögliches pi-RDS. So bekamen zum Beispiel die Patienten, die Eculizumab erhielten, grundsätzlich Antibiotika (siehe hierzu 1.3.2. Klinik und Therapie der akuten EHEC O104:H4 Infektion). Die Gabe von Eculizumab als möglicher Surrogatparameter für eine Antibiose zeigte allerdings keine Assoziation mit dem pi-RDS. Aber auch andere Medikamente, die nicht in unserem Fragebogen enthalten waren, könnten natürlich einen Einfluss auf das pi-RDS gehabt haben. Gleichwohl bedarf dieser statistisch hoch signifikante Effekt des Mesalazins der weiteren systematischen Untersuchung.

## 5. Zusammenfassung

Einleitung: Im Frühsommer 2011 kam es in Norddeutschland zur weltweit schwersten EHEC-Epidemie mit HUS-Erkrankung. Insgesamt erkrankten 3842 Patienten an EHEC-Gastroenteritis mit dem neuen Serotyp O104:H4; 855 entwickelten ein HUS, 53 verstarben. Da bakterielle Enterokolitiden ein Risiko für ein pi-RDS darstellen, war es Ziel dieser prospektiven Studie, Prävalenz und Inzidenz des RDS zu ermitteln und mögliche Risikofaktoren zu identifizieren.

Methodik: Im Zeitraum ihrer akuten EHEC-Erkrankung ( $t_0$ ) wurden 389 Patienten mehrerer Kliniken in die Studie eingeschlossen. Mittels Fragebogen wurden sie zur aktuellen EHEC-Erkrankung, psychometrischen Faktoren und einem möglichen RDS (Rom-III) vor EHEC befragt und 12 Monate prospektiv nachverfolgt. Zu jedem Messzeitpunkt (0, 6 und 12 Monate nach dem EHEC-Ausbruch) wurde die Prävalenz des RDS berechnet. Die Analyse der Prädiktoren wurde mittels multipler logistischer Regression durchgeführt. Hierbei wurden fehlende Werte mittels multipler Imputation errechnet und ersetzt.

Ergebnis: Die RDS-Prävalenz stieg von zunächst 9,8% vor der EHEC-Infektion auf 23,6% nach 6 Monaten und schließlich auf 25,3% 12 Monate nach der akuten Infektion. Bei Patienten ohne RDS-Beschwerden vor EHEC betrug die Inzidenz 16,9% im ersten Jahr. Höhere Somatisierungsneigung und generalisierte Angststörung stellten sich in dieser Studie als signifikante Risikofaktoren für ein pi-RDS nach einem Jahr dar. Die Behandlung mit Mesalazin während der akuten Infektion war der einzige protektive Faktor gegen das pi-RDS.

Diskussion: Der in der vorliegenden Studie gezeigte Anstieg der RDS-Prävalenz nach dem EHEC-Ausbruch 2011 deckt sich mit früheren Beobachtungen nach ähnlichen Ausbrüchen. Die Ergebnisse legen einen protektiven Effekt der Mesalazinbehandlung nahe. Dies könnte durch den modulierenden Einfluss des Mesalazins auf das Immunsystem der Darmmukosa erklärt werden und bedarf weiterer Untersuchungen.

## 6. Anhang

### 6.1 Beteiligte Kliniken

Tabelle 1: Beteiligte Kliniken und lokale Studienleitungen

<b>Klinik</b>	<b>Lokale Studienleitung</b>
→ Klinikum Lüneburg	Prof. Dr. Torsten Kucharzik
→ Universitätsklinikum und Sana Lübeck	Prof. Dr. Klaus Fellermann, PD Dr. Jürgen Büning, PD Dr. Matthias J. Bahr
→ Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE)	Prof. Dr. Ansgar Lohse, Prof. Dr. Bernd Löwe
→ Asklepios Klinik Hamburg Altona	Prof. Dr. Friedrich Hagenmüller
→ Asklepios Klinik Hamburg Barmbek	PD Dr. Siegbert Faiss
→ Asklepios Klinik Hamburg Nord	Prof. Dr. Klaus Herrlinger
→ Asklepios Klinik Hamburg Harburg	Prof. Dr. Stefan Ulrich Christl
→ Israelitisches Krankenhaus	Prof. Dr. Peter Layer
→ Klinikum Rotenburg (Wümme)	Dr. Lars Paulenz, Frau Anneke Wiese
→ Agaplesion Hamburg	Prof. Dr. Andreas de Weerth
→ Amalie Sieveking Krankenhaus Hamburg	Frau Prof. Dr. Irmtraut Koop
→ Schön Klinik Hamburg Eilbek	Prof. Dr. Hugo Heidemann
→ Marienkrankenhaus Hamburg	Prof. Dr. Andreas van de Loo

## 6.2 Die Rom-III-Kriterien (Longstreth u. a. 2006):

Für mindestens 3 Tage pro Monat während der vergangenen 3 Monate rezidivierende abdominelle Schmerzen oder abdominelles Unwohlsein in Assoziation mit mindestens 2 der folgenden Faktoren:

1. Besserung der Beschwerden nach der Defäkation,
2. Beginn der Beschwerden in Assoziation mit einer Änderung der Stuhlfrequenz,
3. Beginn der Beschwerden in Assoziation mit einer Änderung der Stuhlkonsistenz.

Symptome, die darüber hinaus die Diagnose Reizdarmsyndrom stützen:

1. abnorme Veränderung der Stuhlfrequenz (< 3 Stuhlgänge pro Woche oder > 3 Stuhlgänge pro Tag),
2. abnorme Veränderung der Stuhlkonsistenz (hart/klumpig oder breiig/wässrig),
3. mühsame Stuhlentleerung mit starkem Pressen,
4. gesteigerter Stuhldrang,
5. Gefühl der inkompletten Stuhlentleerung,
6. perianaler Schleimabgang,
7. Blähungen oder Gefühl der abdominalen Distension.



## 6.3 Fragebogen t(0)

Fragebogen zu der Untersuchung  
„Reizdarmsyndrom und psychische Belastung in Folge von EHEC/HUS-Erkrankungen“

**Wir werden Ihnen im Folgenden einige Fragen stellen. Bitte beantworten Sie diese bitte möglichst vollständig. Es gibt keine richtigen oder falschen Antworten.**

**Bitte beantworten Sie zunächst einige Fragen zu Ihrer Person:**

### 1.1 Körpergröße

\_\_\_\_\_ cm

### 1.2 Körpergewicht

\_\_\_\_\_ kg

### 1.3 Geschlecht

- männlich  
 weiblich

### 1.4 Alter

Jahre

### 1.5 Familienstand

- ledig  
 verheiratet  
 getrennt lebend  
 geschieden  
 verwitwet  
 sonstiges

### 1.6 Wohn-/Lebenssituation

- allein  
 mit Partner/-in  
 allein mit Kind/-ern  
 mit Partner/-in und Kind/-ern  
 mit Eltern  
 sonstiges

### 1.7 Höchster Schulabschluss

- noch in der Schule  
 Haupt-/ Volksschulabschluss  
 Abschluss – Polytechnische Oberschule  
 Realschulabschluss  
 abgeschlossenes Fach-/ Hochschulstudium  
 sonstiges

### 1.8 Beruflicher Status

- nicht erwerbstätig (Rentner, Student, Hausfrau)  
 arbeitslos  
 Teilzeit oder stundenweise berufstätig  
 voll berufstätig  
 in Ausbildung

## 2. Es folgen Fragen zum Verlauf der EHEC/HUS-Infektion

Wann begannen die ersten Beschwerden im Rahmen Ihrer EHEC-Infektion (bitte ggf. schätzen):

\_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ (Tag/Monat/Jahr)

Wie lange dauern/ dauerten Ihre Durchfälle in der akuten Durchfallphase an?

- 0 bis 1 Tag  
 2 bis 3 Tage  
 4 bis 5 Tage

- 6 bis 7 Tage
- 8 bis 14 Tage
- mehr als 14 Tage

Was ist/war die höchste Anzahl an Stuhlgängen in der akuten Durchfallphase pro Tag?

- 1 bis 3
- 4-6
- 7-10
- mehr als 10

Hatten Sie in der akuten Durchfallphase länger als 3 Tage 4 oder mehr Stuhlgänge/Tag?

- Ja
- Nein

Sind/waren die Stuhlgänge in der akuten Durchfallphase blutig?

- Nie
- Manchmal
- Überwiegend

Wie viele Tage hatten Sie in der akuten Durchfallphase blutige Stühle?

- 1 Tag
- 2 bis 4 Tage
- 5 bis 7 Tage
- 8 bis 14 Tage
- über 15 Tage

Haben/hatten Sie in der akuten Durchfallphase Fieber?

- Ja
- Nein

Haben/hatten Sie in der akuten Durchfallphase Bauchschmerzen?

- Ja
- Nein

**Wenn ja**, wie stark sind/waren die Bauchschmerzen?

- Leicht
- Mittel
- Schwer

Sind andere Personen aus Ihrem direkten Lebensbereich auch von einer Durchfallerkrankung betroffen?

- Ja
- Nein

Ist bei Ihnen eine Infektion mit dem EHEC-Erreger nachgewiesen worden?

- Ja
- Nein
- Befund steht noch aus

**Die folgenden Fragen beziehen sich auf Komplikationen der EHEC-Infektion im Rahmen eines Hämolytisch Urämisches Syndroms (HUS):**

Haben Sie eine Einschränkung Ihrer Nierenfunktion erlitten?

- Ja  
 Nein, bisher nicht  
oder, wenn Sie bereits genesen oder auf dem Weg der Besserung sind:  
 Nein, die Erkrankung ist ohne Störungen der Nierenfunktion gebessert/ausgeheilt

**Wenn ja,** ist/war eine Dialysebehandlung notwendig?

- Ja  
 Nein, bisher nicht  
oder, wenn Sie bereits genesen oder auf dem Weg der Besserung sind:  
 Nein, die Nierenfunktion hat sich ohne Dialyse gebessert/normalisiert

Sind bei Ihnen Störungen des Nervensystems aufgetreten (z.B. Sprachstörungen, Sehstörungen, Lähmungen, Verwirrung, o.ä.)?

- Ja  
 Nein, bisher nicht  
oder, wenn Sie bereits genesen oder auf dem Weg der Besserung sind:  
 Nein, die Erkrankung ist ohne Störungen des Nervensystems gebessert/ausgeheilt

Empfanden Sie / empfinden Sie die Erkrankung als lebensbedrohlich?

- Ja             Nein

Sind bei Ihnen während der Erkrankung Todesängste aufgetreten?

- Ja             Nein

Ist bei Ihnen einmal oder mehrfach ein Austausch des Blutplasmas (sogenannte Plasmapherese) durchgeführt worden?

- Ja  
 Nein, bisher nicht  
oder, wenn Sie bereits genesen oder auf dem Weg der Besserung sind:  
 Nein, die Erkrankung ist ohne Plasmapherese gebessert/ausgeheilt

Ist bei Ihnen eine Therapie mit dem neuen Antikörper Eculizumab durchgeführt worden?

