

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin
-Direktor: Univ. Prof. Dr. med. K.H. Rahn-

Endemisches Vorkommen der Hantanephritis im westlichen Münsterland

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung des doctor medicinae

der Medizinischen Fakultät

der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Vorgelegt von

Anja Schwarte

aus Emsdetten

2003

Gedruckt mit der Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Dekan: Univ.- Prof. Dr. med. H. Jürgens

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Heidenreich
2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. M. Möllmann

Tag der mündlichen Prüfung: 01. Juli 2003

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin
-Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. K.H. Rahn-

Referent: Prof. Dr. med. S. Heidenreich
Koreferent: Prof. Dr. med. H. Möllmann

ZUSAMMENFASSUNG

Endemisches Vorkommen der Hantanephritis im westlichen Münsterland

Anja Schwarte

In dieser Untersuchung wurden retrospektiv im Zeitraum von 1996 bis 2001 aus den Krankenblättern der Nephrologischen Abteilung des Marienhospitals in Emsdetten die laborchemischen, urinalytischen und klinischen Daten von 20 Patienten mit serologisch nachweisbarer Hantavirusinfektion im westlichen Münsterland erhoben.

19 Patienten zeigten das klinische Bild einer milden Verlaufsform einer Nephropathia epidemica, hervorgerufen durch das Puumalavirus. Der Krankheitsverlauf und die Symptomatik wurde mit Literaturangaben verglichen und besondere Aspekte der Nephropathia epidemica im westlichen Münsterland herausgestellt. Ein Verschwommensehen wurde von 13 Patienten angegeben. Dieses Symptom, zeitgleich mit einem akuten Nierenversagen ist als pathognomonisch für die Nephropathia epidemica anzusehen.

Ein Patient ohne Nierenaffektion und den serologischen Zeichen einer Infektion durch ein Virus der Hantaan-Linie hatte einen besonderen klinischen Verlauf. Die Möglichkeit einer Hantavirusinfektion bei einer unklaren Hepatitis, auch im Falle einer fehlenden Nierenbeteiligung wurde diskutiert, sowie die Möglichkeit eines sporadischen Falls einer Infektion mit einem Virus der Hantaan-Linie in einem Endemiegebiet mit Infektionen der Puumalalinie aufgezeigt. Die erhobenen Befunde sprechen für den ersten Fall einer Dobrava-Virusinfektion im Westen Deutschlands, wenngleich ein definitiver Nachweis der Erkrankung durch einen spezifischen Antikörpertest 15 Monate post infectionem nicht gelang.

Das westliche Münsterland wurde als neues Endemiegebiet für Hantavirusinfektionen vorgestellt. Es gibt Hinweise dafür, dass sich dieses Endemiegebiet noch weiter nach Westen in die Niederlande und nach Norden in das angrenzende Niedersachsen ausdehnt.

Tag der mündlichen Prüfung: 1. Juli 2003

Für Heinz Meinigmann

| | |
|--|-----------|
| 1. Einleitung | 1 |
| 1.1. Allgemeines und historischer Zusammenhang | 1 |
| 1.2. Erreger | 3 |
| 1.3. Erregerreservoir | 5 |
| 1.4. Infektionsweg | 6 |
| 1.5. Risikogruppen | 6 |
| 1.6. Klinischer Verlauf | 8 |
| 1.6.1. Infektionen durch Hantaan- und Dobravavirus | 8 |
| 1.6.2. Infektionen durch Puumalavirus | 9 |
| 1.6.3. Infektionen durch Seoulvirus | 10 |
| 1.6.4. Infektionen durch Sin Nombre-Virus | 11 |
| 1.6.5. Infektionen durch seltene Hantaviren | 12 |
| 1.7. Differentialdiagnosen | 13 |
| 1.8. Pathophysiologie | 14 |
| 1.9. Histopathologie | 16 |
| 1.10. Serologische Diagnostik | 17 |
| 1.11. Therapie | 19 |
| 1.12. Prophylaxe | 20 |
| 1.13. Prognose und Residuen | 21 |
| | |
| 2. Material und Methoden | 23 |
| 2.1. Patientenkollektiv | 23 |
| 2.2. Aufnahmebefunde | 24 |
| 2.3. Stationärer Verlauf | 25 |
| 2.4. Serologie und Virusnachweis | 26 |
| 2.5. Therapie | 27 |

| | |
|---|-----------|
| 3. Ergebnisse | 28 |
| 3.1. Puumala-Patientenkollektiv | 28 |
| 3.1.1. Patientenalter | 28 |
| 3.1.2. Geschlechtsverteilung | 29 |
| 3.1.3. Erkrankungsbeginn | 29 |
| 3.1.3.1. Monat der Erkrankung | 29 |
| 3.1.3.2. Jahr der Erkrankung | 30 |
| 3.1.4. Berufsanamnese und Freizeitverhalten | 31 |
| 3.1.5. Wahrscheinlicher Infektionsort | 31 |
| 3.1.6. Klinik der NE-Patienten bei stationärer Aufnahme | 32 |
| 3.1.7. Blutdruck bei Aufnahme- und Abschlussuntersuchung | 33 |
| 3.1.8. Blutuntersuchung bei Aufnahme | 34 |
| 3.1.9. Urinuntersuchung bei Aufnahme | 36 |
| 3.1.9.1. Streifentest | 36 |
| 3.1.9.2. Makrohämaturie | 39 |
| 3.1.9.3. Mikro-SDS-PAGE | 39 |
| 3.1.9.4. Eiweissausscheidung im 24-Stunden- Urin | 39 |
| 3.1.9.5. Phasenkontrastmikroskopie | 40 |
| 3.1.10. Nierensonographie | 40 |
| 3.1.11. Nierenbiopsie | 41 |
| 3.1.12. Serologie | 41 |
| 3.1.13. Extrarenale Organmanifestationen | 42 |
| 3.1.14. Polyurie | 42 |
| 3.1.15. Therapie | 43 |
| 3.1.16. Dauer des stationären Aufenthalte | 44 |
| 3.1.17. Prognose | 44 |
| 3.2. Patient mit Verdacht auf Infektion durch einen Virus der Hantaan-Linie | 45 |

| Inhaltsverzeichnis | Seite |
|---|--------------|
| 4. Diskussion | 47 |
| 4.1. Puumala-Patientenkollektiv | 47 |
| 4.1.1. Patientenalter | 47 |
| 4.1.2. Geschlechtsverteilung | 48 |
| 4.1.3. Erkrankungsbeginn | 48 |
| 4.1.4. Berufs-/ Freizeitanamnese und Risikogruppen | 50 |
| 4.1.5. Wahrscheinlicher Infektionsort | 50 |
| 4.1.6. Klinik der NE-Patienten | 53 |
| 4.1.7. Blutdruck bei Aufnahme und bei Entlassung | 55 |
| 4.1.8. Labordaten bei Aufnahme | 56 |
| 4.1.9. Urinuntersuchung | 59 |
| 4.1.10. Nierensonographie | 60 |
| 4.1.11. Nierenbiopsie | 60 |
| 4.1.12. Serologie | 62 |
| 4.1.13. Extrarenale Organmanifestationen | 64 |
| 4.1.14. Polyurie | 70 |
| 4.1.15. Therapie | 70 |
| 4.1.16. Dauer des stationären Aufenthaltes | 71 |
| 4.1.17. Prognose | 72 |
| 4.2. Patient mit Verdacht auf Infektion durch ein Virus der Hantaan-Linie | 73 |
| 5. Abbildungsverzeichnis | 79 |
| 6. Tabellenverzeichnis | 80 |
| 7. Abkürzungsverzeichnis | 81 |
| 8. Literaturverzeichnis | 82 |
| 9. Danksagung | 96 |
| 10. Lebenslauf | 97 |

1. Einleitung

1.1 Allgemeines und historischer Zusammenhang

Das zur Gruppe der Bunyaviren gehörende Hantavirus hat weltweit Bedeutung. Es verursacht im asiatischen Raum das „Hämorrhagische Fieber mit renalem Syndrom“ (HFRS), in Amerika das „Hantavirus pulmonale Syndrom“ (HPS) und in Mitteleuropa die „Nephropathia epidemica“ (NE), eine milde Verlaufsform des HFRS. Im Gegensatz zu anderen Bunyaviren ist bei Hantavirusinfektionen eine Übertragung durch Vektoren nicht bekannt. Wirte dieser RNS-Viren sind kleine Nagetiere, die diese über ihren Speichel, Faeces und Urin ausscheiden. Die Übertragung von Tier zu Mensch findet daraufhin meist auf aerogenem Weg statt, indem die infizierten Exkremente inhaliert werden, aber auch Übertragungen durch Nagetierbisse, Hautverletzungen und über die Konjunktiven werden beschrieben. 1996 wurde die vormals für praktisch unmöglich gehaltene horizontale Übertragung von Hantaviren, also von Mensch zu Mensch, erstmalig im Rahmen einer Andes-Virusinfektion in Argentinien molekularbiologisch nachgewiesen [124].

Erkrankungen durch Hantaviren sind in Deutschland und Westeuropa selten anzutreffen. Ihr Auftreten ist meist endemisch. Dabei handelt es sich keineswegs um ein neues, sondern um ein seit über 1000 Jahren bekanntes Krankheitsbild. Eine erste klinische Beschreibung findet sich in einem chinesischen Heilkundebuch, das etwa um das Jahr 960 n. Chr. verfasst wurde [100,79]. In der europäischen Medizin wurde während des Russisch-Japanischen Krieges (1904/1905) in östlichen Teilen Asiens eine Erkrankung registriert, die als „Hämorrhagisches Fieber mit Nephritis“ bezeichnet wurde [70]. Auch die während des Ersten Weltkrieges beschriebene Feldnephritis dürfte eine Infektion mit Hantaviren als Ursache haben [177] ebenso wie die schlammfieberähnliche Epidemie 1943 unter Soldaten in Lappland [171]. Weiterhin beschrieb Myhrman 1934 als erster eine akute epidemische Nephritis, die 1945 den Namen Nephropathia epidemica erhielt [114]. 1951 erkrankten mehr als 3000 US-Soldaten im Koreakrieg an einer Nierenentzündung, die daraufhin als „koreanisches hämorrhagisches Fieber“ (KHF) bezeichnet wurde [164]. Diese Erkrankungswelle zog endlich das Interesse der westlichen Forschung auf sich, sodass 1953 eine Ähnlichkeit zwischen KHF und NE beschrieben wurde. 1976 schließlich gelang es H.W.Lee, als ätiologisches Agens ein Virus aus der koreanischen Brandmaus (*Apodemus agrarius coreae*) zu isolieren, die in der Nähe des Grenzflusses Hantaan, der Nord- und Südkorea trennt, gefangen wurde [76]. Das Virus erhielt daraufhin den Namen

Hantavirus. 1978 gelang es, die ersten Erreger aus Patienten zu isolieren [76]. 1993 wurde in den USA noch ein weiteres durch Hantaviren verursachtes Krankheitsbild beschrieben: das „Hantavirus pulmonale Syndrom“ mit einer Letalitätsrate von 50%, welches durch das Sin Nombre-Virus übertragen wird und bis dahin als Navajo-Fieber bezeichnet wurde [21]. Seitdem wurden mehr als 20 andere Hantaviren von Nagetieren in Asien, Europa und Amerika serologisch oder genetisch charakterisiert (*Tabelle 1.6*). Zur Zeit wird die Infektionsrate von Hantavirusinfektionen auf 150000 Fälle pro Jahr geschätzt, wobei der überwiegende Anteil auf China und Korea mit etwa 100000 Fällen entfällt. In Nord-und Westeuropa finden sich ca. 1500-2000 geschätzte Fälle pro Jahr [184].

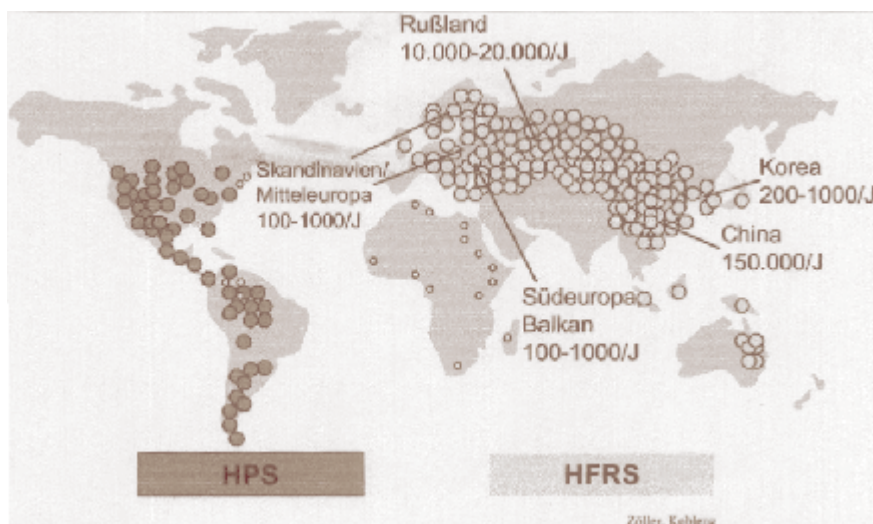


Abb.1.1: Hantavirus-Endemiegebiete weltweit

Auf Europa bezogen lassen sich in der Mehrzahl der Fälle nur zwei humanpathogene Hauptstämme, nämlich Puumala und Dobrava, nachweisen, wobei Skandinavien die Region mit der höchsten Inzidenz darstellt. In Finnland beträgt sie durchschnittlich etwa 19/100000 Einwohner. Während kleinerer Epidemien wurden Inzidenzen bis 37/100000 beobachtet [113]. Die Antikörper-Prävalenz in Nordschweden wird nach neueren Daten im Durchschnitt mit 8,9% angegeben, in Endemiegebieten liegt sie bei bis zu 20% [3]. In Ländern Mitteleuropas liegt die Seroprävalenz um 1-2%. Die Region der schwäbischen Alp stellt mit 3,1% ebenfalls ein Endemiegebiet dar [194].

Auch andere Infektionskrankheiten wie z.B. Tularämie, Lymphozytäre Choriomeningitis und Leptospirose können durch Nagetiere übertragen werden. Anzahlmäßig ist ihnen aber die Hantavirusinfektion überlegen.

Weiterhin wird das Hantavirus verdächtigt, die häufigste Ursache für infektbedingtes akutes Nierenversagen zu sein [39].

1.2 Erreger

Hantaviren sind RNA-Viren und bilden ein eigenes Genus innerhalb der Familie der Bunyaviridae. Anders als die anderen vier Genera dieser Familie werden Hantaviren nicht über einen Anthropodenvektor übertragen [143]. Das Hantavirus kann durch Hitze, Detergenzien, organische Lösungsmittel, Hypochloritlösungen und Formalin inaktiviert werden. Seine Dichte beträgt 1,18 g/ml. Es besteht zu >50% aus Proteinen, zu 20-30% aus Lipiden und zu 2-7% aus Carbohydraten [45]. Das Hantavirus hat eine spherische und mosaikartige Struktur bei einer Größe von ca. 100 nm.

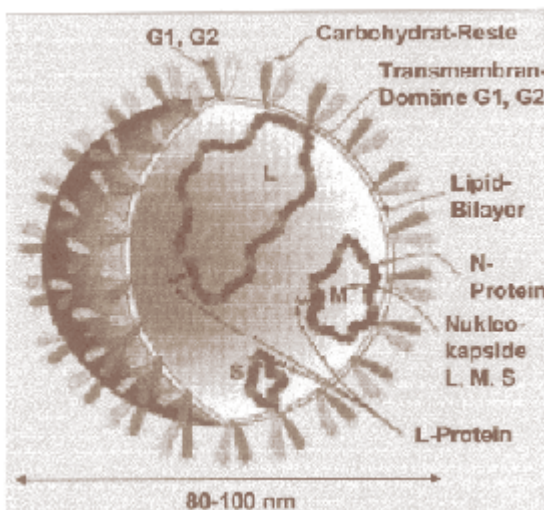


Abb.1.2: Elektronenmikroskopische Abbildung eines Hantavirus

Elektronenmikroskopisch lässt sich eine raue Oberfläche erkennen, die von einer zweilagigen, 5 nm dünnen Membran gebildet wird. Diese Membran umhüllt einen granulofilamentösen Inhalt, der aus dem Nukleokapsid besteht [146]. Das RNA-Einzelstrang Genom ist dreigeteilt. Unterschieden werden ein grosses (L), ein mittelgrosses (M) und ein kleines (S) Segment. Das L-Segment, bestehend aus ca. 6500 Basen, kodiert für die virale Transkriptase, das M-Segment (ca. 3700 Basenpaare) codiert für zwei Glykoproteine an der Virusoberfläche (G1 und G2) und das S-Segment, das aus ca. 1800 Basenpaaren aufgebaut ist kodiert für ein Nukleoprotein, aus dem sich das Nukleokapsid zusammensetzt [143,145]. Das

filamentöse, helikale Nukleokapsid verleiht dem Virus seine mosaikartige Struktur [132]. Jedes der drei Segmente trägt eine 5´ und 3´ nichtkodierende Region. Die 3´ nichtkodierende Region des S-Segmentes ist sowohl in Länge als auch Sequenz bei allen Viren eines Subtyps konstant, wodurch diesem Abschnitt eine spezifische funktionelle Rolle zugeordnet werden kann. Unterschiedliche Hantavirustypen zeigen hingegen in diesen 3´ nichtkodierenden Region des S-Segments eine variable Länge und Sequenz. Wie auch bei anderen Bunyaviridae hat jedes Segment eine übereinstimmende 3´ terminale Nukleotidsequenz, im Falle der Hantaviren mit folgender Sequenz: (AUCAUCAUC). Diese Abfolge ist komplementär zur 5´-terminalen Sequenz [146]. Die komplementären Sequenzen können sogenannte „Pfannenstiel-Strukturen“ bilden, was ein gemeinsames Merkmal aller Bunyaviridae ist [37].

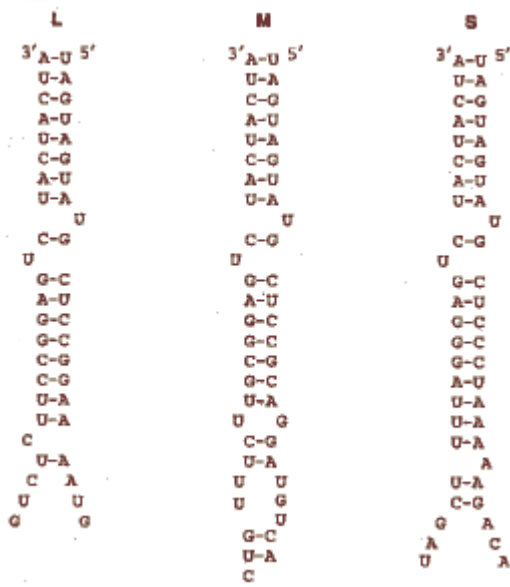


Abb.1.3: Pfannenstiel-Struktur der 3´- und 5´-terminalen Nukleokapside (L-, M-, S-Segment) des Seoul-Virus

Auch andere Viren wie z. B. das Influenzavirus können diese Strukturen ausbilden. Den Pfannenstiel-Strukturen obliegt wahrscheinlich eine wichtige Aufgabe bei der viralen Transkription und Replikation, wobei die genauen Mechanismen bis heute nicht richtig verstanden werden [99]. Gesichert ist zum einen, dass es dem dreisegmentierten Virus durch seine einfache Struktur leicht fällt, Reassortanten zu bilden, also die Genshift fördert. Zum anderen neigen RNA-Viren zu einer hohen Mutationsrate, sodass bislang mehr als 20 Subtypen beschrieben wurden. Diese Untergruppen unterscheiden sich in ihrer Virulenz, ihrer regionalen Verbreitung und Assoziation zu ihren speziellen Wirtsspezies. (Tabelle 1.6)

Aufgrund ihrer unterschiedlichen Nukleokapsid-Proteine ist es möglich, eine serologische Unterscheidung in zwei Hauptlinien vorzunehmen: 1. Hantaan-Linie und 2. Puumala-Linie, benannt nach dem gleichnamigen Fluss Hantaan und dem finnischen Ort Puumala (*Tabelle 1.1*).

| Hantaan-Linie | Puumala-Linie |
|---------------|-------------------|
| Hantaan | Puumala |
| Seoul | Sin nombre |
| Dobrava | Prospect hill |
| Thailand | Black Creek Canal |

Tab. 1.1: Verschiedene Hantaviruslinien

1.3. Erregerreservoir

Bis vor kurzem wurde angenommen, dass jeder Hantavirus-Genotyp seinen eigenen spezifischen Wirt besitzt (*Tabelle 1.6*). Eine Ausnahme wurde von Sibold et al. [161] beschrieben, wobei der Hantavirus-Subtyp Dobrava durch zwei Mäusearten, nämlich durch die Brandmaus (*Apodemus agrarius*) und durch die Gelbhalsmaus (*Apodemus flavicollis*) übertragen wird. Eine weitere Ausnahme beschreibt Morzunov et al. bei der Übertragung des Sin Nombre-Virus sowohl durch *Peromyscus maniculatus* als auch durch *Peromyscus leucopus* [107]. In den meisten Fällen handelt es sich bei den Vektoren um Nagetiere. Selten finden sich jedoch auch Viren in Insekten (*Insektivores*) wie *Suncus marinus* [173] oder in bestimmten Spitzmäusen (*Crocidura russula*) [49], in Fledermäusen [63], Wild-oder Hauskatzen [91] und Vögeln [163]. Es ist noch nicht geklärt, ob diese Spezies dauerhaft infiziert sind, und ob sie ein Übertragungsrisiko auf den Menschen darstellen. Bislang wird vermutet, dass sie, wie der Mensch, Endwirte sind [175]. Eine chinesische Studie beschreibt zwar ein erhöhtes Infektionsrisiko bei Haltern von Hauskatzen, was jedoch auch dadurch begründet sein kann, dass die Katzen erbeutete Nagetiere mit ins Haus bringen [186].

1.4. Infektionsweg

Hantaviren führen in ihrem jeweiligen Wirt zu einer inapparenten Infektion mit lang anhaltender Virämie. Dabei erfolgt die Ausscheidung der Viren über lange Zeit im Speichel und Faeces (bis einem Monat) und Urin (bis zu 12 Monaten), was zur horizontalen und vertikalen Ausbreitung in der Nagetierpopulation führt [70]. Meistens infizieren sich Nagetier und der Endwirt aerogen über virushaltige Staubpartikel [90], aber auch Infektionen über Bisse, Hautläsionen und Konjunktiven als Eintrittspforten werden diskutiert [32,43]. Die Inkubationszeit liegt zwischen vier Tagen und vier Wochen [39].

Ektoparasiten oder andere Insekten scheinen als Überträger des Virus auf Mensch und Tier nicht in Frage zu kommen. Die Übertragung von Mensch zu Mensch scheint zumindest für den sehr virulenten Subtyp Andes möglich zu sein [124]. Weiterhin wurden Fälle von diaplazentaren Infektionen mit Fruchttod in Asien beschrieben [70].

Die Erkrankungshäufigkeit der Menschen ist eng an die Populationsdichte des jeweiligen Nagetierreservoirs bzw. an dessen Nahrungsangebot gekoppelt. Hantavirusinfektionen treten zwar das ganze Jahr über auf, jedoch muss mit zwei Häufungsgipfeln gerechnet werden: zum einem in den Monaten Mai bis Juli, in denen sich die Menschen vermehrt in freier Natur aufhalten [45], zum anderen im Dezember und Januar, in denen die Nagetiere vor der Kälte Zuflucht in menschlichen Unterkünften suchen [180]. Ein weiterer wichtiger Faktor für regelrechte Hanta-Epidemien ist die klimatisch bedingte Zunahme des Nahrungsangebotes für Mäuse, was zu sogenannten Mäusejahren führt und somit optimale Ausbreitungsmöglichkeiten für Hantaviren bietet.

1.5. Risikogruppen

In Anlehnung an die Infektionswege lassen sich bestimmte Personengruppen mit erhöhtem Erkrankungsrisiko abgrenzen. Diese Gruppen stimmen darin überein, dass sie eine gehäufte Exposition zu den Überträgern bzw. deren Lebensraum haben (*Tabelle 1.2*) [142]. Das Verhältnis von Männern zu Frauen beträgt 3:1, wobei die meisten Patienten zwischen 20 und 40 Jahre alt sind und durch ihr Berufs- oder Freizeitverhalten eine hohe Exposition zu Mäusen haben [176,183]. Aber auch gelegentliche Gartenarbeit, wie z.B. Ausgraben von Mäusenestern und -gängen, kann eine Infektion bedingen. Gelegentlich kommen auch Infektionen bei Nichtrisikogruppen

vor, wie z.B. nach einem einfachen Spaziergang über eine Wiese. Gerade deswegen ist eine gezielte Anamnese von großer Bedeutung, um auch bei einmaliger Exposition die Verdachtsdiagnose zu erhärten [70]. Kinder zeigen bei Erkrankung das gleiche klinische Bild wie Erwachsene. Sie infizieren sich, besonders wenn sie jünger als 10 Jahre alt sind, seltener, was an der verminderten Exposition liegen mag [3,130].

Die Epidemiewellen bei Soldaten während Kriegszeiten bestätigen die Aussage, dass durch engen Kontakt zu Nagetieren (hierbei in Erdlöchern oder Schützengräben) die Infektionsrate merklich steigt. Es kam z.B. bei US-Truppen in Deutschland zu einem Ausbruch von Puumala-Infektionen. Die Infizierten berichteten meist zuvor Mäuse gesehen oder im Heu geschlafen zu haben [26]. Auch das schlammfieberähnliche Krankheitsbild während des 1. Weltkrieges beruhte wahrscheinlich auf einer hohen Mäuseexposition [171]. Niklasson et al. fand unter Soldaten in Schweden ein erhöhtes Auftreten von Hantavirusinfektionen [120].

Infektionen in Labor- und Tiereinrichtungen werden weltweit beschrieben. Sie sind auf natürlich infizierte Wildpopulationen [20], experimentell infizierte Nagetiere [75] oder sogar auf Nagetiere im Labor, deren Infektion gar nicht bekannt war, zurückzuführen [172, 178]. In Korea und Japan wurden allein in den Jahren von 1976-1985 33 Ausbrüche von HFRS in Tierlaboren beschrieben [77].

- Land- und Waldarbeiter
- Gärtner
- Jäger
- Soldaten
- Camper
- Personen in Versuchslaboratorien
- andere Personengruppen, die sich vermehrt in freier Natur aufhalten

Tab.1.2.: Personen mit erhöhtem Risiko einer Hantavirusinfektion

1.6. Klinischer Verlauf

Hantaviren verursachen ein breites Spektrum von Erkrankungen, deren spezielle Manifestationen u. a. von bestimmten Virussubtypen abhängen.

1.6.1 Infektionen durch Hantaan- und Dobravavirus

Die klassische Hantaviruserkrankung, das Hämorrhagische Fieber mit renalem Syndrom (HFRS), wird durch Virusvertreter der Hantaan-Linie verursacht. Sie tritt überwiegend in Ostasien auf. Eine ähnliche Verlaufsform wird auch in Europa, und dort vor allem auf dem Balkan, beschrieben, die durch den Subtyp Dobrava hervorgerufen wird.

Charakteristisch für das HFRS sind die Trias Fieber, Hämorrhagie und Nierenversagen [159]. Diese Erkrankungsform kann in fünf Stadien eingeteilt werden [30,80]:

- 1.: Fieber
- 2.: Hypotension (fakultativ)
- 3.: Oligurie (fakultativ)
- 4.: Diurese
- 5.: Genesung

Die febrile Phase, die ca. 3-7 Tage andauert, beginnt für gewöhnlich abrupt und ohne Prodromi und kann begleitet werden durch grippale Erscheinungen wie Kopfschmerz und Myalgien sowie Bauch-und Flankenschmerz.

Darauf folgt die hypotensive Phase mit Thrombozytopenie, petechialen Hämorrhagien und Proteinurie, sowie Mikro-und Makrohämaturie. Charakteristisch sind ebenfalls konjunktivale Injektionen und akute transiente Myopien mit oder ohne Augenschmerzen. Begleitende Pankreatitiden, Aszites, Pleuraergüsse und retroperitoneale Ödeme können zu einem hypovolämischen Schock führen. Diese zweite Phase hält Stunden bis Tage an.

Die oligurische Phase beginnt mit einem Anstieg des Blutdruckes auf Normwerte und wird ebenfalls häufig von Blutungskomplikationen wie Ekchymosen, Hämatemesis, Hämophtysen, Meläna und Makrohämaturie begleitet [51]. Bei schweren Verläufen kann sich eine disseminierte intravasale Gerinnung entwickeln. Selten kommt es zu Einblutungen in die Hypophyse und das Myokard des rechten Vorhofs. Fast immer klagen die Patienten über Bauch-und Rückenschmerzen [81]. Nach 3-7 Tagen folgt die

diuretische Phase, in der die Harnausscheidung stark ansteigt. Sie kann mehrere Wochen anhalten, in denen die Patienten mehrere Liter Urin pro Tag ausscheiden.

Zuletzt folgt die Rekonvaleszenz, die oft über viele Monate andauert. Die Patienten fühlen sich während dieser Zeit müde und wenig belastbar.

Die Mortalitätsrate liegt bei etwa 5-10% und ist meistens bedingt durch Schockorgane oder eine Urämie [78]. Die meisten Patienten haben eine charakteristische Rötung im Gesicht, die sich besonders ausgeprägt am Hals darstellt. Ein petechialer Ausschlag kommt ebenfalls häufig vor, der aber meist nur vom Kopf bis zur Axilla reicht. In schweren Verläufen werden Ekchymosen und die oben schon angesprochene konjunktivale Injektion als weiteres hämorrhagisches Zeichen beschrieben [33,80].

Die klinische Diagnose kann nach den Settergren-Kriterien mit einer Sensitivität von 97% und einer Spezifität von 93% gestellt werden, wenn mindestens vier der sechs Kriterien zutreffen [154].

- akuter Beginn
 - Fieber
 - Flanken-, Bauch- und/oder Kopfschmerzen
 - Nierenfunktionseinschränkung
 - Proteinurie und/oder Hämaturie
 - Polyurie (>2000ml pro 24 Std.)
- ◆ ab vier von sechs Kriterien → klinische Diagnose

Tab.1.3: Klinische Diagnosekriterien der Hantavirusinfektion nach Settergren

Die meisten klinischen Charakteristika dieser Erkrankung sind Folge der Nierenmarkschädigung.

1.6.2 Infektion durch Puumalavirus

Der Hantavirus-Subtyp Puumula bedingt die Nephropathia epidemica (NE), eine milde Verlaufsform des HFRS, die bevorzugt in Zentral- und Nordeuropa, Russland und im Balkan anzutreffen ist [170]. Die betroffenen Patienten durchlaufen auch hier verschiedene Erkrankungsphasen, die sowohl in der Reihenfolge als auch in ihrer Dauer dem HFRS ähneln, sich aber nicht klar abgrenzen lassen. Schwere hämorrhagische Symptome oder Schockformen kommen in der Regel nicht vor,

wohingegen milde hämorrhagische Manifestationen bei einem Drittel der Patienten beschrieben werden. Nach einer Inkubationszeit von 5-35 Tagen beginnt die erste Erkrankungsphase meist aus völligem Wohlbefinden heraus mit hohem Fieber, Schüttelfrost, Übelkeit, Erbrechen Glieder- und Kopfschmerzen [108,188,191]. Neben einer Konjunktivitis besteht oftmals als Folge einer gestörten Kapillarpermeabilität eine passagere Myopie [104]. In der zweiten Phase, etwa 3-6 Tage nach Fieberbeginn, klagen viele Patienten über stärkste Lumbalgien, Arthralgien und teils kolikartige abdominale Schmerzen. Letztere führen nicht selten zur Krankenhauseinweisung unter der Verdachtsdiagnose eines akuten Abdomens [14]. Die in der dritten Phase beobachtete Blutungskomplikation übersteigt sehr selten das Ausmaß von Petechien, Epistaxis und subconjunktivalen Einblutungen. In Einzelfällen treten Meläna und Hämatemesis auf [153]. In der Regel ist eine Thrombozytopenie anzutreffen, die auch bei der NE mit bis zu 2000/ μ l extreme Ausmaße annehmen kann [34]. Daneben findet sich häufig eine Leukozytose und eine Transaminasenerhöhung.

