

Aus der Abteilung für Virologie des Bernhard- Nocht- Instituts für Tropenmedizin in
Hamburg
Direktor: Prof. Dr. med. Bernhard Fleischer

Thema:

**Ebola Ausbruch in Uganda 2000/2001.
Eine serologische Studie unter Berücksichtigung epidemiologischer und klinischer
Aspekte**

Dissertation zur Erlangung eines Doktors der Medizin
dem Fachbereich der Universität Hamburg vorgelegt von

Matthias Grade, geb.: 02.03.1966
aus Hamburg/ Deutschland

Hamburg, August 2009

Angenommen von der Medizinischen Fakultät
der Universität Hamburg am: 01.12.2009

Veröffentlicht mit Genehmigung der Medizinischen
Fakultät der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. H. Schmitz

Prüfungsausschuss: 2. Gutachter/in: PD Dr. St. Günther

Prüfungsausschuss: 3. Gutachter/in: PD Dr. J. von Lintow

Inhaltsverzeichnis:

<u>1. Einleitung</u>	<u>Seite</u>
1.1. Definition	6
1.2. Epidemiologie	6
1.3. Ebola- Ausbrüche im tropischen Afrika	7-9
-Tabelle 1 Auflistung der historisch erfassten Ebola Ausbrüche seit 1976	
-Abbildung 1 Filoviren Stammbaum	
1.4. Darstellung in der Öffentlichkeit.....	10
1.5. Möglichkeiten der Übertragung.....	10
1.6. Vektorsuche.....	12
1.7. Therapeutische Ansätze.....	13
1.8. Nachweismethoden.....	15
1.9. Pathogenetische Aspekte.....	16
1.10. Spezifische Probleme in Afrika.....	17
1.11. Ein Ausblick in die Zukunft.....	18
<u>2. Arbeitshypothese und Fragestellung</u>	<u>Seite</u>
2.1. Antikörper Prävalenz in verschiedenen Gruppen ?.....	19
2.2. Korrelation der Antikörper zu klinischen Symptomen ?.....	20
2.3. Messung der Prävalenz in der Normalbevölkerung.....	20
2.4. Nachuntersuchung der Überlebenden. Hinweis auf residuelle Symptome ?	20
<u>3. Material und Methoden</u>	<u>Seite</u>
3.1. Untersuchungsort.....	21
- Karte 1 Uganda in Ostafrika mit den Ausbruchsorten: Gulu, Masindi und Mbarara	
- Karte 2 Anzahl und Lokalisation der Ebola-Fieber Fälle Uganda 2000/2001.	

3.2. Probanden.....	22
- Abbildung 2 WHO- Fließdiagramm: Einteilungsschema der sog.: Falldefinition	
3.3. Sammlung der Blutproben.....	23
3.4. Antikörperbestimmung.....	23

4. Ergebnisse Seite

Klinischer, Serologischer und Epidemiologischer Teil

4.1 Anzahl der Untersuchten in den vier Gruppen aus dem Masindi- District.....	24
- Tabelle 2	

1. Gruppe der Überlebenden

4.2. Anamnese und klinisch –internistische Untersuchung der Überlebenden.....	25
---	----

Tab.3 Zusammenfassende Tabelle der Ergebnisse der klinischen Nachuntersuchung....	26/27
---	-------

Bestimmung der Antikörper gegen das Ebolavirus.....	28/29
---	-------

- Tab. 4 Höhe der Antikörper in der Gruppe der Überlebenden
- Abb. 4 Graphische Darstellung der Überlebenden nach Geschlecht
- Abb.5 Bindung der Ebola Antikörper an Virusantigene in der indirekten Immunfluoreszenz

2. Gruppe der Haushaltsangehörigen

4.3. Anamnese und klinische Untersuchung der Personen in der Gruppe der Haushaltsangehörigen.....	29
---	----

- Abb. 6 Graphische Darstellung in der Kontaktgruppe (Haushalt) nach Symp./ Keine Symp.

4.4. Epidemiologische Untersuchung und Unterteilung nach WHO Kriterien bzgl. typischer Symptome bei Ebola.....	30
--	----

4.5. Antikörperbestimmung gegen das Ebolavirus in der Gruppe der Haushaltsangehörigen.....	30
--	----

Abb. 7 Antikörper- Prävalenzraten bei den Haushaltsangehörigen.....	31/32
---	-------

3. Gruppe des Krankenhauspersonals

4.6. Anamnese und klinische Untersuchung der Personen des Krankenhauspersonals.....	33
---	----

- Abb. 8 Prävalenz der Antikörper beim Krankenhauspersonal in Abhängigkeit von Schutzausrüstung oder Symptomen.....

4. Gruppe der Allgemeinbevölkerung

4.7. Klinische Daten.....	35
4.8 Antikörperbestimmung.....	35/36
- Abb. 9 Übersicht über die Ebola Antikörperprävalenz in den vier verschiedenen Risikogruppen	
4.9. Zusammenfassende Darstellung nach Anzahl und Prozentsatz der Antikörper- Positiven in den verschiedenen Gruppen.....	37
- Tabelle 5	
4.10. Erklärung und Bewertung der Ergebnisse	37-39

5. Diskussion **Seite**

5.1.Vergleich zu anderen Untersuchungen in früheren Ausbrüchen.....	39
5.2. Antikörper Prävalenz und Barrier Nursing.....	40
5.3.Versuch der Korrelation zwischen der Antikörper- Höhe und Krankheitsintensität....	40/41
5.4. Gibt es ein Reston -like- Virus im tropischen Afrika ?.....	41
5.5. Bewertung der klinischen residuellen Symptome in der Gruppe der Überlebenden.....	42
5.6. Ausblick in die Zukunft.....	42/43
-Diskussion soziokultureller und politischer Aspekte in einem afrikanischen Krisengebiet	

6. Zusammenfassung **Seite**

6.1. Zusammenfassende Beurteilung.....	43/44
--	-------

7. Literaturverzeichnis **Seite**

Literaturangaben und Quellenverzeichnis.....	45-52
--	-------

8. Anhang **Seite**

8.1. <u>Bilder vom District Hospital Gulu / Nord Uganda (2000/ 2001)</u>	
a. Persönliche Schutzmaßnahmen auf der Isolierstation.....	52
b. Equipment für das personenbezogene Barrier Nursing.....	52
c. Gummischürzen.....	52

d. Chlorbleichlösung zur Desinfektion.....	53
e/f. Händedesinfektion mit Chlorbleichlösung.....	53

Klinische Bilder

8.2. Patientenbilder.....	53
g. Massiv dehydrierter Patient.....	53
h. Patient mit ciliarer Injektion.....	53
i. Patient mit profuser Haematemesis.....	53
j. Patient im Endstadium.....	53
8.3. Barrier Nursing.....	54
k. Begräbnisteam im Barrier Nursing.....	54
l. Barrier Nursing des Gulu General Hospital.....	54
m./n Inkomplettes Barrier Nursing bei Pflegepersonal/ Angehörigen.....	54
8.4. Graphische Darstellung der Sterblichkeitsraten unter dem Krankenhauspersonal.....	55
während des Ebola Ausbruches in Kikwit von 1976 in der Demokratischen Republik des Congo	
8.4. Geographische Darstellung der Ebola Ausbruchsherde in Afrika seit 1974.....	55

<u>Danksagung</u>	<u>Seite</u>
--------------------------	---------------------

Danksagung.....	56
-----------------	----

<u>Lebenslauf</u>	<u>Seite</u>
--------------------------	---------------------

Curriculum Vitae.....	57-58
-----------------------	-------

<u>Eidesstattliche Erklärung</u>	<u>Seite 59</u>
---	------------------------

1. **Einleitung**

1.1. Definition

Das Ebola Virus gehört zu den virulentesten Erregern überhaupt, welche den Menschen bekannt sind. Mit dem Marburg Virus gehört es zur Familie der Filoviridae, in welcher bislang nur diese zwei Vertreter bekannt sind.

Die erste Filovirus Infektion (mit dem Marburg Virus) ist 1967 dokumentiert (1). Zu jener Zeit wurden Laboranten mit einer Grippe-ähnlichen Symptomatik, einhergehend mit diffusen Blutungen in Krankenhäuser in Marburg / Deutschland eingeliefert. Der Ort des ersten Auftretens führte zur Namensgebung, Marburg Virus.

Nach der Aufnahme weiterer ähnlicher Krankheitsfälle wurde die Verbindung der Patienten zu einer bestimmten Affenspezies, so genannten Grünen Meerkatzen (*Cercopithecus aethiops*), hergestellt, mit denen die Patienten zwecks Forschungszwecken engen Kontakt hatten. Diese Affen stammten aus Afrika und wurden auch nach Frankfurt und Belgrad geliefert. Nachdem alle Affen getötet wurden, konnte die Infektion bei den Menschen aufgehalten werden. Insgesamt erkrankten 31 Personen an der bis dato neuen Infektion. 23 % der Infizierten verstarben.

Bis heute kam es nur zu 5 dokumentierten Ausbrüchen einer Marburg Epidemie, alle ohne größere Ausmaße und ausnahmslos im ländlichen Afrika (2-4)

In Watsa (DRC, 2001/2 002) 97 in Angola 65 (2004).

1.2. Epidemiologie

Die ersten Infektionen mit dem Ebola Virus, dem zweiten Vertreter aus der Gruppe der Filoviridae, wurden 1976 im damaligen Zaire und im Sudan dokumentiert (5/6).

In den Regionen Yambuku (Zaire) und Nzara (Sudan) kam es das erste Mal zu zahlenmäßig größeren Ausbrüchen mit einer ungleich höheren Mortalitätsrate als bei den vorhergegangenen Marburg- Virus Ausbrüchen. Vor allem in der Gruppe der Krankenpfleger, Schwestern und Ärzten war die Sterblichkeitsrate groß.

Ebenfalls zu den Ebola Viren wird das „Reston“ Virus bzw. Ebola- Reston (EBO-R) Virus gezählt, welches erstmalig 1989 in Reston, Virginia, USA aus *Cynomolgus* Affen (*Macaca*

fascicularis) isoliert wurde. Epidemien in diesen Affen konnten auch 1992 (7-8) und 1996 (9) nachgewiesen werden.

Die Spur der Affen führte nach Asien, genauer auf die Philippinen. Eine erfolgreiche Suche nach dem Ursprung des Virus, dem Wirtstier, gelang wie auch in Afrika lang Zeit nicht, bis schließlich die Forschergruppe um Leroy et al. im renommierten Fachjournal Nature im Dezember 2005 den Nachweis erbrachten. Die Gruppe konnte zeigen, dass Ebola Viren in drei Arten von Fruchtfledermäusen (105) zu finden sind, ohne dass diese jedoch erkrankten.

1.3. Ebola - Ausbrüche im tropischen Afrika

Während des Zeitraumes von 1976-2000/2002 konnten elf (11) unabhängige Ausbrüche gesichert werden. (s. a. Zeittafel)

Tabelle 1: Auflistung der historisch erfassten Ebola Ausbrüche seit 1976 (eingeschlossen Laborinfektionen)

<u>Jahr</u>	<u>Ebola-Subtyp</u>	<u>Stadt/ Land</u>	<u>Krankheitsfälle (Tote)</u>	<u>Letalität</u>
1976	Ebola-Zaire Mayinga	Zaire/ Yambuku	318 (280)	88%
1976	Ebola-Sudan Boneface	Sudan/ Maridi/Nzara	284 (151)	53%
1976	Ebola –Sudan	England (Laborinfektion)	1 (0)	0%
1977	Ebola – Zaire	Zaire	1 (1)	100%
1979	Ebola-Sudan	Sudan / Nzara	34 (22)	65%

1989	<i>Ebola – Reston</i>	USA	0	(0)	0%
1990	<i>Ebola – Reston</i>	USA	0	(0)	0%
1992	<i>Ebola – Reston</i>	Italy	0	(0)	0%
1994	Ebola-Zaire	Gabun/ Minkebe	44	(28)	63%
1994	Ebola/	Elfenbeinküste/ Tai- Forrest	1	(1)	0%
1995	Ebola- Zaire	DR Kongo	315	(255)	81%
1996	Ebola-Zaire	Gabun/ Mayibout	37	(21)	57%
1996	<i>Ebola-Reston</i>	<i>Phillipinen</i>	0	(0)	0%
1996	<i>Ebola-Reston</i>	USA	0	(0)	0%
1996	Ebola-Zaire	Gabun/ Boue	60	(45)	75%
1996	Ebola- Zaire	Südafrika	2	(1)	50%
2000/ 2001	Ebola-Sudan	Uganda/ Gulu	425	(172)	53%
2001/02	Ebola-Zaire	Gabun / Dem. Rep. Congo	?	(122)	79%
2002/2003	Ebola-Zaire	Republic of Congo	143	(128)	89%
2003 (Nov/ Dez.)	Ebola-Zaire	Republic of Congo	35	(29)	83%
2004	Ebola- Sudan	Sudan	17	(7)	41%
2007	Ebola –Zaire	Dem.Rep.Kongo	264	(187)	71%
Dez.2007/ Jan. 2008	Ebola	Uganda	149	(37)	25%

Filoviren Stammbaum

Die phylogenetische Analyse der Filoviren zeigt, dass das Marburgvirus einem eigenen Genus angehört. Bei den Ebolaviren finden sich 4 Stämme, (Sudan, Zaire, Elfenbeinküste, Reston) die nicht nur geographische sondern zum Teil auch serologische Unterschiede aufweisen

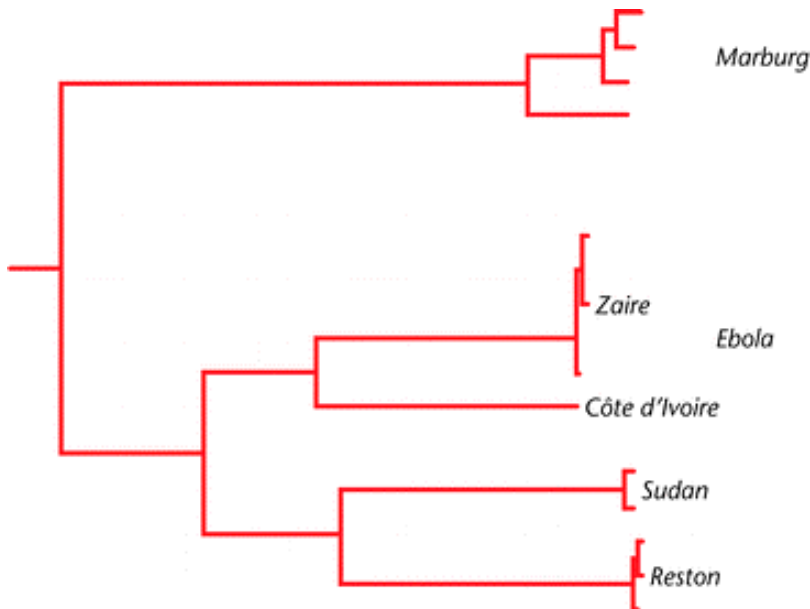


Abbildung 1: Phylogenetische Verwandtschaft zwischen den verschiedenen bislang bekannten Filoviren (Quelle: J Infect Dis 1999; 179 (suppl 1):S 164-9)

Nach dem ersten großen Zeitintervall von 1976-79 (Sudan/Zaire) kam es über einen Zeitraum von 15 Jahren zu keinen weiteren Epidemien. Erst 1994 (12) kam es zu einem neuen Ausbruch in der Elfenbeinküste (Cote d`Ivoire). Der bislang bekannte Typ Ebola- Zaire (EBO-Z) und der neue Ebola Typ Cote d`Ivoire (EBO-CI) hatten gemeinsam, dass ihr Vorkommen im tropischen Afrika , bzw. im tropischen Regenwald zu finden war während das Sudanvirus mehr in der Savanne beheimatet ist. Warum es eine zeitliche Lücke von nahezu 15 Jahre zwischen den Ausbrüchen von 1976/79 bis 1994 gab, bleibt letztendlich unklar.

Der bis auf den heutigen Tag einzige bekannte Ebola Fieber Fall bei einer europäischen Person, abgesehen von Laborinfektionen, betrifft eine schweizerische Ethologin, welche im Thai Forrest in der Elfenbeinküste 1994 Verhaltensstudien an Menschenaffen durchführte und sich an infizierten und erkrankten Schimpansen ansteckte. Hier konnte zum ersten Mal gezeigt werden, dass das Ebola Virus, neben Menschen auch phylogenetisch nah verwandte Primaten infiziert und einen ähnlichen Krankheitsverlauf induziert (13).

