

Aus dem Institut für Medizinische Biometrie der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. K. Dietz

Inkubationszeit und Übertragungsparameter der Ebola-Viruskrankheit

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Nina Friederike Seiler
aus Stuttgart

2008

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth
1. Berichterstatter: Professor Dr. M. Eichner
2. Berichterstatter: Professor Dr. J. Knobloch

für
Sebastian

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Einführende Epidemiologie	1
1.2 Pathophysiologie und Klinik	6
1.3 Diagnostik, Therapie- und Impfversuche	10
1.4 Reservoir und Übertragungsmöglichkeiten	12
1.5 Beschreibung des Ebola-Ausbruchs 1995 in Kikwit	15
1.6 Fragestellung	19
2. Material und Methodik	21
2.1 Datensatz	21
2.2 Methoden zur Auswertung des Datensatzes	23
2.2.1 Deskriptive Statistik	23
2.2.2 Visualisierung	24
2.2.3 Modellannahmen	27
2.2.4 Infektionsrate	29
2.2.5 Inkubationszeit	31
2.2.6 Maximum-Likelihood-Schätzung	32
2.2.7 Schätzung der Basisreproduktionszahl R_0	33
2.3 Umgang mit fehlenden Daten	33
3. Ergebnisse	35
3.1 Deskriptive Statistik	35
3.1.1 Verteilung nach Alter und Geschlecht	38
3.1.2 Verteilung nach Verwandtschaftsverhältnis	40
3.1.3 Verteilung nach Kontaktverhalten	41
3.1.4 Mitarbeiter im Gesundheitswesen	44
3.2 Parameterschätzung	48
3.3 Schätzwert der Basisreproduktionszahl R_0	50

4. Diskussion	53
4.1 Diskussion der Methodik	53
4.1.1 Datensatz und Auswahl der Studienpopulation	53
4.1.2 Methoden	56
4.2 Diskussion der Ergebnisse	58
4.2.1 Gefährdete Bevölkerung	58
4.2.2 Risikoreiches Sozialverhalten	60
4.2.3 Inkubationszeit	64
4.2.4 Schätzwert der Basisreproduktionszahl R_0	65
4.3 Möglichkeiten zur Prävention von Ebola-Epidemien	67
5. Zusammenfassung	72
6. Anhang	74
7. Abkürzungen	91
8. Literaturverzeichnis	92
Danksagung	100
Lebenslauf	101

1. Einleitung

1.1 Einführende Epidemiologie

Das Ebola-Virus verursacht die Ebola-Viruskrankheit (in einigen Literaturangaben auch als Ebola Hämorrhagisches Fieber bezeichnet), eine gefährliche und zumeist hochletale Erkrankung. Der erste bekannte Ebola-Ausbruch geschah 1976 am Ebola River im damaligen Zaire, heute Demokratische Republik Kongo (DRC), nach dem die Krankheit benannt wurde. Seitdem kommt es in Äquatorialafrika immer wieder zu Einzelfällen und auch zu großen Epidemien. Betroffen waren bisher neben der DRC auch Gabun, Uganda, der Sudan, die Elfenbeinküste und die Republik Kongo.

Bis zum heutigen Tag wurden etwa 1860 Fälle bekannt. Die Anzahl der Patienten pro Ausbruch ist dabei sehr unterschiedlich: Sie reicht von einem Patienten (Elfenbeinküste 1994) bis zu 425 Patienten (Uganda 2000-2001). Die Letalität bewegt sich zwischen 50 und 100%; insgesamt berechnen sich die Todesfälle auf etwa 1298 (Tabelle 1).

Tabelle 1: Bekannte Ebola-Fälle und –Ausbrüche in chronologischer Reihenfolge (Vergleiche: <http://www.cdc.gov/ncidod/dvrd/spb/mnpages/dispages/ebotabl.htm> und <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs103/en/index1.html>)

Jahr	Ebola-subtyp	Land	Anzahl Fälle	Letalität	Situation
1976	Ebola-Zaire	Zaire [Demokratische Republik Kongo (DRC)]	318	88%	Aufgetreten in Yambuku und Umgebung. Verbreitung der Krankheit durch engen Personenkontakt und durch Gebrauch von kontaminierten Nadeln und Spritzen in Krankenhäusern und Kliniken. Durch diesen Ausbruch wurde die Krankheit zum ersten Mal erkannt.
1976	Ebola-Sudan	Sudan	284	53%	Aufgetreten in Nzara, Maridi und Umgebung. Verbreitung der Krank-

					heit v.a. durch engen Personenkontakt in Krankenhäusern. Viele medizinische Mitarbeiter wurden infiziert.
1976	Ebola-Sudan	England	1	0%	Laborinfektion durch versehentlichen Stich mit einer kontaminierten Nadel.
1977	Ebola-Zaire	Zaire	1	100%	Retrospektiv aufgefallen im Dorf Tandala.
1979	Ebola-Sudan	Sudan	34	65%	Aufgetreten in Nzara. Wiederkehrender Ausbruch am selben Ort wie bei der Sudan-Epidemie von 1976.
1989	Ebola-Reston	USA	0	-	Ebola-Reston-Virus in Quarantäne-einrichtungen in Virginia, Texas, und Pennsylvania durch Affen eingebracht, die von den Philippinen importiert wurden. Vier Menschen entwickelten Antikörper gegen Ebola-Reston-Virus, wurden aber nicht krank.
1990	Ebola-Reston	USA	0	-	Ebola-Reston-Virus noch einmal in Quarantäne-einrichtungen in Virginia und Texas durch Affen eingebracht, die von den Philippinen importiert wurden. Vier Menschen entwickelten Antikörper, wurden aber nicht krank.
1992	Ebola-Reston	Italien	0	-	Ebola-Reston-Virus in Quarantäne-einrichtungen in Siena durch Affen eingebracht. Diese wurden von derselben Exporteinrichtung aus den Philippinen importiert, die auch in den Infektionen der USA verwickelt war. Keine Menschen wurden infiziert.
1994	Ebola-Zaire	Gabun	49	59%	Aufgetreten in Mékouka und anderen Goldminen-Gebieten tief im Regen-

					wald. Anfangs vermutet, dass es sich um Gelbfieber handelt; 1995 als Ebola-Viruskrankheit identifiziert.
1994	Ebola-Ivory Coast	Elfenbeinküste	1	0%	Ein Wissenschaftler wurde krank, nachdem er eine Autopsie an einem wilden Schimpansen im Tai Forest durchgeführt hatte. Der Patient wurde in der Schweiz behandelt.
1995	Ebola-Zaire	Demokratische Republik Kongo (früher Zaire)	315	81%	Aufgetreten in Kikwit und Umgebung. Es konnte ein Indexfall-Patient zurückverfolgt werden, der im Wald in der Nähe der Stadt gearbeitet hat. Epidemische Verbreitung durch Familien und Krankenhäuser.
1996	Ebola-Zaire	Gabun	31	68%	Aufgetreten in der Gegend von Mayibout. Ein Schimpanse, der tot im Wald gefunden wurde, wurde von Jägern gegessen. 19 Menschen, die in das Schlachten des Tieres verwickelt waren, wurden krank; weitere Fälle traten bei Familienmitgliedern auf.
1996	Ebola-Zaire	Gabun	60	75%	Aufgetreten in der Gegend von Bououé mit Transport der Patienten nach Libreville. Indexfall-Patient war ein Jäger, der in einem Lager im Wald lebte. Die Krankheit wurde durch engen Kontakt mit infizierten Personen verbreitet. Bei einem toten Schimpansen, der zu der Zeit im Wald gefunden wurde, wurde eine Ebola-Infektion festgestellt.
1996	Ebola-Zaire	Südafrika	2	50%	Ein medizinischer Mitarbeiter reiste von Gabun nach Johannesburg,

					Südafrika, nachdem er Ebolavirus-infizierte Menschen behandelt hatte und somit dem Virus ausgesetzt gewesen war. Er kam in ein Krankenhaus, wo sich eine Krankenschwester, die ihn pflegte, infizierte und starb.
1996	Ebola-Reston	USA	0	-	Ebola-Reston-Virus in Quarantäne-einrichtungen in Texas durch Affen eingebracht, die von den Philippinen importiert wurden. Keine menschlichen Infektionen wurden nachgewiesen.
1996	Ebola-Reston	Philippinen	0	-	Ebola-Reston-Virus wurde in einer Affen-Export-Einrichtung auf den Philippinen identifiziert. Keine menschlichen Infektionen wurden nachgewiesen.
2000-2001	Ebola-Sudan	Uganda	425	53%	Aufgetreten in den Distrikten Gulu, Masindi, und Mbarara in Uganda. Die drei wichtigsten Risiken, die mit einer Ebola-Virus-Infektion assoziiert waren, waren die Teilnahme an Beerdigungen von Patienten mit Ebola-Viruskrankheit, Kontakt mit Fallpatienten in seiner Familie zu haben und Ebola-Fallpatienten medizinisch zu pflegen, ohne adäquate persönliche Schutzmaßnahmen zu ergreifen.
2001 (Okt)-2002 (März)	Ebola-Zaire	Gabun	65	82%	Ausbruch geschah an der Grenze von Gabun und der Republik Kongo.

2001 (Okt)- 2002 (März)	Ebola- Zaire	Republik Kon- go	59	75%	Ausbruch geschah an der Grenze von Gabun und der Republik Kongo.
2002 (Dez)- 2003 (April)	Ebola- Zaire	Republik Kon- go	143	89%	Aufgetreten in den Distrikten Mbomo und Kéllé. Seit Dezember waren dort schon viele tote Tiere aufgefallen. Das Ebola-Virus wurde mindestens dreimal in die Bevölkerung eingeführt, immer in Verbindung mit der Jagd. Danach v.a. intrafamiliäre Übertragung.
2003 (Nov- Dez)	Ebola- Zaire	Republik Kon- go	35	83%	Aufgetreten im Distrikt Mbomo.
2004 (Mai- Aug)	Ebola- Sudan	Sudan	17	41%	Aufgetreten in Yambio.
2005 (Apr- Juni)	un- be- kannt	Republik Kon- go	12	75%	Aufgetreten in Etoumbi und Mbomo.
Total			ca. 1860		

Die Letalität für diese Ausbrüche lag für Subtyp Zaire bei durchschnittlich 77.3%, für Subtyp Sudan bei durchschnittlich 42.4%.

Man vermutet, dass einige kleine Epidemien und Einzelfälle nicht als durch Ebola verursacht erkannt und veröffentlicht werden, so dass die Dunkelziffer wahrscheinlich höher liegt (CDC 2002).

1.2 Pathophysiologie und Klinik

Erste allgemeine Krankheitssymptome sind Fieber, Kopf- und Halsschmerzen, Abgeschlagenheit, Gelenk- und Muskelschmerzen. Später folgen Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen und abdominelle Schmerzen, eventuell begleitet von einem makulo-papulösen Exanthem, Konjunktivitis, Schluckauf, sowie Blutungsneigung mit Epistaxis, Hämatemesis, Malaena (Blutstuhl) und einem zunehmenden Delirium (Knobloch 1996; Doerr *et al.* 2002). Auch das Nervensystem kann betroffen sein (Gendelman *et al.* 2005). Die Bezeichnung "Ebola Hämorrhagisches Fieber" ist irreführend, da Hämorrhagien in weniger als 50% auftreten (Bwaka *et al.* 1999).

Das Ebola-Virus gehört ebenso wie das Marburg-Virus zur Familie der Filoviridae, filamentöse, umhüllte Viren (Abbildung 1).

Abbildung 1: Elektronenmikroskopisches Bild des Ebola-Virus
(Quelle: <http://www.cdc.gov/ncidod/dvrd/spb/mnpages/dispages/ebola.htm>)



Es sind vier Subtypen des Ebola-Virus (EBOV) bekannt, benannt nach dem Ort ihres ersten Auftretens: Ivory Coast, Sudan, Zaire und Reston. Die ersten drei sind humanpathogen, beim Typ Reston nimmt man an, dass er für den Menschen ungefährlich ist und nur für Affen tödlich sein kann (CDC 2002; Klenk *et al.* 2004; McCormick 2004).

Die humanpathogenen Subtypen zeigen eine unterschiedliche Letalitätssrate (siehe Kapitel 1.1) und möglicherweise unterschiedliche Inkubationszeiten

(Chowell *et al.* 2004). Zwischen den vier Subtypen besteht eine große serologische Kreuzreaktivität. Dies kann beispielsweise dadurch ersichtlich werden, dass Mäuse, die mit EBOV Reston oder EBOV Ivory Coast in Kontakt kamen, aber nicht erkrankten, Immunität gegen Maus-adaptiertes EBOV Zaire zeigten (Bray 2001).

Die Inkubationszeit wird allgemein mit 2-21 Tagen angegeben. In der Literatur sind dazu folgende Angaben zu finden (Tabellen 2 und 3):

Tabelle 2: Inkubationszeit Subtyp Ebola Zaire (Min. = Minimum, Max. = Maximum, SD = Standardabweichung)

Inkubationszeit (Tage)	Streuung (Tage)	Literaturverweis
6.3	1-21	(Breman <i>et al.</i> 1977)
6.2	5-8	(Bwaka <i>et al.</i> 1999)
7 (Min.), 17 (Max.)	1-15 (Min.), 9-25 (Max.)	(Dowell <i>et al.</i> 1999)
10.1	SD=1	(Lekone <i>et al.</i> 2006)

Tabelle 3: Inkubationszeit Subtyp Ebola Sudan (Min. = Minimum, Max. = Maximum)

Inkubationszeit (Tage)	Streuung (Tage)	Literaturverweis
12	2-21	(Okware <i>et al.</i> 2002)
6 (Min.), 12 (Max.)	1-16 (Min.), 1-12 (Max.)	(Francesconi <i>et al.</i> 2003)

Die infektiöse Zeit wird bei Subtyp Zaire (Epidemie Kongo 1995) auf 5.6 Tage (SD 0.19), bei Subtyp Sudan (Epidemie Uganda 2000) auf 3.5 Tage (SD 0.67) geschätzt (Chowell *et al.* 2004).

Falls die Erkrankung zum Tod des Patienten führt, so geschieht dies meist 6 bis 9 Tage nach Beginn der Symptome. Ursache ist vor allem eine Dehydratation (Mwanatambwe *et al.* 2001), starker Blutverlust und Schock (Bennett *et al.* 1995). Bei infizierten Schwangeren kann es zu Spontanaborten kommen (CDC 2001).

Gelangt das Ebola-Virus (EBOV) in den Körper eines Menschen, so beginnt es, sich in vielen Zellen, vor allem in dendritischen Zellen (Geisbert *et al.* 2003) und Makrophagen zu vermehren. Infizierte Makrophagen produzieren – ebenso wie infizierte dendritische Zellen – proinflammatorische Zytokine, aber auch Chemokine und Tissue Factor. Auf diese Weise werden noch mehr Zielzellen angezogen, die Gefäßpermeabilität wird erhöht und es kommt zur disseminierten intravasalen Koagulation (DIC) (Bray *et al.* 2005). Da zusätzlich auch die Leber und die (Neben-) Niere zerstört werden, dekompenziert das physiologische Gleichgewicht zunehmend: Fibrinolyse und Koagulation treten auf, ebenso wie Hypotension und Hypovolämie (Geisbert *et al.* 2004).

Da die Viren gleichzeitig aber auch die Interferon-Antwort supprimieren, kann die Virusreplikation nur erschwert unterdrückt werden. Lymphozyten werden nicht infiziert, werden aber oft apoptotisch.

Durch die zunehmende Virusverbreitung kommt es zu multifokalen Nekrosen und zu einem Syndrom ähnlich des septischen Schockes (Bray *et al.* 2005). Hämorrhagie entsteht, indem virale Partikel sich über spezialisierte Glykoproteine an das Endothel heften, so dass die Endothelzellen zerstört werden (Baxter 2000).

CD8-T-Lymphozyten sind wichtig für die anfängliche Beseitigung der Viren, das heißt für die Immunität gegen akute EBOV-Infektionen. CD4-T-Lymphozyten und Antikörper sind hingegen nicht nötig für den kurzfristigen Schutz. Gupta *et al.* konnten im Tierversuch zeigen, dass es aber bei Mäusen mit verminderter Anzahl von CD4-Zellen oder B-Lymphozyten zu persistenten asymptomatischen Infektionen kommt. Je weniger CD4-Lymphozyten dabei vorhanden waren, desto eher traten die Viren nach einer Zeit scheinbarer Kontrolle wieder auf. Demzufolge kann man die Überlegung anstellen, ob nicht sogar bestimmte immunsupprimierte Menschen als potentiell Reservoir für Ebola dienen könnten (Gupta *et al.* 2004).

Da das HI-Virus die CD4-Zellen zerstört und die Ebola-Viruskrankheit zudem auch in Regionen mit hoher HIV-Prävalenz vorkommt, kam der Verdacht auf, dass diese beiden Erkrankungen miteinander assoziiert seien (Gupta *et al.* 2004). Bwaka *et al.* untersuchte während des Kikwit-Ausbruchs 1995 ca. 800

Menschen der allgemeinen Bevölkerung auf HIV-Antikörper und kam auf nur 2.9% Seropositive. Durch dieses Ergebnis meinte er, die oben genannte Assoziation widerlegt zu haben (Bwaka *et al.* 1999).

Ob eingetretene Viren eliminiert werden können ist vor allem von Wirtsfaktoren abhängig, das heißt von der CD8-Funktion, der CD4-Hilfe für CD8-Zellen und von Antikörpern (Gupta *et al.* 2004). Mutationen im Virus-Genom, die zu einer Attenuierung führen könnten, scheinen bei der Viruselimination keine Rolle zu spielen, da EBOV genetisch sehr stabil ist (Leroy *et al.* 2000).

Wichtig ist auch, was einen asymptomatischen oder überlebenden Ebola-Infizierten von einem unterscheidet, der seiner Krankheit erliegt.

Bei symptomlosen Patienten konnte nur eine sehr geringe Viruslast nachgewiesen werden; durch manche Detektionsmöglichkeiten (ELISA und Kultur) konnte teilweise gar kein Nachweis stattfinden (Baxter 2000). Eine Erklärung hierfür könnten schnelle und effektive Entzündungsreaktionen durch Zytokine (IL-1, IL-6 und TNF) sein. Diese inflammatorische Antwort verschwindet allerdings sehr schnell wieder (innerhalb von 2-3 Tagen), unter anderem durch Down-Regulation und Cortisol-Ausschüttung, so dass es nicht zu Fieber, Gewebs- und Organschäden kommt (Leroy *et al.* 2000; Leroy *et al.* 2001). Außerdem scheint bei diesen Patienten die Integrität der Blutgefäße erhalten zu bleiben und das adaptive Immunsystem aktiviert zu werden. Überlebende zeigen zumindest einen höheren Antikörpertiter und eine anhaltende T-Zell-Antwort im Vergleich zu denen, die an einer EBOV-Infektion sterben (Baxter 2000). Diese frühe humorale Immunität und Aktivierung von zytotoxischen Zellen führt wahrscheinlich dazu, dass die viralen Antigene schnell aus dem Blut entfernt werden (Leroy *et al.* 2001). Möglicherweise war bei asymptomatischen Patienten aber auch einfach die Infektionsdosis niedriger (Leroy *et al.* 2000). Interessanterweise stellten Leroy *et al.* 2001 auch fest, dass Menschen, die über längere Zeit, aber nur auf niedrigem Level, Ebola-Viren ausgesetzt waren, öfter asymptomatisch waren. Dies könnte also auch ein Grund dafür sein, dass manche, die Kranke pflegten, selbst nicht krank wurden.

Da eventuell noch jahrelang eine persistierende Virusreplikation in spezifischen Organen oder Geweben, wie z.B. in der Samenflüssigkeit, stattfinden kann, sollte bei Bluttransfusionen von asymptomatischen Spendern und bei deren Geschlechtsverkehr erhöhte Vorsicht geboten sein (Bwaka *et al.* 1999; Rodriguez *et al.* 1999; Leroy *et al.* 2000).

Eine wichtige, jedoch für Ebola schwer zu beantwortende Frage ist die der Immunität. Während Maruyama *et al.* 1999 nur kurz berichten, dass es bisher keine Hinweise für eine Immunität nach Primärinfektion gibt (Maruyama *et al.* 1999), weisen Doerr *et al.* darauf hin, dass bisher keine Zweitinfektionen beobachtet wurden (Doerr *et al.* 2002). Sie ziehen daraus den Rückschluss, dass Immunität möglich ist. Leroy *et al.* verweisen auf das Vorhandensein von Antikörpern: Immunglobuline (Ig) M konnten 10-18 Tage nach einem potentiell infektiösen Kontakt nachgewiesen werden, IgG nach 17-25 Tagen (Leroy *et al.* 2000). Ksiazek *et al.* erforschten, wie lange diese Antikörper im Blut nachweisbar blieben. IgM-Antikörper waren auch bei denjenigen, die eine Ebola-Infektion überlebten, nur sehr kurz nachweisbar (bis zu ca. 60 Tagen nach Symptombeginn), IgG hingegen noch nach zwei Jahren (Ksiazek *et al.* 1999).

Es ist jedoch nicht zu vergessen, dass die Immunität nach einer Viruserkrankung nicht nur von der humoralen, sondern auch von der zellulären Immunantwort abhängt (siehe oben).

1.3 Diagnostik, Therapie- und Impfversuche

Die Diagnose der Ebola-Viruskrankheit wird heutzutage hauptsächlich durch eine „real time quantitative RT-PCR“ gestellt, die eine frühe Diagnose ermöglicht und bis zu drei Tage länger positiv bleibt als der Antigennachweis. Dennoch konnte eine Infektion auch mit PCR nicht **vor** Symptombeginn festgestellt werden. Um ein falsch-negatives Ergebnis (das ja sehr ernste Konsequenzen haben könnte) aber möglichst auszuschließen, sollte unbedingt noch ein zweiter verlässlicher Test, beispielsweise der antigenerfassende ELISA, angewandt

werden. Da bei diesem Verfahren eine relativ hohe Sensitivität erreicht wird (Gonzalez *et al.* 2005), können so als genesen getestete Patienten auch wieder sicherer in die Gemeinschaft entlassen werden.

Bei Patienten mit Todesfolge konnte eine extrem schnelle und große Akkumulation von Virus-RNA im Blut beobachtet werden, so dass mit einer höheren Infektiosität gerechnet werden muss, als sie bei Überlebenden der Fall ist, wo der durchschnittliche Höchsttiter an RNA-Kopien pro ml nämlich fast zwei Zehnerpotenzen niedriger lag (Towner *et al.* 2004). Eine anfänglich hohe Virämie spricht wie beim Lassa-Fieber für eine schlechte Prognose (Ksiazek *et al.* 1999).

Ein Antikörpertest zur Diagnose der Ebola-Viruskrankheit ist nicht sehr sinnvoll, da nicht alle Ebola-Infizierten spezifische Antikörper entwickeln (vor allem die Patienten, die schnell versterben) oder zum Zeitpunkt der Blutentnahme einfach noch nicht genug Zeit hatten, ausreichend Immunglobuline zu bilden (siehe oben).

Bisher gibt es gegen eine Ebola-Infektion noch keine kausale Therapie. Man kann also nur symptomatisch behandeln, das heißt Schock, Dehydratation, Verbrauchskoagulopathie und Begleitinfektionen bekämpfen. Forschungen mit dem Ziel, therapeutisch wirksame Antikörper zu produzieren, sind bisher fehlgeschlagen. Medikamente hingegen, die die physiologische Kaskade unterbrechen, die vom Virus ausgelöst wird, und die die Immunantwort des Wirts unterstützen, scheinen viel versprechend zu sein. Das Antikoagulans (rNAP)c2 verhindert die Interaktion zwischen Tissue Factor und Faktor VIIa, folglich kommt es weniger zur Disseminierten Intravasalen Koagulation (DIC). Bei Rhesus-Affen konnte die Mortalität nach Gabe von (rNAP)c2 um 30% gesenkt und das Überleben verlängert werden. Als zweite Therapieoption wird momentan versucht, die Virus-induzierte Unterdrückung der Interferon-Antwort auszugleichen: Dabei werden IFN- β , mehrere Subtypen des IFN- α und gegebenenfalls sogar IFN- γ gegeben (Bray *et al.* 2005).

Auch aktuelle Studien zu Impfungen von Affen konnten Erfolge nachweisen: Es wurden Impfungen entwickelt, die entweder auf lebend attenuierten Adenoviren

oder auf VSV (Vesikuläre Stomatitis Viren) basieren und EBOV-Glykoprotein exprimieren. Die VSV-Impfung führte bei den Versuchstieren schon innerhalb eines Monats zur Immunität. Die Frage ist jedoch, ob diese Zeit nicht zu lang ist, wenn erst bei Beginn eines Ausbruchs eine Ringimpfung der Bevölkerung begonnen wird. Zudem ist nicht bekannt, wie lange die Immunität anhält.

Der Nachweis, dass die oben genannten Medikamente und Impfungen auch beim Menschen wirksam sind, steht noch aus (Clarke *et al.* 2003; Enserink 2003; Jones *et al.* 2005).

1.4 Reservoir und Übertragungsmöglichkeiten

Das natürliche Reservoir des Ebola-Virus ist immer noch unbekannt (Leirs *et al.* 1999; Feldmann *et al.* 2004). Es wird allerdings stark vermutet, dass unter anderem Fledermäuse und Flughunde den natürlichen Wirt darstellen, in dem sich die Ebola-Viren dauerhaft replizieren können (Leroy *et al.* 2005; Biek *et al.* 2006). Auch Peterson *et al.* stellten unterschiedliche Vermutungen an, um das mögliche Reservoir einzugrenzen (Peterson *et al.* 2004b). Demzufolge müsste es sich um ein kleines Säugetier handeln, das kein Kommensale mit dem Menschen ist und persistent und asymptomatisch gegenüber Filoviren ist. Durch diese und weitere Überlegungen schienen Peterson auch die Fledermäuse (vor allem als Reservoir für das Ebola-Virus), Nagetiere (vor allem als Reservoir für das Marburg-Virus) und Insektenfresser sehr verdächtig. Blutsaugende Arthropoden (wie Zecken, Wanzen oder Mücken) kommen als Reservoir kaum in Frage, da sie generell größere Menschenmengen anstecken müssten, wohingegen die Anzahl der jeweiligen Indexfälle immer auf wenige begrenzt ist (Peterson *et al.* 2004a; Heffernan *et al.* 2005).

Interessant ist auch der Zusammenhang zwischen Ebola-Ausbrüchen und erhöhter Affenmortalität: Dem ersten Fall einer Epidemie ging meist ein vermehrtes Tiersterben voraus (Leroy *et al.* 2004a). Außerdem berichten viele Indexfall-Patienten, einige Tage vor ihrer Erkrankung Affenfleisch gegessen zu haben. Teilweise konnte bei diesen Tieren auch das Virus bzw. dessen Antikörper

nachgewiesen werden (Leroy *et al.* 2004b; Rouquet *et al.* 2005). Dennoch können Affen nicht das Ebola-Reservoir darstellen, da sie selbst zu schnell an der Ebola-Viruskrankheit sterben. Das Virus würde sich auf diese Art viel zu schnell selbst ausrotten (Formenty *et al.* 1999). Wilde Tiere wie beispielsweise Affen (Gorillas oder Schimpansen) oder Antilopen (Duckers und andere) sind aber wahrscheinlich Vektoren, die das Virus vom natürlichen Reservoir auf den Menschen übertragen: Jäger fangen diese nun infizierten Tiere, da es in einigen Regionen Afrikas durchaus üblich ist, dieses Wild – und auch Fledermäuse – zu essen. Das Fleisch kommt auf diese Weise in die Dörfer, wo es zubereitet und verzehrt wird (Monath 1999; Wolfe *et al.* 2004; Rouquet *et al.* 2005). Dennoch scheinen Waldarbeiter bei vergangenen Ebola-Infektionen kein signifikant höheres Risiko als Stadtarbeiter gehabt zu haben (Busico *et al.* 1999).

In der Familie kann sich das Virus dann von Mensch zu Mensch ausbreiten. Viele Möglichkeiten, wie dies genau geschieht, werden diskutiert. Die zwei wichtigsten Übertragungswege scheinen aber der direkte physische Kontakt mit Ebola-Erkrankten und Kontakt mit deren Körperflüssigkeiten zu sein (Peters 2005). Aerogene Verbreitung, das heißt Verbreitung über infektiöse Partikel in Tröpfchen oder Aerosolen, spielt sehr wahrscheinlich keine oder nur eine sehr untergeordnete Rolle (Baron *et al.* 1983; Khan *et al.* 1999; Klenk *et al.* 2004), wird jedoch bei Rhesus-Affen im Tierexperiment angenommen (Johnson *et al.* 1995). Meerschweinchen und Affen konnten zudem durch Einbringen von großen infektiösen Tropfen in Augen und Rachen infiziert werden (Roels *et al.* 1999). In einigen Ausbrüchen wurde berichtet, dass sich Patienten über kontaminierte Nadeln mit dem Ebola-Virus infiziert haben. Diese perkutane Übertragung trug 1976 beim ersten Ebola-Ausbruch (Yambuku, Demokratische Republik Kongo) sehr zu einer schnellen Verbreitung des Virus bei, ist heute jedoch vielerorts unbedeutender als die beiden erstgenannten Übertragungswege (Dowell *et al.* 1999). Bei diesem Ausbruch konnte interessanterweise auch gezeigt werden, dass die Inkubationszeit bei der Mensch-zu-Mensch-Übertragung länger war als wenn ein Patient sich durch einen Nadelstich infiziert hatte (Bwaka *et al.* 1999).

Hohes Risiko für eine Übertragung durch direkten physischen Kontakt und Kontakt mit Körperflüssigkeiten betrifft vor allem diejenigen, welche die Kranken pflegen, sie waschen, die durch Körperflüssigkeiten verschmutzte Wäsche reinigen, sich um Erbrochenes, Stuhl und Urin kümmern. Außerdem darf man nicht außer Acht lassen, dass es in Afrika vielerorts üblich ist, dass auch im Krankenhaus die Verwandten sich um die Pflege und das Essen der Kranken kümmern, und aus diesem Grund auch teilweise bei ihnen im Bett schlafen. Diese Krankenpflege wird meist von Frauen erledigt.