- Ja  
 Nein, bisher nicht  
oder, wenn Sie bereits genesen oder auf dem Weg der Besserung sind:  
 Nein, die Erkrankung ist ohne die Antikörper-Therapie gebessert/ausgeheilt

Ist bei Ihnen eine Therapie mit Makrogol (z.B. Klean-Prep®) durchgeführt worden?

- Ja  
 Nein, bisher nicht  
oder, wenn Sie bereits genesen oder auf dem Weg der Besserung sind:  
 Nein, die Erkrankung ist ohne Makrogol (z.B. Klean-Prep®) gebessert/ausgeheilt

Ist bei Ihnen eine Therapie mit Mesalazin (z.B. Salofalk®) durchgeführt worden?

- Ja  
 Nein, bisher nicht  
oder, wenn Sie bereits genesen oder auf dem Weg der Besserung sind:  
 Nein, die Erkrankung ist ohne Mesalazin (z.B. Salofalk®) gebessert/ausgeheilt

Ist bei Ihnen eine Therapie mit Mutaflor (Darmbakterien) durchgeführt worden?

- Ja  
 Nein, bisher nicht  
oder, wenn Sie bereits genesen oder auf dem Weg der Besserung sind:  
 Nein, die Erkrankung ist ohne Mutaflor gebessert/ausgeheilt

Wie lange sind/waren Sie in stationärer Krankenhausbehandlung?

- gar nicht  
 bis zu 7 Tage  
 8 bis 14 Tage  
 15 bis 21 Tage  
 22 bis 28 Tage  
 über 28 Tage

War während Ihres stationären Aufenthaltes eine Betreuung auf der Intensivstation erforderlich?

- Ja  
 Nein, bisher nicht  
oder, wenn Sie bereits genesen oder auf dem Weg der Besserung sind:  
 Nein, die Erkrankung ist ohne Intensivstation gebessert/ausgeheilt

**4. Hinweis: Die folgenden Fragen beziehen sich auf Ihren Zustand VOR der aktuellen Erkrankung**

4.1. Haben Sie in den letzten vier Monaten je an Durchfall gelitten (**VOR** der aktuellen Erkrankung)?  
 ja      ↪       nein      →      **weiter mit 4.6**

4.2. Wie viel Stuhlentleerungen hatten Sie maximal pro 24 Stunden (**VOR** der aktuellen Erkrankung)?  
\_\_\_\_\_ Stuhlentleerungen       weiß nicht mehr

4.3. Wie war dabei die Stuhlkonsistenz vorwiegend (**VOR** der aktuellen Erkrankung)?  
 wässrig       breiig       geformt

4.4. Hatten Sie zusammen mit dem Durchfall eine oder mehrere der folgenden Beschwerden (**VOR** der aktuellen EHEC/HUS-Erkrankung)?

- Fieber       Übelkeit       Erbrechen       Bauchkrämpfe  
 plötzlicher Stuhldrang       Blut im Stuhl       Schleim im Stuhl

keine Begleitbeschwerden

4.5. Wie viel Tage hat der Durchfall insgesamt etwa andauert (**VOR** der aktuellen Erkrankung)?  
etwa \_\_\_\_\_Tage  dauert noch an  weiß nicht mehr


4.6. Wie anfällig stufen Sie sich in Bezug auf Durchfall ein?

- sehr anfällig  
 mäßig anfällig  
 gar nicht anfällig


4.7. Wurde in Ihrer Familie (Eltern, Geschwister, eigene Kinder) von einem Arzt jemals ein Reizdarmsyndrom festgestellt?

- ja  
 nein  
 weiß nicht

4.8. Haben Sie sich jemals einer Darmspiegelung (Coloskopie) unterzogen?

- ja  Befund .....
- nein

4.9. Wurde bei Ihnen jemals ein Abschnitt des Dün- oder Dickdarms entfernt?

- ja  Befund .....
- nein

4.10. Nehmen Sie regelmäßig Laxantien (Abführmittel) ein?

- ja  
 nein

1444 4.11. Rauchen Sie?

- ja, regelmäßig  
 nein  
 gelegentlich

4.12. Wie oft waren Sie in den vergangenen 6 Monaten bei einem Arzt (vor der EHEC-Infektion)?

Arztbesuche

4.13. Waren Sie jemals wegen einer psychischen Erkrankung in Behandlung?

- ja  nein

4.14. Ist bei Ihren Eltern, Kindern oder Geschwistern jemals durch einen Arzt eine psychische Störung diagnostiziert worden?

- ja  nein

4.15. Nehmen Sie Medikamente gegen Angst, Depression oder Stress?

- ja  nein

**5. Rom-III**

**Die folgenden Fragen betreffen eine Reihe von verschiedenen Symptomen, die bei Störungen im Magen-Darmtrakt auftreten können. Bitte wählen Sie jeweils die Antwort aus, die am besten auf Sie zutrifft.**

**Hinweis: Die folgenden Fragen beziehen sich auf Ihren Zustand VOR der aktuellen Erkrankung**

**In den letzten drei Monaten (vor Ihrer aktuellen Erkrankung),**  
wie häufig hatten Sie Schmerzen oder Unwohlsein irgendwo in Ihrem Bauch?

- niemals → gehen Sie bitte direkt weiter zur **Frage 5.9**
- weniger als 1 Tag im Monat
- 1 Tag im Monat
- 2 bis 3 Tage im Monat
- 1 Tag in der Woche
- mehr als 1 Tag in der Woche
- jeden Tag

**Für Frauen:**  
Traten diese Schmerzen oder dieses Unwohlsein ausschließlich während Ihrer Regelblutung auf?

- nein
- ja
- trifft nicht zu, da keine Regelblutung auftritt (z.B. bei Frauen in der Menopause oder nach Gebärmutterentfernung)

Haben Sie diese Schmerzen oder dieses Unwohlsein seit mindestens 6 Monaten?  nein  ja

Die folgenden Fragen beziehen sich ebenfalls auf die Zeit **VOR** Ihrer aktuellen Erkrankung

	<b>niemals oder selten</b>	<b>manch- mal</b>	<b>häufig</b>	<b>meis- tens</b>	<b>immer</b>
Wie oft haben sich diese Schmerzen oder dieses Unwohlsein gebessert oder aufgehört, nachdem Sie eine Stuhlentleerung hatten?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Wenn diese Schmerzen oder dieses Unwohlsein angefangen haben, hatten Sie dann häufiger Stuhlgang?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Wenn diese Schmerzen oder dieses Unwohlsein angefangen haben, hatten Sie dann seltener Stuhlgang?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Wenn diese Schmerzen oder dieses Unwohlsein angefangen haben, wie oft war Ihr Stuhlgang dann weicher/flüssiger?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Wenn diese Schmerzen oder dieses Unwohlsein angefangen haben, wie oft war Ihr Stuhlgang dann fester/härter?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**In den letzten 3 Monaten (VOR Ihrer aktuellen Erkrankung)...**

- niemals oder selten**
- manch- mal**
- häufig**
- meis- tens**
- immer**

...wie oft hatten Sie weniger als 3 (also 0-2) Stuhlgänge in der Woche?

...wie oft hatten Sie harten oder klumpigen Stuhlgang?

...wie oft mussten Sie stark pressen während Ihres Stuhlgangs?

... wie oft hatten Sie nach dem Stuhlgang das Gefühl, Ihr Stuhl sei nicht komplett entleert?

...wie oft hatten Sie beim Stuhlgang das Gefühl, der Stuhl könne nicht entleert werden, z.B. sei blockiert?

...wie oft haben Sie beim Stuhlgang mit der Hand nachgeholfen, um den Stuhl zu entleeren (z.B. durch äußeres Pressen im Bereich des Beckenbodens oder durch Ausräumen des Stuhls mit den Fingern?)

...haben irgendwelche dieser Verstopfungs- Symptome der obigen Fragen 5.9 - 5.14 vor mehr als 6 Monaten angefangen?  nein  ja

In den letzten 3 Monaten, wie oft hatten Sie losen, weichen oder flüssigen Stuhlgang?  niemals oder selten → gehen Sie bitte direkt zur **Frage 5.19**

- manchmal
- häufig
- meistens
- immer

In den letzten 3 Monaten, waren mindestens 3/4 Ihrer Stuhlgänge lose, weich oder flüssig?  nein  ja

Haben Ihre Stuhlgänge vor mehr als 6 Monaten begonnen, lose, weich oder flüssig zu sein?  nein  ja

In den letzten 3 Monaten, wie oft hatten Sie Blähungen oder einen aufgetriebenen Leib?  niemals → gehen Sie bitte direkt zu **Frage 5.21**

- weniger als 1 Tag im Monat
- 1 Tag im Monat
- bis 3 Tage im Monat
- 1 Tag in der Woche
- mehr als 1 Tag in der Woche
- jeden Tag

Haben Ihre Symptome der Blähungen oder des aufgetriebenen Leibes vor mehr als 6 Monaten begonnen?

- nein
- ja

In den letzten 3 Monaten, wie oft fühlten Sie sich unangenehm voll nach einer Mahlzeit von normaler Größe?

- niemals→ gehen Sie bitte direkt zu **Frage 5.23**
- weniger als 1 Tag im Monat
- 1 Tag im Monat
- bis 3 Tage im Monat
- 1 Tag in der Woche
- mehr als 1 Tag in der Woche
- jeden Tag

Hatten Sie dieses unangenehme Völlegefühl nach dem Essen bereits während der letzten 6 Monate oder länger?

- nein
- ja

In den letzten 3 Monaten, wie oft waren Sie nicht in der Lage, eine Mahlzeit normaler Größe aufzuessen?

- niemals→, gehen Sie bitte direkt zu **Frage 5.25**
- weniger als 1 Tag im Monat
- 1 Tag im Monat
- bis 3 Tage im Monat
- 1 Tag in der Woche
- mehr als 1 Tag in der Woche
- jeden Tag

Hatten Sie die Schwierigkeit, eine Mahlzeit normaler Größe aufzuessen, bereits während der letzten 6 Monate oder länger?

- nein
- ja

In den letzten 3 Monaten, wie oft hatten Sie Schmerzen oder Brennen in der Mitte Ihres Bauches, oberhalb des Nabels, aber nicht in der Brust?

- niemals→ bitte überspringen Sie die nächste Frage
- weniger als 1 Tag im Monat
- 1 Tag im Monat
- bis 3 Tage im Monat
- 1 Tag in der Woche
- mehr als 1 Tag in der Woche
- jeden Tag

Hatten Sie diese Schmerzen oder dieses Brennen bereits während der letzten 6 Monate oder länger?