1.4. Darstellung in der Öffentlichkeit

In letzter Zeit wurden vermehrt Forschungsschwerpunkte zu der Übertragung und Übertragbarkeit bzw. Kontagiösität eingerichtet. Das methodische Vorgehen, um Infektionsketten vor allem in einem Gesundheitsbereich z.B. Krankenhaus aufzudecken und die Ansteckungen unter Gesundheitsarbeitern (Schwestern / Pflegern) niedrig zu halten, fand seinen Ausdruck in neu definierten „barrier- nursing“ Methoden. Von den großen afrikanischen Ebola Ausbrüchen der Jahre 1976 gab es vorwiegend retrospektive Informationen, daher ergab der Ausbruch im damaligen Zaire (heute Dem. Rep. Kongo) von 1995 zum ersten Mal die Möglichkeit, diese Krankheit genauer zu untersuchen. In dieser Zeit wurden auch Romane veröffentlicht, wie der von Richard Preston „*The Hot Zone*“ (14), welcher durch eine pseudowissenschaftliche Darstellung eingepackt in einer reißerischen Darstellung die Bevölkerung mit „Halbwahrheiten“ über Ebola informierte. Durch solche und ähnliche Publikationen wurde die zunehmende Mystifizierung der Ebola Infektion vorangetrieben. Auf der anderen Seite wurden Weltverbände, wie die WHO oder der amerikanische CDC vermehrt in den Mittelpunkt öffentlichen Interesses gestellt und erfuhren auf diese Weise z.B. auch vermehrt Zuwendungen in Form von Spenden (15). Durch aktuelle Ereignisse in der jüngsten Vergangenheit bezüglich einer globalen terroristischen Bedrohung erscheinen die Möglichkeiten biologisch wirksamer Waffen z.B. mit Ebola Viren in einer bedrohlich neuen Dimension.

1.5. Möglichkeiten der Übertragung

Die Gegenwart von internationalen Teams in Zaire von 1995 in Verbindung mit örtlichen Gesundheitsstellen ließ die Möglichkeit zu, die Übertragbarkeit und damit die Kontagiösität

näher zu untersuchen. Daten über die Übertragung in Haushalten zeigten die enge Verbindung und wichtige Rolle von infektiösen Körperflüssigkeiten vornehmlich für pflegende Angehörige. Afrikanische Begräbniszeremonien, welche mit engem Körperkontakt, Waschungen der Verstorbenen, als auch Nahrungsaufnahme (Totenmahl) einhergingen, wurden als hohe Risikofaktoren in der Infektionskette ermittelt (16).

Das Berühren von Toten wurde ferner als hoch kontagiös angesehen, als klar wurde , dass die Haut als Organ eine hohe Virusdichte aufweist (17).

Eine große Unsicherheit verbindet sich mit der Frage der Aerosol-Übertragung.

Laborexperimente mit dem Reston Virus (Ebola - R) von 1998-1990 erbrachten positive Virusnachweise in Nasenschleimhäuten als auch im Lungengewebe (Alveolen) (18/ 19).

Diese Nachweise lassen nur bedingt Rückschlüsse für die Ebola Infektionen beim Menschen in einem afrikanischen Gesundheitsbereich zu. Bei einem direkten Kontakt zu einem Ebola-positiven Patienten, der auch klinische krank ist und hämorrhagisches Aerosol aushustet, ist sicherlich eine Übertragung durch die Luft nicht auszuschließen. Wenn kein direkter Kontakt vorhanden ist, spielt diese Übertragung im klinischen Alltag eher eine untergeordnete Rolle.

Die Haupttransmissionswege sind mit hoher Wahrscheinlichkeit in Patienten zu sehen, welche sich im Endstadium der Krankheit befinden und über eine hohe Virusmenge verfügen. Die Frage ob das Ebola Virus aerogen übertragen wird, muss kontrovers diskutiert werden. Aus Laboruntersuchungen an Tieren weiß man, dass in Aerosolen das Virus stabil und potentiell übertragbar ist. Neben der Übertragung durch Ebola- R konnte nach Aufwirbelung von Aerosolen mit Marburg Virusmaterial in den Affenkäfigen ebenfalls eine aerogene Übertragung gezeigt werden (34 ,35). Diese Umstände konnten mit direktem Nachweis von Virusmaterial aus Nasenschleimhaut als auch aus der Bronchialschleimhaut untermauert werden (36).

Trotz dieser Umstände gilt eine aerogene Übertragung in einer Isolierstation im klinischen Bereich als eine Rarität und konnte in klinischen Untersuchungen nur sehr selten glaubhaft gemacht werden (37).

Studien unter Primaten ergaben, dass konjunktivale und orale Infektionswege eine Rolle spielten (38).

Es ist anzunehmen, dass bei Patienten, die sich im Spätstadium der Erkrankung befinden, aufgrund einer massiven Virusexkretion eine besonders hohe Infektiosität besteht (39). Die gleichen Erfahrungen zeigten auch mehrere Affenmodelle (40).

Neben der wichtigsten Übertragungsmöglichkeit, eben dem offenen Blutkontakt, sei es durch direkte Verletzungen als auch Eintritt in Wunden, werden einer Schleimhautexposition, pharyngealen Kontamination, Inokkulation über kleine Hautläsionen oder auch Infektionen über den Magen Darm Trakt bei direkter Übertragung eine zentrale Rolle zugesprochen. Studien bei Primaten haben gezeigt, dass Tröpfcheninfektionen als auch konjunktivale Übertragungswege dann möglich erscheinen (20). Eine direkte Schleimhaut- Infektion als auch Infektionen bzw. Ingestionen über den Magen Darm Trakt scheinen über Haut und Schleimhautdefekte möglich.

1.6. Vektorsuche

Untersuchungen nach einem möglichen Vektor und nach dem natürlichen Habitat des Virus ließen lange Zeit Fragen offen. Klima und ländertypische Probleme, wie in Kikwit / Zaire 1995 - unmittelbar während des Ausbruchs herrschte die Regenzeit- erschwerten zudem eine zügige Untersuchung (21). Hypothesen über ein wahrscheinliches Reservoir existieren genügend (45), aber jede dieser Theorien setzt bestimmte Voraussetzungen für die Beschaffenheit des Reservoirs schon im Vorfeld voraus.

1999 wurde publiziert, dass Zellen von Arthropoden und Arthropoden selbst nicht leicht mit Filoviren zu infizieren sind (44/45). Diese Beobachtungen wurden vertieft und ausgedehnt.(47/48). Es bleibt natürlich trotzdem die Frage zu stellen, ob die richtigen Arthropoden getestet worden sind. Die hohe Infektiösität als auch Kontagiösität, v.a. beim Subtyp Zaire (EBO-Z) erschwerten zudem die Suche. In dem allgemein üblichen Tiermodell (Maus) wurden z.B. bei der Suche nach Erregern retrospektiv keine Antikörper gegen Ebola gefunden (42). Im Ausbruch in Kikwit/ Zaire von 1995 sahen sich die Untersucher mit vielfachen Problemen konfrontiert, wie z.B. denen des Timings als auch der Selektion der potentiell Infizierten. Der Ausbruch fing zur Regenzeit an. Als jedoch die nötige Vorarbeit einschließlich der logistischen Arbeit soweit vorangeschritten war, dass man mit der Arbeit anfangen konnte, war bereits wieder Trockenzeit und die Frage nach eventuellen relevanten Unterschieden, ob z.B. in der Trockenzeit noch der natürliche Erreger vorhanden war, stellte sich. Mehrere internationale Teams beteiligten sich 1995 an einer breit angelegten Vektorsuche (43/44). Der Indexfall von 1995 in Kikwit/Zaire war ein Holzkohle Hersteller, welcher in der Stadt von Kikwit lebte, aber für seine Suche nach Holz mit dem Fahrrad durch die Buschsavanne fahren musste und zwangsläufig mit örtlicher Flora und Fauna in Berührung gekommen sein muss. Zudem besaß er auch ein kleines Grundstück in der Nähe

eines Waldstückes neben einem Fluss. Es wurde die Entscheidung getroffen, ein weites Spektrum an Spezies zu untersuchen, sowohl Arthropoden als auch Vertebraten aus verschiedenen Biotopen. In diesen Untersuchungen zeigten sich weder bei den Arthropoden noch bei Vertebraten Antikörper gegen Ebola Virus, noch ließ sich Ebola Genom mittels der PCR- Technik amplifizieren (43/44). Eine andere Wissenschaftlergruppe um Swanepohl et al. von der Witwatersrand University Johannesburg / Südafrika, vom National Institute of Virology kehrte in der darauffolgenden Regenzeit in die Region zurück, um ausgedehnte Untersuchungen durchzuführen. Ein positives Resultat konnte auch hier nicht erhalten werden. Ein weiteres Problem war die Qualität des Probenmaterials an sich, aus dem der Virusnachweis erfolgen sollte.

Letztendlich blieb die Suche ohne nennenswerten Erfolg bis es endlich im Dezember 2005 der Forschergruppe um Leroy et al. gelang das Ebola Virus in Fruchtfledermäusen nachzuweisen. Diese Tiere wurden in Gabon und der Republik Congo zwischen 2001- 2003 untersucht. Ob diese Spezies der einzige Wirtsorganismus für das Virus sind und damit das natürliche Habitat darstellen, bleibt abzuwarten und muss durch weitere Studien bestätigt werden.

1.7. Therapeutische Ansätze

Um den Patienten helfen zu können, ist ein Verständnis des klinischen Verlaufes unabdingbar. In Kikwit 1995 wurden teilweise ähnliche individuelle Krankheitsverläufe wie bereits 1976 im Sudan und Zaire beschrieben, jedoch gab es auch Unterschiede gerade bezüglich der Blutungssymptome (22/5).

Beobachtungen über Augenkomplikationen und über Komplikationen bei der Schwangerschaft konnten 1976 und 1995 als auch im Ausbruch in Gulu / Uganda 2000/2001 vom Autor selbst bestätigt werden (23/24).

Eine bekannte, kausal wirksame Therapie ist für das Ebola Virus nicht bekannt. Von Überlebenden wurde Blut entnommen und kranken Individuen infundiert (25). Zeitgleiche Kontrollgruppen gab es nicht. Von acht behandelten Patienten starb einer. Ein Vergleich zum übrigen Teil der Patienten an Hand von Geschlecht und Alter als auch auf Grund des Krankheitsstadium ließen keinen eindeutigen Erfolg der Therapie erkennen (26). Inwieweit infundierte AK das kranke Individuum zu schützen vermögen bleibt fraglich. Es gibt jedoch

Hinweise, dass die infundierte Menge an aktivierten Lymphozyten, Thrombozyten, Erythrozyten als auch das Plasma mit Gerinnungsfaktoren etc. den Krankheitsverlauf positiv beeinflussen können. Obwohl bei rekonvaleszenten Patienten die Virus- RNA in verschiedenen Körperflüssigkeiten wie Vaginalsekret, Samenflüssigkeit noch Monate lang vorhanden und messbar ist, war es nicht möglich, das Virus selbst zu isolieren (27/28). Eine Infektiösität dieser Patienten konnte in keinem Fall gezeigt werden.

Erwähnenswert ist die Tatsache, dass Ebola Patienten mit persistierender Arthritis höhere Anti- Ebola IgG Titer mit dem ELISA hatten als Patienten ohne eine solche. Hier wird eine prolongierte antigene Stimulation als ursächlich angenommen.

Persistenz von viralem Antigen, Virus selbst oder Genom über Wochen bei konvaleszenten Patienten gilt als erwiesen. Eine Übertragung aber, und damit eine Infektionsgefährdung der übrigen Population durch gesunde Überlebende, ist bislang nicht bekannt und scheint unwahrscheinlich. Trotz der Vorstellung, dass eine massive Cytokin Aktivierung, als auch die begleitende, intravasale Gerinnungsstörung (DIC) zum Mechanismus der intravasalen Permeabilitätsstörung beitragen, ist eine vollständige klinische Erklärung der Gerinnungsstörung und damit ein Behandlungsansatz nur bedingt vorhanden. Die Entwicklung eines antiviralen Medikamentes als auch die eventuelle Vakzination im Vorfeld muss als dringlich und vorrangig angesehen werden.

Es gibt Beispiele für Therapieansätze bereits heute. Es ist bekannt, dass das Serum Rekonvaleszenten in vitro die Eigenschaft besitzt, eine geringe Anzahl von Viren zu neutralisieren. Eine direkte Schutzwirkung auf Kranke konnte leider nicht beobachtet werden.

Trotzdem konnte gezeigt werden, dass Hyperimmun- Anti- Ebola Serum von Pferden bei exponierten Pavianen eine deutliche Schutzwirkung hervorrief (62). Diese Versuche konnten bei Meerschweinchen bestätigt werden, konnten allerdings nicht bei Rhesusaffen oder im Mausmodell wiederholt werden (63/64).

Die Entwicklung und Generierung monoklonaler Antikörper gegen die Oberfläche des Ebola Virus, welche aus der RNA von Lymphozyten aus dem Knochenmark von Überlebenden des Ausbruchs von Kikwit gewonnen werden konnten, verstärkt die Hoffnung und Möglichkeiten einer sicheren und standardisierten Therapie mit therapeutischen Antikörpern (65)

1.8. Nachweismethoden

Antikörpertests (ELISA) werden herangezogen, um die Möglichkeit der subklinischen Infektion unter Familienangehörigen (Kontakten) und dem medizinischem Personal (29/30) aufzuzeigen. Ebenso kann mit dieser Methode die nicht unmittelbar betroffene Allgemeinbevölkerung bezüglich klinisch inapparenter Infektionen getestet werden (31).

1995 konnte in Kikwit und in umliegenden Dörfern mit dieser Methode Infektionen unter der Allgemeinbevölkerung nachgewiesen werden. Details über Infektionen und vor allem über Infektionswege unter Angehörigen der Kranken zeigten die wichtige Rolle des engen Körperkontaktes auf. Die Exposition gegenüber Körperflüssigkeiten von pflegenden Angehörigen wird für die sogenannte Gruppe der Zweitinfektionen verantwortlich gemacht (32). Das Berühren von Leichen, welches typisch für traditionelle afrikanische Begräbniszeremonie ist und damit verbundene Essrituale führen zu vermehrten Infektionen. Eine Übertragungsmöglichkeit wird in der hohen Konzentration an Ebola Viren in der Haut der an der Krankheit verstorbenen Individuen gesehen (33).

Ksiazek et al.(50) konnten als erste zeigen, dass akut kranke Patienten hoch virämisch sind. Mit Hilfe dieser Tatsache konnte die Virämie mittels eines Antigen ELISA im Serum von sogenannten suspekten Patienten gezeigt werden. Virusisolation als auch die PCR Technik stellen weitere nützliche Diagnostika dar (50/51). Diese Ergebnisse korrelierten auch mit denen von Reston Ebola (EBO-R) infizierten Affenspezies (52). Antikörper können gemessen werden, oft erst in der Rekonvaleszenzphase.

Diese Tatsache steht häufig konträr zu anderen Viruskrankheiten, bei denen das Auftreten von Antikörpern den Beginn der klinischen Symptomatik markiert wie z.B. bei der Hanta-Virus Infektion (53/54).Zur Zeit gibt es keine Labormethode außer der Messung von IgG Antikörpern, um eine zurückliegende Infektion anzuzeigen. Seit 1976 wurden zudem Messungen mit der indirekten Immunfluoreszenz durchgeführt, welche aber aufgrund einer eigenartigen unspezifischen Fluoreszenz mit Seren mancher Menschen zu falsch positiven Ergebnissen führen kann. Auch ist diese Methode abhängig von der subjektiven Erfahrung des Untersuchers (55). Während der Reston Virus Fälle zeigten mehrere Affen Antikörpertiter bis zu einer Höhe von 1:256, welche aber keine klinischen Krankheitszeichen zeigten. Ein ELISA Test konnte die falsch positiven Ergebnisse, welche mittels der indirekten Immunfluoreszenz gezeigt wurden, aufdecken, indem etwas Serum von bestätigten Fällen von menschlichen Überlebenden dazu heran gezogen wurde. Sicherlich ist mehr Erfahrung mit

Testverfahren bezüglich einer Ebola Infektion nötig um eine Diskussion abschließen zu können. Letztendlich bleibt festzuhalten, dass die PCR- Technik die größtmögliche Empfindlichkeit zum Nachweis einer akuten Infektion aufweist.

Aktuelle Daten bezüglich der Effizienz und Durchführbarkeit dieser speziellen Untersuchungstechnik geben Anlass zu berechtigten Hoffnungen, dass auch unter erschwerten Bedingungen, etwa in einer Ausbruchssituation im ländlichen Afrika diese Nachweismethode Anwendung finden kann (102).

1.9. Pathogenetische Aspekte

Während der hoch virämischen Phase, also der Krankheitsphase, in der die Patienten klinisch am auffälligsten sind, können hohe Spiegel von Cytokinen gemessen werden, von denen man weiß , dass sie beim Entstehungsmechanismus der vielfältigen Formen des Schocks eine wesentliche Rolle spielen (56). Zu nennen sind in erster Linie TNF- alpha, IL -2, IL-10, IFN- gamma und IFN- alpha. In vitro Experimente zeigten, dass sie wesentlich für die Störung der Gefäßpermeabilität verantwortlich sind (57). Interessanterweise wurde neben dem Hüllprotein ein lösliches virales Glycoprotein, von 300 Aminosäuren entdeckt, welches bei der Ausbildung der spezifischen Immunantwort eine Rolle spielt (58). Inwieweit die extensiven Nekrosen des lymphatischen Systems (Lymphknoten, Milz etc.), die bei Verstorbenen gefunden wurden, den Schluss einer Immunsuppression zulassen, bleibt zu diskutieren (59). Ausgeprägte Infektionszeichen und Nekrosen wurden in vielen parenchymatösen Organen gefunden, v.a. in Makrophagen und Endothelzellen.(60/61). Die virologischen und pathomorphologischen Befunde sind wichtig für das Verständnis der Erkrankung und damit auch in Zukunft für eine Behandlung. Die schweren Krankheitsverläufe scheine durch die massive Ausbreitung der Infektion mit einem zytopathischem Virus einerseits und andererseits durch das Ausbleiben einer effektiven Immunantwort erklärbar zu sein. Es erscheint in der Tat im Hinblick auf den dramatischen Befund von Nekrosen bei Patienten mit einer fortgeschrittenen Infektion, welche fast regelmäßig bei fatalen Fällen gefunden werden, interessant, ob z.B. respirationsunterstützende Maßnahmen, wie maschinelle Beatmungen eine Verbesserung der Überlebensrate bedingen würden. Dabei ist an eine intensivmedizinische Versorgung nach westlichen Maßstäben gedacht, welche in Afrika an keinem Ausbruchsort bis lang vorhanden waren.