Außerdem kam der Verdacht auf, dass auch der Zeitpunkt, das heißt das Infektionsstadium, in welchem der Infizierte sich im Moment des Kontakts befindet, großen Einfluss auf das Ansteckungsrisiko einer suszeptiblen Person haben könnte. Während der Inkubationszeit, wenn noch keine Symptome wahrnehmbar sind, scheinen Ebola-Infizierte nicht ansteckend zu sein (Bennett *et al.* 1995; Dowell *et al.* 1999). Dies vereinfacht die Überwachung von Kontaktpersonen und trägt wesentlich zur Eindämmung einer Epidemie bei, da sofort beim Auftreten der ersten Symptome die Patienten isoliert und so effizient weitere Fälle vermieden werden können.

Nun sollte zusätzlich zwischen einer frühen und einer späten Krankheitsphase unterschieden werden. Im späten Stadium ist das Infektionsrisiko laut Dowell *et al.* (Dowell *et al.* 1999) erhöht. Eine Erklärung liefert die verstärkte Virämie, die bei Rhesusaffen am Ende ihrer Krankheit gefunden wurde, sowie die Tatsache, dass es in diesem Stadium vermehrt zu Durchfällen, Erbrechen und Blutungen kommt. Außerdem konnten Ebola-Viren im Urin von erkrankten nicht-menschlichen Primaten nachgewiesen werden (Baskerville *et al.* 1985; Dowell *et al.* 1999).

Zaki *et al.* (1999) und Dowell *et al.* (1999) fanden während des Ausbruchs in Kikwit 1995 EBOV-Antigen in verschiedenen Hautstrukturen, auch in Schweißdrüsen, und erklärten damit die mögliche Virusübertragung beim direkten Körperkontakt.

Direkter Körperkontakt mit einem Infizierten kann aber auch noch bei Beerdigungen vorkommen: Bei einigen afrikanischen Stämmen ist es Tradition, den Toten noch einmal zu berühren.

Und nicht zuletzt sollte auch Geschlechtsverkehr als möglicher Übertragungsweg nicht vergessen werden. Rodriguez *et al.* konnten infektiöse Viren bis zu 82 Tage, also fast drei Monate, nach Symptombeginn in einer Samenflüssigkeitsprobe nachweisen (Rodriguez *et al.* 1999).

1.5 Beschreibung des Ebola-Ausbruchs 1995 in Kikwit

Kikwit, eine Stadt mit mehr als 200 000 Einwohnern, liegt in der Bandundu-Region, im Südwesten der Demokratischen Republik Kongo (Zaire), fast 500 km von der Hauptstadt Kinshasa entfernt (Abbildung 2). Es existieren zwei Krankenhäuser, wobei das größere, das Kikwit General Hospital (KGH), etwa 350 Betten hat. Zur Zeit des Ausbruchs gab es in diesem Krankenhaus weder Strom noch fließendes Wasser (Hewlett *et al.* 2005), Handschuhe und andere Schutzmaterialien standen nur unzureichend zur Verfügung (Heymann *et al.* 1999).

Abbildung 2: Karte der Demokratischen Republik Kongo (Quelle: www.Afrika-auf-einen-Blick.de)



Am 6. Januar 1995 erkrankte ein 42-jähriger Kohlehersteller und Bauer mit hämorrhagischen Symptomen und verstarb am 13. Januar im Kikwit General Hospital. Er hatte einige Tage vor seiner Erkrankung im Regenwald nahe Kikwit gearbeitet. Am 10. und 11. April wurde im KGH ein 36-jähriger Labortechniker mit Verdacht auf Darmperforation laparotomiert und verstarb vier Tage später mit ähnlichen Symptomen wie der Kohlehersteller. Er wurde retrospektiv als Indexfall des nosokomialen Ausbruchs verdächtigt, da kurz nach seinem Tod mehrere Klinikmitarbeiter, die bei der Operation assistierten oder ihn pflegten, und deren Familien erkrankten (Breman *et al.* 1997). Anfangs wurde eine Shigellen-Infektion, eine der häufiger auftretenden und stark infektiösen Durchfallerkrankungen, vermutet. Als aber innerhalb kurzer Zeit immer mehr Menschen an den gleichen Symptomen erkrankten, brach im KGH große Panik aus, viele Patienten flüchteten in Dörfer oder andere Krankenhäuser. Aus Angst vor Stigmatisierung wurden neue Fälle häufig zu Hause und im Geheimen gepflegt (Peters *et al.* 1999). Am 3. Mai wurde die Vermutung und klinische Diagnose eines viralen hämorrhagischen Fiebers (Ebola- oder Marburg-Virus) gestellt, so dass einen Tag später Epidemie-Eindämmungsmaßnahmen begonnen wurden: Alle Krankenhäuser, Gesundheitszentren und Labore in Kikwit und Umgebung wurden geschlossen. Stattdessen wurde eine Isolierstation eingerichtet, deren Eintritt offiziell nur einem Familienmitglied pro Patient erlaubt war. Dennoch waren es aber oft doch mehrere und auch wechselnde Besucher, und diese bekamen keine Schutzausrüstung gestellt. Ärzte und Krankenschwestern hingegen, die in der Isolierstation arbeiteten, waren durch Handschuhe, Operationskittel und Baumwollmasken relativ gut vor den Viren geschützt. Außerdem wurden Flugblätter zur Information der Bevölkerung in der Stadt verteilt. Am 10. Mai konnten die amerikanischen Centers for Disease Control and Prevention (CDC) schließlich durch Blutproben bestätigen, dass es sich um Ebola, Subtyp Zaire, handelt (Guimard *et al.* 1999; Muyembe-Tamfum *et al.* 1999).

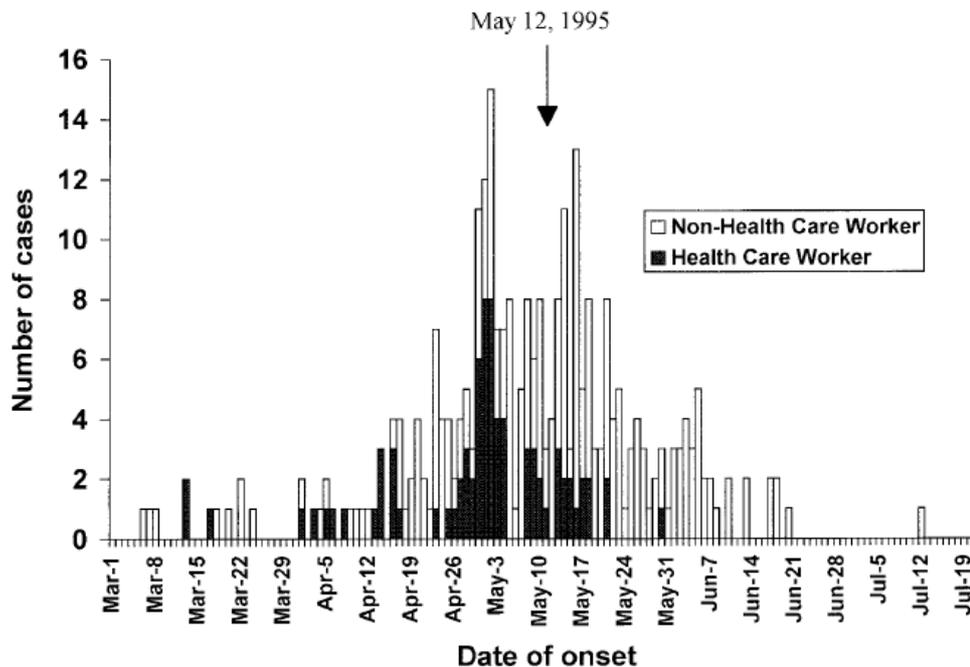
Schon am Tag darauf begann ein internationales Team mit weiteren Interventionen: Striktere Schutzmaßnahmen, Bildungsprogramme und die Surveillance von Haushaltsmitgliedern der möglichen Ebola-Infizierten wurden eingerichtet. Auch wurden Handschuhe, Seife und Ähnliches an diejenigen Haushalte ver-

teilt, deren Kranke(r) sich weigerte, in ein Krankenhaus zu gehen. Außerdem wurde ein separates Gebäude für Konvaleszente geöffnet, wo diejenigen EBOV-Infizierten gebracht wurden, die ihre Erkrankung anscheinend überstanden hatten und sich nun in einer Genesungsphase befanden. Dort war das Kontaminationsrisiko geringer und eine bessere Datensammlung möglich. Zuerst sollte eine weitere nosokomiale Verbreitung verhindert (De Roo *et al.* 1998; Bwaka *et al.* 1999) und das Vertrauen in das Gesundheitssystem wieder geschaffen werden (Guimard *et al.* 1999).

Alle Toten wurden von Freiwilligen des Roten Kreuz beerdigt, die mit Schutzkleidung ausgestattet waren. Auf diese Weise konnten traditionelle Beerdiungsriten, die in dieser Gegend sehr häufig waren, verhindert werden. Zu diesen Riten gehörten das Waschen, Küssen und Berühren des Leichnams, sein Transport in das Heimatdorf und das Behalten von Haaren und Nägeln zur Erinnerung (Muyembe-Tamfum *et al.* 1999).

Die Epidemie fand ihr Ende schließlich am 16. Juli 1995 (InVS 2002) nachdem 315 Personen an Ebola erkrankt waren, wovon 81%, also 255 Menschen, verstarben (Khan *et al.* 1999; CDC 2002; InVS 2002). Nach anderer Quellenangabe (Bwaka *et al.* 1999) gab es 316 Fälle mit einer Letalität von 80%, das entspricht 253 Menschen.

Abbildung 3: Anzahl Fälle der Ebola-Viruskrankheit nach Symptombeginn, Kikwit, Demokratische Republik Kongo, 1. März bis 21. Juli 1995. Schwarz hinterlegt sind diejenigen, die im Gesundheitssektor arbeiteten. Der Pfeil markiert den Beginn der verbesserten Schutzmaßnahmen. Mar = März, Apr = April, May = Mai, Jun = Juni, Jul = Juli. (Quelle: Khan *et al.* 1999)



Interessanterweise sollen 25% aller Toten, also 80 Personen, Mitarbeiter im Gesundheitswesen gewesen sein, die sich aber alle, außer einem, vor Einrichtung der Schutzmaßnahmen angesteckt haben (Khan *et al.* 1999; InVS 2002; Hewlett *et al.* 2005). 30% der Ärzte und 10% der Krankenschwestern bekamen die Ebola-Viruskrankheit (Peters *et al.* 1999). Die Basisreproduktionszahl R_0 vor Einrichtung der Schutzmaßnahmen wurde von Chowell *et al.* auf 1.83 (Standardabweichung 0.06) geschätzt (Chowell *et al.* 2004), durch Ferrari *et al.* durch ein Maximum-Likelihood-Verfahren auf 3.65 (Konfidenzintervall 3.05-4.33; Ferrari *et al.* 2005) und durch Lekone *et al.* auf 1.36 (Standardabweichung 0.13; Lekone *et al.* 2006).

Etwa 30 Dörfer waren betroffen, 87% der Fälle kamen aber aus Kikwit (Khan *et al.* 1999).

1.6 Fragestellung

Die Ebola-Viruskrankheit hat schon mehr als 1280 Todesopfer gefordert. Das Gefährliche an der Erkrankung ist das meist plötzliche Auftreten, die schnelle Verbreitung und nicht zuletzt auch die sehr hohe Letalität.

Hinzukommt, dass in den meisten Gegenden Äquatorialafrikas schlechte Hygienebedingungen herrschen, nosokomiale Übertragung also einfacher stattfinden kann als beispielsweise in Westeuropa. Außerdem wird in Afrika die Pflege von Kranken – auch in Krankenhäusern – größtenteils von Verwandten übernommen. Das hat zur Folge, dass sich Ebola-Viren leicht in der Bevölkerung, vor allem intrafamiliär, verbreiten können.

Somit wird verständlich, dass in der Ebola-Forschung nicht nur die Suche nach neuen Früherkennungssystemen, Medikamenten und Impfungen wichtig ist, sondern auch neue Kenntnisse in der Epidemiologie. Das Ebola-Virus kann dadurch von einer anderen Seite her bekämpft werden: Kennt man die Dauer der Inkubationszeit und das Kontaktdatum eines Menschen mit einem Infizierten, so kann man errechnen, wann dieser Mensch wohl erste Symptome zeigen wird. Tut er dies dann nicht, kann man – unter Berücksichtigung der Streuung – wohl sagen, dass er sich nicht infiziert hat und besondere Quarantänemaßnahmen können unterlassen werden. Außerdem können Übertragungsmöglichkeiten besser erforscht werden, wenn die Inkubationszeit bekannt ist, denn so wird der zu beobachtende Zeitrahmen eingeschränkt.

Wenn man weiß, welche Art von Kontakt mit einem Infizierten besonders ansteckend ist, kann man Maßnahmen davon ableiten, die eine Übertragung verhindern. Kennt man den Zeitraum, in dem eine Ansteckung wahrscheinlich ist, kann man den Patienten isolieren und besondere Vorsichtsmaßnahmen ergreifen. Andererseits können Tätigkeiten, die dem Schutz dienen sollten, unterbleiben, wenn herausgefunden wird, dass sie nichts nützen. Auf diese Weise können Ängste der Bevölkerung und Diskriminierung von Betroffenen reduziert werden und gleichzeitig die Kooperativität der Bewohner mit den internationalen Helferteams verbessert werden.

Die Kenntnis der Übertragungsmöglichkeiten der Ebola-Viruskrankheit muss jedoch auch aus anderen Gründen von globalem Interesse sein. Hewlett *et al.* formulierten es so: „Es gibt heutzutage nicht nur eine Globalisierung der Wirtschaft, sondern auch der Krankheiten“ (Hewlett *et al.* 2005). Durch zunehmenden Flug- und Reiseverkehr allgemein werden auch bisher eher lokal auftretende Krankheiten in die ganze Welt verstreut (Weiss *et al.* 2004). Zudem stieg in den vergangenen Jahren die Angst vor Bioterrorismus. Da das Ebola-Virus in der früheren Sowjetunion und anderen Ländern angeblich schon zu waffentauglichem Material verarbeitet worden sein sollte, scheint diese Gefahr möglicherweise berechtigt (Nyamathi *et al.* 2003).

Schließlich sollte auch eine Tierspezies nicht vergessen werden, die in manchen Regionen durch die Ebola-Viruskrankheit fast vom Aussterben bedroht ist. Es wurde schon länger beobachtet, dass Populationen von Gorillas und Schimpansen in Äquatorialafrika stark dezimiert werden. Nun wies eine Feldstudie nach, dass alleine im Zeitraum 2001-2005 etwa 5000 Gorillas in einem 2700 qm großen Schutzgebiet im Nordwesten der Republik Kongo am Ebola-Virus starben (Bermejo *et al.* 2006).

Aus den genannten Gründen ist die Forschung an der Ebola-Viruskrankheit aktueller denn je zuvor.

Ziel dieser Arbeit ist, die Ebola-Epidemie in Kikwit 1995 zu beschreiben und epidemiologisch relevante Parameter der Ebola Viruskrankheit mithilfe von mathematischen Modellen zu schätzen. Es soll anhand der vorliegenden Datensätze untersucht werden, wie lange die Inkubationszeit war, welchen Einfluss das Verhalten einer Kontaktperson auf das Ansteckungsrisiko hat und ob der Zeitpunkt des Kontaktes eine Rolle spielt. Diese Werte sollen interpretiert werden und in die Diskussion zu Präventionsmöglichkeiten einfließen.

2. Material und Methodik

2.1 Datensatz

Der Datensatz des Kikwit-Ausbruchs, der in dieser Arbeit ausgewertet wurde, stammt von Dr. Scott F. Dowell, Centers for Disease Control and Prevention, USA (Dowell *et al.* 1999). Die Daten wurden zwischen dem 17. Mai und 3. Juni 1995 gewonnen, indem retrospektiv standardisierte Interviews auf Französisch und Kikongo, der einheimischen Sprache, durchgeführt wurden. Alle Haushalte, deren Ebola-Primärfall zwischen dem 1. Januar und dem 7. Mai 1995 starb oder aus dem Krankenhaus entlassen wurde, wurden befragt. Ausgeschlossen wurden hingegen Haushalte, bei denen die Möglichkeit einer noch andauernden Übertragung bestand.

Die Ebola-Viruskrankheit wurde wie folgt definiert: Fieberbeginn nach dem 1. Januar 1995 mit hämorrhagischen Zeichen (Hämatemesis, blutiger Stuhl, Nasenbluten, Hämaturie oder Purpura) oder mindestens drei der folgenden Symptome: schwere Schwäche, Übelkeit oder Erbrechen, Diarrhö, abdominelle Schmerzen, Myalgie oder Arthralgie, Dysphagie, Dyspnoe oder Schluckauf.

Auf diese Weise erhielt man zwei Datensätze:

Der erste enthält Informationen über 27 Haushalte, die mindestens einen Ebola-Fall zu verzeichnen hatten. Dabei wird ein Haushalt definiert als all diejenigen Personen, die sich zum Zeitpunkt des Krankheitsbeginns des ersten Falles eines Haushalts ein Kochfeuer geteilt haben. Über diese 27 Primärfälle und deren 28 Sekundärfälle sind das Datum des Fieberbeginns und der Hospitalisierung, das Sterbedatum bzw. Datum der Krankenhausentlassung und gegebenenfalls das der Beerdigung bekannt.

Der zweite Datensatz enthält Angaben über 173 Personen, die mit den oben genannten 27 Primärfällen Kontakt hatten: ihr Geschlecht und Alter, ihre Beziehung zum jeweiligen Primärfall und, was für diese Arbeit am wichtigsten war, eine genaue Erläuterung, welche Art von Kontakt die Person zu „ihrem“ Primärfall hatte und zu welchem Zeitpunkt. Hierbei wurde unterschieden zwischen Kontakten eine Woche vor Fieberbeginn des Primärfalles (Periode 0), Kontakte,

die während der Zeit zu Hause, aber nach Fieberbeginn, stattfanden (Periode I), Kontakte während der Hospitalisierung (Periode II) und Kontakte während der Beerdigung bzw. in der Zeit zwischen Tod und Beerdigung (Periode III). Für jede dieser Perioden gibt es binärkodierte Informationen über die Art des Kontaktes (Tabelle 4):

Periode 0:

In dieser Zeitspanne wurde als stärkster Kontakt der direkte Körperkontakt angenommen. Danach folgte das Teilen des Bettes, dann des Schlafzimmers. An vierter Stelle stand das gemeinsame Essen, an fünfter das Führen von Gesprächen, ohne dabei Körperkontakt zu haben, und an letzter Stelle das Zusammensein im gleichen Haus, ohne dabei Gespräche zu führen.

Periode I:

Als stärkste Kontaktmöglichkeit wurde der Kontakt mit Blut, blutigem Stuhl oder Erbrochenem gewertet, danach der Kontakt mit nicht-blutigem Stuhl oder Erbrochenem. Es folgten das Teilen des Bettes, der direkte Körperkontakt und das Teilen des Schlafzimmers. An sechster Stelle stand das gemeinsame Essen, an siebter das Führen von Gesprächen, aber ohne Körperkontakt und an achter das Zusammensein im gleichen Haus, ohne dabei Gespräche zu führen.

Periode II:

Die Kontaktmöglichkeiten und auch deren Reihenfolge stimmen fast mit denen der Periode I überein. Einzig der fünfte Punkt, also das Teilen des Schlafzimmers, entfällt. Außerdem wurde der letzte Punkt, das „Zusammensein im gleichen Haus“, geändert zu „Besuch im Krankenhaus ohne Gespräche zu führen“.

Periode III:

Im Zeitraum zwischen Tod und Beerdigung konnten folgende Kontakte stattfinden: Erstens, das Vorbereiten des Leichnams zur Beerdigung, zweitens, das Berühren des Leichnams und drittens, nur das Ansehen des Leichnams.

Die Periode 0 wurde in dieser Arbeit vernachlässigt, da es, wie schon in der Einleitung erläutert, ziemlich gesichert ist, dass während der Inkubationszeit keine Ansteckung anderer geschehen kann.

2.2 Methoden zur Auswertung des Datensatzes

Nach Auswertung der deskriptiven Statistik wurden, um den Datensatz besser zu veranschaulichen, zunächst alle relevanten Informationen visualisiert. Anschließend musste ein Modell ausgearbeitet werden, das die zu schätzenden Parameter und Annahmen einbezieht, die die Epidemie in Kikwit 1995 möglichst wirklichkeitsgetreu, aber dennoch einfach genug beschreiben, um sie in ein Computerprogramm umzusetzen. Die Parameter wurden schließlich durch das Maximum-Likelihood-Verfahren geschätzt und durch Sensitivitätsanalysen überprüft.

2.2.1 Deskriptive Statistik

Ziel der beschreibenden Statistik ist es, Daten zu ordnen, graphisch oder tabellarisch darzustellen und zusammenzufassen (Harms 1998). Dies in dieser Arbeit als erstes durchzuführen, war sinnvoll, um einen Überblick der zu untersuchenden Bevölkerung zu erhalten. Wichtige Daten wie Alter, Geschlecht, Verwandtschaftsverhältnis, Beruf und Kontaktverhalten ergaben Informationen, die auch zum Verständnis der Ergebnisse unerlässlich sind. Hilfe bei der Berechnung und Darstellung der Werte und statistischen Lokalisationsmaße bot das Programm JMP (Version 5.0.1, SAS Institute).

Im Folgenden sollen zwei in der Arbeit verwendete, wichtige statistische Begriffe kurz erklärt werden (vergleiche Harms 1998).

Der *Median*, auch Zentralwert genannt, liegt in der Mitte aller beobachteten, der Größe nach geordneten Werte und wird somit von höchstens der Hälfte aller Werte unterschritten und von höchstens der Hälfte aller Werte überschritten. Der Median wird von Ausreißern praktisch nicht beeinflusst, weshalb er in die-

ser Arbeit für viele Parameter sinnvoller erscheint als der arithmetische Mittelwert.

Als Streuungsmaß wurde hier der *Interquartilabstand* (Quartilsabstand) verwendet. Er umfasst den Bereich der mittleren 50% der Werte und ist die Differenz zwischen dem ersten und dritten Quartil (25. und 75. Perzentil). Auch der Interquartilabstand ist gegen Ausreißer unempfindlich.

2.2.2 Visualisierung

Um den Epidemieverlauf besser zurückverfolgen zu können und um sich ein klareres Bild des Kontaktverhaltens innerhalb des Haushalts machen zu können, wurden die wichtigsten Informationen des Datensatzes visualisiert. Für jede der 27 Haushalte wurde eine Folie verwendet (als Beispiel siehe Abbildung 4; alle Folien sind am Ende der Arbeit auf einem Datenträger beigefügt). Auf einem Zeitstrahl wurden untereinander der jeweilige Primärfall des Haushalts und dessen Kontaktpersonen angeordnet. Bei den erkrankten Personen (rote Nummer) konnte jeweils eine Gerade gezogen werden, auf der eingetragen wurde, wann die Person sich in Periode I („M“= maison), in Periode II („H“= hospital) und Periode III („E“= enterrement) befand. Darunter, für jedes Haushaltsmitglied einzeln, konnte nun das Kontaktverhalten im jeweiligen Zeitabschnitt veranschaulicht werden: Jedem möglichen Kontakt wurde eine Farbe zugeordnet. Beispielsweise entspricht der „Kontakt mit Blut“ einer roten, obersten Linie, „Besuch im Krankenhaus ohne miteinander zu sprechen“ der dunkelgrünen, untersten Linie. Die Stärke des Kontakts nimmt also von oben nach unten hin ab.

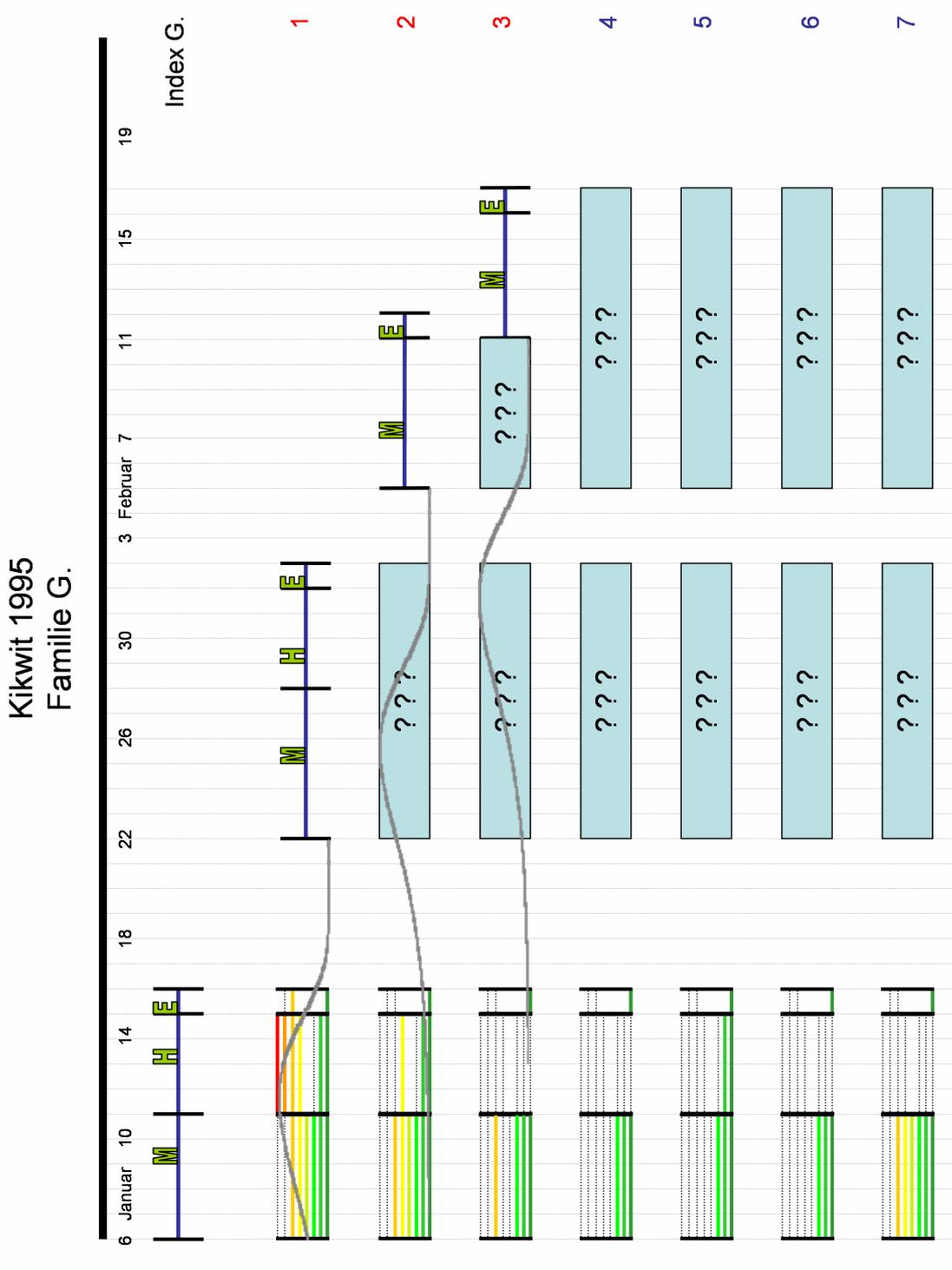
Da das Kontaktverhalten zwischen Sekundärfall und weiteren Haushaltsmitgliedern nicht bekannt ist, wurden die Zeiträume der erkrankten Sekundärfälle lediglich als Rechtecke mit Fragezeichen darin dargestellt.

Schließlich wurde die berechnete Dichtefunktion der Lognormalverteilung der Inkubationszeit (siehe Kapitel 2.2.5) als Kurve eingefügt: Die Lognormalverteilung wurde an der vertikalen Achse gespiegelt und mit dem Zeitpunkt 0 an den Krankheitsbeginn der Sekundärfälle angelegt, so dass die Kurve über den 30

vorangegangenen Tagen lag. Auf diese Weise konnte veranschaulicht werden, zu welchem Zeitpunkt und mit welchem zugehörigen Kontaktverhalten sich eine Person mit welcher Wahrscheinlichkeit infiziert haben könnte. So konnte auch herausgefunden werden, welche erkrankten Personen eher Tertiär- als Sekundärfälle waren, nämlich diejenigen, deren Inkubationszeit in Bezug auf den Indexfall unwahrscheinlich lang sein müsste.

Durch diese Visualisierung konnte der komplette Datensatz ein erstes Mal grob aufgearbeitet werden. Es konnte mit einem Blick gesehen werden, welche unerlässlichen Daten fehlen oder nicht kompatibel mit dem angenommenen Modell waren (siehe Kapitel 2.2.3 und 2.3). Außerdem wurde das Kontaktverhalten innerhalb des Haushalts sehr viel anschaulicher dargestellt, als es durch alleiniges Betrachten des Datensatzes, als Excel-Tabelle, möglich wäre. Zum einen konnte der zeitliche Verlauf besser gesehen werden, zum anderen auch die Anzahl der Haushaltsmitglieder und der Sekundärfälle, die Stärke des Kontakts und auch, ob irgendwelche Verhaltensmuster innerhalb des Haushalts erkennbar waren.

Abbildung 4: Beispiel der Visualisierung der Kontaktdaten eines Haushalts während des Ebola-Ausbruchs in Kikwit, Demokratische Republik Kongo, 1995. Für den Indexfall und die infizierten (rot markierten) Haushaltsmitglieder sind die Zeit zu Hause (M), im Krankenhaus (H) und bei der Beerdigung (E) angegeben. Für alle Haushaltsmitglieder, einschließlich der gesund gebliebenen (blau markierten) sind die Kontaktarten durch verschiedenfarbige Linien dargestellt. Rot bedeutet dabei den intensivst möglichen Kontakt, dunkelgrün hingegen den schwächsten. (Für nähere Erläuterungen siehe Kapitel 2.2.2.)



2.2.3 Modellannahmen

Modellieren bezeichnet hier das Beschreiben der stochastischen Prozesse, von denen die Daten stammen. Dazu werden Modellannahmen gemacht, die, auf den Datensatz dieser Arbeit bezogen, im Folgenden beschrieben werden sollen. Begründungen, warum dieses Modell gewählt wurde, sind in Kapitel 4 zu finden.

Der Kikwit-Datensatz enthält Informationen über den jeweiligen Indexfall eines Haushalts und dessen Kontaktpersonen. Für die Auswertung musste angenommen werden, dass außerhalb des Haushalts keine Kontakte stattfanden und auf diesem Wege folglich keine Ebola-Übertragung möglich war.