Die dritte Phase steht in erster Linie im Zeichen renaler Symptome wie Mikro-, selten Makrohämaturie, Proteinurie sowie oligurischem Nierenversagen, gefolgt von einer ausgeprägten polyurischen Phase [153]. Ein kleiner Teil der Patienten muss dialysiert werden [108]. Andererseits fehlt bei etwa einem viertel der Patienten ein signifikanter Kreatininanstieg [28]. Das histopathologische Bild entspricht einer interstitiellen Nephritis mit Zeichen der Tubulusnekrose und -degeneration. Charakteristisch sind vaskuläre Läsionen und perivaskuläre Einblutungen im Bereich der Medulla und des kortikomedullären Übergangs. Neben einem interstitiellen Ödem imponieren v.a. aus Lymphozyten bestehende Zellinfiltrate [153]. Die Mortalität der NE ist gering und liegt bei ca. 0-0,2% [69]. Viele NE-Patienten werden nicht als solche erkannt sondern werden als „grippaler Infekt“ ambulant versorgt, ohne dass ein Krankenhausaufenthalt nötig ist. Dennoch wurden in den letzten Jahren besonders schwere Verläufe und einzelne Todesfälle beschrieben. Dabei kam es sowohl zu schweren Blutungskomplikationen [192] als auch zu einem Lungenödem und einer Verbrauchskoagulopathie.

1.6.3 Infektion durch Seoulvirus

Infektionen mit dem Seoulvirus führen zu einer minderschweren Form der HFRS. Obwohl die meisten Fälle in Süd-Ostasien beschrieben werden, finden sich weltweit Populationen von Ratten und Menschen mit Seoulvirusinfektionen [23, 25, 55]. Meist

treten die Infektionen in städtischen Gebieten auf, was die Verteilung der Lebensräume der virusspezifischen Nagetiere reflektiert. Die Mortalitätsrate liegt bei ca. 1-2%. Der klinische Verlauf der Seoulvirusinfektion ähnelt dem der Hantaan-Infektion. Besonders die hämorrhagischen Manifestationen treten deutlich zum Vorschein. Ein nicht unerheblicher Anteil der Patienten weist zusätzlich eine Hepatitis auf, was eher untypisch für andere Hantavirusinfektionen ist [19].

1.6.4. Infektionen durch Sin Nombre-Virus

Das Hantavirus Pulmonale Syndrom wurde erstmals 1993 in Nordamerika beschrieben [117]; seitdem kamen mehr als 250 Fälle von HPS in Nord- und Südamerika hinzu [142]. Das Virus, dessen initialer Ausbruch in der „Four-Corner-Area“ stattfand, wurde Sin Nombre genannt und wird von *P. maniculatus* aus der Gruppe der *Sigmodontidae* übertragen. Mittlerweile weiß man, dass auch andere *Sigmodontidae*-Arten ähnliche Viren tragen, von denen einige das HPS auslösen können. (Tabelle 1.6)

HPS unterscheidet sich nur teilweise vom HFRS. Das durch Sin Nombre ausgelöste HPS zeigt keine renale Manifestation oder Hämorrhagie. Wie bei dem HFRS findet man bei den Patienten Thrombozytopenie, Hämokonzentration oder Leukozytose.

Dieses Erkrankungsbild lässt sich in drei Phasen einteilen: [105,116,181]

1. Prodromalstadium
2. kardiopulmonales Stadium
3. Konvaleszenzstadium

Das Prodromalstadium ist charakterisiert durch ein unspezifisches Krankheitsbild mit grippeähnlichen Symptomen wie Fieber, Kopfschmerzen und Myalgien. Weiterhin klagen die Patienten über pulmonale Symptome wie Husten, Dyspnoe und Tachypnoe. Der Röntgenbefund ist in diesem Stadium häufig noch normal. Thrombozytopenie und Hämokonzentration sind gegen Ende der ersten Phase richtungsweisende Laborbefunde [162].

Als zweite Phase folgt das kardiopulmonale Stadium mit schwerer respiratorischer Insuffizienz, die durch ein nichtkardiogenes pulmonales Ödem und Hypotension bedingt ist [59]. In 80% der Fälle wird eine mechanische Beatmung notwendig. Rhabdomyolysen werden ebenfalls beschrieben. Die Rate der Todesopfer lag anfänglich bei 60% [179] und beträgt aktuell immer noch 50% [116].

Obwohl das akute Nierenversagen nicht zu dem typischen Erkrankungsbild des Sin Nombre-Virus gehört, hat sich herausgestellt, dass einige der kürzlich entdeckten

Subtypen von Hantaviren, die das HPS verursachen, eine höhere Rate von Nierenversagen aufweisen. Dazu zählen die Subtypen Bayou, Black Creek Canal und Andes. Diese Erkenntnis lässt die Vermutung zu, dass HPS und HFRS nicht klinisch trennbar sind, wie zunächst angenommen, sondern dass es zwei Formen gibt: Den Prototyp des HPS ohne Nierenbeteiligung; hervorgerufen durch die Virustypen Sin Nombre und New York, und das HPS mit renaler Beteiligung nach Infektion durch die Subtypen Bayou, Black Creek Canal und Andes [142].

Die derzeitigen Studiendaten lassen vermuten, dass es blande oder subklinische Verläufe wie beim HFRS nicht gibt [162].

1.6.5. Infektionen durch seltene Hantaviren

Hantaviren wie z.B. Tula, El Mono Canyon, Islam Vista und Khabaroovsk scheinen keine Erkrankungen auszulösen. Das mag daher kommen, dass Expositionen zu diesen Hantaviren sehr unregelmäßig vorkommen und einige der Subtypen nicht humanpathogen sind. Das Prospect-Hill-Virus ist seit den frühen '80ern in Nordamerika bekannt und obwohl seropositive Individuen in bestimmten Bevölkerungsgruppen gefunden wurden, ist bislang kein Mensch erkrankt [187].

Ungefähr alle 40 Jahre kommt es zu einem massiven Anstieg der Anzahl von Lemmingen in einer Population. Schon lange ist bekannt, dass es in den „Lemmingjahren“ zum sog. „Lemmingfieber“ bei Menschen in gerade der Region kommt, in der sich die Lemminge aufhalten. Die Entdeckung des Hantavirus-Subtyps Topografov in sibirischen Lemmingen lässt vermuten, dass diese historische Erkrankung Hantavirus-vermittelt sein könnte [132]. Möglicherweise war das Schlammfieberähnliche Krankheitsbild, das 1942 deutsche Truppen in Lappland befallen hatte, eine Hantavirusinfektion, da es sich seinerzeit ebenfalls um ein „Lemmingjahr“ gehandelt hatte [23]. Es gibt derzeit jedoch keine neuen Daten bezüglich des Subtypus Topografov in Bezug auf seine Humanpathogenität. Es ist wahrscheinlich, dass in Zukunft noch mehr ungeklärte humane Erkrankungen auf Hantaviren zurückzuführen sind.

1.7. Differentialdiagnosen

In Europa sind zwei wichtige Differentialdiagnosen der Nephropathie in Betracht zu ziehen. Zum einen kann sie durch nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) bedingt sein. Ein typisches Beispiel wäre ein Patient, der aufgrund seines Fiebers NSAR einnimmt und daraufhin eine hypersensitive akute interstitielle Nephropathie entwickelt. In diesem Fall treten Flankenschmerzen erst nach der Einnahme von NSAR auf und die Patienten zeigen weder eine Thrombozytopenie noch Hämorrhagien.

Zum anderen muss der M. Weil als Ursache für ein akutes Nierenversagen ausgeschlossen werden. Diese Patienten haben sich meist vorher an Seen und Flüssen aufgehalten. Es zeige sich ein hochakutes Krankheitsbild mit ausgeprägter Gelbsucht, aber auch typische Symptome einer Hantanephritis [29]. (siehe *Tabelle 1.4*)

| | Hantavirus | Leptospirose | AIN aufgrund von NSAR |
|----------------------------|------------|--------------|-----------------------|
| Fieber | + | +++ | +/- |
| Gelbsucht | - | +++ | - |
| Thrombozytopenie | ++ | + | - |
| Conjunktivale Hämorrhagien | + | + | - |

Tab. 1.4: Wichtige Differentialdiagnosen der NE und mögliche Unterscheidungskriterien [93]

Weitere Differentialdiagnosen sind in der nachfolgenden Tabelle aufgelistet:

| |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Hämolytisch-urämisches Syndrom • Gastroenteritis • akute febrile Urogenitalinfektion • akute Glomerulonephritis • akute Infektion bei chronischer Nierenerkrankung • andere akute infektiöse oder interstitielle Nephritis • bakterielle Sepsis • akute Infektion der oberen Luftwege • Myokarditis/ Pankreatitis anderer Genese |
|--|

Tab. 1.5: Weitere Differentialdiagnosen des HFRS, der NE und des HPS [147]

1.8. Pathophysiologie

Die Pathophysiologie der Hantaviren ist bislang nur unzureichend geklärt. Es scheint, dass sie sich an ihren natürlichen Wirt angepasst haben, indem sie im Verlauf einer Co-Evolution mit ihrem Wirt in diesem eine chronisch-persistierende Infektion hervorrufen, ohne dass der Wirt an dieser erkrankt. Wenn sich Menschen oder andere Nebenwirte infizieren, bedeutet das, dass das unempfindliche Virus eine spezifische Barriere durchbrochen hat und es nun in der Lage ist, eine Erkrankung auszulösen. In diesem Fall ist diese Spezies Endwirt, das heißt, dass sie die Erkrankung nicht weiter übertragen kann und bedeutungslos für die Evolution des Virus ist. Barrierenüberschreitungen zwischen zwei Speziesformen sind schon oft beschrieben worden. Andere Beispiele dafür wären die Übertragung von *Herpes simiae* von Affen der Gruppe *Macaca* auf den Menschen [41], *Arenavirus*-Übertragung von Nagetieren auf den Menschen [127] oder eine mobile Virustransmission von Hunden zu großen Katzen [106].

Die einzelnen Virussubtypen korrelieren eng mit der Schwere der Erkrankung. Da die einzelnen Virustypen an spezifische und unterschiedliche Nagetierpopulationen gebunden sind, ergibt es sich, dass das Vorkommen bestimmter Nagetiere mit den dazugehörigen Krankheitsbildern assoziiert ist, wie z. B. *Sigmodontidae* mit dem HPS, *Muridae* mit schwerem HFRS und *Arvicolidae* mit NE. Trotzdem weisen einige Erregertypen ein weites Spektrum von Erkrankungen und asymptomatischen Infektionen auf, sodass die Pathogenese eben nur unvollständig geklärt ist. Ebenfalls unbekannt sind die Faktoren, die bestimmen, wo und in welchem Ausmaß das entsprechende Gewebe befallen ist [83].

Es hat sich herausgestellt, dass pathogene Hantaviren die Zellen über Beta-3-Integrine befallen, die sich auf der Oberfläche von Endothelzellen, Makrophagen und Thrombozyten befinden. Beta-3-Integrine sind für die Regulation der vaskulären Permeabilität und der Thrombozytenfunktion verantwortlich. Die Interaktion der Hantaviren mit diesen Molekülen könnte für die Pathogenese, insbesondere die Hämorrhagien, verantwortlich sein [42,189].

Zelluläre Schäden scheinen nicht wie bei anderen Formen des hämorrhagischen Fiebers durch zytotoxische Effekte der Virusreplikation, sondern durch sekundär getriggerte, wirtseigene Immunphänomene verursacht zu sein [149].

Die Rolle der zytokinen Mediatoren in Hantavirusinfektionen ist untersucht worden. Dabei wurde bei Patienten mit NE eine gesteigerte Expression von Tumor-Nekrose-Faktor- α (TNF- α), Interleukin (IL)-6, IL10, transformierendem Wachstumsfaktor β ,

platelet-derived growth factor (PDGF) und endothelialen Adhäsionsmolekülen (ICAM-1, VCAM und PECAM) im peritubulären Bereich des distalen Nephrons gefunden. Zusätzlich kommt es zu einer Infiltration von Lymphozyten, Plasmazellen, Monozyten, Makrophagen, eosinophilen und neutrophilen Granulozyten im Interstitium der Niere [174].

In venösem Plasma von HFRS-Patienten wurde eine Erhöhung von TNF- α , lösliche TNF-Rezeptoren, Interleukin (IL)-6 und IL10 festgestellt [83]. Hohe TNF-Level halten zwar über eine Woche an, sind aber nicht bioaktiv, was daran liegen mag, dass die zwei löslichen TNF-Rezeptoren p55 und p75 ebenfalls ansteigen und damit den TNF inaktivieren. TNF- α initiiert Fieber, Erkältung, Myalgien und Hypotension und somit Symptome einer Hantavirusinfektion [169]. Weiterhin induziert er die Expression von IL-6 und IL-10 [99] und stimuliert die Stickstoff (NO)-Synthetase, was zu einem Anstieg von NO führt. NO wiederum führt zu einer Vasodilatation, woraus sich ableiten lässt, dass der Anteil von TNF- α , NO und der Grad der Hypotension miteinander korrelieren [84].

Beim HPS befallen T-Zellen das Endothel schwer infizierter Bereiche in der Lunge. Weiterhin wird angenommen, dass Interferon- γ [171] und TNF- α , sowie IL-1, IL-2, IL-4 und IL-6 den Anstieg der Endothelpermeabilität beeinflussen, was zu schweren pulmonalen Ödemen und Pleuraergüssen führt.

Als weitere Ursache der renalen Erkrankung werden Immunkomplexe als Mediatoren vermutet [114,149], da in Nierenbiopsiematerialien von Patienten mit HFRS Ansammlungen von IgG, IgM und C3 gefunden wurden. IgE mag auch in die Pathogenese der NE verwickelt sein, denn es wurden erhöhte Werte von plasmalöslichem CD23 und Puumalavirus-spezifisches Serum-IgE in der akuten Erkrankungsphase beschrieben [6].

Für den Schweregrad der Erkrankung des Menschen spielen individuelle Wirtsfaktoren eine entscheidende Rolle [61]. HLA-B8- und DRB1*-Haplotypen zeigen einen schwereren Verlauf bei Puumalainfektionen [9,131], ebenso wie Patienten mit einer genetischen Prädisposition zur erhöhten Bildung von TNF- α durch Veränderungen des TNF2-Allels [62].

Schockzustände und Dialysepflichtigkeit werden bei diesen Patienten häufiger beschrieben. Der HLA-B8 DRB*0301-Haplotyp ist seinerseits häufig mit Autoimmunerkrankungen, wie Lupus erythematodes u.a., assoziiert [112]. Ungeklärt ist, warum HLA B27-positive Patienten einen mildereren Verlauf der Erkrankung

aufweisen [111]. Eine ähnliche Assoziation zwischen MHC-Antigenen und Schweregrad der Erkrankung besteht bei HIV-Infektionen [33].

Am Ende einer anzunehmenden Kaskade der genannten Einflussgrößen bildet die auftretende vaskuläre Endothelschädigung und die daraus resultierende, gesteigerte Endothelpermeabilität die Grundlage für die Manifestation hämorrhagischer, renaler und pulmonaler Komplikationen [29].

In der akuten Phase des HFRS ist ein Anstieg des vaskulären Widerstandes festgestellt worden. Es ist aber nicht klar, ob dieser durch glomeruläre oder postglomeruläre Kapillaren hervorgerufen wird. Das Renin-Angiotensin-System, das atriale natriuretische Hormon und der Vasokonstriktor Endothelin spielen vermutlich eine Rolle in der Widerstandsregulierung [149].

Die Ursache der Thrombozytopenie ist ebenfalls noch ungeklärt. Anders als bei anderen Virusinfektionen (Arena-Virus) scheint eine Infektion der Megakariozyten keine Rolle zu spielen. Außerdem kann die Thrombozytopenie unabhängig von einer hämorrhagischen Manifestation oder disseminierten intravasalen Gerinnung vorkommen [99].

Ein Hindernis in der Erforschung der Pathogenese von Hantavirusinfektionen ist sicherlich der Mangel an erforschten Tiermodellen [143]. Ein mögliches Modell für das HPS ist die Infektion von *P. leucopus* durch den Subtyp New York [93]. Hierbei zeigen sich viele histopathologische Veränderungen, die Ähnlichkeit mit dem humanen HPS haben. Die Pathologie der Lunge zeigt jedoch bei den Nagetieren keine hyalinen Membranen, wie sie bei der humanen Form vorkommen. Ein vielversprechendes Modell für das HFRS ist die Infektion von *Cynomologus macaques* (*Macaca fascicularis*) mit PUU-Viren über den trachealen Weg. Infizierte Tiere entwickeln ein Erkrankungsbild, das klinisch, immunologisch und histopathologisch der NE ähnelt und ebenfalls einen milden Verlauf zeigt [48].

1.9. Histopathologie

Das histopathologische Bild des HFRS imponiert durch hämorrhagische Nekrosen des Nierenmarks mit weitspreitender tubulärer Degeneration.

Das HPS zeigt hingegen eine interstitielle Pneumonie mit Stauung, Ödemen und mononukleären Zellinfiltrationen. Zusätzlich finden sich Formationen aus hyalinen

Membranen mit intaktem respiratorischen Epithel. Die Ödemflüssigkeit entspricht eher einem Transsudat als einem Exsudat [189].

Bei der NE findet sich histologisch fast immer das Bild einer akuten interstitiellen Nephritis, gelegentlich aber auch nur die Zeichen einer akuten tubulären Schädigung. Charakteristisch sind vaskuläre Läsionen und perivaskuläre Einblutungen im Bereich der Medulla und des kortikomedullären Übergangs. In einigen Fällen finden sich passagere Zellvermehrungen des Mesangiums, die an eine beginnende Glomerulonephritis denken lassen [27]. Elektronenmikroskopisch zeigt sich eine Schwellung der vaskulären Endothelzellen mit Einrissen der Basalmembran sowie eine Schädigung der glatten Muskelzellen. Thromben aus Fibrin und Thrombozyten inner- und außerhalb der Gefäßwände zeigen an, dass eine pathologische Aktivierung der Blutgerinnung stattfindet; ähnlich wie beim Hämolytisch-Urämischen Syndrom. Neben einem interstitiellen Ödem imponieren die aus Lymphozyten bestehenden Zellinfiltrate [153].

Eine Nierenpunktion ist nur dann indiziert, wenn bei nicht eindeutigem klinischen Bild der Verdacht auf eine rapid-progressive Glomerulonephritis besteht. Oft verbietet sie sich schon allein wegen der begleitenden Thrombozytopenie [70].

1.10. Serologische Diagnostik

Wie bei den meisten Virusinfektionen werden verschiedene diagnostische Methoden angewandt.

Der indirekte Immunfluoreszenztest (IFT) war einst der „Goldstandard“ in der Hantadiagnostik. Hierbei werden Hantavirus-infizierte Zellen (Vero E6) als Antigene eingesetzt. Diese Zellen werden als Vollantigene bezeichnet. Der Test wird bereits innerhalb von 14 Tagen nach Symptombeginn positiv, maximale Titererhöhungen werden 2-3 Wochen nach Erkrankungsbeginn erreicht. Für den sicheren Nachweis einer akuten Infektion werden Titererhöhungen >1:128 oder besser signifikante Titeranstiege innerhalb von 10-14 Tagen verlangt. Der Nachweis von IgM-Antikörpern gelingt im IFT aber nur in 20% der Fälle und auch nur in den ersten zwei Wochen der Erkrankung. Ein weiteres Problem dieser Methode ist eine erschwerte Interpretation der Ergebnisse bei Patienten mit Autoimmunkrankheiten, bei denen Antikörper gegen zytoplasmatische Antigene vorhanden sind. Zur Sicherung müssen daher immer nicht-

infizierte Zellen als Kontrollantigen mitgeführt werden, um eine Autoimmunerkrankung auszuschließen [121].

Heute werden zum Nachweis von Hantaerkrankungen im Klinikalltag rekombinante Virusantigene benutzt. Durch die Auswahl bestimmter Epitope des Nukleokapsidproteins, das sich auf der Virushülle befindet, ist eine möglichst hohe Sensitivität gewährleistet. Im Gegensatz zum Vollantigen in virusinfizierten Zellen, ist durch die Aufreinigung des rekombinanten Antigens und die gelelektrophoretische Auftrennung der Proteine im Western Blot eine Reaktion unspezifischer Antikörper nahezu ausgeschlossen [2, 24]. Gewünschte Kreuzreaktionen mit verschiedenen Serotypen der Hantaviren sind vorhanden. In serologischen Tests zeigt sich eine unindirekte Kreuzreaktivität, das heißt, Seren von Patienten mit HTN-, DOB- oder SEO-Infektion reagieren nicht oder nur sehr schwach mit Puumala-Virus-Antigen, während Antiseren gegen das Puumala-Virus offensichtlich auch HTN-, DOB- und SEO-Antigene erkennen. Weiterhin zeigen Seren von Patienten mit HTN-, DOB- und SEO-Infektionen untereinander eine deutliche Kreuzreaktivität. Dieses Verhalten untereinander macht es möglich, dass die Subtypen in eine Hantaan- und in eine Puumalagruppe eingeteilt werden können, sodass die zu untersuchenden Seren im Sinne eines Screenings auf Antikörper gegen PUU und HTN getestet werden [35].

Mit Hilfe des Plaque-Reduktions-Neutralisationstest, der sehr aufwendig und nur in speziellen Instituten etabliert ist, ist es möglich, die verschiedenen Subtypen der Hantaan-Linie (Hantaan, Seoul, Thailand und Dobrava) und der Puumalalinie (Puumala, Tula und verschiedene Virustypen der neuen Welt wie Prospect Hill, Sin nombre, Black Creek Canyon u.a.) voneinander zu unterscheiden.

IgM- und IgG-Antikörper lassen sich bei Infizierten regelmäßig nachweisen, wodurch eine klinische Verdachtsdiagnose bestätigt werden kann. IgM-Antikörper sind bis zu mehreren Wochen nachweisbar, IgG-Antikörper bestehen meist lebenslang.

Der „Enzyme-linked Immunosorbent Assay“ (ELISA) mit Virusantigenen, die rekombinant in der Festphase nachgewiesen werden, ist im Vergleich zum IFT sensitiver. Hierbei werden IgM-Antikörper in etwa 60% der Fälle nachgewiesen, wobei der Test über Monate positiv bleibt.

Eine weitere Steigerung der Sensitivität ist durch den μ -capture-ELISA (IgM-Fängerantikörper-Enzyme-Linked-Immunosorbent-Assay) möglich. Hierbei werden rekombinante Hantavirus-Nukleokapsidantigene auf mit Anti-human-AgM-Antikörpern beschichteten Mikrotiterstreifen eingesetzt, wodurch ein IgM-Nachweis mit nahezu 100%iger Sicherheit und Spezifität bereits nach dem 3. Krankheitstag möglich ist. Auch

IgM-Antikörper können monatelang, manchmal sogar jahrelang in den befallenen Individuen persistieren [24].

Eine weitergehende Differenzierung ist darüber hinaus durch molekularbiologische Verfahren wie PCR oder Sequenzierung möglich, die den direkten Virusnachweis z.B. aus Blutserum oder Urin ermöglichen [46].

1.11. Therapie

Die Therapie des HFRS, HPS und der NE ist zunächst symptomatisch. Besonderes Augenmerk ist auf die Aufrechterhaltung des intravasalen Volumens, des Elektrolythaushaltes und auf den kardialen Output zu legen [181]. In schweren Fällen kann beim HFRS und bei der NE eine Peritoneal- oder Hämodialyse indiziert sein. Beim HPS kann innerhalb von wenigen Stunden eine respiratorische Insuffizienz auftreten. Daher ist eine engmaschige intensivmedizinische Betreuung von großer Bedeutung, wobei die Patienten gegebenenfalls kardiovaskulär mit positiv inotrop und vasopressorisch wirksamen Substanzen unterstützt werden müssen. Zusätzlich kann die Gabe von Sauerstoff und sogar eine maschinelle Beatmung notwendig sein [116]. Im Falle einer disseminierten intravasalen Gerinnung sollten gegebenenfalls Thrombozyten-konzentrate und Heparin verabreicht werden. Extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) wird gelegentlich als Notfalltherapie bei Patienten mit schwerem HPS angewandt [31].

Tier- und In-vitro-Studien haben gezeigt, dass die Replikation von Hantaviren durch Ribavirin, ein Guanosin-Analogon [58], und Interferon- α gehemmt wird [92].

In China zeigte die intravenöse Gabe von Ribavirin bei Patienten mit HFRS eine signifikante Senkung der Mortalität, Morbidität und Dauer einzelner Krankheitsphasen, wenn es innerhalb der ersten fünf Erkrankungstage gegeben wird [57]. Beim HPS hingegen erbrachte die intravenöse Gabe von Ribavirin keine signifikanten Vorteile. Weitere Studienergebnisse stehen noch aus [116, 181].

Vor dem Hintergrund der diskutierten Immunphänomene finden in einzelnen Fällen immunsuppressive Medikamente, teilweise mit überraschend gutem Erfolg, Verwendung [34, 94].

Die Verabreichung von Interferon- α hingegen hat keinen Effekt auf die Mortalität und nur einen geringen Effekt auf den klinischen Verlauf der HFRS gezeigt [52].

Es wird vermutet, dass der Einsatz von Tragacanthin-Polysacchariden einen therapeutischen Einfluss auf Hantavirusinfektionen hat, da diese Gemische eine antivirale Aktivität gegen andere Bunyavirusinfektionen in Mäusen gezeigt haben [165]. Die Therapie der NE beschränkt sich auf eine rein symptomatische Behandlung der Schmerzen und des akuten Nierenversagens. Bei der Auswahl der Analgetika sollte jedoch auf Substanzen aus der Gruppe der Prostaglandinsynthesehemmer verzichtet werden, da diese selbst wieder eine interstitielle Nephritis verursachen können. Bei Oligurie sollte bei den oft exsikkierten Patienten eine kontrollierte Volumensubstitution erfolgen, woraufhin die Diuresemenge oft schon von alleine zunimmt. Gelingt dies nicht, sollte versucht werden, die Oligurie mit Schleifendiuretika zu durchbrechen. Meistens kommt es ganz abrupt zu einer massiven Polyurie, die wiederum eine engmaschig kontrollierte Flüssigkeits- und Elektrolytzufuhr erfordert. In einzelnen Fällen kann jedoch auch eine Dialysebehandlung notwendig werden. Eine spezifische antivirale Therapie ist bei der NE nicht notwendig [70].

1.12 Prophylaxe

Eine gezielte Prophylaxe der Hantavirusinfektionen scheint nicht durchführbar zu sein. Sie muss in erster Linie darauf abzielen, die Exposition gegenüber Mäusen und Ratten zu vermeiden.

Seit 1990 ist in Korea eine durch Formalin inaktivierte Vakzine gegen Hantaanviren verfügbar (Hantavax®). Sie wurde trotz niedriger Serokonversionsrate breit angewandt [74, 166, 167]. In China wurden drei weitere Arten von inaktiven Impfstoffen entwickelt, deren Serokonversionsraten zwischen 85 und 100% liegen [96]. Erste Phase-3-Studienergebnisse ergaben einen vielversprechenden Impfschutz. Die entwickelten Impfstoffe schützen jedoch nicht vor Puumalainfektionen, was sich auf die Kreuzreaktionen zwischen Hantaanvirus und Puumalavirus begründet [35]. Theoretisch können Puumalavirus-Impfstoffe aus konservierten Regionen dieser Viren, z.B. dem Nukleokapsid, entwickelt werden [144]. Diese Impfstoffe könnten dann auch gegen andere Hantaviren schützen.

1.13. Prognose und Residuen

Das HFERS scheint bei den meisten Patienten folgenlos auszuheilen. Einige der Erkrankten zeigen jedoch renale Funktionsstörungen wie Hypostenurie und Proteinurie [123, 124] sowie das Auftreten einer arteriellen Hypertonie [65, 86, 125].

Auch bei Überlebenden eines HPS zeigte sich ein Jahr nach Erkrankung eine persistierende Lungenfunktionseinschränkung im Sinne einer verminderten Diffusionskapazität [44].

Die Prognose der NE ist meist günstig, obwohl die Rekonvaleszenz verlängert sein kann. Die Patienten erhalten eine lebenslange Immunität. Neutralisierende Antikörper gegen Puumalaviren wurden auch nach mehr als 50 Jahren nach Auftreten klinischer Symptome einer Hantavirusinfektion nachgewiesen [150]. Seltener als bei dem HFERS können auch hier renale Funktionseinschränkungen und/ oder eine arterielle Hypertonie bestehen bleiben [13, 96].

| Virus | Wirt | Geographische Verteilung | Erkrankung |
|---|---|---|---------------------|
| Murinae subfamilie-assozierte Viren | | | |
| Hantaan | <i>Apodemus agrarius</i> | Zentraleuropa, Balkan, Kaukasus, Korea, China, Taiwan | HFRS (schweres) |
| Seoul | <i>Rattus norvegicus</i> , <i>Rattus rattus</i> | weltweit | NE HFRS (mildes) |
| Dobrava-Belgrade | <i>Apodemus flavicollis</i> <i>Apodemus agrarius</i> | Balkan, Russland, Island | HFRS (schweres) |
| Thai-749 | <i>Bandicota indica</i> | Südostasien | Unbekannt |
| Arvicolinae-Subfamilie-assozierte Viren | | | |
| Puumula | <i>Clethrionomys glareolus</i> | Nordeuropa, Rußland | HFRS (mildes; NE) |
| Prospect Hill | <i>Microtus pennsylvanicus</i> | Nordamerika | Unbekannt |
| Tula | <i>Microtus arvalis</i> | Europa, Russland | Unbekannt |
| Khabarovsk | <i>Microtus fortis</i> | Russland, China | Unbekannt |
| Topografov | <i>Lemmus sibiricus</i> | Sibirien | Lemmingfieber (?) |
| Isla Vista | <i>Microtus californicus</i> | Nord-west Amerika | Unbekannt |
| Sigmodontiae-Subfamilie-assozierte Viren | | | |
| Sin Nombre | <i>Peromyscus maniculatus</i> | Nordamerika | HPS |
| New York | <i>Peromyscus leucopus</i> | Nordamerika | HPS |
| Black Creek Canal | <i>Sigmodon hispidus</i> | Mittelamerika | HPS (ren. Form) |
| Bayou | <i>Oryzomys palustris</i> | östl. USA | HPS (ren. Form) |
| Cano Delgadito | <i>Sigmodon alstoni</i> | Südamerika | Unbekannt |
| Rio Mamore | <i>Oligoryzomys microtis</i> | Südamerika | HPS |
| Laguna Negra | <i>Calomys laucha</i> | Südamerika | HPS |
| Muleshoe | <i>Sigmodon hispidus</i> | Mittelamerika | Unbekannt |
| El Moro Canyon | <i>Reithrodontomys megalotis</i> | Nordamerika | Unbekannt |
| Rio Segundo | <i>Reithrodontomys mexicanus</i> | Mittelamerika | Unbekannt |
| Andes | <i>Oligoryz. longicaudatus</i> | Argentinien | HPS (ren. Form) |
| Insektivore-assozierte Viren | | | |
| Thottapalayam | <i>Suncus murinus</i> | Indien | unbekannt |
| Andere Nagetiere mit Hantaviren | | | |
| Monongahela | <i>Peromyscus maniculatus</i> | Östl. USA | HPS |
| Blue River | <i>Peromyscus leucopus</i> | Zentralamerika | Unbekannt |
| Oran | <i>Oligoryzomy. longicaudatus</i> | Südamerika | HPS |
| Lechiguanas | <i>Oligoryzomys flavescens</i> | Südamerika | HPS |
| Bermejo | <i>Oligoryzomys chacoensis</i> | unbekannt | Unbekannt |
| Maciel | <i>Bolomys obscurus</i> | unbekannt | Unbekannt |
| Pergamino | <i>Akadon azarae</i> | unbekannt | Unbekannt |
| Tobetsu | <i>C. rufocanus</i> | Japan | Unbekannt |
| Bat | <i>Rhinolophu ferrum-equinum</i> | Korea | Unbekannt |
| Leaky | <i>Mus musculus</i> | USA, Mexiko | Unbekannt |
| Bloodland Lake | <i>Microtus ochrogastor</i> | USA, Canada | unbekannt |
| Juquitiba | unbekannt | Brasilien | HPS |

Tab. 1.6: Auflistung der einzelnen Hantavirussubtypen, ihre Überträger, Ausbreitung und Erkrankungen [99]

2. Material und Methoden

2.1. Patientenkollektiv

In dieser retrospektiven Arbeit wird ein Patientenkollektiv beschrieben, das vom 27. Oktober 1996 bis zum 23. Mai 2002 aufgrund einer Hantavirusinfektion behandelt wurde. Die für die Untersuchung benötigten Daten stammen ausschließlich aus den Krankenblättern des Marienhospitals Emsdetten.