Obwohl es zur Zeit noch keinen Impfstoff gegen das Ebola Virus gibt, sind experimentelle Ansätze vorhanden (66/67). Direkt antiviral wirkende Stoffe zeigen positive Resultate unter experimentellen Bedingungen (68). An erster Stelle wären hier das US Army Research Institute of Infectious diseases (Fort Detrick, Maryland), das National Institute of Allergy and Infectious Diseases (National Institute of Health, Bethesda, Maryland), neben anderen Gruppen zu nennen, welche z.B. eine antivirale Substanz gegen das respiratory syncytial Virus (RSV) entwickelt haben, welches eine gewisse Ähnlichkeit mit dem Ebola Virus aufweist.

1.10. Spezifische Probleme in Afrika

Epidemien in Afrika stellen immer auch besondere Anforderungen an die Logistik und werfen eine ganze Palette von sozio -und ethnokulturellen Fragen und Problemen auf. In Kikwit von 1995, dem damaligen Zaire und der heutigen Republik Kongo war bereits vor der Epidemie die medizinische Infrastruktur ungenügend, selbst unter zentralafrikanischen Gesichtspunkten. Zwei Krankenhäuser, in Mosango und Kikwit waren überhaupt nur in der Lage eine notdürftige medizinische Versorgung der > 250.000 Menschen der Stadt zu bewerkstelligen. Mit Beginn der Epidemie kollabierte das System vollends. Kleinere sogenannte Klinikposten und Gesundheitszentren schlossen ihre Tore als bekannt wurde, dass die Hauptzahl der an der Erkrankung leidenden Menschen Gesundheitspersonal war. Von den Ärzten waren 30 % und vom Krankenpflegepersonal 10 % an Ebola erkrankt. In der Stadt herrschte zudem ein Mangel an einem verlässlichen Transportsystem, Transportmittel waren wenig und nur mangelhaft vorhanden. Elektrischer Strom war ebenfalls nicht regelhaft am Tag als auch in der Nacht verfügbar. Es gab keine Radiostation, Zeitungen ebenfalls nicht. Einer der Faktoren, die am meisten die Überwachung behinderten, war die Angst vor der sozialen Isolation und Stigmatisierung der übrigen Bevölkerung durch den bloßen Verdacht eines eventuellen Kontaktes zu einer kranken Person. Diese Erfahrungen können vom Autor bezüglich des Ebola Ausbruchs in Gulu/ Uganda 2000/2001 bestätigt werden. Diese Ängste bestärkten die Menschen, kranke Verwandte im eigenen Haushalt zu versorgen bzw. vor den Behörden zu verstecken und sie somit einer epidemiologischen Erfassung und damit auch Risikostratifizierung zu entziehen, so dass Infektionsketten letztendlich nicht rechtzeitig aufgedeckt werden konnten.

Erst durch gezielte Aufklärung der Bevölkerung und umfassenden Implementierungen von individuellen als auch räumlichen Isoliermaßnahmen („Barrier Nursing“) in den exponierten Krankenhäusern und auf den Isolierstationen konnte die anfangs hohe Sterblichkeit unter dem ärztlichen und dem Krankenpflegepersonal drastisch reduziert werden (92). Diese Entwicklungen trugen in erheblichem Umfang dazu bei, dass zu einem Krankenpflegepersonal überhaupt wieder bereit war sich um die Patienten zu kümmern, und zum anderen dass das Angst-Thema Ebola ein klein wenig von seinem Tabu in der Bevölkerung verlor und damit mehr Transparenz vorhanden war (69/70).

Der Schlüssel zum Erfolg und damit eine Kontrolle der Logistik war letztendlich eine effektive Triage der Patienten, in der nach WHO Kriterien Personen in wahrscheinliche, verdächtige und bestätigte Fälle eingeteilt wurden. (Diag:1 S. 41/42) (71/72). Die Beispiele von Kikwit 1995 als auch das von Gulu 2000/2001 zeigten eindrucksvoll, dass die Krankenhäuser die Schwachstellen sind, an denen sich der Grad des Erfolges einer kontrollierten Überwachung einer Ebola Epidemie messen lässt. Diese Umstände verlangten in der Vergangenheit oft ein hohes Maß nicht nur an Flexibilität von Seiten der multinationalen Hilfsorganisationen sondern auch erhebliche finanzielle Mittel als auch ein ständiges Anlernen und Trainieren der örtlichen Kräfte.

1.11. Ein Ausblick in die Zukunft

Ein wesentliches Problem der Bekämpfung von Ebola ist eine rechtzeitige Erkennung der Erkrankung. Nur bei möglichst frühzeitiger Kenntnis kann eine Ausweitung der Infektion und damit eine Unkontrollierbarkeit verhindert werden. Während einer Epidemie ist es sinnvoll und hilfreich, die Patienten mittels der sogenannten Fall Definition (WHO Case Definition, (Diag:1 S. 41/42) in wahrscheinliche, verdächtige und bestätigte Fälle zu trennen und gegebenenfalls zu isolieren. Doch ein derartiges Schema birgt Probleme bei sporadischen Fällen und zu Beginn einer eventuellen Epidemie (73).

In Kikwit 1995 wurde die Infektion über eine Hautbiopsie aufgedeckt, welche in Formalin eingebracht, inaktiviert, später für immunhistochemische Untersuchungen zur Verfügung stand (74/75). In Gulu 2000/ 2001 waren Antigenteste verfügbar, so dass eine serologische Untersuchung von Patientenblut die erforderlichen Resultate lieferte. Ferner war die

Möglichkeit einer RNA- Amplifikation (RT- PCR) gegeben. 1995 in Kikwit war das CDC (Center for Disease Control and Prevention / Atlanta USA) die einzige Institution, die in der Lage war, solche Testungen durchzuführen. Mittlerweile haben andere Länder ebenfalls Tests entwickelt, unter anderem hochsensitive PCR- Kits, welche unter Feldbedingungen eingesetzt werden können und damit ein Früherkennen im Sinne eines Screenings ermöglichen (102, 103). Erstrebenswert wäre eine rationelle, kostengünstige Testung, welche von Institutionen in den betroffenen Ländern verwaltet und gewartet werden könnte, damit sofort im Verdachtsfall ein möglicher Index Fall entdeckt werden kann.

Ein klinisches Training des örtlichen Gesundheitspersonals ist notwendig, um nach der WHO Fall Definition eine rechtzeitige Isolierung der Patienten nach Maßstäben des „Barrier Nursing“ zu gewährleisten. Dieser Algorithmus nach Loyd et al. (76) sieht in erster Linie Maßnahmen vor, die auch für ärmere Länder erschwinglich und durchführbar sind.

4. Arbeitshypothese und Fragestellung

Es wurde versucht nach dem Ebola Ausbruch 2000/ 2001 in Uganda ca. 1 Jahr später mit der indirekten Immunfluoreszenz Methode Antikörper nachzuweisen. Die zu untersuchenden Gruppen verteilten sich wie im Methodikteil beschrieben.

Es ist bekannt, dass in vielen Ländern Afrikas (Elfenbeinküste 7% Guinea 5%), Ebola Antikörper in der Bevölkerung vorhanden sind. Hierbei handelt es sich fast immer um Individuen ohne typische klinische Anamnese.

2.1. Antikörper Prävalenz in verschiedenen Gruppen ?

Es ist daher von Interesse, die Zahl der Antikörper positiven Individuen zu kennen und eine Verteilung in den einzelnen Kontaktgruppen zu untersuchen. Dieses könnte für eine klinisch epidemiologische Risikostratifizierung und zur Optimierung der Aufdeckung potentiell Infizierter in künftigen Ausbrüchen benutzt werden. Mit Hilfe dieser Informationen können die bereits beschriebenen Maßnahmen des „Barrier Nursing“ noch effektiver umgesetzt werden.

2.2. Korrelation der Antikörper zu klinischen Symptomen ?

Durch eine Arbeit von Leroy et al. (Lancet 2000) ist mittlerweile bekannt, dass es zu einer hohen Zahl von asymptomatischen Infektionen gibt, die teilweise jedoch eine hohe Zytokin-Antwort haben. Ziel war es, Informationen über Individuen zu sammeln, die klinisch beschwerdefrei waren jedoch einen engen Kontakt zu Patienten mit schwerem hämorrhagischen Fieber hatten. Es soll versucht werden die Höhe der Antikörpertiter mit den klinischen Befunden des Individuums zu korrelieren.

2.3. Messung der Prävalenz in der Normalbevölkerung

Es sollte die Prävalenz von Antikörpern in der Normalbevölkerung gemessen werden.

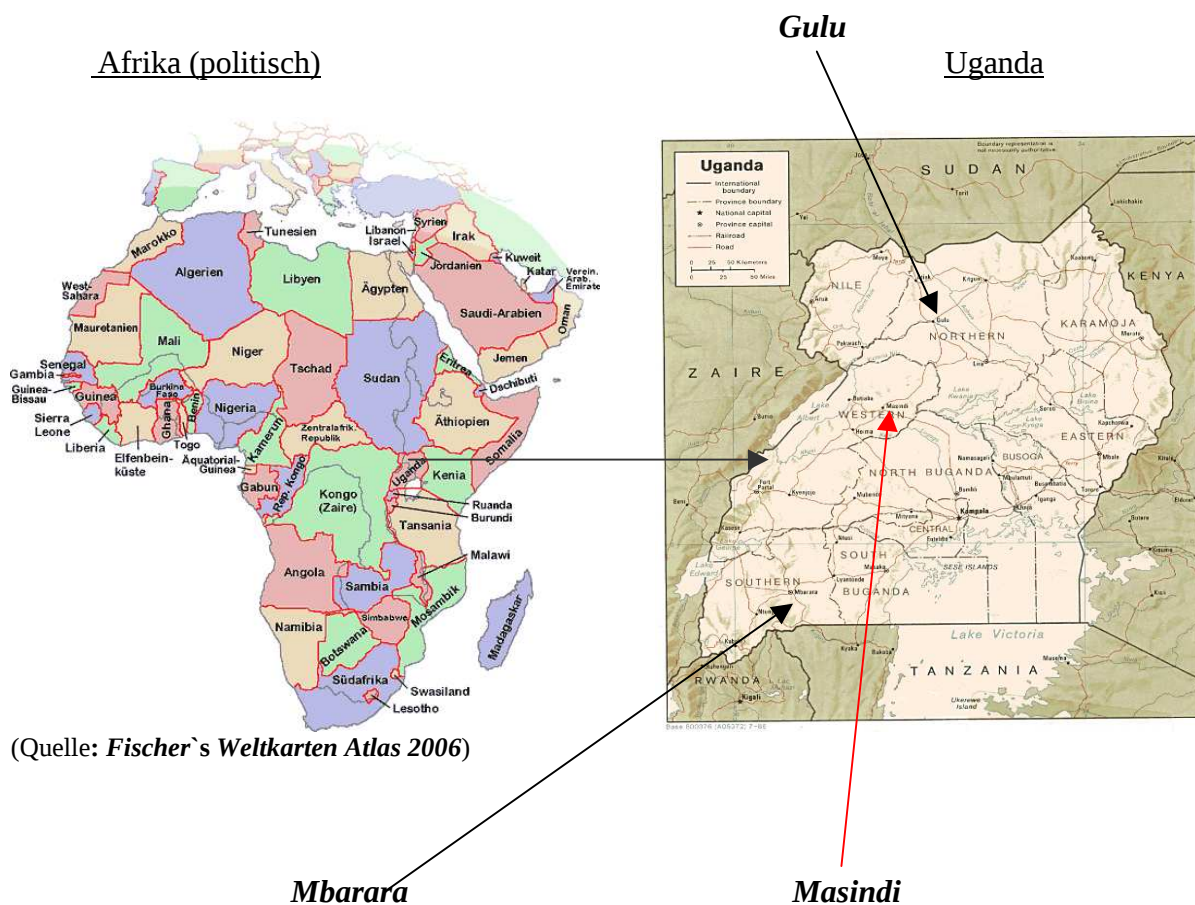
2.4. Nachuntersuchung der Überlebenden. Hinweis auf residuelle Symptome

Eine klinische Nachuntersuchung der Überlebenden soll eventuelle Residuen bzw. Spätsymptome nach einer überstandenen Ebola Epidemie aufzeigen.

3. Material und Methoden

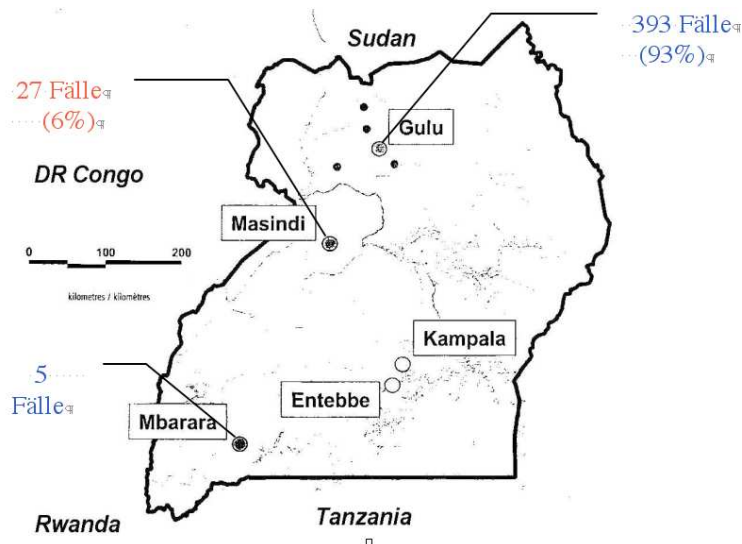
3.1. Untersuchungsort

Die Studie fand im September /Oktober 2002 im **Masindi**- Distrikt im Nordwesten des ostafrikanischen Staates Uganda statt. Die eigentliche Feldarbeit – Probengewinnung und epidemiologische Datenerhebung erfolgte in diesem Zeitraum.



Karte. 1

Uganda in Ostafrika mit den Ausbruchsorten, Gulu, Masindi und Mbarara



Karte 2: Anzahl und Lokalisation der Ebola-Fieber Fälle Uganda 2000/2001.

3.2. Probanden

Zur Einteilung der Probanden in vier Untersuchungsgruppen wurden die WHO

Kriterien herangezogen (siehe Abbildung 2)

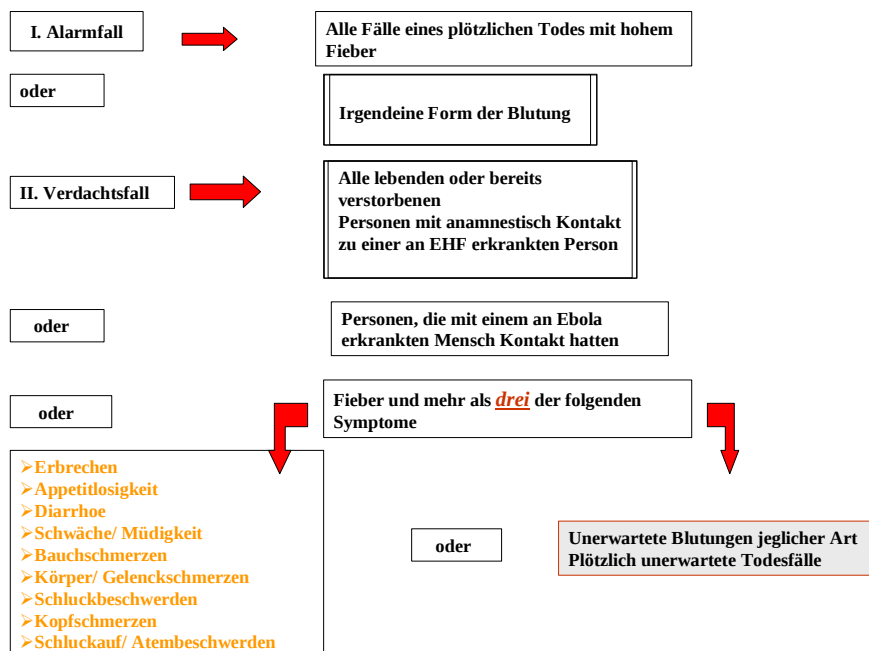


Abbildung 2 : WHO- Fließdiagramm: Einteilungsschema der sog.: Faldefinition

Kontaktpersonen

Individuen, die physischen Kontakt mit Ebola Kranken hatten- tot oder lebendig-, Körperflüssigkeiten oder Gegenständen die sichtbar mit Körperflüssigkeiten kontaminiert waren. Personen die über mindestens eine Nacht im gleichen Haushalt einer Ebola kranken Person genächtigt hatten waren ebenfalls in dieser Definition eingeschlossen.