Ein genauer Infektionszeitpunkt der einzelnen Sekundärfälle ist nicht beobachtbar; nur das Einsetzen des Fiebers ist dokumentiert, welches gleichzeitig dem Beginn der Infektiosität entspricht. Ab diesem Zeitpunkt wären nun also Kontakte mit diesen Personen gefährlich, es könnte nun auch über diese Sekundärfälle zu Ansteckungen innerhalb des Haushalts kommen. Eine Berücksichtigung der Infektion durch Sekundärfälle wurde zunächst im Modell erwogen, erwies sich aber dann als nicht praktikabel, da dies unsere Parameterschätzung extrem komplizierte und nicht genügend Daten für eine zuverlässige Schätzung verfügbar waren. Eine solche Ansteckung durch Sekundärfälle hat sich in unserem Datensatz höchstwahrscheinlich auch in nur drei Fällen bestätigt (siehe Kapitel 2.3). Folglich musste im Modell davon ausgegangen werden, dass Infektionen nur durch Indexfälle auftraten. Außerdem wurde angenommen, dass alle suszeptiblen Personen gleich empfänglich für die Ebola-Viruskrankheit waren.

Um das Kontaktverhalten zu analysieren, wurden die verschiedenen Möglichkeiten des Kontakts in drei abgestufte Härtegrade unterteilt (Tabelle 4): Sehr starke Kontakte, schwächere Kontakte und Kontakte, die bezüglich einer Infektionsübertragung vernachlässigt wurden. Wenn eine Person einen starken Kontakt aufwies, wurde sie dieser Gruppe zugeordnet, egal ob sie zusätzlich schwache und/oder vernachlässigbare Kontakte hatte oder nicht. In der Erkrankungszeit zu Hause und im Krankenhaus wurde der Kontakt mit blutigen oder nicht-blutigen Körperflüssigkeiten als starker Kontakt gewertet und während der

Beerdigung das Vorbereiten des Leichnams. Als schwacher Kontakt zählten in der Erkrankungszeit das Teilen des Bettes oder des Schlafzimmers oder der direkte Körperkontakt. Wurde vor oder bei der Beerdigung der Leichnam nur berührt, so wurde dies als ein schwacher Kontakt angesehen. Die restlichen Kontaktmöglichkeiten wurden als nicht relevant bewertet und es wurde angenommen, dass dabei keine Übertragung stattfinden konnte. Sie werden im Folgenden als „Kontakte ohne Körperkontakt“ oder „nicht relevante Kontakte“ bezeichnet. Die Periode 0 vor der Erkrankung wurde, wie im Kapitel 2.1 beschrieben, aus der Auswertung herausgenommen.

Tabelle 4: Übersicht der Kontaktmöglichkeiten der Haushaltsmitglieder zum Indexfall in den jeweiligen Zeitabschnitten. Informationen aus dem Datensatz von Dowell *et al.* zum Ebola-Ausbruch in Kikwit, Demokratische Republik Kongo, 1995.

Periode 0 = eine Woche vor Fieberbeginn des Indexfalls, Periode I = zu Hause, Periode II = im Krankenhaus, Periode III = Beerdigung. kein = nicht relevanter Kontakt, also Kontakte ohne Körperkontakt, schwach = direkter Körperkontakt, stark = Kontakt mit Körperflüssigkeiten.

ZEIT	ART	KONTAKTSTÄRKE
Periode 0	direkter Körperkontakt	kein
	das Bett teilen	
	das Schlafzimmer teilen	
	gemeinsames Essen	
	Gespräche ohne Körperkontakt	
	gleiches Haus, aber ohne Gespräche	
Periode I	Kontakt mit Blut, blutigem Stuhl oder Erbrochenem	stark
	Kontakt mit nicht-blutigem Stuhl oder Erbrochenem	schwach
	das Bett teilen	
	direkter Körperkontakt	
	das Schlafzimmer teilen	kein
	gemeinsames Essen	
	Gespräche ohne Körperkontakt	
	gleiches Haus, aber ohne Gespräche	

Periode II	Kontakt mit Blut, blutigem Stuhl oder Erbrochenem	stark
	Kontakt mit nicht-blutigem Stuhl oder Erbrochenem	
	das Bett teilen	schwach
	direkter Körperkontakt	
	gemeinsames Essen	kein
	Gespräche ohne Körperkontakt	
	Besuch, aber ohne Gespräche	
Periode III	Leichnam für die Beerdigung vorbereiten	stark
	nur Berühren des Leichnams	schwach
	nur Ansehen des Leichnams	kein

Da es sich bei dem vorliegenden Datenmaterial als unpraktikabel erwies, einen separaten Übertragungsparameter für die Beerdigung zu schätzen wurde weiterhin angenommen, dass das Risiko sich anzustecken im Krankenhaus das gleiche war wie bei der Beerdigung. Auf diese Weise erhielten wir zwei Phasen: Phase 1, die Zeit des Primärfalles zu Hause, und Phase 2, die Zeit der Hospitalisierung und Beerdigung.

2.2.4 Infektionsrate

Die Infektionsrate λ (englisch „force of infection“) ist die Rate, mit der susceptible Personen infiziert werden. Sie ist abhängig von β , der Rate, mit der riskante Kontakte zwischen susceptible und infektiösen Personen stattfinden (Eichner *et al.* 2003b). Dieses β kann in unserem Modell verschiedene Werte annehmen, das heißt, je nach Krankheitsphase (ob zu Hause oder im Krankenhaus / bei Beerdigungen) unterschiedlich hoch sein.

Die Ansteckungsrate ist also abhängig von der Art des Kontakts mit einem Erkrankten und dessen Erkrankungsstadium.

Die kumulative "force of infection" Λ eines Individuums lautet

$$\Lambda(x; \theta) = \int_0^x \lambda(t; \theta) dt.$$

θ steht für die unbekannt Parameter, die abhängig sind von der Art des Kontaktes und die geschätzt werden sollen. Die Gleichung beschreibt die Summe aller riskanten Kontakte eines Individuums bis zum Zeitpunkt x .

Nun lassen sich die ersten drei Parameter einführen, die geschätzt werden sollen: ε_1 , ε_2 und ω .

Ein schwacher Kontakt, egal in welchem Zeitabschnitt (Phase) er stattfand, wurde durch den Parameter ω modelliert. Bei einem starken Kontakt in Phase 1 wurde zusätzlich der Parameter ε_1 addiert, bei einem starken Kontakt in Phase 2 hingegen der Parameter ε_2 .

Folglich lautete das Modell:

	früh (Phase 1)	spät (Phase 2)
schwacher Kontakt	$\lambda = \omega$	$\lambda = \omega$
starker Kontakt	$\lambda = \omega + \varepsilon_1$	$\lambda = \omega + \varepsilon_2$

Dieses Modell lässt sich folgendermaßen interpretieren: Bei einem schwachen Kontakt hatte ein Suszeptibler das gleiche Risiko infiziert zu werden, ungeachtet dessen, ob der Kontakt zu Hause, im Krankenhaus oder bei der Beerdigung stattfand. Das Infektionsrisiko bei einem starken Kontakt war jedoch abhängig davon, ob er in der ersten oder in der zweiten Phase stattfand. Eine ausführliche Auflistung der verschiedenen Modellierungsansätze ist von Frau Wagner durchgeführt worden. Sensitivitätsanalysen zeigten, dass das hier beschriebene Modell unter mehreren anderen der Realität am ehesten entspricht (Wagner 2007).

2.2.5 Inkubationszeit

Außer der Frage nach den Parametern des Ansteckungsrisikos stellte sich noch die der Inkubationszeit (Mittelwert μ und Varianz σ^2). Es wurde angenommen, dass die Inkubationszeit lognormal verteilt ist. Lognormalverteilung heißt, dass die Logarithmen der Zufallsvariablen "Inkubationszeit" normalverteilt sind. Bei Darstellung als Summenhäufigkeitsfunktion mit logarithmisch unterteilter Abszisse erscheint eine Gerade (Harms 1998). Diese logarithmische Normalverteilung wird sehr häufig verwendet, um Inkubationszeiten akuter Infektionskrankheiten zu modellieren (Sartwell 1950; Brookmeyer *et al.* 2001; Horowitz *et al.* 2001).

Da der Infektionszeitpunkt nicht bekannt war, musste dieser aus anderen Informationen geschätzt werden, und zwar aus den bekannten Kontaktzeiten eines Suszeptiblen mit seinem Indexfall und dem Zeitpunkt des Krankheitsbeginns.

Die Dichtefunktion der Lognormalverteilung wurde wie folgt berechnet:

Mittelwert und Standardabweichung der Inkubationszeit mussten vorerst parametrisiert werden. Dazu wurde der Mittelwert der Lognormalverteilung über

$$\mu_{Log} = \ln E(x) - \frac{1}{2} \ln \left(1 + \frac{\text{var}(x)}{E(x)^2} \right)$$

und die Varianz der Lognormalverteilung über

$$\sigma_{Log}^2 = \ln \left(1 + \frac{\text{var}(x)}{E(x)^2} \right)$$

berechnet, wobei $E(x)$ unserem Mittelwert μ und $\text{var}(x)$ unserer quadrierten Standardabweichung σ entsprechen.

Die Dichtefunktion lautet dann

$$f(x) = \frac{1}{\sqrt{2\pi\sigma_{Log}^2} x} \exp \left(-\frac{(\ln x - \mu_{Log})^2}{2\sigma_{Log}^2} \right).$$

2.2.6 Maximum-Likelihood-Schätzung

Die Maximum-Likelihood- (ML-) Schätzung ist ein in der Statistik weit verbreitetes, gut fundiertes Verfahren zur Schätzung von Parametern, das schon in den 1950er Jahren durch den Statistiker R. A. Fisher eingeführt wurde (Clayton *et al.* 1993; Eliason 1993; Böhning 1998). Ziel des ML-Verfahrens ist es, die gesuchten Parameter genau so zu schätzen, dass die Wahrscheinlichkeit maximiert wird, dass die Parameter der Realität am ehesten entsprechen. Dabei werden Parameterwerte, die die Daten wahrscheinlicher erscheinen lassen, besser unterstützt als diejenigen Werte, die die Daten unwahrscheinlicher machen (Clayton *et al.* 1993).

Die Likelihood-Funktion $f(x; \theta)$ entspricht der Dichte der gegebenen Daten als Funktion der Parameter θ . Wird diese Dichte-Funktion maximiert, so erhält man die Maximum-Likelihood-Schätzung für die Parameter des Ansteckungsrisikos und der Inkubationszeit.

Für jeden Parameter werden gleichzeitig so genannte Support-Bereiche (englisch „supported ranges“) berechnet, die in etwa einem Konfidenzintervall entsprechen (Wagner 2007). Es sind Bereiche, die Parameter-Werte enthalten, die als wahrscheinlich gelten und deren Likelihood oberhalb eines bestimmten kritischen Wertes liegt (Clayton *et al.* 1993). Sie werden für die Sensitivitätsanalysen benötigt und informieren über die Unsicherheit eines Parameters.

Sensitivitätsanalysen sollen zeigen, wie sehr plausibel es ist, dass die geschätzten Parameter-Werte der Realität entsprechen. Folglich werden damit die Modellannahmen überprüft. Dazu verändert man diese Annahmen und berechnet die Ergebnisse neu. Erhält man nun andere Parameter-Werte, so muss man Überlegungen anstellen, woher diese Veränderungen kommen und wie sie interpretiert werden können. Man muss sich dann für das Modell entscheiden, das man für wahrscheinlicher hält. Bleiben die Parameter-Werte auch nach einer Modelländerung stabil, so sind die Schätzungen robust bezüglich dieser Modellannahme. In diesem Fall ist es unklar, für welches Modell man sich entscheiden soll.

Eine ausführliche Beschreibung der mathematischen Details des Modells und der durchgeführten Sensitivitätsanalysen findet sich in der Arbeit von Wagner (2007). Die Berechnung der Schätzwerte basiert auf einem von Eichner und Dietz durchgeführten Maximum-Likelihood-Verfahren zur Parameterschätzung von Pocken (Eichner *et al.* 2003a).

2.2.7 Schätzung der Basisreproduktionszahl R_0

Die Basisreproduktionszahl gibt an, wie viele neue Infektionen ein Indexfall in einer vollständig suszeptiblen Population während seiner gesamten infektiösen Periode im Mittel verursacht, wenn keine Interventionen durchgeführt werden (Eichner *et al.* 2003b).

Zur Schätzung von R_0 aus dem Kikwit-Datensatz wurde folgendes Vorgehen gewählt: Jeder Person des Datensatzes (also auch den nicht-infizierten Kontakten) wurde in allen drei Perioden die jeweilige Infektionsrate λ (siehe 2.2.4) zugeordnet, je nach Stärke des Kontakts mit dem Indexfall. Jedes λ wurde mit der Anzahl Tage multipliziert, in der die Kontaktperson in Kontakt mit dem Indexfall stand. Die resultierenden Werte α_{Home} , α_{Hosp} und α_{Corps} wurden zu α_{Ges} addiert, so dass die Erkrankungswahrscheinlichkeit einer Kontaktperson aus $1 - e^{-\alpha_{\text{Ges}}}$ berechnet werden konnte. Diese Erkrankungswahrscheinlichkeiten aller Kontaktpersonen eines Indexfalles ergaben addiert den Erwartungswert jedes Indexfalles. Aus den resultierenden 26 Werten konnte schließlich der Mittelwert als R_0 , sowie sein Median und Interquartilabstand berechnet werden.

2.3 Umgang mit fehlenden Daten

Bei der Auswertung der Datensätze mussten zwei Haushalte mit insgesamt 23 Personen ausgeschlossen werden. Grund dafür war, dass bei mindestens einer erkrankten Person des Haushalts unerlässliche Daten fehlten, so dass das Kontaktverhalten des ganzen Haushalts nicht ausgewertet werden konnte.

Im Haushalt K. ist bei dem Sekundärfall K.B. nur das Todesdatum bekannt, das Datum des Symptombeginns, der Hospitalisierung und der Beerdigung sind

jedoch unauffindbar. Vier Personen wurden dadurch aus der Auswertung genommen.

Im Haushalt M. fehlen bei drei Erkrankten jegliche Datumsangaben; es ist nicht einmal bekannt, ob die erkrankten Frauen in ein Krankenhaus eingeliefert wurden, ob sie starben oder überlebten. Außerdem scheint eine der Erkrankten eher ein Tertiär- als ein Sekundärfall gewesen zu sein (siehe unten). Dadurch konnten weitere 19 Personen für die Analyse nicht verwendet werden.

In einem weiteren Haushalt (K.L.) gab es zu einem Sekundärfall keine Angaben dazu, ob er im Krankenhaus starken Kontakt mit seinem Indexfall hatte. Es ist nur bekannt, dass er Körperkontakt hatte, also zumindest schwachen Kontakt. Um diesen Informationsmangel auszugleichen, wurde zum einen angenommen, dass die Person starken Kontakt hatte, zum anderen aber auch, dass sie nur schwachen Kontakt hatte und beide Möglichkeiten mit dem Faktor 0.5 gewichtet.

Bei der Schätzung der Parameter musste ein weiterer Haushalt ausgeschlossen werden: Zwei Erkrankte des Haushalts G. schienen Tertiärfälle zu sein, das heißt, sie infizierten sich wahrscheinlich nicht über den Indexfall des Haushalts, sondern über nachfolgende Sekundärfälle. Grund für diese Annahme ist, dass beide Ebola-Fälle erst 20 bzw. 26 Tage nach der Beerdigung des Primärfalles erkrankten, und es somit viel wahrscheinlicher ist, dass sie sich über den Sekundärfall G.A. infizierten, der kurz vor deren Erkrankung verstarb. Das Einbeziehen dieser acht Personen des Haushalts in die Schätzung würde zu großen Verzerrungen der Parameter führen, würde nicht ein spezieller zusätzlicher Parameter für Sekundäreexpositionen eingeführt. Da dies jedoch das mathematische Modell enorm komplizieren würde und aufgrund der mangelnden Information wenig Erfolg versprechend wäre, wurde Haushalt G. ausgeschlossen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass aus den Datensätzen mit anfangs 200 Personen noch 177 zur deskriptiven Statistik und 169 zur Schätzung der Parameter herangezogen wurden.

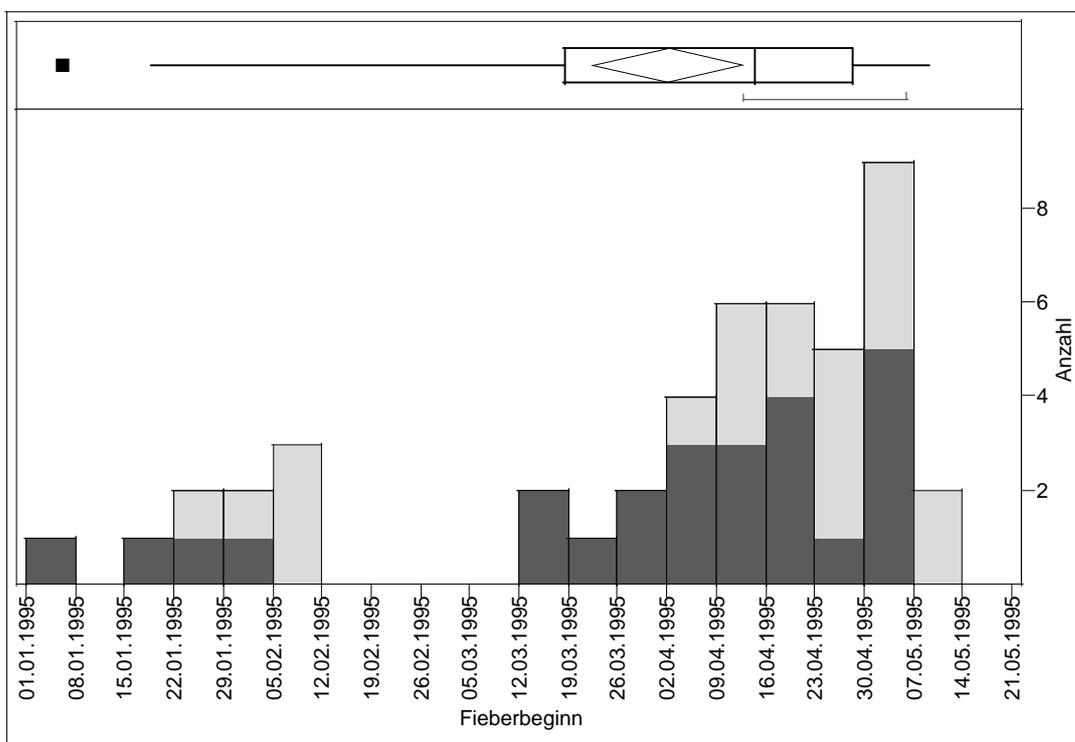
3. Ergebnisse

3.1 Deskriptive Statistik

Nach Ausschluss von zwei Haushalten (siehe Kapitel 2.3) enthält der Datensatz des Kikwit-Ausbruchs Angaben über 25 Primärfälle und deren 152 Kontaktpersonen. Von diesen Kontaktpersonen erkrankten 21 Personen, so dass von insgesamt 177 Personen 46 erkrankten, sie also die „Fall-Definition“ erfüllten (siehe Kapitel 2.1). 131 blieben gesund. 38 der 46 erkrankten Patienten wurden in ein Krankenhaus eingeliefert, jedoch nur einer überlebte. Die Letalität lag somit bei 97.8%.

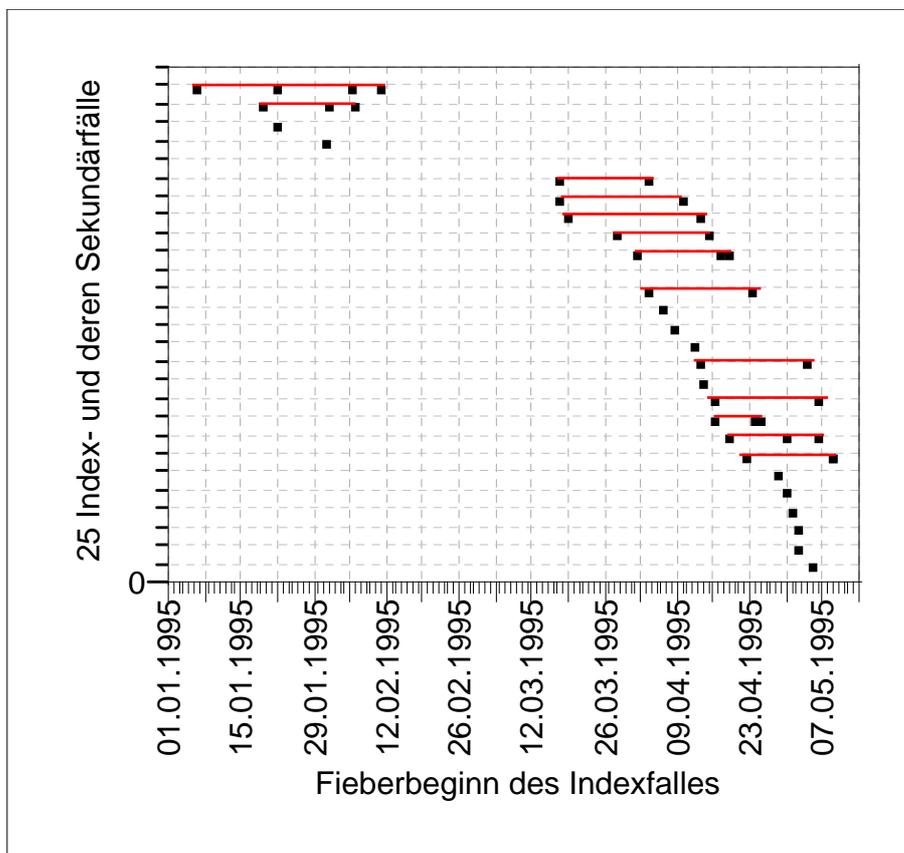
Die 46 Erkrankten hatten ihren Fieberbeginn zwischen dem 6. Januar und dem 9. Mai 1995. 72% verteilten sich davon auf April und Mai (Abbildung 5).

Abbildung 5: Fieberbeginn der 46 Fälle des Ebola-Ausbruchs in Kikwit, Demokratische Republik Kongo, die nach Ausschluss zweier Haushalte zur Auswertung zur Verfügung stehen. 6. Januar bis 9. Mai 1995. Dunkel hinterlegt sind die 25 Indexfälle.



Wie in Kapitel Material und Methodik beschrieben, mussten zwei Haushalte von der Auswertung ausgeschlossen werden. Das Fehlen dieser acht Erkrankten ist dafür verantwortlich, dass es in obenstehender und folgender Abbildung so aussieht, als sei niemand zwischen dem 12. Februar und 16. März erkrankt (Abbildung 6).

Abbildung 6: Krankheitsbeginn der 46 Erkrankten des Ebola-Ausbruchs in Kikwit, Demokratische Republik Kongo, die nach Ausschluss zweier Haushalte zur Auswertung zur Verfügung stehen. 6. Januar bis 9. Mai 1995. Der linkeste Punkt einer Horizontalen entspricht dem jeweiligen Indexfall, die folgenden Punkte auf der Horizontalen sind deren Sekundär- bzw. Tertiärfälle.

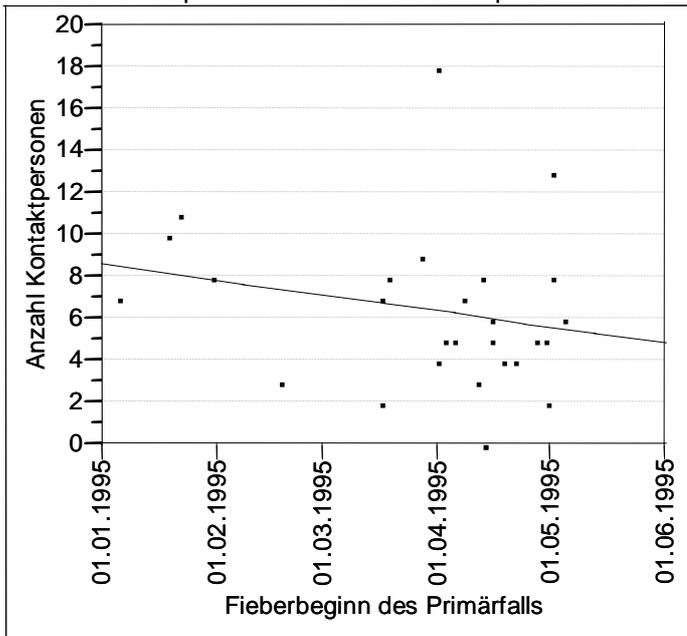


Der Median der Anzahl Mitglieder eines Haushalts, die Kontakt mit dem jeweiligen Primärfall hatten, betrug 6, mit einem Interquartilabstand von 4 bis 8 (siehe Abbildung 21 im Anhang)¹.

¹ Weiterführende Abbildungen und Tabellen sind im Text vermerkt und in Kapitel 6 zu finden.

Im Verlauf der Epidemie sank die Anzahl der Kontaktpersonen pro Primärfall beträchtlich ($p=0.25$): von etwa 8.5 Personen Anfang Januar auf etwa 5.5 Personen Anfang Mai (Abbildung 7)².

Abbildung 7: Anzahl der Kontaktpersonen im Verlauf des Ebola-Ausbruchs von Kikwit, Demokratische Republik Kongo, 6. Januar bis 9. Mai 1995. Die Gerade zeigt den Abfall der mittleren Anzahl Kontaktpersonen im Verlauf der Epidemie.



In jedem Haushalt gab es durchschnittlich einen Sekundärfall (Minimum 0, Maximum 3). 12 Haushalte hatten keinen einzigen Sekundärfall zu verzeichnen³.

² Bei den Berechnungen in diesem Textabschnitt und in Abbildung 7 konnten alle 27 Haushalte samt ihren Kontaktpersonen miteinbezogen werden.

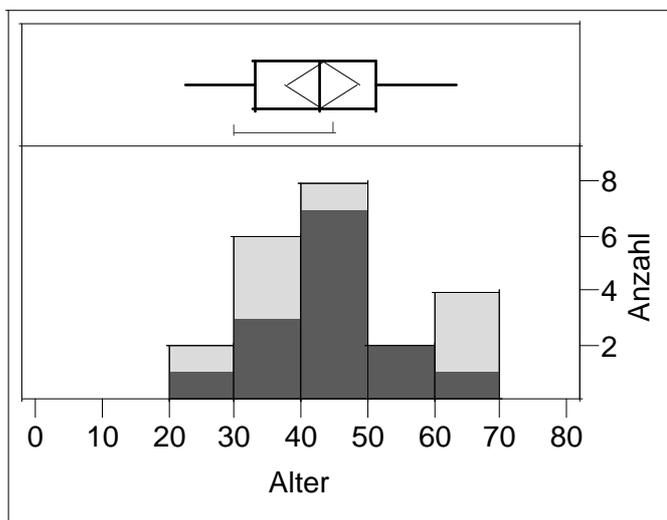
³ Bei dieser Berechnung konnten die Haushalte G. und M. nicht miteinbezogen werden, da dort vermutlich Tertiärfälle auftraten. Daten des Haushalts K. konnten hier jedoch Eingang finden.

3.1.1 Verteilung nach Alter und Geschlecht

Die Geschlechtsverteilung aufgeschlüsselt nach dem Alter ergab keine Besonderheiten: In jeder Altersgruppe war das Verhältnis mehr oder weniger eins zu eins.

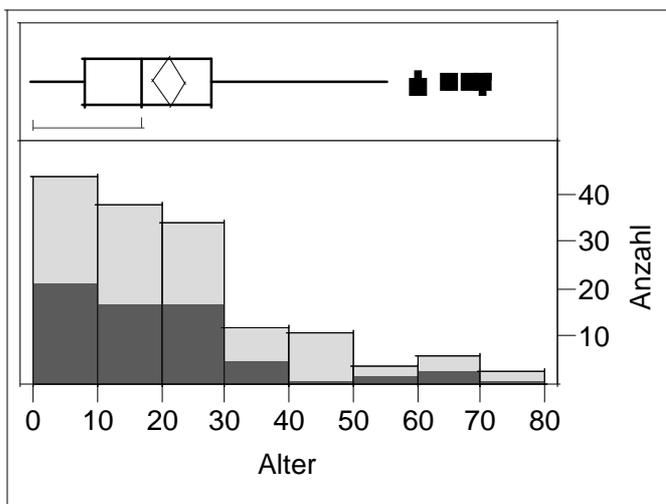
Die 22 Primärfälle (bei dreien fehlt leider die Angabe) hatten ein medianes Alter von 43 Jahren (Interquartilabstand 33-51 Jahre; Tabelle 7). Von allen 25 Primärfällen waren 9 weiblich und 16 (64%) männlich, diese vorwiegend im Bereich der 40- bis 60-Jährigen (Abbildung 8).

Abbildung 8: Alters- und Geschlechtsverteilung der 22 Primärfälle des Ebola-Ausbruchs in Kikwit, Demokratische Republik Kongo, 1995, bei denen das Alter bekannt ist. Dunkel hinterlegt ist der Anteil der Männer.



Bei den Kontaktpersonen hingegen lag das mediane Alter bei 17 Jahren (Interquartilabstand 8-28 Jahre, Minimum 0, Maximum 71 Jahre; Tabelle 8). 56% waren Frauen, 44% Männer (Abbildung 9).

Abbildung 9: Alters- und Geschlechtsverteilung der Kontaktpersonen der Indexfälle des Ebola-Ausbruchs in Kikwit, Demokratische Republik Kongo, 1995. Dunkel hinterlegt ist der Anteil der Männer.