- nein
- ja



**Manche glauben, dass die Stressbelastung mit der Beeinträchtigung der körpereigenen Abwehr in Zusammenhang stehen könnte. Die folgenden Fragen sollen daher Ihre aktuelle Stressbelastung und den Umgang mit schwierigen Situationen im Allgemeinen erfassen.**

6.1. Haben Sie in den letzten zwölf Monaten ein einschneidendes Ereignis erlebt? (z.B. schwerer Unfall, Todesfall in der engeren Familie, Scheidung, Arbeitsplatz-Verlust)

nein

ja -> welches? \_\_\_\_\_

## PDS

Viele Menschen haben irgendwann in ihrem Leben ein sehr belastendes oder traumatisches Erlebnis oder werden Zeuge eines solchen Ereignisses. Bitte geben Sie für jedes der folgenden Ereignisse an, ob Sie es erlebt haben, entweder persönlich oder als Zeuge. Bitte kreuzen sie **JA** an, wenn dies der Fall war, und **NEIN**, wenn dies nicht der Fall war. Bitte beantworten sie die Fragen für die Zeit **VOR** Ihrer aktuellen EHEC/HUS-Erkrankung

		<b>JA</b>	<b>NEIN</b>
7.1	<b>Schwerer Unfall, Feuer oder Explosion</b> (z.B. Arbeitsunfall, Unfall in der Landwirtschaft, Autounfall, Flugzeug- oder Schiffsunglück)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7.2	<b>Naturkatastrophe</b> (z.B. Wirbelsturm, Orkan, Flutkatastrophe, schweres Erdbeben)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7.3	<b>Gewalttätiger Angriff</b> durch jemanden aus dem Familien- oder Bekanntenkreis (z.B. körperlich angegriffen, ausgeraubt, angeschossen oder mit einer Schusswaffe bedroht werden, Stichverletzung zugefügt bekommen)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7.4	<b>Gewalttätiger Angriff</b> durch eine fremde Person (z.B. körperlich angegriffen, ausgeraubt, angeschossen oder mit einer Schusswaffe bedroht werden, Stichverletzung zugefügt bekommen)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7.5	<b>Sexueller Angriff</b> durch jemanden aus dem Familien- oder Bekanntenkreis (z.B. Vergewaltigung oder versuchte Vergewaltigung)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7.6	<b>Sexueller Angriff</b> durch eine fremde Person (z.B. Vergewaltigung oder versuchte Vergewaltigung)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7.7	<b>Kampfeinsatz</b> im Krieg oder Aufenthalt in Kriegsgebieten	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7.8	<b>Sexueller Kontakt im Alter von unter 18 Jahren</b> mit einer Person, die mindestens 5 Jahre älter war (z.B. Kontakt mit Genitalien oder Brüsten)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7.9.	<b>Gefangenschaft</b> (z.B. Strafgefangener, Kriegsgefangener, Geisel)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7.10	<b>Folter</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7.11	<b>Lebensbedrohliche Erkrankung VOR der aktuellen EHEC/HUS-Erkrankung</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7.12	<b>Anderes Ereignis</b> Bitte beschreiben Sie dieses Ereignis: _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

7.13. Wenn Sie bei 7.1 bis 7.12. mehrmals **JA** angekreuzt haben, geben Sie bitte hier die Nummer desjenigen Erlebnisses an, das Sie am meisten belastet: Nr .

**Wenn Sie keines der Erlebnisse hatten, können Sie bei Frage 8 weitermachen.**

**Wenn Sie bei einem oder mehreren Ereignissen JA angekreuzt haben, beantworten Sie bitte die folgenden Fragen für das schlimmste Erlebnis.**

7.14. Wie alt waren Sie, als Sie dieses schlimmste Erlebnis hatten?   Jahre

**Bitte kreuzen Sie für die folgenden Fragen JA oder NEIN an. Während des schlimmsten Erlebnisses ...**

- |   | <b>JA</b>                | <b>NEIN</b>              |
|---|--------------------------|--------------------------|
| 7.15... wurden Sie körperlich verletzt?                                 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 7.16... wurde jemand anderes körperlich verletzt?                       | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 7.17... dachten Sie, dass Ihr Leben in Gefahr sei?                      | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 7.18... dachten Sie, dass das Leben einer anderen Person in Gefahr sei? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 7.19... fühlten Sie sich hilflos?                                       | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 7.20... hatten Sie starke Angst, oder waren Sie voller Entsetzen?       | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

**Im Folgenden finden Sie eine Reihe von Problemen, die Menschen manchmal nach traumatischen Erlebnissen haben. Bitte lesen Sie sich jedes der Probleme sorgfältig durch. Wählen Sie diejenige Antwortmöglichkeit (0 – 3) aus, die am besten beschreibt, wie häufig Sie IM LETZTEN MONAT VOR DER EHEC/HUS-ERKRANKUNG von diesem Problem betroffen waren. Die Fragen sollten Sie dabei bitte immer auf Ihr schlimmstes Erlebnis beziehen.**

**Dabei bedeutet**                      **0** = Überhaupt nicht oder nur einmal im letzten Monat

**1** = Einmal pro Woche oder seltener/ manchmal

**2** = 2 bis 4 mal pro Woche/ die Hälfte der Zeit

**3** = 5 mal oder öfter pro Woche/ fast immer

- |      |                |  |
|------|----------------|--|
| 7.21 | <b>0 1 2 3</b> | Hatten Sie belastende Gedanken oder Erinnerungen an das Erlebnis, die ungewollt auftraten und Ihnen durch den Kopf gingen, obwohl Sie nicht daran denken wollten?  |
| 7.22 | <b>0 1 2 3</b> | Hatten Sie schlechte Träume oder Alpträume von dem Erlebnis?   |
| 7.23 | <b>0 1 2 3</b> | War es, als würden Sie das Ereignis plötzlich noch einmal durchleben, oder handelten oder fühlten Sie so, als würde es wieder passieren?   |
| 7.24 | <b>0 1 2 3</b> | Belastete es Sie, wenn Sie an das Erlebnis erinnert wurden (fühlten Sie sich z.B. ängstlich, ärgerlich, traurig, schuldig, usw.)?  |
| 7.25 | <b>0 1 2 3</b> | Hatten Sie körperliche Reaktionen (z.B. Schweißausbruch oder Herzklopfen), wenn Sie an das Erlebnis erinnert wurden?   |
| 7.26 | <b>0 1 2 3</b> | Haben Sie sich bemüht, nicht an das Erlebnis denken, nicht darüber zu reden oder damit verbundene Gefühle zu unterdrücken?   |
| 7.27 | <b>0 1 2 3</b> | Haben Sie sich bemüht, Aktivitäten, Menschen oder Orte zu meiden, die Sie an das Erlebnis erinnern?  |
| 7.28 | <b>0 1 2 3</b> | Konnten Sie sich an einen wichtigen Bestandteil des Erlebnisses nicht erinnern?  |
| 7.29 | <b>0 1 2 3</b> | Hatten Sie deutlich weniger Interesse an Aktivitäten, die vor dem Erlebnis für Sie wichtig waren, oder haben Sie diese deutlich seltener unternommen?  |
| 7.30 | <b>0 1 2 3</b> | Fühlten Sie sich Menschen Ihrer Umgebung gegenüber entfremdet oder isoliert?   |
| 7.31 | <b>0 1 2 3</b> | Fühlten Sie sich abgestumpft oder taub (z.B. nicht weinen können oder sich unfähig fühlen, liebevolle Gefühle zu erleben)?   |
| 7.32 | <b>0 1 2 3</b> | Hatten Sie das Gefühl, dass sich Ihre Zukunftspläne und Hoffnungen nicht erfüllen werden (z.B. dass Sie im Beruf keinen Erfolg haben, nie heiraten, keine Kinder haben oder nicht lange leben werden)?     |
| 7.33 | <b>0 1 2 3</b> | Hatten Sie Schwierigkeiten, ein- oder durchzuschlafen?   |
| 7.34 | <b>0 1 2 3</b> | Waren Sie reizbar oder hatten Sie Wutausbrüche?  |
| 7.35 | <b>0 1 2 3</b> | Hatten Sie Schwierigkeiten, sich zu konzentrieren (z.B. während eines Gespräches in Gedanken abschweifen; beim Ansehen einer Fernsehsendung den Faden verlieren; vergessen, was Sie gerade gelesen haben)? |
| 7.36 | <b>0 1 2 3</b> | Waren Sie übermäßig wachsam (z.B. nachprüfen, wer in Ihrer Nähe ist; sich unwohl fühlen, wenn Sie mit dem Rücken zur Tür sitzen; usw.)?  |
| 7.37 | <b>0 1 2 3</b> | Waren Sie nervös oder schreckhaft (z.B. wenn jemand hinter Ihnen geht)?  |

7.38 Wie lange haben sie schon die Probleme, die Sie oben angegeben haben? (Bitte eine Antwortmöglichkeit ankreuzen)

weniger als einen Monat     1 bis 3 Monate     über 3 Monate

7.39 Wann nach dem traumatischen Erlebnis traten diese Probleme auf? (Bitte eine Antwortmöglichkeit ankreuzen)

innerhalb der ersten 6 Monate     nach 6 Monaten oder später

Bitte geben Sie abschließend an, ob die oben genannten Probleme, Sie **IM LETZTEN MONAT VOR DER EHEC/HUS-ERKRANKUNG** in den unten angeführten Bereichen Ihres Lebens beeinträchtigt haben. Bitte kreuzen Sie JA an, wenn eine Beeinträchtigung vorlag, und NEIN, wenn dies nicht der Fall war.

	JA	NEIN
7.40 Arbeit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7.41 Hausarbeit und Haushaltspflichten	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7.42 Beziehungen zu Freunden	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7.43 Unterhaltung und Freizeitaktivitäten	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7.44 Beziehungen zu Familienmitgliedern	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7.55 Erotik und Sexualität	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7.56 Allgemeine Lebenszufriedenheit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7.57 Allgemeine Leistungsfähigkeit in allen Lebensbereichen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

## PDEQ

Bitte beantworten Sie die folgenden Aussagen, indem Sie einen Kreis um die Antwort machen, die Ihre Empfindungen und Verhaltensweisen **während der EHEC/HUS-Erkrankung** bzw. **nach der Diagnosestellung** beschreiben. Kreuzen Sie bitte eine 1 an, wenn die Aussage *überhaupt nicht* zutrifft, die 2, wenn sie *ein wenig* zutrifft, bis hin zur 5, wenn sie *ganz genau* zutrifft. Versuchen Sie sich vorzustellen, wie das war. Vielleicht fällt es Ihnen schwer, sich noch mal in die Situation zu versetzen. Wir bitten Sie dennoch, diese Fragen zu beantworten.