Erkrankte

Hier wurde nach der sogenannten „ Falldefinition“ der WHO (case definition of suspected cases of VHF) = viral hemorrhagic fever

Verdächtig waren Personen, die innerhalb von 4 Wochen nach fraglichem Kontakt Symptome entwickelten d.h. Fieber und jede Kombination von mindestens 3 sog. „Hauptsymptomen“ *, sowie irgendwelchen Blutungszeichen **.

* = Kopfschmerzen, Erbrechen/ Übelkeit, Appetitverlust, Diarrhoe, zunehmende Müdigkeit, Bauchschmerzen, Muskelschmerzen, Schwierigkeiten zu schlucken / zu atmen, Schluckauf.

** = Blutende Schleimhäute, Blut in den Augen, Hautblutungen, schwarzer/ blutiger Stuhl, Nasenbluten, blutiges Erbrechen.

3.3. Sammlung der Blutproben

Die 253 Blutproben wurden in Röhrchen Fa. Sarstedt (10 ml) eingefüllt und aufbewahrt. Das Zentrifugieren zu Abtrennung der Serums erfolgte im örtlichen Krankenhaus Labor (Masindi District Hospital)

3.4. Antikörperbestimmung

Die eigentliche Austestung zur Bestimmung von Anti- Ebola- Antikörpern für die indirekte Immunfluoreszenz erfolgte im JCRC –Institut in der Hauptstadt von Uganda (Kampala), wohin die Proben regelmäßig gebracht wurden. Hierzu wurden Aceton-fixierte Verozellen, die mit Ebola Virus Typ Sudan infiziert worden waren, verwendet. Die Testobjektträger waren im Hochsicherheitslabor des BNI bereits im Vorfeld hergestellt worden. Nach der Fixierung wurden die Objektträger in luftdichten Beuteln Vakuum- verpackt. Die Seren wurden in einer Eingangsverdünnung von 1:20 getestet. Die Sichtbarmachung der Antikörper im Fluoreszenzmikroskop erfolgte mit der Methode der indirekten Immunfluoreszenz. Als Konjugat wurde FITC- markiertes Anti- human- Globulin (Medac Hamburg) verwendet.

4 Ergebnisse

Es wurde eine retrospektive Studie bezüglich Antikörper- Prävalenz in vier verschiedenen, speziell definierten Gruppen durchgeführt (**Tabelle2**).

4.1.

Tabelle 2 Anzahl der Untersuchten in den vier Gruppen aus dem Masindi- Distrikt

Unterteilung der untersuchten Gruppen			
Haushaltskontakte	Krankenhauspersonal	Überlebende	Allgemein- Bevölkerung
n = 137	n = 63	n = 7	n = 46
Σ 253			

Die Personen der unterschiedlichen Gruppen wurden aus Listen herausgesucht, welche bereits während des Ausbruchs vom örtlichen Gesundheitsbüro (DMO) und der WHO angelegt worden sind. Mit allen 253 Teilnehmern wurde ein im Vorfeld standardisierter Fragebogen mit Hilfe eines Dolmetschers ausgefüllt. Die Ergebnisse wurden noch am gleichen Untersuchungstag in eine Datenbank eingegeben. Die Personen wurden anhand von dokumentierten Aufzeichnungen des örtlichen Gesundheitszentrums (District Medical Office) identifiziert und vom Untersucher aufgesucht.

- (1) Gruppe der 7 Überlebenden: von 27 Erkrankten haben 8 überlebt, von denen **einer** in seine Heimat Kenia wieder zurückkehrte und damit den Untersuchungen nicht zu Verfügung stand (n= 7)
- (2) Gruppe der Haushaltskontakte (n= 137). Hierbei handelte es sich um Personen, die mit den Erkrankten im gleichen Haushalt gelebt hatten.
- (3) Krankenhauspersonal : Ärzte, Krankenschwestern, Pfleger, Reinigungspersonal Krankenwagenfahrer und Mitglieder der Begräbnisteam. (n= 63)
- (4) Gruppe der Allgemeinbevölkerung (n= 46). . Die Gruppe der Allgemeinbevölkerung wurde unter den schwangeren Frauen im Masindi Krankenhaus (Pränatal Klinik) als auch durch Bekannte / Verwandte von Gruppenangehörigen in der Region willkürlich ausgesucht. Diese Personen hatten wissentlich keinen Kontakt zu Erkrankten

1. Gruppe: Überlebende

Diese Gruppe bestand aus sieben Personen: Drei Frauen und vier Männern. Bei F.N. handelte es sich um den Distriktarzt, R. A., J.M. und F.M. waren Familienangehörige, A.D. war Krankenpfleger M.K. Krankenschwester und J.K. Krankenträger.

4.2. Anamnese und klinisch –internistische Untersuchung der Überlebenden

Alle 7 Überlebenden wurden aufgesucht. Alle wurden anamnestiziert und alle wurden internistisch als auch orientierend neurologisch untersucht. Da man aus früheren Daten eine besondere Affinität des Virus mit dem Sehorgan in Verbindung bringen konnte (23), wurde mit den zu Verfügung stehenden Hilfsmitteln noch eine ophthalmologische Untersuchung durchgeführt.

Die Hilfsmittel bestanden aus:

Stethoskop, Reflexhammer, Spaltlampe, Diagnostikleuchte, Mundspatel, Ohrtrichter.

Anamnese

Von allen 7 Untersuchten gab nur einer (J.K.) ein komplettes Wohlbefinden an und bot zudem in der internistischen und neurologischen Untersuchung keine objektivierbaren pathologischen Untersuchungsergebnisse.

Ebenfalls war der ophthalmologische Untersuchungsbefund, hinsichtlich residueller Erscheinungen unauffällig.

Eine der Überlebenden (R.A) klagte seit der Genesung über einen quälenden, trockenen Husten, der allerdings in der Auskultation der Lunge kein pathologisches Korrelat gefunden hat.

Ein weiterer (Dr. F.N) klagte über einen ausgeprägten Libidoverlust, welchen er unmittelbar mit der Ebola Infektion in Verbindung gebracht hat.

Eine andere (M.K) bringt immer wiederkehrende Kopfschmerzen seit der Rekonvaleszenz in unmittelbaren Zusammenhang mit überstandem Ebola Fieber.

Bei (A.D) fällt eine auffallende Trübung des re. Auges i.S. einer Katarakt auf. Zudem klagt er über einen objektivierbaren Visusverlust (Sehtafeltest), als auch über eine ausgeprägte Photophobie. Diese Beschwerden seien unmittelbar nach der Ausheilung mit dem Virus aufgetreten und haben angehalten.

Bei (F.M.) zeigt sich eine verstärkte ciliare Injektion in beiden Augen als klinischer Ausdruck einer Konjunktivitis. Er wertet diesen Befund selbst als nicht außergewöhnlich. Es komme häufig vor, v.a. wenn in der Hütte gekocht würde.

In der ophthalmologischen Untersuchung bei (F.M) fällt eine oberflächliche Narbe an der Cornea auf, die nach eigenen Angaben von einem Unfall als Kind herrührte.

Tabelle 3: Zusammenfassung der Ergebnisse der klinischen Überlebenden (n = 7)

	<i>Cor</i>	<i>Pulmo</i>	<i>Abdomen</i>	<i>Augen/ Visus</i>	<i>Neurostatus</i>	<i>Besonderheiten</i>
<i>Dr. FN</i>	HF: NF HG: 0	RG: 0 NG: 0	DG: ++ HSM: 0	KR: obp HL: 0 VL: 0 CI: 0 LT: 0	MER: opB HN: opB	<i>Libidoverlust</i>
<i>RA</i>	HF: NF HG: 0	RG: 0 NG: 0	DG: ++ HSM: 0	KR: opb HL: 0 VL: 0 CI: 0 LT: 0	MER: opB HN: opB	<i>Husten seit Rekonvaleszenz von Ebola</i>
<i>AD</i>	HF: NF HG: 0	RG: 0 NG: 0	DG: + HSM: 0	HL: 0 KV: opb <i>re: VL</i> <i>re: CI</i> <i>re: PPh</i>	MER: opB HN: opB	<i>Auffallende Trübung des re. Auges i.S. einer Katarakt</i>
<i>JK</i>	HF: NF HG: 0	RG: 0 NG: 0	DG: ++ HSM: 0	KR: opb HL: 0 VL: 0 CI: 0 LT: 0	MER: opB HN: opB	Keine Auffälligkeiten
<i>MK</i>	<i>HF:</i> <i>110/min</i> HG: 0	RG: 0 NG: 0	DG: ++ HSM: 0	KR: opb HL: 0 VL: 0 LT: 0	MER: opB HN: opB	<i>Intermittierende Kopfschmerzen</i>
<i>JM</i>	HF: NF HG: 0	RG: 0 NG: 0	DG: ++ HSM: 0	KR: opb HL: 0 VL: 0 CI: 0 LT: 0	MER: opB HN: opB	<i>Oberflächliche Narbe li. Cornea</i>
<i>FM</i>	HF: NF HG: 0	RG: 0 NG: 0	DG: ++ HSM: 0	KR: opb HL: 0 VL: 0 <i>CI:</i> <i>++bds</i> LT: 0	MER: opB HN: opB	<i>Klinischer Status einer bds Konjunktivitis</i>

Legende zu Tab: 3:

+++ = hochgradig ausgeprägt ++ = mittelstark ausgeprägt

+ = gering ausgeprägt 0 = nicht vorhanden, opB: ohne pathologischen Befund

HSM: Hepatosplenomegalie PPh: Photophobie

Cor:

HF: Herzfrequenz

HG: Herzgeräusch

NF: Normale Frequenz

Abdomen:

BD: Bauchdecke

DG: Darmgeräusche

HSM: Hepatosplenomegalie

Neurostatus:

MER: Muskeleigenreflexe

HN: Hirnnerven

Pulmo:

RG: Rassel/ Reibegeräusche

NG: Nebengeräusche

Augen / Visus:

KR: Konvergenzreaktion

HL: Hyperlacrimation

CI: Ciliare Injektion

VL: Visusverlust

LT: Linsentrübung

PPh: Photophobie

Bestimmung der Antikörper gegen das Ebolavirus

Tabelle 4: Höhe der Ebola Antikörpertiter (Indirekte Immunfluoreszenz) in der Gruppe der Überlebenden

	Name	Titer	Beruf	Ort der Untersuchung
	A.D	1:5120	Krankenpfleger	Masindi Hospital
	F.M	1:5120	Familienangehöriger	/
	J.K	1:5120	Krankenträger	Kyriandongo Hospital
	M.K	1: 320	Krankenschwester	Masindi Hospital
	F.N	1: 320	Arzt	Masindi Hospital
	R.A	1: 320	Familienangehörige	/
	J.M	1: 160	Familienangehörige	/

Bei allen 7 Überlebenden fanden sich deutlich (bei A.D, F.M und J.K sogar sehr hohe) Antikörpertiter gegen Ebolavirus Typ Sudan mit der indirekten Immunofluoreszenz. Das folgende Bild zeigt die typische Immunfluoreszenz in infizierten Verozellen mit einem hochtitrigen Serum eines Patienten mit Ebolafieber und einem anti- Ebola Maus monoklonalen Antikörper (AK).

Überlebende

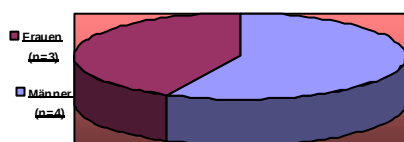
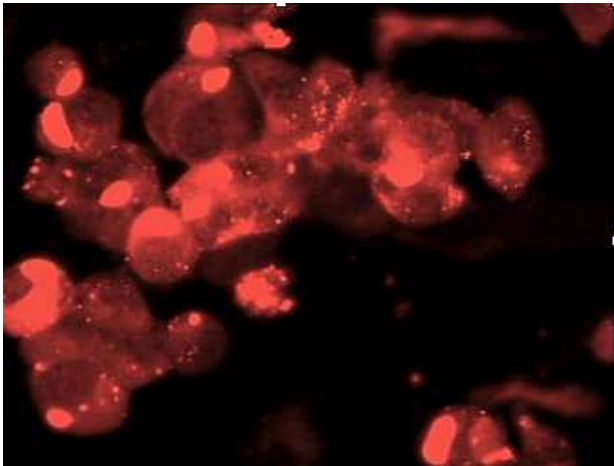
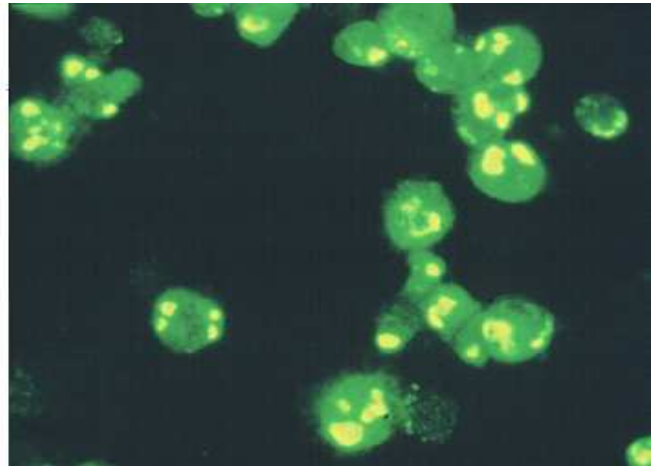


Abb. 4 Graphische Darstellung der Überlebenden nach Geschlecht

Fluoreszenzmikroskopische Darstellung der Ebola Antikörper



5a. Färbung mit anti-Ebola Maus AK
Rhodamin- anti- Maus AK



5b. Färbung mit humanem Positiv-Serum
und FITC anti- human. AK

Abb.5 Bindung der Ebola Antikörper an Virusantigene in der indirekten Immunfluoreszenz

2. Gruppe: Haushaltsangehörige

4.3. Anamnese und klinische Untersuchung

Alle 137 Haushaltsangehörigen wurden bezüglich Ihres Kontaktes zu Patienten mit Ebola-haemorrhagischem Fieber anhand eines Fragebogens befragt. Es wurde eine Gruppe festgelegt, die offensichtlichen Kontakt mit Körperflüssigkeiten hatte bzw. mit kontaminierten Gegenständen. Die andere Gruppe hatte nahen Kontakt, jedoch keine Körperflüssigkeiten bzw. kontaminierte Gegenstände berührt. Die gesamte Gruppe wurde orientierend klinisch untersucht. (Abb.6)

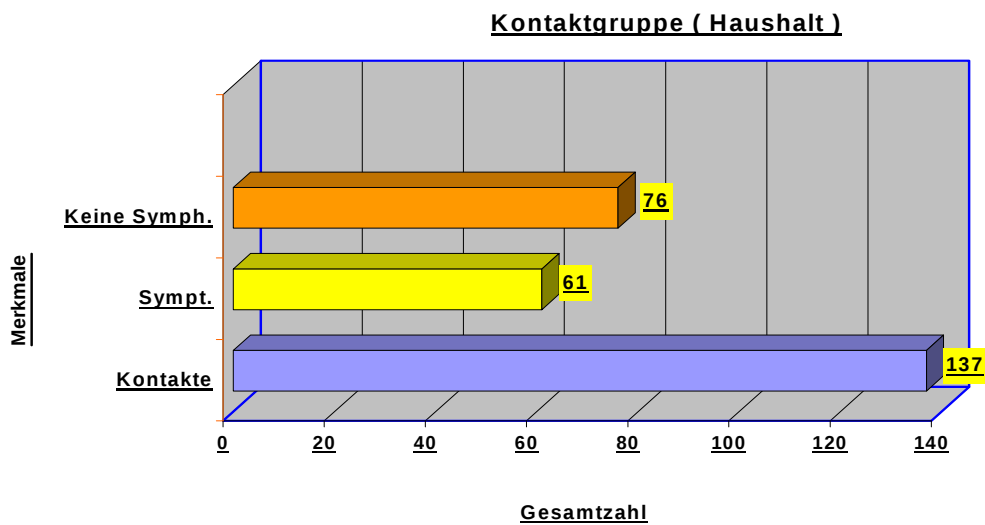


Abb. 6 Graphische Darstellung in der Kontaktgruppe (Haushalt) nach Symptomen / Keine Symptome

4.4. Epidemiologische Untersuchung und Unterteilung nach WHO- Kriterien bzgl. typischer Symptome bei Ebola

(s.a. - Abbildung 2 WHO- Fließdiagramm: Einteilungsschema der sog.: Falldefinition S. 22)

Beide Gruppen wurden untersucht auf typische Symptome wie Fieber, Blutungen, zusätzlich Allgemeinsymptome wie Kopfschmerzen, Übelkeit/Erbrechen, Appetitverlust, Diarrhoe, Müdigkeit, Bauchschmerzen, Muskel/ Gelenkschmerzen, Schluckprobleme, Atemnot, Schluckauf

Es zeigte sich, dass 37 von den 61 Individuen, die allgemeine Symptome aufwiesen, spezielle Symptome im Sinne eines milden hämorrhagischen Fiebers zeigten, also 27% aller Haushaltsangehörigen

Die Symptome verteilten sich wie folgt:

- | | |
|-------------------------------------|-------|
| • Fieber | 20 % |
| • > 3 Allgemeinsymptome (s . o .) | 18 % |
| • Blutungen | 0,7 % |

Überraschender Weise berichtete die Gruppe *mit* offensichtlichem körperlichen Kontakt weniger häufig über Symptome als die Gruppe *ohne* Kontakt.