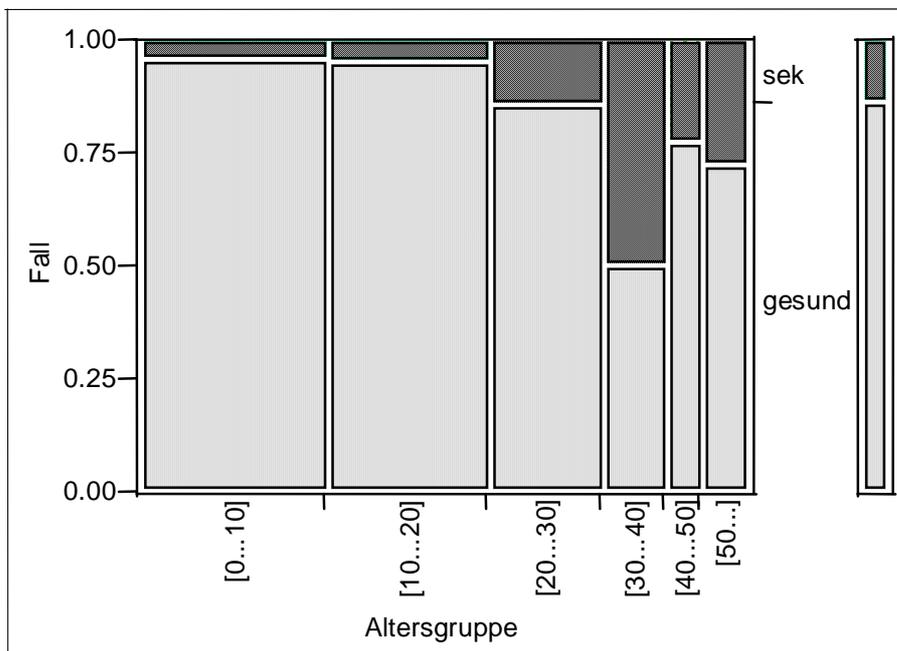
Die 131 Kontaktpersonen, die gesund blieben, hatten ein medianes Alter von 16 Jahren, der Quartilsabstand lag hier zwischen 8 und 25 Jahren (Abbildung 22). Männer und Frauen waren in dieser Gruppe etwa gleich häufig vertreten (47 zu 53%).

Die Sekundärfälle waren im Median 33 Jahre alt (Interquartilabstand 22.5-42 Jahre; Abbildung 23). Nur drei der 46 Personen, die sich mit dem Ebola-Virus infizierten, waren Kinder unter 18 Jahren. Auffallend war jedoch, dass sich unter den 21 Sekundärfällen 15 Frauen (71%) befanden.

Frauen, die erkrankten, waren also größtenteils Sekundärfälle, während kranke Männer vorwiegend zur Gruppe der Primärfälle gehörten (Abbildung 24).

Schaut man sich die Altersverteilung und den Krankheitszustand der Kontaktpersonen an, erkennt man, dass Kinder und Jugendliche bis 20 Jahre zu 95% gesund blieben, während es bei den 20- bis 30-Jährigen nur ca. 86% waren. Bei den Kontaktpersonen der Altersspanne 30 bis 40 Jahre blieb nur noch die Hälfte von der Ebola-Viruskrankheit verschont, von den Älteren (> 40 Jahre) jedoch etwa 75% (Tabelle 9, Abbildung 10).

Abbildung 10: Verteilung der Kontaktpersonen der Indexfälle nach Altersgruppen: Sekundärfälle („sek“) und Gesundgebliebene („gesund“) des Ebola-Ausbruchs in Kikwit, Demokratische Republik Kongo, 1995.

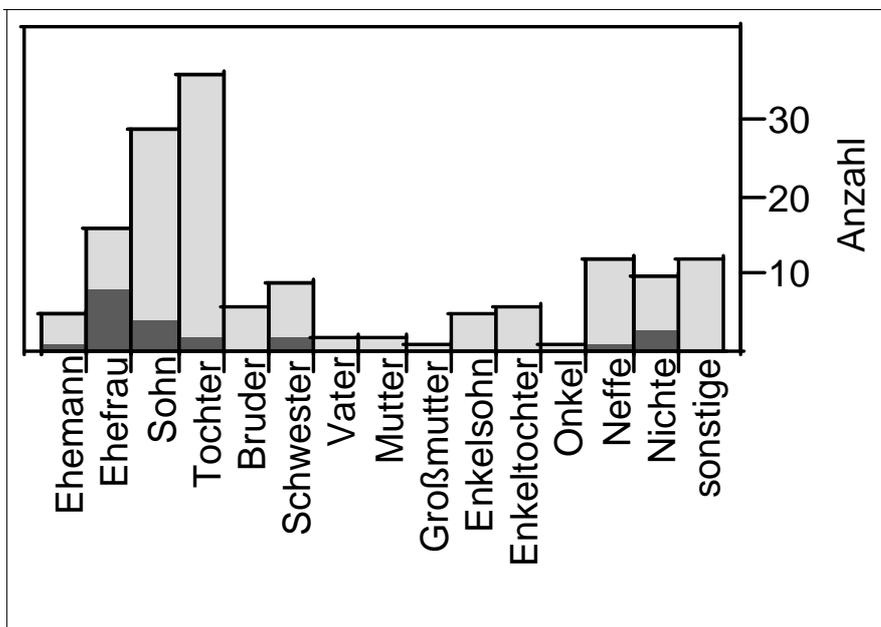


3.1.2 Verteilung nach Verwandtschaftsverhältnis

Kontaktpersonen waren zu 23.7% eine Tochter des Primärfalles, zu 19.1% ein Sohn und zu 10.5% die Ehefrau. Nur fünf Personen waren mit ihrem Primärfall nicht verwandt (Tabelle 10, Abbildung 11).

Beachtet man jedoch nur die Kontaktpersonen, die an der Ebola-Viruskrankheit erkrankten, so stellten die Ehefrauen des Primärfalles eindeutig (zu 38%) den größten Anteil dar. Danach folgten Söhne (19%) und Nichten (14%). Töchter standen zusammen mit Schwestern nur noch an vierter Stelle (jeweils 9.5%).

Abbildung 11: Verwandtschaftsverhältnis der erkrankten (dunkel hinterlegten) und gesund gebliebenen Kontaktpersonen zum jeweiligen Indexfall. Ebola-Ausbruch in Kikwit, Demokratische Republik Kongo, 1995.



3.1.3 Verteilung nach Kontaktverhalten

Allgemein⁴

Die meisten Haushaltsangehörigen hatten keinen relevanten Kontakt, also keinen Körperkontakt, zum Primärfall: Für die Zeit, die der Erkrankte zu Hause verbrachte, gaben 51% der Haushaltsmitglieder an, sie hätten keinen direkten Kontakt gehabt, im Krankenhaus (Periode II) sogar 70% und bei der Beerdigung (Periode III) 73%.

Einen schwachen Kontakt zu Hause gaben 40% an, im Krankenhaus 13% und bei der Beerdigung 26%.

⁴ Anmerkung: Wie schon in Kapitel 2.3 beschrieben, wurde bei folgender Analyse der Sekundärfall K.L. aus der Wertung genommen, da bei ihm Angaben über sein Kontaktverhalten im Krankenhaus fehlen.

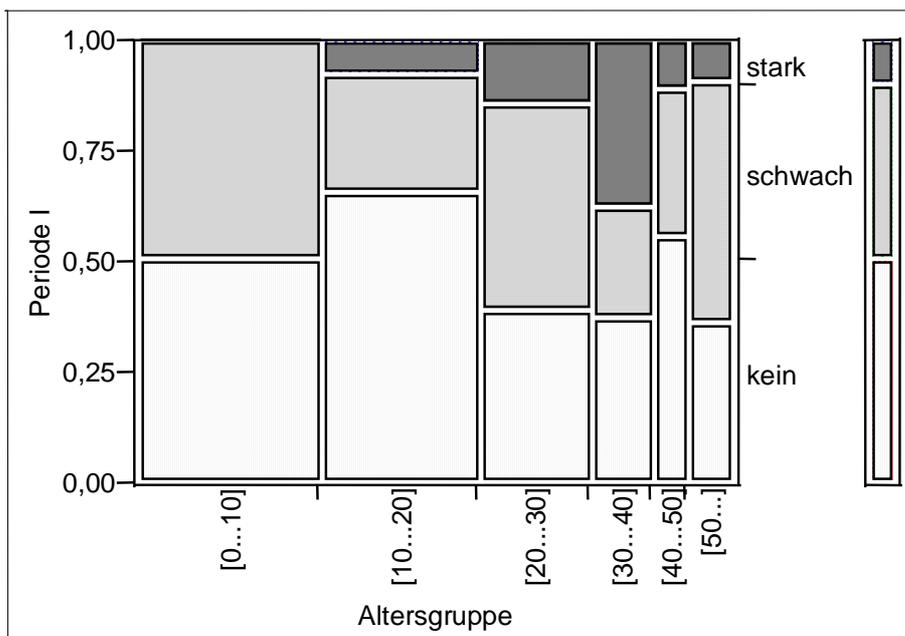
Einen Umgang mit Körperflüssigkeiten (starker Kontakt) hatten zu Hause 9% der Kontakte, im Krankenhaus 17%, jedoch bei der Beerdigung nur knapp 1%. Folglich waren zu Hause und bei der Beerdigung starke Kontakte seltener als schwache. Im Krankenhaus war jedoch die Häufigkeit der starken Kontakte größer als die der schwachen (siehe auch Abbildungen 13 bis 15 in diesem Kapitel und Tabelle 11 im Anhang).

Es gab 59 Kontaktpersonen, die angaben, in keiner der drei Perioden einen relevanten Kontakt gehabt zu haben. Von dieser Gruppe erkrankte kein einziger.

Kontaktverhalten zu Hause

Die meisten starken Kontakte während der Zeit des Primärfalles zu Hause konnten in der Altersgruppe der 30- bis 40-jährigen Kontaktpersonen gefunden werden (43%). Danach folgten die 20- bis 30-Jährigen mit knapp 29% (Tabelle 12, Abbildung 12).

Abbildung 12: Kontaktverhalten der Kontaktpersonen zu ihrem jeweiligen Indexfall zu Hause (Periode I). Verteilung nach Altersgruppen. Ebola-Ausbruch in Kikwit, Demokratische Republik Kongo, 1995. Kein = nicht relevanter Kontakt, also Kontakte ohne Körperkontakt, schwach = direkter Körperkontakt, stark = Kontakt mit Körperflüssigkeiten.



Diese Altersverteilung scheint sehr stark mit dem Verwandtschaftsverhältnis zu korrelieren: 43% derjenigen, die einen starken Kontakt während Periode I angaben, waren Eheleute, knapp 29% Kinder des Primärfalles (Abbildung 25).

Zu Hause hatten 15.5% der weiblichen, aber nur 1.5% der männlichen Kontaktpersonen einen starken Kontakt. Die Anzahl der schwachen Kontakte war mit 40.5 bzw. 39% jedoch ziemlich ausgeglichen (Abbildung 26).

Kontaktverhalten im Krankenhaus

Im Gegensatz zum Kontaktverhalten zu Hause zeigt sich hier keine so eindeutige Verteilung auf eine Altersgruppe. Im Krankenhaus gaben die 20- bis 30-Jährigen etwa gleich häufig an, starken Kontakt gehabt zu haben wie die 30- bis 40-Jährigen.

Auffällig war jedoch, dass Kinder unter zehn Jahren zu 96% keinen relevanten Kontakt aufwiesen (Abbildung 27).

Die starken Kontakte verteilten sich auch im Krankenhaus (Periode II) vor allem auf die Eheleute (46%) und Kinder (31%), und auch hier eindeutig mehr auf die Frauen (77%) als auf die Männer (23%; Abbildungen 28 und 29).

Elf Personen hatten in beiden Perioden, zu Hause und im Krankenhaus, starke Kontakte, wovon fünf erkrankten (Tabelle 13).

Kontaktverhalten kurz vor oder während der Beerdigung des Primärfalles

Während der Zeit der Beerdigung kam es nur bei einer Person zu einem starken Kontakt, das heißt, zu einem engeren Kontakt beim Vorbereiten des Leichnams zur Beerdigung. Diese Person war eine 60-jährige Frau, die mit dem Primärfall nicht verwandt war und selbst nicht erkrankte, obwohl sie während allen drei möglichen Perioden angab, starken Kontakt gehabt zu haben.

Auch hier zeigte sich, wie während des Krankenhausaufenthaltes, dass Kinder bis 10 Jahre so gut wie nie (nur zu 2%) direkten Kontakt mit dem Erkrankten bzw. Verstorbenen hatten, sie also den Toten höchstens ansahen. Die meisten schwachen Kontakte kamen in der Altersgruppe der 20- bis 40- Jährigen vor (Abbildungen 30-32).

3.1.4 Mitarbeiter im Gesundheitswesen

Sieben der 25 Primärfälle waren Mitarbeiter im Gesundheitswesen (Health Care Worker = HCW). Es war allerdings auffällig, dass diese sieben Personen bezogen auf alle Indexfälle des Datensatzes ihren Fieberbeginn relativ spät und in einem nur kurzen Zeitraum hatten: zwischen dem 12. April und 5. Mai 1995 (Abbildung 33).

Es waren drei Männer und vier Frauen im Alter zwischen 27 und 50 Jahren (Median 33 Jahre, Interquartilabstand 30-36 Jahre; Abbildung 34). Von diesen sieben HCW überlebte einer.

Die 18 Indexfälle, die nicht im Gesundheitswesen arbeiteten (Non-Health Care Worker = N-HCW), hatten ein signifikant höheres Alter (Median 45 Jahre, Interquartilabstand 42-60 Jahre, $p=0.01$) und waren zu 72% männlich (Abbildungen 35 und 36). Alle 18 N-HCW verstarben.

Der Median der Anzahl Kontaktpersonen pro HCW-Indexfall betrug 5 (Interquartilabstand 2-6). Die insgesamt 34 Kontaktpersonen der HCW waren zu 62% Frauen, das mediane Alter der Kontaktpersonen der HCW lag bei 22.5 Jahren. Von diesen 34 Personen blieben 31 (91%) gesund, drei Personen wurden zu Sekundärfällen (Abbildung 37). Die Sekundärfälle waren zwischen 31 und 46 Jahren alt, zwei der drei waren weiblich.

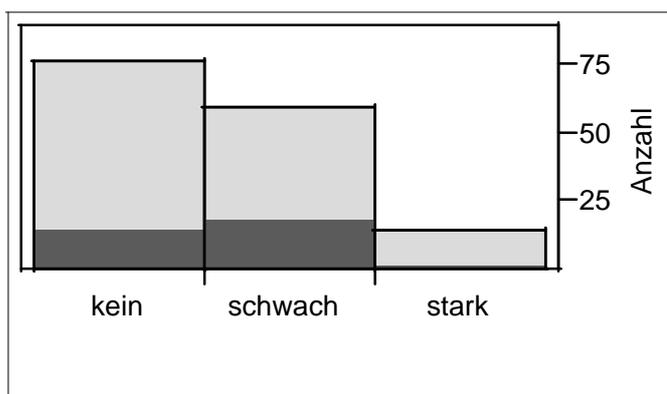
Sechs der Health Care Worker erzeugten keine Sekundärfälle, einer hingegen drei.

Im Vergleich dazu: Bei den 118 Kontaktpersonen der N-HCW lag der Anteil der Gesundgebliebenen nur bei 85%, die restlichen 15% erkrankten. Der Median der Anzahl Kontaktpersonen pro N-HCW-Indexfall betrug 7 (Interquartilabstand 4.75-8). Das mediane Alter der Kontaktpersonen betrug 16 Jahre (Abbildung 38), Frauen waren leicht in der Überzahl (54%). In der Gruppe der erkrankten Kontaktpersonen waren die Sekundärfälle vorrangig weiblich, hier sogar zu 72%. Ihr Alter lag zwischen zwei und 70 Jahren. Die eine Hälfte derjenigen, die nicht im Gesundheitswesen arbeiteten, erzeugte keine Sekundärfälle, die andere Hälfte mehr als einen (beobachtete Werte 0-3).

Betrachtet man das Kontaktverhalten der Kontaktpersonen von HCW und N-HCW, so fallen größere Unterschiede auf:

Der einzige Zeitabschnitt, in dem HCW-Kontaktpersonen eher stärkeren Kontakt zeigten als N-HCW, war die Zeit während der Primärfall zu Hause war. Nur 44% hatten dort keinen relevanten Kontakt (im Vergleich zu 52.5% der N-HCW-Kontaktpersonen). 53% (35.5%) hatten nur einen schwachen und 3% (12%) einen starken Kontakt (Abbildung 13).

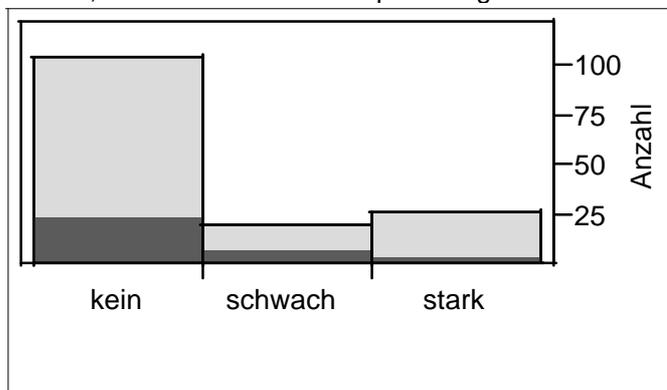
Abbildung 13: Kontaktverhalten der Kontaktpersonen zu ihrem jeweiligen Indexfall zu Hause. Dunkel hinterlegt sind die Kontaktpersonen, die im Gesundheitswesen arbeiteten. Ebola-Ausbruch in Kikwit, Demokratische Republik Kongo, 1995. Kein = nicht relevanter Kontakt, also Kontakte ohne Körperkontakt, schwach = direkter Körperkontakt, stark = Kontakt mit Körperflüssigkeiten.



Im Krankenhaus (Periode II), zeigte sich, dass in beiden Gruppen die meisten Kontaktpersonen (jeweils etwa 70%) keinen Kontakt mit ihrem Primärfall hatten. Schwachen Kontakt gaben Kontaktpersonen von Gesundheitsmitarbeitern zu 21% an, starken Kontakt nur zu 9%. Kontaktpersonen von Nicht-Health Care Workern berichteten hingegen von 11% schwachen und 20% starken Kontakten (Abbildung 14).

Abbildung 14: Kontaktverhalten der Kontaktpersonen zu ihrem jeweiligen Indexfall im Krankenhaus. Dunkel hinterlegt sind die Kontaktpersonen, die im Gesundheitswesen arbeiteten. Ebola-Ausbruch in Kikwit, Demokratische Republik Kongo, 1995.

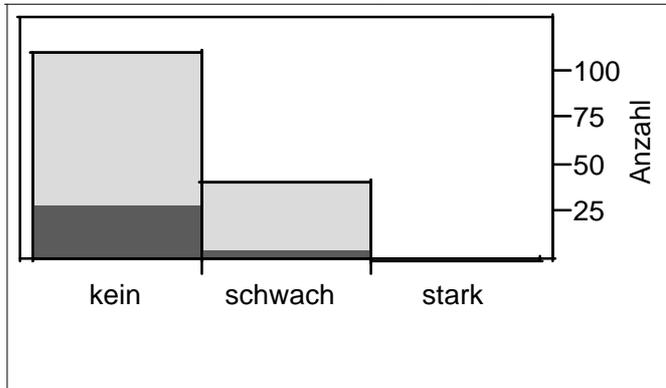
Kein = nicht relevanter Kontakt, also Kontakte ohne Körperkontakt, schwach = direkter Körperkontakt, stark = Kontakt mit Körperflüssigkeiten.



Ein ähnliches Bild zeigte sich bei der Beerdigung: nur 5 (15%) der 34 Personen, die mit HCW Kontakt hatten, hatten einen schwachen Kontakt, wohingegen dies 31% der N-HCW-Kontaktpersonen waren. In letzterer Gruppe kam sogar ein starker Kontakt vor (Abbildung 15).

Abbildung 15: Kontaktverhalten der Kontaktpersonen zu ihrem jeweiligen Indexfall bei der Berdigung. Dunkel hinterlegt sind die Kontaktpersonen, die im Gesundheitswesen arbeiteten. Ebola-Ausbruch in Kikwit, Demokratische Republik Kongo, 1995.

Kein = nicht relevanter Kontakt, also Kontakte ohne Körperkontakt, schwach = direkter Körperkontakt, stark = Kontakt mit Körperflüssigkeiten.



3.2 Parameterschätzung

Die Durchführung der Sensitivitätsanalysen (vergleiche Wagner 2007) ergab, dass $\varepsilon_2=0$ gesetzt werden kann. Der Parameter ε_2 entfällt somit und ε_1 kann im Folgenden vereinfacht ε genannt werden.

Die Ergebnisse der Maximum-Likelihood-Schätzer (MLE) und ihrer Support-Bereiche („supported ranges“) sind:

Tabelle 5: Ergebnisse der Parameterschätzung des Ebola-Ausbruchs in Kikwit, Demokratische Republik Kongo, 1995. Angegeben sind die Maximum-Likelihood-Werte (MLE) und die unteren und oberen Support-Bereiche. ε und ω sind Parameter der EBOV-Übertragung, siehe Kapitel 2.2.4. μ ist der Mittelwert und σ die Standardabweichung der Inkubationszeit.

Parameter	MLE	Unterer Bereich	Oberer Bereich
ε	0.1360/Tag	0.005500	0.3700
ω	0.02536/Tag	0.01180	0.04660
μ	12.65 Tage	10.08	16.08
σ	4.312 Tage	2.563	8.600

Der Maximum-Likelihood-Schätzer für ε liegt somit bei 0.136/Tag, der für ω bei etwa 0.025/Tag. Mittelwert der Inkubationszeit ist 12.65 Tage, die Standardabweichung etwa 4.31 Tage.

Es ergeben sich folgende Infektionsraten:

	Phase 1	Phase 2
schwacher Kontakt	$\lambda = \omega = 0.02536/\text{Tag}$	$\lambda = \omega = 0.02536/\text{Tag}$
starker Kontakt	$\lambda = \omega + \varepsilon = 0.16136/\text{Tag}$	$\lambda = \omega = 0.02536/\text{Tag}$

Die „force of infection“ bei „späten“ Kontakten oder schwachen Kontakten zu Hause lag somit bei etwa 0.025/Tag. Die Wahrscheinlichkeit, sich nach d Tagen schwacher oder „später“ Exposition noch nicht infiziert zu haben, ist $e^{-0.025 \cdot d}$. Nach einem Tag Exposition lag diese Wahrscheinlichkeit folglich bei 97.5%, nach 5 Tagen bei 88.2% und nach 10 Tagen bei 77.9%.

Für starke Kontakte zu Hause lag die „force of infection“ bei etwa 0.161/Tag.

Der Mittelwert der Lognormalverteilung μ_{Log} errechnet sich zu

$$\mu_{\text{Log}} = \ln 12.65 - \frac{1}{2} \ln \left(1 + \frac{4.312^2}{12.65^2} \right) \approx 2.4827,$$

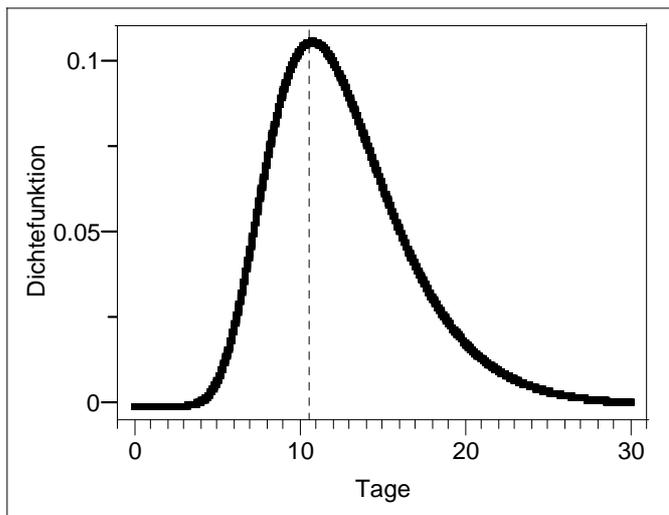
die Standardabweichung der Lognormalverteilung σ_{Log} zu

$$\sigma_{\text{Log}} = \sqrt{\ln \left(1 + \frac{4.312^2}{12.65^2} \right)} \approx 0.3315.$$

Die Dichtefunktion der Lognormalverteilung lautet folglich

$$f(x) = \frac{1}{\sqrt{2\pi} * 0.3315 * x} \exp \left(-\frac{(\ln x - 2.4827)^2}{2 * 0.3315^2} \right).$$

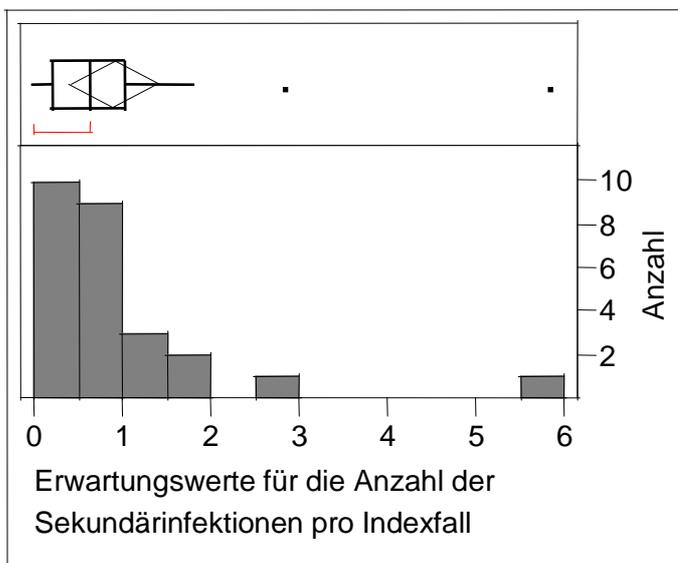
Abbildung16: Dichtefunktion der lognormalverteilten Inkubationszeit des Ebola-Ausbruchs in Kikwit, Demokratische Republik Kongo, 1995. Die Fläche unter der Kurve ergibt eine Wahrscheinlichkeit von 1 = 100%. Das Maximum und somit die größte Wahrscheinlichkeit ergibt sich für $x=10.73$ Tage (gestrichelte Linie).



3.3 Schätzwert der Basisreproduktionszahl R_0

Die 26 Erwartungswerte für die Anzahl der Sekundärinfektionen per Indexfall lagen zwischen 0.00 und 5.84 (Tabelle 6). Der arithmetische Mittelwert ergab die geschätzte Reproduktionszahl des Datensatzes. Dieser war 0.91. Der Median lag bei 0.64 (Interquartilabstand 0.20-1.04; Abbildung 17).

Abbildung 17: Erwartungswerte für die Anzahl der Sekundärinfektionen pro Indexfall. Ebola-Ausbruch in Kikwit, Demokratische Republik Kongo, 1995.



Mittelwert	0.909
Standardabweichung	1.185
Maximum	5.835
3. Quartil	1.036
Median	0.638
1. Quartil	0.201
Minimum	0.000
N	26

Betrachtet man die Entwicklung der Erwartungswerte über die Zeit hinweg (wobei die Sekundärfälle dem Erkrankungszeitpunkt des jeweiligen Indexfalles zugeordnet werden), so ergibt sich, dass R_0 von etwa 1.33 (Anfang Januar 1995) auf etwa 0.56 (Anfang Mai 1995) sank (Abbildung 18).

Abbildung 18: Erwartungswerte für die Anzahl der Sekundärinfektionen pro Indexfall im Verlauf des Ebola-Ausbruchs in Kikwit, Demokratische Republik Kongo, Januar bis Mai 1995. Die Sekundärfälle wurden dem Erkrankungszeitpunkt des jeweiligen Indexfalles zugeordnet. Die vertikale Achse ist logarithmisch dargestellt. Die Gerade zeigt den Abfall des mittleren Erwartungswerts im Verlauf der Epidemie. Der Bereich zwischen den gestrichelten Linien ist das Konfidenzintervall.

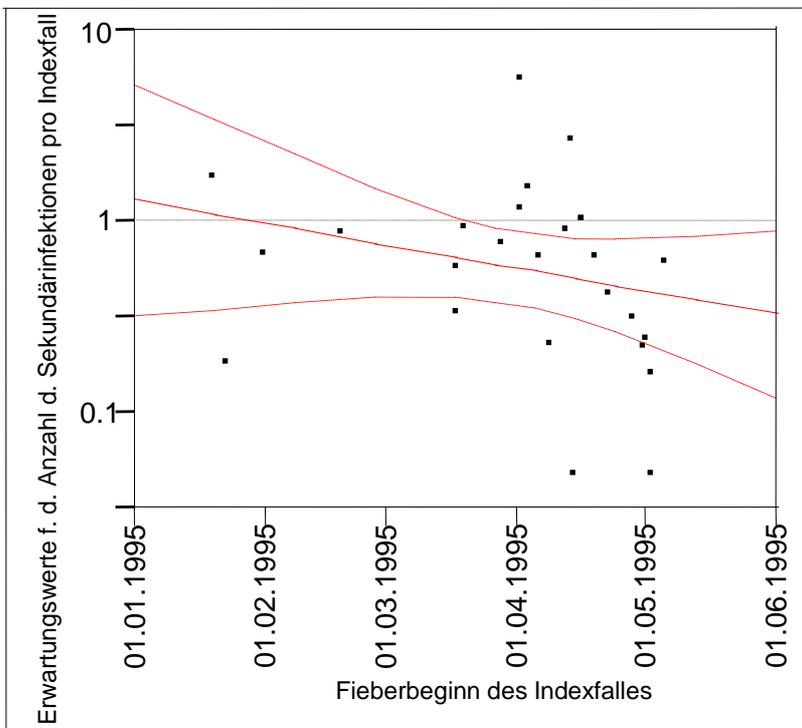


Tabelle 6: Die 26 untersuchten Haushalte des Ebola-Ausbruchs in Kikwit, Demokratische Republik Kongo, 1995, mit ihrer jeweiligen Anzahl Kontaktpersonen, davon erkrankte Personen und erwartete Anzahl Sekundärfälle pro Indexfall. Sortiert nach Fieberbeginn des Indexfalles.

Fieberbeginn des jeweiligen Indexfalles	Anzahl Kontaktpersonen	Erkrankte Kontaktpersonen	Erwartete Anzahl Sekundärfälle pro Indexfall
19.01.1995	10	2	1.78246346
22.01.1995	11	0	0.14109761
31.01.1995	8	0	0.67028592
18.02.1995	3	1	0.87795595
17.03.1995	2	1	0.29881253
17.03.1995	7	1	0.5572329
19.03.1995	8	1	0.92583216
28.03.1995	9	1	0.76554306
01.04.1995	4	2	1.18907024
01.04.1995	18	6	5.834798
03.04.1995	5	1	1.5631555
06.04.1995	5	0	0.64111707
08.04.1995	7	0	0.19106289
12.04.1995	3	0	0.89656381
13.04.1995	8	1	2.82235635
14.04.1995	0	0	0
16.04.1995	5	3	1.0429045
16.04.1995	6	1	1.03328186
19.04.1995	4	2	0.63546503
22.04.1995	4	2	0.39907673
28.04.1995	5	0	0.2791902
30.04.1995	5	0	0.1836238
01.05.1995	2	0	0.20406679
02.05.1995	8	0	0.11909016
02.05.1995	13	0	0
05.05.1995	6	0	0.59028754

4. Diskussion

4.1 Diskussion der Methodik

4.1.1 Datensatz und Auswahl der Studienpopulation

Der Datensatz von Dowell *et al.*, der in dieser Arbeit verwendet wurde, wurde zwischen dem 17. Mai und 3. Juni 1995 gewonnen. Da folglich nur ein kleiner Zeitraum zwischen Erkrankung und Befragung lag, konnten Bias, also systematische Fehler, die in diesem Fall durch schlechtes Erinnerungsvermögen der Haushaltsangehörigen entstehen könnten, größtenteils ausgeschlossen werden.