Untersucht wurden zum einem die anamnestischen Daten der 20 Patienten, zum anderen der klinische Verlauf der Erkrankung.

Die Hantavirusinfektion wurde in zwei Gruppen unterteilt:

- Infektionen durch Subtypen der Puumala-Linie, die zu einer Nephropathia epidemica führten
- Infektion durch einen Subtyp der Hantaan-Linie, die das Bild einer Hepatitis, Perimyokarditis und Meningitis ohne renale Beteiligung zeigte

19 der 20 Patienten gehörten zur Puumalagruppe und lediglich einer zur Hantaan-Gruppe. Die Krankengeschichte dieses einen Patienten wird gesondert im Anschluss an die Ergebnisse der ersten Gruppe beschrieben, da sich das Erkrankungsbild in vielen Punkten von dem der anderen 19 Patienten unterscheidet. Erst die Serologie ergab den Hinweis auf eine Hantavirusinfektion.

Zu Beginn wurden Alter und Geschlecht der Patienten sowie Monat und Jahr des Erkrankungsbeginns bestimmt und mit Literaturangaben verglichen. Daneben wurden die Berufsanamnese und das Freizeitverhalten erfragt, um eine Zuordnung der Patienten zu Risikogruppen mit erhöhter Krankheitshäufigkeit vornehmen zu können. Der wahrscheinliche Infektionsort wurde ermittelt um die Frage zu klären, ob das westliche Münsterland ein Endemiegebiet für Hantavirusinfektionen ist.

2.2. Aufnahmebefund

Bei der stationären Aufnahme der Patienten wurden alle Prodromalsymptome der Patienten erfragt. Dazu gehören: Fieber, Kopf-, Glieder-, Flanken- und Abdominalschmerzen, Übelkeit und Erbrechen, Diarrhö oder Obstipation, Schwächegefühl, Sehstörungen, Oligo-/ Anurie, Ödeme, Haut-/Schleimhauterscheinungen und Epistaxis.

Zusätzlich wurde noch nach weiteren Organmanifestationen gesucht, wie z.B. einer kardialen oder cerebralen Mitbeteiligung.

Zur klinischen Diagnosestellung wurden die Settergren-Kriterien herangezogen. Diese lassen die klinische Diagnosestellung einer Hantavirusinfektion zu, wenn mindestens vier von den sechs genannten Kriterien zutreffen:

- Akuter Beginn
- Fieber
- Flanken-, Bauch- und/ oder Kopfschmerzen
- Nierenfunktionseinschränkung
- Proteinurie und/oder Hämaturie
- Polyurie (> 2000 ml pro 24 Std.)

Die Laborparameter, die für Hantavirusinfektionen bedeutsam sind, wurden ebenfalls bei Aufnahme dokumentiert. Dabei wurden folgende Werte in den meisten Fällen bestimmt:

Leberwerte: GOT, GPT, AP, γ GT, CHE, Bilirubin

Nierenwerte: Kreatinin, Harnstoff, Harnsäure

Serumelektrolyte: Natrium, Kalium, Calcium, Phosphat

Blutbild und Differentialblutbild: Hämoglobin, Hämatokrit, HBE, MCV, Erythrozyten,

Leukozyten, Thrombozyten, Segmentkernige

Granulozyten, Lymphozyten, Monozyten, Basophile

Granulozyten, Eosinophile Granulozyten

Gerinnungsparameter: Quick, partielle Thromboplastinzeit (PTT), Thrombinzeit (TZ)

Entzündungsmarker: BSG, C-reaktives Protein (CRP), LDH

Die in dem Ergebnisteil dieser Arbeit aufgeführten Normwerte stammen aus dem Labor des Marienhospitals Emsdetten.

Weiterhin wurde eine Harnanalyse bei Aufnahme vorgenommen. Dabei wurde der Urin in allen Fällen mittels Urinstreifentest (Multistix® 10 SG von Bayer) untersucht.

Die quantitative Eiweißmenge wurde mit Hilfe der BIURET-Methode im 24-h-Sammelurin der Patienten bestimmt.

Zusätzlich wurde der Harn einiger Patienten unter dem Phasenkontrastmikroskop untersucht.

Initial und am Tag der Entlassung wurde der Blutdruck der Patienten gemessen. Die Messungen erfolgten manuell nach Riva Rocci. Die Bewertung des dabei gemessenen Blutdrucks erfolgte nach den Richtlinien des INC/NIH, USA 1997.

2.3. Stationärer Verlauf

Im Verlauf des stationären Aufenthaltes wurden weitere Untersuchungen durchgeführt. Es wurde zum einen die Eiweißausscheidung im 24-h-Sammelurin berechnet und zum anderen in 13 Fällen eine Mikro-SDS-Polyacrylamidgel-Elektrophorese (Mikro-SDS-PAGE) veranlasst. Der Urin der Patienten wurde täglich über 24 Stunden gesammelt, um eine eventuelle Polyurie zu erfassen.

Bei allen Patienten wurde nach stationärer Aufnahme eine Sonographie beider Nieren vorgenommen. Dabei wurde besonderes Augenmerk auf die Organgröße, Parenchymdicke und Echogenität des Parenchyms gelegt.

In drei Erkrankungsfällen wurde zur Klärung des Krankheitsbildes eine Probeexzision (PE) der Niere durchgeführt. Diese Proben wurden daraufhin in das Institut für Pathologie des Klinikums Heilbronn geschickt, wo das Gewebe histologisch und immunhistologisch untersucht wurde.

Die durchschnittliche Aufenthaltsdauer der Patienten wurde ermittelt.

2.3. Serologie und Virusnachweis

Der wichtigste Stützpfiler in der Diagnosesicherung der Hantainfektion war der serologische Nachweis von spezifischen Antikörpern im Serum des Patienten. Dies gelang bei allen Patienten mit Hilfe des RIDA[®]Blot Bunyavirus der Firma R-Biopharm GmbH, Darmstadt.

Der RIDA[®]Blot Bunyavirus ist ein qualitativer in vitro Immunoblot Test zum Nachweis spezifischer Antikörper (IgM, IgG) gegen Hantaviren (Serotyp Hantaan und Puumala) und Sandfliegenfieber-Viren (Serotyp Toscana) sowie antigenetisch verwandter Serotypen in humanem Serum und Plasma. IgM- und IgG-Antikörper sind meistens bereits mit dem Auftreten klinischer Symptome vorhanden, weshalb der indirekte Nachweis die Methode der Wahl ist. Für die Diagnostik ist der Einsatz rekombinanter Antigene, wie sie im RIDA[®]Blot Bunyavirus verwendet werden, ideal. Durch die Auswahl bestimmter Epitope des Nukleokapsidproteins ist eine möglichst hohe Sensitivität gewährleistet. Im Gegensatz zum Vollantigen in virusinfizierten Zellen, wie es im Immun-Fluoreszenz-Test verwendet wird, ist durch die Aufreinigung des rekombinanten Antigens und die gelelektrophoretische Auftrennung der Proteine im Western Blot eine Reaktion unspezifischer Antikörper nahezu ausgeschlossen. Gewünschte Kreuzreaktionen zwischen den verschiedenen Serotypen der Hantaviren und des SF-Virus sind vorhanden. IgM- und IgG-Antikörper lassen sich bei Infizierten regelmäßig nachweisen, wodurch eine klinische Verdachtsdiagnose bestätigt werden kann. IgM-Antikörper sind meist mehrere Wochen nachweisbar. IgG-Antikörper persistieren meistens lebenslang.

Für den vorliegenden Immunoblot wurden rekombinante Nukleokapsidproteine von Hantavirus und SF-Virus elektrophoretisch nach ihrem Molekulargewicht aufgetrennt und anschließend auf eine Nitrocellulose-Membran geblottet. Die Membran wurde danach in einzelne Blotstreifen zerschnitten. Diese Streifen werden mit der zu untersuchenden Probe (Serum, Plasma) inkubiert, wobei die darin vorhandenen Antikörper an die spezifischen Proteine binden. Nach Beseitigung nicht gebundener Antikörper durch Waschen der Streifen werden in einer zweiten Inkubation mit anti-human IgM- oder IgG-Konjugat und anschließender Farbreaktion spezifisch gebundene Antikörper als blaue Bande im Streifen sichtbar. Bei korrekter Durchführung sollen die Banden Ha N, Pu N und SF N sichtbar sein.

Ein negatives Ergebnis im Immunoblot kann eine Infektion mit Hantavirus nicht ausschließen. Bei bestehendem klinischen Verdacht auf eine Infektion und negativem

serologischen Befund sollte nach einer Woche eine weitere Probenentnahme und Testung erfolgen.

Bei der Untersuchung von Blutseren Gesunder wurden gelegentlich schwache Reaktionen gegen Ha N und Pu N gefunden. In der Intensität lagen diese Reaktionen im Bereich der Cut off-Kontrolle. Seren von Patienten mit einer akuten oder auch überstandenen Hantavirus- Infektion hingegen zeigen mit den spezifischen Banden eine starke oder sehr starke Reaktivität.

Ein fragliches Ergebnis im Immunoblot bedeutet nicht in jedem Fall, dass ein aktives Krankheitsgeschehen vorliegt. Serologische Testergebnisse sollen daher immer im Zusammenhang mit dem klinischen Bild gesehen werden.

Aufgrund einer bestehenden Kreuzreaktivität von Puumala Antiseren mit Hantaan-Antigen sieht man in aller Regel bei einer Puumala-Infektion eine Reaktivität gegen beide Hantavirus-spezifische Banden. Die Reaktivität der Ha N-Bande kann genauso stark wie die der Pu N-Bande sein, kann aber auch schwächer ausfallen. Da es sich um eine Kreuzreaktivität in eine Richtung handelt, sieht man umgekehrt bei einer Hantaan-Infektion meist keine oder nur eine sehr schwache Reaktivität der Pu N-Bande.

Bei einem Patienten aus dem Jahr 2002 wurde zusätzlich zum RIDA®Blot Bunyavirus eine PCR-Untersuchung im Institut für Virologie an der Charite Berlin vorgenommen. Mit dieser Methode wurde versucht, die RNA des S-Segmentes des Puumala-Genoms zu bestimmen. Untersuchungsmaterial waren EDTA-Blut und Urin.

15 Monate post infektionem wurde eine Serumprobe des Patienten mit Verdacht auf Hantavirusinfektion aus der Hantaan-Linie an das Institut für Virologie der Charite Berlin zur spezifischen IgG-Antikörperbestimmung mittels EIA gesandt.

2.5. Therapie

Die Medikamente der Patienten wurden vor und während der stationären Aufnahme erfasst. Im Falle einer Dialysepflichtigkeit wurde die Anzahl der Dialysen dokumentiert.

3. Ergebnisse

19 Patienten erkrankten an einer Nephropathia epidemica. Ein weiterer Patient erkrankte nicht an einem Subtyp der Puumala-Linie, sondern zeigte im RIDA®Blot Bunyavirus eine Hantaan-typische Serologie. Sein Krankheitsverlauf unterscheidet sich in vielen Aspekten von den anderen Patienten mit Puumalainfektion. Deshalb werden die Daten dieses Patienten im Anschluss an das Puumalakollektiv präsentiert.

3.1. Puumala-Patientenkollektiv

3.1.1 Patientenalter

Das Alter der 19 behandelten Patienten bei Erkrankungsbeginn lag zwischen 17 und 68 Jahren. Der Mittelwert betrug 37 Jahre, der Median lag bei 33 Jahren. 83% der Patienten war bei Beginn der NE zwischen 20 und 45 Jahren alt.

Die nachfolgende Abbildung gibt die Altersverteilung der Patienten bei Erkrankungsbeginn wieder.

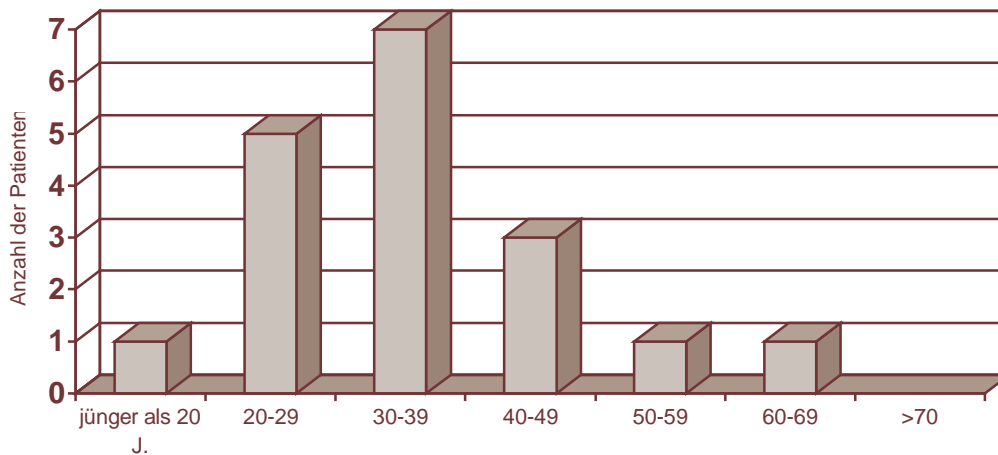


Abb.3.1: Altersverteilung der NE-Patienten bei Erkrankungsbeginn

3.1.2. Geschlechtsverteilung

16 von 19 Patienten waren Männer (84%) und 3 Frauen (16%). Das Verhältnis Männer zu Frauen betrug somit in etwa 5:1.

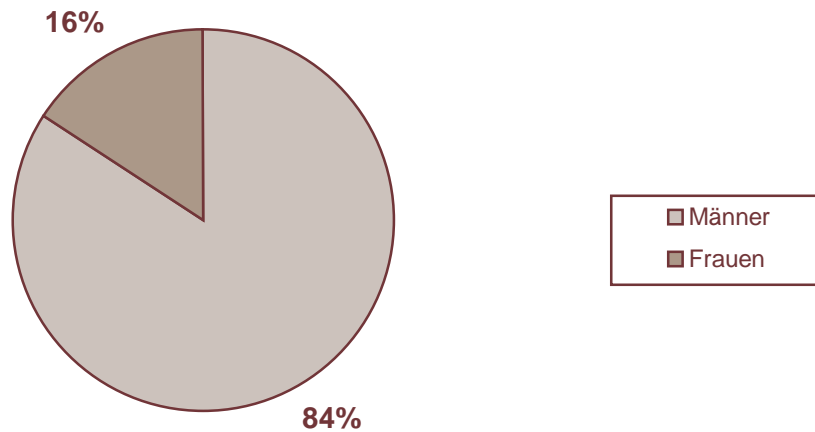


Abb.3.2: Prozentuale Geschlechtsverteilung der NE-Patienten

3.1.3 Erkrankungsbeginn

3.1.3.1 Monat der Erkrankung

Eine Analyse der jahreszeitlichen Inzidenz zeigt eine Häufung der NE im Frühjahr und Sommer, vor allem im Mai und Juni. In diesen beiden Monaten erkrankten 58% der Patienten. Das Auftreten einer NE in den übrigen Monaten war dagegen vergleichsweise gering. Von November bis Januar ließ sich kein Fall beschreiben.

Die Abbildung 3 gibt die Anzahl der Krankheitsfälle in den verschiedenen Monaten des Jahres wieder. Eine Häufung der NE im Mai und Juni wird deutlich.

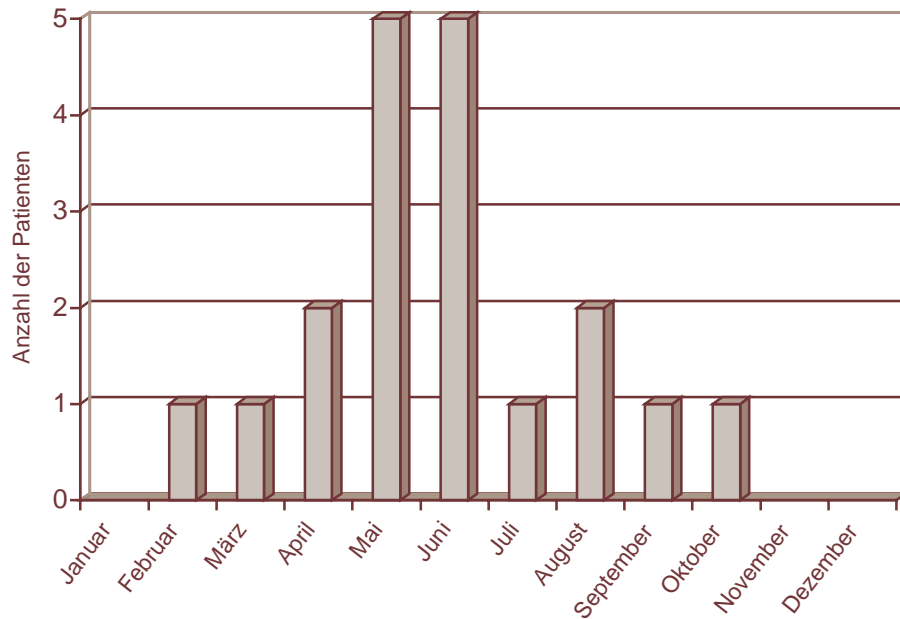


Abb.3.3: Anzahl aller NE-Erkrankungen pro Monat

3.1.3.2 Jahr der Erkrankung

Der erste Fall von NE wurde im Jahr 1996 diagnostiziert. Auffällig ist eine Häufung von Erkrankungsfällen in den Jahren 1999 und 2001 mit ansteigender Tendenz. Wurde 1997 und 2000 kein Fall von NE registriert, so traten 2001 11 Erkrankungsfälle auf.

In der Abbildung 4 wird die Anzahl der Jährlichen NE-Erkrankungen im Beobachtungszeitraum von 1996-2002 dargestellt.

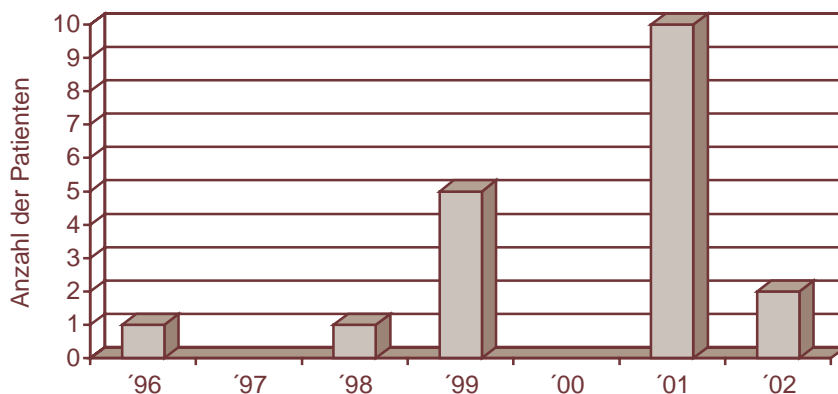


Abb.3.4: Anzahl der jährlichen NE-Erkrankungen pro Jahr zwischen 1996-2002

3.1.4. Berufsanamnese und Freizeitverhalten

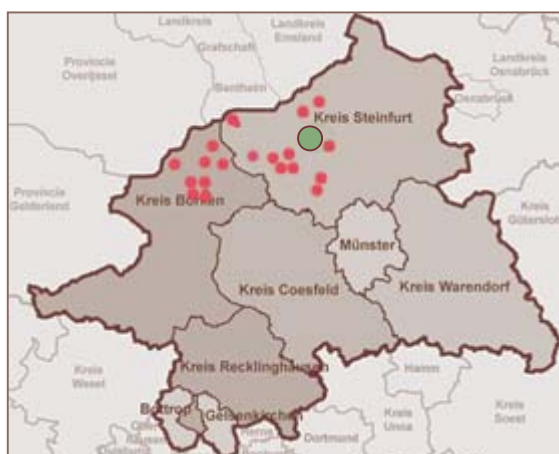
13 Patienten haben Angaben zu ihrem Beruf oder ihrem Freizeitverhalten gemacht. Im einzelnen handelt es sich um folgende Angaben:

- 1 Zimmermann
- 1 Schlosser
- 1 Gabelstaplerfahrer
- 2 Dachdecker
- 1 Maurer
- 1 Koch
- 1 Putenschlachter
- 1 Gärtner
- 1 Lehrer
- 1 Verwaltungsangestellte, die aber viel Gartenarbeit betreibt
- 1 Rentner und Hobbytaubenzüchter
- 1 Kleingärtner

In 14 Fällen kam es zu anamnestisch fassbaren direktem Kontakt mit Mäusen und/oder deren Exkrementen.

3.1.5. Wahrscheinlicher Infektionsort

Nachfolgend sind in einer Karte des Regierungsbezirkes Münster die wahrscheinlichen Infektionsorte anhand anamnestischer Angaben eingezeichnet.



● = Standort Marienhospital Emsdetten

● = Infektionsorte der Patienten mit Puumalavirus-Infektion

Abb.3.5: Karte des Regierungsbezirkes Münster mit Markierung der wahrscheinlichen Infektionsorte der Patienten

11 Patienten infizierten sich wahrscheinlich im Kreis Steinfurt, 8 Personen im benachbarten Kreis Borken.

3.1.6. Klinik der NE-Patienten bei stationärer Aufnahme

Zu Beginn der Erkrankung manifestierte sich bei 100% der Patienten ein Prodromalstadium mit unterschiedlichen Kombinationen von Symptomen. In der folgenden Auflistung der Prodromalsymptome sind Mehrfachnennungen möglich.

Dominierend trat bei allen Patienten ein Schwächegefühl auf, das bei 13 Patienten mit Kopfschmerzen und 12 Patienten mit Gliederschmerzen einherging.

Im gesamten Kollektiv kam es zur Ausbildung febriler Temperaturen, deren Mittelwert bei 39,1 und Maximalwert bei 40,1 Grad Celsius lag.

Flankenschmerzen konnten bei 14 Patienten anamnestisch erhoben werden und 6 Patienten klagten über abdominelle Beschwerden.

Über gastrointestinale Affektionen klagte ebenfalls ein Anteil der Patienten, wobei 7 Patienten Übelkeit und Erbrechen, 4 Patienten eine Diarrhö und 4 Patienten eine Obstipation angaben.

Initiale Sehstörungen im Sinne von Verschwommensehen wurden von 13 Patienten eingeräumt.

Zwei Personen entwickelten eine Oligo-, ein Patient eine Anurie. Ein Patient hatte Aszites, wobei er schon seit Jahren an einer Leberzirrhose litt.

Hämorrhagische Begleiterscheinungen wurden von 4 Patienten angegeben, wozu im einzelnen Konjunktivale Blutung, Petechien und Nasenbluten zählten.

Folgende Abbildung zeigt die Verteilung der absoluten Häufigkeiten einzelner Prodromalsymptome im Kollektiv, wobei ein Patient mehrere Symptome gleichzeitig haben kann.

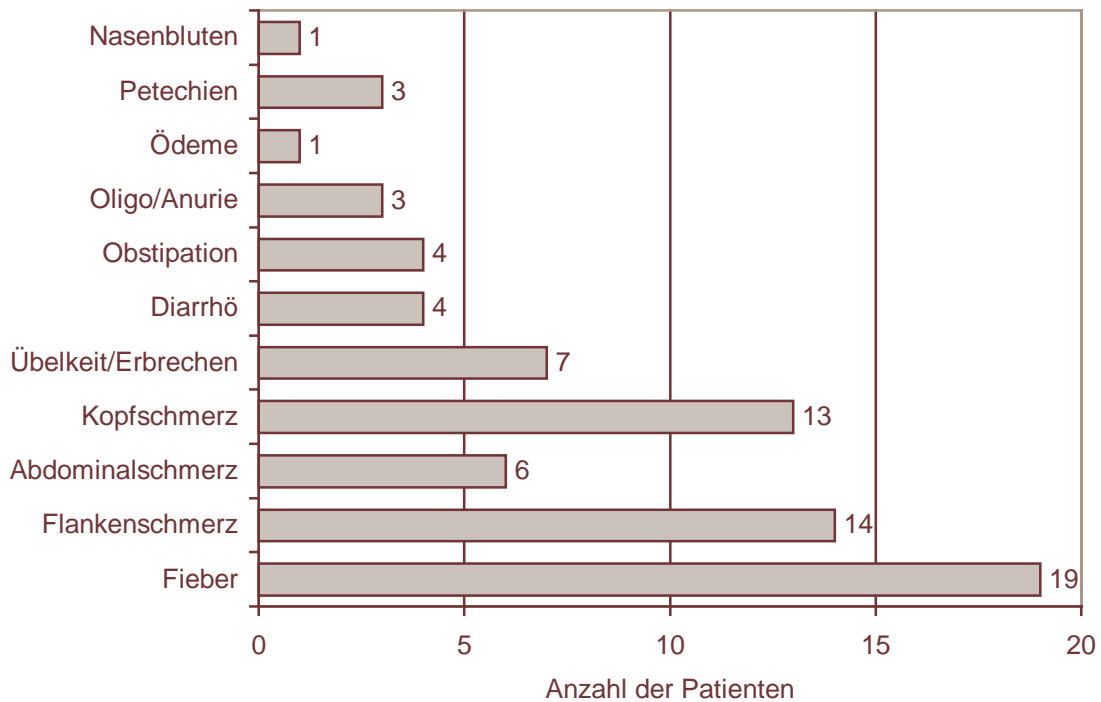


Abb.3.6: Prodromi der NE-Patienten (Mehrfachnennung möglich)

3.1.7. Blutdruck bei Aufnahme und Entlassung

Im Rahmen der Aufnahme- und Entlassungsuntersuchung wurde bei allen 19 NE-Patienten der Blutdruck gemessen und dokumentiert. Nach den INC/NIH-Kriterien kann der Blutdruck des Kollektivs in verschiedene Gruppen unterteilt werden:

| Blutdruck (mmHg) | Systolisch | Diastolisch |
|----------------------|------------|-------------|
| Optimal | <120 | <80 |
| Normal | <130 | <85 |
| Hochnormal | 130-139 | 85-89 |
| Bluthochdruck | | |
| St.1 | 140-159 | 90-99 |
| St.2 | 160-179 | 100-109 |
| St.3. | >180 | >110 |

Tab.3.1: INC/NIH-Kriterien zur Einteilung des Blutdrucks

Entsprechend der INC/NIH-Kriterien (Tabelle 3.1.) hatten 5/19 Patienten optimale Blutdruckwerte, 5/19 Patienten zeigten einen normalen, 2/19 einen hochnormalen Blutdruck und 7/19 eine Hypertonie. Ein Patient der letztgenannten Gruppe wies Werte von über 180/100 mmHg auf. Bei ihm war anamnestisch keine Hypertonie bekannt.

Bei der Entlassungsuntersuchung hatten 8/19 Patienten optimale, 6/19 normale und 3/19 hochnormale Blutdruckwerte. 2/19 Patienten hatten eine Hypertonie.

Die nachfolgende Abbildung zeigt die Verteilung der Blutdruckwerte entsprechend der oben genannten Einteilung bei stationärer Aufnahme und Entlassung:

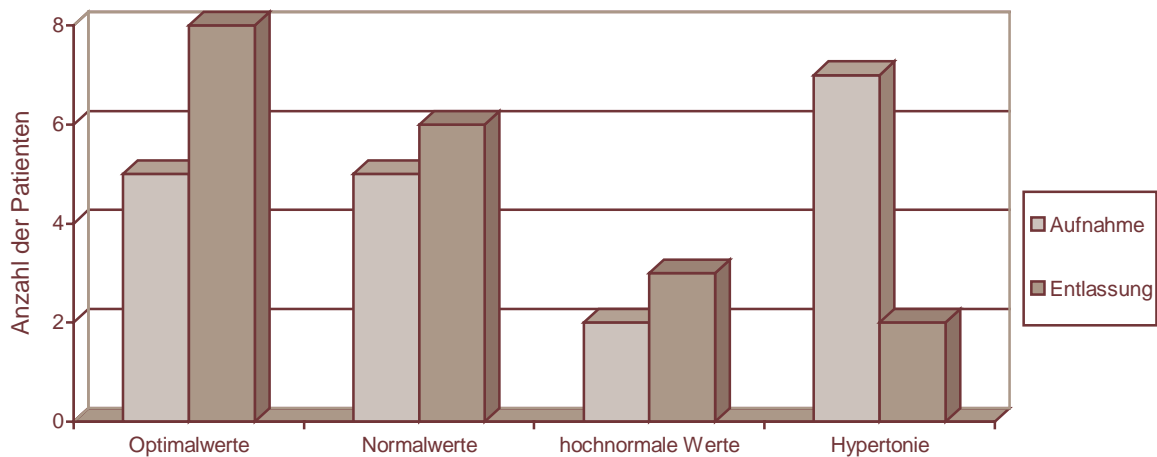


Abb.3.7.: Blutdruckwerte bei Aufnahme und bei Entlassung

3.1.8. Blutuntersuchung bei Aufnahme

Die wesentlichen Labordaten der Patienten bei stationärer Aufnahme sind als Mittelwert, Median, Range und Anzahl in der folgenden Tabelle zusammengefasst.

| | Mittelwert | Median | Range | N | Normwerte |
|----------------------------|------------|--------|-----------|----|------------------------|
| LEBERWERTE | | | | | |
| GOT U/l | 17,2 | 15 | 6-40 | 19 | m: <18; w:<15 |
| GPT U/l | 16 | 14 | 5-33 | 19 | m: <22; w: <17 |
| AP U/l | 87,3 | 88 | 48-138 | 19 | 60-170 |
| γGT U/l | 17 | 14 | 6-53 | 19 | m<28; w<18 |
| CHE U/l | 3,17 | 2,9 | 1,9-6,4 | 14 | m: 3,5-8,5; w: 2,8-7,4 |
| Bilirubin mg/dl | 0,56 | 0,58 | 0,2-1,09 | 15 | <1,0 |
| LDH U/l | 279 | 257 | 142-624 | 17 | 120-240 |
| PANKREASENZYME | | | | | |
| Lipase U/l | 154 | 154 | | 1 | <120 |
| NIERENWERTE | | | | | |
| Kreatinin mg/dl | 5,22 | 4,57 | 2,36-9,37 | 19 | m: 0,6-1,3; w: 0,5-1,1 |
| Harnstoff mg/dl | 141 | 139 | 81-231 | 19 | 10-50 |
| Harnsäure mg/dl | 10,3 | 10 | 7,5-18,5 | 19 | m: 3,4-7,0; w:2,4-5,7 |
| Eiweiß ges. g/dl | 6,46 | 6,55 | 3,4-7,7 | 18 | 6,6-8,7 |
| SERUMELEKTROLYTE | | | | | |
| Na mmol/l | 133 | 132 | 122-142 | 19 | 135-153 |
| K mmol/l | 3,9 | 3,8 | 3,0-4,8 | 19 | 3,5-5,3 |
| Ca mmol/l | 2,15 | 2,19 | 1,78-2,5 | 19 | 2,0-2,62 |
| Phosphat mg/dl | 5,3 | 5,2 | 3,5-7,1 | 19 | 2,6-4,5 |
| BLUTBILD+DIFF.-BB | | | | | |
| Hb g/dl | 13,4 | 13,4 | 9,6-16,5 | 19 | m: 14-18; w: 12-16 |
| Erythrozyten Mio./µl | 4,45 | 4,40 | 3,6-5,4 | 18 | m: 4,4-5,9; w: 3,8-5,2 |
| Leukozyten Tsd./µl | 9,8 | 9,1 | 6,6-21,2 | 19 | 4,0-10,0 |
| Thrombozyten Tsd./µl | 185 | 174 | 9,0-376 | 19 | 130-350 |
| Hämatokrit % | 35 | 38 | 26-47 | 18 | m: 40-52; w: 36-47 |
| HBE pg | 31 | 30 | 26-44 | 18 | 28-34 |
| Segmentker. Granulozyten % | 66,6 | 64,5 | 53,7-83,9 | 17 | 50-70 |
| Lymphozyten % | 22,95 | 19,2 | 4,0-79,5 | 17 | 25-45 |
| Eosinophile Granulozyten % | 2,2 | 2,0 | 0-6,6 | 17 | 1-4 |
| Monozyten % | 9,2 | 10,5 | 4,0-15,3 | 17 | 2-10 |
| Basophile Granulozyten % | 0,72 | 0,6 | 0-2 | 17 | 0-2 |
| MCV fl | 85,7 | 86 | 78-93 | 19 | 83-103 |
| Retikulozyten /Mio | 18,7 | 6 | 0-95 | 13 | 4-15 |
| Eisen µg/dl | 33,9 | 29 | 13-87 | 17 | m: 53-167; w: 49-151 |
| GERINNUNGSPARAMETER | | | | | |
| Quick % | 91 | 93 | 71-100 | 18 | 70-100 |
| PTT sec. | 37 | 36 | 31-57 | 18 | 27-42 |
| TZ sec. | 23 | 16 | 15-133 | 18 | 14-24 |
| CRP mg/dl | 6,2 | 6,9 | 1,6-12,5 | 18 | <0,5 |
| BSG mm | 37,8 | 38 | 19-61 | 19 | 1-10 mm p.1 h. |

Tab.3.2.: Laborwerte der Blutuntersuchungen bei Aufnahme

Im Einzelnen fanden sich folgende Auffälligkeiten:

Alle 19 Patienten zeigten bei der Aufnahme deutlich erhöhte Nierenretentionswerte (Serumkreatinin und Serumharnstoff), sowie eine Erhöhung der Harnsäure.