- Die Gruppe mit offensichtlichem körperlichem Kontakt berichtete in 21 % und die ohne in 32 % über deutliche Symptome eines Fiebers, sodass hier kein signifikanter Unterschied bestand ($P = 0,18$).

4.5. Antikörperbestimmung gegen das Ebolavirus in der Gruppe der Haushaltsangehörigen

8 von 137 Personen (ca. 5,8%) zeigten Antikörper gegen Ebola Virus in der indirekten Immunfluoreszenz. Die Antikörper- Titer bewegten sich zwischen 1: 120 und 1: 2560. Titer von

1: 160 könnten möglicherweise als Hinweis auf eine kürzlich stattgefundene Infektion gedeutet werden.

Die Antikörper- Prävalenz zeigte keinen deutlichen Unterschied zwischen den Individuen mit oder ohne offensichtlichen körperlichen Kontakt:

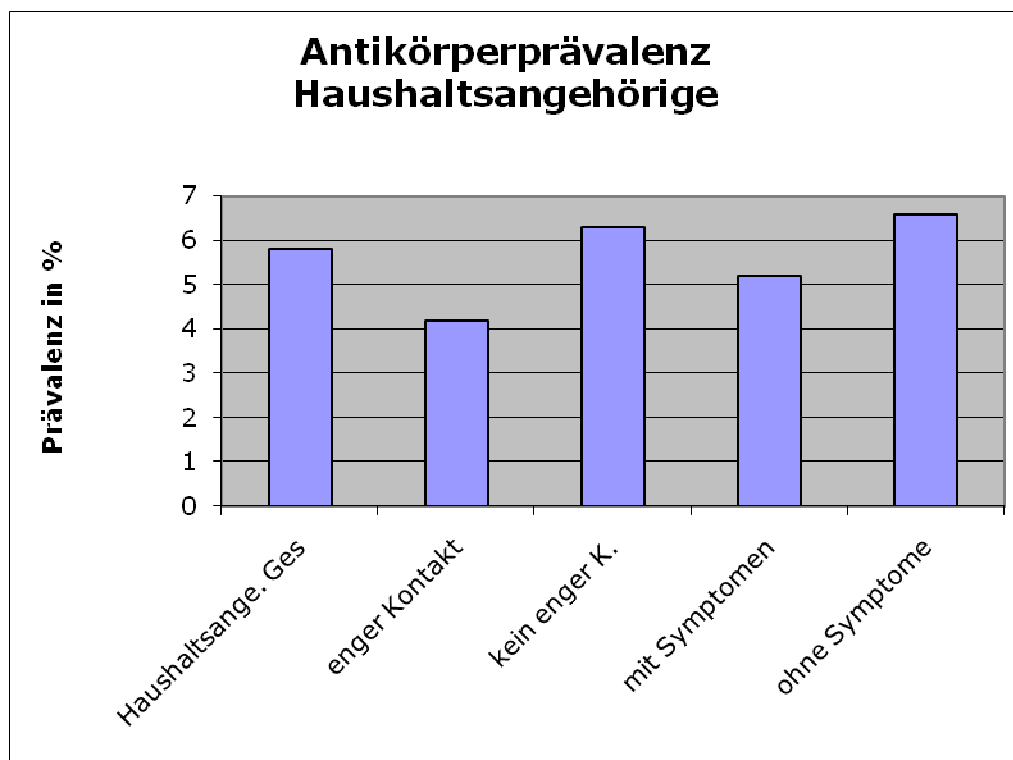


Abbildung 7: Antikörper- Prävalenzraten bei den Haushaltsangehörigen. Bei den unterschiedlichen Risiko- Gruppen zeigen sich keine deutlichen Unterschiede

- Mit offensichtlichem körperlichem Kontakt zeigten 4,2 % und
 - ohne offensichtlichen körperlichen Kontakt 6,3 %
- Antikörper gegen Ebolavirus (Abld. 6).

Es bestand also kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Antikörperverhaltens zwischen beiden Gruppen. Das gleiche galt für die Antikörperergebnisse bezogen auf die Symptome bzw. das Fehlen von Symptomen.

Bei Kontaktpersonen mit Symptomen fanden sich Antikörper bei 5,2% bei solchen ohne Symptome in 6.6.% (Abld.6). Übrigens finden sich in der Gruppe der gesunden, nicht exponierten Gruppe ebenfalls 6,7 % Seropositive. (s.u.).

In nur *einem* Fall zeigte sich, dass alle drei Merkmale positiv in Bezug auf eine milde Ebola Virus Infektion zu werten waren. Es war eine Exposition vorhanden, nämlich die Berührung von Körperflüssigkeiten eines Ebola Patienten. Es bestanden Symptome wie Übelkeit / Erbrechen, Diarrhoe, Schluckauf und in der Serologie zeigte sich ein Antikörpertiter von mit 1/ 320 in der indirekten Immunfluoreszenz.

3. Gruppe: Krankenhauspersonal

4.6. Anamnese und klinische Untersuchung

Alle 63 Individuen des Krankenhauspersonals wurden interviewt und es wurde allen Blut für die Antikörperbestimmung abgenommen.

Wie schon in der Gruppe der Haushaltsangehörigen / Kontakte wurden auch hier alle Teilnehmer bezüglich der o.a. Parameter untersucht:

Typische Symptome wie Fieber, Blutungen und Allgemeinsymptome wie Kopfschmerzen, Übelkeit/Erbrechen, Appetitverlust, Diarrhoe, Müdigkeit, Bauchschmerzen, Muskel/ Gelenkschmerzen, Schluckproblem, Atemnot, Schluckauf wurden protokolliert.

Alle Personen wurden einer orientierenden klinischen Untersuchung unterzogen.

Von allen 63 Personen konnten zuverlässige Daten bezüglich Schutzmaßnahmen erfragt werden. 14 Personen berichteten über ungeschützten körperlichen Kontakt * mit einem Ebola Patienten, bzw. mit Körperflüssigkeiten oder kontaminierten Gegenständen; 38 Individuen trugen allzeit eine komplette Schutzausrüstung, 11 Personen hatten keinerlei körperlichen Kontakt. Die komplette Schutzausrüstung umfasste Ganzkörperoverall mit Gummischürze, Mundschutz, Schutzbrille, 2 Paar Handschuhe, Gummistiefel.

Symptome

Es ließ sich zeigen, dass 27 von 63 Individuen (42, 8 %) Symptome bezüglich eines milden hämorrhagischen Fiebers aufwiesen.

Die Symptome verteilten sich wie folgt:

- | | |
|--------------------------------------|------|
| • Fieber | 25 % |
| • > 3 Allgemeinsymptome ^a | 38 % |
| • Blutungen | 0 % |

Die Gruppe der Individuen *ohne* komplette Schutzausrüstung berichtete signifikant häufiger über Symptome als Individuen der Gruppe *mit* kompletter Schutzausrüstung.

- | | |
|-----------------------------------|-----------|
| • Mit kompletter Schutzausrüstung | 33 % |
| • Ohne komplette Schutzausrüstung | 73 % |
| Statistische Signifikanz | P = 0,008 |

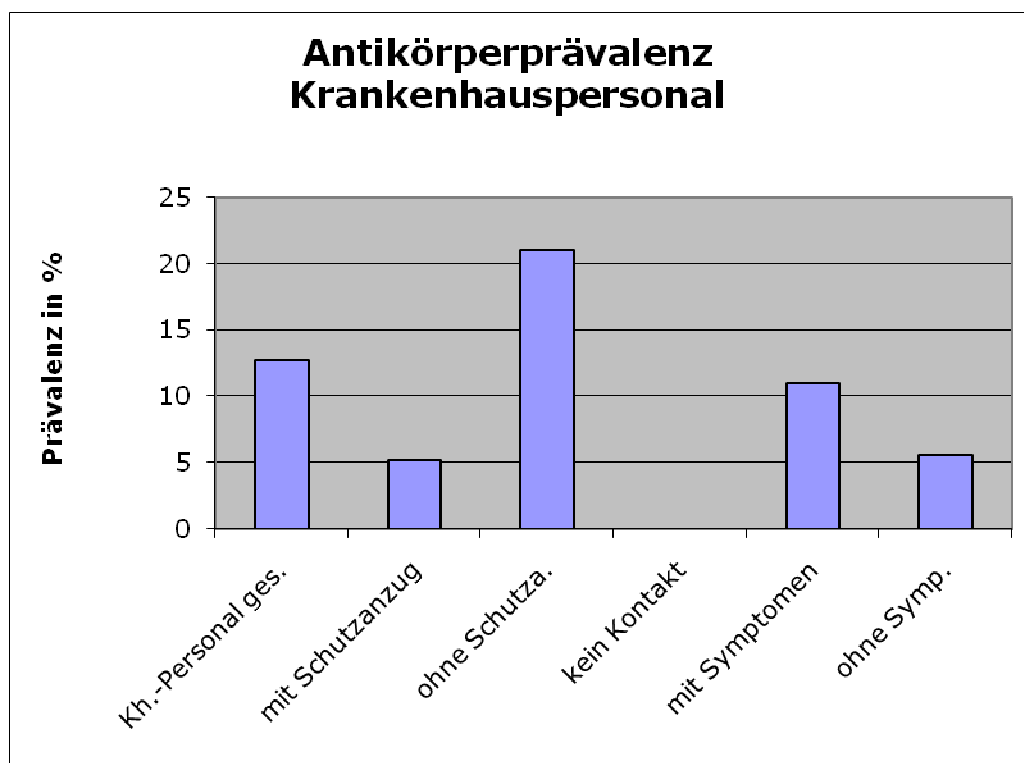


Abbildung 8: Prävalenz der Antikörper beim Krankenhauspersonal in Abhängigkeit von Schutzausrüstung oder Symptomen

In der Gruppe von 63 Personen zeigten insgesamt 8 Individuen Antikörper, was einer Seroprävalenz von 12,7 % entspricht. (Abbildung 8).
Antikörper- Titer zwischen 1:120 und 1:1280 wurden festgestellt. Erhöhte Antikörpertiter über $1:\geq 160$ zeigten sich bei 5 Personen (7,9 %).

Bei 2 Personen mit kompletter Schutzausrüstung (38) fanden sich Antikörper (5,2%), bei 14 Personen ohne komplette Schutzausrüstung) waren es 3 (21 %)
Dieser Unterschied ist hochsignifikant.

Bezogen auf das Auftreten von Symptomen und gleichzeitige Anwesenheit von Antikörpern konnten folgende Ergebnisse ermittelt werden:

von 27 Personen mit Symptomen hatten 3 Personen Antikörper (11%)
von 18 Personen ohne Symptomen hatte 1 Person Antikörper (5,6 %) (Abbildung 7).

Bei weiteren 18 Personen, die nicht klar zugeordnet werden konnten, fanden sich weitere 4 Seropositive.

Wegen der kleinen Fallzahl ist dieser Unterschied statistisch nicht signifikant.

Bei 3 von 5 seropositiven Individuen ($AK \geq 1:320$) konnten alle drei Variablen positiv bezüglich einer milden Ebola Infektion gedeutet werden.

1. Exposition:(Körperliche Auseinandersetzung mit konfusem desorientiertem Patienten), Nadelstichverletzung, Reinigung des Ambulanzwagens ohne Schutzkleidung
2. Symptome: Fieber, Kopfschmerzen, Müdigkeit, Übelkeit/ Erbrechen.
3. Serologie: Positiv mit 1:320 und 2 x 1:1280

4. Gruppe: Allgemeinbevölkerung

4.7. Klinische Daten

Um einen groben Überblick über die Seroprävalenz in der gesunden Bevölkerung in West-Uganda zu erhalten, wurden 46 Serumproben unter den schwangeren Frauen im Masindi Krankenhaus. (Pränatal Klinik) als auch bei Bekannten / Verwandten von Gruppenangehörigen in der Region willkürlich ausgesucht. Diese Personen hatten wissentlich keinen Kontakt zu Erkrankten.

4.8. Antikörperbestimmung

In 3 der 46 Serumproben fanden sich Antikörper mit der indirekten Immunofluoreszenz, was einer Antikörperprävalenz von 6,7% entspricht. Die Antikörpertiter bei den drei Personen betrugen: 1:5120, 1:640, 1:160.

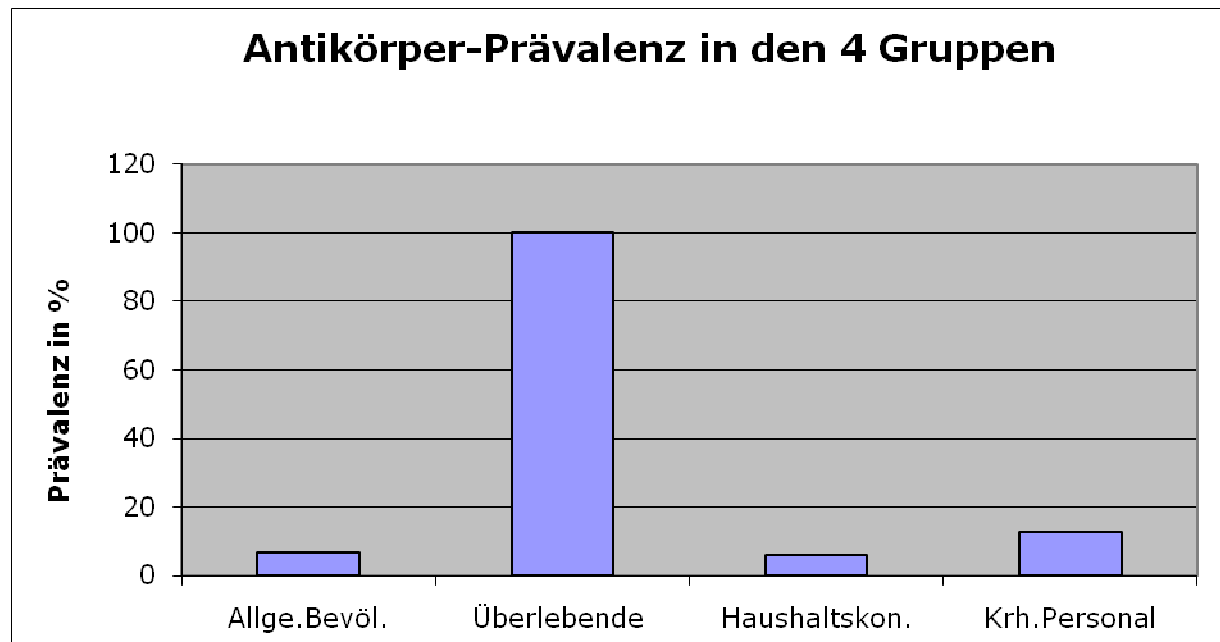


Abbildung 9: Übersicht über die Ebola Antikörperprävalenz in den vier verschiedenen Risikogruppen

In der Gruppe der Haushaltskontakte zeigte sich eine Seroprävalenz
von : 8/137 (5,8 %)

Bei Personen mit kompletter Schutzausrüstung fanden sich
Antikörper bei: 2 /38 (5,2%)

Bei Personen ohne komplette Schutzausrüstung waren
es : 3/14 (21 %)

Untersuchte Gruppen	gesamt Σ	Anzahl AK	Prävalenz (%)
Überlebende	7	7	100
Haushaltsangehörige	137	8	5,8
Enger Kontakt	58	3	5,2
Kein enger Kontakt	79	5	6,3
Mit Symptomen	76	4	5,2
Ohne Symptome	61	4	6,6
Krankenhauspersonal	63	8	12,7
Schutzanzug	38	2	5,2
Ohne Schutzanzug	14	3	21,0
Kein Kontakt	11	0	0
Symptome	27	3	11,0
Ohne Symptome	18	1	5,6
Allgemeinbevölkerung	46	3	6,7

4.9.Tabelle 5: Zusammenfassenden Darstellung nach Anzahl und Prozentsatz der Antikörper-Positiven in den verschiedenen Gruppen

4.10. Erklärung und Bewertung der Ergebnisse

Vor allem ist bemerkenswert, dass auch in der Gruppe der Gesunden ohne nachweislichen Kontakt zu Ebola-Fieber Kranken immerhin 3 von 46 Untersuchten Antikörper besaßen (6,7%; Abb. 9). Daher lassen sich IgG- Antikörper gegen Ebolavirus in Uganda per se nicht im Sinne einer kürzlichen Infektion interpretieren. Auch muss wohl mit weitgehend inapparenten Infektionen gerechnet werden, da die Antikörper ohne dramatische klinische Symptome erworben wurden.

Wie zu erwarten, zeigten alle Personen (7 von 7 = 100 % Antikörperprävalenz), die das Ebola-Fieber überstanden hatten, hohe Antikörper- Titer (Tab.4)

Beim Krankenhauspersonal zeigt sich eine deutlich höhere Antikörperprävalenz (12,7%) als bei der Normalbevölkerung. Außerdem ist bemerkenswert, dass unter den Personen ohne Schutzmaßnahmen deutlich mehr Antikörper besaßen (21%), als solche, die einen ausreichenden Infektionsschutz besaßen (5,2 %).