Außerdem wurden Bias durch Sprachprobleme vermieden, indem die standardisierten Interviews auf Französisch und Kikongo, der lokalen Sprache, durchgeführt wurden.

Die Visualisierung der Kontaktdaten zeigte, dass innerhalb eines Haushalts häufig gleiche Kontaktarten vorkamen. Die Frage bleibt, ob dies der Realität entsprechen kann und Haushaltsmitglieder durch ähnliche Angst- oder Vertrautheitsgefühle tatsächlich ein annähernd gleiches Verhalten zeigen, unbeachtet des Verwandtheitsgrades. Eine andere Erklärung könnte sein, dass ein Angehöriger den Fragebogen für alle Betroffenen des Haushalts ausgefüllt hat, und dabei die möglichen Kontakte vereinfacht oder der sozialen Erwünschtheit entsprechend geantwortet hat.

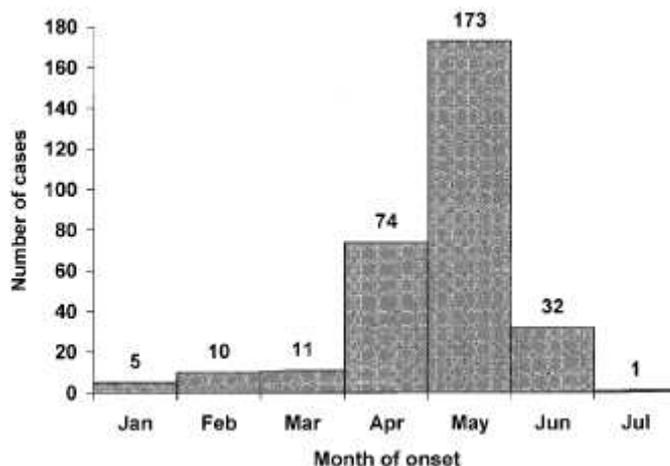
Die interessante Frage, wie sehr Interventionen das Kontaktverhalten änderten und wie stark die Basisreproduktionszahl gesenkt werden könnte, konnte leider nicht beantwortet werden. Grund dafür war die Tatsache, dass der hier verwendete Datensatz nur Informationen bis zum 5. Mai 1995 enthält, die Interventionen jedoch erst am 4. Mai langsam begannen.

Um herauszufinden, ob die Daten des hier verwendeten Datensatzes und die Ergebnisse für den ganzen Ebola-Ausbruch in Kikwit von Anfang Januar bis Mitte Juli 1995 repräsentativ sind, wurde ein Vergleich mit einer Arbeit von Khan *et al.* durchgeführt. Dieser Datensatz enthält Informationen zu allen 315 Fällen der Ebola-Viruskrankheit in Kikwit und wurde im Zeitraum 13. Mai bis 1.

Juli 1995 gesammelt. Khan *et al.* berichten, dass 53% der Fälle Frauen waren, im hier verwendeten Datensatz waren dies 52%. Das mediane Alter der Erkrankten lag, für den gesamten Ausbruch gesehen, bei 37 Jahren, 7.5% waren jünger als 16 Jahre. Im Datensatz dieser Dissertation lag der Median bei 40 Jahren, 6.5% waren jünger als 16 Jahre. Das mittlere Alter und der Frauenanteil der an Ebola-Viruskrankheit Erkrankten änderten sich über den Verlauf der Epidemie gesehen somit kaum. Auffällig ist, dass die Letalität des Kikwit-Ausbruchs bei 81% lag, für die von uns verwendeten Daten jedoch bei 97.8%. Die Sterberate schien in den letzten zwei Monaten der Epidemie gesunken zu sein.

Beim Vergleichen der Datensätze fiel des Weiteren auf, dass in dem hier verwendeten Fälle der Ebola-Viruskrankheit fehlen. Laut Khan *et al.* gab es bis Ende April 100 Erkrankte, in der hier gewählten Studienpopulation jedoch nur 37 (Abbildung 19).

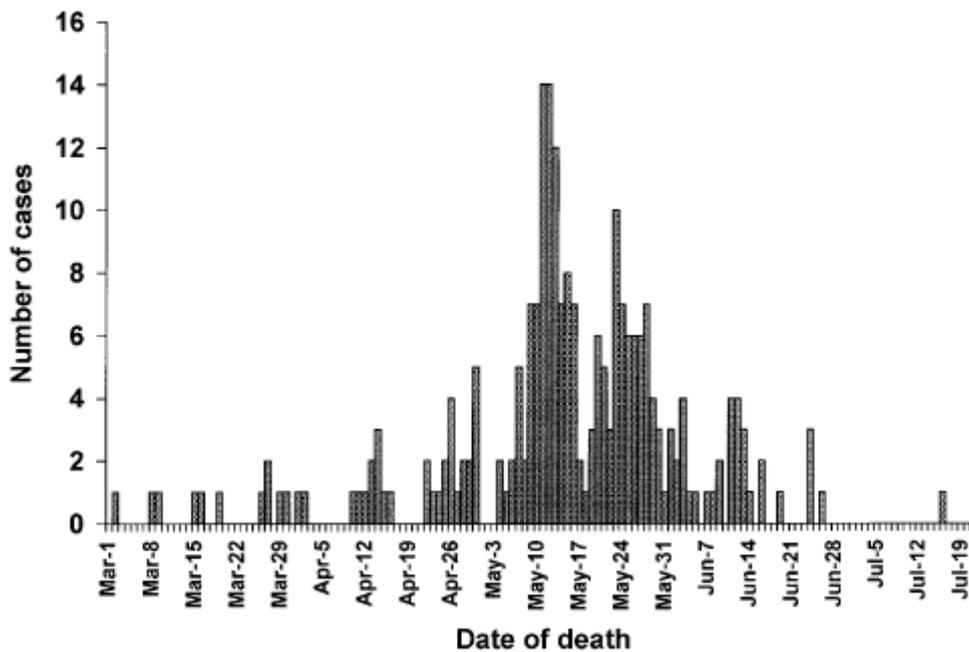
Abbildung 19: Fälle der Ebola-Viruskrankheit in Kikwit und Umgebung nach Krankheitsbeginn. Januar bis Juli 1995. Krankheitsbeginn bei neun Patienten unbekannt. Jan = Januar, Feb = Februar, Mar = März, Apr = April, May = Mai, Jun = Juni, Jul = Juli. (Quelle: Khan et al. 1999)



Im Zeitraum 1. März bis 5. Mai 1995 gab es in Kikwit und Umgebung laut untenstehender Abbildung etwa 45 Tote durch die Ebola-Viruskrankheit (Abbildung 20). Im Datensatz dieser Dissertation ist auch die Rede von 45 fatalen

Ebola-Fällen, allerdings gab es dort schon neun Tote im Januar und Februar. Somit fehlen hier für den Zeitraum März bis Mai etwa neun verstorbene Ebola-Fälle.

Abbildung 20: Verstorbene Fälle der Ebola-Viruskrankheit in Kikwit und Umgebung nach Todesdatum, von 1. März bis 21. Juli 1995. Mar = März, Apr = April, May = Mai, Jun = Juni, Jul = Juli. (Quelle: Khan et al. 1999)



25% der Ebola-Toten sollen Mitarbeiter im Gesundheitswesen (HCW) gewesen sein (Khan *et al.* 1999; InVS 2002; Hewlett *et al.* 2005), in der ersten Patientengeneration sogar mehr als 70% (Lloyd *et al.* 1999). Im hier verwendeten Datensatz war aber nur bei sieben der 46 Verstorbenen angegeben, dass sie Ärzte, Krankenschwestern oder sonstige HCW gewesen waren (Fansaka Biniama 1996). Das entspricht einem Anteil an HCW von 15.2%. Um auf 70% zu kommen, fehlen somit im Datensatz etwa 25 Gesundheitsmitarbeiter.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass im Vergleich zu Khan *et al.* in dem in dieser Arbeit verwendeten Datensatz etwa 63 Ebola-Fälle weniger vorhanden sind, davon etwa neun Verstorbene und etwa 25 Gesundheitsmitarbeiter. Dies

lässt sich vermutlich darauf zurückführen, dass in die Stichprobe diejenigen Haushalte nicht aufgenommen wurden, bei denen die Möglichkeit einer noch andauernden Übertragung bestand (siehe Kapitel 2.1).

Jedoch auch in den Daten von Khan *et al.* bestehen Unsicherheiten in Bezug auf den Krankheitsbeginn einiger Erkrankter (Lekone *et al.* 2006).

4.1.2 Methoden

Grundlegende Vorarbeit zur Schätzung epidemiologischer Parameter ist es, Modellannahmen des zugrunde liegenden Datensatzes festzulegen. Sind die Annahmen falsch, so sind auch die Ergebnisse falsch, da die Ergebnisse sich nur auf diese Modellannahmen beziehen. Im Folgenden sollen deshalb die Annahmen, wie sie in Kapitel 2.2.3 beschrieben sind, begründet werden.

Von großer Wichtigkeit ist die Vermutung, dass während der Inkubationszeit keine Ansteckung anderer geschehen kann. Dieses Phänomen wurde schon vor mehr als zehn Jahren beschrieben (Bennett *et al.* 1995; Dowell *et al.* 1999) und dürfte als gesichert gelten.

Schwieriger ist die Modellannahme, dass außerhalb des Haushalts keine Kontakte und somit auch keine Ebola-Übertragungen stattfanden. Dass diese Annahme möglicherweise realitätsnah ist, zeigen Berichte eines kongolesischen Pfarrers aus Kikwit (Fansaka Biniama 1996), der beschreibt, wie die Angst vor der Ansteckung die Menschen gegenseitig auf Distanz hielt. Sogar neue Begrüßungsrituale wurden erfunden, um sich nicht zu berühren. Außerdem war man in dieser Arbeit gezwungen, von dieser Modellannahme auszugehen, da keine Informationen über interfamiliäre Kontakte vorlagen. Die Frage muss also offen bleiben, wie stark die Infektion auf anderen Infektionswegen, beispielsweise zwischen Gesundheitspersonal und Kranken im Krankenhaus, übertragen wurde.

Des Weiteren wurde angenommen, dass unter den Personen des hier verwendeten Datensatzes keine Tertiärfälle auftraten. Hätte sich dennoch eine Person durch einen anderen Sekundärfall infiziert, wären die Schätzergebnisse verfälscht, denn schließlich liegen keine Informationen über die Kontaktart dieser

Tertiärfälle zu den Sekundärfällen vor. Auch wäre der Schätzwert der Inkubationszeit unrealistisch lange, da man zur Berechnung der Zeitdauer vom Primärfall des Haushalts ausgehen würde. Dass es im Datensatz dieser Arbeit jedoch nicht oder nur unwahrscheinlich zu Tertiärinfektionen kam, ist leicht aus der Visualisierung der Daten ersichtlich. Ausnahme bildeten zwei Haushalte mit insgesamt drei vermutlichen Tertiärfällen, die aus der Auswertung genommen wurden (siehe Kapitel 2.3). Außerdem kann vermutet werden, dass in denjenigen Haushalten erhöhte Vorsicht herrschte, deren Primärfall schon andere Mitglieder angesteckt hatte und meist in ein Krankenhaus eingeliefert worden war. Die nächste Modellannahme lautet: Alle suszeptiblen Personen sind gleich suszeptibel für die Ebola-Viruskrankheit. Eine andere Annahme ist unmöglich, da keine Kenntnis vom Gesundheitszustand, Immunstatus und ähnlichem vorliegt. Eine nicht ganz einfache Aufgabe war das Aufteilen der Kontaktmöglichkeiten in drei verschiedene Härtegrade. Beispielsweise die Zuordnung des gemeinsamen Essens oder des Teilens eines Schlafzimmers in die Gruppe der „nicht relevanten Kontakte“ oder der „schwachen Kontakte“ kann kontrovers diskutiert werden.

Die letzte Modellannahme war, dass Periode II mit Periode III zusammengelegt werden kann, so dass das Risiko, sich im Krankenhaus anzustecken, das gleiche war wie bei der Beerdigung. Eine Begründung dafür, dass diese Annahme erlaubt sei, war zum einen, dass der Zeitraum der Beerdigung und deren Vorbereitung nur ein sehr kurzer ist im Vergleich zur Krankheitsdauer zu Hause bzw. im Krankenhaus. Außerdem wurde angenommen, dass die Schutzmaßnahmen und die Vorsicht bei der Beerdigung ähnlich waren wie im Krankenhaus.

4.2 Diskussion der Ergebnisse

Wie schon erwähnt, existieren vier verschiedene Subtypen des Ebola-Virus. Da vermutet wird, dass die Subtypen unterschiedliche Pathogenität besitzen, sollten auch nur Vergleiche innerhalb eines Subtyps vorgenommen werden. Im Folgenden soll daher nur über Ebola-Zaire, den Ebola-Typ des Ausbruchs in Kikwit, gesprochen werden.

4.2.1 Gefährdete Bevölkerung

Bei der Übertragung von Infektionskrankheiten spielen drei Faktoren eine wichtige Rolle, nämlich die biologischen Eigenschaften des Pathogens, das Sozialverhalten und die Immunreaktion der einzelnen Personen (Eichner *et al.* 2003b). Grundlagen zur Pathogenität des Ebola-Virus sind in der Einleitung zu finden. Ausreichende Immunkompetenz ist gerade in den so genannten Entwicklungsländern eine entscheidende Frage. Die betroffene Bevölkerung ist größtenteils durch Armut, Mangel- und Fehlernährung, schlechte hygienische Verhältnisse und schließlich die zunehmende HIV- / AIDS-Pandemie meist anfälliger für Infektionskrankheiten. Zur Zeit der Ebola-Epidemie in Kikwit 1995 sollen jedoch nur 2.9% der Bevölkerung HIV-positiv gewesen sein (Bwaka *et al.* 1999). Im Datensatz, der in dieser Arbeit verwendet wurde, gab es keine Angaben dazu, ob eine Person mit dem HI-Virus infiziert war oder nicht. Die Rolle des Sozialverhaltens soll in diesem und folgendem Teilkapitel diskutiert werden.

Es wird vermutet, dass derjenige, der die Ebola-Viruskrankheit in die Population von Kikwit eingeführt hat, ein 42-jähriger Bauer war, der sich im Wald der Umgebung aufgehalten hatte. Diese Personengruppe, Familienväter, die im äquatorialen Urwald auf Nahrungs- und Materialsuche gehen und dabei möglicherweise auf infizierte Wildtiere wie Affen stoßen, sind in der Vergangenheit häufig Indexfall eines Ebola-Ausbruchs gewesen (Rouquet *et al.* 2005). Typisch für Ebola-Epidemien ist auch, dass junge Frauen (vor allem die Ehefrauen und Töchter), manchmal auch die Söhne, für die Krankenpflege der Verwandten zuständig sind (Heffernan *et al.* 2005). Dies ist vermutlich der Grund dafür, dass

die Hauptgruppe der Sekundärfälle in Kikwit 30- bis 40-jährige Frauen waren. Auch Mwanatambwe *et al.* berichten, dass vor allem 20- bis 30-jährige Opfer von Ebola werden (Mwanatambwe *et al.* 2001). Kinder hatten jedoch kaum oder viel schwächere Kontakte mit Ebola-Erkrankten und blieben folglich häufiger gesund. Bei dem Vergleich von Altersgruppen in afrikanischen Bevölkerungen, wie derjenigen von Kikwit, darf jedoch nicht vergessen werden, dass eine gänzlich andere Altersverteilung besteht als in westlichen Ländern. Es existieren dort mehr jüngere als ältere Menschen, und dies spiegelt sich auch in diesem Datensatz wieder. Es waren mehr Daten zu den unter als zu den über 30-Jährigen vorhanden.

Die deskriptive Statistik zeigte zudem, dass die Anzahl der Kontaktpersonen pro Indexfall im Verlauf der Epidemie sank. Dies ist insofern erstaunlich, da offizielle Quarantänemaßnahmen erst am 4. Mai 1995 begannen, der Datensatz dieser Arbeit aber schon am 7. Mai endet. Eine mögliche Erklärung dafür wäre, dass die Menschen zunehmend Angst vor Ansteckung bekamen und jeden unnötigen Kontakt zu vermeiden versuchten. Dieses Verhalten wird auch von Guimard *et al.* beschrieben (Guimard *et al.* 1999).

Wie oben angedeutet, waren Töchter, Söhne und Ehefrauen die häufigsten Kontaktpersonen der Indexfälle. Mit abnehmender Häufigkeit erkrankten die Ehefrauen, dann die Söhne, die Nichten und schließlich die Töchter. Man kann also vermuten, dass Ehefrauen stärkeren Kontakt mit ihrem kranken Verwandten hatten als deren Kinder und sie möglicherweise aufgrund ihres Alters ein schlechteres Immunsystem aufwiesen.

Die Indexfälle, die im Gesundheitswesen arbeiteten (HCW), waren im Schnitt zwölf Jahre jünger als nicht-HCW (N-HCW) und hatten mit weniger Personen Kontakt. Die Kontaktpersonen der HCW blieben eher gesund als diejenigen der N-HCW. Grund dafür ist möglicherweise, dass sie im Allgemeinen schwächere Kontakte hatten, vielleicht deshalb, weil sie ein besseres Krankheitsverständnis hatten und somit mit größerer Vorsicht handelten als andere.

Casillas *et al.* berichten im Gegensatz zu Sadek *et al.*, dass Mitarbeiter im Gesundheitswesen eine höhere Letalität bei einer Ebola-Infektion zeigen als N-HCW (Sadek *et al.* 1999; Casillas *et al.* 2003). Dies in der Arbeit nachzuweisen, ist schwer, da alle 18 N-HCW verstarben und von den sieben HCW einer überlebte. Da der untersuchte Personenkreis der HCW in dieser Arbeit sehr klein war, lassen sich daraus nur schwer verallgemeinernde Aussagen zum Kikwit-Ausbruch machen. Dies wird unterstrichen durch die Tatsache, dass 25% aller Ebola-Fälle in Kikwit Mitarbeiter im Gesundheitswesen gewesen sein sollen (Khan *et al.* 1999; InVS 2002; Hewlett *et al.* 2005). Im hier verwendeten Datensatz konnte jedoch nur für sieben der 46 Erkrankten, also 15.2%, nachgewiesen werden, dass sie im Gesundheitsdienst arbeiteten (Fansaka Biniamina 1996). Vergleiche der HCW mit den N-HCW sollten also mit Vorsicht betrachtet werden.

4.2.2 Risikoreiches Sozialverhalten

Die Übertragbarkeit einer Infektionskrankheit ist relevant, um das Risiko besser einschätzen und Interventionen besser planen zu können.

Es zeigte sich, dass alle 59 Personen gesund blieben, die nach der verwendeten Definition in allen drei Zeitabschnitten keinen relevanten Kontakt hatten. Diese Arbeit bestätigt somit wie mehrere vorangegangene Arbeiten (Baron *et al.* 1983; Khan *et al.* 1999; Klenk *et al.* 2004), dass eine aerogene Ebola-Übertragung sehr wahrscheinlich nicht möglich ist. Um sich mit EBOV zu infizieren, muss direkter Körperkontakt oder Kontakt mit Körperflüssigkeiten stattgefunden haben. Dies ist beim Ebola-Ausbruch in Kikwit vorrangig in der Krankenpflege geschehen, wie bei vermutlich allen anderen Ebola-Epidemien. Außerdem konnten Infektionen durch Waschen oder Berühren des Leichnams bei der Beerdigung auftreten (Khan *et al.* 1999; Peters *et al.* 1999), da sich die Viren auch in großen Mengen in der Haut befinden können (Zaki *et al.* 1999).

Bei der deskriptiven Auswertung des Datensatzes wurde folgendes Sozialverhalten in den Häusern zu Beginn der Kikwit-Epidemie sichtbar: Zu Hause hatten prozentual mehr Personen schwachen als starken Kontakt. Dies könnte daran

liegen, dass durch das kongolesische Großfamilien-Leben sich zumeist sehr viele Personen in einem Haus oder einer Hütte befanden, von denen ein Großteil Kontakt mit dem Erkrankten hatte. Die Infektionsrate („force of infection“) für diese schwachen Kontakte zu Hause lag bei etwa 0.025 pro Tag. Die eigentliche Pflege des Patienten übernahmen meist aber nur ein oder zwei Personen des Haushalts, zumeist 30- bis 40-jährige, die Ehefrauen, aber auch die Kinder. Sie mussten den Kranken waschen, von Erbrochenem, Stuhl, Urin und Blut säubern und keiner von ihnen wird dabei Handschuhe oder ähnliches benutzt haben. Trotzdem werden wohl fast alle ihrer traditionellen Verpflichtung zur häuslichen Pflege nachgekommen sein, da die Angst vor einer großen Epidemie sich am Anfang noch in Grenzen hielt und die Tradition der Angehörigenpflege wohl noch stärker war. So lässt es sich auch begründen, dass die Infektionsrate für starke Kontakte zu Hause sehr hoch lag, nämlich bei etwa 0.161 pro Tag.

War der Patient in ein Krankenhaus eingeliefert, zeigte sich ein gänzlich anderes Verhalten: Es gab dort mehr starke Kontakte als schwache und auch vergleichsweise mehr starke Kontakte als zu Hause. Verwandte, die den Kranken besuchten, waren aber dennoch größtenteils so vorsichtig, dass sie nur mit ihm sprachen, ohne ihn zu berühren. Dies entspricht einem „nicht-relevanten Kontakt“, bei dem keine Virus-Übertragung angenommen wurde. 96% der Kinder bis zehn Jahren hatten im Krankenhaus nur solch einen Kontakt oder sahen den Patienten nicht einmal. Einige wenige, auch hier vor allem die 20- bis 40-Jährigen, waren im Krankenhaus für die Pflege zuständig. Es muss vermutet werden, dass diese Personen bei der Pflege mehr Vorsicht an den Tag legten als sie es noch zu Hause getan hatten, denn nun waren sie umgeben von Patienten mit ähnlichen Symptomen und konnten nicht mehr leugnen, dass sich eine hochletale Epidemie anbahnte. Möglicherweise konnten sie Handschuhe und andere Schutzkleidung erhalten, wobei aber der Zustand des Kikwit General Hospital vor Einrichtung der Quarantänemaßnahmen teilweise als katastrophal beschrieben wurde (Heymann *et al.* 1999). Dies könnte eine mögliche Erklärung dafür sein, dass das Infektionsrisiko für starke und schwache Kontakte

im Krankenhaus um einiges niedriger geschätzt wurde als das Risiko für starke Kontakte zu Hause: Die „force of infection“ für starke und schwache Kontakte im Krankenhaus wurde in dieser Arbeit auf etwa 0.025 geschätzt.

Diese „force of infection“ wurde auch für starke und schwache Kontakte bei der Beerdigung verwendet. Da alle Indexfälle bis auf einen vor dem Tod im Krankenhaus waren, darf angenommen werden, dass die Angst und Vorsicht bei den Beerdigungsritualen fortbestand, auch wenn das Rote Kreuz zu diesem Zeitpunkt der Epidemie noch nicht für sichere Beerdigungen sorgte. Ein Punkt, der für diese Vermutung spricht, ist die Tatsache, dass in der Literatur (Khan *et al.* 1999; Peters *et al.* 1999) beschrieben wird, dass Leichname häufig gewaschen und sorgfältig zur Beerdigung vorbereitet wurden, während dieses Kontaktverhalten in unserem Datensatz nur einmal vorkam. Kinder unter zehn Jahren wurden, wie schon im Krankenhaus, so auch bei der Beerdigung vor risikoreichem Verhalten, sprich direktem Kontakt mit dem Verstorbenen, bewahrt.

Bisher wurde angenommen, dass das Infektionsrisiko im späten Infektionsstadium, welches meist der Zeit des Patienten im Krankenhaus oder der Beerdigung entspricht, erhöht ist. Erklärt wurde dies mit einer verstärkten Virämie, die auch bei Rhesusaffen am Ende ihrer Krankheit nachgewiesen wurde, sowie der Tatsache, dass es in diesem Stadium vermehrt zu Durchfällen, Erbrechen und Blutungen kommt (Dowell *et al.* 1999; Khan *et al.* 1999). Zudem wurden gerade die medizinischen Einrichtungen verdächtigt, die Ebola-Verbreitung in Kikwit amplifiziert zu haben (Peters *et al.* 1999).

Insofern sind die Ergebnisse dieser Arbeit erstaunlich und nicht leicht erklärbar. Man kann vermuten, dass das Hygiene-Bewußtsein und somit auch das Verhalten zu Hause immer noch katastrophaler war als im Krankenhaus, wo ausgebildetes Personal arbeitete. Es darf aber auch nicht vergessen werden, dass in dieser Arbeit nur das Kontaktverhalten innerhalb der Haushalte untersucht werden konnte, Informationen über interfamiliäre Beziehungen lagen nicht vor. Des Weiteren soll daran erinnert werden, dass die Überlegung, alle Kontakte in Phase 2 seien gleich risikoreich wie die schwachen Kontakte in Phase 1, auf einer Annahme beruht. Diese Annahme war, wie die Sensitivitätsanalysen zeig-

ten, unter vielen anderen die beste (Wagner 2007), kann aber dennoch fehlerhaft sein.

Auf einer ebensolchen Annahme beruht die Auswahl der Inkubationszeitverteilung. Würde statt einer lognormalverteilten eine exponentialverteilte Inkubationszeit zur Schätzung der Übertragungsparameter angenommen (Lekone *et al.* 2006), so ergäben sich folgende Parameter: $\epsilon = 0.106$, $\omega = 0.0268$ (Wagner 2007). Die „force of infection“ für starke Kontakte zu Hause läge damit bei 0.1328 pro Tag, die für schwache Kontakte und Kontakte in der späten Phase bei 0.0268 pro Tag. Die beiden Infektionsraten hätten sich somit mehr angeglichen.

Nur eine Person gab an, in allen Abschnitten starken Kontakt gehabt zu haben. Obwohl sie zudem auch schon alt war, erkrankte sie nicht. Ausnahmen scheinen also auch bei der Übertragung der Ebola-Viruskrankheit vorzukommen.

Interessanterweise stellten Leroy *et al.* 2001 fest, dass infizierte Menschen, die über längere Zeit, aber nur auf niedrigem Level, Ebola-Viren ausgesetzt waren, öfter asymptomatisch waren. Dies könnte also auch ein Grund dafür sein, dass manche, die Kranke pflegten, selbst nicht krank wurden.

Eine interessante Frage wäre gewesen, ob Bluttransfusionen von asymptomatischen Spendern und Geschlechtsverkehr eine Rolle in der Verbreitung des Ebola-Virus in Kikwit gespielt haben. Davor warnten schon Bwaka *et al.*, Rodriguez *et al.* und Leroy *et al.* Zu diesen Übertragungsmöglichkeiten waren im verwendeten Datensatz jedoch keine Informationen vorhanden. Gerade Geschlechtsverkehr könnte, vor allem in der frühen Krankheitsphase, zu direkter Ansteckung geführt haben. Eine weitere Erklärung für die große Anzahl infizierter Ehefrauen wäre damit gegeben. Da Erhebungen zu Sexualverhalten in Afrika jedoch aufgrund von gesellschaftlichen Tabus nach wie vor schwer durchzuführen sind und vermutlich nicht immer wahrheitsgetreu beantwortet werden, werden dazu wohl auch in Zukunft kaum epidemiologische Daten zur Verfügung stehen.

4.2.3 Inkubationszeit

Die Kenntnis der Inkubationszeit einer Infektionskrankheit ist relevant, um Übertragungsmöglichkeiten analysieren und die ursprüngliche Infektionsquelle einer Epidemie ausfindig machen zu können.

Interessanterweise wurde die mittlere Inkubationszeit der Ebola-Viruskrankheit in dieser Arbeit auf 12.65 Tage geschätzt, eine relativ lange Zeit verglichen mit anderen Angaben zu EBOV-Zaire von meist sechs bis zehn Tagen (siehe unten). Bwaka *et al.* berichteten, dass die Inkubationszeit bei der Mensch-zu-Mensch-Übertragung länger war als wenn ein Patient sich durch einen Nadelstich infiziert hatte (Bwaka *et al.* 1999). Da es im Kikwit-Ausbruch jedoch kaum zu Nadelstichverletzungen kam (CDC 1995), könnte dieses Argument für die errechnete lange Inkubationszeit sprechen. Erstaunlicherweise wurde auch bei EBOV-Zaire-infizierten Gorillas eine lange Inkubationszeit von 11.7 Tagen festgestellt (Bermejo *et al.* 2006). Bei der bisher größten Ebola-Epidemie, die 2001 in Uganda ausbrach, lag die mittlere Inkubationszeit auch bei 12 Tagen, Subtyp war hier allerdings Ebola-Sudan (Okware *et al.* 2002).

Im Folgenden soll zu Literaturangaben zur Inkubationszeit von Ebola-Zaire Stellung genommen werden (siehe Tabelle 2). Drei der vier Autoren beziehen sich auf den Ebola-Ausbruch in Kikwit 1995. Bwaka *et al.* errechneten eine mittlere Inkubationszeit von 6.2 Tagen. Da seine Stichprobe nur aus fünf Erkrankten bestand, ist eine Verallgemeinerung jedoch mit Vorsicht zu genießen. Einen ähnlichen Wert (6.3 Tage) berechneten Breman *et al.* bei der retrospektiven Betrachtung von 17 Fällen des ersten bekannten Ebola-Ausbruchs, 1976 im damaligen Zaire (Breman *et al.* 1977). Eine etwas kompliziertere Berechnung der Inkubationszeit führten Dowell *et al.* durch. Sie unterschieden zwischen einer minimalen Inkubationszeit, die vom Tod des Primärfalls bis zum Fieberbeginn des Sekundärfalls gezählt wurde und im Mittel 7 Tage betrug, und einer maximalen Inkubationszeit, die vom Fieberbeginn des Primärfalls bis zum Fieberbeginn des Sekundärfalls gezählt wurde und im Mittel 17 Tage betrug. Höchstwahrscheinlich lag der Infektionszeitpunkt des Sekundärfalls in den allermeisten Fällen nicht direkt am Tag des Fieberbeginns oder des Todes des Primärfalls, so dass zur minimalen Inkubationszeit einige Tage addiert oder von

der maximalen Inkubationszeit einige Tage subtrahiert werden können. Auf diese Weise nähert man sich den geschätzten 12.65 Tagen gut an. Lekone *et al.* berichteten von einer Inkubationszeit von 10.1 Tagen von EBOV-Zaire in Kikwit (Lekone *et al.* 2006). Die Autoren nahmen allerdings eine Exponentialverteilung an. Wäre der hier verwendeten Parameterschätzung statt einer lognormalverteilten eine exponentialverteilte Inkubationszeit zugrunde gelegt, so hätte sich als Mittelwert 11.97 Tage ergeben (Wagner 2007).