8.1 **Ich hatte Momente, in denen ich nicht mehr wusste, was vor sich ging. Ich fühlte mich so, als ob ich nicht Teil von dem war, was passierte.**

	1	2	3	4	5	
trifft	überhaupt	ein wenig	etwas	ziemlich	ganz genau	zu
	nicht					

8.2 **Ich fühlte mich so, als ob ich automatisch handelte. Ich habe Dinge gemacht, zu denen ich mich gar nicht bewusst entschlossen habe, wie ich später merkte.**

	1	2	3	4	5	
trifft	überhaupt	ein wenig	etwas	ziemlich	ganz genau	zu
	nicht					

8.3 **Mein Zeitgefühl war verändert - alles schien wie im Zeitlupentempo zu passieren.**

	1	2	3	4	5	
trifft	überhaupt	ein wenig	etwas	ziemlich	ganz genau	zu
	nicht					

8.4 **Was geschah, erschien mir wie unwirklich, als ob ich in einem Traum sei oder einen Film oder ein Theaterstück sehe.**

	1	2	3	4	5	
trifft	überhaupt	ein wenig	etwas	ziemlich	ganz genau	zu
	nicht					

8.5 **Ich fühlte mich wie ein Zuschauer, der zusieht, was passiert - so als ob ich über dem Geschehen schwebte oder es als ein Außenstehender beobachtete.**

	1	2	3	4	5	
trifft	überhaupt	ein wenig	etwas	ziemlich	ganz genau	zu
	nicht					

- 8.6 Es gab Momente, in denen mein Gefühl für meinen Körper verändert oder gestört zu sein schien. Ich fühlte mich wie abgetrennt von meinem Körper oder als ob mein Körper außergewöhnlich groß oder klein sei.

	1	2	3	4	5	
trifft	überhaupt	ein wenig	etwas	ziemlich	ganz genau	zu
	nicht					

- 8.7 Ich empfand, als ob Dinge, die eigentlich anderen passierten, mir geschahen - so als wäre ich direkt in einen Vorgang verwickelt, obwohl ich es gar nicht war.

	1	2	3	4	5	
trifft	überhaupt	ein wenig	etwas	ziemlich	ganz genau	zu
	nicht					

- 8.8 Ich war überrascht, danach herauszufinden, daß damals vieles passiert war, was ich nicht mitbekommen hatte, ganz besonders Dinge, die ich normalerweise bemerken würde.

	1	2	3	4	5	
trifft	überhaupt	ein wenig	etwas	ziemlich	ganz genau	zu
	nicht					

- 8.9 Ich fühlte mich verwirrt. Das heißt, ich erlebte Augenblicke, in denen mir nicht klar wurde, was um mich herum vor sich ging.

	1	2	3	4	5	
trifft	überhaupt	ein wenig	etwas	ziemlich	ganz genau	zu
	nicht					

- 8.10 Ich fühlte mich desorientiert. Das heißt, es gab Momente, in denen ich mir unsicher war, wo ich mich befand und welche Zeit es gerade war.

	1	2	3	4	5	
trifft	überhaupt	ein wenig	etwas	ziemlich	ganz genau	zu
	nicht					

- 8.11 Auf einer Skala von 0 - 10, wo 0 keine Belastung oder neutral darstellt und 10 die für Sie maximal vorstellbare Belastung darstellt, wie belastend fühlt sich die EHEC-/HUS-Erkrankung für Sie jetzt an?

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Keine Belastung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Maximale Belastung

Auf den folgenden Seiten kreuzen Sie bitte an, welche Aussage im Allgemeinen am besten auf Sie zutrifft. Auch hier gibt es keine falschen oder richtigen Angaben. Bitte beantworten Sie möglichst alle Fragen.

### SWOP-K9

	Stimmt nicht	Stimmt kaum	Stimmt eher	Stimmt genau
Wenn mir jemand Widerstand leistet, finde ich Mittel und Wege, mich durchzusetzen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich erwarte fast nie, dass die Dinge nach meinem Sinn verlaufen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Es bereitet mir keine Schwierigkeiten, meine Absichten und Ziele zu verwirklichen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich blicke stets optimistisch in die Zukunft	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
In unerwarteten Situationen weiß ich immer, wie ich mich verhalten soll	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Die Dinge entwickeln sich nie so, wie ich es mir wünsche	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Auch bei überraschenden Ereignissen glaube ich, dass ich gut damit zurechtkommen werde	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Schwierigkeiten sehe ich gelassen entgegen, weil ich mich immer auf meine Fähigkeiten verlassen kann	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich sehe stets die guten Seiten der Dinge	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

### BFI-K

	sehr unzutreffend	eher unzutreffend	Weder noch	eher zutreffend	sehr zutreffend
Ich...					
10.1 ....werde leicht deprimiert, niedergeschlagen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
...bin entspannt, lasse mich durch Stress nicht aus der Ruhe bringen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
...mache mir viele Sorgen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
...werde leicht nervös und unsicher	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

### SozU (K-14)

**In diesem Fragebogen geht es um Ihre Beziehungen zu wichtigen Menschen, also zum Partner, zu Familienmitgliedern, Freunden und Bekannten, Kollegen und Nachbarn. Wir möchten erfahren, wie Sie diese Beziehungen erleben und einschätzen. Neben jeder Aussage finden Sie fünf Kästchen. Kreuzen Sie bitte das Kästchen an, das Ihrer Zustimmung entspricht.**

	trifft nicht zu	trifft eher nicht zu	trifft teilweise zu	trifft zu	trifft genau zu
11.1 Ich finde ohne weiteres jemanden, der sich um meine Wohnung (z.B. Blumen, Haustiere, Post) kümmert, wenn ich mal nicht da bin.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11.2 Es gibt Menschen, die mich ohne Einschränkung so nehmen wie ich bin.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11.3 Ich erfahre von anderen viel Verständnis und Geborgenheit.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11.4 Ich habe einen sehr vertrauten Menschen, mit dessen Hilfe ich immer rechnen kann.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11.5 Bei Bedarf kann ich mir ohne Probleme bei Freunden oder Nachbarn etwas ausleihen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11.6 Ich habe Freunde/Angehörige, die sich auf jeden Fall Zeit nehmen und gut zuhören, wenn ich mich aussprechen möchte.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11.7 Ich kenne mehrere Menschen, mit denen ich gerne etwas unternehme.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11.8 Ich habe Freunde/Angehörige, die mich einfach mal umarmen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11.9 Wenn ich krank bin, kann ich ohne Zögern Freunde/Angehörige bitten, wichtige Dinge (z.B. Einkaufen) für mich zu erledigen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	trifft nicht zu	trifft eher nicht zu	trifft teilweise zu	trifft zu	trifft genau zu
11.10 Wenn ich mal sehr bedrückt bin, weiß ich, zu wem ich damit ohne weiteres gehen kann.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11.11 Es gibt Menschen, die Freude und Leid mit mir teilen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

11.12 Bei manchen Freunden/Angehörigen kann ich auch mal ganz ausgelassen sein.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11.13 Ich habe einen vertrauten Menschen, in dessen Nähe ich mich ohne Einschränkung wohl fühle.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11.14 Es gibt eine Gruppe von Menschen (Freundeskreis, Clique), zu der ich gehöre und mit denen ich mich häufig treffe.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

## 12. Wie häufig reagieren Sie in Stressphasen mit folgenden körperlichen Symptomen?

	nie	selten	häufig	immer
Rückenschmerzen, Schmerzen in Armen, Beinen oder Gelenken (Knie, Hüften usw.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kopfschmerzen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Schwindel oder Ohnmachtsanfälle	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Herzklopfen, Herzrasen oder Schmerzen im Brustbereich	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bauchschmerzen, Verstopfung, Übelkeit, Blähungen nervöser Darm oder Durchfall	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anderes und zwar:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

## 13. PHQ-9

Wie oft fühlten Sie sich im Verlauf der letzten 2 Wochen durch die folgenden Beschwerden beeinträchtigt?

	Überhaupt nicht	An einzelnen Tagen	An mehr als der Hälfte der Tage	Beinahe jeden Tag
Wenig Interesse oder Freude an Ihren Tätigkeiten	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Niedergeschlagenheit, Schwermut oder Hoffnungslosigkeit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Schwierigkeiten ein- oder durchzuschlafen oder vermehrter Schlaf	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Müdigkeit oder Gefühl, keine Energie zu haben	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Verminderter Appetit oder übermäßiges Bedürfnis zu essen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Schlechte Meinung von sich selbst; Gefühl, ein Versager zu sein oder die Familie enttäuscht zu haben	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Schwierigkeiten, sich auf etwas zu konzentrieren, z.B. beim Zeitunglesen oder Fernsehen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Waren Ihre Bewegungen oder Ihre Sprache so verlangsamt, dass es auch anderen auffallen würde? Oder waren Sie im Gegenteil „zappelig“ oder ruhelos und hatten dadurch einen stärkeren Bewegungsdrang als sonst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gedanken, dass Sie lieber tot wären oder sich Leid zufügen möchten	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

## 14. GAD-7

Wie oft fühlten Sie sich im Verlauf der letzten 2 Wochen durch die folgenden Beschwerden beeinträchtigt?

	Überhaupt nicht	An einzelnen Tagen	An mehr als der Hälfte der Tage	Beinahe jeden Tag
Nervosität, Ängstlichkeit oder Anspannung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nicht in der Lage sein, Sorgen zu stoppen oder zu kontrollieren	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Übermäßige Sorgen bezüglich verschiedener Angelegenheiten	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Schwierigkeiten zu entspannen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Rastlosigkeit, so dass Stillsitzen schwer fällt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Schnelle Verärgerung oder Gereiztheit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gefühl der Angst, so als würde etwas Schlimmes passieren	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

### PHQ-P

Hatten Sie in den letzten 4 Wochen eine Angstattacke (plötzliches Gefühl der Furcht oder Panik?) JA  NEIN

### 16. PHQ-15

Wie stark fühlten Sie sich im Verlauf der letzten 4 Wochen durch die folgenden Beschwerden beeinträchtigt?

	Nicht beeinträchtigt	Wenig beeinträchtigt	Stark beeinträchtigt
Bauchschmerzen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Rückenschmerzen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Schmerzen in Armen, Beinen oder Gelenken (Knie, Hüfte usw.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Menstruationsschmerzen oder andere Probleme mit der Menstruation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Schmerzen oder Probleme beim Geschlechtsverkehr	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kopfschmerzen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Schmerzen im Brustbereich	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Schwindel	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ohnmachtsanfälle	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Herzklopfen oder Herzrasen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kurzatmigkeit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Verstopfung, nervöser Darm oder Durchfall	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Übelkeit, Blähungen oder Verdauungsbeschwerden	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

### 17. SF-12

**Im nun folgenden Abschnitt geht es um Ihre Beurteilung Ihres allgemeinen Gesundheitszustandes in der vergangenen Woche. Der Bogen ermöglicht es, nachzuvollziehen, wie Sie sich fühlen und wie Sie im Alltag zurechtkommen. Bitte beantworten Sie jede der Fragen, indem Sie bei den Antwortmöglichkeiten die Zahl ankreuzen, die am besten auf Sie zutrifft.**

	Ausgezeichnet	Sehr gut	Gut	Weniger gut	Schlecht
1. Wie würden Sie Ihren Gesundheitszustand im Allgemeinen beschreiben?	1	2	3	4	5

Im Folgenden sind einige Tätigkeiten beschrieben, die Sie vielleicht an einem normalen Tag ausüben.