In dieser Studie wurden: mittels indirekter Immunfluoreszenz anti-Ebola Antikörper in vier klinisch definierten Gruppen (Überlebende, Haushaltskontakte, Krankenhauspersonal, Allgemeinbevölkerung) gemessen und die Antikörper- Prävalenz in den verschiedenen definierten Gruppen ermittelt. Dabei wurden alle Überlebenden einer klinischen Nachuntersuchung unterzogen. Auf residuelle Krankheitsbilder bzw. Krankheitssymptome, die in der Literatur beschrieben sind, wurde besonders geachtet.

In der Gruppe der **Überlebenden** wurde eine Antikörper Prävalenz von 100% (7/7) ermittelt.

Beim **Krankenhauspersonal** hatten 12,7 % (8/ 63) eine positive Antikörperreaktion. Also deutlich mehr als in der Normalbevölkerung. Dies deutet darauf hin, dass doch bei einigen Krankenpflegern und Ärzten mehr oder weniger klinisch relevante Ebola Infektionen abgelaufen waren.

Von besonderem Interesse ist die Aufschlüsselung nach geschütztem und ungeschütztem Personal: Hier fanden sich signifikant mehr Seropositive in der **ungeschützten** (21%) gegenüber der **geschützten** (5,2%) Gruppe, die Overall, Mundschutz, Brille, Handschuhe benutzte. Es zeigte sich, dass eine Zunahme der AK Prävalenz positiv mit einer mangelnden

bzw. deutlich minderwertigen persönlichen Schutzmaßnahme im Sinne des Barrier Nursing korrelierte.

In der Gruppe der **Haushaltskontakte** zeigte sich eine Seroprävalenz von 5,8 % (8/137)

Bei den Patienten zeigte sich ein Unterschied in der Antikörperprävalenz zwischen der Gruppe **mit** und **ohne** Symptome

(73 % vs. 33 % P = 0,008)

Die Seropositivität in der Gruppe des Krankenhauspersonals unterteilt nach dem Vorhandensein von *Symptomen* (Fieber, Allg. Symp., Blutungen) gegenüber den *ohne Symptome* zeigte keinen so deutlichen Unterschied:

11 % vs. 5,6 %

In der Gruppe der **Haushaltskontakte** wurde versucht, eine Risikoabschätzung anhand von *körperlichen Kontakt* zu Ebola Kranken + *Nicht Kontakt* zu ermitteln. Hier ergaben sich Werte von:

5,2 % vs. 6,3%

Es bestand *kein* eindeutig signifikanter Unterschied

In der Gruppe der **Haushaltskontakte mit** und *ohne Symptomen* zeigte sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied:

5,4% vs. 6,0%

5. Diskussion

5.1. Vergleich zu anderen Untersuchungen in früheren Ausbrüchen

Bereits in vergangenen Ausbrüchen von Ebola hämorrhagischem Fieber (EHF) im tropischen Afrika wurden Antikörper -Messungen durchgeführt (17,18,27,28,29,30,31,42,55). Hierbei muss unterschieden werden zwischen der unmittelbar klinischen Situation in einem Ausbruch, zwecks Sicherung der Diagnose (IgM -AK gegen Ebolavirus) und der retrospektiven Suche nach Antikörper (IgG- AK gegen Ebolavirus) tragenden Individuen und als auch Untersuchungen bei Primaten. Die AK Suche bei möglichen Vektoren (Primaten etc.), im Hinblick auf den Infektionsursprung, den Wirt, blieb erfolglos.

Die AK Suche in Masindi wurde ein Jahr (2002) nach dem Ausbruch (2000/ 2001) durchgeführt (79).

Bereits Ksiazek und Rollin et. al konnten zeigen, dass bei Überlebenden aus Kikwit (Demokratische Republik Congo) eine positive AK Reaktion im ELISA noch zwei Jahre nach Ausbruch vorhanden war (80).

Ebenfalls wurden von Buscio und Marschall et. al Prävalenzstudien in der Bevölkerung während des EBO- HF Ausbruches in Kikwit (DR- Congo) durchgeführt. Sie konnten zeigen dass 9,3 % (15 / 161) in der städtischen Bevölkerung EBO- IgG positiv waren im Gegensatz zur ländlichen Population 2,2 % (9/ 414) (80).

5.2. Antikörper Prävalenz und Barrier Nursing

Die erhobenen Daten belegen, dass zwischen persönlichen Schutzmaßnahmen (engl.: Barrier Nursing) und der Infektionsmöglichkeit ein enger Zusammenhang besteht. Eine statistische Signifikanz konnte allerdings nur in der Gruppe des Krankenhauspersonals gezeigt werden. Leroy et al. (81) konnten ebenfalls mit ihren Daten diese These stützen.

Ferner konnte gezeigt werden, dass auch die Symptommhäufigkeit mit mangelnden Schutzmaßnahmen deutlich zunahm. Schon 1995 in Kikwit / Demokratische Republik des Congo konnte statistisch ein signifikanter Rückgang der Sterblichkeitsrate unter dem Krankenhauspersonal, unmittelbar nach Einsetzen des Barrier Nursing beobachtet werden. (s. Abld.:15 Bildanhang)

Neben der Frage inwieweit eine Antikörperantwort und damit eine Infektion gegeben ist/ war, stellen sich natürlich zum einen Fragen nach kurativen Ansätzen und zum anderen auch infektionsepidemiologische Fragen i.S. von Seuchenschutzmaßnahmen.

Eine solcherart geführte Diskussion nimmt in afrikanischen Ländern mit politisch instabilen Systemen sehr schnell brisante und nicht selten politische Ausmaße an.

Die soziokulturellen Aspekte mit eventueller *Stigmatisierung* einer bestimmten Gruppe führt in einer, zum großen Teil animistisch geprägten Gesellschaft häufig zu Konfliktpotential für die betroffenen Individuen (82, 87).

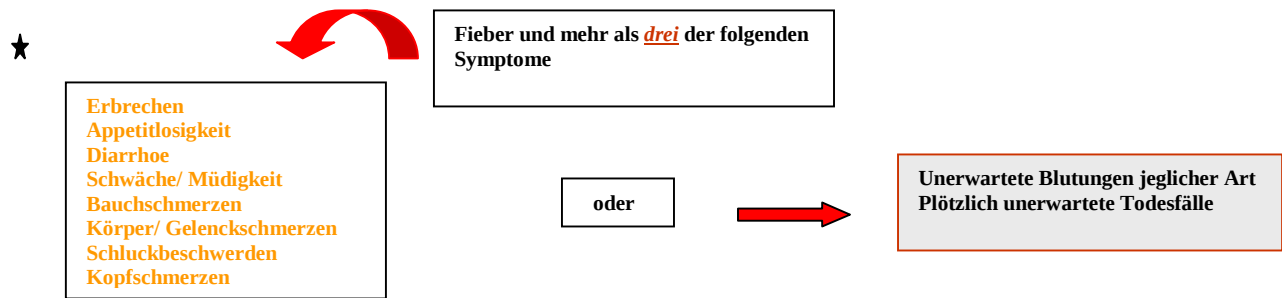
5.3.Versuch der Korrelation zwischen der Antikörper- Höhe und Krankheitsintensität

Die Höhe der AK Titer, gemessen mit der indirekten Immunfluoreszenz fanden sich bei den meisten Überlebenden zwischen 1:10- 1: 1250, wobei die maximal gemessene Titerhöhe von 1 / 5120 nur bei drei Überlebenden messbar war.

Die Höhe der Titer zeigte keine Korrelation zwischen Intensität des Krankheitsverlaufs bzw. der Intensität des Krankheitsbildes auf. Folglich kann hier nur mit Einschränkung der AK Wert alleine als Marker für die Krankheitsintensität herangezogen werden. Diese Feststellung trifft für den Zeitraum von einem Monat bis zu einem Jahr nach dem Ausbruch zu. Für kürzere Zeiträume, bzw. zeitgleichere Messungen bleibt die These weiter zu diskutieren.

Neben der Antikörper- Höhe wurde auch untersucht, ob bei positivem Antikörpernachweis unabhängig von der Titerhöhe die Variablen der positiven Exposition (WHO – Schema, S.22) ★ als auch die der klinischen Symptomatik zutreffen. Neben der angenommenen und auch bestätigten Theorie in der Gruppe der Überlebenden (Übereinstimmung 100%) gilt dieses nur zu einem geringen Teil für die Gruppe des Krankenhauspersonals. Bei 5 AK positiven Patienten trafen alle Variablen (Symptome) gerade für 3 Patienten zu.

In der Gruppe der Haushaltskontakte trafen unter den insgesamt 8 AK positiven Patienten alle Variablen nur auf einen Patienten zu.



(WHO Schema, Abb. 2 S.22)

5.4. Gibt es ein Reston -like- Virus im tropischen Afrika?

In Anbetracht der Tatsache, dass in der Gruppe der Allgemeinbevölkerung (3 /47) ebenfalls anti- Ebola- Antikörper gefunden wurden, drängt sich die Frage nach einer Erklärung auf.

So ist sicherlich zum einen das Testverfahren zu hinterfragen. Es sollte auch die Frage nach potentiellen anderen Expositionsmöglichkeiten gestellt werden

Ebola- Fieber wird, wie von verschiedenen Autoren (17, 21, 36) festgestellt, bis auf wenige Ausnahmen wohl nicht als *air transmitted disease* (36) übertragen.

Besteht möglicherweise eine Kreuzreaktivität zu anderen, außer dem bekanntem Marburg Virus – bis dato unbekannten Erregern aus der Gruppe der Filoviridae ?

Spätestens seit Untersuchungen von 1989 aus den USA kennt man eine für den Menschen apathogene Form der Ebola Viren. In Reston / Virginia, Texas und Pennsylvania wurden erstmalig im Jahr 1989 bei importierten Affen (*Macaca fascicularis*, *Cynomolgus* Affen) von den Philippinen Ebola Viren entdeckt und als EBO- Reston klassifiziert. Mehrere Menschen (1989 /4), (1990 /4) entwickelten Antikörper, zeigten aber keinerlei Krankheitssymptome (89, 90). In unterschiedlich durchgeführten Studien in den Affenpopulationen auf den Philippinen konnte gezeigt werden, dass die infizierten Affen erkrankten und auch verstarben (85).

5.5. Bewertung der klinischen residuellen Symptome in der Gruppe der Überlebenden

In der klinischen Nachuntersuchung aller Überlebenden (7), konnte bei einem Patienten (1) ein Augenschaden i.S. einer Linsentrübung und einem Visusverlust (23)

gezeigt werden. Dieses Symptom ist mit solchen in der Literatur beschriebenen typischen residuellen Symptomen einer Ebola Krankheit vergleichbar. Alle Überlebenden gaben

ähnlich lange Rekonvaleszenzzeiträume an, wie schon in anderen Publikationen (23,25) beschrieben.

5.6. Ausblick in die Zukunft

Diskussion soziokultureller und politischer Aspekte in einem afrikanischen Krisengebiet

Weitere Feld-Forschung sollte vorangetrieben werden, um eine möglichst große Zahl der Bevölkerung in den klassischen Expositionsländern (siehe Karte A Bildanhang) zu untersuchen. Untersuchungen dieser Art sind gerade in afrikanischen Ländern, in Gesellschaften, die noch teilweise sehr stark Naturreligionen anhaften und animistischen Glaubens sind, sehr schwierig und sollten mit der angemessenen Würde für die dort lebenden Menschen vorangetrieben werden. Gerade in den sogenannten Ausbruchsländern herrscht eine geradezu hysterische Angst vor der Krankheit. Untersuchungen haben gezeigt, dass ein Ebola Ausbruch schnell eine Schuldzuweisung gerade für Randgruppen in der afrikanischen Gesellschaft Tür und Tor öffnet (88, 99). Häufig werden zugezogene Afrikaner als auch Europäer für den Ausbruch (Gabon / Republik Congo WHO 2002) verantwortlich gemacht. Die psychische Traumatisierung bei den Menschen, die unmittelbar in einem Ausbruch gelebt und überlebt haben, spielt eine erhebliche Rolle und sollte bei den Untersuchungen, die zwangsläufig in diesen Bevölkerungsgruppen stattfinden sollte, stärkere Beachtung finden (87, 88, 99).

Dass selbst eine so schwerwiegende Ausbruchssituation, wie sie in Uganda 2000 / 2001 vorgeherrscht hat, mit > 450 Infizierten, der größte dokumentierte Ausbruch in der Geschichte, für die dort lebenden Menschen auch etwas Positives hatte, kann anhand der politischen Situation in Norduganda / Gulu gezeigt werden. Seit Jahren schon gilt die Region in Norduganda / Südsudan als eine der instabilsten Regionen in Afrika überhaupt. Sie ist gezeißelt von sogenannten Gotteskriegern (*LRA- Lord Resistance Army*), die vorgeben gegen das politische System in Kampala /Uganda zu kämpfen, jedoch in der Wirklichkeit die dort lebende Bevölkerung mordet, vergewaltigt und ausraubt. Nach eigenen Erfahrungen als auch dokumentierten Berichten der UNO / WHO konnte in der Zeit des Ebola Ausbruchs ein signifikanter Rückgang der o.g. genannten Verbrechen dokumentiert werden.

6. Zusammenfassung

6.1. Zusammenfassende Beurteilung

Seit Jahrzehnten gilt Ebola- Hämorrhagisches Fieber (EHF) als eine der Geißeln der Menschen in Zentralafrika. Spätestens seit 1976, dem ersten dokumentierten Ausbruch in Zaire, der damaligen Demokratischen Republik Congo (DRC), rückte die Erkrankung immer mehr in den Mittelpunkt wissenschaftlichen Interesses. Einschlägige Medienberichte und pseudowissenschaftliche Bücher und Filme brachten die Krankheit auch großen Teilen der Allgemeinbevölkerung nahe.

Ein erheblicher Teil der Faszination dieser Virus- Erkrankung ist in der Kontagiosität und der hohen Mortalität (Bei EBO- Subtyp- Zaire > 90 %) begründet. Die Quelle der Erkrankung, bzw. die Frage nach einem Wirt blieb lange Zeit unklar, und erst seit 2005 brachte der positive Virusnachweis in drei verschiedenen Spezies von Fruchtfledermäusen (Leroy et al. Nature 2005) mehr Licht ins Dunkel.

In dieser Studie wurden 1 1/2 Jahre nach dem zahlenmäßig größten Ebola Ausbruch in Afrika, in Norduganda im Jahr 2000 / 2001 in der Region Masindi (s. Karte 2) Antikörperuntersuchungen in verschiedenen betroffenen Bevölkerungsgruppen durchgeführt. Ferner wurde eine epidemiologische Untersuchung anhand eines Fragebogens mit diesen Gruppen unternommen. Anhand der ausgewerteten Fragebögen und der Antikörper-Ergebnisse wurden die Resultate miteinander verglichen und versucht in Korrelation zu den angegebenen klinischen Erscheinungen zu stellen.

Teilweise konnte eine positive Korrelation zwischen Symptomen, Exposition und Antikörpern gezeigt werden. Das traf in erster Linie auf die Gruppe des Krankenhauspersonals zu.

Insgesamt konnte klar gezeigt werden, dass ein enger Zusammenhang zwischen Symptomen und gesicherter Exposition als auch einer Antikörperantwort zu finden war.

Die Höhe des Antikörper- Titors, gemessen in der indirekten Immunfluoreszenz, ergab keinen klaren Hinweis auf die Schwere der Erkrankung bzw. auf eine gesicherte Exposition. Dies konnte zum einen in der Gruppe der Überlebenden als auch in den anderen Gruppen (Krankenhauspersonal, Haushaltskontakte) gezeigt werden.

Die Daten sprechen für eine Verbesserung im „Barrier Nursing“ und für die rechtzeitige Implementierung dieser Maßnahmen in einem Ausbruch. Das Modell der Risikostratifizierung, welches am WHO Modell für die rechtzeitige Detektion von wahrscheinlichen und möglichen Fällen bereits existiert, ist suffizient, muss jedoch auch konsequent umgesetzt werden (91).

Die positiven Antikörper- Ergebnisse in der Gruppe der Allgemeinbevölkerung lassen zum einen die These einer weit größeren Infektionsrate in der Population zu. Bei weitgehend fehlenden klinischen Beschwerden verläuft die Infektion möglicherweise häufig inapparent. Inwiefern ein bislang unbekannter, für Menschen nicht pathogener Ebola Virusstamm ähnlich dem Ebola Reston Typ (EBO-Reston) eine Rolle spielt, sollte Gegenstand zukünftiger Forschung sein. Aus klinischer Sicht kann die endemisch verbreitete Malaria, welche von den Menschen bereits in Ihrem täglichen Leben akzeptiert wird, gerade in den Anfangstadien von Ebola- Fieber leicht mit einem hämorrhagischen Fieber verwechselt werden

7. Literaturverzeichnis

Die Schreibweise der zitierten Titel wurde aus der Originalliteratur übernommen.
Die Namen der zitierten Zeitschriften sind nach dem System des „Index Medicus“ abgekürzt.