Vergleicht man das Ergebnis dieser Arbeit mit den visualisierten Datensatzinformationen (siehe beigelegten Datenträger am Ende der Arbeit), so wird ersichtlich, dass die Ergebnisse recht plausibel sind. Nur bei etwa vier der 25 Sekundärfälle könnte die Inkubationszeit eher kürzer sein. Davon stammen drei Personen aus einem Haushalt. Sie könnten sich bei einem anderen Erkrankten außerhalb des Haushalts infiziert haben oder ihre Ansteckung geschah gleich in den ersten Krankheitstagen des Primärfalls. Bei anderen drei bis fünf Sekundärfällen müsste die Inkubationszeit eher noch länger gewesen sein, um zu plausiblen Ergebnissen zu führen. Wiederum drei andere Personen scheinen eher Tertiärfälle zu sein, da sie vom Primärfall aus gesehen eine unrealistisch lange Inkubationszeit haben müssten (mindestens 16, 20 bzw. 26 Tage) und der wahrscheinliche Infektionszeitpunkt eher in die Krankheitsphase eines anderen, zuvor erkrankten, Sekundärfalls des Haushalts fällt. Diese drei Personen gingen jedoch von Anfang an nicht in die Schätzung mit ein (siehe Kapitel 2.3).

Das Ergebnis zeigt, dass zur Analyse von Übertragungsmöglichkeiten und der ursprünglichen Infektionsquelle einer Ebola-Epidemie möglicherweise auch eine längere Inkubationszeit als bisher vermutet angenommen werden sollte.

4.2.4 Schätzwert der Basisreproduktionszahl R_0

Aus den Erwartungswerten für die Anzahl der Sekundärinfektionen pro Indexfall ließ sich ein Schätzwert der Basisreproduktionszahl berechnen. Dieser Mittelwert liegt bei 0.91, ist aber stark von einem Ausreißer beeinflusst, so dass der Median einen besseren Anhaltspunkt bietet. Letzterer liegt bei 0.64. Dieser er-

staunlich niedrige Wert hätte eigentlich dazu führen müssen, dass solch eine große Epidemie gar nicht erst ausbricht oder zumindest schnell wieder zum Erliegen kommt. Bedingung für die Entstehung einer Epidemie ist schließlich ein R_0 von größer als 1 (Eichner *et al.* 2003b). Auch der Epidemieverlauf (siehe Abbildungen 3, 19 und 20) spricht dafür, dass die Ebola-Verbreitung in Kikwit bis Mitte April 1995 fast hätte abflauen können.

Andere Autoren berechneten jedoch ein R_0 , das um einiges höher ist (siehe Kapitel 1.5): 1.36, 1.83 bzw. sogar 3.65 (Chowell *et al.* 2004; Ferrari *et al.* 2005; Lekone *et al.* 2006). Es kann vermutet werden, dass diese Zahlen aus einer anderen Stichprobe als der hier verwendeten berechnet wurden. Wie schon in Kapitel 4.1.1 beschrieben, fehlen in der Studienpopulation dieser Arbeit etwa 63 Erkrankte. Diese Tatsache allein könnte schon eine niedrigere Basisreproduktionszahl erklären. Hinzu kommt, dass auch einige Gesundheitsmitarbeiter (HCW) in dieser Studienpopulation fehlen. HCW haben vermutlich aber eine größere Anzahl Sekundärinfektionen zu verzeichnen als Personen der Normalbevölkerung, da sie mehr Kontakt zu anderen Patienten und Personal im Krankenhaus haben. Gerade diese interfamiliären Kontaktinformationen fehlen aber in dem hier verwendeten Datensatz.

Eine andere Ursache für den niedrigen Schätzwert für R_0 in dieser Arbeit könnte das Vorhandensein von so genannten „super spreader“ sein. Dies sind Personen, die außergewöhnlich viele andere Menschen infizieren und auf diese Weise zur Ausbreitung einer Infektionskrankheit beitragen. Dass auf diese „super spreading“-Ereignisse immer mehr Augenmerk gerichtet wird, zeigen die Arbeiten zu SARS-Infektionen (Lloyd-Smith *et al.* 2005) und Influenza-Pandemien (Duerr *et al.* 2007) der vergangenen Jahre. Auch im Ebola-Ausbruch von Kikwit 1995 scheinen „super spreader“ beteiligt gewesen zu sein. Khan *et al.* berichten von zwei erkrankten Personen die zu jeweils 38 bzw. 21 Sekundärfällen führten (Khan *et al.* 1999). Gerade diese zwei Primärfälle mit all ihren Kontaktpersonen sind jedoch im Datensatz dieser Arbeit nicht enthalten.

4.3 Möglichkeiten zur Prävention von Ebola-Epidemien

Das natürliche Reservoir des Ebola-Virus ist immer noch unbekannt, auch existiert noch keine kausale Therapie. Somit ist Prävention das wirksamste Mittel gegen Ebola-Epidemien. Und sollte es bereits zu einem Ausbruch gekommen sein sind Früherkennung und schnelles Handeln die wichtigsten Determinanten für den Verlauf der Epidemie.

Im Folgenden werden zuerst Maßnahmen erläutert, die verhindern sollen, dass die Ebola-Viruskrankheit überhaupt in eine Population eingeführt wird. Grundsätzlich sollte in den Regionen Äquatorialafrikas verstärkt über die Ebola-Viruskrankheit aufgeklärt werden. Vor allem Ärzte und Pflegepersonal von Krankenhäusern und Gesundheitszentren sollten über Symptome und erste Eindämmungsmaßnahmen informiert sein, um beim Auftreten spezieller Symptomkomplexe überhaupt das Ebola-Virus als Verursacher in Betracht zu ziehen. Wie der Ebola-Ausbruch in Kikwit zeigte, stellt besonders die anfängliche nosokomiale Verbreitung ein großes Problem dar, das vom Krankenhauspersonal erkannt werden muss (Bonnet *et al.* 1998).

Als weitere Maßnahme der Primärprävention gilt es, den Kontakt zwischen möglichen Ebola-Trägern und Menschen zu reduzieren. Eventuell infizierte Tiere wie Affen und Fledermäuse sollten nicht gejagt und verzehrt werden und, falls diese tot aufgefunden werden, sollten sie gar nicht erst berührt werden.

Walsh *et al.* machen den Vorschlag, gefährdete Affenpopulationen in Afrika gegen Ebola zu impfen (Walsh *et al.* 2003). Dies verhindere zum einen ein weiteres Massensterben der Tiere und zum anderen eine mögliche Übertragung auf den Menschen. Eine weitere Möglichkeit, aus dem Affensterben Präventionsmaßnahmen abzuleiten, stellt das „Animal Mortality Monitoring Network“ dar (Rouquet *et al.* 2005). Es ist ein Vorgehen, das bereits in der Republik Kongo und im Gabun in den Jahren 2001 bis 2003 erfolgreich angewandt wurde. Wird ein vermehrtes Affensterben in einer Region entdeckt, so kann die zuständige Behörde informiert und in der Folge ein möglicher Ausbruch unter Menschen verhindert oder zumindest die Bevölkerung alarmiert werden.

Nicht zuletzt ist zu sagen, dass die Stabilität des Ökosystems und der Lebensbedingungen zur Verhinderung von Ebola-Ausbrüchen in der menschlichen Bevölkerung beiträgt (InVS 2002; Accorsi *et al.* 2005): Herrschen Hunger und Armut in einem Land, so ist es verständlich, dass Tiere des Regenwaldes als Nahrung dienen und Bäume verstärkt gefällt werden (Monath 1999). Das Ökosystem kommt aus dem Gleichgewicht und Lebewesen treten nun miteinander in Kontakt, die dies vorher kaum taten (Georges *et al.* 1999). So kann es zur EBOV-Verbreitung unter den verschiedenen Spezies kommen.

Ist es schon zu einem Ebola-Ausbruch unter Menschen gekommen, sind folgende Punkte von Bedeutung: Es sollten so rasch wie möglich Tests zur Verfügung stehen, um verdächtige Fälle diagnostizieren zu können. Eine in Kikwit zur Langzeitüberwachung verwendete Methode ist die Immunhistochemie an Formalin-fixierten Hautproben verstorbener Patienten (Lloyd *et al.* 1999). Schnell eingerichtete Kontrollmaßnahmen können die effektive Reproduktionsrate senken. Dazu gehören das Einrichten einer Isolierstation, in die alle erkrankten Personen eingeliefert werden sollten, und Schutzmaßnahmen in der Pflege wie das Tragen von Handschuhen, Mundschutz, Schutzbrille und Kittel und die penible Desinfektion bzw. Sterilisation von Händen, Gegenständen und Räumen. Kontaminierter Müll sollte durch Verbrennen oder Vergraben sicher beseitigt werden. Kontakt mit Körperflüssigkeiten von Erkrankten sollte absolut vermieden werden, am besten auch sonstiger direkter Körperkontakt, bei dem es, wie in dieser Arbeit aufgezeigt, zu einer Ansteckung kommen kann. Auf keinen Fall vergessen werden sollten Maßnahmen, die eine intrafamiliäre Übertragung reduzieren können. Die Studie zeigt, dass starke Kontakte zu Hause ein besonders großes Risiko bergen. Aus diesem Grund muss auch die Normalbevölkerung über die Ebola-Viruskrankheit aufgeklärt werden, um das Hygienebewusstsein zu schärfen und Fahrlässigkeit beim Umgang mit Infizierten zu verhindern. Auch sollte gleich zu Beginn einer Epidemie den Pflegenden innerhalb der Hütten und Häuser Schutzkleidung zur Verfügung gestellt werden, wenn sie ihren Kranken nicht in Quarantäne geben können oder wollen. Bei Bluttransfusionen von asymptomatischen aber infizierten Spendern und bei Geschlechts-

verkehr von Infizierten muss erhöhte Vorsicht geboten sein (Bwaka *et al.* 1999; Leroy *et al.* 2000). Erkrankte sollten für mindestens drei Monate nach Symptombeginn beim Geschlechtsverkehr Kondome verwenden (Rodriguez *et al.* 1999).

Ebenso wichtig ist die Surveillance von Kontaktpersonen, also Menschen, die Kontakt mit Ebola-Erkrankten hatten. Sie sollten mindestens bis zum 21. Tag - der bisher maximal angenommenen Inkubationszeit - nach dem letzten Kontakt regelmäßig auf Ebola-Symptome hin untersucht werden, um sie im Notfall auch sofort zu isolieren. Diese Kontaktpersonen-Überwachung findet auch bei anderen Infektionserkrankungen Anwendung, beispielsweise bei Pocken-Epidemien (Eichner *et al.* 2004).

Um diese Ziele zu erreichen, wird zumeist ein großes Team aus mehreren internationalen Organisationen benötigt, die gut mit den Dorf- oder Stadtbewohnern zusammen arbeiten müssen. Um weitere Forschung über die Ebola-Viruskrankheit betreiben zu können ist es zudem sinnvoll, ein Team aus Epidemiologen und eine zentrale Institution zur Datensammlung vor Ort einzurichten (Mwanatambwe *et al.* 2001).

Präventionsmaßnahmen können aufgrund unterschiedlicher Ursachen manchmal nicht greifen. Obwohl Vermutungen zum möglichen Reservoir des Ebola-Virus angestellt wurden, ist es letztendlich unbekannt. So bleibt es schwierig, zukünftige Ausbrüche sicher vorherzusagen. Frühe Zeichen und Symptome der Ebola-Viruskrankheit sind nicht spezifisch, sondern ähnlich wie die des viel häufigeren Typhus-Fieber oder der Malaria (Baron *et al.* 1983). Man kann also annehmen, dass die ersten Fälle eines Ebola-Ausbruchs meist nicht richtig identifiziert werden, und deshalb keine adäquaten Schutzmaßnahmen erfolgen. Ökologische Veränderungen kommen auch in vielen afrikanischen Regionen vor. Ursache sind zum einen Klimaveränderungen, zum anderen aber auch oft die Bevölkerung selbst, die durch die eigene Armut dazu gezwungen wird, mehr an die Gegenwart als an die Zukunft zu denken. Aus diesem Grund werden sie sich auch vom Verspeisen von Affen und anderen Tieren nicht so leicht abbringen lassen.

Allgemein stellen die wirtschaftlichen Bedingungen dieser Länder häufig das größte Problem der Ebola-Bekämpfung dar. „Die Ätiologie der Krankheit ist genauso politisch und ökonomisch wie biologisch“ schrieben Hewlett *et al.* 2005. In vielen Krankenhäusern und Gesundheitszentren fehlt es an Schutzkleidung und Desinfektionsmittel. Hygienisches Arbeiten wird so erschwert und eine nosokomiale Ausbreitung von Krankheiten erleichtert. Dies ist ein wichtiger Punkt vieler zentralafrikanischer Krankenhäuser und Bennett *et al.* regen zum Nachdenken an, wenn sie sagen, dass nicht erst Tote einer exotischen Krankheit uns an Schutzmaßnahmen erinnern sollten (Bennett *et al.* 1995). Zudem mindert unregelmäßige Bezahlung des Personals die Arbeitsmotivation. Und logistische Probleme mit Kommunikationstechnik, Straßen und Fortbewegungsmitteln, manchmal auch ein Mangel an Wasser und Strom, behindern die Arbeit der Spezialisten und Freiwilligen.

Neben den wirtschaftlichen seien aber auch andere Gründe für ein Scheitern der Präventionsmaßnahmen genannt, nämlich kulturelle und gesellschaftliche: Wo ein biomedizinisches Krankheitsmodell auf ein Krankheitsmodell stößt, das in traditionellen Glaubensformen und Praktiken verwurzelt ist, kann es zu Konflikten kommen. Wenn beide Seiten, also beispielsweise Schulmediziner und traditionelle Heiler, sich nicht darum bemühen, einander zu verstehen, kann keine Zusammenarbeit stattfinden. Als positives Beispiel sei auf den Ebola-Ausbruch in der Republik Kongo im Frühling 2003 verwiesen, bei dem traditionelle Beerdigungsriten mit Desinfektionstechniken verbunden wurden, so dass die Compliance der Bevölkerung aber gleichzeitig auch Eindämmungsmaßnahmen sichergestellt werden konnten (WHO 2003). Einige kulturelle Praktiken können tatsächlich den Ausbruch verstärken, oft haben die Einheimischen aber auch Regeln, die nützlich sind. Schließlich leben sie schon lange mit hohen Mortalitätsraten und ernststen Epidemien (Hewlett *et al.* 2003). Mancherorts existiert aber auch einfach ein Hygienebewusstsein, das von dem in westlichen Ländern abweicht.

In Kikwit und auch anderen Epidemiegebieten kam es vor, dass Kranke im Geheimen zu Hause gepflegt wurden. Grund dafür ist häufig die Stigmatisierung

(Hewlett *et al.* 2005; WHO 2005). Aus Angst, verlassen oder weggeschickt zu werden, verschweigen die Betroffenen oft eine Ebola-Infektion oder flüchten in Nachbardörfer, was wiederum die Verbreitung der Ebola-Viruskrankheit begünstigt (De Roo *et al.* 1998). Nicht zuletzt führt auch die Tatsache, dass keine Therapie möglich ist, dazu, dass weniger Motivation besteht, sich in ein Krankenhaus einliefern zu lassen (Enserink 2003).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Primärprävention von Ebola-Ausbrüchen oder einzelnen Fällen der Ebola-Viruskrankheit kaum möglich ist. Das Vermeiden weiterer Virus-Übertragungen sollte jedoch durchführbar sein. Es zeigte sich, dass die Einführung von Kontrollmaßnahmen (Isolierung, Handschuhgebrauch usw.) signifikant die effektive Reproduktionsrate senken konnte (Chowell *et al.* 2004). Rouquet *et al.* sind zudem überzeugt, dass ein gutes Tiermortalitäts-Überwachungsnetzwerk und ein schnelles Reaktionssystem Ebola-Epidemien vorhersagen und somit eventuell auch vermeiden lassen (Rouquet *et al.* 2005). Dass die Eröffnung einer Isolierstation dazu führen kann, dass keine weiteren Kontakte mit Infizierten geschehen, zeigten Francesconi *et al.* im Uganda-Ausbruch 2000 (Francesconi *et al.* 2003).

Lekone *et al.* bewiesen, dass die Eindämmungsmaßnahmen auch im Ebola-Ausbruch in Kikwit 1995 große Wirkung erzielten. Sie errechneten, dass die Epidemie fünf mal so lange gedauert und etwa zwei Drittel der Bevölkerung betroffen hätte, wenn sich die Viren ungehindert über Kikwit und Umgebung hätten ausbreiten können (Lekone *et al.* 2006).

5. Zusammenfassung

Ziel dieser Arbeit war, epidemiologisch relevante Parameter der Ebola-Viruskrankheit mithilfe von mathematischen Modellen zu schätzen und die Schätzwerte epidemiologisch zu interpretieren und zu diskutieren. Es sollte untersucht werden, wie lange die Inkubationszeit ist, welchen Einfluss das Verhalten einer Kontaktperson auf das Ansteckungsrisiko hat und ob der Zeitpunkt des Kontaktes eine Rolle spielt. Gegenstand der Studie war ein Datensatz, der während der Ebola-Epidemie 1995 in Kikwit (Demokratische Republik Kongo) gewonnen wurde und Informationen zu 27 Haushalten mit jeweils einem Primärfall der Ebola-Viruskrankheit und insgesamt 173 Kontaktpersonen enthält.

Die mittlere Inkubationszeit von Ebola Subtyp Zaire im Ausbruch von Kikwit 1995 wurde auf 12.65 Tage (Standardabweichung 4.31 Tage) geschätzt. Dies ist eine relativ lange Zeit verglichen mit Angaben anderer Autoren, die zumeist zwischen sechs und zehn Tagen liegen. Das Ergebnis zeigt, dass zur Analyse von Übertragungsmöglichkeiten und der ursprünglichen Infektionsquelle einer Epidemie möglicherweise auch eine längere Inkubationszeit als bisher vermutet angenommen werden sollte.

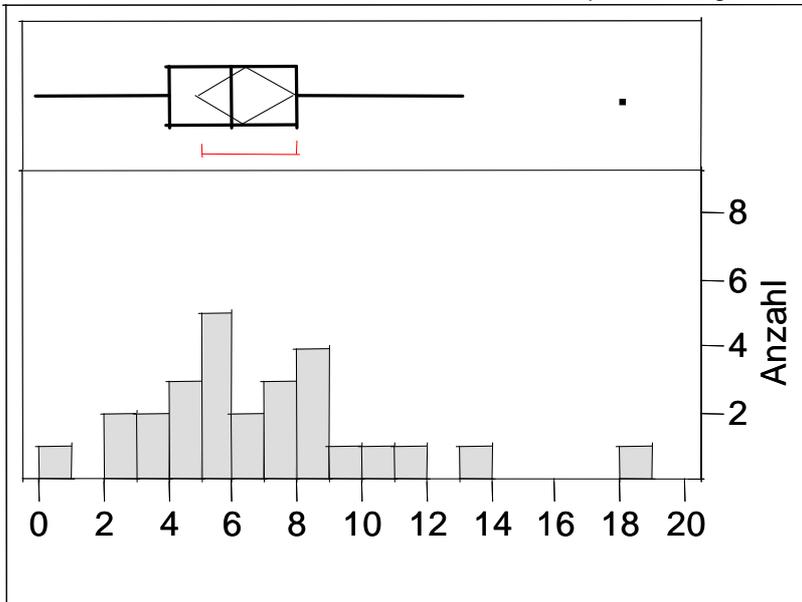
In der untersuchten Studienpopulation waren die Sekundärfälle eines Haushalts größtenteils (zu 71%) Frauen, im Median 33 Jahre alt. Von einer Ebola-Infektion betroffen sind also, wie schon in früheren Studien beschrieben, vorwiegend diejenigen, die die Krankenpflege übernehmen: Ehefrauen und Kinder des Primärfalles.

Um das Kontaktverhalten mit dem jeweiligen Primärfall differenzierter auswerten zu können, wurden die möglichen Kontakte unterteilt in starke (Kontakt mit Körperflüssigkeiten), schwache (direkter Körperkontakt) und nicht-relevante Kontakte. Zudem wurde unterschieden zwischen einer frühen Phase (Kontakt zu Hause) und einer späten Phase (Kontakt im Krankenhaus oder bei der Beerdigung). Ein Maximum-Likelihood-Verfahren führte zur Berechnung folgender Schätzwerte: Die Infektionsrate starker Kontakte zu Hause liegt bei etwa 0.161/Tag. Diejenige für schwache Kontakte zu Hause und für starke oder

schwache Kontakte in der späten Phase liegt bei etwa 0.025/Tag. Dies ist ein im Vergleich zu früheren Studien erstaunliches Ergebnis, wurde doch bisher vor allem die späte Krankheitsphase als besonders gefährlich angesehen. Eine mögliche Erklärung für das berechnete große Risiko in der frühen Phase könnte das sehr schlechte Hygieneverhalten bei der familiären Krankenpflege sein. Hier sollte folglich bei zukünftigen Ebola-Präventionsmaßnahmen angesetzt werden: Die Normalbevölkerung gefährdeter Länder sollte über die Ebola-Viruskrankheit aufgeklärt werden und intrafamiliäre Ausbreitung durch bereitgestellte Schutzkleidung und Isolierstationen verhindert werden.

6. Anhang

Abbildung 21: Anzahl Mitglieder eines Haushalts, die Kontakt mit dem jeweiligen Primärfall hatten. Ebola-Ausbruch in Kikwit, Demokratische Republik Kongo, 1995.



Quantile

Maximum	18
3. Quartil	8
Median	6
1. Quartil	4
Minimum	0
N	27

zu 3.1.1

Tabelle 7: Altersverteilung der Primärfälle des Ebola-Ausbruchs in Kikwit, Demokratische Republik Kongo, 1995, von denen das Alter bekannt ist. In Jahren.

Quantile

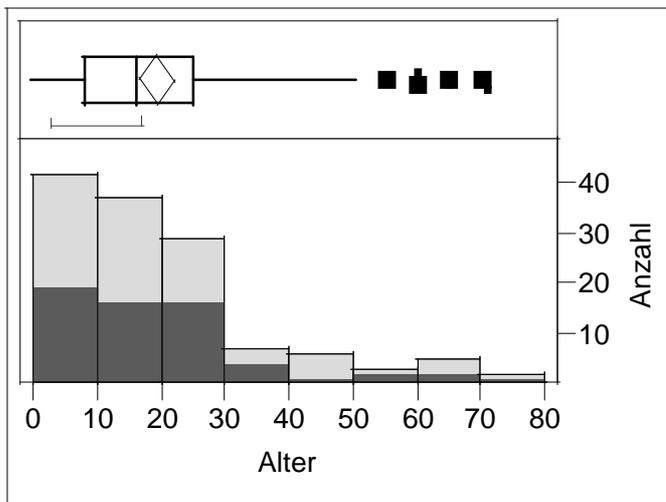
Maximum	63
3. Quartil	51
Median	43
1. Quartil	33
Minimum	23
N	22

Tabelle 8: Altersverteilung der Kontaktpersonen des Ebola-Ausbruchs in Kikwit, Demokratische Republik Kongo, 1995, von denen das Alter bekannt ist. In Jahren.

Quantile

Maximum	71
3. Quartil	28
Median	17
1. Quartil	8
Minimum	0
N	152

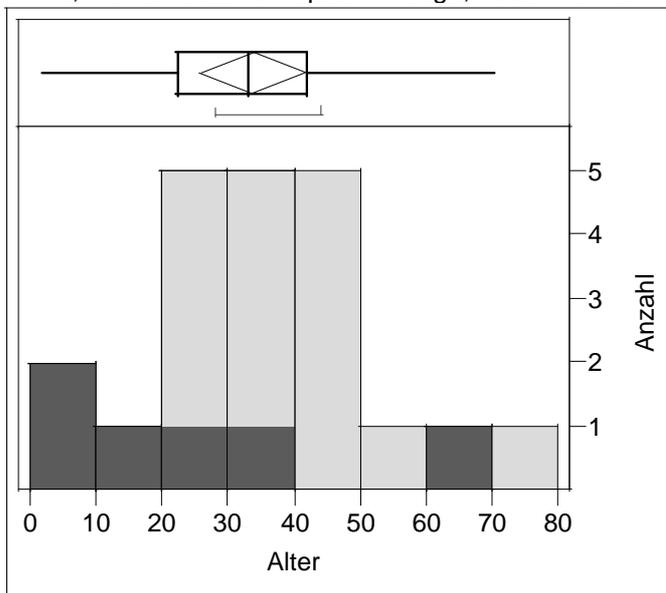
Abbildung 22: Alters- und Geschlechtsverteilung der gesund gebliebenen Kontaktpersonen des Ebola-Ausbruchs in Kikwit, Demokratische Republik Kongo, 1995. Dunkel hinterlegt ist der Anteil der Männer.



Quantile

Maximum	71
3. Quartil	25
Median	16
1. Quartil	8
Minimum	0
N	131

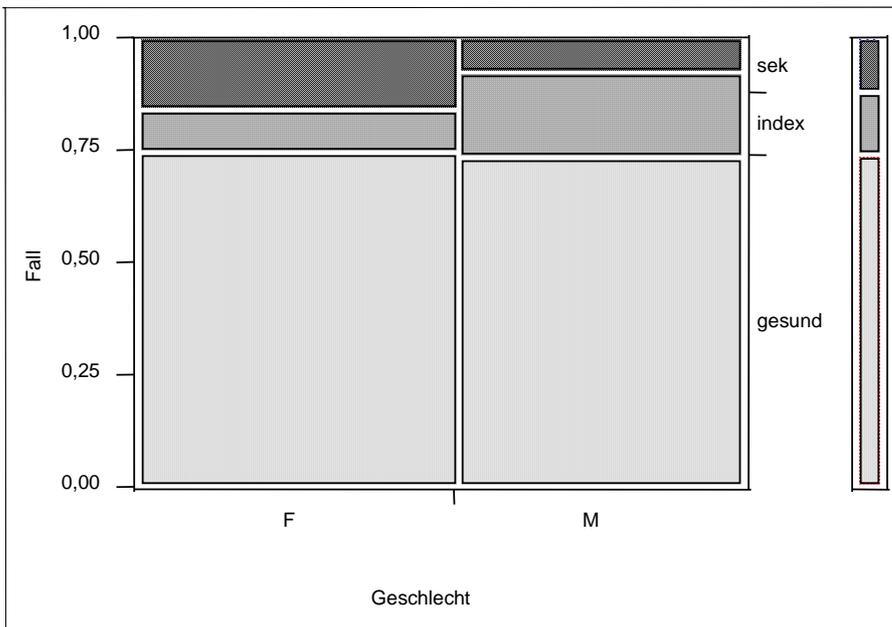
Abbildung 23: Alters- und Geschlechtsverteilung der Sekundärfälle des Ebola-Ausbruchs in Kikwit, Demokratische Republik Kongo, 1995. Dunkel hinterlegt ist der Anteil der Männer.



Quantile

Maximum	70
3. Quartil	42
Median	33
1. Quartil	23
Minimum	2
N	21

Abbildung 24: Verteilung der Primär- und Sekundärfälle und der Gesundgebliebenen nach dem Geschlecht. Ebola-Ausbruch in Kikwit, Demokratische Republik Kongo, 1995. sek = Sekundärfälle, index = Indexfälle, gesund = Gesundgebliebene, F = weiblich, M = männlich.



Kontingenztafel

Anzahl	gesund	index	sek	Total
F	70	9	15	94
M	61	16	6	83
Total	131	25	21	177

Tabelle 9: Verteilung der Kontaktpersonen der Indexfälle nach Altersgruppen: Sekundärfälle („sek“) und Gesundgebliebene („gesund“) des Ebola-Ausbruchs in Kikwit, Demokratische Republik Kongo, 1995.

Kontingenztafel

Anzahl	gesund	sek	Total
[0...10]	45	2	47
[10...20]	39	2	41
[20...30]	24	4	28
[30...40]	8	8	16
[40...50]	7	2	9
[50...]	8	3	11
Total	131	21	152

zu 3.1.2

Tabelle 10: Häufigkeiten der Verwandtschaftsverhältnisse der erkrankten und gesund gebliebenen Kontaktpersonen. Ebola-Ausbruch in Kikwit, Demokratische Republik Kongo, 1995.

Kontingenztafel

Level	Anzahl	Wahrscheinlichkeit (%)
Ehemann	5	3.2
Ehefrau	16	10.5
Sohn	29	19.1
Tochter	36	23.7
Bruder	6	3.9
Schwester	9	5.9
Vater	2	1.3
Mutter	2	1.3
Großmutter	1	0.6
Enkelsohn	5	3.2
Enkeltochter	6	3.9
Onkel	1	0.6
Neffe	12	7.9
Nichte	10	6.6
sonstige	12	7.9
Total	152	100

zu 3.1.3

Tabelle 11: Kontaktverhalten der Kontaktpersonen zu ihrem jeweiligen Indexfall während des Ebola-Ausbruchs in Kikwit, Demokratische Republik Kongo, 1995.

Kein = nicht relevanter Kontakt, also Kontakte ohne Körperkontakt, schwach = direkter Körperkontakt, stark = Kontakt mit Körperflüssigkeiten.

Periode I (zu Hause)

Level	Anzahl	Wahrscheinlichkeit (%)
kein	77	51
schwach	60	40
stark	14	9
Total	151	100

Periode II (im Krankenhaus)

Level	Anzahl	Wahrscheinlichkeit (%)
kein	105	70
schwach	20	13
stark	26	17
Total	151	100

Periode III (Beerdigung)

Level	Anzahl	Wahrscheinlichkeit (%)
kein	110	73
schwach	40	26
stark	1	1
Total	151	100

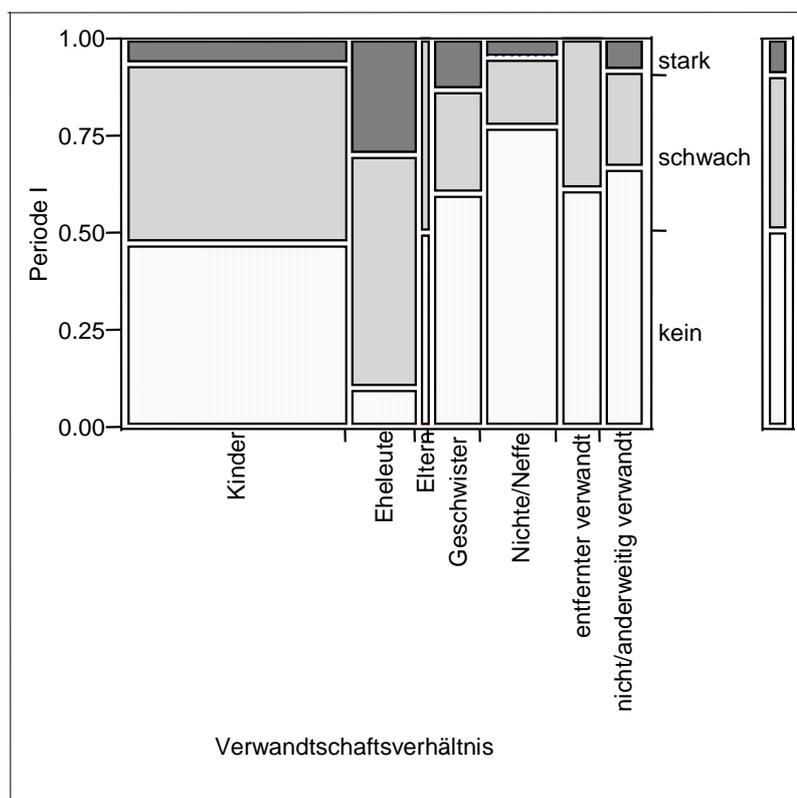
Tabelle 12: Kontaktverhalten zum jeweiligen Indexfall zu Hause, verteilt nach Altersgruppen der Kontaktpersonen. Ebola-Ausbruch in Kikwit, Demokratische Republik Kongo, 1995.

Kein = nicht relevanter Kontakt, also Kontakte ohne Körperkontakt, schwach = direkter Körperkontakt, stark = Kontakt mit Körperflüssigkeiten.

Anzahl	kein	schwach	stark	Total
[0...10]	24	23	0	47
[10...20]	27	11	3	41
[20...30]	11	13	4	28
[30...40]	6	4	6	16
[40...50]	5	3	1	9
[50...]	4	6	1	11
Total	77	60	15	152

Abbildung 25: Kontaktverhalten zum jeweiligen Indexfall zu Hause (Periode I), verteilt nach Verwandtschaftsverhältnis. Ebola-Ausbruch in Kikwit, Demokratische Republik Kongo, 1995.

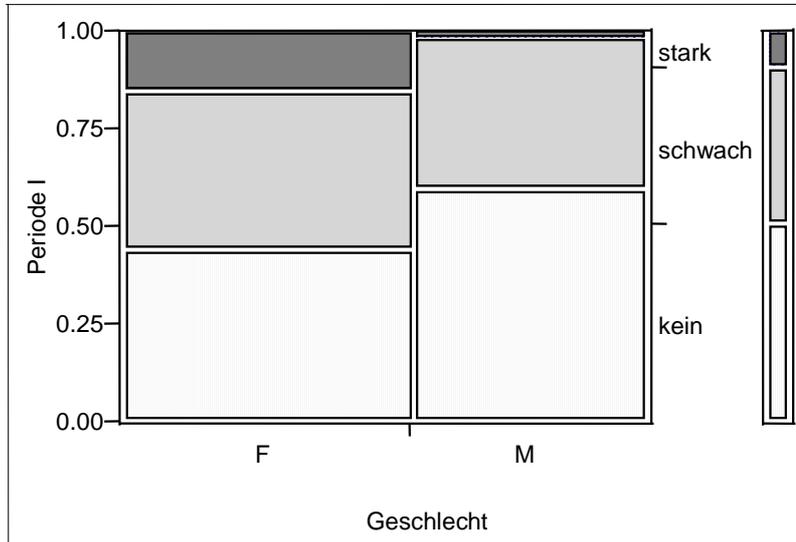
Kein = nicht relevanter Kontakt, also Kontakte ohne Körperkontakt, schwach = direkter Körperkontakt, stark = Kontakt mit Körperflüssigkeiten.



Kontingenztafel

Anzahl	kein	schwach	stark	Total
Kinder	31	30	4	65
Eheleute	2	12	6	20
Eltern	2	2	0	4
Geschwister	9	4	2	15
Nichte/Neffe	17	4	1	22
entfernter verwandt	8	5	0	13
nicht/anderweitig verwandt	8	3	1	12
Total	77	60	14	151

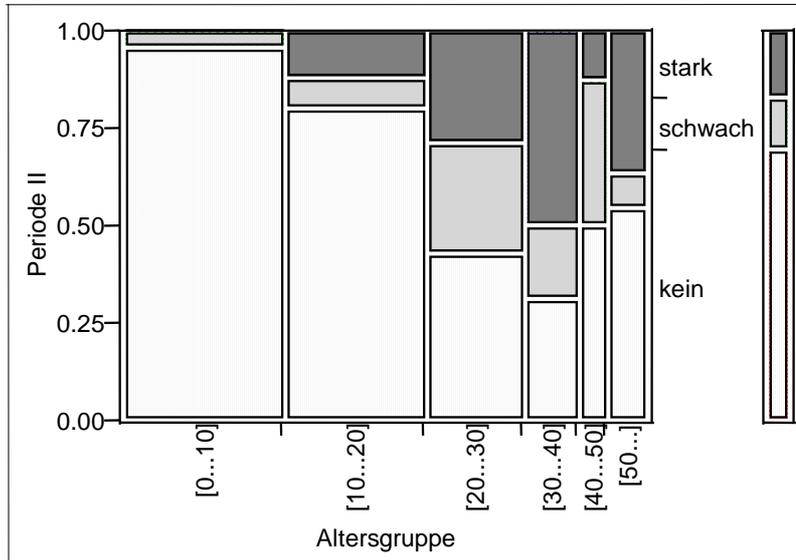
Abbildung 26: Kontaktverhalten zum jeweiligen Indexfall zu Hause (Periode I), verteilt nach dem Geschlecht der Kontaktperson. Ebola-Ausbruch in Kikwit, Demokratische Republik Kongo, 1995. Kein = nicht relevanter Kontakt, also Kontakte ohne Körperkontakt, schwach = direkter Körperkontakt, stark = Kontakt mit Körperflüssigkeiten, F = weiblich, M = männlich.



Kontingenztafel

Anzahl	kein	schwach	stark	Total
F	37	34	13	84
M	40	26	1	67
Total	77	60	14	151

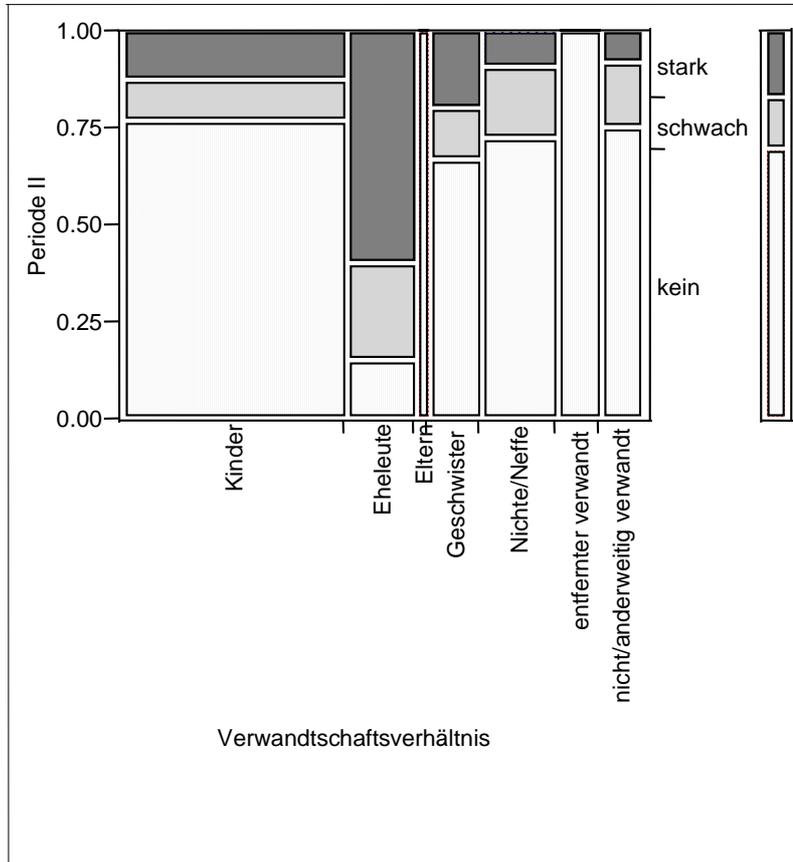
Abbildung 27: Kontaktverhalten zum jeweiligen Indexfall im Krankenhaus (Periode II), verteilt nach Altersgruppen der Kontaktpersonen. Ebola-Ausbruch in Kikwit, Demokratische Republik Kongo, 1995. Kein = nicht relevanter Kontakt, also Kontakte ohne Körperkontakt, schwach = direkter Körperkontakt, stark = Kontakt mit Körperflüssigkeiten.



Kontingenztafel

Anzahl	kein	schwach	stark	Total
[0...10]	45	2	0	47
[10...20]	33	3	5	41
[20...30]	12	8	8	28
[30...40]	5	3	8	16
[40...50]	4	3	1	8
[50...]	6	1	4	11
Total	105	20	26	151

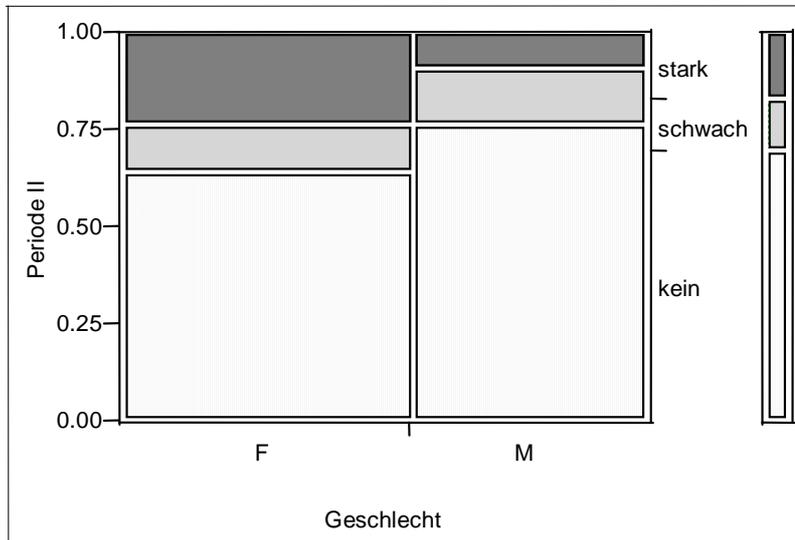
Abbildung 28: Kontaktverhalten zum jeweiligen Indexfall im Krankenhaus (Periode II), verteilt nach Verwandtschaftsverhältnis. Ebola-Ausbruch in Kikwit, Demokratische Republik Kongo, 1995. Kein = nicht relevanter Kontakt, also Kontakte ohne Körperkontakt, schwach = direkter Körperkontakt, stark = Kontakt mit Körperflüssigkeiten.



Kontingenztafel

Anzahl	kein	schwach	stark	Total
Eheleute	3	5	12	20
Kinder	50	7	8	65
Geschwister	10	2	3	15
Eltern	4	0	0	4
Nichte/Neffe	16	4	2	22
entfernter verwandt	13	0	0	13
nicht/anderweitig verwandt	9	2	1	12
Total	105	20	26	151

Abbildung 29: Kontaktverhalten zum jeweiligen Indexfall im Krankenhaus (Periode II), verteilt nach dem Geschlecht der Kontaktperson. Ebola-Ausbruch in Kikwit, Demokratische Republik Kongo, 1995. Kein = nicht relevanter Kontakt, also Kontakte ohne Körperkontakt, schwach = direkter Körperkontakt, stark = Kontakt mit Körperflüssigkeiten, F = weiblich, M = männlich.



Kontingenztafel

Anzahl	kein	schwach	stark	Total
F	54	10	20	84
M	51	10	6	67
Total	105	20	26	151

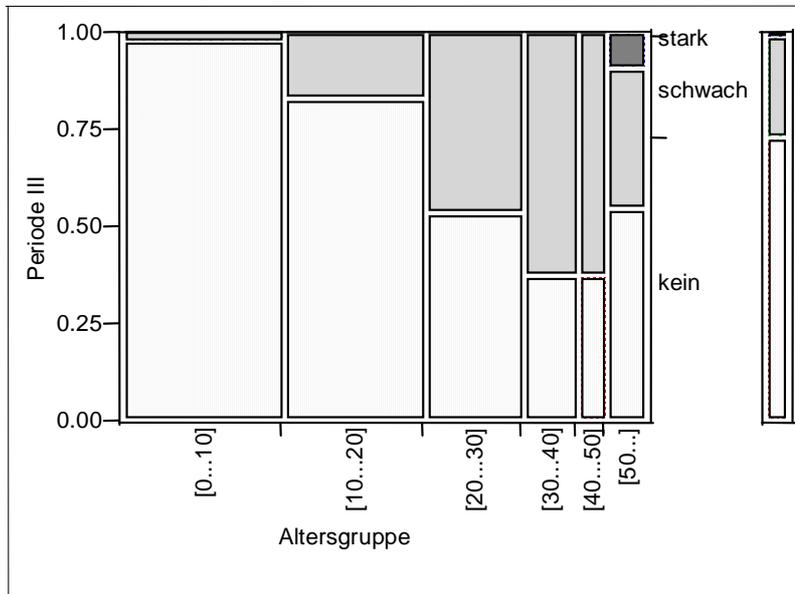
Tabelle 13: späterer Gesundheitszustand einer Kontaktperson in Abhängigkeit von ihrem Kontaktverhalten. Grau hinterlegt sind die erkrankten Kontaktpersonen. Ebola-Ausbruch in Kikwit, Demokratische Republik Kongo, 1995.

Kein = nicht relevanter Kontakt, also Kontakte ohne Körperkontakt, schwach = direkter Körperkontakt, stark = Kontakt mit Körperflüssigkeiten.

Zu Hause	Krankenhaus	Beerdigung	Erkrankung	Anzahl
kein	kein	kein	nein	59
kein	kein	schwach	nein	10
kein	schwach	kein	nein	2
kein	schwach	schwach	nein	3
kein	schwach	schwach	ja	1
kein	stark	kein	nein	1
kein	stark	schwach	nein	1
schwach	kein	kein	nein	30
schwach	kein	kein	ja	3
schwach	kein	schwach	nein	2
schwach	schwach	kein	nein	6
schwach	schwach	kein	ja	2
schwach	schwach	schwach	nein	2
schwach	schwach	schwach	ja	2
schwach	stark	kein	nein	3
schwach	stark	schwach	nein	5
schwach	stark	schwach	ja	5
stark	kein	kein	nein	1
stark	schwach	schwach	ja	2
stark	stark	kein	nein	3
stark	stark	schwach	nein	2
stark	stark	schwach	ja	5
stark	stark	stark	nein	1

Abbildung 30: Kontaktverhalten zum jeweiligen Indexfall kurz vor oder während der Beerdigung des Primärfalles (Periode III), verteilt nach Altersgruppen der Kontaktpersonen. Ebola-Ausbruch in Kikwit, Demokratische Republik Kongo, 1995.

Kein = nicht relevanter Kontakt, also Kontakte ohne Körperkontakt, schwach = direkter Körperkontakt, stark = Kontakt mit Körperflüssigkeiten.

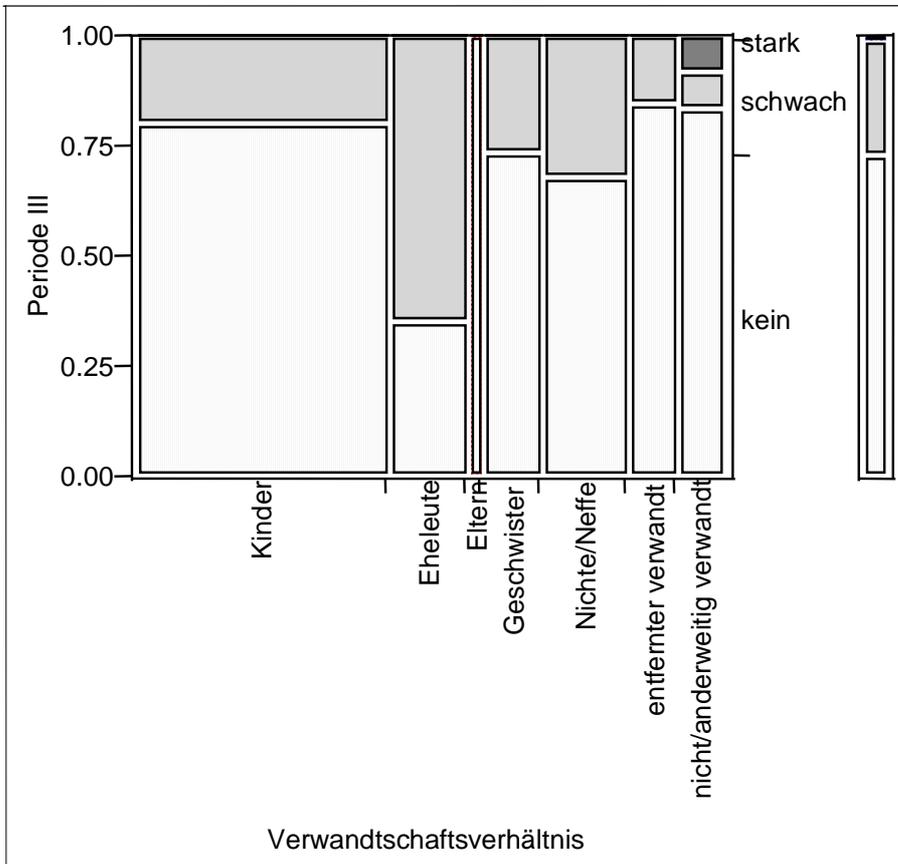


Kontingenztafel

Anzahl	keine	schwach	stark	Total
[0...10]	46	1	0	47
[10...20]	34	7	0	41
[20...30]	15	13	0	28
[30...40]	6	10	0	16
[40...50]	3	5	0	8
[50...]	6	4	1	11
Total	110	40	1	151

Abbildung 31: Kontaktverhalten zum jeweiligen Indexfall kurz vor oder während der Beerdigung des Primärfalles (Periode III), verteilt nach Verwandtschaftsverhältnis. Ebola-Ausbruch in Kikwit, Demokratische Republik Kongo, 1995.

Kein = nicht relevanter Kontakt, also Kontakte ohne Körperkontakt, schwach = direkter Körperkontakt, stark = Kontakt mit Körperflüssigkeiten.

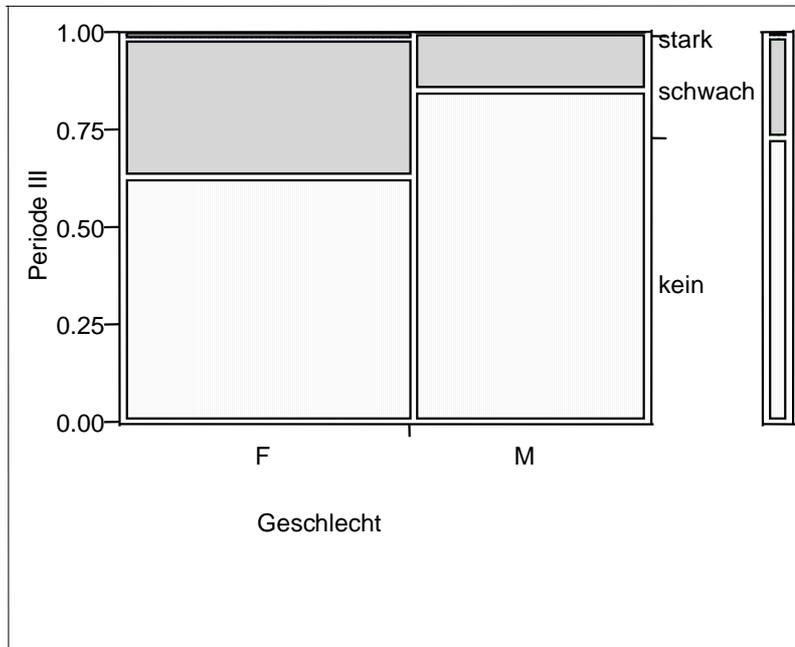


Kontingenztafel

Anzahl	kein	schwach	stark	Total
Kinder	52	13	0	65
Eheleute	7	13	0	20
Eltern	4	0	0	4
Geschwister	11	4	0	15
Nichte/Neffe	15	7	0	22
entfernter verwandt	11	2	0	13
nicht/anderweitig verwandt	10	1	1	12
Total	110	40	1	151

Abbildung 32: Kontaktverhalten zum jeweiligen Indexfall kurz vor oder während der Beerdigung des Primärfalles (Periode III), verteilt nach dem Geschlecht der Kontaktperson. Ebola-Ausbruch in Kikwit, Demokratische Republik Kongo, 1995.

Kein = nicht relevanter Kontakt, also Kontakte ohne Körperkontakt, schwach = direkter Körperkontakt, stark = Kontakt mit Körperflüssigkeiten, F = weiblich, M = männlich.



Kontingenztafel

Anzahl	kein	schwach	stark	Total
F	53	30	1	84
M	57	10	0	67
Total	110	40	1	151

zu 3.1.4

Abbildung 33: Krankheitsbeginn der sieben Fälle, für die bekannt ist, dass sie Mitarbeiter im Gesundheitswesen zur Zeit des Ebola-Ausbruchs in Kikwit, Demokratische Republik Kongo, 1995, waren. Sie sind als dick gedruckte Quadrate gekennzeichnet. Die restlichen 39 Quadrate sind die anderen Ebola-Fälle des Ausbruchs, die nicht im Gesundheitswesen arbeiteten. Sortiert nach Fieberbeginn des Primärfalles. Der linkeste Punkt einer Horizontalen entspricht dem jeweiligen Indexfall, die folgenden Punkte auf der Horizontalen sind deren Sekundär- bzw. Tertiärfälle.

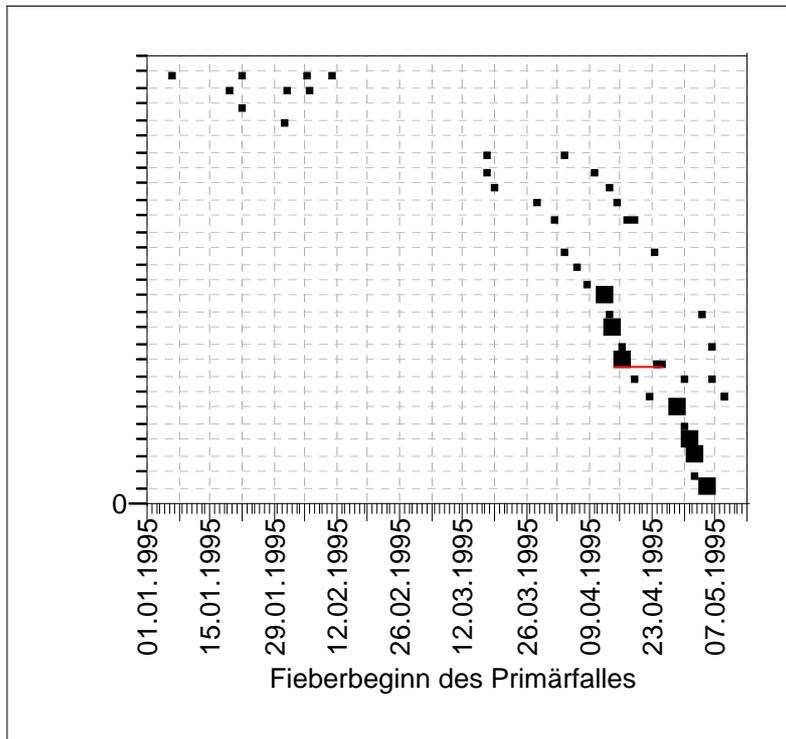
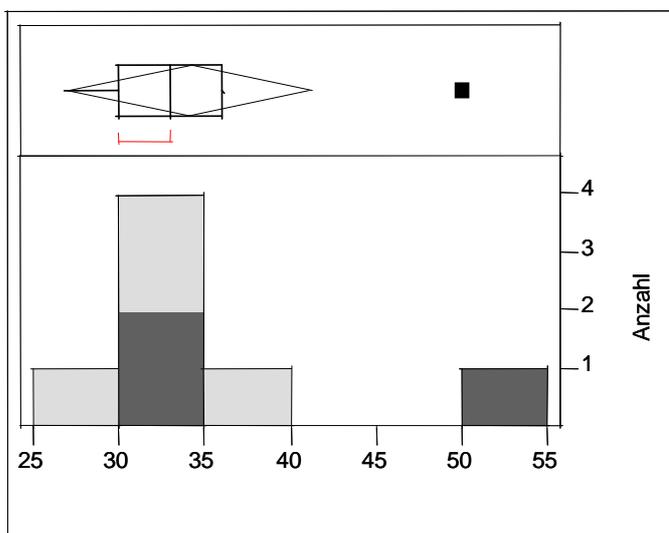


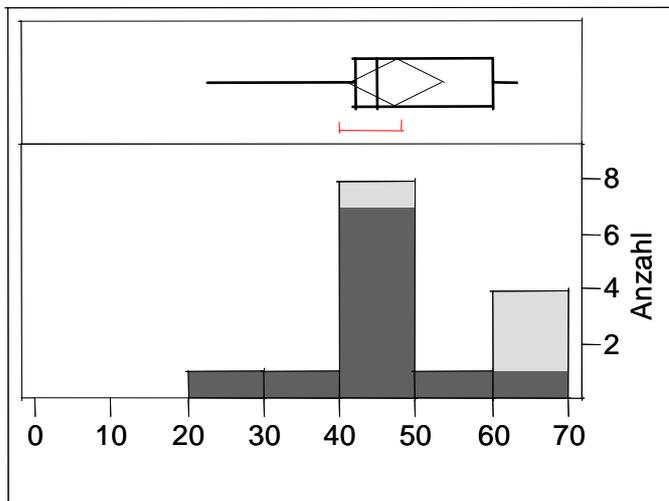
Abbildung 34: Alters- und Geschlechtsverteilung der sieben Fälle, für die bekannt ist, dass sie Mitarbeiter im Gesundheitswesen zur Zeit des Ebola-Ausbruchs in Kikwit, Demokratische Republik Kongo, 1995, waren. Männer sind dunkel hinterlegt.



Quantile

Maximum	50
3. Quartil	36
Median	33
1. Quartil	30
Minimum	27
N	7

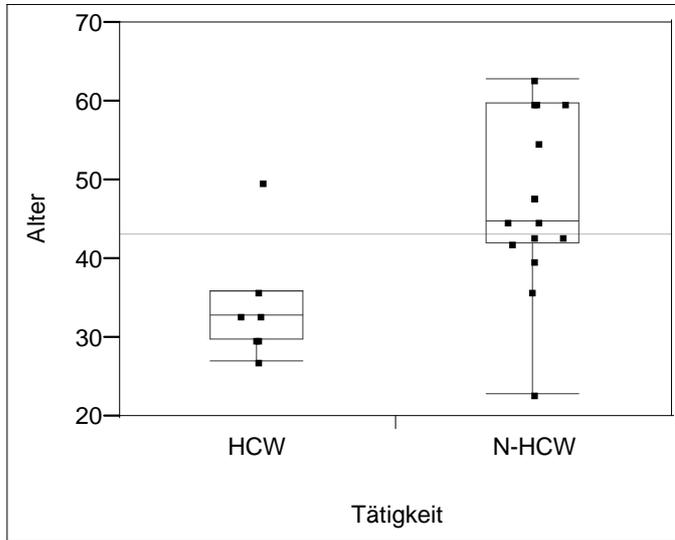
Abbildung 35: Alters- und Geschlechtsverteilung der 18 Fälle, die zur Zeit des Ebola-Ausbruchs in Kikwit, Demokratische Republik Kongo, 1995, nicht im Gesundheitswesen arbeiteten. Männer sind dunkel hinterlegt. Alter nur bei 15 der 18 Personen bekannt.



Quantile

Maximum	63
3. Quartil	60
Median	45
1. Quartil	42
Minimum	23
N	15

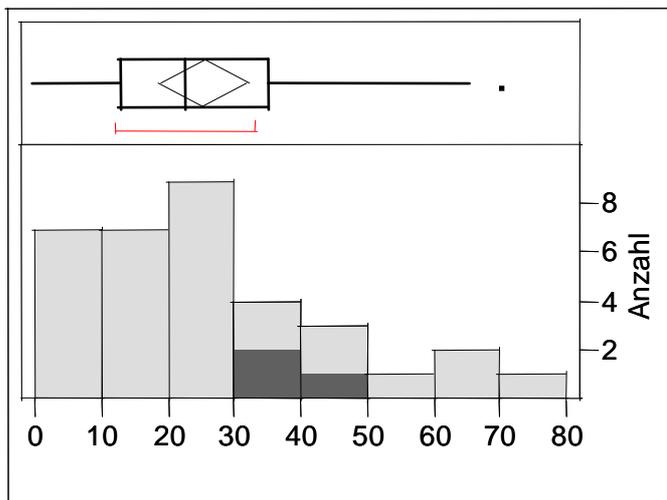
Abbildung 36: Altersverteilung derjenigen, die zur Zeit des Ebola-Ausbruchs in Kikwit, Demokratische Republik Kongo, 1995, Mitarbeiter im Gesundheitswesen waren („HCW“) im Vergleich zu denjenigen, die damals nicht im Gesundheitswesen arbeiteten („N-HCW“). Signifikanz im 1-way Test: 0.0109.