Eine Erhöhung der Transaminasen (GOT und GPT) war bei drei Patienten auffällig (16%). Eine isolierte Erhöhung der GOT-Aktivität fand sich bei acht Patienten (42%) und bei keinem eine isolierte Erhöhung der GPT-Aktivität. Insgesamt fanden sich keine erhöhten Serumbilirubinwerte. Nur ein Patient mit einer isolierten GOT-Erhöpfung hatte auch eine Erhöhung der GGT, wohingegen drei (16%) Patienten ohne Erhöhung der Transaminasen eine Erhöhung der GGT aufwiesen. Die AP-Aktivität war in keinem Fall erhöht.

Insgesamt wiesen 63% der Patienten eine Erhöhung der LDH-Aktivität auf, wohingegen das gesamte Kollektiv eine Blutkörperchensenkungsbeschleunigung und CRP-Wert-Erhöpfung zeigte.

Sechs Patienten (31,6%) fielen durch ihre überwiegend „milde“ Leukozytose auf, ein Patient hatte eine deutliche Leukozytose von 21.200 Leukozyten pro μl .

Die aufgetretenen Leukozytosen traten jeweils ohne Linksverschiebung auf. Eine absolute Lymphopenie zeigte sich bei insgesamt 11 Patienten (58%).

5 (26%) Patienten wiesen bei Aufnahme eine Thrombozytopenie auf.

13 Patienten (68%) präsentierten sich bei Aufnahme mit einer Anämie; in einem Fall mit einer normochromen mikrozytären, in einem anderen Fall mit einer hypochromen mikrozytären Anämie. Alle anderen Anämien waren normochrom und normozytär.

Mit Ausnahme eines Patienten wiesen alle einen erniedrigten Serumeisenspiegel auf. Eine Hyperphosphatämie wurde bei 74% der Patienten gefunden. In einem Fall bestand eine Hyperkaliämie, eine Hypokaliämie war nicht festgestellt worden. Ebenfalls 74 % der Patienten hatten ein erniedrigtes Serumnatrium, drei Patienten hatten ein erniedrigtes Serumkalzium.

Die Serumlipase wurde nur bei einem Patienten bestimmt und war mit 154U/l erhöht.

3.1.9. Urinuntersuchung

3.1.9.1 Streifentest

Eine Harnanalyse mittels Multistix $\text{\textcircled{R}}$ 10 SG (Bayer) wurde bei allen Patienten durchgeführt.

Proteinurie

Bei 18 Patienten zeigte sich eine Proteinurie unterschiedlicher Ausprägung, die nachfolgend graphisch dargestellt ist:



Abb.3.8: Anzahl der Patienten mit Proteinurie

Hämaturie

Erythrozyten im Urin fanden sich bei allen 19 Patienten. Das Ausmaß der Hämaturie ist in folgender Abbildung dargestellt:

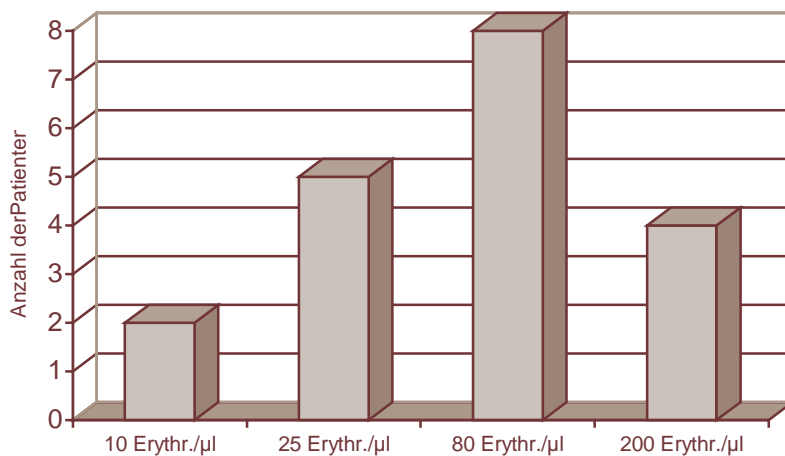


Abb.3.9: Anzahl der Patienten mit Hämaturie

Leukozyturie

Leukozyten im Urin wurden bei 7 Patienten (36,8%) nachgewiesen.

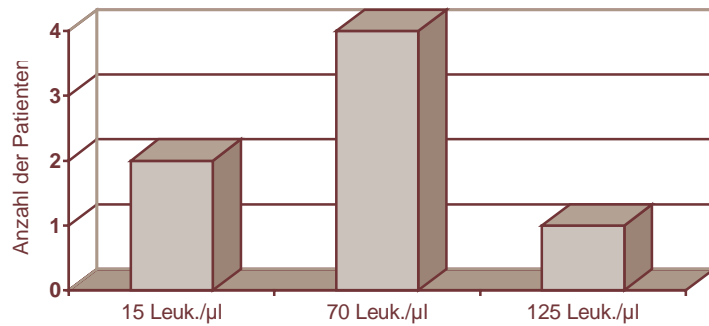


Abb.3.10: Anzahl der Patienten mit Leukozyturie

Glukosurie

Erhöhte Glukosewerte hatten 5 Patienten (26,3 %) der Patienten.

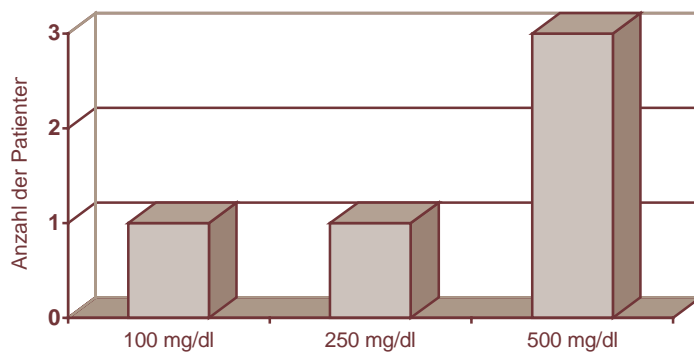


Abb.3.11: Patienten mit Glukosurie

Nur ein Patient hatte keinen pathologischen Urinbefund in der Teststreifenuntersuchung.

3.1.9.2. Makrohämaturie

Eine Makrohämaturie fand sich nur in drei Fällen:

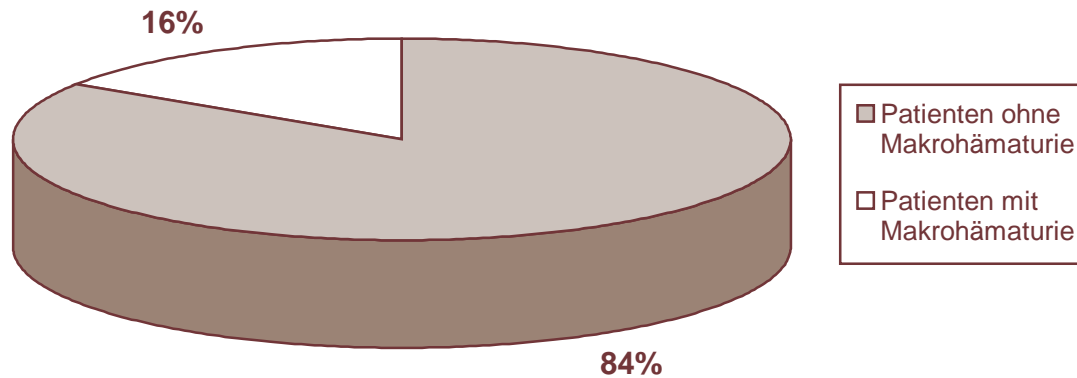


Abb.3.12: Patienten mit/ohne Makrohämaturie

3.1.9.3. Mikro-SDS-PAGE

Eine elektrophoretische Differenzierung der Harnproteine wurde bei 15 Patienten durchgeführt. Folgende Ergebnisse in der Mikro-SDS-PAGE wurden ermittelt:

- 6 Patienten mit niedermolekulärer Proteinbande, Bande im Albumin-, Transferrin- und Immunglobulinbereich
- 5 Patienten mit niedermolekulärer Proteinbande, Bande im Albumin- und Transferrinbereich
- 2 Patienten mit Bande im Albumin- und Transferrinbereich
- 1 Patient mit Bande im Albumin-, Transferrin- und Immunglobulinbereich
- 1 Patient mit Normalbefund

3.1.9.4. Eiweißausscheidung im 24-Stunden-Urin

Die Eiweißausscheidung im Sammelurin wurde bei allen 19 Patienten bestimmt. Dazu wurde der Urin 24 Stunden gesammelt und die darin enthaltene Eiweißmenge mit Hilfe der Biuret-Methode bestimmt. Die jeweilige Eiweißausscheidung der einzelnen Patienten ist nachfolgend abgebildet:

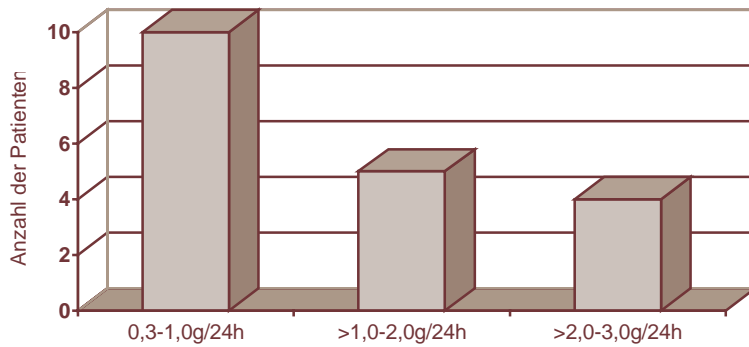


Abb.3.13.: Eiweißausscheidung der Patienten im 24-h-Sammelurin

3.1.9.5. Phasenkontrastmikroskopie

Die Urinproben von fünf Patienten wurden unter dem Phasenkontrastmikroskop untersucht.

Es ergaben sich folgende Befunde:

- In allen Fällen eine ausgeprägte Leukozyturie
- In zwei Fällen hyaline Zylinder
- In keinem Fall Leukozytenzylinder oder Tubulusepithelien
- In keinem Fall Erythrozytenzylinder oder dysmorphe Erythrozyten
- In keinem Fall Bakterien

3.1.10. Nierensonographie

Alle Patienten wurden zu Beginn ihres Krankenhausaufenthaltes sonographiert. 16 Patienten (84%) zeigten vergrößerte Nieren mit ödematös verbreiterem Parenchymsaum. Kein Patient zeigte Veränderungen, die mit einer Parenchymeinblutung vereinbar wären.

3.1.11. Nierenbiopsie

Drei Patienten wurde eine Probe aus dem Nierengewebe entnommen. Das histopathologische Gutachten ergab bei einem Erkrankten eine diskrete entzündliche Infiltration des Interstitiums durch Lymphozyten und Granulozyten.

Der zweite Patient bot stellenweise ein leicht ödematöses Interstitium mit vereinzelt Rundzellen.

Die dritte Probe zeigte das Bild einer deutlich chronisch vorgeschädigten Niere. Dabei fiel eine feldförmige Tubulusatrophie mit deutlicher interstitieller Fibrose ohne entzündliche Begleitreaktion auf.

3.1.12. Serologie

Mit Hilfe des Immunoblot wurden spezifische Antikörper gegen Hantaviren bestimmt. Ein positiver Nachweis von Antikörpern, besonders von IgM als Zeichen einer frühen Infektion, bestätigte die klinisch gestellte Verdachtsdiagnose einer Hantavirusinfektion.

| Patientenanzahl | Hantaan-Serologie | | Puumala-Serologie | |
|-----------------|-------------------|-----|-------------------|-----|
| | IgM | IgG | IgM | IgG |
| 16 | + | + | + | + |
| 1 | + | - | - | - |
| 1 | - | - | + | + |
| 1 | - | + | + | + |

Tab.3.3: Serologie der Hantavirus-Patienten

EDTA-Blut und Urin eines Patienten aus dem Jahre 2002 wurden an das Institut für Virologie der Charite in Berlin geschickt, um mit Hilfe der PCR einen direkten Virusnachweis zu erzielen. Die Blutabnahme sowie Uringewinnung fanden 8 Tage nach Erkrankungsbeginn statt. Das Ergebnis der Untersuchung fiel in beiden Untersuchungsmaterialien negativ aus. Die spezifische Antikörperbestimmung war zu diesem Zeitpunkt in beiden Fällen positiv.

Wegen einer möglicherweise erforderlichen Dialysebehandlung wurde in allen Fällen eine Hepatitis-B und -C sowie HIV-Serologie abgenommen. Bei einem Patienten waren HCV-Antikörper nachweisbar.

3.1.13. Extrarenale Organmanifestationen

Unterschiedlichste extrarenale Organbeteiligungen wurden dokumentiert. Im einzelnen handelte es sich um folgende Manifestationen:

Ophthalmologische Befunde: 13 Patienten (68%) berichteten über ein vorübergehendes Verschwommensehen. Der intraokuläre Druck wurde bei einem Patienten gemessen und war normal.

Gastrointestinale Manifestationen: 6 Patienten (31,6%) gaben Abdominalschmerzen an, 36,8% der Patienten (7) beklagten Übelkeit und Erbrechen, und 4 (21,1%) litten an Obstipation.

Die Transaminasen waren bei 6 Patienten (42,1%) erhöht, die γ GT lag bei 4 Patienten (21,1%) oberhalb des Normbereichs.

Kardiovaskuläre Manifestationen: Eine Pulsfrequenz von unter 65 Schlägen pro Minute bei einer Temperatur über 39°C hatten 6 Patienten (31,5%).

Ein Patient hatte einen Perikarderguss als Zeichen einer kardialen Beteiligung.

Neurologische Befunde: Ein Patient zeigte eine Verlangsamung und Schläfrigkeit.

Hämorrhagische Manifestationen: Bei einer Person fanden sich konjunktivale Einblutungen, drei Patienten entwickelten Petechien im Gesicht und ein Patient litt unter Nasenbluten bei einem Blutdruck von 135/85 mmHg. 3 Patienten wiesen eine Makrohämaturie auf.

3.1.14. Polyurie

Im Verlauf des stationären Aufenthaltes sammelten alle 19 Patienten täglich ihren Urin. 17 (89,5%) dieser Patienten entwickelten während dieser Zeit eine Polyurie. Diese begann im Durchschnitt 9,5 (Range:5-18) Tage nach Erkrankungsbeginn und dauerte zwischen 2 und 18 Tagen (Mittelwert 9 Tage).

Die polyurischen Patienten schieden durchschnittlich 6,25 Liter Urin aus, wobei die Harnausscheidung von 3,2-13 Liter reichte.

3.1.15. Therapie

Medikation vor Aufnahme

13 Patienten nahmen vor stationärer Aufnahme Medikamente zur symptomatischen Behandlung ihrer grippeähnlichen Symptome ein. 10 davon benötigten Analgetika, wobei als häufigstes Medikament Paracetamol gewählt wurde. 8 Patienten nahmen zusätzlich ein nichtsteroidales Antirheumatikum ein, das Mittel der Wahl war Diclofenac (5 Patienten). 5 Patienten wurden aufgrund ihrer gastrointestinalen Beschwerden mit N-Butylscopolamin behandelt, 4 Patienten aufgrund einer unklaren Infektion mit Antibiotika. Alle Patienten stellten sich einige Tage nach Symptombeginn bei ihrem Hausarzt vor.

Medikamente während stationären Aufenthaltes

7 Patienten wurden aufgrund ihrer Hyperurikämie mit Allopurinol behandelt.

Gastrointestinale Beschwerden wurden bei 14 Patienten symptomatisch mit Omeprazol, Pantoprazol, Metoclopramid oder Laktulose behandelt.

Bei noch unklarer Diagnose erhielten alle Patienten initial ein Antibiotikum. 12 mal wurde mit Ampicillin/ Sulbactam und 7 mal mit Cefazolin therapiert. Gegen Schmerzen bekamen 9 Patienten Tramadol.

Einem Patienten wurde zum Azidoseausgleich Natriumhydrogenkarbonat verordnet.

Gegen Schmerzen bekamen die Patienten Tramadol.

Die neu aufgetretene transiente Hypertonie eines Patienten wurde mit Amlodipin behandelt.

Dialysen

6 von 19 Patienten wurden direkt zu Beginn ihres stationären Aufenthaltes aufgrund eines akuten Nierenversagens dialysiert. Die Dialysen wurden täglich vorgenommen. Nachfolgend eine Graphik über die jeweilige Dialyseanzahl.

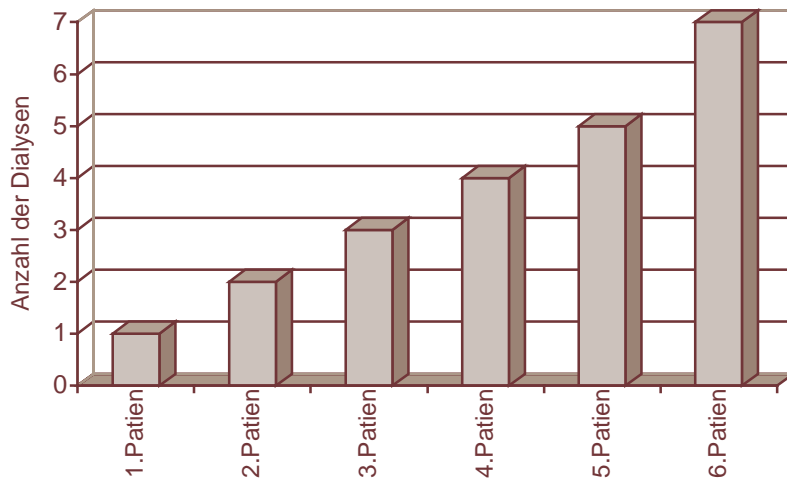


Abb.3.14: Dialyseanzahl der dialysepflichtigen Patienten

3.1.16. Dauer des stationären Aufenthaltes

Die Dauer des stationären Aufenthaltes der NE-Patienten betrug im Mittel 15 Tage, der Median lag bei 13 Tagen. Mit Ausnahme von zwei Patienten wurden alle Patienten mit normalen Nierenwerten entlassen.

3.1.17. Prognose

Bei den zwei Patienten normalisierten sich die Retentionswerte im Verlauf von sechs Wochen nach Entlassung. Bei einem Patienten musste eine persistierende Hypertonie mit Amlodipin behandelt werden.

3.2. Patient mit Verdacht auf Infektion durch ein Virus der Hantaan-Linie

Bei einem weiteren Patienten bestand der Verdacht auf eine Hantavirusinfektion. Sein Erkrankungsbild unterschied sich in vielen Punkten von dem der oben beschriebenen Puumalainfektionen. Er zeigte keine Nierenbeteiligung, dafür aber eine deutliche Beeinträchtigung der Herz- und Leberfunktion.

Die Befunde dieses Patienten werden nachfolgend dargestellt.

Alter: 21 Jahre

Geschlecht: männlich

Monat der Erkrankung: Mai

Jahr der Erkrankung: 2001

Berufsanamnese und Freizeitverhalten: Dachdecker

Wahrscheinlicher Infektionsort: Steinfurt, auf dem Dachstuhl eines Bauernhofes

Klinik vor/ bei stat. Aufnahme: Fieber bis 40°C, Kopf- und Gliederschmerzen, leichte Flankenschmerzen vor Aufnahme, Diarrhö, Meningismus, kein Verschwommensehen, keine Ödeme

Blutdruck bei stat. Aufnahme: 130/70

Blutdruck bei stat. Entlassung: 120/80

Puls bei stat. Aufnahme: 88

Labordaten bei Aufnahme:

Leberwerte: GOT 73 U/l; GPT 195 U/l; AP 110 U/l; GGT 27 U/l, Bilirubin 0,9 mg/dl

Nierenwerte: Kreatinin 0,82mg/dl; Harnstoff 25 mg/dl; Harnsäure: 0,29 mg/dl

Serumelektrolyte: Natrium 142 mmol/l; Kalium 4,4 mmol/l; Kalzium 2,34 mmol/l; Phosphat 3,6 mg/dl

Blutbild: Hämoglobin 12,4 g/dl; Erythrozyten 4,2 Mio/ μ l; Leukozyten 18.600/ μ l;

Thrombozyten 339.000/ μ l; Hämatokrit: 36%; HBE 29,9 pg; MCV 86 fl

Gerinnungsparameter: Quick 73%; aPTT 44 sec.; TZ 20 sec.

Entzündungsparameter: C-reaktives Protein 11,4 mg/dl; BSG 48 mm/1.h

Urinuntersuchung: Zu Beginn geringfügige Proteinurie bei Fieber, im Verlauf ergab die Harnanalyse weder im Streifentest noch in dem 24-h-Sammelurin pathologische Werte. Die SDS-Page vom Urin fiel ebenfalls unauffällig aus. Der Patient entwickelte keine Oligo-/ Anurie oder Polyurie. Eine Phasenkontrastmikroskopie ergab keinen Hinweis für eine tubulo-interstitielle oder glomeruläre Nierenerkrankung.

Stuhlkultur: Kein Nachweis von Salmonellen, Shigellen, Yersinien oder Campylobacter. Keine E. Coli-Flora. Kein Nachweis von Clostridium-difficile-Toxin

Sonographie: Nieren beidseits normal groß, keine ödematöse Auflockerung des Parenchyms, keine Parenchymverbreiterung, Leber sonographisch vergrößert

Serologie: bei stationärer Aufnahme: Hantaan-IgM positiv; Hantaan-IgG positiv, Puumala-IgM negativ, Puumala-IgG negativ

15 Monate post infectionem: Hantaan-IgG negativ, Puumala-IgG negativ; Dobrava-IgG negativ (in-house EIA als typenspezifischer Test)

Die Serologien für Hepatitis-A-, B-, C-Virus, HIV, CMV, EBV, HSV, Brucellen und Listerien waren negativ.

EKG: Sinustachykardie, konkavbogige ST-Hebung anterior

LZ-EKG: Gehäufte ventrikuläre und supraventrikuläre Extrasystolen, Sinustachykardie

Echokardiographie: Linksventrikuläre Pumpfunktion in Ruhe mittelgradig eingeschränkt, linker Ventrikel dilatiert, enddiastolischer Durchmesser 61 mm, kleiner Perikarderguss über der linksventrikulären Hinterwand (12mm)

Blutkultur: kein Nachweis von Bakterien oder Pilzen

Liquorpunktion: Pandy-Test positiv, Glukose 78mg/dl, lymphozytäre Pleozytose, Liquor klar.

Extrarenale Organanifestationen: Perimyokarditis, Begleithepatitis und Meningitis. Aszitesbildung und Pleuraerguss rechts bei cardialer Insuffizienz.

Verlauf und Therapie: Unter der Verdachtsdiagnose einer Hantaan-Infektion mit Perimyokarditis, Hepatitis und Meningitis hielt der Patient strenge Bettruhe ein. Mit rein symptomatischen Maßnahmen normalisierten sich die Leberwerte im Verlauf von 4 Wochen. Zeichen einer Perimyokarditis ergaben sich nach 4 Wochen nicht mehr. Bei initial angenommener bakterieller Infektion erhielt der Patient Antibiotika. Die Diarrhö bei fehlendem Nachweis von E.Coli in der Darmflora wurde als Antibiotika-assoziiert interpretiert und mit Vancomycin oral behandelt, wenngleich die Diarrhö auch auf die Hantavirusinfektion zurückgeführt werden konnte. Die Zeichen einer Begleitmeningitis waren nach 4 Tagen nicht mehr nachweisbar.

4. Diskussion

Ein durch Hantaviren hervorgerufenen Erkrankungsbild ist zwar schon seit über 1000 Jahren bekannt [100,79], konnte aber erst 1976 durch den serologischen Nachweis von Lee et al. erstmals bestätigt werden [76]. Nachfolgend werden die Ergebnisse der untersuchten Patienten aus dem westlichen Münsterland mit anderen Patientenkollektiven verglichen und die Ergebnisse diskutiert. Die Patienten werden nach ihrer Serologie unterteilt in Puumala-positive und Hantaan-positive Patienten. Der einzige Hantaan-positive Patient wird gesondert diskutiert.

4.1. Puumala-Patientenkollektiv

4.1.1. Patientenalter

Die Nephropathia epidemica ist eine Erkrankung, die in jedem Lebensalter vorkommen kann. Ein Erkrankungsgipfel findet sich jedoch zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr [1, 193]. Die Patienten hatten ein mittleres Erkrankungsalter von 37 Jahren (Median 33 Jahre), das Erkrankungsalter lag zwischen dem 20 und 68 Jahren.

Die Arbeitsgruppe von Aberle et al. [1] fand in Untersuchungen in Österreich gleichfalls wie Zeier et al. [193] in Deutschland ein durchschnittliches Erkrankungsalter von 38 Jahren. Die Untersuchungen von Aberle zeigte eine Range von 21-58 Jahren, wohingegen die Patienten dieser Arbeit sogar zwischen 17 und 68 Jahre alt waren. In Mecklenburg-Vorpommern fand sich in einem Kollektiv von Martens [98] ein Durchschnittsalter von 42,2 Jahren. Die Puumala-positiven Patienten dieses Kollektives waren im Schnitt jedoch nur 32,6 Jahre alt. Kinder befanden sich unter den beschriebenen Patienten im Gegensatz zu Berichten von Ahlm et al. [4] und Pini et al. [130] nicht, wobei man bedenken muss, dass das Marienhospital Emsdetten nicht über eine kindernephrologische Abteilung verfügt. Somit kann keine Aussage über die Inzidenz der NE im westlichen Münsterland bei Kindern gemacht werden.

Seit 2001 ist nach dem Infektionsschutzgesetz (IfSG) der labordiagnostische Nachweis einer Hantavirus-Infektion namentlich in der Regel durch das Labor, welches die serologische Diagnose gestellt hat, zu melden (§7 IfSG) [137]. Zur Verbesserung der Ergebnisqualität erfolgt eine Einzelfallkontrolle durch wissenschaftliche Mitarbeiter des

Robert-Koch-Institutes (RKI). Erfasst werden sowohl Meldungen bestimmter Serotypen (Hantaan, Puumala, Seoul) als auch die allgemeine Meldung einer Hantavirusinfektion ohne Bestimmung der Subtypen. Anhand der Daten des Robert-Koch-Institutes konnte ermittelt werden, dass zumindest im Jahre 2001 keine Meldung von Hantavirusinfektionen bei Kindern unter 15 Jahren vorlag [137].

Robert Novo beschrieb 1999 einen 15-jährigen Patienten, der an einem chronischen Nierenversagen nach NE litt, ohne vorab an einer Beeinträchtigung der Nierenfunktion gelitten zu haben. Dieses ist der erste und einzige bislang beschriebene Fall, bei dem es zu einem chronischen Verlauf des Nierenversagens kam, ohne dass vorab eine Nierenschädigung bestand [122].

4.1.2. Geschlechtsverteilung

Die Geschlechtsverteilung der Patienten zeigte eine starke Männerwendigkeit. So korreliert ein Anteil von 84% Männern mit den Ergebnissen von Zeier et al.: 87% [193], Aberle et al.: 89% [1] und Collan et al.: 86% [27]. Selten ist in der Literatur ein größerer Frauenanteil zu finden. Kontkanen et al. [66] untersuchten in Finnland 37 NE-Patienten, von denen mehr als die Hälfte der Patienten weiblich waren. Ein Großteil der Erkrankten kam jedoch aus ländlichen Gebieten, wo Männer und Frauen gleichermaßen häufig in der Landwirtschaft beschäftigt waren, weshalb auch Frauen einer Risikogruppe angehörten. Laut RKI wurden im Jahr 2001 in Deutschland 139 Hantavirusinfektionen bei Männern (74,7%) und 46 Hantavirusinfektionen bei Frauen (25,3%) gemeldet [137].

4.1.3. Erkrankungsbeginn

In vielen Veröffentlichungen werden jahreszeitlich Schwankungen der Erkrankungshäufigkeit beschrieben [71, 98, 128]. Auch eine unterschiedliche Häufigkeit der Erkrankungsfälle in verschiedenen Untersuchungsjahren ist bekannt [70]. In Einklang hiermit erkrankten mehr als 50% der Patienten im Monat Mai und Juni und mehr als 50% der Patienten im Jahr 2001. Eine Erklärung für das zyklische Auftreten liefert Mustonen et al. [113]: Die Größe der Mäusepopulationen unterliegt von Jahr zu Jahr Schwankungen. Gründe hierfür sind wechselnd milde und strenge Winter

sowie ein reichhaltiges oder mageres Nahrungsangebot. Je schwerer die Bedingungen für die Mäuse, desto kleiner wird die Population im Folgejahr. Mastjahre führen sehr schnell zu großen Populationen, was eine Knappheit des Nahrungsangebotes zur Folge hat. Unter diesen Bedingungen breiten sich Erkrankungen in einer Population schnell aus. Auf diese Weise wird die Populationsdichte limitiert. Diese zyklischen Veränderungen können von Land zu Land und von Region zu Region variieren. Im Norden Europas sind sie stärker ausgeprägt als in Südeuropa. In Mastjahren, die sich durch hohe Durchschnittstemperaturen im Sommer auszeichnen, können sich in breiten Landstrichen Europas NE-Epidemien ausbilden.

Welzel et al. [184] ist sogar der Ansicht, dass die globale Erderwärmung für große Mäusepopulationen und damit für eine Zunahme der NE-Erkrankungen in Europa verantwortlich gemacht werden kann. Andere Theorien begründen die erhöhte Inzidenz der NE-Epidemien durch eine bessere Aufklärung der Mediziner über dieses Krankheitsbild, mit der Folge einer früheren und häufigeren Diagnosestellung der Erkrankung. Laut Robert-Koch-Institut (RKI) hatten mehrere Medienberichte zu Hantaviren in der Bevölkerung und in der Ärzteschaft zu einer erhöhten Aufmerksamkeit gegenüber Hantavirusinfektionen geführt, so dass eine diagnostische Klärung von Infektionen erfolgte, die sonst unerkannt geblieben wären [137].

Über einen Erkrankungsgipfel der NE im Frühling und Sommer berichtet Gonzalez-Scarano et al. [45]. Der Grund hierfür wird darin gesehen, dass sich die Menschen zu diesen Jahreszeiten vermehrt in der freien Natur aufhalten und sich somit eine erhöhte Exposition zu Mäusen ergibt. Van Ypersele de Strihou beschreibt eine Zunahme der NE-Fälle zusätzlich in den Monaten Dezember und Januar mit der Begründung, dass die Mäuse Zuflucht vor der Kälte in der wärmenden Umgebung von menschlichen Behausungen suchen und somit die Kontaktmöglichkeit zwischen Mensch und Maus steigt [180]. Dies gilt insbesondere für die skandinavischen Länder, wo sehr strenge Winter herrschen. Kein Patient des untersuchten Kollektivs erkrankte in den Wintermonaten. Pilaski beschrieb 1991 zwei Patienten aus der Nähe von Rheine (Kreis Steinfurt), die sich in den Wintermonaten infizierten. Sie waren vor Erkrankungsbeginn mit Aufräumarbeiten eines alten staubigen Dachbodens beschäftigt [128].

4.1.4. Berufs-/ Freizeitanamnese und Risikogruppen

Von 13 der 19 Patienten mit Puumala-Viruserkrankung wurde die Berufs- bzw. Freizeitanamnese erhoben. 12 der 13 Patienten gehörten zu einer Risikogruppe mittleren bis höheren Risikos. Lediglich bei einem Lehrer konnte kein potentieller Kontakt zu Mäusen bzw. deren Exkrementen eruiert werden. Hochrisikopersonen wie Forstarbeiter befanden sich nicht unter den Patienten, wobei man bedenken muss, dass im westlichen Münsterland die Forstwirtschaft wenig Bedeutung hat und somit der Anteil an Forstarbeitern hier sehr gering ist. In einer Arbeit von Martens [98] wurde die Seroprävalenz verschiedener Berufsgruppen in Mecklenburg-Vorpommern untersucht. Gerade weil sich zeigte, dass das untersuchte Gebiet kein Endemiegebiet war, gehörten die erkrankten Personen auch hier meist einem Risikoberuf an (Land-/Forstwirtschaft, Hausmeister in Ferienanlagen, Schüler in handwerklichen Berufen).

4.1.5. Wahrscheinlicher Infektionsort

Alle Patienten dieser Untersuchungsreihe infizierten sich im Westlichen Münsterland innerhalb der Kreise Steinfurt (n=11) und Borken (n=8). Beide Kreise zusammen haben eine Grundfläche von ca. 3.210 km² mit einer Einwohneranzahl von etwa 790.000 Menschen. Bezieht man die Erkrankungszahl auf die Gesamtbevölkerung dieses Gebietes, so kann man durchaus von einem Endemiegebiet in dieser Region sprechen. Im Norden angrenzend an das Einzugsgebiet der Nephrologischen Abteilung des Marienhospitals Emsdetten liegt die Grafschaft Bentheim und noch weiter nördlich das Emsland. Beide Regionen wurden z.T. nephrologisch vom St. Bonifatius-Hospital in Lingen versorgt. Auch hier wurden von 1993 bis 2001 18 Patienten mit Hantavirusinfektionen behandelt. 50% der Patienten infizierten sich im südlichen Bereich, das an das Einzugsgebiet des Marienhospitals heranreicht [182]. Das Münsterland grenzt im Westen an die Niederlande, wo vermehrt NE-Fälle beobachtet wurden. In einer serologischen Studie von Groen et al. [49] wurden in ganz Holland zwischen 1972 und 1994 Serumproben von 8892 Patienten entnommen. Dabei zeigte sich eine erhöhte Seroprävalenz besonders bei den Patienten, die angrenzend an das Münsterland wohnten. Zusammenfassend ergeben sich somit Hinweise dafür, dass sich das Endemiegebiet im westlichen Münsterland noch weiter nach Norden und Westen ausdehnt. Eine Studie aus dem Jahre 1991 von Pilaski et al.

beschrieb schon damals 6 Patienten mit einer Puumala-Virusinfektion gerade im nördlichen Bereich des hier dargestellten Endemiegebietes [128].



Abb.4.1: Hantavirus-Endemiegebiete in Deutschland

In der Bundesrepublik Deutschland gibt es weitere, schon lange bekannte Endemiegebiete: die Region um Würzburg und Gießen und in Baden-Württemberg. Die Erhebung genauerer epidemiologischer Daten von Kimming et al. [64] vom Jahr 2001 über Hantavirus-Infektionen in Baden-Württemberg ist derzeit wohl die genaueste und aktuellste Studie innerhalb Deutschlands und erfolgte auf drei Wegen: 1. Sammlung und Lokalisation klinischer Fälle (n=62) in 5 Jahren. Hierbei fand sich eine Konzentrierung im zentralen Bereich des Landes. 2. Ermittlung der Antikörperprävalenz bei exponierten Personen. Bei Seroepidemiologischen Untersuchungen an ca. 4000 Seren von Waldarbeitern fand sich eine durchschnittliche Seroprävalenz von 2,1%. Lokal im Kreis Reutlingen und Tübingen fanden sich jedoch Antikörperprävalenzen von bis zu 9%, was auf ein hier gelegenes Endemiegebiet hindeutet. 3. Untersuchungen von Reservoirwirten. Serologische Untersuchungen an Nagern (n=1150) in diesem Gebiet ergaben Prävalenzraten von 10-30%. Die Reservoirwirte zeigten ausschließlich Infektionen mit der Puumalalinie. Sporadische Hantaan-Infektionen in diesem Gebiet stellten sich nach Abschluss der Studie als Dobravavirus-Infektionen heraus [64]. Für das Münsterland gibt es keine vergleichbaren Daten über die derzeitige Seroprävalenz von Mensch und Tier, sodass die Vermutung bezüglich eines

Endemiegebietes nur über die überproportionale Häufung der NE-Erkrankungen gestellt werden kann.

Bezieht man alle Puumalavirus-Infektionen auf die gesamte Bundesrepublik, so zeigt sich eine Zunahme der Erkrankungen von Norden nach Süden und von Osten nach Westen [98]. Laut Pilaski et al. [128] besteht eine signifikante Korrelation zwischen der Hantavirus-Antikörperprävalenz der Waldarbeiter und der Häufigkeit der Buche (*Fagus sylvatica*) ($p < 0,05$) in den einzelnen Forstbezirken. Im Münsterland sind Buchenwälder eher selten anzutreffen, sodass eine Korrelation zwischen Häufigkeit der Buche und Hantavirus-AK-Prävalenz bzw. Erkrankungshäufigkeit hier wohl unwahrscheinlich sein dürfte. Zudem befindet sich unter den Patienten kein Förster oder Waldarbeiter, was an der geringen Menge von Forsten und Forstarbeit im Münsterland liegen mag.

Pilaski [128] untersuchte in einer Studie in den 80er Jahren weiterhin verschiedene Nagetierarten in ganz Deutschland und fand 1980 unter 13 Mäusen einer Art (*Mus domenicus*) im Münsterland 3 seropositive Exemplare, die mit Hantaviren des Subtypus Puumala infiziert waren. *Mus domenicus* spielt neben der Rötelmaus (*Clethrionomys glareolus*), dem Hauptüberträger der NE, eine untergeordnete Rolle in der Puumalavirus-Übertragung.

In wieweit sich das Endemiegebiet nach Süden fortsetzt, ist noch unklar, da keine definitiven Daten zur Erkrankungshäufigkeit der NE südlich vom Kreis Coesfeld und Borken vor 2001 vorliegen. Laut RKI wurden im Jahr 2001 aus den angrenzenden Kreisen Coesfeld 4, Münster 2, Bottrop 2, Warendorf 2 und in Gelsenkirchen und Recklinghausen keine Hantavirus-Erkrankung gemeldet. Der benachbarte Regierungsbezirk Düsseldorf meldete insgesamt nur 4, die Regierungsbezirke Arnsberg und Detmold keine Puumalavirus-Infektion. Das nördlich an das Münsterland angrenzende Weser-Emsland (Niedersachsen) meldete 3 Infektionen mit Puumala, wobei zwei aus der an den Kreis Steinfurt angrenzende Grafschaft Bentheim und einer aus dem Raum Osnabrück gemeldet wurde.

Nachfolgend ist eine Karte abgebildet, die die geographische Eingrenzung des Endemiegebietes im westlichen Münsterland verdeutlichen soll. Eingetragen wurden die Hantavirusinfektionen laut RKI aus dem Jahr 2001:

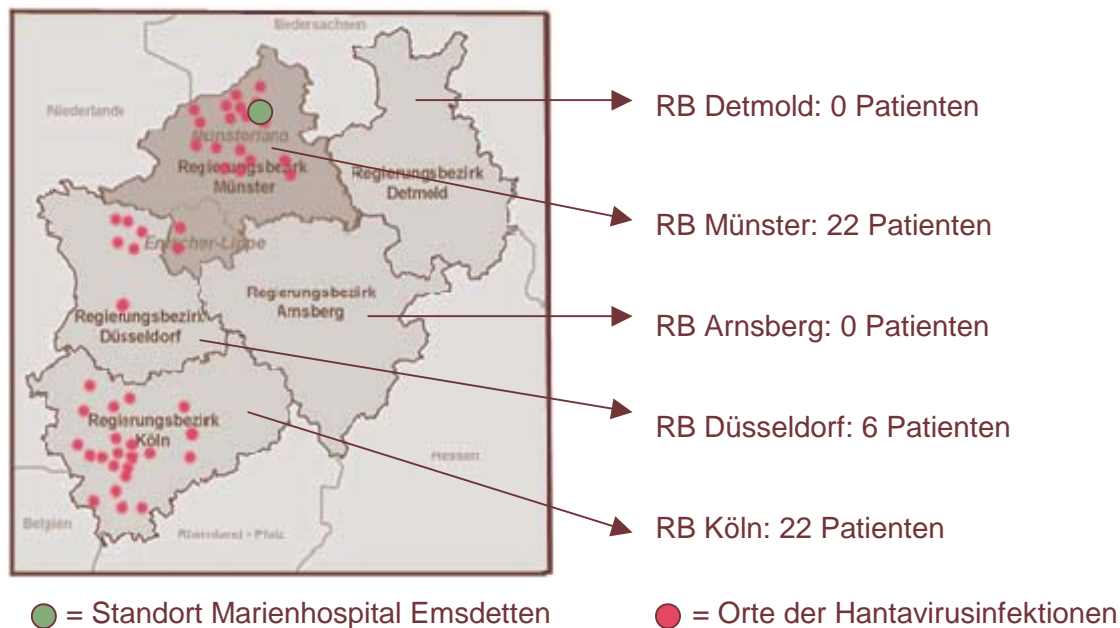


Abb.4.2: Hantavirusinfektionen lt. RKI in NRW (2001) [137]

4.1.6. Klinik der NE-Patienten

Der typische 3-phasige Verlauf einer NE zeigte sich nicht bei allen Patienten.

Nach Literaturangaben liegt die Dauer der Inkubationszeit zwischen 4 und 28 Tagen. [71]. Anamnestisch konnte bei 14 Patienten das wahrscheinliche Datum der Infektion ermittelt werden, da sie an diesen Tagen direkten Kontakt zu Mäusen und/ oder deren Exkrementen hatten. Bis zum Beginn der Symptome vergingen durchschnittlich 6,5 Tage, die Range lag zwischen 1 und 10 Tagen. Die vermutete Inkubationszeit der Patienten war also eher kurz.

Die erste Phase ist durch ihren plötzlichen Beginn und eine grippeähnliche Symptomatik charakterisiert. Es wurde über Fieber, Schüttelfrost, Übelkeit, Erbrechen Glieder- und Kopfschmerzen geklagt. Neben einer Konjunktivitis besteht oftmals eine transiente Myopie. In der zweiten Phase, etwa 3-6 Tage nach Fieberbeginn, klagen viele Patienten über stärkste Lumbalgien, Arthralgien, kolikartige abdominale Schmerzen und/ oder Oligo- oder Anurie. Aufgrund dieser Beschwerden suchen viele Patienten ihren Hausarzt auf. Anamnestisch konnten die Phasen eins und zwei meist nicht voneinander getrennt werden und wurden somit zusammengefasst. Die Symptome beider Phasen wurden mit denen anderer Studien verglichen. Dazu wurde eine große finnische Studie von Mustonen et al. mit 126 Patienten aus dem Jahr 1994 [108]

und eine deutsche Studie von Pilaski mit 26 Patienten aus dem Jahre 1990 [128] herangezogen.

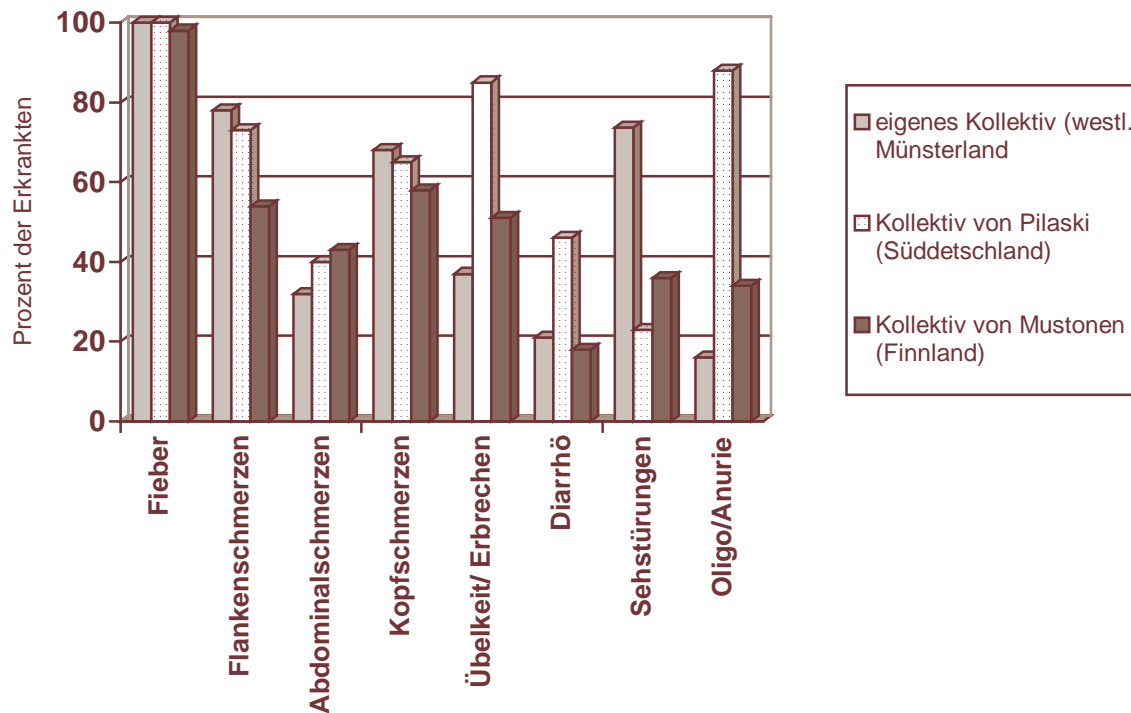


Abb.4.3: Gegenüberstellung der Prodomalsymptome bei NE: Vergleich von drei unterschiedlichen Studien

Die Häufigkeiten der Symptome Fieber, Flankenschmerzen, Abdominal- und Kopfschmerzen der Patienten ist vergleichbar mit den Ergebnissen der beiden anderen Untersucher. Auch Untersuchungen aus Frankreich [138] und Schweden [153] zeigen ähnliche Ergebnisse. Über Übelkeit und Erbrechen klagten in der Gruppe von Pilaski aber etwa doppelt so viele Patienten wie im Münsterland und in Finnland. In Pilaskis Kollektiv wurde ebenfalls ein überaus hoher Anteil an anurischen Patienten beschrieben (88,5%), wobei aus der Veröffentlichung nicht hervorgeht, wie die Anurie definiert wurde. Keine andere Studie zeigte auch nur annähernd so viele anurische Patienten [5, 14, 97]. Zwei der Patienten (10,5%) dieser Untersuchung hatten eine Oligurie. Nur ein Patient hatte eine Anurie mit einer Tagesausscheidung von unter 100ml Urin.

Ein Verschwommensehen hatten 13 der 19 Patienten. So entwickelte sich ca. 4-6 Tage nach Symptombeginn ein Verschwommensehen für ca.18-36 Stunden. In der finnischen Arbeit klagten 36% der Patienten, in einer schwedischen Studie 7% [152], in Frankreich ebenfalls 36% [138] und in der Untersuchung aus Süddeutschland [128] 23% der Patienten über Sehstörungen. Der hohe Anteil der Patienten mit dieser

Begleiterscheinung im westlichen Münsterland lässt sich teilweise durch die gezielte Anamnese in Bezug auf ein vorübergehendes Verschwommensehen erklären, da 5 Patienten (26%) erst nach explizitem Nachfragen eine Sehverschlechterung einräumten. Zeichen einer Hämorrhagie hatten 8 Patienten, 3 mit Petechien im Gesicht, einer mit konjunktivaler Einblutung, 3 mit Makrohämaturie, ein weiterer Patient klagte über Nasenbluten. Laut Settergren sind hämorrhagische Erscheinungsbilder bei der NE wesentlich seltener und milder ausgeprägt als bei dem HFRS [153]. Weitere mögliche Blutungskomplikationen sind Epistaxis oder Ekchymosen [153]. In schwereren Fällen zeigen sich Makrohämaturie, gastrointestinale Blutungen oder Hämoptysen, sowie cerebrale Hämorrhagien [102,152, 192]. Weiterhin gibt es einen Bericht von Alexeyev et al. [7] über hämorrhagische Schäden der Milz. Settergren beschrieb 1988 in seltenen Fällen Meläna und Hämatemesis sowie 1989 diffuse Schleimhautblutungen bei Patienten mit NE, die eine disseminierte intravasale Gerinnung entwickelten [22, 152]. In Anbetracht dieser möglichen hämorrhagischen Komplikationen sind die hämorrhagischen Erscheinungsbilder der Patienten als gering zu bewerten, was für den milden Verlauf der NE im westlichen Münsterland spricht.

4.1.7. Blutdruck bei Aufnahme und bei Entlassung

Bei allen Patienten wurde im Rahmen der Aufnahme- und Entlassungsuntersuchung der Blutdruck gemessen. In 9 Fällen (47,3%) lagen die Blutdruckwerte oberhalb des Normbereiches (<130/<85; lt. INC/NIH, USA1997). In einer Untersuchungsreihe von Marcotić et al. [97] fanden sich bei 20 untersuchten Patienten mit Puumalavirus-Infektion 15 Patienten (75%) mit erhöhten Blutdruckwerten. Die Hypertonie in der Marcotić-Untersuchung wurde allerdings definiert als systolischer Blutdruckwert >120 mmHg. Würde man diesen Wert in der Studie als Grenzwert zur Hypertonie festlegen, so hätte ein vergleichbarer Anteil eine arterielle Hypertonie gehabt (73,6%).

Im Verlauf des stationären Aufenthaltes fielen die Blutdruckwerte der Patienten ab, so dass nur 2 Patienten (10,5%) eine Hypertonie und weitere 3 Patienten (15,8%) hochnormale Werte hatten. Bei einem der Patienten mit Blutdruckwerten über 140/90 war anamnestisch eine schon seit Jahren bestehende Hypertonie bekannt. Bei dem anderen Patienten trat erst im Verlauf der Erkrankung eine arterielle Hypertonie auf, die sich unter Therapie mit Amlodipin als Antihypertensivum rasch normalisieren ließ.

Auch nach Normalisierung der Nierenfunktion musste die Therapie mit dem Kalziumantagonisten fortgeführt werden. Diese Beobachtung könnte auf eine Hantavirus-induzierte möglicherweise renale Hypertonie hindeuten, wie sie auch schon von Kleinknecht [65] und Mäkelä [96] beschrieben wurde.

4.1.8. Labordaten bei Aufnahme

Blutuntersuchung bei Aufnahme

Alle 19 Patienten wurden aufgrund einer unklaren Nierenerkrankung in die nephrologische Abteilung im Marienhospital Emsdetten eingewiesen. Bei Aufnahme zeigten 100% der Patienten ihren höchsten Kreatininwert, danach fiel dieser in 17 Fällen bis zur Entlassung hin kontinuierlich auf Normwerte ab. In zwei Fällen normalisierten sich die Retentionswerte im Verlauf von sechs Wochen nach Entlassung. Die zögerliche Normalisierung erklärte sich in beiden Fällen nicht durch eine besonders stark eingeschränkte Nierenfunktion als Maß für eine besonders starke strukturelle Nierenschädigung. Beide Patienten mussten weder dialysiert werden noch war eine präexistierende Nierenerkrankung eruierbar. Einem typischen Fallbericht von Aker et al. [5] ist zu entnehmen, dass das Maximum der Nierenfunktionseinschränkung etwa am 8. Tag nach Symptombeginn zu erwarten ist. Da einige Patienten erst am 10. Tag nach Symptombeginn oder später zur stationären Aufnahme kamen, ist in einigen Fällen mit höheren Retentionswerten vor Aufnahme zu rechnen. Die Häufigkeit der Nierenfunktionseinschränkung der Patienten entspricht in etwa anderen Literaturangaben: 100% [12], 96% [152], 97% [138]. Entsprechend der Nierenfunktionseinschränkung war auch in 100% der Fälle eine Erhöhung der harnpflichtigen Substanzen Harnstoff und Harnsäure nachweisbar. Nur selten zeigt eine Hantavirusinfektion keinerlei Nierenbeteiligung. Ein Fall dieser Art wird im Verlauf dieser Arbeit noch diskutiert. Ebenso wie die Nierenwerte hat die Thrombozytenanzahl der Patienten einen hohen diagnostischen Wert. So hatten 5 Patienten bei Aufnahme weniger als 130.000 Thrombozyten/ μ l, was allerdings nur etwa 26% aller Erkrankten ausmachte. Im weiteren Krankheitsverlauf wurde bei keinem Patienten eine Thrombozytopenie mehr auffällig. Ob vor stationärer Aufnahme in weiteren Fällen eine Thrombozytopenie bestand erscheint möglich, da nach Aker et al. [5] die minimale Thrombozytenzahl bereits sechs Tage nach Symptombeginn besteht und danach ein rascher und

kontinuierlicher Anstieg der Thrombozyten nachzuweisen war. Die Abweichende Häufigkeit der Thrombozytopenie in anderen Studien (50%-88%) [7, 12, 138, 152,] ist möglicherweise in diesem Zusammenhang zu sehen. Nur 2 Patienten mit einer Thrombozytopenie hatten eine milde Blutungskomplikation (konjunktivale Blutung bzw. Epistaxis) wobei der Patient mit der ausgeprägtesten Thrombozytopenie (9.000/ μ l) keine Blutungskomplikation aufwies. Auf der anderen Seite hatten 3 Patienten ohne Thrombozytopenie eine Makrohämaturie, wobei keiner der 8 Patienten mit einem hämorrhagischen Symptom Auffälligkeiten der plasmatischen Gerinnung zeigte (Quick, pTT und TZ normwertig). Auch die übrigen 11 Patienten hatten Normwerte für Quick, PTT und TZ. Die Ursache einer Thrombozytopenie bei einer Puumala-Infektion ist wahrscheinlich im Rahmen eines peripheren Verbrauchs zu sehen [72]. Die Thrombozytopenie selbst, eine verlängerte PTT, wie sie nach Settergren in 40% der Fälle zu finden ist [152] und eine erhöhte Kapillarpermeabilität [157] wurden im Zusammenspiel für die Blutungskomplikation verantwortlich gemacht.

Die meisten Patienten mit einer Hantavirusinfektion zeigten Laborwertveränderungen einer Inflammation [157]. Sechs Patienten (31,6%) hatten eine Leukozytose und bei allen Patienten wurde ein CRP-Anstieg und eine beschleunigte BSG nachgewiesen. Das Ausmaß der Leukozytose, CRP-Erhöhung und BSG-Beschleunigung kann Werte einer bakteriellen Infektion erreichen [152]. Ein Patient hatte eine Leukozytose von 21.200/ μ l. Differentialdiagnostisch sollte aufgrund dieser Laborkonstellation stets eine bakterielle Sepsis mit Nierenversagen in Betracht gezogen werden. In einer schwedischen Arbeit stieg die Zahl der weißen Blutkörperchen ähnlich wie in dieser Untersuchung in 23% der Fälle an [152], in einer französischen und in der deutschen Untersuchung waren diese sogar in 61% [138] und 81% [14] der Fälle erhöht.

Als interessanter Aspekt fand sich in keinem Fall mit Leukozytose eine Linksverschiebung, wie man sie bei bakteriellen Infekten findet. Abweichend von diesem Ergebnis fanden Becker et al. [14] in 81% der Fälle (n=42) eine Leukozytose mit Linksverschiebung.

Eine Leberwerterhöhung war bei vielen Patienten festzustellen. Die Transaminasen stiegen bei 58% der Patienten an, was sich mit einer anderen Arbeit aus Deutschland in etwa deckt [14]. Auch Settergren beschreibt 1989 in einer Studie, dass die Leberbeteiligung eine typische Organmanifestation der NE sein kann [152].

Bilirubinanstiege sind für die NE nicht typisch, können aber Hinweis auf eine Leptospirose sein [82]. Von den untersuchten Patienten hatte keiner ein erhöhtes Bilirubin, was die Abgrenzung zur Leptospirose erleichterte.

Fragmentozyten wurden in Fällen mit Thrombozytopenie gesucht und konnten in keinem Fall nachgewiesen werden. Auf diese Weise gelingt die Abgrenzung zum Hämolytisch-Urämischen Syndrom [15].

13 der Patienten hatten eine überwiegend gering ausgeprägte Anämie, wobei 11 Patienten eine normochrome und normozytäre Anämie hatten. Die Anämie ist am ehesten als Infektanämie zu werten. Kein Patient hatte als Ausdruck einer Blutungskomplikation einen hohen Blutverlust, der ebenfalls eine Anämie bedingen kann. Der zu 95% erniedrigte Serumeisenspiegel deutet bei den Patienten eher auf eine geringe Nahrungsaufnahme vor stationärer Aufnahme als auf relevante Eisenverluste hin. Die Anämiehäufigkeit der Patienten (68%) stimmt in etwa mit der einer anderen Arbeit überein (n=126, 50% Anämie) [108].

Viele Patienten fielen durch Elektrolytstörungen auf. Die bei 74% der Patienten diagnostizierte Hyponatriämie wurde als Verdünnungshyponatriämie gedeutet. Ihre Häufigkeit lag in einer Arbeit von Mustonen et al. [108] bei 58%. Die von Mustonen et al. [108] in 89% anzutreffende Hypokalzämie fand sich nicht. Die drei Patienten mit Hypokalzämie (16%) hatten ein normales eiweißgebundenes Kalzium. Als Ausdruck einer Nierenfunktionseinschränkung mit erniedrigter Phosphatclearance bestand in 74% der Fälle eine Hyperphosphatämie, bei Mustonen et al. in 50% der Fälle [108]. Relevante Veränderungen des Serumkaliums lagen nicht vor. Zusammenfassend sind die anzutreffenden Elektrolytstörungen wenig hilfreich im Hinblick auf eine Diagnosesicherung einer NE und zur differentialdiagnostischen Abgrenzung anderer Erkrankungen mit akutem Nierenversagen.

Die Serumlipase wurde nur einmal bestimmt und war mit 154U/l erhöht, ohne dass der Patient die klinischen Symptome einer Pankreatitis hatte. Sonographisch zeigte sich das Pankreas unauffällig und die Nierenfunktion war deutlich eingeschränkt (Crea 7,75 mg/dl). Becker et al. [14] fanden in 23,8% (n=42) erhöhte Lipasewerte. Neben der in der Literatur beschriebenen viralen Pankreatitis [14] kommt bei einer geringen Erhöhung der Lipasewerte auch die Möglichkeit einer geringeren Lipaseclearance bei Niereninsuffizienz in Betracht.

4.1.9. Urinuntersuchung

Proteinurie

In einer Serie von NE (n=42) lag die Häufigkeit der Proteinurie bei 92,9%. Von den proteinurischen Patienten hatten 61,9% eine Proteinurie über 3g/24h [14]. Alle untersuchten Personen hatten eine Proteinurie, definiert als Urinausscheidung >150mg/24h. Am häufigsten anzutreffen war eine Proteinurie zwischen 0,3 und 1g/24h (52,6%), gefolgt von einer Proteinurie zwischen >1g bis 2g/24h (26,3%). In 21,1% der Fälle bewegte sich die Proteinurie zwischen >2g-3g/24h. Eine Eiweissausscheidung über 3g/24h fand sich in Diskrepanz zu Becker et al. [14] nicht. Mustonen et al. [110] beschreibt 5 Patienten, die eine durch Puumalaviren hervorgerufene mesangioproliferative Glomerulonephritis hatten. Alle Patienten wiesen eine nephrotische Proteinurie auf (7,65-20,6g/24h). Geringe glomeruläre Läsionen wie Hyperzellularität und Expansion des Mesangiums wurde mit einer Proteinurie bis zu 6g/24h korreliert [193]. Ob und wie viele der Patienten eine glomeruläre Beteiligung hatten bleibt unklar. Auch wenn kein Patient eine Proteinurie >3g/24h aufwies, sprechen doch die u.g. Befunde der Mikro-SDS-PAGE für eine Glomerulopathie in vielen Fällen.

Urin-Status

Die Urinteststreifenuntersuchung ist nachweislich nur als Screening-Untersuchung zu bewerten. Anzutreffen waren eine Proteinurie in 18 Fällen (94,7%), eine Mikrohämaturie in allen 19 Fällen und eine Leukozyturie in 7 Fällen (36,8%). In 5 Fällen (26,3%) war eine normoglykämische Glukosurie als Hinweis für eine tubuläre Schädigung nachweisbar.

Mikro-SDS-PAGE

Es finden sich keine Angaben über das Proteinausscheidungsmuster in der Mikro-SDS-Page bei Patienten mit NE. In 15 molekulargewichtsbezogenen Untersuchungen der Urineiweiße ergab sich in keinem Fall das zu erwartende Bild einer reinen tubulären Proteinurie. Es zeigte sich am häufigsten das Bild einer unselektiven glomerulären Proteinurie, gefolgt von einer selektiven glomerulären Proteinurie, jeweils in Verbindung mit einer tubulären Proteinurie. Diese Befunde sprechen in Verbindung mit der nachgewiesenen geringen Proteinurie für das Vorliegen einer Glomerulonephritis vom mäßigen Proliferationsgrad oder für ein „vaskuläres Muster“, wie es bei der Nephroangiosklerose vorkommt. Die Mikro-SDS-PAGE hatte keinen

diagnostischen Wert und ließ in der Mehrzahl der Fälle eher an eine GN als an eine tubulointestitielle Nephritis denken. Tatsächlich sind sekundäre Glomerulonephritiden, wie mesangiokapilläre und mesangioproliferative Glomerulonephritiden im Rahmen der Hantanephritis beschrieben worden [110, 193].

Phasenkontrastmikroskopie

In nur fünf Fällen wurde eine Phasenkontrastmikroskopie vom Urin vorgenommen. Immer war eine ausgeprägte Leukozyturie ohne Leukozytenzylinder nachweisbar. Vermehrt Tubulusepithelien zeigten sich nicht. Hinweise für eine Glomerulonephritis ergaben sich nicht. Die Befunde waren mit einer tubulointestitiellen Nierenkrankheit vereinbar, insbesondere, da sich keine Mikroorganismen zeigten. Virustransformierte Zellen mit z.T. grotesk vergrößerten Nukleoli, welche uroepithelialen Tumorzellen ähneln und nach Abklingen des Krankheitsbildes verschwinden [193], fanden sich nicht.

4.1.10. Nierensonographie

Bei 16 Patienten (83%) wurde ein ödematös aufgequollenes Parenchym mit Organvergrößerung gefunden. Kein Patient zeigte Veränderungen, die mit Einblutungen in die Medulla oder des kortikomedullären Übergangs vereinbar gewesen wären, wie es Mustonen et al. [109] in ihrem Patientenkollektiv beschreiben.

Zusammenfassend war die Nierensonographie also hilfreich ein akutes Nierenversagen zu erfassen. In einer Arbeit von Markotic et al. [97] waren in 85,7% der Fälle (6 von 7 Patienten) pathologische Ultraschallbefunde wie Parenchym-verbreiterungen, renale Ödeme oder eine Organvergrößerung nachweisbar.

4.1.11. Nierenbiopsie

Insgesamt drei Patienten (15,8%) wurden wegen noch unklarer Nierenerkrankung mit akutem Nierenversagen biopsiert. Bei allen drei Patienten lag keine Thrombozytopenie vor, die eine Kontraindikation für eine Nierenbiopsie darstellt. Biopsiert wurden die ersten Fälle der Serie bei dem anfänglich noch wenig bekanntem Krankheitsbild einer Nephropathia epidemica.

Das typische histopathologische Bild einer Hantanephritis entspricht einer interstitiellen Nephritis mit Zeichen der Tubulusnekrose und Degeneration. Charakteristisch sind vaskuläre Läsionen und perivaskuläre Einblutungen im Bereich der Medulla und des kortikomedullären Übergangs [14]. Neben einem interstitiellen Ödem imponieren v.a. aus Lymphozyten bestehende Zellinfiltrate [109]. Glomeruläre Läsionen, die sich aus einer Hyperzellularität und Expansion entwickelten, wurden ebenfalls beschrieben [193].

Die 3 Nierenbiopsien wurden im Institut für Pathologie im Klinikum Heilbronn histologisch und immunhistochemisch begutachtet. Alle Proben zeigten Auffälligkeiten unterschiedlicher Ausprägung. Ein Patient zeigte das typische Bild einer interstitiellen Nephritis. Zeichen einer tubulären Schädigung und herdförmige Mikrohämorrhagien, wie sie von Collan et al. [27] häufig gefunden wurden, fanden sich weder in dieser noch in den anderen zwei Proben. Auch eine passagere Zellvermehrung des Mesangiums, die an eine beginnende Glomerulonephritis (GN) denken lässt [27], wurde in einer unserer Proben (Probe 3) gefunden. Zeier et al. fand bei 2 von 24 Patienten eine mesangioproliferierende GN [193].

Die zweite Nierenbiopsie ergab lediglich Rundzellinfiltrate und eine ödematöse Aufquellung im Interstitium, was höchstens die Aussage einer geringgradigen interstitiellen Nephritis zulässt.

Die dritte Probe stammt vom ältesten Patienten dieses Untersuchungskollektives. Es fanden sich Zeichen einer chronisch vorgeschädigte Niere ohne Nachweis einer akuten interstitiellen Nephritis. In der Literatur finden sich immer wieder Faktoren, die zu einem chronischen Nierenversagen nach Hantanephritis führen. Dazu gehören auch vorab bestehende Nierenschäden durch langfristig bestehende Hypertonie, wie es bei unserem Patienten der Fall war. Settergren et al. [156] beschrieben in einer Studie drei Patienten mit chronischem Nierenversagen nach Hantavirusinfektion, wobei ein Patient Jahre zuvor nephrektomiert wurde, einer an einer akuten proliferativen Glomerulonephritis und einer an Zystennieren litt [156]. Der Patient erreichte jedoch eine Normalisierung der Nierenfunktion trotz vorbestehenden chronischen Nierenschadens und Veränderungen einer mesangioproliferativen Glomerulonephritis.

Auch die Nierenwerte der anderen beiden Patienten normalisierten sich im Verlauf des Krankenhausaufenthaltes.

Zwei Biopsien zeigten einen sehr milden Befall der Nieren, wie auch die Erkrankungsschwere verglichen mit anderen Studien [5, 129] als mild zu bezeichnen ist.

4.1.12.Serologie

In Deutschland sind Infektionen mit Viren der Puumala-Linie [190] und Hantaan-Linie [101] möglich. Serologische Verfahren zum Nachweis einer Hantavirusinfektion sollten beide Linien erfassen und eine Unterscheidung zulassen. Antikörper gegen Epitope Puumala-ähnlicher Hantaviren zeigen Kreuzreaktionen mit Epitopen Hantaan-ähnlicher Viren, wobei diese Reaktion meist schwach ausgebildet ist [98]. Im Gegensatz dazu treten bei Infektionen mit Hantaan-ähnlichen Viren meist keine kreuzreagierenden Antikörper gegen Viren der Puumala-Linie auf. Der überwiegende Anteil der Hantainfektionen geht zwar vom Subtyp Puumala aus, aber Infektionen der Hantaan-Linie (Subtyp Dobrava) mit z.T. schwerwiegenden Folgen werden zunehmend in Deutschland beschrieben. Laut RKI lag das Verhältnis der gemeldeten Puumala-Infektionen zu Hantaan-Infektionen im Jahr 2001 bei 106:20. Zusätzlich wurden 64 Hantavirusinfektionen ohne Subtypisierung gemeldet. Daneben muss mit aus Südeuropa und den Balkanländern importierten Fällen (Tourismus) von Hantaan-Virus-ähnlichen Krankheitsbildern gerechnet werden [195].

Zum frühen Nachweis steht der empfindliche μ -capture ELISA zur Detektion von IgM-Antikörpern zur Verfügung. Hierbei werden native oder gentechnisch hergestellte Hantavirusantigene verwendet. Die höchsten IgM-Titer werden nach 8-28 Tagen erreicht. Nach einem Vierteljahr sind bei den meisten Patienten keine IgM-Antikörper gegen das Hantavirus mehr nachweisbar [98].

Außerdem werden IgG- und IgM-ELISA als indirekte Tests mit einem gentechnisch hergestellten Fragment des Nukleokapsidproteins an der Festphase angeboten. Eine Bestätigung positiver Ergebnisse mit einem Immunfluoreszenztest kann sinnvoll sein.

Für die serologische Untersuchung der Patienten wurde der RIDA[®]Blot Bunyavirus der Firma R-Biopharm GmbH, Darmstadt, gewählt.

Die Ergebnisse bestätigten die Verdachtsdiagnose Hantavirusinfektion. 16 Patienten zeigten folgende Befund:

Hantaan-IgM positiv, Hantaan-IgG positiv, Puumala-IgM positiv, Puumala-IgG positiv

Die Blutabnahmen aller 16 Patienten wurden in einem Zeitraum von 5-12 Tagen nach Erkrankungsbeginn vorgenommen, also in einer Zeit, in der laut Martens et al. [98] die Antikörper sowohl vom IgM- als auch vom IgG-Typ im Falle einer Hantavirusinfektion positiv sind. Bedenkt man nun die Kreuzreaktivität bei Infektionen mit Viren der Puumala-Linie, so ist es nicht verwunderlich, dass auch die Hantaan-Serologie positiv ausfällt.

Ein weiterer Patient zeigt folgendes serologisches Bild:

Hantaan-IgM negativ, Hantaan-IgG positiv, Puumala-IgM positiv, Puumala-IgG positiv

Die Blutabnahme dieses Patienten erfolgte 16 Tage nach Erkrankungsbeginn, also später als bei den oben beschriebenen Patienten. Grund für den negativen Nachweis von Hantaan-IgM könnte sein, dass dieser Titer, der nur aufgrund der Kreuzreaktivität positiv erscheint und daher auch schwächer positiv ausfällt als der Puumala-IgM-Ak-Titer, zum Zeitpunkt der Blutabnahme schon unter die Nachweisgrenze des RIDA®Blot Bunyavirus gefallen war. Zeier et al. [191] gehen davon aus, dass der IgM-Ak-Titer gegen Hantaviren sein Maximum nach 8-25 Tagen erreicht und danach wieder abfällt. Martens et al. untersuchten den Titerverlauf von 12 NE-Patienten und stellten fest, dass die IgM-Antikörper etwa 4-5 Wochen nach Erkrankungsbeginn in den grenzwertig nachweisbaren oder sogar nicht nachweisbaren Bereich fielen. Aufgrund des meistens nur schwach-positiv ausfallenden IgM-Ak-Titers gegen hantaan-ähnliche Viren lässt sich dieser bei einer Puumalainfektion nach 16 Tagen in diesem Fall nicht mehr nachweisen. Der IgG-Titer, der wie bei vielen viralen Infektionen oft erst bei Abfall des IgM-Titers ansteigt [47], ist zu diesem Zeitpunkt schon positiv. Die vorgestellte serologische Konstellation passt zusammenfassend gut zu einer Puumala-Infektion in einer späteren Infektionsphase.

Eine Serumprobe ergab ebenfalls ein anderes Bild:

Hantaan-IgM negativ, Hantaan-IgG negativ, Puumala-IgM positiv, Puumala-IgG positiv

Diese Konstellation spricht auch für eine Puumalainfektion. Entweder lagen bei diesem Fall keine kreuzreagierenden Antikörper vor oder sie lagen unter der Nachweisgrenze des RIDA®Blot Bunyavirus.

Die letzte Antikörper- Variante bot folgendes Muster:

Hantaan-IgM positiv, Hantaan-IgG negativ, Puumala-IgM negativ, Puumala-IgG negativ

Die Blutabnahme erfolgte nur zwei Tage nach Erkrankungsbeginn. IgG-Antikörper gegen Hantaviren können laut Hedman et al. schon innerhalb der ersten Krankheitswoche nachweisbar sein. Ein negativer IgG-AK-Nachweis am zweiten Erkrankungstag ist aber nicht ungewöhnlich [53]. Wichman et al. beschrieben 2001 ebenfalls einen Patienten, der am Tag der stationären Aufnahme, zwei Tage nach Erkrankungsbeginn, noch keine Puumala-IgG-Ak, dafür aber Puumala-IgM-AK hatte [185]. Es werden aber auch Verläufe ohne IgG-Anstieg beschrieben. Lundkvist et al. fand in einem Patientenkollektiv bei 10% der Patienten keine IgG-Antikörper gegen Puumalaviren, in einem weiteren Kollektiv bei 12% der Patienten kein spezifisches IgG. Zu vermuten ist, dass die kreuzreagierenden Hantaan-Antikörper vor den Puumala-Antikörpern ansteigen. Da bei diesem Patienten leider keine weitere Blutprobe zu

einem späteren Zeitpunkt serologisch untersucht wurde, kann nur vermutet werden, dass es sich auch in diesem Fall trotz alleiniger positiver Hantaan-Serologie um eine Puumala-Infektion gehandelt hat. Der klinische Verlauf dieses Patienten entsprach dem einer milden Nephropathia epidemica. Die Infektion des Patienten ereignete sich fast zeitgleich mit der eines anderen im selben Wohnort. Bei dem anderen Patienten gelang der serologische Nachweis einer Puumalavirusinfektion. Martens et al. [98] fanden heraus, dass die IgG-Antikörper ihr Maximum nach 3-5 Monaten erreichen, daraufhin im Verlauf eines Jahres leicht absinken und dann auf höherem Niveau lange Zeit, wahrscheinlich sogar lebenslang, nachweisbar sind. Er fand einen stark positiven Antikörpernachweis vom Subtyp Hantaan 9 Jahre nach einer Hantainfektion, die klinisch diagnostiziert wurde.

Im Jahr 2002 wurde in einem Fall zusätzlich zum serologischen Nachweis der direkte Virusnachweis mittels Polymerasen-Ketten-Reaktion (PCR) versucht. Dazu wurde eine Urin- und eine Blutprobe an das Institut für Virologie der Charite Berlin versandt und dort analysiert. Die Uringewinnung und Blutabnahme erfolgte 13 Tage nach Beginn der Erkrankung des Patienten. Weder im Blut noch im Urin gelang ein Erregernachweis, obwohl die Serologie für eine frische Puumalainfektion sprach (Hantaan-IgM positiv, Hantaan-IgG positiv, Puumala-IgM positiv, Puumala-IgG positiv). Wichmann et al. untersuchten 4 Tage nach Erkrankungsbeginn mit Hilfe der PCR sowohl Blut als auch Urin eines Patienten. Das Ergebnis fiel auch kurze Zeit post infectionem negativ aus. Bis zu wenige Tage nach Symptombeginn gelingt nach Wichmann et al. ein Virusnachweis mittels PCR im Blut oder noch besser im Urin [185].

4.1.13. Extrarenale Organbeteiligungen

Neben der Nierenbeteiligung, die der Nephropathia epidemica ihren Namen gab und bei allen 19 Patienten in unterschiedlicher Ausprägung nachweisbar war, zeigten sich noch andere Organbeteiligungen, die im Anschluss aufgeführt werden.

Ophthalmologische Manifestationen

Augensymptome kommen häufig bei der NE vor [16]. 13 der Patienten hatten ein vorübergehendes Verschwommensehen. Schon 1943 wurde von Stuhlfauth et al. [171] über ein schlammfieberähnliches Krankheitsbild in Lappland während des 2. Weltkrieges berichtet, wobei ein Teil der erkrankten Soldaten Sehstörungen

entwickelte. Hierbei handelte es sich aller Wahrscheinlichkeit nach um eine Hantavirusepidemie. Auch in jüngerer Vergangenheit werden Sehstörungen immer wieder mit der NE in Zusammenhang gebracht. Verschiedene Studien von Kontkanen et al. [67, 68], Saari et al. [140, 141] und Pärssinen et al. [126] beschreiben ophthalmologische Befunde unterschiedlicher Ausprägung und Häufigkeit: Konjunktivale Injektionen mit oder ohne Blutungen (14-57%), Sehstörungen (19-53%), Lidödeme (3-71%), Chemosis (0-7%), Uveitis anterior (7-24%) sowie Photophobie (0-20%). In Einzelfällen klagten Patienten über eine Diplopie [174], eine Anisokorie war ebenfalls häufig zu finden [126]. Bei einem Patienten beschrieb Saari einerseits einen Glaukomanfall [141], wohingegen andere Studien eine Abnahme des intraokulären Drucks während der akuten Phase der NE beschrieben [67, 126]. Letzteres wurde auf die verminderte Flüssigkeitsbildung und Filtration des Ziliarkörpers aufgrund einer zellulären Schädigung des Kapillarendothels zurückgeführt [126, 140]. Kontkanen et al. untersuchten 1992/1993 den Augeninnendruck von 37 Patienten. 49% der Patienten hatten einen erniedrigten und 13% der Patienten einen erhöhten Augeninnendruck. Mit Hilfe des A-Scan-Ultraschalls fand er heraus, dass in der akuten Phase bei 93,2% der Patienten die vordere Augenkammer flacher und damit der vordere Kammerwinkel schmaler wurde. Hierdurch wird der Kammerwasserabfluss erschwert. Als Folge steigt der intraokuläre Druck an, was zu einem akuten Glaukomanfall führen kann. In anderen Ultraschallstudien wurde in 86,5% der Fälle eine Verdickung der Linse und in 89,2% der Fälle eine Abnahme der axialen Länge der Linse beschrieben [66].

Ob die nachgewiesenen Augenveränderungen allein für die Sehverschlechterung verantwortlich sind ist noch unklar. Neurologische Ursachen, wie z. B. eine akute Enzephalitis [73] oder auch zerebrale Hämorrhagien [72] müssen ebenfalls ursächlich in Betracht gezogen werden.

Kontkanen teilte die Sehstörungen in zwei verschiedene Gruppen ein [66]:

1. Transiente Myopie: Hierbei führt die veränderte Brechkraft der Linse zu einer echten Myopie
2. Myopic shift: Die Brechkraft der Linse veränderte sich um mindestens 0,5 Dioptrien in Richtung Myopie bei einem hyperopen Patienten. Eine Patientin konnte in der akuten Phase der NE ohne Lesebrille lesen, obwohl sie sonst ihre Hyperopie mit dieser ausgleichen musste.

Myopic shift kann also bewirken, dass eine Sehveränderung vom Patienten nicht bemerkt wird. So erscheint es möglich, dass mehr als 13 (68%) Patienten eine Augenbeteiligung mit Sehwertveränderung hatten. Zieht man Kontkanens Ergebnisse

über die Veränderung der vorderen Augenkammer (93,2% der Patienten) heran, so scheint eine Augenbeteiligung sehr häufig der Fall zu sein, obwohl sie sich nicht immer klinisch äußert.

Orientierend wurden alle 13 Patienten mit Sehverschlechterung augenärztlich vorgestellt. Keiner litt noch zum Zeitpunkt der Untersuchung an Verschwommensehen. In 11 Fällen konnte kein pathologischer Befund erhoben werden.

Bei nur einem Patienten wurde der intraokuläre Druck gemessen, welcher normal war.

Ein Patient zeigte eine konjunktivale Injektion.

Zusammenfassend sind Sehveränderungen ein häufiges Symptom der NE. Sie sind nur von kurzer Dauer und im Verlauf spontan ohne spezifische Therapie rückläufig.

Die hohe Inzidenz von Sehstörungen bei der NE kann bei der Diagnosestellung hilfreich sein. Der Verdacht auf eine Puumalainfektion kann klinisch bestätigt werden, wenn vier der sechs folgenden Kriterien zutreffen (nach Settergren et al. [154]):

1. Akuter Beginn
2. Fieber
3. Fieber-, Bauch- und/oder Kopfschmerzen
4. Nierenfunktionseinschränkung
5. Proteinurie und/oder Hämaturie
6. Polyurie (>2000ml pro 24 Std.)

Möglicherweise kann ein Hinzufügen der Sehstörungen zu den Settergren-Kriterien die Sensitivität und Spezifität der Diagnosestellung noch verbessern.

Die Inzidenz der Sehstörung schwankt von Studie zu Studie. Da dieses Symptom nicht immer anamnestisch genau erfragt wird ist es möglich, dass viele Patienten mit Verschwommensehen nicht erfasst werden.

In der Literatur ist keine andere Erkrankung beschrieben worden, die mit einer akuten Sehverschlechterung im Sinne eines Verschwommensehens und zeitgleich mit einem akuten Nierenversagen einhergeht. Eine Sehverschlechterung assoziiert mit einem akuten Nierenversagen kann als pathognomonisch für eine NE angesehen werden. Jeder Arzt, der einen Patienten mit nicht traumatischem Nierenversagen behandelt, sollte nach Sehveränderungen in jüngster Vergangenheit fragen. Bestätigt der Patient auch diese, besteht der dringende Verdacht auf eine Puumalainfektion [16].

Gastrointestinale Manifestationen

Die gastrointestinalen Symptome der Patienten äußerten sich in Abdominalschmerzen (31,6%), Übelkeit und Erbrechen (36,8%) und Diarrhö (21,1%). In einer finnischen

Studie wurden 10 NE-Patienten gastroskopiert. In allen Untersuchungen fand man morphologische Veränderungen, die mit einer hämorrhagischen Gastritis vergleichbar waren. Ähnliche Veränderungen wurden im Duodenum und Kolon der Patienten gefunden [123]. Von dem vorliegenden Untersuchungskollektiv wurde keiner gastroskopiert. Die oben genannten Symptome würden aber durchaus zu einer Gastritis passen.

Die Inzidenz von erhöhten Leberwerten bei Patienten mit NE reicht von 42,1% [14] bis 71,4% [97]. Trotzdem wurden die genauen Transaminasenwerte nur selten beschrieben. 42,1% der Patienten hatten erhöhte Transaminasen und in 21,1 % der Fälle war die GGT erhöht. Andere Gründe für eine Leberdysfunktion, wie z.B. Drogen- oder starker Alkoholkonsum, kongestives Herzversagen oder andere metabolische Erkrankungen, konnten bei den meisten der Patienten ausgeschlossen werden. Lediglich ein Patient betrieb einen langjährigen Alkoholabusus und litt an einer fortgeschrittenen Leberzirrhose, ein Patient war an Hepatitis C erkrankt, eine Patientin an einer ausgeheilten Hepatitis B. Die Transaminasen des alkoholkranken Patienten sowie des Hepatitis C-Patienten waren allerdings normwertig. Der Anstieg sowohl von GOT als auch GPT bei 3 Patienten spricht gegen extrahepatische Ursachen wie myokardiale Nekrosen oder Muskelschäden.

Keiner der Patienten hatte eine Hyperbilirubinämie, was hilfreich zur Abgrenzung einer Leptospirose, anderer viraler Hepatitiden oder einer bakterielle Sepsis war. Der größere Anstieg der Serumtransaminasen im Vergleich zu AP oder GGT lässt sich dadurch erklären, dass der hauptsächliche Leberschaden von einer hepatozellulären Nekrose und nicht von einer biliären Stase herrührt.

Den Patienten wurde keine Leberbiopsie entnommen. In einer Studie von Elisaf et al. wurden in den vorgenommenen Biopsien midzonale Nekrosen gefunden [36]. Bei den Erkrankten handelte es sich allerdings um Patienten, die an dem HFRS, also einer im allgemeinen schwereren Verlaufsform als der NE, erkrankten.

Für einen Leberschaden werden verschiedene Gründe diskutiert [17,81]:

1. ein direkter hepatozellulärer Schaden durch Hantaviren
2. ein ischämischer Leberschaden durch eine generalisierte vaskuläre Dysfunktion
3. ein ischämischer Leberschaden durch Hypotension oder Schock

Von den Patienten litt keiner an einer Hypotension, was diesen Schädigungsmechanismus unwahrscheinlich macht.

Nicht selten ist eine Beteiligung des Pankreas zu finden. Becker et al. beschrieben einen Patienten mit nekrotisierender Pankreatitis bei NE [14]. Es konnte bei diesem

Patienten aber nicht sicher geklärt werden, ob es sich um eine Folge der Hantavirus-Infektion oder einer anderen Genese gehandelt hat, da wegen fortgeschrittener Autolyse eine PCR-Untersuchung der noch vorhandenen Präparate misslang.

Ein Patient hatte eine Erhöhung der Serumlipase ohne klinischen oder sonographischen Hinweis für einer Pankreatitis. Die Erhöhung der Serumlipase wurde auf die ausgeprägte Nierenfunktionseinschränkung mit verminderter renaler Lipaseclearance bezogen.

Kardiovaskuläre Manifestationen

Eine relative Bradykardie bei fieberhaften Temperaturen wird bei der NE häufig beschrieben [14] und kann Hinweis für eine beginnende Myokarditis sein. Etwa ein Drittel der Patienten hatte eine Pulsfrequenz von unter 65 Schlägen bei einer Körpertemperatur von über 39°C. Einer dieser Patienten entwickelte einen Perikarderguss in der akuten Phase der NE. Andere Ursachen für einen solchen Erguss wie Hyperhydratation oder Urämie konnten ausgeschlossen werden, sodass die Virusinfektion hierfür verantwortlich gemacht wurde. Das EKG des Patienten zeigte unspezifische Endstreckenveränderungen, was auch auf eine myokardiale Beteiligung hindeutete. Es wurde die Diagnose einer Perimyokarditis gestellt. Eine Myokardaffektion findet sich eher selten. Mustonen et al. fanden in einer finnischen Studie mit 126 NE- Patienten nur drei, die eine akute Perimyokarditis aufwiesen [108]. Autoptisch wurden in Korea Einblutungen in den rechten Vorhof und in den linken Ventrikel beschrieben [81]. Hierbei handelte es sich um das HFRS, also der schweren Verlaufsform der NE.

Neurologische Manifestationen

Die Patienten hatten keine wesentlichen neurologischen Auffälligkeiten. Nur ein Patient zeigte Schläfrigkeit und eine verlangsamte Denkweise. Ob das hohe Fieber oder eine virale ZNS-Affektion ursächlich war, sei dahingestellt. Ein CCT oder eine Liquorpunktion erfolgten leider nicht.

Ob die Sehstörungen der Patienten zu den neurologischen Symptomen gerechnet werden können ist fraglich. Vorab genannte anatomische bzw. strukturelle Augenveränderungen sprechen eher für einen okuläre als für eine neurologische Genese.

Teils schwerwiegende zentralnervöse Beteiligungen wurden beschrieben. Außer massiven Kopfschmerzen und Nackensteife, die an eine Meningitis denken lassen können Verwirrung, Angst, Durchgangssyndrome mit mentaler Alterierung und Blasenentleerungsstörungen beobachtet werden [157]. Bei Lumbalpunktionen fanden sich eine Erhöhung des Liquorproteingehaltes und eine geringe Pleozytose [158]. Schwerwiegendere Befunde waren Enzephalitiden [73], Guillain-Barré-Syndrom [40, 38], Panhypopituitarismus [151, 40] und zerebrale Einblutungen [155, 136]. Bei einem Patienten wurde zwei Jahre nach Hantavirus-Infektion ein Empty-Sella-Syndrom im NMR mit nachfolgendem Sheehan-Syndrom beschrieben [14]. Alexeyev et al. berichtete 1995 in einer zusammenfassenden Arbeit über die neurologischen Symptome von 811 Patienten im Westen Russlands. Er beschrieb, dass etwa 1% der Patienten mit Puumalainfektion neurologische Manifestationen wie Krampfanfälle oder Paralysen der Harnblase entwickelten [8].

Blutungskomplikationen

Hämorrhagische Manifestationen sind bei der NE oft nur gering ausgeprägt. Zu den milden Komplikationen gehören Petechien, konjunktivale Injektionen, Epistaxis und Ekchymosen [72, 153]. Nur ein Patient litt an einer Einblutung in die Bindehaut, drei Patienten hatten Petechien im Gesicht und ein Patient litt einmalig unter Nasenbluten bei einem Blutdruck von 135/85 mmHg. Bei allen Patienten fiel die Urinuntersuchung im Streifentest auf Erythrozyten positiv aus. Eine Makrohämaturie entwickelten nur drei Patienten.

Gefährliche Blutungskomplikationen konnten bei den Patienten nicht gefunden werden. Bei einer Hantavirusinfektion kann es selten zu schweren hämorrhagischen Manifestationen kommen wie Einblutungen in Milz [7], Pankreas [14] oder Nieren [14], gastrointestinale und/oder zerebrale Blutungen [135, 136, 153], Makrohämaturien sowie Hämoptysen. Zeier et al. beschrieben einen Visusverlust nach Glaskörperblutung auf einem Auge [192]. Eine disseminierte intravasale Gerinnung stellt eine der schwersten Komplikationen der Hantavirusinfektionen dar [22, 135].

4.1.14. Polyurie

Eine Polyurie ist für die dritte Phase der NE typisch. Alle Patienten sammelten täglich ihren Urin, so dass die Menge der Harnausscheidung bestimmt werden konnte. Eine Polyurie wurde als eine Ausscheidungsmenge von mehr als 2l/24h definiert. Demnach entwickelten 89,5% (n=17) der Patienten eine Polyurie mit einer durchschnittlichen Ausscheidungsmenge von 6,25 Litern (Range 3,2-13 Liter). Ein Patient hatte eine Urinausscheidung von 13 Litern pro Tag. Becker et al. [14] fand unter 42 untersuchten Patienten nur 22 (52,4%) Patienten mit einer Harnausscheidung über 2l/24h. Die maximale Urinausscheidung eines Patienten lag in dieser Studie bei 10 Litern. Becker beschreibt weiterhin, dass die polyurische Phase seiner Patienten im Schnitt 14 Tage anhielt. Bei den untersuchten Patienten dauerte sie im Schnitt 9 Tage an, wobei die längste polyurische Phase 18 Tage lang bestand.

4.1.15. Therapie

Aufgrund grippeähnlicher Symptome nahmen über die Hälfte der Patienten (53%) Analgetika ein. Das am häufigsten verabreichte Medikament war Paracetamol. Die Symptome wie Kopf-, Flanken- und Bauchschmerzen sollten damit gemildert werden. 8 Patienten erhielten zusätzlich ein nichtsteroidales Antirheumatikum, am häufigsten Diclofenac (in 5 Fällen). Die Medikamente wurden überwiegend vom Hausarzt verschrieben, die anderen Patienten bedienten sich in ihrer Hausapotheke. 5 Patienten wurde von ihrem Hausarzt N-Butylscopolamin wegen gastrointestinaler Beschwerden verschrieben. Weiterhin wurde 4 Patienten aufgrund einer unklaren Infektion ein Antibiotikum verordnet.

In ihrer ersten Phase wird die NE meist als „Sommergrippe“ oder Gastroenteritis fehlgedeutet, da bei zu diesem Zeitpunkt noch normalem Serum-Kreatinin die Symptome Fieber, Kopfschmerzen, Diarrhöen mit Bauch- und Rückenschmerzen am ehesten hierfür sprechen. Aufgrund der eher unspezifischen Symptomenkonstellation kommt es selbst in Endemiegebieten bei über 2/3 der Patienten zu einer falschen initialen Verdachtsdiagnose [109].

Die nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) können ebenso wie die Hantaviren ein akutes Nierenversagen mit interstitieller Nephritis verursachen, was regelmäßig zur Fehldeutung der Zusammenhänge führt. Wichtig ist für die Unterscheidung, dass die

Flankenschmerzen bei der NE vor der Einnahme der NSAR bestanden und bei dem NSAR-induzierten Nierenversagen nach der Einnahme dieser Medikamente.

Im Verlauf der Hantaviruserkrankungen kam es bei allen 19 Patienten zu einem akuten Nierenversagen mit Anstieg des Kreatinins. Daraufhin wurden die Patienten in die nephrologische Abteilung des Marienhospitals Emsdetten überwiesen, wo die Diagnose NE gestellt werden konnte. Da es keine spezifischen Möglichkeiten in der Behandlung der NE gibt, wurden die Patienten nur symptomatisch behandelt. Engmaschig wurden die Elektrolyte, Retentionsparameter sowie der Säuren-Basen-Haushalt überwacht. Sieben Patienten wurde Allopurinol verordnet, um die erhöhten Harnsäurewerte zu senken.

In der oligurischen Phase der NE wurde bei den oft exsikkierten Patienten eine kontrollierte Volumensubstitution erforderlich, woraufhin oft schon alleine die Diurese in Gang kam. Schleifendiuretika, die ebenfalls dazu beitragen können die Diurese zu steigern, wurden nicht eingesetzt.

Sechs Patienten wurden aufgrund ihrer Urämiesymptome passager dialysiert. Zwischen einer und sieben Hämodialysebehandlungen waren erforderlich.

In einer anderen deutschen Untersuchungsreihe wurden nur 16,6% der Patienten dialysiert, wobei die Dialyseanzahl meist bei 2-3 Dialysen lag [14].

Therapieversuche mit Ribavirin oder Kortikosteroiden wurden nicht vorgenommen. Das in vitro gut gegen Hantaviren wirksame Virostatikum Ribavirin, ein Guanosin-Analogon, konnte in klinischen Studien in China die Mortalität senken [57, 156]. Auch Kortikosteroide und Interferon- α wurden klinisch getestet, erbrachten aber keinen signifikanten Vorteil in der Therapie [52, 135].

4.1.16. Dauer des stationären Aufenthaltes

Die durchschnittliche Dauer des stationären Aufenthaltes betrug bei den Patienten 15 Tage, was vergleichbar ist mit Werten einer anderen Studie aus Deutschland, bei der die durchschnittliche Liegezeit der Patienten bei 14 Tagen lag [14].

4.1.17. Prognose

Kulzer et al. berichtete im Jahr 2002 über eine Studie mit 126 NE-Patienten aus Deutschland, bei denen es in 100% zu einer kompletten Ausheilung der Erkrankung ohne Residuen kam [71].

Generell verläuft die NE meist günstig, obwohl die Rekonvaleszenz verlängert sein kann [72]. Becker et al. beschrieben bei 6 von 42 Patienten (14,3%) noch nach Monaten eine Hypostenurie mit unzureichender Konzentrationsfähigkeit des Urins [14]. Settergren et al. untersuchte 74 Patienten für acht Monate in einer prospektiven Studie, die alle klinisch gesund wurden [102]. Die Angaben decken sich mit den Ergebnissen dieser Untersuchung. Bei allen 19 Patienten kam es zu einer Normalisierung der Nierenfunktion, bei zwei dieser Patienten jedoch nur zögerlich im Verlauf der nächsten sechs Wochen nach Entlassung. Vereinzelt gibt es Berichte über neu aufgetretene Hypertonie oder chronische renale Dysfunktion nach Puumalainfektionen [13, 96]. Eine persistierende unselektive Proteinurie von 500-800 mg/d wurde beschrieben [14]. In zwei seroepidemiologischen Studien wurde kein Zusammenhang zwischen vorangegangenen Puumalavirus-Infektionen und kardiovaskulären Erkrankungen, renaler Dysfunktion oder Diabetes mellitus gefunden [3, 118]. Fatale NE-Fälle sind selten [40, 85, 155]. Keiner der 19 Patienten verstarb aufgrund seiner Puumalainfektion. Die Letalität liegt bei dem Subtyp Puumala bei ca. 1%; wohingegen bei dem Subtypen Hantaan Mortalitätsraten von bis zu 10% beschrieben wurden [14].

Die Immunität nach NE scheint lebenslang zu bestehen, da neutralisierende Antikörper mehr als 50 Jahre nach einer klinisch gesicherten Hantanephritis nachweisbar waren [150].

Zusammenfassend ist die endemisch im westlichen Münsterland vorkommende NE eine Erkrankung mit sehr guter renalen Prognose und mildem Verlauf. Todesfälle oder relevante extrarenale Organkomplikationen traten nicht auf.

4.2. Patient mit Verdacht auf Infektion durch einen Virus der Hantaan-Linie

In Zentraleuropa wird das HFRS nicht nur durch den Hantavirus-Subtyp Puumala hervorgerufen, sondern auch durch den Subtypen Dobrava, welcher zur Hantaan-Linie gehört [194, 160]. Bis vor einiger Zeit beschränkte sich die serologische Diagnostik einer Hantavirusinfektion meist auf den Nachweis von Antikörpern gegen Viren der Puumala-Linie und der Hantaan-Linie. Da in Deutschland bis vor kurzem keine weitere Subtypisierung der Hantaan-AK vorgenommen wurde, ging Martens in einer Studie zunächst davon aus, dass er in 10 Fällen Patienten mit einer Hantaan-Infektion fand [98]. Nachdem die Seren dieser Patienten mit Hilfe des Fokus-Reduktions-Neutralisationstest (FRNT) auf spezifische HTN-, DOB- und SEO-Antikörper nachuntersucht worden waren, stellte sich aber heraus, dass es sich in allen Fällen um Dobravavirus-Infektionen handelte, nicht aber um Infektionen mit dem Subtyp Hantaan.

Dobrava-Virusinfektionen sind in Osteuropa und Asien schon länger bekannt. Sie verursachten schwere Verläufe von HFRS im Balkan (Griechenland, Albanien, Bosnien-Herzegovina, Slowenien) [10, 11, 88, 119]. Fatale Verlaufsformen wurden in bis zu 12% der Fälle gefunden. Lundkvist et al. berichteten über einen milden Verlauf einer DOB-Virusinfektion eines Patienten in Estland [89], wo auch DOB-Nukleoidsequenzen in Brandmäusen gefunden wurden [134] und diese Viren in Zellkulturen isoliert werden konnten [115]. 1991 und 1992 wurden in Russland um die Region um Tula und Ryazan 130 Ausbrüche von HFRS beschrieben, von denen keiner letal endete [92].

In Deutschland wurden bislang nur vereinzelt DOB-Virusinfektionen diagnostiziert. Meisel et al. beschrieb 1998 den ersten Fall einer Dobravavirus-Infektion in Deutschland [101]. Ein Jahr später veröffentlichte Mentel et al. eine Fallbeschreibung von einem Patienten mit Dobravavirus-Infektion und schwerwiegender pulmonaler Beteiligung im Sinne eines Hantavirus-Pulmonale-Syndroms (HPS) [103]. Die Klinik der Dobrava-Virusinfektion in Deutschland beschreibt Schütt 2001 [148]. Über die größte Fallzahl von Dobravavirus-Infektionen in Deutschland berichtet von Sibold et al. im Jahre 2002 [161]. Er fand mit Hilfe des ELISA-Testes 15 Patienten mit positivem AK-Nachweis gegen Dobrava-Viren, die aus drei unterschiedlichen Gebieten der BR Deutschland kamen: zwei aus Brandenburg, 10 aus Mecklenburg-Vorpommern und drei aus Schleswig-Holstein. Ein spezifischer Nachweis von Hantaan- oder Seoul-Viren konnte in dieser Studie nicht geführt werden.

Bei Verdacht auf HFRS werden Seren routinemäßig mit Hilfe des ELISA auf PUU- oder HTN-Antikörper, welche gegen Nukleokapsid-Antigene gerichtet sind, untersucht. Dieses ist ein Untersuchungsverfahren, das orientierend nach Virusvertretern der Puumala-Linie und der Hantaan-Linie sucht. Im Falle eines positiven Nachweises von HTN-Antikörpern sollte eine spezifischere Untersuchung der Seren stattfinden, um eine genauere Zuordnung zur HTN-, DOB- oder SEO-Viren zu erreichen. Die Antikörper gegen HTN- und DOB-Nukleokapsidproteinen unterliegen einer hohen Kreuzreaktivität, sodass der alleinige Nachweis von HTN-Antikörpern fälschlicherweise zur Diagnose einer Hantaan-Virusinfektion führen kann, obwohl der Patient am DOB-Virus erkrankt ist [60]. Andererseits berichtet Brus Sjölander et al. [18], dass in etwa 10% der DOB-Infektionen die Antikörper für Hantaan gänzlich negativ sind, was bei einer alleinigen Untersuchung auf HTN-AK dazu führen kann, dass eine DOB-Infektion nicht erkannt wird. Ein Serologischer Nachweis von Hantaan- und Seoul-Viren konnte in Europa bislang nicht gestellt werden. Deshalb ist es sinnvoll, die Seren der HFRS-verdächtigen Patienten auf PUU- und DOB-AK zu untersuchen. Der Nachweis von HTN-AK kann eventuell unterbleiben, da bis heute kein Fall von Hantaan-Infektion in Deutschland beschrieben wurde [145].

Der klinische Verlauf eines HFRS in Zentraleuropa ist eher mild. Etwa 20% der Patienten benötigen zwar eine Hämodialysebehandlung, Todesfälle wurden aber bis heute nicht beschrieben. Pulmonale Beteiligungen im Sinne eines HPS wurden von Mentel et al. [103] in einem Fall und von Sibold et al. [161] in zwei Fällen beschrieben. Die durch DOB-Viren hervorgerufene milde Form des HFRS ähnelt klinisch der durch PUU-Virus hervorgerufenen Nephropathia epidemica. Sie unterscheidet sich somit von der schweren und gefährlichen Form des HFRS, welche durch DOB-Viren der asiatischen Länder hervorgerufen wird [10, 11, 87, 119].

Verschiedene Untersuchungen an Nagetieren stellten heraus, dass die Brandmaus (*A. agrarius*) der Hauptwirt für DOB-Viren in Zentraleuropa ist. Sie ist Überträger der milden Verlaufsform des HFRS. Auch in Russland [133], Estland [115, 134] und Slowenien [160] wird sie für die Übertragung der DOB-Virusinfektion verantwortlich gemacht. Dahingegen wird der ursprüngliche DOB-Virusstamm, der die schweren Verlaufsformen des HFRS in Südosteuropa auslöst, über die Gelbhalsmaus (*A. flavicollis*) übertragen [12, 88, 119]. Die gleiche Virusspezies (DOB) kann also, entgegen früherer Überzeugung, durch zwei verschiedene Wirte übertragen werden (*A. agrarius*, *A. flavicollis*).



Abb.4.4: Brandmaus



Abb.4.5: Gelbhalsmaus

Auf der anderen Seite kann die Brandmaus Vektor sowohl für den Subtyp Dobrava in Zentral-, Ost- und Nordeuropa als auch für den Subtyp Hantaan in Asien sein, also als Überträger für zwei verschiedene Hantaviren dienen [161]. Das heißt, dass es Ausnahmen in der von Dunst et al. [33] beschriebenen Virusspezifität der Vektoren gibt. Die Vermutung liegt nahe, dass sich die Co-Spezifität zwischen DOB-Viren und ihren Wirten in einer Evolution befindet, die noch nicht abgeschlossen ist. Vor kurzem wurde aus den USA über eine ähnliche Co-Spezifität berichtet, wobei der Subtyp Sin Nombre sowohl durch *Peromyscus maniculatus* als auch über *Peromyscus leucopus* übertragen werden kann [107].

In Zentraleuropa legt die geographische Verteilung von *A. agrarius* ein spezielles Muster an den Tag. In Deutschland z.B. findet man sie im Norden und Nordosten des Landes [50], gerade dort, wo sich ein großer Teil der Patienten bei DOB-Virusinfektion aufhielt [161].

Nimmt man alle Daten über anti-HTN-ELISA-seropositive Patienten (Blutspender, Waldarbeiter, HFRS-Patienten) und Nagetierpopulationen zusammen, kommt man zu dem Schluss, dass es scheinbar neben dem Subtyp Puumala nur noch den Subtypen Dobrava als humanpathogenen Hantavirus in Deutschland gibt. Die von Martens [98] untersuchten HTN-seropositiven Patienten stellten sich in einer Nachuntersuchung als DOB-positiv heraus, was die Diagnose einer HTN-Infektion widerlegte. Die Verteilung der Brandmausspezies erklärt, warum im Osten Deutschlands die Seroprävalenz für das DOB-Virus 10 mal höher liegt als für das PUU-Virus. Weder im Westen noch im Süden Deutschlands war die Seroprävalenz für die Hantaan-Linie annähernd so hoch wie im Osten [48].

Obwohl Sibold et al. [161] in seiner Studie von 15 Patienten mit DOB-Infektion in Deutschland nicht beweisen kann, dass diese durch Brandmäuse infiziert wurden, so

sprechen doch die Daten der Nagetiere und die geographische Verteilung der Erkrankten stark dafür. Der DOB-Strang aus Zentraleuropa, übertragen durch *A. agrarius* (DOB-Aa), scheint eine milde Form des HFRS zu verursachen. Dafür spricht auch der milde Verlauf von HFRS durch DOB-Viren in Russland, wo bislang noch keine Todesfälle beschrieben wurden [87]. Die weitaus höhere Virulenz scheint der DOB-Strang, der durch *A. flavicollis* übertragen wird (DOB-Af), zu besitzen. Sein Auftreten scheint auf Asien beschränkt und die durch ihn hervorgerufene Erkrankung ist ähnlich schwer wie die einer Hantaan-Infektion [11]. Für die Zukunft ist interessant herauszufinden, welche genetischen Unterschiede zwischen den beiden DOB-Linien bestehen, damit es zu einer so ausgeprägten Unterscheidung der Virulenz kommt. Sibold et al. vermutet, dass die genetische Drift der DOB-Viren nicht durch ihre geographische Ausbreitung sondern vielmehr durch ihre Anpassung an ihren jeweiligen Wirt verursacht wird. Grund für diese Annahme ist der Fund von unterschiedlichen DOB-Stämmen in einer Region Sloweniens, die zum einen in *A. flavicollis* und zum anderen durch *A. agrarius* gefunden wurden [161].

Im vorliegenden Fall war bei negativer Serologie für die Puumala-Linie die Serologie für die Hantaan-Linie positiv, wobei sowohl IgM- als auch IgG-Antikörper nachweisbar waren. Eine Subtypisierung der Antikörper gegen die Hantaan-Linie wurde zum Aufnahmezeitpunkt nicht vorgenommen, ebenso wenig eine Kontrollserologie während des stationären Aufenthaltes. Laborchemisch, urinalytisch und sonographisch war keine Nierenbeteiligung fassbar. Die initiale isolierte Proteinurie wurde auf das hohe Fieber bezogen. Es waren Zeichen einer Perimyokarditis, Hepatitis und Meningitis nachweisbar. Mentel [103] und Markotic [97] beschreiben Dobravavirusinfektionen ohne renale Beteiligung. Markotic [97] nennt kroatische Patienten mit Dobravavirusinfektion die eine kardiale Beteiligung in Form von pathologischen EKG und Echokardiographiebefunden aufzeigen, ebenso wie Patienten mit einer Leberbeteiligung. Auch für eine Hantaaninfektion in Südchina ist eine Non-A bis -G Hepatitis ohne Nierenbeteiligung beschrieben worden [102]. Die Möglichkeit einer meningealen Beteiligung bei Hantavirusinfektionen zeigte Becker et al. bei 3 Patienten auf [14]. Die Patienten hatten einen erhöhten Liquoreiweißgehalt mit oder ohne lymphocytäre Pleocytose.

15 Monate post infectionem waren mittels EIA keine spezifischen Antikörper gegen das Dobrava, Hantaan und Puumalavirus nachweisbar. Auch wenn nach Martens [98]

Antikörper gegen Viren der Hantaanlinie lange und möglicherweise auch lebenslang nachweisbar sind, schließt ein fehlender Nachweis keine Dobrava oder Hantaan-Virusinfektion aus. Neben einem falsch-positivem AK-Nachweis wäre als Ausdruck einer Abwehrschwäche des schwer kranken Patienten eine ausbleibende höherwertige und damit nachweisbare IgG-AK-Bildung denkbar. Da typische Differentialdiagnosen einer Hepatitis (Hepatitis A, B und C, EBV, CMV und Leptospirose) ausgeschlossen wurden und auch kein Nachweis eines septischen Krankheitsbildes gelang, erscheint im vorliegenden Fall eine Dobrava-oder-Hantaan-Virusinfektion möglich. Eine Dobrava-Virusinfektion, die in Deutschland bereits in Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern und Schleswig-Holstein beschrieben wurde [161], erscheint wahrscheinlicher als eine Hantaan-Virusinfektion, welche in Deutschland noch nie nachgewiesen werden konnte.

Auch die Symptomatik des Patienten (Fieber, Kopf-/ Glieder-/ Flankenschmerzen) spricht für eine Dobrava-Virusinfektion. Marcotić fand bei allen seinen Patienten mit Dobrava-Virusinfektion Fieber, bei 62,5% Kopfschmerzen, bei 50% Gliederschmerzen und bei 62,5% Flankenschmerzen [97]. Eine Diarrhö wie sie der Patient aufwies fand Marcotić bei 62,5% der Patienten. Puumala-Patienten hatten in seiner Untersuchung nur zu 23,8% eine Diarrhö. Als weiterer Hinweis auf eine mögliche Infektion mit einem Virus der Hantaan-Linie ist der Bericht von Elisaf zu werten [36]. Er berichtet über eine Leberbeteiligung bei serologisch gesicherter Hantaan-Infektion in Form einer midzonalen Nekrose im Leberläppchen mit Extravasation roter Blutzellen und mit Infiltrationen mononukleärer Zellen. In Assoziation mit der Leberbeteiligung fand er genau wie im vorliegenden Fall keine Hyperbilirubinämie, jedoch eine Verlängerung der PTT.

Zusammenfassend spricht beim beschriebenen Patienten vieles für den ersten Fall einer Dobravavirusinfektion im Westen Deutschlands. Virusinfekte durch Vertreter der Hantaanlinie sollten auch in Endemiegebieten mit häufigen Infektionen durch Puumalaviren bedacht werden. Im Falle einer unklaren Hepatitis sollte insbesondere auch bei fehlenden Zeichen einer Nierenaffektion an die Möglichkeit einer Hantavirusinfektion gedacht werden. Aufgrund der Kreuzreaktivität von Antikörpern gegen die Puumalalinie mit Antigenen der Hantaanlinie bei fehlender Kreuzreaktivität von Antikörpern der Hantaanlinie mit Antigenen der Puumalalinie ist bei isoliert positiver Hantaanserologie ein spezifischer Test zum Nachweis einer Dobrava-oder

Hantaaninfektion indiziert um weitere Dobrava und möglicherweise auch Hantaaninfektionen nachzuweisen.

| | |
|---|----|
| Abb.1.1: Hantavirus-Endemiegebiete weltweit..... | 2 |
| Abb.1.2: Elektronenmikroskopische Abbildung eines Hantavirus..... | 3 |
| Abb.1.3: Pfannenstiel-Struktur der 3´- und 5´-terminalen Nukleokapside (L-, M-, S-Segment) des Seoul-Virus..... | 4 |
| Abb.3.1: Altersverteilung der NE-Patienten bei Erkrankungsbeginn..... | 28 |
| Abb.3.2: Prozentuale Geschlechtsverteilung der NE-Patienten..... | 29 |
| Abb.3.3: Anzahl der NE-Patienten pro Monat..... | 30 |
| Abb.3.4: Anzahl der jährlichen NE-Erkrankungen pro Jahr zwischen 1996-2002..... | 30 |
| Abb.3.5: Karte des Regierungsbezirkes Münster mit Markierung der wahrscheinlichen Infektionsorte der Patienten..... | 31 |
| Abb.3.6: Prodromi der NE-Patienten (Mehrfachnennung möglich)..... | 33 |
| Abb.3.7: Blutdruckwerte bei Aufnahme und bei Entlassung..... | 34 |
| Abb.3.8: Anzahl der Patienten mit Proteinurie..... | 37 |
| Abb.3.9: Anzahl der Patienten mit Hämaturie..... | 37 |
| Abb.3.10: Anzahl der Patienten mit Leukozyturie..... | 38 |
| Abb.3.11: Anzahl der Patienten mit Glukosurie..... | 38 |
| Abb.3.12: Patienten mit/ ohne Makrohämaturie..... | 39 |
| Abb.3.13: Eiweissausscheidung der Patienten im 24-h-Sammelurin..... | 40 |
| Abb.3.14: Dialyseanzahl der dialysepflichtigen Patienten..... | 44 |
| Abb.4.1: Hantavirus-Endemiegebiete in Deutschland..... | 51 |
| Abb.4.2: Hantavirusinfektionen lt. RKI in NRW (2002)..... | 53 |
| Abb.4.3: Gegenüberstellung der Prodromalsymptome bei NE: Vergleich von drei unterschiedlichen Studien..... | 54 |
| Abb.4.4: Brandmaus..... | 75 |
| Abb.4.5: Gelbhalsmaus..... | 75 |

6. Tabellenverzeichnis

Seite

| | |
|--|----|
| Tab.1.1: Verschiedene Hantavirus-Linien..... | 5 |
| Tab.1.2: Personen mit erhöhtem Risiko einer Hantavirus-Infektion..... | 7 |
| Tab.1.3: Klinische Diagnosekriterien der Hantavirusinfektion nach Settergren..... | 9 |
| Tab.1.4: Wichtige Differentialdiagnosen der NE und mögliche Unterscheidungskriterien..... | 13 |
| Tab.1.5: Weitere Differentialdiagnosen des HFRS, der NE und des HPS..... | 13 |
| Tab.1.6: Auflistung der einzelnen Hantavirussubtypen, ihre Überträger, Ausbreitung und Erkrankungen..... | 22 |
| Tab.3.1: INC/NIH-Kriterien zur Einteilung des Blutdrucks..... | 33 |
| Tab.3.2: Laborwerte der Blutuntersuchungen bei Aufnahme..... | 35 |
| Tab.3.3: Serologie der Hantavirus-Patienten..... | 41 |

7. Abkürzungsverzeichnis

| | |
|--------------------------------|--|
| AK | Antikörper |
| AP | alkalische Phosphatase |
| BSG | Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit |
| C3 | Komplement C3 |
| CCT | Craniale Computertomographie |
| CHE | Cholinesterase |
| CRP | C-reaktives Protein |
| Diff.-BB | Differential-Blutbild |
| DOB | Dobrava |
| ECMO | extracorporale Membranoxygenierung |
| ELISA | Enzyme-linked Immunosorbent Assay |
| G1 und G2 | Glykoprotein eins und zwei |
| GGT | Gamma-Glutamyl-Transferase |
| GN | Glomerulonephritis |
| GOT | Glutamat-Oxalazetat-Transaminase |
| GPT | Glutamat-Pyrovat-Transaminase |
| HTN | Hantaan |
| HFRS | Hämorrhagisches Fieber mit renalem Syndrom |
| HPS | Hantavirusinfektion mit pulmonalem Syndrom |
| IfSG | Infektionsschutzgesetz |
| IFT | Immunfluoreszenztest |
| Ig | Immunglobulin |
| IL | Interleukin |
| LDH | Laktatdehydrogenase |
| L-Segment | Langes Segment des Einzelstranggenoms des Hantavirus |
| MCV | mittleres korpuskuläres Volumen |
| M-Segment | Mittellanges Segment des Einzelstranggenoms des Hantavirus |
| n | Anzahl |
| NE | Nephropathia epidemica |
| NO | Stickstoff |
| NSAR | Nichtsteroidale Antirheumatika |
| PAGE | Polyacrylamidgel-Elektrophorese |
| PE | Probeexzision |
| pTT | partielle Thromboplastinzeit |
| PUU | Puumala |
| RKI | Robert-Koch-Institut |
| RNS/RNA | Ribonukleinsäure |
| SEO | Seoul |
| SF | Sandfly |
| S-Segment | Kurzes Segment des Einzelstranggenoms des Hantavirus |
| TNF-α | Tumor-Nekrose-Faktor Alpha |
| TZ | Thrombinzeit |

8. Literaturverzeichnis

1. Aberle SW, Lehner P, Ecker M, Aberle JH, Arneitz K, Khanakah G, Radda A, Radda I, Popow- Kraupp, Kunz C, Heinz FX: Nephropathia epidemica and Puumala virus in Austria. *Eur J Clin Mikrobiol Infect Dis* 1999; 18: 467-472
2. Ahl C, Juto P, Stegmayr B, Wadell G, Tarnvik A, Elgh F: Prevalence of serum antibodyes to hantaviruses in northern Sweden as measured by recombinant nucleokapsid proteins. *Scand J Infect Dis* 1997; 29:349-354
3. Ahlm C, Linderholm M, Juto P, Stegmayr B, Settergren B: Prevalence of serum IgG antibodyies to Puumala virus (hemorrhagic fever with renal syndrome) in Northern Sweden. *Epidemiol Infect* 1994; 113:129-136
4. Ahlm C, Settergreen B, Gothefors L, Juto P: Nephropathia epidemica (Hemorrhagic fever with renal syndrome) in children: clinical characteristics. *Pediatr Inf Dis* 1994; 13: 45-49
5. Aker S, Ivens K, Pilaski J, Grabensee B, Heering P: Akutes Nierenversagen bei Hantavirusinfektionen. *Med Klein* 2000; 95: 213-217
6. Alexeyev OA, Linderholm M, Elgh F, Wadell G, Tärnvik A: Increased plasma levels of soluble CD23 heamorrhagic fever with renal syndrome; relation to virus specific IgE. *Clin Exp Immunol* 1997; 109: 351-355
7. Alexeyev OA, Morozov VG, Efremov AG, Settergren B: a case of hemorrhagic fever with renal syndrome complicated by spleen haemorrhage. *Scand J Infect Dis* 1994; 26: 491-492
8. Alexeyev OA, Morozov VG: Neurological manifestations of hemorrhagic fever with renal syndrome caused by Puumala virus: review of 811 cases. *Clin Inf Dis* 1995; 20: 25-28
9. Alfandari S, Beuscart C, Senneville E, Mouton Y: Infection à Hantavirus sans atteinte rénale. *Rev Méd Interne* 1994 ; 15 : 557
10. Antoniadis A, Stylianakis A, Papa A, Alexiou-Daniel S; Lampropoulus A, Nochol ST, Peters CJ, Spiropopoulou CF: Direct genetic detection of Dobrava virus in Greek and Albanien patients with hemorrhagic fever with renal syndrome. *J Infect Dis* 1996; 174: 407-410
11. Avsic-Zupanc T, Petrovec M, Furlan P, Kaps R, Elgh F, Lundkvist A : Hemorrhagic fever with renal syndrome in the Dolenjska region in Slovenien- a 10 year survery. *Clin Infect Dis* 1999; 28: 860-865
12. Avsic-Zupanc TS, Xiano SY, Stojanovic R, Gligic A, van der Groen G, LeDuc JW: Charakterization of Dobrava virus: a Hantavirus from Slovenia, Yugoslavia. *J Med Virol* 1992 ; 38 : 132-137
13. Becker C, Goubeaud G, Willems WR: Hantavirusinfektion. *Deutsch Med Wochenschr* 1991; 116:598

14. Becker C, Goubeaud G, Zeier M, Zöller L: Hantavirusinfektion und chronische Niereninsuffizienz. *Med Welt* 1993; 44: 569-577
15. Bitzan M, Karch H, Müller-Wiefel DE, Heesemann J: Hämolytisch-urämisches Syndrom: Enterohämorrhagische Escherichia Coli 0157 als häufigste Erreger. *Dtsch Aerzteblatt* 1992; 89: 2204-2212
16. Braun JR, Herting J, Kisters K, Winterberg B: Blurred vision as chief complain in Nephropathia epidemica. *Clin Nephrol* 2001; 55: 89-90
17. Bruno P, Hassell LH, Brown J, Tanner W, Lau A: The protean manifestations of hemorrhagic fever with renal syndrome. *Ann Intern Med* 1990; 113: 385-91
18. Brus Sjöölander K, Lundkvist A: Dobrava virus infection: serological diagnosis and cross-reactions to other hantaviruses. *J Virol Meth* 1999; 80: 137-143
19. Byun KS, Seo JB, Lee MS et al: A clinical study of hemorrhagic fever with renal syndrome caused by Seoul virus infection. *Korean J Infect Dis* 1986; 18: 11-18
20. Centers of diseases Control and Prevention: Laboratory of management agents associated with hantavirus pulmonary syndrome: interim biosafety guidelines. *MMWR* 1994; 43: RR-7, 1-2
21. Centers of Diseases Control and Prevention: Outbreak of acute illness- southwest United States. *MMWR* 1993; 42: 421-424
22. Clement J, Colson P, McKenna P: Hantavirus pulmonary syndrome in New England and Europe. *N Engl J Med* 1994; 331: 545-546
23. Clement J, Heymann P, McKenna P, Colson P, Avsic-Zupanc T : The hantavirus- from the bedside to the bench. *Emerg Inf Dis* 1997, 205-211
24. Clement J, Mc Kenna P, Groen J, Osterhaus A, Colso P, Verfoort I, van der Groen G, Lee HW : Epidemiology and laboratory diagnosis hantavirus (HTV) infections. *Acta Clin Belg* 1995 ; 50-1 ; 9-19
25. Clement J, McKenna P, Avsic-Zupanc T, Skinner CR: Rat-transmitted hantavirusdisease in Sarajevo. *Lancet* 1994; 344: 131
26. Clement J, Underwood P, Ward J, Pilaski J, Leduc J: Hantavirus outbreak during military manoeuvres in Germany. *Lancet* 1996; 347: 336
27. Collan; Mihatsch MJ, Lähdevirta J, Jolinen EJ: Nephropathia epidemica: Mild variant of hemorrhagic fever with renal syndrome. *Kidney Int* 1991; 40 (Suppl 35) S62-S71
28. Colson P, Damoiseaux P, Brisbois J, Duvivier E, Levecque P, Roger JM, Bouilli DJ, Mc Kenna P, Clement J: Epidemic of Hantavirus and biological aspects. *Acta Clin Belg* 1995; 50: 197-206
29. Cosgriff TM, Lewis RM: Mechanism of disease in hemorrhagic fever with renal syndrom. *Kidney Int* 1991; 40 (Suppl 35): S72-S75

30. Cosgriff TM: Mechanisms of disease in hantavirusinfection: pathophysiology of hemorrhagic fever with renal syndrome. *Rev Inf Dis* 1991; 13: 97-107
31. Crowley MR, Katz RW, Kessler R et al.: Successful trail of adults with severe Hantavirus pulmonary syndrom with extracorporeal membrane oxygenation. *Crit Care Med* 1998; 26: 409-414
32. Dournon E, Moriniere B, Matheron S, et al.: HFRS after a wild rodent bite in the Haute-Savoie and risk exposure to Hantaan-like virus in a Paris laboratory. *Lancet* 1984; 1: 676-677
33. Dunst R, Mettang T, Kuhlmann U: Hantavirusinfektionen. *DMWS* 2000; 125: 875-880
34. Dunst R, Mettang T, Kuhlmann U: Servere thrombocytopenia and response to corticosteroids in case of NE. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 116-120
35. Elgh F, Lundvist A, Alexeyev OA, Stenlund H, Avsic-Zupanc T, Hjelle B: Serological diagnosis of hantavirusinfections by an enzyme-linked immunosorbent assay based on detection of immunoglobulin G and M responses to recombinant nucleocapsid proteins of five viral serotypes : *J Clin Microbiol* 1997 ; 35 : 1122-1130
36. Elisaf M, Stefanaki S, Repanti M, Korakis H, Tsianos E, Siamopoulos KC: Liver involvement in hemorrhagic fever with renal syndrom. *J Clin Gastroenterol* 1993; 17: 33-37
37. Elliot RM, Schmaljohn CS, Collett MS: *Bunyaviridae* genome structure and gene expression. *Curr Top Microbiol Immunol* 1991; 169: 91-141
38. Esselink RAJ, Gerding MN, Brouwers PJAM, Solleveld H, Jordans JGM, Groen G: Guillan-Barre syndrome associated with hantavirusinfection. *Lancet* 1994; 343: 180-181
39. Faulde M, Sobe D, Kimming P, Scharninghausen J: Renal failure and hantavirusinfection in Europe. *NDT* 2000; 15: 751-753
40. Forslund T, Saltevo J, Anttinen J, Auvinen S, Brummer-korvenkontio M, Korhonen A: Complications of Nephropathia epidemica: three cases. *J Int Med* 1992; 232: 87-90
41. Freifeld AG, Hilliard J, Southers J et al.: A controlled seroprevalence survey of primate handlers for evidence of asymptomatic herpes B virus infection. *J Inf Dis* 1995; 171: 1031-1034
42. Gavrilovskaya IN, Brown EJ, Ginsberg MH, Mackow ER: Cellular entry of hantaviruses wich cause hemorrhagic fever with renal syndrome is mediated by beta3 integrins. *J Virol* 1999; 73: 3951-3959
43. Glass GE, Childs JE, Korch GW, LeDuc JW: Association of intraspecific wounding with hantavirusinfection in wild rats (*Rattus norvegicus*). *Epidemiol Infect* 1988; 101: 459-472

44. Goade DE, Koster FT, Mertz GJ, Hjelle B: Preliminary evidence for pulmonary dysfunction in survivors of Hantavirus pulmonary syndrom. Proceeding of the 4th International Conference on HFRS and Hantavirus, Atlanta, 1998, S.35
45. Gonzalez-Scarano F, Nathanson N: Bunyaviridae. In : Fields BN, Knipe DM, Howley PM (eds) Fields virology, 3rd edn, vol 1. Philadelphia, Lippincott-Raven Publishers. 1996: 1473-1504
46. Grankvist O, Juto P, Settergren B, Ahlm C, Bjermer L, Linderholm M: Detection of Nephropathia epidemica virus RNA in patient samples using a nested primer-based polymerase chain reaction. J Inf Dis 1992; 165: 934-937
47. Groen J, Dalrymple J, Fischer-Hoch S, Jordans JGM, Clement JP, Osterhaus ADME: Serum antibodies to structural proteins of hantavirus arise at different times after infection. J Med Virol 1992; 37: 283-287
48. Groen J, Gerding M, Koeman JP et al.: A macaque model hantavirus infection. J Inf Dis 1995 ; 172 : 38-44
49. Groen J, GerdingMN, Jordans JGM, Clement NP, Nieuwenhuijs JHM, Osterhaus ADME, Hantavirus infection in The Netherlands: epidemiology and disease. Epidemiol. Infect 1995; 114: 373-383
50. Gröner A: Zum Vorkommen und Verbreitung der Brandmaus. Acta Sci Nat Brno 1976; 10: 57-64
51. Guang MY, Liu GZ, Cosgriff TM: Hemorrhagic fever with renal syndrom in China. Rev Infect Dis 1989; 11 (Suppl 4): S884-S890
52. Gui XE, Ho M, Cohen M, Wang QL, Huang XP, Xie QX: Hemorrhagic fever with renal syndrome: treatment with recombinant alfa-interferon. J Infect Dis 1987 ; 155 : 1047-1051
53. Hedman K, Vaheri A, Brummer-Korvenkontio M: Rapide diagnosis of Hantavirus disease with an IgG-avidity assay. Lancet 1991; 338: 1353-1356
54. Heiske A, Anheier B, Pilaski F, Klenk HD, Gröne HJ, Feldmann H: Polymerase chain reaction detecting of Puumala virus RNA in jormaldehyd and fixed biopsy material. Kidney Int 55: 2062-2069
55. Hindrichsen S, Medeiros de Andrade A, Clement J et al.: Hantavirus infection in Brazilian patients from Recife with suspected leptospirosis. Lancet 1993; 341: 50
56. Hjelle B, Spiropoulou CF, Torrez-Martinez N, Morzunov S, Peters CJ, Nichol ST: Detection of Muerto Canyon virus RNA in periphere blood mononuclear cells in patients with hantavirus pulmonary syndrom. J Inf Dis 170: 1013-1017
57. Huggins JW, Hsiang CM, Cosgriff TM, LeDuc JW: Prospective, double-blind, concurrent, placebo-controlled clinical trail of intravenous Ribavirin therapy of hemorrhagic fever with renal syndrome. J Infect Dis 1992; 164: 1119-1127
58. Huggins JW, Kim GR, Brand OM, McKee KT: Ribavirin therapy for Hantaan virus infection in suckling mice. J Infect Dis. 1986; 153: 489-497

59. Kahn A, Khabbaz RF, Armstrong LR : Hantavirus pulmonale syndrom : The first 100 US-cases. *J Inf Dis* 1996; 173: 1297-1303
60. Kallio-Kokko H, Lundkvist A, Plysnin A, Avsic-Zupanc T, Vaheri A, Vapalahti O: Antigenic properties and diagnostic potential if rekombinant Dobrava virus nucleokapsid protein. *J Med Virol* 2000; 61: 266-274
61. Kanerva M, Mustonen J, Vaheri A: Pathogenesis of puumala and other Hantavirus infections. *Rev Med Virol* 1998; 8: 67-86
62. Kanerva M, Vaheri A, Mustonen J, Paternen J: High-produced allele of tumour necrosis factor-alpha is part of susceptibility MHC haplotype in severe Puumala virus induced Nephropathia epidemica. *Scand J Inf Dis* 1995; 30: 532-534
63. Kim RG, LeeYT, ParkCH: A new natural reservoir of hantaviruses: isolation of hantaviruses from lung tissue of bats. *Arch Virol* 1994; 134: 85-95
64. Kimming P, Silva- González R, Backe H, Brockmann S, Oehme R, Ernst E, Mackenstedt, U: Epidemiologie von Hantaviren in Baden-Württemberg. *Gesundheitswesen* 2001 ; 63 : 107-112
65. Kleinknecht D, Rollin PE: Hypertension after hemorrhagic fever with renal syndrom. *Nephron* 1992; 61: 121
66. Kontkanen M, Puustjärvi T, Kauppi P, Lähdevirta J: Ocular characteristics in nephropathia epidemica or Puumala virus infection. *Acta Ophthalmol* 1996; 74: 621-625
67. Kontkanen M, Puustjärvi T, Lähdevirta J: Changes of intraocular pressure in nephropathia epidemica or Puumala virus infection. *Ophthalmology* 1995; 102: 1813-1817
68. Kontkanen M, Puustjärvi T, Lähdevirta J: Myopic shift and its mechanism in nephropathia epidemica or Puumala virus infection. *Br J Ophthalmol*. 1994; 78:903-906
69. Krüger DH, Ulrich R, Lundkvist A: Hantavirus infections and their prevention. *Microb Infect* 2001; 3: 1129-114
70. Kulzer P, Heiland A: Akutes Nierenversagen durch Hantaviren. *Ther Umsch* 1994; 51: 824-831
71. Kulzer P, Jung N, Heidbreder E, Wanner CH: Akute intestitielle Nephritis durch Hantaviren. *Nier und Hochdr* 2002; 31: 350-354
72. Lähdevirta J: Nephropathia epidemica in Finland. A clinical histological and epidemiological study. *Ann Clin Res* 1971; 3 (Suppl 8): 1-154
73. Launes J, Hautanen A: Nephropathia epidemica encephalitis. *Acta Neurol Scand* 1988 ; 78 : 234-235

74. Lee HW, Alm CN, Song JW, Baek LJ, Seo T, Park SC: Field trial of an inactivated vaccine against hemorrhagic fever with renal syndrome. *Arch virol* 1990; Suppl 1: 34-47
75. Lee HW, Johnson KM: Laboratory-acquired infection with Hantavirus, the etiologic agent of Korean hemorrhagic fever. *J Inf Dis* 1982; 146: 645-651
76. Lee HW, Lee PW, Johnson KM, Isolation of the etiologic agent of Korean hemorrhagic fever. *J Inf Dis* 1978; 137: 298-308
77. Lee HW: Epidemiology and pathogenesis of hemorrhagic fever with renal syndrome. Elliot RM (ed) *The Bunyaviridae*. New York, Plenum Press 1996: 253-267
78. Lee HW: Hemorrhagic fever with renal syndrome in Korea. *Rev Inf Dis* 1989; 11 Suppl 4: S864-S876
79. Lee HW: Korean Hemorrhagic fever. *Prog Med Virol* 1982; 28: 96-113
80. Lee JS: Clinical features of hemorrhagic fever with renal syndrome in Korea. *Kidney Int* 1991; 40 (Suppl 35): 88-93
81. Lee M, Kim BK, Kim S, Park S, Han JS, Kim ST, Lee JS: Coagulopathy in hemorrhagic fever with renal syndrome (Korean hemorrhagic fever). *Ref Infect Dis* 1989; 11 (Suppl 4) 877-883
82. Levett PN: Leptospirosis. *Clin Mikrobiol Rev* 2001; 296-326
83. Linderholm M, Ahlm C, Settergren B, Waage A, Tärnvik A: Elevated plasma levels of tumor necrosis factor (TNF)- α , soluble TNF receptors, interleukin (IL)-6, and IL-10 in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome. *J Inf Dis* 1996, 173: 38-43
84. Linderholm M, Groeneveld PHP, Tanvik A: Increased products of nitric oxide in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome- relation to arterial Hypotension and TNF. *Infect* 1996; 5: 337-340
85. Linderholm M, Settergren B, Ahlm C, Burman LA, Träff S, Bäcklund U: A Swedish fatal case of Nephropathia epidemica. *Scand J Infect Dis* 1991; 23: 501-502
86. Lombardi M, Dattolo P, Batolozzi D, Leoncini F, Salvadori M, Nikoletti L: Outcome of the hemorrhagic fever with renal syndrom in four Italian cases with a mean follow up of 7 years. *NDT* 1994; 9: 458-61
87. Lundkvist A, Apekina N, Myasnikov Y, Vapalahti O, Vaheri A, Plysnin A: Dobrava Hantavirus outbreak in Russia. *Lancet* 1997; 359:781-782
88. Lundkvist A, Hukic M, Hörling J, Gilljam M, Nichol S, Niklasson B: Puumala and Dobrava viruses cause hemorrhagic fever with renal syndrome in Bosnia-Herzegovina : evidence of highly cross-neutralizing antibodies responses in early patient sera. *J Med Virol* 1997 ; 53 : 51-59

89. Lundkvist A; Vasilenko V, Golovljova I, PLYUSNIN A, Vaheri A: Human Dobrava Hantavirus infection in Estonia. *Lancet* 1998; 352: 369
90. Lundkvist A, Niklasson B, Haemorrhagic fever with renal Syndrome and other hantavirus infections. *Rev Med Virol* 1994; 4: 177-184
91. LuoZZ: Isolation of epidemic haemorrhagic fever virus from a cat. *Clin J Mikrobiol Immunol* 1985; 5: 79-81
92. Luskri BJ, Canonico PG, Huggins JW: Synergistic antiviral interactions of alpha and gamma human interferons in vitro. In: Program and Abstracts on the 24th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1984. Washington, DC, American Society for Mikrobiology. No 311
93. Lyubsky S, Gavrilovskaya I, Luft B, Mackow E: Histopathology of *Peromyscus leucopus* naturally infected with NY-1 hantaviruses: pathogenetic markers of HPS viral infection in mice. *Lab Invest* 1996; 74: 627-633
94. Ma YJ, Gou DX, Wang WY, Zu SH, Yu DP, Tan YL, Yao XM, Du XZ, Wang YQ, Pan GY, Li XL, Cui S: Combined antiallergic therapy in the treatment of epidemic hemorrhagic fever with renal syndrome in humans. *Chin J Intern Med* 1987 ; 26 : 455-8
95. Mäkela S, Ala- Houhala I, Mustonen J, Kouri T, Turjanmaa V, Vaheri A: The long-term prognosis of Nephropathia epidemica (NE) Proceedings of the 4th International Conference on HFRS and Hantavirus, Atlanta, 1998, S.39
96. Mäkelä S, Ala-Houhala I, Mustonen J: Renal function and blood pressure five years after Puumala virus-induced nephropathy. *Kidney Int* 2000; 58: 1711-1718
97. Markotić A, Nichol ST, Kuzman I, Sanchez AJ, Ksiazek TG, Garo A, Rabatić S, Zgorelec R, Avšič-Županc T, Beus I, Dekaris D: Characteristics of Puumala and Dobrava Infections in Croatia. *J Med Virol* 2002; 66: 542-551
98. Martens H: Serologische Untersuchung zur Prävalenz und zum Verlauf von Hantavirus-Infektionen in Mecklenburg-Vorpommern. *Gesundheitswesen* 2000; 62: 71-77
99. McCaughey C, Hart CA: Hantaviruses. *J Med Mikrobiol* 2000; 49: 587-599
100. McKee KTJ, Le Duc JW, Peters CJ: Hantaviruses. Belshe RB(ed) Textbook of human virology, 2nd St Louis Mosby year book 1991; 615-632
101. Meisel H, Lundkvist A, Gantzer K; Bär W, Sibold C, KRÜGER HD: First case of infection with Hantavirus Dobrava in Germany. *Eur J Clin Mikriobiol Infect Dis.* 1998 ; 17 : 884-885
102. Meng G, Lan Y, Nakagawa M, Maehara T, Mitani K, Tomiyama T, Che XG, Ohkubo A : High prevalence of hantavirus infection in a group of Chinese patients with acute hepatitis of unknown aetiology. *J Vir Hepatitis* 1997; 4: 231-234

103. Mentel R, Bordihn N, Wegner U, Wendel H, Niklasson B: Hantavirus Dobrava Infection with pulmonary manifestation. *Med Mikrobiol Immunol* 1999; 188: 51-53
104. Mettang T, Weber J, Kuhlmann U: Akutes Nierenversagen durch Hantavirusinfektionen. *Dtsch med Wschr* 1991; 116: 1903-1906
105. Moolenaar RL, Breiman RF, Peters CJ: Hantavirus pulmonary syndrom. *Semin Respir Infect* 1997; 12: 31-39
106. Morell V: New virus variant killed Serengeti cats. *Science* 1996; 271: 596
107. Morzunov SP, Rowe JE, Ksiazek TG, Peters CJ, St Jeor SC, Nichol ST: Genetic analysis of the diversity and origin of Hantavirus in *Peromyscus leucopus* mice in North America. *J Virol* 1998; 72: 57-64
108. Mustonen J, Brummer-Korvenkontio M, Hedman K, Pasternack A, Pietilä K, Vaeheri A: Nephropathia epidemica in Finland: a retrospective study of 126 cases. *Scand J Infect Dis* 1994; 26:7-13
109. Mustonen J, Helin H, Pietilä K, Brummer-Korvenkontio M, Hedman K, Vaeheri A, Pasternack A: Renal biopsy findings and clinicopathologic correlations in nephropathia epidemica. *Clin Nephrol* 1994 ; 41 : 121-126
110. Mustonen J, Mäkelä S, Helin H, Helanterä A, miettinen M, Partanen J, Pasternack A: Mesangiokapillary glomerulonephritis caused by Puumala Hantavirus infection. *Nephron* 2000; 89: 402-407
111. Mustonen J, Partanen J, Kanerva M, Pietilä K, Vapalahti O, Pasternack A, Valheri A: Association of HLA B27 with benign clinical course of nephropathia epidemica caused by puumala hantavirus. *Scand J Immunol* 1998; 47 : 277-279
112. Mustonen J, Paternen J, Kanerva M, Pietilä K, Vapalahti O, Pasternack A, Vaeheri A: Genetic susceptibility to severe course of nephropathia epidemica caused by Puumala hantavirus. *Kidney Int* 1996; 49: 217-221
113. Mustonen J, Vapalahti O, Henttonen H, Pasternack A, Vaeheri A: Epidemiologie of hantavirus infection in Europe. *NDT* 1998; 13: 2729-31
114. Myhrman G : A renal disease with unusual symptomatology. *Nord Med Tidskr* 1934; 7: 1327-1330
115. Nemorov K, Vapalahti O, Lundkvist A, Vasilenko V, Golovljova I, Plyusnina A, Niemimaa J, Laakkonen J, Henttonen H, Vaeheri A; Plyusnin A: Isolation and characterization of Dobrava Hantavirus carried by the striped field mouse (*Apodemus agrarius*) in Estonia. *J Gen Virol* 1999; 80: 371-379
116. Nichol ST, Ksiazek TG, Rollin PE, Peters CJ : Hantavirus pulmonary syndrome and newly described hantaviruses in the United States. In: Elliott RM (ed). New York , Plenum Press. 1996: 269-280
117. Nichol ST, Spiropoulou CF, Morzunov S et al.: Genetic identification of Hantavirus associated with an outbreak of acute respiratory illness. *Science* 1993; 262: 914-917

118. Niklasson B, Hellsten G, LeDuc J: Hemorrhagic fever with renal syndrome: a Study of sequelae following Nephropathia epidemica. *Arch Virol* 1994; 137: 241-247
119. Niklasson B, Jonsson M, Lundkvist A, Hörling J, Tkachenko E: Comparison of European isolates of viruses causing hemorrhagic fever with renal syndrome by a neutralization test. *Am J Trop Med Hyg* 45: 660-665
120. Niklasson B, Jonsson M, Widegren I, Persson K, LeDuc J: A study of Nephropathia epidemica among military personnel in Sweden. *Res Virol* 1992; 143:211-214
121. Niklasson B, Tkachenko E, Ivanov AP: hemorrhagic fever with renal syndrome: evaluation of ELISA for detection of Puumala-virus-specific IgG and IgM. *Res virol* 1990; 141: 637-648
122. Novo R, Gagnadoux MF, Le Guenno Y, Gubler MC, Niaudet P, Guyot C, Broyer M : Chronic renal failure after Puumala virus infection. *Pediatr Nephrol* 1999 ; 13 : 934-935
123. Nuutinen H, Vuoristo M, Färkilä M, Kahri A, Seppälä K, Valtonen V et al.: Hemorrhagic gastropathy in epidemic nephropathy. *Gastrointest Endosc* 1992; 38: 476-80
124. Padula PJ, Edelstein A, Miguel SDL, Lopez NM, Rossi CM, Rabinovich RD: Hantavirus pulmonary syndrome outbreak in Argentina: Molecular evidence for person-to-person transmission of Andesvirus. *Virology* 1998; 241: 323-330
125. Papadimitriou M: Hantavirusnephropathy. *Kidney Intern* 1995; 48: 887-902
126. Pärssinen O, Klemetti A, Rossi-Rautiainen E, Forslund T: Ophthalmic manifestations of epidemic nephropathy. *Acta Ophthalmol* 1993; 71: 114-118
127. Peters CJ, Buchmeier M, Rollin PE, Ksiazek TG: Arenaviruses. In Fields BN, Knipe DM, Howley PM (eds) *Fields virology*, 3rd edn, vol 2. Philadelphia, Lippincott-Raven Publishers. 1996: 1521-1551
128. Pilaski J, Ellerich C, Kreutzer T, Benik W, Lewandowski B, Lang A, Autenrieth I, Vanek E : Endemisches Vorkommen des Hämorrhagischen Fiebers mit renalem Syndrom (HFRS) in der Bundesrepublik Deutschland. *Z ärztl Fortbild.* 1991; 85: 869-874
129. Pilaski J, Feldmann H, Morzunov S, Rollin PE, Ruo SL, Lauer B, Peters CJ, Nichol ST: Genetic identification of a new Puumala virus strain causing severe hemorrhagic fever with renal syndrome in Germany. *J Infect Dis* 1994; 170: 1456-1462
130. Pini NC, Resa A, Laime GD, Lecot G, Ksiazek TG, Levin S, Enria DA: Hantavirusinfection in children in Argentina. *Emerg Infect Dis* 1998; 4: 85-87

131. Plysnin A, Paternen J, Kanerva M et al.: Puumala Hantavirus genome in patients with Nephropathia epidemica; correlation of PCR positivity with HLA haplotype and link to sequences in local rodents. *J Clin Mikrobiol* 1997; 1090-1096
132. Plysnin A, Vapalahti O, Luntvist A, Henttonen H, Vaheeri A: New recognised Hantavirus in Siberian lemmings. *Lancet* 1996; 347: 1835-1836
133. Plyusnin A, Nemirov K, Apekina N, Plyusnina A, Lundkvist A, Vaheeri A: Dobrava infection in Russia. *Lancet* 1999; 353: 270
134. Plyusnin A, Vapalathi O, Vasilenko V, Henttonen H, Vaheeri A: Dobrava hantavirus in Estonia: does the virus exist throughout Europe? *Lancet* 1997; 349: 1369-1370
135. Quian DY, Ding YS, Chen GF, Ding JJ, Chen YX, Lu TF: A placebo controlled clinical trail of prednisone in the treatment of early hemorrhagic fever. *J Infect Dis* 1990; 162: 1213-1214
136. Ritz E: Severe hemorrhagic complications from infection with Nephropathia epidemica strain of Hantavirus. *Clin Nephrol* 1992; 38: 190-192
137. Robert-Koch-Institut: Infektionsepidemiologisches Jahrbuch für 2001, Berlin 2002
138. Rollin PE, Coodrier D, Sureau P: Hantavirus epidemie in Europe. *Lancet* 1993 343 : 114-116
139. Saari KM, Alanko H, Järvi J, Vetoniemi-Korhonen SI, Räsänen O: Nephropathia epidemica. The Scandinavien form of hemorrhagic fever with renal syndrom. *JAMA* 1977; 238: 874-877
140. Saari KM, Luoto S: Ophthalmological findings in nephropathia epidemica in Lapland. *Acta Ophthalmol* 1984; 62: 235-243Saari
141. Saari KM: Acute glaukoma in hemorrhagic fever with renal syndrom. *Am J Ophthalmol* 1976; 81: 455-461
142. Schmaljohn C, Hjelle B: Hantaviruses: a global disease problem. *Emerg Infect Dis* 1997; 3: 95-104
143. Schmaljohn CS, Dalrymple JM, Hantaviruses. Webster GW, Granoff A (eds) *Enzyklopedia of virology*, vol 2, London; Academic Press 1994; 538-545
144. Schmaljohn CS, Hasty SE, Dalrymple JM, LeDuc JW, Lee HW, von Bonsdorff CH: Antigenic and genetic properties of virus linked to hemorrhagic fever with renal syndrom. *Science* 1985; 227: 1041-1044
145. Schmaljohn CS, Hasty SE, Rasmussen J, Dalrymple M: Charakterization of Hantaan-virions, the prototyp-virus of hemorrhagic fever with renal syndrome. *J Inf Dis* 1983; 148: 1005

146. Schmaljohn CS: Bunyaviridae: the virus and their replikation. in Fields BN, Knipe DM, Howley PM (eds) *Fields Virology 3rd*, vol 1, Philadelphia, Lippincott-Raven Publishes 1996; 1447-1471
147. Schubert U, Metzler B, Braun B: Hantanephritis: endemisch im Kreis Reutlingen. *Z Arztl Fortb* 1991; 22: 1107-1109
148. Schütt M, Gerke P, Meisel H, Ulrich R, Krüger HD: Clinical characterization of Dobrava Hantavirus infections in Germany. *Cclin Nephrol* 2001; 55: 371-374
149. Settergren B, Ahlm C, Alexeyev O, Billheden J, Stegmayr B: Pathogenetic and clinical aspects of the renal involvement in hemorrhagic fever with renal syndrome. *Ren Fail* 1997; 19: 1-14
150. Settergren B, Ahlm C, Juto P, Niklasson B: Specific Puumala virus IgG half a century after hemorrhagic fever with renal syndrome. *Lancet* 1991; 338: 66
151. Settergren B, Boman J, Linderholm M, Wiström J, Hägg E, Arvidsson PA: A case of Nephropathia epidemica with panhypopituitarism and nephrotic syndrome. *Nephron* 1992; 61: 234-235
152. Settergren B, Juto P, Trollfors B, Wadell G ; Norrby SR : Clinical characteristics of nephropathia epidemica in Sweden : prospective study of 74 cases. *Rev Infect Dis* 1989; 11: 921-927
153. Settergren B, Juto P, Trollfors B, Wadell G, Norrby SR: Hemorrhagic complications and other clinical findings in Nephropathia epidemica in Sweden: a study of 355 serologically verified cases. *J Inf Dis* 1988; 157: 380-382
154. Settergren B, Juto P, Wadele G, Trollfors B, Norrbyb SR : Incidence and geographic distribution of serological verified cases of Nephropathia epidemica in Sweden. *Am J Epidemiol* 127: 801-807
155. Settergren B, Leschinskaya E, Zagidullin I, Fazlyeva R, Khunatina D, Niklasson B: Hemorrhagic fever with renal syndrom: comparison of clinical course in Sweden and in the Western Soviet Union. *Scand J Infect Dis* 1991; 23: 549-552
156. Settergren B, Trollfors B, Fast A, Hultberg B, Norrby SR: Glomerular filtration rate and tubular involvement during acute disease and convalescence in patients with Nephropathia epidemica. *J Inf dis* 1990; 161: 716-720
157. Settergren B: Clinical aspects of nephropathia epidemica (Puumala virus infection) in Europe: A review. *Scand J Infect Dis* 2000; 32: 125-132
158. Settergren B: Nephropathia epidemica (hemorrhagic fever with renal syndrome) in Scandinavia. *Rev Inf Dis* 1991; 13: 736-744
159. Sheedy JA, Froeb HF, Badson HA et al.: The clinical course of epidemic hämorrhagic fever. *Am J Med* 1954; 16: 619-628
160. Sibold C, Meisel H, Lundkvist A, Schulz A, Cifire F, Ulrich R, Labuda M, Krüger DH: Simultaneous occurrence of Dobrava, Puumala and Tula Hantavirus in Slovakia, Central Europe. *Am J Trop Med Hyg* 1999; 61: 409-411

161. Sibold C, Ulrich R, Labuda M, Lundvist A, Martens A, Schütt M, Gerke P, Leitmeyer K, Meisel H, Krüger DH: Dobrava hantavirus causes hemorrhagic fever with renal syndrome in Central Europe and is carried by two different *Apodemus* mice species. *J Med Virol* 2001; 63: 158-167
162. Simonsen L, Dalton MJ, Breiman RF, Hennessy T, Umland ET, Sewell CM, Rollin PE, Ksiazek TG, Peters CJ: Evaluation of the magnitude of the 1993 hantavirus outbreak in the southwestern United States. *J Infect Dis* 1995; 172: 729-733
163. Slonova RA, Tkachenko EA, Kushnarev EL, Dzagurova TK, Astakova TI, Hantavirus isolation from birts. *Acta Virol* 1992; 36: 493
164. Smadel JE: Epidemic hemorrhagic fever. *Am J Public health* 1953; 43: 1327-1330
165. Smee DF ; Sidwell RW, Huffman JH, Huggins JW, Kende M, Verbiscar AJ : Antiviral activities of tragacanthin polysaccharides on Punta Toro virus infections in mice. *Chemotherapy* 1996 ; 42 : 286-293
166. Sohn YM, Roh HO: Neutralizing antibody response to two doses of formalin inactivated mouse brain-derived Hantaan virus vaccine (Hantavax) Proceedings of the 4th International Conference on HFRS and Hantaviruses, Atlanta, 1998, S.90
167. Song G, Hand CS, Huang YC, Hou FY : Preliminary trials of inactivated vaccines against hemorrhagic fever with renal syndrom. *Lancet* 1991; 337: 801
168. Song G: Successful development of inactivated cell culture vaccine against HFRS in China Proceeding of the 4th International Conference on HFRS and Hantaviruses, Atlanta, 1998, S102
169. Spriggs DR, Sherman ML, Michie H et al. : Recombinant human tumor nekrosis factor administered as a 24-hour intravenous infusion. A phase 1 and pharmacologic study. *J Natl Cancer Inst* 1988; 80: 1039-1044
170. Stockmann M, Stoffler-Meilicke M, Schwarz A, Pohly M, Scherubl H : Puumala virus infection (nephropathia epidemica) as different diagnosis of acute renal failure. *Dtsch Med Wochenschr* 2002; 127: 557-560
171. Stuhlfaut K: Berichte über ein neues schlammfieberähnliches Krankheitsbild bei deutschen Truppen in Lappland. *Dtsch Med Wochenschrift* 1943; 69: 44-77
172. Takeuchi T, Yamamoto T, Itho M, Katsuhiko T, Yasue N, Lee HW: Clinical studies of hemorrhagic fever with renal syndrome found in Nagoya City University medical School. *Kidney Int* 1991; 40: Suppl 35 84-87
173. Tang YW, Xu ZY, Zhu ZY, Tsai TJ: Isolation of haemorrhagic fever with renal syndrome from *Suncus murinus* on insectivores. *Lancet* 1985; 513-514
174. Temonen M, Mustonen J, Helin H, Pasternack A, Vaheri A, Holthöfer H: Cytokines, adhesion molecules, and cellular infiltration in Nephropathia

epidemica kidneys: an immunohistochemical study. Clin Immunol Immunopathol 1996; 78:47-55

175. Tkachenko EA, Lee HW: Etiology and Epidemiology of Haemorrhagic Fever with renal Syndrome. Kidney Int 1991 (Suppl 35); 54-61
176. Toro J, VegaJD, Khan AS, Mills JJ, Padula P, Terry W, Yadon Z, Valderrama R, Ellis BA, Pavletic C, Cerda R, Zaki S, Wun-Ju S, Meyer R, Tapin M, Mansila C, Baro M, Vergara JA, Concha M, Calderon G, Enria D, Peters CJ, Ksiazek TG: An outbreak of Hantavirus pulmonary syndrome Chile 1997, Emerg Inf Dis 1998; 4: 687-694
177. Ullmann B: Über die in diesem Krieg beobachtete Form akuter Nephritis. Berliner Klein Wochenschr 1915; 38: 1046
178. Umenai T, Lee PW, Toyoda T et al. : Korean haemorrhagic fever in staff in an animal laboratory. Lancet 1979 ; 1 : 1314-1316
179. Update, Anonymous: Hantavirus pulmonary syndrom: United States, 1993. MMWR 1993; 42: 816-820
180. van Ypersele de Strihou C: Clinical features of hemorrhagic fever with renal syndrome in Europe. Kidney Int 1991; 40: Suppl 35: 80-83
181. Warner GS: Hantavirus illness in humans: review and update. South Med J 1996; 89: 264-271
182. Welling U, Schurek HJ: Regionale Häufung von Hantaviruserkrankungen in Nordwestdeutschland - Erfahrungen aus einem Einzelzentrum. Nephrologischer Kongress Münster/ Autorenreferate 2001; 391-392
183. Wells RM, Estani SS, Yadon ZE, Enria D, Padula P, Pini N, Mills JN, Peters CJ, Segura EL, Guthmann N, Arguelo E, Klein F, Levy R, Nagel C, Calfin R, Derosas F, Lazaro M, Rosales H, Sandoval P: An unusual Hantavirus outbreak in southern Argentina: Person-to-person transmission? Emerg Inf Dis 1997; 3: 171-174
184. Welzel TM, Zeier M, Darai G, Ritz E: Hantavirusinfection- new treats by an old virus. NDT 1998; 13: 2731-2733
185. Wichmann D, Szenczka W, Alter P, Böhm S, Feldmann H: Hemorrhagic fever with renal syndrom: Diagnostic Problems with a known disease. J Clin Mikrobiol 2001; 3414-3416
186. Xu ZY, TangTW, Kann LY, Tsai TF: Cats- source of protection or infection? A casecontrol study of hemorrhagic fever with renal syndrome. Am J Epidemiol 1987; 126: 942-948
187. Yanagihara R, Daum CA, Lee PW et al. : Serological survey of Prospect Hill virus infection in indigenous wild rodents in the USA. Trans R Soc Med Hyg 1987; 81: 42-45

188. Yotsuyanagi H, Koike K, Meng G, Yasuda K, Ogata I, Kimura S, Ohkubo A: Acute Exacerbation of autoimmune Liver disease associated with Hantaviral Infection. *Scand J Infect Dis* 1998; 30: 81-83
189. Zaki SR, Greer PE, Coffield LM, Goldsmith CS, Nolte KB, Foukar K, Fedderson RM, Zumwalt RE: Hantavirus pulmonale syndrome: Pathogenesis of an emerging infectious disease. *Am J Pathol* 1995 ; 146 :552-579
190. Zeier M, Andrassy K, Waldherr R, Ritz E: Akutes Nierenversagen durch Hantavirus. Fallbeobachtung in drr Bundesrepublik. *Dtsch Med Wochenschr* 1986; 111:207-210
191. Zeier M, Ritz E : Hantavirus-induziertes Nierenversagen. *Internist* 1996; 37: 1092-1095
192. Zeier M, Zöller I, Weinreich T, Padberg-Wolf E, Andrassy K, Ritz E : Severe hemorrhagic complications from infection with nephropathia epidemica strain of Hantavirus. *Clin Nephrol* 1992; 38: 190-192
193. Zeier M, Zöller L, Haußmann W, Andrassy K, Ritz E: Klinik und Therapie der Hantavirus-Infektion. *DMW* 1990; 44: 1678-1681
194. Zöller L, Faulde M, Meisel H, Ruh B, Kimming P, Schelling U, Zeier M, Kulzer P, Becker C, Roggendorf M : Seroprevalence of hantavirusantibodies in Germany as determined by a new recombinanted enzyme immunoassay. *Eur J Clin Microbiol In Dis* 1995 ; 14: 305-313
195. Zöller L, Krüger DH: Hantaviren: Neue Infektionserreger mit wachsender Bedeutung. *Die gelben Hefte* 1996, 36: 31-41

9. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. S. Heidenreich, Oberarzt der medizinischen Klinik und Poliklinik der Universitätsklinik Münster, für die Überlassung des Dissertationsthemas, das mir den Blick für eine oft verkannte nephrologische Erkrankung in ganz besonderem Maße eröffnet hat.

Bei Herrn Dr. B. Winterberg, Chefarzt der Nephrologischen Abteilung des Marienhospitals Emsdetten, möchte ich mich für die stete Bereitschaft und Unterstützung bei der Erstellung der Arbeit bedanken. Durch seine konstruktive Kritik und seine zahlreichen Anregungen hat er wesentlich zum Abschluss der Arbeit beigetragen.

10. Lebenslauf

| | | |
|----------------------|-------------------|---|
| Name: | | Anja Schwarte |
| Geburtsdatum/-ort: | | 07. Februar 1975 in Emsdetten |
| Eltern: | | Herbert Schwarte Liesel Schwarte, geb. Meinigmann |
| Familienstand: | | ledig |
| Staatsangehörigkeit: | | deutsch |
| Schulbildung: | 1981-1985 | Buckhoff-Grundschule, Emsdetten |
| | 1985-1994 | Arnold-Janssen-Gymnasium, Neuenkirchen |
| | 1994 | Erlangen der Allgemeinen Hochschulreife |
| Hochschulbildung: | 10/1994-03/1997 | Vorklinisches Studium an der Medizinischen Universität Lübeck |
| | 14. März 1997 | Ärztliche Vorprüfung, Lübeck |
| | 04/1997-09/1998 | Klinisches Studium an der Medizinischen Universität Lübeck |
| | 27. August 1998 | 1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung, Lübeck |
| | 10/1998-03/2001 | Klinisches Studium an dem Universitätsklinikum Münster |
| | 29. März 2001 | 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung |
| | 04/2001-04/2002 | Praktisches Jahr mit Wahlfach Urologie an dem Universitätsklinikum Münster |
| | 15. Mai 2002 | 3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung |
| | 18. Juni 2002 | Teilapprobation durch den Regierungspräsidenten in Münster |
| Ärztliche Tätigkeit: | seit Oktober 2002 | Ärztin im Praktikum in der Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe des St.-Franziskushospitals Münster |