- (1) Martini GA, Siebert R, Marburg virus disease. Berlin: Springer Verlag, 1971.
- (2) Conrad JL, Isaacson M, Smith EB, et al. Epidemiologic Investigation of Marburg virus disease, southern Africa, 1975. *Am J Trop Med Hyg* 1978;27:1210-5.
- (3) Smith DH, Johnson BK, Isaacson M et al. Marburg virus disease in Kenya. *Lancet* 1982;1:816-20.
- (4) Johnson ED, Johnson BK, Silverstein D, et al. Characterisation of a new Marburg virus isolated from a fatal case in Kenya. *Arch Virol Suppl* 1996;11:101-14.
- (5) World Health Organisation. Ebola haemorrhagic fever in Zaire, 1976. Report of an international commission. *Bull WHO* 1978;56:271-93.
- (6) World Health Organisation. Ebola haemorrhagic fever in Sudan, 1976. Report of a WHO international study team. *Bull WHO* 1978;56:247-70.
- (7) Jahrling PB, Geisbert TW, Dalgard DW, et al. Preliminary report isolation of Ebola virus from monkeys imported to USA. *Lancet* 1990;335:502-5.
- (8) Peters CJ, Johnson ED, Jahrling PB, et al. Filoviruses. In: Morse S, ed. *Emerging viruses*. New York: Oxford University Press. 1991:159-75.
- (9) Rollin PE, Williams RJ, Bressler DS, et al. Ebola (subtype Reston) virus among quarantined nonhuman primates recently imported from the Philippines to the United States. *J Infect Dis* 1999;179(suppl 1):108-114.
- (10) Fischer-Hoch SP, Brammer TL, Trappier TG, et al. Pathogenic potential of filoviruses: role of geographic origin of primates host and virus strain. *J infect Dis* 1992;166:753-63.
- (11) Centers for Disease Control and Prevention. Update: filovirus infection in animal handlers. *MMWR* 1990;39:221.
- (12) Le Guenno B, Formently P, Wyers M, Gounon P, Walker F, Boesch C. Isolation and partial characterisation of a new strain of Ebola virus. *Lancet* 1995;345:1271-4.
- (13) Formently P, Boesch C, Wyers M, et al. Ebola virus outbreak among chimpanzees living in a rain forest of Côte d'Ivoire. *J Infect Dis* 1999;179(suppl 1):S120-6.

- (14) Preston R. The hot zone . New York: Random house, 1994

- (15) Heymann DL, Barakamfitye D, Szczeniowski M, Muyembe-Tamfum JJ,Bele O, Rodier G. Ebola hemorrhagic fever. Lessons from Kikwit, Democratic Republic of the Congo. J Infect Dis 1999;179(suppl 1):S284-7.

- (16) Dowell SF, Mukunu R, Ksiazek TG, et al. Transmission of Ebola hemorrhagic fever: a study of risk factors in family members, Kikwit , Democratic Republic of the Congo, 1995. J Infect Dis 1999 179 (suppl 1)S87-91.

- (17) Zaki SR, Shieh WJ, Greer PW, et al. A novel immunohistochemical assay for detection of Ebola virus in the skin: implications for diagnosis, spread, and surveillance of Ebola hemorrhagic fever . J Infect Dis 1999;179 (suppl 1) :S36-47.

- (18) Jahrling PB, Geisbert TW, Jaax NK, Hanes MA, Ksiazek TG, Peters CJ. Experimental Infection of cynomolgus macaques with Ebola-Reston filoviruses from the 1989-1990 US epizootic. Arch Virol Suppl 1996;11:115-34.

- (19) Jahrling PB, Geisbert TW, Jaax NK, Hanes MA, Ksiazek TG, Peters CJ. Experimental Infection of cynomolgus macaques with Ebola-Reston filoviruses from the 1989-1990 US epizootic. Arch Virol Suppl 1996;11:115-34.

- (20) Jaax NK, D monkeys with Ebola- Zaire (Mayinga) virus by the oral avis KJ, Geisbert TJ, et al. Lethal experiments infection of rhesus and conjunctival route of exposure. Arch Pathol. Lab Med 1996; 120:140-55.

- (21) American Committee on Arthropod-Borne Viruses. International Catalogue of arboviruses (1985) . San Antonio, TX: American Society of Tropical Medicine and Hygiene. 1985.

- (22) Pattyn SR, ed. Ebolavirus hemorrhagic fever. Amsterdam: Elsevier/North-Holland Biomedical Press,1978.

- (23) Kibadi K, Mupapa K, Kuvula K, et al .Late ophthalmologic manifestations in survivors of the 1995 Ebola virus epidemic in Kikwit, Democratic Republic of the Congo. J Infect Dis 1999;179(suppl 1):S13-4.

- (24) Mupapa K, Mukundu W, Bwaka MA, et al. Ebola hemorrhagic fever and pregnancy. J Infect Dis 1999;179(suppl 1):S11-2.

- (25) Mupapa K, Massamba M, Kibadi K, et al. Treatment of Ebola hemorrhagic fever with blood transfusion from convalescent patients. J Infec Dis 1999;179 (suppl 1):S18-23.

- (26) Sadek RF, Khan AS, Stevens G, Peters CJ, Ksiazek TG. Ebola hemorrhagic fever, Democratic Republic of the Congo, 1995: determints of survival. J Infect Dis 1999; 179(supp 1)S24-7

- (27) Rowe AK, Bertolli J, Khan AS, et al. Clinical , virologic and immunologic follow up of convalescent patients and their household contacts, Kikwit, Democratic Republic of the Congo. *J Infect Dis* 1999; 179(suppl 1):S28-35
- (28) Rodriguez LL, De Roo A, Guimard Y, et al. Persistence and genetic stability of Ebola virus during the outbreak in Kikwit, Democratic Republic of the Congo. 1995. *J Infect Dis* 1999;179(suppl 1):S170-6
- (29) Dowell SF, Mukunu R, Ksiazek TG, et al. Transmission of Ebola hemorrhagic fever: a study of risk factors in family members, Kikwit, Democratic Republic of the Congo. 1995. *J Infect Dis* 1999; 179(suppl 1):S87-91
- (30) Tomori O, Bertolli J, Rollin PE, et al. Serologic Survey among hospital and health center workers during the Ebola hemorrhagic fever outbreak in Kikwit, Democratic Republic of the Congo, 1995. *J Infect Dis* 1999;179(suppl 1) :S98-101)
- (31) Busico KM, Marshall KL, Ksiazek TG et al. Prevalence of IgG antibodies to Ebola virus in individuals during an Ebola outbreak, Democratic Republic of the Congo, 1995. *J Infect Dis* 1999; 179(suppl 1):S102-7
- (32) Dowell SF, Mukunu R, Ksiazek TG, et al. Transmission of Ebola hemorrhagic fever: a study of risk factors in family members, Kikwit , Democratic Republic of the Congo, 1995. *J Infect Dis* 1999 179 (suppl 1)S87-91.
- (33) Zaki SR, Shieh WJ, Greer PW, et al. A novel immunohistochemical assay for detection of Ebola virus in the skin: implications for diagnosis, spread, and surveillance of Ebola hemorrhagic fever . *J Infect Dis* 1999;179 (suppl 1) :S36-47.
- (34) Simpson DIH. Marburg virus: a review of laboratory studies. In: Balner H, Beveridge WI, eds. *Infections and immunosuppression in subhuman primates*. Oslo, Norway: Scandinavian University Books, 1970:39-44
- (35) Johnson E, Jaax N, White J, Jahrling P. Lethal experimental infections of rhesus monkeys by aerosolized Ebola virus. *Int J Exp Pathol* 1995; 76:227-36
- (36) Jahrling PB, Geisbert TW , Dalgard DW , et al. Preliminary report isolation of Ebola virus from monkeys imported to USA. *Lancet* 1990;335:502-5.
- (37) Roels TH, Bloom AS, Buffington J, et al. Ebola hemorrhagic fever, Kikwit, Democratic Republic of the Congo, 1995: risk factors for patients without a reported exposure. *J Infect Dis* 1999;179(suppl 1):S92-101
- (38) Jaax NK, Davis KJ, Geisbert TJ, et al. Lethal experiments infection of rhesus monkeys with Ebola- Zaire (Mayinga) virus by the oral and conjunctival route of exposure. *Arch Pathol. Lab Med* 1996; 120:140-55.
- (39) Dowell SF, Mukunu R, Ksiazek TG, et al. Transmission of Ebola hemorrhagic fever: a study of risk factors in family members, Kikwit , Democratic Republic of the Congo, 1995. *J Infect Dis* 1999 179 (suppl 1)S87-91.

- (41) Jahrling PB, Geisbert TW, Jaax NK, Hanes MA, Ksiazek TG, Peters CJ. Experimental Infection of cynomolgus macaques with Ebola-Reston filoviruses from the 1989-1990 US epizootic. *Arch Virol Suppl* 1996;11:115-34.
- (42) Conrad JL, Isaacson M, Smith EB, et al. Epidemiologic Investigation of Marburg virus disease, southern Africa, 1975. *Am J Trop Med Hyg* 1978;27:1210-5.
- (43) Van der Groen , Jacob W, Pattyn SR. Ebola virus virulence for newborn mice. *J Med Virol* 1979;4:239-40
- (44) Leirs H, Mills JN, Krebs JW, et al. Search for the Ebola virus reservoir in Kikwit, Democratic Republic of the Congo: reflections on a vertebrate collection. *J Infect Dis* 1999; 179(suppl 1) : S155-63
- (45) Reiter P, Turell M, Coleman R, et al. Field investigations of an outbreak of Ebola hemorrhagic fever, Kikwit, Democratic Republic of the Congo, 1995: arthropod studies. *J Infect Dis* 1999; 179(suppl 1):148-54
- (46) Monath TP. Ecology of Marburg and Ebola viruses: speculations and directions for future research . *J Infect Dis* 1999; 179(suppl 1):S 127-38
- (47) Van der Groen G, Webb P, Johnson K, et al. Growth of Lassa and Ebola viruses in different cell lines. In: Pattyn SR, ed. Ebola virus haemorrhagic fever. Amsterdam: Elsevier/ North- Holland Biomedical Press, 1996;55:89-90
- (48) Turell MJ, Bressler DS, Rossi CA. Lack of virus replication in arthropods after intrathoracic inoculation of Ebola Reston virus. *Am J Trop Med Hyg* 1996;55:89-90
- (49) Swanepoel R, Leman PA, Burt FJ, et al. Experimental Inoculation of plants and animals with Ebola virus. *Emerg Infect Dis* 1996; 2:321-5
- (50) Ksiazek TG, West CP, Rollin PE, Jahrling PB, Peters CJ. ELISA for the detection of antibodies to Ebola viruses. *J Infect Dis* 1999;(suppl 1):S192-202
- (51) Sanchez A, Trappier SG, Mahy BWJ, Peters CJ, Nichol ST. The virion glycoproteins of Ebola viruses are encoded in two reading frames and are expressed through transcriptional editing. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:3602-7
- (52) Sanchez A, Ksiazek TG, Rollin PE, et al. Detection and molecular characterization of Ebola viruses causing disease in humans and nonhuman primates. *J Infect Dis* 1999;(suppl 1):S164-9
- (53) Jahrling PB, Geisbert TW, Jaax NK, Hanes MA, Ksiazek TG, Peters CJ. Experimental Infection of cynomolgus macaques with Ebola-Reston filoviruses from the 1989-1990 US epizootic. *Arch Virol Suppl* 1996;11:115-34.
- (54) Ksiazek TG, Peters CJ, Rollin PE, et al. Identification of a new North American hantavirus that causes acute pulmonary insufficiency. *Am J Trop Med Hyg* 1996;55:89-90

- (55) Peters CJ, Mills JN, Spiropoulou C, Zaki SR, Rollin PE. Hantaviruses. In: Guerrent RL, Walker DH, Weller PF, eds. Tropical infectious diseases: principles, pathogens, and practice. New York: WB Saunders, 1999(in press)
- (56) Van der Groen G, Johnson KM, Webb PA, Wulff H, Lange J. Results of Ebola antibody surveys in various population groups. In : Pattyn SR, ed. Ebola virus haemorrhagic fever. Amsterdam: Elsevier/North-Holland Biomedical Press, 1978:203-5
- (57) Villinger F, Rollin PE, Brar SS, et al. Markedly elevated levels of interferon (IFN-gamma), IFN-alpha, interleukin (IL)-2, IL-10, and tumor necrosis factor-alpha associated with fatal Ebola virus infection. J Infect Dis 1999; 179(suppl 1):S188-91
- (58) Feldmann H, Bugany H, Mahner F, Klenk HD, Drenckhahn D, Schnittler H. Filovirus-induced endothelial leakage by infected monocytes/macrophages. J Virol 1996;70:2208-14
- (59) Sanchez A, Trappier SG, Mahy BWJ, Peters CJ, Nichol ST. The virion glycoproteins of Ebola viruses are encoded in two reading frames and are expressed through transcriptional editing. Proc Natl Acad Sci USA 1996;93:3602-7
- (60) Peters CJ, Sanchez A, Feldmann H, Rollin P, Nichol S, Ksiazek TG. Filoviruses as emerging pathogens. Semin Virol 1994;5:147-54
- (61) Zaki SR, Shieh WJ, Greer PW, et al. A novel immunohistochemical assay for detection of Ebola virus in the skin: implications for diagnosis, spread, and surveillance of Ebola hemorrhagic fever. J Infect Dis 1999;179 (suppl 1) :S36-47.
- (62) Zaki SR, Goldsmith CS. Pathologic features of filovirus infections in humans. Curr Top Microbiol Immunol 1999; 235:97-116
- (63) Kudoyarova-Zubavichene NM, Sergeyev NN, Chepurnov AA, Netesov SV. Preparation and use of hyperimmune serum for prophylaxis and therapy of Ebola virus infections. J Infect Dis 1999;179 (suppl 1) :S218-23
- (64) Jahrling PB, Geisbert J, Sweariengen JR, et al. Passive immunization of Ebola virus-infected cynomolgus monkeys with immunoglobulin from hyperimmune horses. Arch Virol Suppl 1996;11:135-40
- (65) Jahrling PB, Geisbert TW, Geisbert JB, et al. Evaluation of immune globulin and recombinant interferon-alpha2b for treatment of experimental Ebola virus infection. J Infect Dis 1999;179 (suppl 1) : S224-34
- (66) Maruyama T, Parren PWHI, Sanchez A, et al. Recombinant human monoclonal antibodies to Ebola virus. J Infect Dis 1999;179 (suppl 1) : S235-9
- (67) Xu L, Sanchez A, Yang Z, et al. Genetic immunization for Ebola virus infection. Nat Med 1998;98:28-37

- (68) Hevey M, Negley D, Pushko P, Smith J, Sehmaljohn A. Marburg virus vaccines based upon alphavirus replicons protect guinea pigs and nonhuman primates. *Virology* 1998;98:28-37
- (69) Huggins J, Zhang ZX, Bray M. Antiviral drug therapy of filovirus infections: S-adenosylhomocysteine hydrolase inhibitors inhibit Ebola virus in vitro and in a lethal mouse model. *J Infect Dis* 1999;179 (suppl 1) : S240-7
- (70) Khan AS, Tshioko K, Heymann DL, et al. The reemergence of Ebola haemorrhagic fever, Democratic Republic of the Congo, 1995. . *J Infect Dis* 1999;179 (suppl 1) : S76-86
- (71) Tomori O, Bertolli J, Rollin PE, et al. Serologic Survey among hospital and health center workers during the Ebola hemorrhagic fever outbreak in Kikwit, Democratic Republic of the Congo, 1995. *J Infect Dis* 1999;179(suppl 1) :S98-101
- (72) Kerstiens B, Matthys F. Interventions to control virus transmission during an outbreak of Ebola haemorrhagic fever: experience from Kikwit, Democratic Republic of the Congo, 1995. *J Infect Dis* 1999;179(suppl 1):S263-7
- (73) Guimard Y, Bwaka MA, Colebunders R, et al. Organisation of patients care during the Ebola hemorrhagic fever epidemic in Kikwit , Democratic Republic of the Congo, 1995 *J Infect Dis* 1999;179(suppl 1):S268-74
- (74) Khan AS, Tshioko K, Heymann DL, et al. The reemergence of Ebola haemorrhagic fever, Democratic Republic of the Congo, 1995. . *J Infect Dis* 1999;179 (suppl 1) : S76-86
- (75) Zaki SR, Shieh WJ, Greer PW, et al. A novel immunohistochemical assay for detection of Ebola virus in the skin: implications for diagnosis, spread, and surveillance of Ebola hemorrhagic fever . *J Infect Dis* 1999;179 (suppl 1) :S36-47.
- (76) Guimard Y, Bwaka MA, Colebunders R, et al. Organisation of patients care during the Ebola hemorrhagic fever epidemic in Kikwit , Democratic Republic of the Congo. 1995 *J Infect Dis* 1999;179(suppl 1):S268-74
- (77) Lloyd ES, Zaki SR, Rollin PE, et al. Long- term disease surveillance in Bandundu region , Democratic Republic of the Congo: a model early detection and prevention of Ebola hemorrhagic fever. 1995 *J Infect Dis* 1999;179(suppl 1):S275-81
- (78) Borchert M, Sabue M, Grade M, Burt F, Emmerich P, Luwaga H, Kulidri A, Lutwama J, Rwaguma E, Muyembe Tamfum JJ, Schmitz H, Swanepohl R, Van der Stuyft P. Serosurvey among Contacts of Marburg and Ebola hemorrhagic fever. Patients in Durba / Watsa (DR Congo) and Masindi (Uganda): Preliminary results. *Acta Tropica* 83, Supplement 1, 2002
- (79) Emmerich P, Borchert M, Grade M , Lutwama J, Badusche M, Drosten C, Mugenyi C, Lutwaga H, Dietrich M, Hoerauf A, Schmitz H. Ebola hemorrhagic fever in Masindi, Uganda: serologic follow up research of cases and contacts. *Infection* 2000;30 (Suppl 1): 18