Quantile

Level	Minimum	1. Quartil	Median	2. Quartil	Maximum
HCW	27	30	33	36	50
N-HCW	23	42	45	60	63

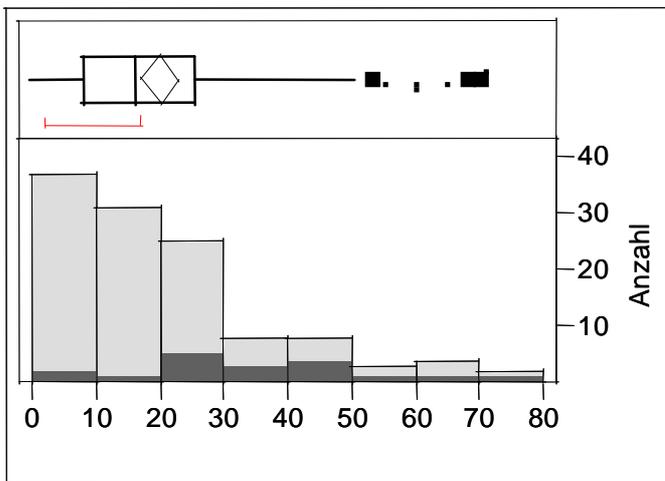
Abbildung 37: Altersverteilung der 34 Kontaktpersonen derjenigen, die zur Zeit des Ebola-Ausbruchs in Kikwit, Demokratische Republik Kongo, 1995, Mitarbeiter im Gesundheitswesen waren. Dunkel hinterlegt sind die Sekundärfälle.



Quantile

Maximum	70
3. Quartil	35
Median	22.5
1. Quartil	13
Minimum	0
N	34

Abbildung 38: Altersverteilung der 118 Kontaktpersonen derjenigen, die zur Zeit des Ebola-Ausbruchs in Kikwit, Demokratische Republik Kongo, 1995, nicht im Gesundheitswesen arbeiteten. Dunkel hinterlegt sind die Sekundärfälle.



Quantile

Maximum	71
3. Quartil	26
Median	16
1. Quartil	8
Minimum	0
N	118

7. Abkürzungen

AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome (deutsch: erworbene Immunschwächekrankheit)
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
DIC	disseminierte intravasale Koagulation
DRC	Demokratische Republik Kongo
EBOV	Ebola-Virus
ELISA	enzyme linked immuno-sorbent assay
F	weiblich
HCW	health care worker (deutsch: Mitarbeiter im Gesundheitswesen)
HIV	Human Immunodeficiency Virus
IFN	Interferon
Ig	Immunglobulin
IL	Interleukin
index	Indexfall
InVS	Institut Veille Sanitaire (Herausgeber von „Eurosurveillance“)
KGH	Kikwit General Hospital
M	männlich
ML	Maximum-Likelihood
MLE	Maximum-Likelihood-Schätzer
N-HCW	non-health care worker (deutsch: Person, die nicht im Gesundheitswesen arbeitet)
PCR	polymerase chain reaction (deutsch: Polymerase-Kettenreaktion)
RNA	Ribonukleinsäure
SD	standard deviation (deutsch: Standardabweichung)
sek	Sekundärfall
TNF	Tumornekrosefaktor
VSV	Vesikuläre Stomatitis Viren
WHO	World Health Organisation (deutsch: Weltgesundheitsorganisation)

8. Literaturverzeichnis

Accorsi, S.; Fabiani, M.; Nattabi, B.; Corrado, B.; Iriso, R.; Ayella, E. O.; Pido, B.; Onok, P. A.; Ogwang, M.; Declich, S. (2005). "The disease profile of poverty: morbidity and mortality in northern Uganda in the context of war, population displacement and HIV/AIDS." *Trans R Soc Trop Med Hyg* **99** (3): 226-33.

Baron, R. C.; McCormick, J. B.; Zubeir, O. A. (1983). "Ebola virus disease in southern Sudan: hospital dissemination and intrafamilial spread." *Bull World Health Organ* **61** (6): 997-1003.

Baskerville, A.; Fisher-Hoch, S. P.; Neild, G. H.; Dowsett, A. B. (1985). "Ultrastructural pathology of experimental Ebola haemorrhagic fever virus infection." *J Pathol* **147** (3): 199-209.

Baxter, A. G. (2000). "Symptomless infection with Ebola virus." *Lancet* **355** (9222): 2178-9.

Bennett, D.; Brown, D. (1995). "Ebola virus." *Bmj* **310** (6991): 1344-5.

Bermejo, M.; Rodriguez-Teijeiro, J. D.; Illera, G.; Barroso, A.; Vila, C.; Walsh, P. D. (2006). "Ebola outbreak killed 5000 gorillas." *Science* **314** (5805): 1564.

Biek, R.; Walsh, P. D.; Leroy, E. M.; Real, L. A. (2006). "Recent common ancestry of Ebola Zaire virus found in a bat reservoir." *PLoS Pathog* **2** (10): e90.

Böhning, D. (1998). "Allgemeine Epidemiologie." R. Oldenbourg, München, Wien.

Bonnet, M. J.; Akamituna, P.; Mazaya, A. (1998). "Unrecognized Ebola hemorrhagic fever at Mosango Hospital during the 1995 epidemic in Kikwit, Democratic Republic of the Congo." *Emerg Infect Dis* **4** (3): 508-10.

Bray, M. (2001). "The role of the Type I interferon response in the resistance of mice to filovirus infection." *J Gen Virol* **82** (Pt 6): 1365-73.

Bray, M.; Geisbert, T. W. (2005). "Ebola virus: the role of macrophages and dendritic cells in the pathogenesis of Ebola hemorrhagic fever." *Int J Biochem Cell Biol* **37** (8): 1560-6.

Breman, J. G.; Piot, P.; Johnson, K. M.; White, M. K.; Mbuyi, M.; Sureau, P.; Heymann, D. L.; Nieuwenhove, S. v.; McCormick, J. B.; Ruppel, J. P.; Kintoki, V.; Isaacson, M.; Groen, G. v. d.; Webb, P. A.; Ngevetete, K. (1977). "The epidemiology of Ebola hemorrhagic fever in Zaire, 1976." In: Pattyn, S. "Proceedings of the International Colloquium on Ebola Virus Infections." Elsevier / North Holland Biomedical Press, Antwerpen, Belgium.

Breman, J. G.; van der Groen, G.; Peters, C. J.; Heymann, D. L. (1997). "International Colloquium on Ebola Virus Research: summary report." *J Infect Dis* **176** (4): 1058-63.

Brookmeyer, R.; Blades, N.; Hugh-Jones, M.; Henderson, D. A. (2001). "The statistical analysis of truncated data: application to the Sverdlovsk anthrax outbreak." *Biostatistics* **2** (2): 233-47.

Busico, K. M.; Marshall, K. L.; Ksiazek, T. G.; Roels, T. H.; Fleerackers, Y.; Feldmann, H.; Khan, A. S.; Peters, C. J. (1999). "Prevalence of IgG antibodies to Ebola virus in individuals during an Ebola outbreak, Democratic Republic of the Congo, 1995." *J Infect Dis* **179 Suppl 1**: S102-7.

Bwaka, M. A.; Bonnet, M. J.; Calain, P.; Colebunders, R.; De Roo, A.; Guimard, Y.; Katwiki, K. R.; Kibadi, K.; Kipasa, M. A.; Kuvula, K. J.; Mapanda, B. B.; Masmamba, M.; Mupapa, K. D.; Muyembe-Tamfum, J. J.; Ndaberey, E.; Peters, C. J.; Rollin, P. E.; Van den Enden, E. (1999). "Ebola hemorrhagic fever in Kikwit, Democratic Republic of the Congo: clinical observations in 103 patients." *J Infect Dis* **179 Suppl 1**: S1-7.

Casillas, A. M.; Nyamathi, A. M.; Sosa, A.; Wilder, C. L.; Sands, H. (2003). "A current review of Ebola virus: pathogenesis, clinical presentation, and diagnostic assessment." *Biol Res Nurs* **4** (4): 268-75.

CDC (1995). "Update: Outbreak of Ebola hemorrhagic fever - Zaire, 1995." *Morb Mort Wkly Rep* **44**: 468-469.

CDC (2001). "Outbreak of Ebola hemorrhagic fever Uganda, August 2000-January 2001." *Morb Mort Wkly Rep* **50** (5): 73-7.

CDC (2002). "Ebola Hemorrhagic Fever information packet." www.cdc.gov, Atlanta.

Chowell, G.; Hengartner, N. W.; Castillo-Chavez, C.; Fenimore, P. W.; Hyman, J. M. (2004). "The basic reproductive number of Ebola and the effects of public health measures: the cases of Congo and Uganda." *J Theor Biol* **229** (1): 119-26.

Clarke, T.; Knight, J. (2003). "Fast vaccine offers hope in battle with Ebola." *Nature* **424** (6949): 602.

Clayton, D.; Hills, M. (1993). "Statistical Models in Epidemiology." Oxford University Press, New York.

De Roo, A.; Ado, B.; Rose, B.; Guimard, Y.; Fonck, K.; Colebunders, R. (1998). "Survey among survivors of the 1995 Ebola epidemic in Kikwit, Democratic Republic of Congo: their feelings and experiences." *Trop Med Int Health* **3** (11): 883-5.

Doerr, H. W.; Gerlich, W. H. (2002). "Medizinische Virologie." Thieme, Stuttgart.

Dowell, S. F.; Mukunu, R.; Ksiazek, T. G.; Khan, A. S.; Rollin, P. E.; Peters, C. J. (1999). "Transmission of Ebola hemorrhagic fever: a study of risk factors in family members, Kikwit, Democratic Republic of the Congo, 1995. Commission de Lutte contre les Epidemies a Kikwit." *J Infect Dis* **179 Suppl 1**: S87-91.

Duerr, H. P.; Schwehm, M.; Leary, C. C.; De Vlas, S. J.; Eichner, M. (2007). "The impact of contact structure on infectious disease control: influenza and antiviral agents." *Epidemiol Infect*: 1-9.

Eichner, M.; Dietz, K. (2003a). "Transmission potential of smallpox: estimates based on detailed data from an outbreak." *Am J Epidemiol* **158** (2): 110-7.

Eichner, M.; Kretzschmar, M. (2003b). "Mathematische Modelle in der Infektionsepidemiologie." In: Krämer, A.; Reintjes, R. "Infektionsepidemiologie. Methoden, moderne Surveillance, mathematische Modelle, Global Public Health." Springer, Heidelberg.

Eichner, M.; Schwehm, M. (2004). "Smallpox: a vulnerable specter." *Epidemiology* **15** (3): 258-60; discussion 260-1.

Eliason, S. R. (1993). "Maximum Likelihood Estimation: Logic and Practice." Sage Publications, Newbury Park.

Enserink, M. (2003). "Virology. New vaccine and treatment excite Ebola researchers." *Science* **302** (5648): 1141-2.

Fansaka Biniama, B. (1996). "Les chrétiens de Kikwit face au virus d'Ebola. Reflexions d'un prêtre." Diocèse de Kikwit, Kikwit.

Feldmann, H.; Wahl-Jensen, V.; Jones, S. M.; Ströher, U. (2004). "Ebola virus ecology: a continuing mystery." *Trends Microbiol* **12** (10): 433-7.

Ferrari, M. J.; Bjornstad, O. N.; Dobson, A. P. (2005). "Estimation and inference of R0 of an infectious pathogen by a removal method." *Math Biosci* **198** (1): 14-26.

Formenty, P.; Boesch, C.; Wyers, M.; Steiner, C.; Donati, F.; Dind, F.; Walker, F.; Le Guenno, B. (1999). "Ebola virus outbreak among wild chimpanzees living in a rain forest of Cote d'Ivoire." *J Infect Dis* **179 Suppl 1**: S120-6.

Francesconi, P.; Yoti, Z.; Declich, S.; Onok, P. A.; Fabiani, M.; Olango, J.; Andraghetti, R.; Rollin, P. E.; Opira, C.; Greco, D.; Salmaso, S. (2003). "Ebola hemorrhagic fever transmission and risk factors of contacts, Uganda." *Emerg Infect Dis* **9** (11): 1430-7.

Geisbert, T. W.; Hensley, L. E.; Larsen, T.; Young, H. A.; Reed, D. S.; Geisbert, J. B.; Scott, D. P.; Kagan, E.; Jahrling, P. B.; Davis, K. J. (2003). "Pathogenesis of Ebola hemorrhagic fever in cynomolgus macaques: evidence that dendritic cells are early and sustained targets of infection." *Am J Pathol* **163** (6): 2347-70.

Geisbert, T. W.; Jahrling, P. B. (2004). "Exotic emerging viral diseases: progress and challenges." *Nat Med* **10** (12 Suppl): S110-21.

Gendelman, H. E.; Persidsky, Y. (2005). "Infections of the nervous system." *Lancet Neurol* **4** (1): 12-3.

Georges, A. J.; Leroy, E. M.; Renaut, A. A.; Benissan, C. T.; Nabias, R. J.; Ngoc, M. T.; Obiang, P. I.; Lepage, J. P.; Bertherat, E. J.; Benoni, D. D.; Wickings, E. J.; Amblard, J. P.; Lansoud-Soukate, J. M.; Milleliri, J. M.; Baize, S.; Georges-Courbot, M. C. (1999). "Ebola hemorrhagic fever outbreaks in Gabon, 1994-1997: epidemiologic and health control issues." *J Infect Dis* **179** **Suppl 1**: S65-75.

Gonzalez, J. P.; Herbreteau, V.; Morvan, J.; Leroy, E. M. (2005). "Ebola virus circulation in Africa: a balance between clinical expression and epidemiological silence." *Bull Soc Pathol Exot* **98** (3): 210-7.

Guimard, Y.; Bwaka, M. A.; Colebunders, R.; Calain, P.; Massamba, M.; De Roo, A.; Mupapa, K. D.; Kibadi, K.; Kuvula, K. J.; Ndaberey, D. E.; Katwika, K. R.; Mapanda, B. B.; Nkuku, O. B.; Fleerackers, Y.; Van den Enden, E.; Kipasa, M. A. (1999). "Organization of patient care during the Ebola hemorrhagic fever epidemic in Kikwit, Democratic Republic of the Congo, 1995." *J Infect Dis* **179** **Suppl 1**: S268-73.

Gupta, M.; Mahanty, S.; Greer, P.; Towner, J. S.; Shieh, W. J.; Zaki, S. R.; Ahmed, R.; Rollin, P. E. (2004). "Persistent infection with ebola virus under conditions of partial immunity." *J Virol* **78** (2): 958-67.

Harms, V. (1998). "Biomathematik, Statistik und Dokumentation." Harms, Kiel.

Heffernan, R. T.; Pambo, B.; Hatchett, R. J.; Leman, P. A.; Swanepoel, R.; Ryder, R. W. (2005). "Low seroprevalence of IgG antibodies to Ebola virus in an epidemic zone: Ogooue-Ivindo region, Northeastern Gabon, 1997." *J Infect Dis* **191** (6): 964-8.

Hewlett, B. L.; Hewlett, B. S. (2005). "Providing care and facing death: nursing during Ebola outbreaks in central Africa." *J Transcult Nurs* **16** (4): 289-97.

Hewlett, B. S.; Amola, R. P. (2003). "Cultural contexts of ebola in northern Uganda." *Emerg Infect Dis* **9** (10): 1242-8.

Heymann, D. L.; Barakamfitye, D.; Szczeniowski, M.; Muyembe-Tamfum, J. J.; Bele, O.; Rodier, G. (1999). "Ebola hemorrhagic fever: lessons from Kikwit, Democratic Republic of the Congo." *J Infect Dis* **179 Suppl 1**: S283-6.

Horowitz, M. L.; Cohen, N. D.; Takai, S.; Becu, T.; Chaffin, M. K.; Chu, K. K.; Magdesian, K. G.; Martens, R. J. (2001). "Application of Sartwell's model (log-normal distribution of incubation periods) to age at onset and age at death of foals with *Rhodococcus equi* pneumonia as evidence of perinatal infection." *J Vet Intern Med* **15** (3): 171-5.

InVS (2002). "Viral haemorrhagic fevers." *Eurosurveillance* **7** (3): 31-54.

Johnson, E.; Jaax, N.; White, J.; Jahrling, P. (1995). "Lethal experimental infections of rhesus monkeys by aerosolized Ebola virus." *Int J Exp Pathol* **76** (4): 227-36.

Jones, S. M.; Feldmann, H.; Stroher, U.; Geisbert, J. B.; Fernando, L.; Grolla, A.; Klenk, H. D.; Sullivan, N. J.; Volchkov, V. E.; Fritz, E. A.; Daddario, K. M.; Hensley, L. E.; Jahrling, P. B.; Geisbert, T. W. (2005). "Live attenuated recombinant vaccine protects nonhuman primates against Ebola and Marburg viruses." *Nat Med* **11** (7): 786-90.

Khan, A. S.; Tshioko, F. K.; Heymann, D. L.; Le Guenno, B.; Nabeth, P.; Kerstiens, B.; Fleerackers, Y.; Kilmarx, P. H.; Rodier, G. R.; Nkuku, O.; Rollin, P. E.; Sanchez, A.; Zaki, S. R.; Swanepoel, R.; Tomori, O.; Nichol, S. T.; Peters, C. J.; Muyembe-Tamfum, J. J.; Ksiazek, T. G. (1999). "The reemergence of Ebola hemorrhagic fever, Democratic Republic of the Congo, 1995. Commission de Lutte contre les Epidemies a Kikwit." *J Infect Dis* **179 Suppl 1**: S76-86.

Klenk, H. D.; Feldmann, H. (2004). "Ebola and Marburg viruses. Molecular and cellular biology." horizon bioscience, Norfolk, U.K.

Knobloch, J. (1996). "Tropen- und Reisemedizin." Gustav Fischer, Jena.

Ksiazek, T. G.; Rollin, P. E.; Williams, A. J.; Bressler, D. S.; Martin, M. L.; Swanepoel, R.; Burt, F. J.; Leman, P. A.; Khan, A. S.; Rowe, A. K.; Mukunu, R.; Sanchez, A.; Peters, C. J. (1999). "Clinical virology of Ebola hemorrhagic fever (EHF): virus, virus antigen, and IgG and IgM antibody findings among EHF patients in Kikwit, Democratic Republic of the Congo, 1995." *J Infect Dis* **179 Suppl 1**: S177-87.

Leirs, H.; Mills, J. N.; Krebs, J. W.; Childs, J. E.; Akaibe, D.; Woollen, N.; Ludwig, G.; Peters, C. J.; Ksiazek, T. G. (1999). "Search for the Ebola virus reservoir in Kikwit, Democratic Republic of the Congo: reflections on a vertebrate collection." *J Infect Dis* **179 Suppl 1**: S155-63.

Lekone, P. E.; Finkenstädt, B. F. (2006). "Statistical inference in a stochastic epidemic SEIR model with control intervention: Ebola as a case study." *Biometrics* **62**: 1170-7.

Leroy, E. M.; Baize, S.; Debre, P.; Lansoud-Soukate, J.; Mavoungou, E. (2001). "Early immune responses accompanying human asymptomatic Ebola infections." *Clin Exp Immunol* **124** (3): 453-60.

Leroy, E. M.; Baize, S.; Volchkov, V. E.; Fisher-Hoch, S. P.; Georges-Courbot, M. C.; Lansoud-Soukate, J.; Capron, M.; Debre, P.; McCormick, J. B.; Georges, A. J. (2000). "Human asymptomatic Ebola infection and strong inflammatory response." *Lancet* **355** (9222): 2210-5.

Leroy, E. M.; Kumulungui, B.; Pourrut, X.; Rouquet, P.; Hassanin, A.; Yaba, P.; Delicat, A.; Paweska, J. T.; Gonzalez, J. P.; Swanepoel, R. (2005). "Fruit bats as reservoirs of Ebola virus." *Nature* **438** (7068): 575-6.

Leroy, E. M.; Rouquet, P.; Formenty, P.; Souquiere, S.; Kilbourne, A.; Froment, J. M.; Bermejo, M.; Smit, S.; Karesh, W.; Swanepoel, R.; Zaki, S. R.; Rollin, P. E. (2004a). "Multiple Ebola virus transmission events and rapid decline of central African wildlife." *Science* **303** (5656): 387-90.

Leroy, E. M.; Telfer, P.; Kumulungui, B.; Yaba, P.; Rouquet, P.; Roques, P.; Gonzalez, J. P.; Ksiazek, T. G.; Rollin, P. E.; Nerrienet, E. (2004b). "A serological survey of Ebola virus infection in central African nonhuman primates." *J Infect Dis* **190** (11): 1895-9.

Lloyd, E. S.; Zaki, S. R.; Rollin, P. E.; Tshioko, K.; Bwaka, M. A.; Ksiazek, T. G.; Calain, P.; Shieh, W. J.; Konde, M. K.; Verchueren, E.; Perry, H. N.; Manguindula, L.; Kabwau, J.; Ndambi, R.; Peters, C. J. (1999). "Long-term disease surveillance in Bandundu region, Democratic Republic of the Congo: a model for early detection and prevention of Ebola hemorrhagic fever." *J Infect Dis* **179** **Suppl 1**: S274-80.

Lloyd-Smith, J. O.; Schreiber, S. J.; Kopp, P. E.; Getz, W. M. (2005). "Super-spreading and the effect of individual variation on disease emergence." *Nature* **438** (7066): 355-9.

Maruyama, T.; Rodriguez, L. L.; Jahrling, P. B.; Sanchez, A.; Khan, A. S.; Nichol, S. T.; Peters, C. J.; Parren, P. W.; Burton, D. R. (1999). "Ebola virus can be effectively neutralized by antibody produced in natural human infection." *J Virol* **73** (7): 6024-30.

McCormick, J. B. (2004). "Ebola virus ecology." *J Infect Dis* **190** (11): 1893-4.

Monath, T. P. (1999). "Ecology of Marburg and Ebola viruses: speculations and directions for future research." *J Infect Dis* **179** **Suppl 1**: S127-38.

- Muyembe-Tamfum, J. J.; Kipasa, M.; Kiyungu, C.; Colebunders, R. (1999). "Ebola outbreak in Kikwit, Democratic Republic of the Congo: discovery and control measures." *J Infect Dis* **179 Suppl 1**: S259-62.
- Mwanatambwe, M.; Yamada, N.; Arai, S.; Shimizu-Suganuma, M.; Shichinohe, K.; Asano, G. (2001). "Ebola hemorrhagic fever (EHF): mechanism of transmission and pathogenicity." *J Nippon Med Sch* **68** (5): 370-5.
- Nyamathi, A. M.; Fahey, J. L.; Sands, H.; Casillas, A. M. (2003). "Ebola virus: immune mechanisms of protection and vaccine development." *Biol Res Nurs* **4** (4): 276-81.
- Okware, S. I.; Omaswa, F. G.; Zaramba, S.; Opio, A.; Lutwama, J. J.; Kamugisha, J.; Rwaguma, E. B.; Kagwa, P.; Lamunu, M. (2002). "An outbreak of Ebola in Uganda." *Trop Med Int Health* **7** (12): 1068-75.
- Peters, C. J. (2005). "Marburg and Ebola - arming ourselves against the deadly filoviruses." *N Engl J Med* **352** (25): 2571-3.
- Peters, C. J.; LeDuc, J. W. (1999). "An introduction to Ebola: the virus and the disease." *J Infect Dis* **179 Suppl 1**: ix-xvi.
- Peterson, A. T.; Bauer, J. T.; Mills, J. N. (2004a). "Ecologic and geographic distribution of filovirus disease." *Emerg Infect Dis* **10** (1): 40-7.
- Peterson, A. T.; Carroll, D. S.; Mills, J. N.; Johnson, K. M. (2004b). "Potential mammalian filovirus reservoirs." *Emerg Infect Dis* **10** (12): 2073-81.
- Rodriguez, L. L.; De Roo, A.; Guimard, Y.; Trappier, S. G.; Sanchez, A.; Bressler, D.; Williams, A. J.; Rowe, A. K.; Bertolli, J.; Khan, A. S.; Ksiazek, T. G.; Peters, C. J.; Nichol, S. T. (1999). "Persistence and genetic stability of Ebola virus during the outbreak in Kikwit, Democratic Republic of the Congo, 1995." *J Infect Dis* **179 Suppl 1**: S170-6.
- Roels, T. H.; Bloom, A. S.; Buffington, J.; Muhungu, G. L.; Mac Kenzie, W. R.; Khan, A. S.; Ndambi, R.; Noah, D. L.; Rolka, H. R.; Peters, C. J.; Ksiazek, T. G. (1999). "Ebola hemorrhagic fever, Kikwit, Democratic Republic of the Congo, 1995: risk factors for patients without a reported exposure." *J Infect Dis* **179 Suppl 1**: S92-7.
- Rouquet, P.; Froment, J. M.; Bermejo, M.; Yaba, P.; Delicat, A.; Rollin, P. E.; Leroy, E. M. (2005). "Wild animal mortality monitoring and human Ebola outbreaks, Gabon and Republic of Congo, 2001-2003." *Emerg Infect Dis* **11** (2): 283-90.
- Sadek, R. F.; Khan, A. S.; Stevens, G.; Peters, C. J.; Ksiazek, T. G. (1999). "Ebola hemorrhagic fever, Democratic Republic of the Congo, 1995: determinants of survival." *J Infect Dis* **179 Suppl 1**: S24-7.

Sartwell, P. E. (1950). "The distribution of incubation periods of infectious disease." *Am J Hyg* **51** (3): 310-8.

Towner, J. S.; Rollin, P. E.; Bausch, D. G.; Sanchez, A.; Crary, S. M.; Vincent, M.; Lee, W. F.; Spiropoulou, C. F.; Ksiazek, T. G.; Lukwiya, M.; Kaducu, F.; Downing, R.; Nichol, S. T. (2004). "Rapid diagnosis of Ebola hemorrhagic fever by reverse transcription-PCR in an outbreak setting and assessment of patient viral load as a predictor of outcome." *J Virol* **78** (8): 4330-41.

Wagner, M. (2007). "Computing and analyzing the profile likelihood of complex stochastic models using Java." Diplomarbeit, LMU München.

Walsh, P. D.; Abernethy, K. A.; Bermejo, M.; Beyers, R.; De Wachter, P.; Akou, M. E.; Huijbregts, B.; Mambounga, D. I.; Toham, A. K.; Kilbourn, A. M.; Lahm, S. A.; Latour, S.; Maisels, F.; Mbina, C.; Mihindou, Y.; Obiang, S. N.; Effa, E. N.; Starkey, M. P.; Telfer, P.; Thibault, M.; Tutin, C. E.; White, L. J.; Wilkie, D. S. (2003). "Catastrophic ape decline in western equatorial Africa." *Nature* **422** (6932): 611-4.

Weiss, R. A.; McMichael, A. J. (2004). "Social and environmental risk factors in the emergence of infectious diseases." *Nat Med* **10** (12 Suppl): S70-6.

WHO (2003). "Outbreak(s) of Ebola haemorrhagic fever in the Republic of the Congo, January-April 2003." *Wkly Epidemiol Rec* **78** (33): 285-96.

WHO (2005). "Outbreak of Ebola haemorrhagic fever in Yambio, south Sudan, April - June 2004." *Wkly Epidemiol Rec* **80** (43): 370-5.

Wolfe, N. D.; Prosser, T. A.; Carr, J. K.; Tamoufe, U.; Mpoudi-Ngole, E.; Torimiro, J. N.; LeBreton, M.; McCutchan, F. E.; Birx, D. L.; Burke, D. S. (2004). "Exposure to nonhuman primates in rural Cameroon." *Emerg Infect Dis* **10** (12): 2094-9.

Zaki, S. R.; Shieh, W. J.; Greer, P. W.; Goldsmith, C. S.; Ferebee, T.; Katshishi, J.; Tshioko, F. K.; Bwaka, M. A.; Swanepoel, R.; Calain, P.; Khan, A. S.; Lloyd, E.; Rollin, P. E.; Ksiazek, T. G.; Peters, C. J. (1999). "A novel immunohistochemical assay for the detection of Ebola virus in skin: implications for diagnosis, spread, and surveillance of Ebola hemorrhagic fever. Commission de Lutte contre les Epidemies a Kikwit." *J Infect Dis* **179 Suppl 1**: S36-47.

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Privatdozent Dr. Martin Eichner für die freundliche Überlassung des interessanten Themas, die ausführliche Einarbeitung in das epidemiologische Denken und die hervorragende und stets konstruktive Betreuung.

Großer Dank geht auch an Frau Mariana Wagner vom Institut für Statistik der LMU München und Herrn Dr. Markus Schwehm vom Institut für Medizinische Biometrie, ohne die meine Doktorarbeit nicht möglich gewesen wäre.

Des Weiteren danke ich Herrn Dr. Hans-Peter Dürr vom Institut für Medizinische Biometrie, der mir jederzeit mit gutem Rat zur Seite stand.

Bedanken möchte ich mich auch bei Herrn Dr. Scott F. Dowell, Division of Viral and Rickettsial Diseases, Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Atlanta, USA, der uns freundlicherweise den hier verwendeten Datensatz des Ebola-Ausbruchs in Kikwit 1995 zur Verfügung stellte.

Ganz besonders möchte ich auch Sebastian Friese für die Mithilfe bei der Korrektur und technischen Ausfertigung und die immerwährende Unterstützung und Motivation danken. Nicht zu vergessen bleiben meine Familie, sowie alle anderen Personen, die mich während des Entstehungsprozesses dieser Dissertation auf irgendeine Weise unterstützt haben.

Lebenslauf

von Nina Seiler

geboren am 27. April 1982 in Stuttgart

Schulbildung

1988 bis 1992	Hebel-Grundschule, Gottmadingen
1992 bis 1998	Hegau-Gymnasium, Singen
1998 bis 2001	Gymnasium Mettnau-Schule, Radolfzell
Juli 2001	Abitur

Relevante Praktika und Auslandserfahrung

Sept. 2001 – Mai 2002	Freiwilliges Soziales Jahr in der Universitätshautklinik Tübingen
Juni 2002	Praktikum in einem Projekt der AIDS-Arbeit in Isoka (<i>Sambia</i>)
Aug. – Sept. 2006	Famulatur im New Nyanza Provincial General Hospital in Kisumu (<i>Kenia</i>)

Studium

Okt. 2002 – Nov. 2008	Medizinstudium an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen
31. August 2004	Ärztliche Vorprüfung
Aug. 2007 – Juli 2008	Praktisches Jahr <ul style="list-style-type: none">im Klinikum am Steinenberg Reutlingen (Innere Medizin und WF Gynäkologie / Geburtshilfe) undim Centre Hospitalier Universitaire de Besançon, Frankreich (Chirurgie)
7. Nov. 2008	Ärztliche Prüfung