*Sind Sie durch Ihren derzeitigen Gesundheitszustand bei diesen Tätigkeiten eingeschränkt?*

Wenn ja, wie stark?

Ja, stark eingeschränkt	Ja, etwas eingeschränkt	Nein, überhaupt nicht eingeschränkt
----------------------------	----------------------------	--

2. **mittelschwere Tätigkeiten**, z.B. einen Tisch verschieben, staubsaugen, kegeln, Golf spielen

1	2	3
---	---	---

3. **mehrere** Treppenabsätze steigen

1	2	3
---	---	---

Hatten Sie in den *in der vergangenen Woche aufgrund Ihrer körperlichen Gesundheit* irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf bzw. zu Hause?

Ja	Nein
----	------

4. Ich habe **weniger geschafft** als ich wollte

1	2
---	---

5. Ich konnte **nur bestimmte** Dinge tun

1	2
---	---

Hatten Sie *in der vergangenen Woche aufgrund seelischer Probleme* irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf bzw. zu Hause (z.B. weil Sie sich niedergeschlagen oder ängstlich fühlten)?

Ja	Nein
----	------

6. Ich habe **weniger geschafft** als ich wollte

1	2
---	---

7. Ich konnte nicht so **sorgfältig** wie üblich arbeiten

1	2
---	---

8. Inwieweit haben die Schmerzen Sie *in der vergangenen Woche* bei der Ausübung Ihrer Alltagsaktivitäten zu Hause und im Beruf behindert?

Überhaupt nicht	Ein bisschen	Mäßig	Ziemlich	Sehr
1	2	3	4	5

In diesen Fragen geht es darum, wie Sie sich fühlen und wie es Ihnen *in der vergangenen Woche* gegangen ist.

(Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile die Zahlen an, die seinem/ihrem Befinden am ehesten entspricht).

Wie oft waren Sie *in der vergangenen Woche*

Immer	Meistens	Ziemlich oft	Manchmal	Selten	Nie
-------	----------	--------------	----------	--------	-----

9. ... ruhig und gelassen?

1	2	3	4	5	6
---	---	---	---	---	---

10. ... voller Energie?

1	2	3	4	5	6
---	---	---	---	---	---

11.... entmutigt und traurig?

1	2	3	4	5	6
---	---	---	---	---	---

12. Wie häufig haben Ihre körperliche Gesundheit oder seelischen Probleme *in der vergangenen Woche* Ihre Kontakte zu anderen Menschen (Besuche bei Freunden, Verwandten usw.) beeinträchtigt?

Immer	Meistens	Manchmal	Selten	Nie
1	2	3	4	5

## 18. Wurde vom Arzt jemals eine der folgenden Erkrankungen festgestellt?

	<b>Ja</b>	<b>Nein</b>
Allergische Erkrankung (z.B. Heuschnupfen allergisches Asthma)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Chronische Darmerkrankung (Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, Zöliakie, Darmkrebs)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fettstoffwechselstörung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>



Fibromyalgie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Genetisches Polyposissyndrom	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Herz-, Kreislauferkrankung (z.B. Bluthochdruck)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Krebserkrankung (außer Darmkrebs)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Lungen-/Atemwegserkrankung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
„Nervöser Darm“ oder Reizdarm	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nierenerkrankung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Rheumatische Erkrankung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Zuckerkrankheit (Diabetes mellitus)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Depressive Störung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Angststörung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Posttraumatische Belastungsstörung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Alkoholerkrankung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Andere psychische Erkrankung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sonstige chronische Erkrankung, und zwar: _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**19. Hinweis: Die folgenden Fragen beziehen sich auf Ihren Zustand VOR der aktuellen Erkrankung**

19.1. Welche der folgenden Antworten beschreibt am besten Ihre tägliche körperliche Bewegung?

- Vorwiegend sitzende Tätigkeit
- Vorwiegend stehende Tätigkeit
- Tätigkeit mit leichter körperlicher Bewegung
- Tätigkeit mit mittelschwerer körperlicher Arbeit
- Tätigkeit mit schwerer körperlicher Arbeit (z.B. Heben schwerer Dinge)

19.2. Wie oft betreiben Sie im Winter Sport?

- Regelmäßig mehr als 5 Stunden in der Woche
- Regelmäßig mehr als 3 – 4 Stunden in der Woche
- Regelmäßig 1 – 2 Stunden in der Woche
- Weniger als 1 Stunde in der Woche
- Keine sportliche Betätigung im Winter

19.3. Wie oft betreiben Sie im Sommer Sport?

- Regelmäßig mehr als 5 Stunden in der Woche
- Regelmäßig mehr als 3 – 4 Stunden in der Woche
- Regelmäßig 1 – 2 Stunden in der Woche
- Weniger als 1 Stunde in der Woche
- Keine sportliche Betätigung im Sommer

	Weniger als 1 km	1-3 km	4 km und mehr
Auf Ihrem Weg zur Arbeit bzw. von der Arbeit nach Hause oder in Ihrer Freizeit:			
Wie viele Kilometer gehen Sie im Durchschnitt <u>pro Wochentag zu Fuß?</u>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Wie viele Kilometer gehen Sie im Durchschnitt <u>am Wochenende zu</u>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Fuß?

Wie viele Kilometer fahren Sie im Durchschnitt mit dem Fahrrad pro Wochentag?

Wie viele Kilometer fahren Sie im Durchschnitt mit dem Fahrrad am Wochenende?

Folgende Fragen beziehen sich wieder auf Ihre **aktuelle Erkrankung (EHEC-Infektion und/oder das Hämolytisch Urämischen Syndroms (HUS))**

**Bitte geben Sie an, inwieweit die folgenden Aussagen auf Sie zutreffen:**

**Als die Ärzte mir die Diagnose mitgeteilt haben...**

	trifft vollständig zu	trifft eher zu	trifft eher nicht zu	trifft überhaupt nicht zu
20.1...habe ich versucht, so viele Informationen zu bekommen wie möglich	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20.2...habe ich versucht, nicht an mögliche Folgen oder Komplikationen zu denken	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20.3...habe ich große Angst bekommen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20.4...war ich sehr niedergeschlagen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20.5...dachte ich, dass es bei mir eher günstig verlaufen wird	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20.6...glaubte ich, dass ich schwere Komplikationen bekommen werde	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20.7...hatte ich Angst zu sterben	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20.8...habe ich den Kontakt zu meinen Angehörigen und Freunden vermieden, um andere nicht zu gefährden	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20.9...fühlte ich mich mitverantwortlich erkrankt zu sein	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20.10..dachte ich „typisch, dass es mich trifft“	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20.11...ärgerte ich mich über die Art der heutigen Ernährungserzeugung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**Jetzt ...**

	trifft vollständig zu	trifft eher zu	trifft eher nicht zu	trifft überhaupt nicht zu
21.1...habe ich Angst, dass ich die Erkrankung nicht mehr loswerde	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21.2...fürchte ich mich vor weiteren Komplikationen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**In Zukunft ...**

	trifft vollständig zu	trifft eher zu	trifft eher nicht zu	trifft überhaupt nicht zu
--	-----------------------------	----------------------	----------------------------	---------------------------------

...werde ich genau auf das achten, was ich esse

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

**Die Behandlung durch Ärzte und Pfleger empfand ich**

23.1...als fachlich kompetent

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

23.2...als emotional einfühlsam

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

23.3...als verunsichernd

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

23.4...als unterstützend

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

**Die Berichte in den Medien empfand ich**

24.1...als hilfreich

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

24.2...als belastend

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

24.3...als unangemessen

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

24.4...als verunsichernd

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

**Gibt es noch etwas, was Sie uns in diesem Zusammenhang mitteilen möchten?**

---

---

Wir möchten uns bei Ihnen herzlich für die Teilnahme und die Unterstützung unseres Forschungsprojektes bedanken.

**VIELEN HERZLICHEN DANK!**

## 7. Abkürzungsverzeichnis

EHEC	enterohämorrhagische Escherichia coli
STEC	Shiga-toxin produzierende Escherichia coli
pi-RDS	post-infektiöses Reizdarmsyndrom
RDS	Reizdarmsyndrom
RDS-D	Reizdarmsyndrom Diarrhoe-dominant
RDS-M	Reizdarmsyndrom vom Mischtyp
RDS-O	Reizdarmsyndrom Obstipations-dominant
DGVS	Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten
DGNM	Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität
IBS-SSS	irritable bowel syndrome-severity scoring system
ZO-1	Protein auf der cytoplasmatischen Seite der Tight Junctions
PAR-2	protease activated receptor
mRNA	messenger Ribonukleinsäure
ZNS	zentrales Nervensystem
MRT	Magnetresonanztomographie
VIP	vasoaktives intestinales Peptid
IL	Interleukin
TNF	Tumornekrosefaktor
CRP	C-reaktives Protein
TSH	Thyreoidea stimulierendes Hormon
AK	Antikörper

ECL-Zellen enterochromaffine like Zellen

HUS hämolytisch-urämisches Syndrom

## 8. Literaturverzeichnis

- Andrews, C. N., T. A. Griffiths, J. Kaufman, N. Vergnolle, M. G. Surette, und K. P. Rioux. 2011. „Mesalazine (5-Aminosalicylic Acid) Alters Faecal Bacterial Profiles, but Not Mucosal Proteolytic Activity in Diarrhoea-Predominant Irritable Bowel Syndrome“. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 34 (3): 374–83. doi:10.1111/j.1365-2036.2011.04732.x.
- Andrews, E B, S C Eaton, K A Hollis, J S Hopkins, V Ameen, L R Hamm, S F Cook, P Tennis, und A W Mangel. 2005. „Prevalence and demographics of irritable bowel syndrome: results from a large web-based survey“. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 22 (10): 935–42. doi:10.1111/j.1365-2036.2005.02671.x.
- Annaházi, Anita, Krisztina Gecse, Marta Dabek, Afifa Ait-Belgnaoui, András Rosztóczy, Richárd Róka, Tamás Molnár, u. a. 2009. „Fecal proteases from diarrheic-IBS and ulcerative colitis patients exert opposite effect on visceral sensitivity in mice“. *Pain* 144 (1-2): 209–17. doi:10.1016/j.pain.2009.04.017.
- Atkinson, Wendy, Stephen Lockhart, Peter J Whorwell, Brian Keevil, und Lesley A Houghton. 2006. „Altered 5-hydroxytryptamine signaling in patients with constipation- and diarrhea-predominant irritable bowel syndrome“. *Gastroenterology* 130 (1): 34–43. doi:10.1053/j.gastro.2005.09.031.
- Bae, Woo Kyun, Youn Kyoung Lee, Min Seok Cho, Seong Kwon Ma, Soo Wan Kim, Nam Ho Kim, und Ki Chul Choi. 2006. „A Case of Hemolytic Uremic Syndrome Caused by Escherichia coli O104:H4“. *Yonsei Medical Journal* 47 (3): 437. doi:10.3349/ymj.2006.47.3.437.
- Barbara, Giovanni, Vincenzo Stanghellini, Cesare Cremon, Roberto De Giorgio, Lucia Fronzoni, Mauro Serra, und Roberto Corinaldesi. 2009. „Aminosalicylates and Other Anti-Inflammatory Compounds for Irritable Bowel Syndrome“. *Digestive Diseases (Basel, Switzerland)* 27 Suppl 1: 115–21. doi:10.1159/000268131.
- Barbara, Giovanni, Vincenzo Stanghellini, Roberto De Giorgio, Cesare Cremon, Graeme S Cottrell, Donatella Santini, Gianandrea Pasquinelli, u. a. 2004. „Activated mast cells in proximity to colonic nerves correlate with abdominal pain in irritable bowel syndrome“. *Gastroenterology* 126 (3): 693–702.
- „Bevölkerung nach Altersgruppen und Geschlecht | bpb“. 2014. Zugegriffen Juli 16. <http://www.bpb.de/nachschlagen/zahlen-und-fakten/soziale-situation-in-deutschland/61538/altersgruppen>.
- Bouin, Mickael, Victor Plourde, Michel Boivin, Monique Riberdy, France Lupien, Marie Laganière, Pierre Verrier, und Pierre Poitras. 2002. „Rectal distention testing in patients with irritable bowel syndrome: sensitivity, specificity, and predictive values of pain sensory thresholds“. *Gastroenterology* 122 (7): 1771–77.

- Brandt, Lawrence J, William D Chey, Amy E Foxx-Orenstein, Lawrence R Schiller, Philip S Schoenfeld, Brennan M Spiegel, Nicholas J Talley, und Eamonn M M Quigley. 2009. „An evidence-based position statement on the management of irritable bowel syndrome“. *The American journal of gastroenterology* 104 Suppl 1 (Januar): S1–35. doi:10.1038/ajg.2008.122.
- Buchholz, Udo, Helen Bernard, Dirk Werber, Merle M Böhmer, Cornelius Remschmidt, Hendrik Wilking, Yvonne Deleré, u. a. 2011. „German outbreak of Escherichia coli O104:H4 associated with sprouts“. *The New England journal of medicine* 365 (19): 1763–70. doi:10.1056/NEJMoa1106482.
- Camilleri, Michael. 2014. „Physiological Underpinnings of Irritable Bowel Syndrome: Neurohormonal Mechanisms“. *The Journal of Physiology*, März. doi:10.1113/jphysiol.2014.270892.
- Chadwick, Vinton S, Wangxue Chen, Dairu Shu, Barbara Paulus, Peter Bethwaite, Andy Tie, und Ian Wilson. 2002. „Activation of the mucosal immune system in irritable bowel syndrome“. *Gastroenterology* 122 (7): 1778–83.
- Chalder, T., G. Berelowitz, T. Pawlikowska, L. Watts, S. Wessely, D. Wright, und E. P. Wallace. 1993. „Development of a Fatigue Scale“. *Journal of Psychosomatic Research* 37 (2): 147–53.
- Clark, W. F., J. M. Sontrop, J. J. Macnab, M. Salvadori, L. Moist, R. Suri, und A. X. Garg. 2010. „Long term risk for hypertension, renal impairment, and cardiovascular disease after gastroenteritis from drinking water contaminated with Escherichia coli O157:H7: a prospective cohort study“. *BMJ* 341 (nov17 2): c6020–c6020. doi:10.1136/bmj.c6020.
- Codling, Caroline, Liam O’Mahony, Fergus Shanahan, Eamonn M M Quigley, und Julian R Marchesi. 2010. „A molecular analysis of fecal and mucosal bacterial communities in irritable bowel syndrome“. *Digestive diseases and sciences* 55 (2): 392–97. doi:10.1007/s10620-009-0934-x.
- Coëffier, Moïse, Romain Gloro, Nabile Boukhettala, Moutaz Aziz, Stéphane Lecleire, Nathalie Vandaele, Michel Antonietti, u. a. 2010. „Increased proteasome-mediated degradation of occludin in irritable bowel syndrome“. *The American journal of gastroenterology* 105 (5): 1181–88. doi:10.1038/ajg.2009.700.
- Corinaldesi, R., V. Stanghellini, C. Cremon, L. Gargano, R. F. Cogliandro, R. De Giorgio, G. Bartesaghi, B. Canovi, und G. Barbara. 2009. „Effect of Mesalazine on Mucosal Immune Biomarkers in Irritable Bowel Syndrome: A Randomized Controlled Proof-of-Concept Study“. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 30 (3): 245–52. doi:10.1111/j.1365-2036.2009.04041.x.
- Dai, Cong, und Min Jiang. 2012. „The incidence and risk factors of post-infectious irritable bowel syndrome: a meta-analysis“. *Hepato-gastroenterology* 59 (113): 67–72. doi:10.5754/hge10796.

- „DGfN Das Nierenportal : Meningokokkenprävention und Eculizumab-Behandlung“. 2015. Zugegriffen Januar 26. <http://www.dgfn.eu/aktuell/ehec-informationen/fuer-das-fachpublikum/meningokokkenpraevention-und-eculizumab-behandlung.html>.
- DuPont, Andrew W. 2008. „Postinfectious irritable bowel syndrome“. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 46 (4): 594–99. doi:10.1086/526774.
- Dupont, H L. 2014. „Review Article: Evidence for the Role of Gut Microbiota in Irritable Bowel Syndrome and Its Potential Influence on Therapeutic Targets“. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, März. doi:10.1111/apt.12728.
- El-Serag, H B, P Pilgrim, und P Schoenfeld. 2004. „Systemic review: Natural history of irritable bowel syndrome“. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 19 (8): 861–70. doi:10.1111/j.1365-2036.2004.01929.x.
- Engsbro, Anne Line, Luise Mølenberg Begtrup, Jens Kjeldsen, Pia Veldt Larsen, Ove Schaffalitzky de Muckadell, Dorte Ejg Jarbøl, und Peter Bytzer. 2013. „Patients Suspected of Irritable Bowel Syndrome--Cross-Sectional Study Exploring the Sensitivity of Rome III Criteria in Primary Care“. *The American Journal of Gastroenterology* 108 (6): 972–80. doi:10.1038/ajg.2013.15.
- Ford, Alexander C., Premysl Bercik, David G. Morgan, Carolina Bolino, Maria Ines Pintos-Sanchez, und Paul Moayyedi. 2013. „Validation of the Rome III Criteria for the Diagnosis of Irritable Bowel Syndrome in Secondary Care“. *Gastroenterology* 145 (6): 1262–70.e1. doi:10.1053/j.gastro.2013.08.048.
- Frank, Christina, Dirk Werber, Jakob P. Cramer, Mona Askar, Mirko Faber, Matthias an der Heiden, Helen Bernard, u. a. 2011. „Epidemic Profile of Shiga-Toxin–Producing Escherichia coli O104:H4 Outbreak in Germany“. *New England Journal of Medicine* 365 (19): 1771–80.
- Fukushima, Hisao, Takao Hashizume, Yoshiki Morita, Junko Tanaka, Katsumi Azuma, Yuki Mizumoto, Masako Kaneno, Moto-O Matsu-Ura, und Kazushi Konma<sup>2</sup> And Teruo Kitani. 1999. „Clinical experiences in Sakai City Hospital during the massive outbreak of enterohemorrhagic Escherichia coli O157 infections in Sakai City, 1996“. *Pediatrics International* 41 (2): 213–17. doi:10.1046/j.1442-200X.1999.4121041.x.
- Fydrich, Thomas, , Gert Sommer, , Stefan Tydecks, und & Elmar Brähler. 2009. „Fragebogen zur sozialen Unterstützung (F-SozU): Normierung der Kurzform (K-14)“ 18 (1): 43–48.
- Gandek, B., J. E. Ware, N. K. Aaronson, G. Apolone, J. B. Bjorner, J. E. Brazier, M. Bullinger, u. a. 1998. „Cross-Validation of Item Selection and Scoring for the SF-12 Health Survey in Nine Countries: Results from the IQOLA Project. International Quality of Life Assessment“. *Journal of Clinical Epidemiology* 51 (11): 1171–78.
- García Rodríguez, L A, A Ruigómez, M A Wallander, S Johansson, und L Olbe. 2000. „Detection of colorectal tumor and inflammatory bowel disease during follow-up of patients with initial



- diagnosis of irritable bowel syndrome“. *Scandinavian journal of gastroenterology* 35 (3): 306–11.
- Garg, Amit X, Louise Moist, Douglas Matsell, Heather R Thiessen-Philbrook, R Brian Haynes, Rita S Suri, Marina Salvadori, Joel Ray, und William F Clark. 2005. „Risk of hypertension and reduced kidney function after acute gastroenteritis from bacteria-contaminated drinking water“. *CMAJ: Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne* 173 (3): 261–68. doi:10.1503/cmaj.050581.
- Ghoshal, Uday C., Philip Abraham, Shobna J. Bhatia, Sri Prakash Misra, Gourdas Choudhuri, K. D. Biswas, Karmabir Chakravartty, u. a. 2013. „Comparison of Manning, Rome I, II, and III, and Asian Diagnostic Criteria: Report of the Multicentric Indian Irritable Bowel Syndrome (MIIBS) Study“. *Indian Journal of Gastroenterology: Official Journal of the Indian Society of Gastroenterology* 32 (6): 369–75. doi:10.1007/s12664-013-0365-7.
- Gleesing, Julie, Saurabh Chiwane, und Chokeychai Rongkavilit. 2012. „Gonococcal Septic Shock Associated with Eculizumab Treatment“. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 31 (5): 543. doi:10.1097/INF.0b013e3182503849.
- Griesel, Dorothee, Michèle Wessa, und Herta Flor. 2006. „Psychometric Qualities of the German Version of the Posttraumatic Diagnostic Scale (PTDS)“. *Psychological Assessment* 18 (3): 262–68. doi:10.1037/1040-3590.18.3.262.
- Gunnarsson, J, und M Simrén. 2009. „Peripheral factors in the pathophysiology of irritable bowel syndrome“. *Digestive and liver disease: official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver* 41 (11): 788–93. doi:10.1016/j.dld.2009.07.006.
- Gwee, K-A, S M Collins, N W Read, A Rajnakova, Y Deng, J C Graham, M W McKendrick, und S M Moochhala. 2003. „Increased rectal mucosal expression of interleukin 1beta in recently acquired post-infectious irritable bowel syndrome“. *Gut* 52 (4): 523–26.
- Hahn, B A, L J Kirchoerfer, S Fullerton, und E Mayer. 1997. „Patient-perceived severity of irritable bowel syndrome in relation to symptoms, health resource utilization and quality of life“. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 11 (3): 553–59.
- Halvorson, Heather A, Carey D Schlett, und Mark S Riddle. 2006. „Postinfectious irritable bowel syndrome--a meta-analysis“. *The American journal of gastroenterology* 101 (8): 1894–99; quiz 1942. doi:10.1111/j.1572-0241.2006.00654.x.
- Heitkemper, M, M Jarrett, K C Cain, R Burr, R L Levy, A Feld, und V Hertig. 2001. „Autonomic nervous system function in women with irritable bowel syndrome“. *Digestive diseases and sciences* 46 (6): 1276–84.
- Holmes, K M, und R H Salter. 1982. „Irritable bowel syndrome--a safe diagnosis?“. *British medical journal (Clinical research ed.)* 285 (6354): 1533–34.

- Hungin, A. P. S., P. J. Whorwell, J. Tack, und F. Mearin. 2003. „The Prevalence, Patterns and Impact of Irritable Bowel Syndrome: An International Survey of 40,000 Subjects“. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 17 (5): 643–50.
- Icks, A., B. Haastert, P. Enck, W. Rathmann, und G. Giani. 2002. „Prevalence of Functional Bowel Disorders and Related Health Care Seeking: A Population-Based Study“. *Zeitschrift Für Gastroenterologie* 40 (3): 177–83. doi:10.1055/s-2002-22324.
- „Inside Walkerton: Canada’s worst-ever E. coli contamination - Canada - CBC News“. 2015. Zugegriffen Februar 5. <http://www.cbc.ca/news/canada/inside-walkerton-canada-s-worst-ever-e-coli-contamination-1.887200>.
- Kassinen, Anna, Lotta Krogius-Kurikka, Harri Mäkivuokko, Teemu Rinttilä, Lars Paulin, Jukka Corander, Erja Malinen, Juha Apajalahti, und Airi Palva. 2007. „The fecal microbiota of irritable bowel syndrome patients differs significantly from that of healthy subjects“. *Gastroenterology* 133 (1): 24–33. doi:10.1053/j.gastro.2007.04.005.
- Kim, Jon Jin, Keir, und Marks. 2012. „Shigatoxin-Associated Hemolytic Uremic Syndrome: Current Molecular Mechanisms and Future Therapies“. *Drug Design, Development and Therapy*, Juli, 195. doi:10.2147/DDDT.S25757.
- Kocalevent, Rüya-Daniela, Andreas Hinz, und Elmar Brähler. 2013a. „Standardization of a Screening Instrument (PHQ-15) for Somatization Syndromes in the General Population“. *BMC Psychiatry* 13: 91. doi:10.1186/1471-244X-13-91.
- . 2013b. „Standardization of the Depression Screener Patient Health Questionnaire (PHQ-9) in the General Population“. *General Hospital Psychiatry* 35 (5): 551–55. doi:10.1016/j.genhosppsy.2013.04.006.
- Kroenke, K., R. L. Spitzer, und J. B. Williams. 2001. „The PHQ-9: Validity of a Brief Depression Severity Measure“. *Journal of General Internal Medicine* 16 (9): 606–13.
- Kroenke, Kurt, Robert L. Spitzer, und Janet B. W. Williams. 2002. „The PHQ-15: Validity of a New Measure for Evaluating the Severity of Somatic Symptoms“. *Psychosomatic Medicine* 64 (2): 258–66.
- Kroenke, Kurt, Robert L. Spitzer, Janet B. W. Williams, Patrick O. Monahan, und Bernd Löwe. 2007. „Anxiety Disorders in Primary Care: Prevalence, Impairment, Comorbidity, and Detection“. *Annals of Internal Medicine* 146 (5): 317–25.
- Larsson, M H, M Simrén, E A Thomas, J C Bornstein, E Lindström, und H Sjövall. 2007. „Elevated motility-related transmucosal potential difference in the upper small intestine in the irritable bowel syndrome“. *Neurogastroenterology and motility: the official journal of the European Gastrointestinal Motility Society* 19 (10): 812–20. doi:10.1111/j.1365-2982.2007.00941.x.
- Lawal, Adeyemi, Mark Kern, Harjot Sidhu, Candy Hofmann, und Reza Shaker. 2006. „Novel evidence for hypersensitivity of visceral sensory neural circuitry in irritable bowel syndrome patients“. *Gastroenterology* 130 (1): 26–33. doi:10.1053/j.gastro.2005.10.020.

- Layer, P., V. Andresen, C. Pehl, H. Allescher, S. Bischoff, M. Claßen, P. Enck, u. a. 2011. „S3-Leitlinie Reizdarmsyndrom: Definition, Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie. Gemeinsame Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) und der Deutschen Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität (DGNM)“. *Zeitschrift für Gastroenterologie* 49 (02): 237–93. doi:10.1055/s-0029-1245976.
- Leighton, Matthew P, Ching Lam, Samir Mehta, und Robin C Spiller. 2013. „Efficacy and Mode of Action of Mesalazine in the Treatment of Diarrhoea-Predominant Irritable Bowel Syndrome (IBS-D): Study Protocol for a Randomised Controlled Trial“. *Trials* 14: 10. doi:10.1186/1745-6215-14-10.
- Longstreth, George F, W Grant Thompson, William D Chey, Lesley A Houghton, Fermin Mearin, und Robin C Spiller. 2006. „Functional bowel disorders“. *Gastroenterology* 130 (5): 1480–91. doi:10.1053/j.gastro.2005.11.061.
- Longstreth, George F., Alisa Wilson, Kevin Knight, John Wong, Chiun-Fang Chiou, Victoria Barghout, Feride Frech, und Joshua J. Ofman. 2003. „Irritable Bowel Syndrome, Health Care Use, and Costs: A U.S. Managed Care Perspective“. *The American Journal of Gastroenterology* 98 (3): 600–607. doi:10.1111/j.1572-0241.2003.07296.x.
- Löwe, Bernd, Oliver Decker, Stefanie Müller, Elmar Brähler, Dieter Schellberg, Wolfgang Herzog, und Philipp Yorck Herzberg. 2008. „Validation and Standardization of the Generalized Anxiety Disorder Screener (GAD-7) in the General Population“. *Medical Care* 46 (3): 266–74. doi:10.1097/MLR.0b013e318160d093.
- Löwe, Bernd, Kerstin Gräfe, Stephan Zipfel, Steffen Witte, Bernd Loerch, und Wolfgang Herzog. 2004. „Diagnosing ICD-10 Depressive Episodes: Superior Criterion Validity of the Patient Health Questionnaire“. *Psychotherapy and Psychosomatics* 73 (6): 386–90. doi:10.1159/000080393.
- Löwe, Bernd, Robert L. Spitzer, Kerstin Gräfe, Kurt Kroenke, Andrea Quenter, Stephan Zipfel, Christine Buchholz, Steffen Witte, und Wolfgang Herzog. 2004. „Comparative Validity of Three Screening Questionnaires for DSM-IV Depressive Disorders and Physicians’ Diagnoses“. *Journal of Affective Disorders* 78 (2): 131–40.
- Lübbert, C., und S. Weis. 2013. „Medikamentöse Therapie der infektiösen Diarrhö: Teil 1: akute Diarrhö“. *Der Internist* 54 (11): 1383–92. doi:10.1007/s00108-013-3313-9.
- Manabe, N, B S Wong, M Camilleri, D Burton, S McKinzie, und A R Zinsmeister. 2010. „Lower functional gastrointestinal disorders: evidence of abnormal colonic transit in a 287 patient cohort“. *Neurogastroenterology and motility: the official journal of the European Gastrointestinal Motility Society* 22 (3): 293–e82. doi:10.1111/j.1365-2982.2009.01442.x.
- Manning, A P, W G Thompson, K W Heaton, und A F Morris. 1978. „Towards positive diagnosis of the irritable bowel“. *British medical journal* 2 (6138): 653–54.

- Marshall, J. K., M. Thabane, A. X. Garg, W. F. Clark, P. Moayyedi, S. M. Collins, und Walkerton Health Study Investigators. 2010. „Eight year prognosis of postinfectious irritable bowel syndrome following waterborne bacterial dysentery“. *Gut* 59 (5): 605–11. doi:10.1136/gut.2009.202234.
- Marshall, John K, Marroon Thabane, Amit X Garg, William F Clark, Marina Salvadori, und Stephen M Collins. 2006. „Incidence and epidemiology of irritable bowel syndrome after a large waterborne outbreak of bacterial dysentery“. *Gastroenterology* 131 (2): 445–50; quiz 660. doi:10.1053/j.gastro.2006.05.053.
- Mättö, Jaana, Liisa Maunuksela, Kajsa Kajander, Airi Palva, Riitta Korpela, Anna Kassinen, und Maria Saarela. 2005. „Composition and temporal stability of gastrointestinal microbiota in irritable bowel syndrome--a longitudinal study in IBS and control subjects“. *FEMS immunology and medical microbiology* 43 (2): 213–22.
- M.B. First, R.L. Spitzer, J.B.W. Williams, et al. 1995. „Structured Clinical Interview for DSM-IV (SCID)“.
- Minocha, Anil, William D Johnson, Thomas L Abell, und William Chad Wigington. 2006. „Prevalence, sociodemography, and quality of life of older versus younger patients with irritable bowel syndrome: a population-based study“. *Digestive diseases and sciences* 51 (3): 446–53. doi:10.1007/s10620-006-3153-8.
- Nagelkerke, N. J. D. 1991. „A Note on a General Definition of the Coefficient of Determination“. *Biometrika* 78 (3): 691–92. doi:10.1093/biomet/78.3.691.
- Neal, K R, L Barker, und R C Spiller. 2002. „Prognosis in post-infective irritable bowel syndrome: a six year follow up study“. *Gut* 51 (3): 410–13.
- Nellesen, Dave, Kimberly Yee, Anita Chawla, Barbara Edelman Lewis, und Robyn T Carson. 2013. „A Systematic Review of the Economic and Humanistic Burden of Illness in Irritable Bowel Syndrome and Chronic Constipation“. *Journal of Managed Care Pharmacy: JMCP* 19 (9): 755–64.
- Nicholl, B I, S L Halder, G J Macfarlane, D G Thompson, S O'Brien, M Musleh, und J McBeth. 2008. „Psychosocial risk markers for new onset irritable bowel syndrome--results of a large prospective population-based study“. *Pain* 137 (1): 147–55. doi:10.1016/j.pain.2007.08.029.
- Nielsen, Hans Linde, Jørgen Engberg, Tove Ejlersen, und Henrik Nielsen. 2014. „Psychometric Scores and Persistence of Irritable Bowel after *Campylobacter Concisus* Infection“. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 49 (5): 545–51. doi:10.3109/00365521.2014.886718.
- Nørgaard, M, D K Farkas, L Pedersen, R Erichsen, Z D de la Cour, H Gregersen, und H T Sørensen. 2011. „Irritable Bowel Syndrome and Risk of Colorectal Cancer: A Danish Nationwide Cohort Study“. *British Journal of Cancer* 104 (7): 1202–6. doi:10.1038/bjc.2011.65.

- Novak, Joshua, und Jeffry A. Katz. 2006. „Probiotics and Prebiotics for Gastrointestinal Infections“. *Current Infectious Disease Reports* 8 (2): 103–9.
- Pennington, Hugh. 23. „Escherichia coli O157“. *The Lancet* 376 (9750): 1428–35. doi:10.1016/S0140-6736(10)60963-4.
- Piche, T, G Barbara, P Aubert, S Bruley des Varannes, R Dainese, J L Nano, C Cremon, u. a. 2009. „Impaired intestinal barrier integrity in the colon of patients with irritable bowel syndrome: involvement of soluble mediators“. *Gut* 58 (2): 196–201. doi:10.1136/gut.2007.140806.
- Qi, Wentao, Suhasini Joshi, Christopher R. Weber, Ramesh K. Wali, Hemant K. Roy, und Suzana D. Savkovic. 2011. „Polyethylene Glycol Diminishes Pathological Effects of *Citrobacter Rodentium* Infection by Blocking Bacterial Attachment to the Colonic Epithelia“. *Gut Microbes* 2 (5): 267–73. doi:10.4161/gmic.2.5.18256.
- Rammstedt, Beatrice, und Oliver P. John. 2005. „Kurzversion des Big Five Inventory (BFI-K)“. *Diagnostica* 51 (4): 195–206. doi:10.1026/0012-1924.51.4.195.
- „Robert Koch Institut. Abschließende Darstellung und Bewertung der epidemiologischen Erkenntnisse im EHEC O104:H4 Ausbruch. Berlin: Robert Koch Institut; 2011.“ 2012. Zugegriffen Juli 20. [http://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/E/EHEC/EHEC-Abschlussbericht.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](http://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/E/EHEC/EHEC-Abschlussbericht.pdf?__blob=publicationFile).
- Rohde, Holger, Junjie Qin, Yujun Cui, Dongfang Li, Nicholas J. Loman, Moritz Hentschke, Wentong Chen, u. a. 2011. „Open-Source Genomic Analysis of Shiga-Toxin–Producing E. coli O104:H4“. *New England Journal of Medicine* 365 (8): 718–24.
- Ruigómez, Ana, Luis Alberto García Rodríguez, und Julián Panés. 2007. „Risk of Irritable Bowel Syndrome after an Episode of Bacterial Gastroenteritis in General Practice: Influence of Comorbidities“. *Clinical Gastroenterology and Hepatology: The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association* 5 (4): 465–69. doi:10.1016/j.cgh.2007.02.008.
- Sartor, R. Balfour. 2005. „Probiotic Therapy of Intestinal Inflammation and Infections“. *Current Opinion in Gastroenterology* 21 (1): 44–50.
- Scholler, G., H. Fliege, und B. F. Klapp. 1999. „[Questionnaire of self-efficacy, optimism and pessimism: reconstruction, selection of items and validation of an instrument by means of examinations of clinical samples]“. *Psychotherapie, Psychosomatik, Medizinische Psychologie* 49 (8): 275–83.
- Schwille-Kiuntke, J., J.-S. Frick, P. Zanger, und P. Enck. 2011. „Post-Infectious Irritable Bowel Syndrome--a Review of the Literature“. *Zeitschrift Für Gastroenterologie* 49 (8): 997–1003. doi:10.1055/s-0031-1281581.
- Si, Jian-Min, Ying-Cong Yu, Yu-Jing Fan, und Shu-Jie Chen. 2004. „Intestinal microecology and quality of life in irritable bowel syndrome patients“. *World journal of gastroenterology: WJG* 10 (12): 1802–5.

- Smith, James L, und Darrell Bayles. 2007. „Postinfectious irritable bowel syndrome: a long-term consequence of bacterial gastroenteritis“. *Journal of food protection* 70 (7): 1762–69.
- Speelman, P, I Kabir, und M Islam. 1984. „Distribution and Spread of Colonic Lesions in Shigellosis: A Colonoscopic Study“. *The Journal of Infectious Diseases* 150 (6): 899–903.
- Spiegel, Brennan, Michael Camilleri, Roger Bolus, Viola Andresen, William D Chey, Sheri Fehnel, Allen Mangel, Nicholas J Talley, und William E Whitehead. 2009. „Psychometric Evaluation of Patient-Reported Outcomes in Irritable Bowel Syndrome Randomized Controlled Trials: A Rome Foundation Report“. *Gastroenterology* 137 (6): 1944–53.e1–3.  
doi:10.1053/j.gastro.2009.08.047.
- Spiller, R C, D Jenkins, J P Thornley, J M Hebden, T Wright, M Skinner, und K R Neal. 2000. „Increased rectal mucosal enteroendocrine cells, T lymphocytes, and increased gut permeability following acute Campylobacter enteritis and in post-dysenteric irritable bowel syndrome“. *Gut* 47 (6): 804–11.
- Spiller, R., und K. Garsed. 2009. „Infection, Inflammation, and the Irritable Bowel Syndrome“. *Digestive and Liver Disease: Official Journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver* 41 (12): 844–49.  
doi:10.1016/j.dld.2009.07.007.
- Spiller, Robin, und Klara Garsed. 2009. „Postinfectious Irritable Bowel Syndrome“. *Gastroenterology* 136 (6): 1979–88. doi:10.1053/j.gastro.2009.02.074.
- Spitzer, Robert L., Kurt Kroenke, Janet B. W. Williams, und Bernd Löwe. 2006. „A Brief Measure for Assessing Generalized Anxiety Disorder: The GAD-7“. *Archives of Internal Medicine* 166 (10): 1092–97. doi:10.1001/archinte.166.10.1092.
- „Staat & Gesellschaft - Bildungsstand - Bildungsstand - Statistisches Bundesamt (Destatis)“. 2014. Zugegriffen Juli 16.  
<https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/BildungForschungKultur/Bildungsstand/Tabellen/Bildungsabschluss.html>.
- Struijk, G. H., A. H. M. Bouts, G. T. Rijkers, E. A. C. Kuin, I. J. M. ten Berge, und F. J. Bemelman. 2013. „Meningococcal Sepsis Complicating Eculizumab Treatment Despite Prior Vaccination: Sepsis Under Eculizumab Despite Vaccination“. *American Journal of Transplantation* 13 (3): 819–20. doi:10.1111/ajt.12032.
- Takahashi, K., K. Narita, Y. Kato, T. Sugiyama, N. Koide, T. Yoshida, und T. Yokochi. 1997. „Low-Level Release of Shiga-like Toxin (verocytotoxin) and Endotoxin from Enterohemorrhagic Escherichia Coli Treated with Imipenem“. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 41 (10): 2295–96.
- Tarr, Phillip I., Carrie A. Gordon, und Wayne L. Chandler. 2005. „Shiga-Toxin-Producing Escherichia Coli and Haemolytic Uraemic Syndrome“. *Lancet* 365 (9464): 1073–86. doi:10.1016/S0140-6736(05)71144-2.

- Thabane, Marroon, Marko Simunovic, Noori Akhtar-Danesh, und John K. Marshall. 2009. „Development and Validation of a Risk Score for Post-Infectious Irritable Bowel Syndrome“. *The American Journal of Gastroenterology* 104 (9): 2267–74. doi:10.1038/ajg.2009.302.
- Thabane, M., D. T. Kottachchi, und J. K. Marshall. 2007. „Systematic Review and Meta-Analysis: The Incidence and Prognosis of Post-Infectious Irritable Bowel Syndrome“. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 26 (4): 535–44. doi:10.1111/j.1365-2036.2007.03399.x.
- Thornley, J P, D Jenkins, K Neal, T Wright, J Brough, und R C Spiller. 2001. „Relationship of Campylobacter Toxicogenicity in Vitro to the Development of Postinfectious Irritable Bowel Syndrome“. *The Journal of Infectious Diseases* 184 (5): 606–9. doi:10.1086/322845.
- Tserenpuntsag, Boldtsetseg, Hwa-Gan Chang, Perry F. Smith, und Dale L. Morse. 2005. „Hemolytic Uremic Syndrome Risk and Escherichia coli O157:H7“. *Emerging Infectious Diseases* 11 (12): 1955–57. doi:10.3201/eid1112.050607.
- Vanner, S J, W T Depew, W G Paterson, L R DaCosta, A G Groll, J B Simon, und M Djurfeldt. 1999. „Predictive value of the Rome criteria for diagnosing the irritable bowel syndrome“. *The American journal of gastroenterology* 94 (10): 2912–17. doi:10.1111/j.1572-0241.1999.01437.x.
- Whitehead, W E, C K Burnett, E W Cook 3rd, und E Taub. 1996. „Impact of irritable bowel syndrome on quality of life“. *Digestive diseases and sciences* 41 (11): 2248–53.
- Wong, Craig S., Srdjan Jelacic, Rebecca L. Habeeb, Sandra L. Watkins, und Phillip I. Tarr. 2000. „The Risk of the Hemolytic–Uremic Syndrome after Antibiotic Treatment of *Escherichia Coli* O157:H7 Infections“. *New England Journal of Medicine* 342 (26): 1930–36. doi:10.1056/NEJM200006293422601.
- Zhang, Hongjie, Yan Yan, Ruihua Shi, Zheng Lin, Meifeng Wang, und Lin Lin. 2008. „Correlation of gut hormones with irritable bowel syndrome“. *Digestion* 78 (2-3): 72–76. doi:10.1159/000165352.
- Zhou, QiQi, Buyi Zhang, und G. Nicholas Verne. 2009. „Intestinal membrane permeability and hypersensitivity in the irritable bowel syndrome“. *PAIN* 146 (1–2): 41–46. doi:10.1016/j.pain.2009.06.017.
- Zoufaly, Alexander, Jakob P Cramer, Eik Vettorazzi, Friedhelm Sayk, Jan P Bremer, Irmtraut Koop, Andreas de Weerth, u. a. 2013. „Risk Factors for Development of Hemolytic Uremic Syndrome in a Cohort of Adult Patients with STEC 0104:H4 Infection“. *PloS One* 8 (3): e59209. doi:10.1371/journal.pone.0059209.

## 9. Danksagung

Hiermit möchte ich mich bei allen bedanken, die an dieser Studie mitgearbeitet haben. Nicht zuletzt gilt dieser Dank auch allen Patienten, die daran teilgenommen haben.

Mein besonderer Dank gilt meiner Betreuerin Dr. Viola Andresen, die sich trotz zahlreicher Verpflichtungen immer Zeit für mich genommen hat. Für ihre zahlreichen Hilfestellungen und die gute Betreuung kann man sich nicht genug bedanken.

Prof. Layer danke ich dafür, dass er mir die Möglichkeit dieser Doktorarbeit eröffnet hat. Darüber hinaus hat er mich im Rahmen der Doktorarbeit auf mehrere Kongresse geschickt und mir vorher stets die Möglichkeit gegeben, Vorträge in seiner Abteilung einzuüben. An dieser Stelle möchte ich mich auch bei der gesamten Ärzteschaft des IK für die konstruktive Kritik und die Geduld bei meinen Vorträgen bedanken.



## **10. Lebenslauf**

Lebenslauf entfällt aus datenschutzrechtlichen Gründen.

## 11. Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe 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.

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

Moritz von Wulffen