- (80) Ksiazek T.G., Rollin P.E. et al. Clinical Virology of Ebola Hemorrhagic Fever (EHF): Virus, Virus Antigen, and IgG and IgM Antibody Findings among EHF Patients in Kikwit, Democratic Republic of Congo, 1995. *J Infect Dis* 1999;179 (suppl 1) :S 177-87
- (81) Buscio M. K., Marshall K.L. et al. Prevalence of IgG Antibodies to Ebola Virus in Individuals during an Ebola Outbreak, Democratic Republic of the Congo, 1995. . *J Infect Dis* 1999;179 (suppl 1):S 102-7
- (82) Leroy EM ,Baize S, Volchkov VE et al. Human asymptomatic Ebola infection and strong inflammatory response. *Lancet* 2000 Jun 24;355(9222):2210-5
- (83) Kunii O, Kita E et al. Epidemics and related cultural factors for Ebola hemorrhagic fever in Gabon. *Nippon Koshu Eisei Zasshi* 2001 Oct;48(10):853-9
- (84) Leroy EM, Baize S, Debre P et al. Early immune responses accompanying human asymptomatic Ebola infections. *Clin Exp Immunol* 2001 Jun;124(3):453-60
- (85) Casillas AM, Nyamathi AM, Sosa A et al. A current review of Ebola virus: pathogenesis, clinical presentation, and diagnostic assessment. *Biol Res Nurs* 2003 Apr;4(4):268-75
- (86) Miranda ME, Yoshikawa Y, Manalo DL et al. Chronological and spatial analysis of the 1996 Ebola Reston virus outbreak in a monkey breeding facility in the Philippines . *Exp Anim* 2002 Apr;51(2):173-9
- (87) Locsin RC, Barnard A, Matua AG et al. Surviving Ebola : understanding experience through artistic expression. *Int Nurs Rev* 2003 Sep;50(3):156-66
- (88) Loscin RC, Matua AG et al. The lived experience of waiting- to- know: Ebola at Mbarara, Uganda- hoping for life, anticipating death. *J Adv Nurs* 2002 Jan;37(2):173-81
- (89) Meissner F, Maruyama T, Frentsch M et al. Detection of antibodies against the four subtypes of ebola virus in sera from any species using a novel antibody-phage indicator assay. *Virology* 2002 Sep 1;300(2):236-43
- (90) Hutchinson KL, Villinger F, Miranda ME et al. Multiplex analysis of cytokines in the blood cynomolgus macaques naturally infected with Ebola virus (Reston Serotype) *J Med Virol* 2001 Nov;65(3):561-6
- (91) Ikegami T, Saijo M, Niikura M et al. Development of an immunofluorescence method for the detection of antibodies to Ebola virus subtype Reston by the use recombinant nucleoprotein-expressing HeLa cells. *Micobiol Immunol* 2002;46(9):633-8
- (92) Infection Control for Viral Haemorrhagic Fevers in the African Health Care Setting. World Health Organisation / U.S. Department of Health & Human Services- Public Health Services, CDC 1998; 1-198

- (93) Mupere E; Kaducu OF. Ebola haemorrhagic fever among hospitalised children and adolescent in northern Uganda: epidemiologic and clinical observations.
- (94) Afr Health Sci 2001Dec;1(2):60-5
- (95) Boumandouko P; Formenty P et al. Clinical management of patients and deceased during the Ebola outbreak from October to December 2003 in Republic of Congo. Bull Soc Path Exot 2005 Sep;98(3):218-23
- (96) Richards GA; Murphy S; Jobson R et al. Unexpected Ebola virus in a tertiary setting: clinical epidemiologic aspects. Crit Care Med 2000 Jan;(1):240-4
- (97) Jezek Z. Ebola fever:an emerging disease. Epidemiol Mikrobiol Imunol 2001 April;50(2):54-66
- (98) Cassilas AM; Nyamathi AM; Sosa A et al. A current review of Ebola virus: pathogenesis, clinical presentation, and diagnostic assessment. Biol Res Nurse 2003 April;4(4):268-75
- (99) Bruce J; Brysiewicz P. Ebola fever: the African emergency. Int J Trauma Nurse 2002 April-June;8(2):36-41
- (100) Nkoghe D; Formenty P; Leroy EM; Nnegue S et al. Multiple Ebola virus haemorrhagic fever outbreaks in Gabon, from October 2001 to April 2002. Bull Soc Pathol Exot 2005 Sep;98(3):224-9
- (101) Sanchez A; Lukwiya M; Bausch D et al. Analysis of human peripheral blood samples from fatal and non- fatal cases of Ebola (Sudan) hemorrhagic fever: cellular responses , virus load, and nitric oxide levels. J Virol 2004 Oct; 78(19):10370-7
- (102) Towner JS ; Rollin PE; Bausch D; et al. Rapid diagnosis of Ebola haemorrhagic fever by reverse transcription-PCR in an outbreak setting and assessment of patient viral load as a predictor of outcome. J Virol 2004 April;78(78):4330-41
- (103) Drosten C; Gottig S; Schilling S; et al. Rapid detection and quantification of RNA of Ebola and Marburg viruses , Lassa virus , Crimean-Congo hemorrhagic fever virus , Rift Valley fever virus , dengue virus, and yellow fever virus by real-time reverse transcription –PCR. J Clin Microbiol 2002 July ;40(7):2323-30
- (104) Gonzales JP; Herbreteau V; Morvan J et al. Ebola virus circulation in Afrika : a balance between clinical expression and epidemiological silence. Bull Soc Pathol Exot 2005 Sept;98(3)210-7
- (105) Lucht A; Grunow R; Otterbein C et al. Production of monoclonal antibodies and development an antigen capture ELISA directed against the envelope glycoprotein GP of Ebola virus .Med Microbiol Immunol(Berl) 2004 Nov; 193(4):181-7
- (106) Leroy EM; Kumulungui B; Porrut X; Fruits bats as reservoirs of Ebola virus. Nature 2005 Dec 1;438(7068):575-6

8. Anhang

8.1. Bilder vom District Hospital Gulu / Nord Uganda (2000/ 2001)



Bild 8. 1a Persönliche Schutzkleidung



Bild 8. 1 b Equipment



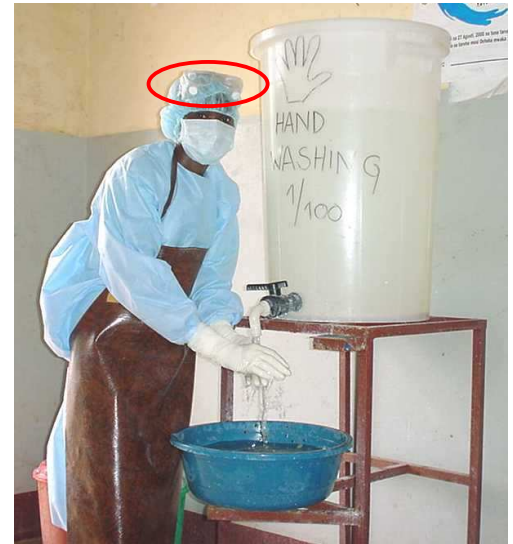
Bild 8. 1 c Gummischürzen



Bild 8. 1 d Chlorbleich Lösung vor der Verdünnung



**Bild 8. 1 e Fertig verdünnte
Chlorbleichlauge**



**Bild 8. 1 f Fehlerhaftes Tragen
der Schutzbrille**

Klinische Bilder



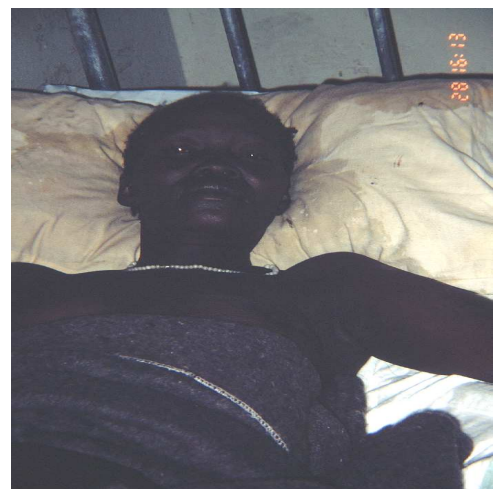
8.2 g Massive Dehydrierung



8.2 h Patient im Endstadium



8.2 I Deutliche ciliare Injektion



8.2 j Patient mit profusum Erbrechen

Barrier Nursing



Bild 8.3 k Begräbnis Teams



Bild 8.3 l Gulu General Hospital

Inkomplettes „Barrier Nursing“

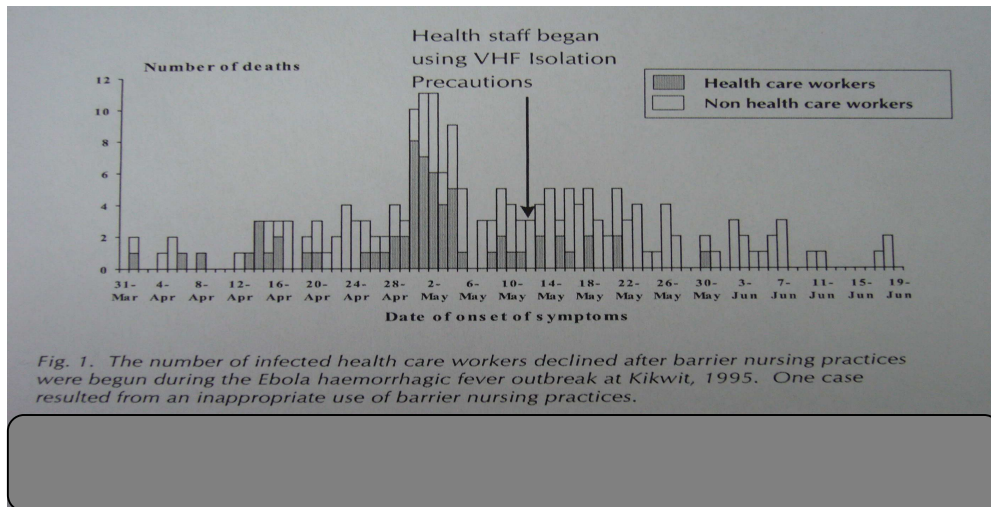


Bild 8.3 m Fehlen der Schutzbrille



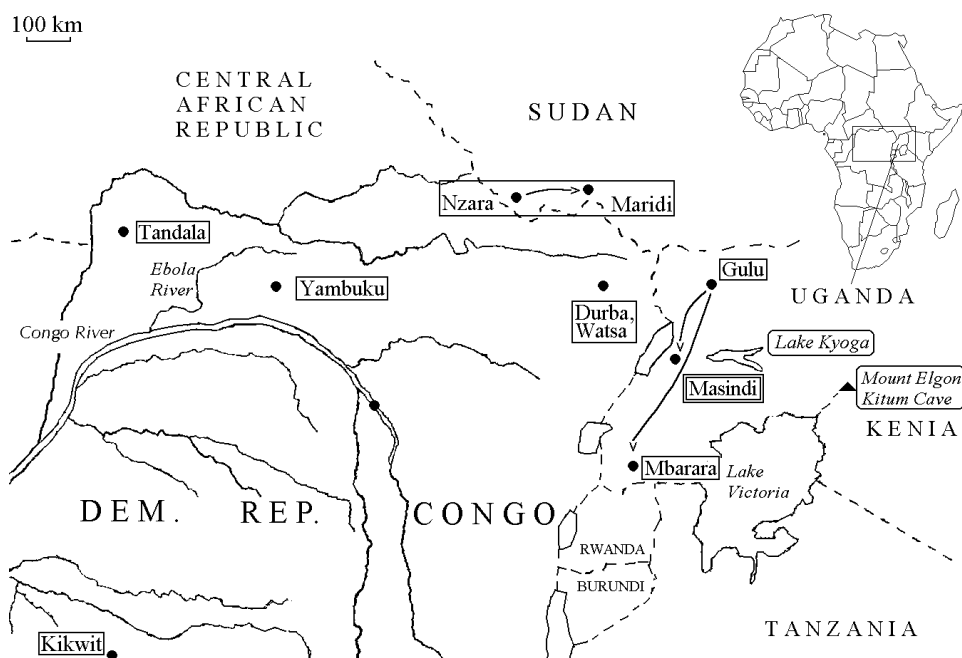
Bild 8.3 n Komplette ungeschützter Mensch (große Teile der Haut sind unbedeckt)

8.4. Graphische Darstellung der Sterblichkeitsraten unter dem Krankenhauspersonal während des Ebola Ausbruches in Kikwit von 1976 in der Demokratischen Republik des Congo



8.4. Graphische der Darstellung der Sterblichkeitsraten unter dem Krankenhauspersonal während des Ebola Ausbruches in Kikwit von 1976 in der Demokratischen Republik des Congo

Infection Control for Viral Haemorrhagic Fevers in the African Health Care Setting. World Health Organisation / U.S. Department of Health & Human Services- Public Health Services, CDC 1998; 1-198 (92)



8.5.Karte A
Geographische Darstellung der Ausbruchsherde in Afrika seit 1974

Teilnehmer der Studie

Das Bernhard- Nocht- Institut für Tropenmedizin in Hamburg (Direktor: Prof. Fleischer)
Klinische Abteilung (Leiter: Prof. Dietrich), Abteilung für Virologie
(Leiter: Prof. Schmitz).

Das Institut für Tropenmedizin in Antwerpen / Belgien. Abteilung für Epidemiologie
(Leiter: Prof. Van der Stuyft)

Uganda Virus Research Institute, Entebbe / Uganda
(Leiter: Dr. Rwaguma)

Danksagung

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. Bernhard Fleischer, dem Direktor des Bernhard- Nocht -
Instituts in Hamburg für die Möglichkeit, in seinem Hause, zu promovieren.

Meinen besonderen Dank möchte ich in meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Herbert Schmitz
aussprechen, der mir mit seiner Persönlichkeit und verständnisvollen Art stets eine große
Hilfe war.

Ferner möchte ich meinem klinischen Chef Herrn Prof. Dr. Manfred Dietrich danken, der
mich letztendlich als WHO Consultant nach Gulu / Uganda 2000 / 2001 empfohlen hat und
mir damit erst die Möglichkeit eröffnet hat, eine Forschungsarbeit in Afrika durchzuführen.

Schließlich gilt mein Dank meiner Familie und v.a. meiner Frau Carolin, die mich immer
unterstützt hat, auch wenn es nicht immer sehr leicht mit mir war.

Lebenslauf

Matthias Grade
Geb.: 02.03.1966
Alter Postweg 61
21075 Hamburg
Verheiratet, zwei Töchter

Cloppenburg, Juli 2009

Ausbildung:

1972 – 1976	Grundschule Jahnschule in Hamburg
1976 – 1985	Albrecht- Thaer- Gymnasium in Hamburg
1985 – 1987	Grundwehrdienst (Sanitätsdienst der Bundesluftwaffe)

Studium:

1987 – 1994	Studium der Humanmedizin an der Universität Hamburg
Mai 1994	III. Staatsexamen

Ärztliche Prüfungen:

Mai 1996	Ärztliche Approbation
Juni 1997	Diplom für Tropenmedizin
Juni 2002	Zusatzbezeichnung Rettungsmedizin
August 2002	Facharztanerkennung Innere Medizin
März 2004	Zusatzbezeichnung Tropenmedizin
Oktober 2005	Gebietsschwerpunkt Gastroenterologie
März 2006	Zusatzbezeichnung Infektiologie
Juni 2008	Fellowship of the European Board for Gastroenterology (FEBG)
August 2009	Einreichung der Dissertation

Ärztliche Ausbildung:

Okt. 1994 -März 1996	Krankenhaus Wilhelmsburg (Groß Sand) AIP Innere Medizin (Prof. Dr. Scola)
April 1996 -April 1997	Assistenzarzt Innere Medizin im Krankenhaus Wilhelmsburg
August 1997 –Jan.1998	Einsatz bei „Ärzte ohne Grenzen“ (MSF) Tätigkeitsgebiet für 6 Monate Sri Lanka

Juli 1999 –Dez. 1998	Krankenhaus Diako Flensburg- Kardiologie / Gastroenterologie (Prof. Dr. Knolle)
Januar 1999 -Juli 2002	Klinische Abteilung des Bernhard –Nocht –Instituts für Tropenmedizin in Hamburg (Prof. Dr. Dietrich)
Sept. 2002 -Mai 2003	Ludmillenstift Meppen Funktionsoberarzt in der Inneren Abteilung. Schwerpunkt Gastroenterologie (Dr. Ohl)
Seit Juni 2003	Oberarzt in der Funktion eines leitenden OA (seit Juni 2005) im Diakoniekrankenhaus Rotenburg Wümme II. Med. Abteilung für Gastroenterologie, GE- Onkologie, Stoffwechsel und Diabetologie, Infektiologie und Tropenmedizin (Prof. Dr. J.C. Arnold)
Seit Oktober 2007	Chefarzt der Abteilung Gastroenterologie, Allgemeine Innere Medizin und Infektiologie des christlichen Krankenhauses Quakenbrück e.V.

Eidesstattliche Versicherung:

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Hilfsquellen nicht benutzt und die aus den benutzten Werken inhaltlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Angabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe. Ferner versichere ich, dass die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Unterschrift:

