

Diplomarbeit

**Puumalavirusinfektionen im Raum Graz 2019:
Ansteckungsorte und klinische Charakteristika**

eingereicht von

Niklas Alfons Burkhart

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Innere Medizin

Klinische Abteilung für Infektiologie und Tropenmedizin

unter der Anleitung von

Assoz. Profⁱⁿ. Priv.-Dozⁱⁿ. Drⁱⁿ. med. univ. Ines Zollner-Schwetz

Graz, am 07.12.2021

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 07.12.2021

Niklas Burkhart eh.

Danksagungen

Mein größter Dank gilt an dieser Stelle Frau Assoz. Profⁱⁿ. Priv.-Dozⁱⁿ. Drⁱⁿ.med univ. Ines Zollner-Schwetz für die hervorragende Betreuung. Danke, dass Sie mir die Durchführung dieser Arbeit ermöglicht haben und immer in kürzester Zeit mit Rat und Tat zur Seite standen. Außerdem möchte ich mich für die große Motivation während der gesamten Zeit bedanken.

Zusätzlich gilt mein besonderer Dank meinen Eltern, die immer für mich da waren und ohne die ich dieses Studium nicht in dieser Form hätte absolvieren können. Danke für all die Jahre der emotionalen, fachlichen und finanziellen Unterstützung. Ebenfalls möchte ich mich beim Rest der Familie, meinen Brüdern, meiner Schwägerin, meinem Cousin sowie bei allen Freundinnen und Freunden bedanken, die mich in jeglicher Art unterstützt haben. Danke, dass ihr euch die Zeit genommen habt. Durch diesen Austausch und die Rückmeldungen ist die Arbeit zu dem geworden, was sie heute ist.

Inhaltsverzeichnis

<i>Danksagungen</i>	1
<i>Inhaltsverzeichnis</i>	2
<i>Abkürzungen und deren Erklärung</i>	4
<i>Abbildungsverzeichnis</i>	5
<i>Tabellenverzeichnis</i>	6
<i>Zusammenfassung</i>	7
<i>Abstract</i>	9
1 Einleitung	11
1.1 Virologie	12
1.1.1 Bunyaviren	12
1.1.2 Hantaviren	13
1.1.3 Virusaufbau	13
1.2 Geschichtlicher Hintergrund	14
1.3 Reservoir	15
1.4 Übertragung	17
1.5 Epidemiologie	17
1.5.1 Fallzahlen	17
1.5.2 Seroprävalenz	20
1.5.3 Letalität	21
1.5.4 Geschlechtsspezifische Unterschiede	21
1.6 Pathophysiologie	22
1.7 Risikofaktoren	24
1.8 Klinisches Bild	24
1.8.1 Hämorrhagisches Fieber mit renalem Syndrom (HFRS)	24
1.8.2 Hantavirus assoziiertes kardiopulmonales Syndrom (HCPS)	30
1.9 Diagnostik	31
1.10 Therapie	32
1.11 Prävention	33
1.12 Ziel der Arbeit	34
2 Material und Methoden	35
2.1 Erfassung des Patientenkollektivs	35
2.2 Datenerhebung	36
2.3 Datenanalyse	38
3 Ergebnisse – Resultate	40
3.1 Patientenkollektiv	40
3.2 Jahr 2019	40
3.2.1 Symptome	41
3.2.2 Labor	42

3.2.3	Intensivmedizin.....	42
3.2.4	Geschlechterunterschiede.....	43
3.2.5	Räumliche Verteilung und Expositionsanamnese	43
3.2.6	Schnelltest	45
3.3	Vergleich Jahr 2019 und Jahr 2012	45
4	<i>Diskussion</i>	49
4.1	Fallzahlen	49
4.2	Patientenkollektiv	51
4.3	Symptome.....	52
4.4	Labor.....	53
4.5	Limitationen.....	54
4.6	Conclusio.....	55
	<i>Literaturverzeichnis</i>	57

Abkürzungen und deren Erklärung

ALT	-	Alanin-Aminotransferase
aPTT	-	aktivierte partielle Thromboplastinzeit
ARDS	-	akutes Lungenversagen (Acute Respiratory Distress Syndrome)
AST	-	Aspartat-Aminotransferase
bzw.	-	beziehungsweise
CPAP	-	continuous positive airway pressure
CRP	-	C-reaktives Protein
DNA	-	Desoxyribonukleinsäure
EKG	-	Elektrokardiogramm
ELISA	-	Enzyme-linked-Immunsorbent-Assay
GFR	-	Glomeruläre Filtrationsrate
HCPS	-	Hantavirus-assoziiertes-kardiopulmonale Syndrom
HFRS	-	Hämorrhagisches Fieber mit Renalem Syndrom
HPS	-	Hantavirus-assoziiertes-pulmonales Syndrom
IFA	-	Immunfluoreszenz-Assay
Ig	-	Immunglobulin
LAMP1	-	lysosomal-associated membrane protein 1
LDH	-	Laktatdehydrogenase
LKH	-	Landeskrankenhaus
MRI	-	Magnetresonanztomographie
NE	-	Nephropathia epidemica
PCR	-	Polymerasekettenreaktion
RNA	-	Ribonukleinsäure
VEGF	-	vascular endothelial growth factor

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Grob vereinfachte Darstellung der allgemeinen Taxonomie Systematik; nicht vollständig (1).....	12
Abbildung 2: Schematische Darstellung der Hantavirus Morphologie (6).....	14
Abbildung 3: Infektionsorte von Puumalavirusinfektionen in Österreich (36).....	18
Abbildung 4: Saisonale Verteilung (Anzahl der Fälle pro Quartal) der Puumalavirusinfektionen in Österreich von 2004 bis Juni 2019 (Stand 1.6.2019) (36)	20
Abbildung 5: Schematische Darstellung des typischen klinischen Verlaufs der Puumalavirusinfektion (Nephropathia epidemica) (35)	25
Abbildung 6: Verteilung der Fälle des Jahres 2019 pro Monat.....	41
Abbildung 7: Wohnorte der Patienten/innen nach Bezirken gegliedert und als Balkendiagramm dargestellt.	44
Abbildung 8: Graphische Darstellung der vermuteten Infektionsquellen im Kreisdiagramm	44
Abbildung 9: Geschlechterverteilung als Balkendiagramm und Altersverteilung als Boxplot der Jahre 2012 und 2019 gegenübergestellt	45
Abbildung 10: Infektionszahlen der Jahre 2012 und 2019 nach Monaten aufgeteilt und als Liniendiagramm dargestellt.....	46
Abbildung 11: Symptome und klinische Zeichen in den Jahren 2012 und 2019; im Balkendiagramm gegenübergestellt	47
Abbildung 12: Fallzahlen der Hantavirusinfektionen in der gesamten Europäischen Union sowie Finnland und Deutschland von 2011 bis 2019 (176)	49
Abbildung 13: Fallzahlen der Hantavirusinfektionen in verschiedenen europäischen Ländern von 2011 bis 2019 (176)	50

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Hauptvertreter der Familie Hantavirus eingeteilt in Alt- und Neuwelt-Hantaviren (1)(3).....	13
Tabelle 2: Übersicht der Reservoirspezies der verschiedenen Hantaviren, gegliedert nach ihren Unterfamilien der Überfamilie Muroidea (23)(24)(25)(35).....	16
Tabelle 3: Symptome bei Puumalavirusinfektion 2012 in der Steiermark aus der Studie von Fabian et al. (132).....	28
Tabelle 4: Erhobene Parameter sortiert nach Überbegriffen.....	36
Tabelle 5: Symptome und klinische Zeichen im Jahr 2019 geordnet nach der Häufigkeit des Auftretens.....	41
Tabelle 6: Extremwerte im Labor des Jahres 2019; angegeben sind der Mittelwert und in Klammern der Bereich.....	42
Tabelle 7: Aufnahmelabor des Jahres 2019 mit Vergleich der Geschlechter; p-Wert Ermittlung je nach Voraussetzungen mittels *Chi-Quadrat-Test oder **Exakter Test nach Fisher.....	43
Tabelle 8: Laborwerte bei Vorstellung der Jahre 2012 und 2019.....	46

Zusammenfassung

Einleitung:

Im Jahr 2019 wurde in Österreich ein überdurchschnittlicher Anstieg der Puumalavirusinfektionen festgestellt. Dabei wurden von den 276 in Österreich gemeldeten Fällen 238 in der Steiermark registriert und 57 davon an der Universitätsklinik für Innere Medizin der Medizinischen Universität Graz diagnostiziert. In der vorliegenden Arbeit wurden diese Fälle des Jahres 2019 analysiert und mit denen des Jahres 2012, in dem ebenfalls überdurchschnittlich viele Infektionen erfasst wurden, verglichen. Dabei wurden insbesondere die Symptome, klinischen Zeichen, Laborwerte sowie Outcome-Daten betrachtet, um etwaige Veränderungen in Bezug auf diese Aspekte herauszuarbeiten. Des Weiteren wurden zur Ableitung möglicher Präventionsmaßnahmen die Infektionswege analysiert.

Methodik:

Alle Patienten/innen mit Puumalavirusinfektion, diagnostiziert an der Universitätsklinik für Innere Medizin der Medizinischen Universität Graz im Jahre 2019, wurden in das Patientenkollektiv eingeschlossen. Zur Diagnostik erfolgte ein Puumala IgM Schnelltest im mikrobiologischen Labor der Universitätsklinik für Innere Medizin der Medizinischen Universität Graz sowie ein Abgleich mit einem PCR-Virusnukleinsäure-Nachweis am Zentrum für Virologie der Medizinischen Universität Wien. Alle Daten wurden aus dem elektronischen Krankenhausinformationssystem des LKH Universitätsklinikums Graz erhoben.

Ergebnisse:

Im Jahr 2019 wurden bei 57 Patienten/innen und im Jahr 2012 bei 42 Patienten/innen eine Puumalavirusinfektion diagnostiziert. Das am häufigsten angegebene Symptom (Jahr 2012 vs Jahr 2019) war Fieber (90,5 % vs 84,2 %, $p=0,549$). Weiterführend wurden im Jahr 2019 signifikant mehr Kopfschmerzen (54,8 % vs 78,9 %, $p=0,010$), pulmologische Symptome (14,3 % vs 33,3 %, $p=0,031$), Arthromyalgien (7,1 % vs 33,3 %, $p=0,003$) und Flankenschmerzen (14,3 % vs 33,3 %, $p=0,031$) angegeben. Es gab keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf die Häufigkeit abnormer Laborwerte. Circa 87 % wurden mit einer Thrombozytopenie vorstellig, 40 % hatten eine Leukozytose und 70 % einen erhöhten Kreatinin-Wert. Auffällig war hierbei, dass im zeitlichen Verlauf der Maximalwert des Kreatinins 2,35 Tagen später erreicht wurde als der Minimalwert der Thrombozyten-Zahl ($p<0,05$). Es konnte bestätigt werden, dass sich die Patienten/innen vor allem bei der Heimarbeit sowie bei beruflicher Exposition infizieren. 4,8 % der

Patienten/innen im Jahr 2012 und 9,8 % der Patienten/innen im Jahr 2019 mussten auf einer Intensivstation behandelt werden. Alle fünf Patienten, die in den Jahren 2012 und 2019 vorübergehend eine Dialyse benötigten, waren männlich ($p=0,323$). Alle Patienten/innen aus beiden Jahren überlebten die Puumalavirusinfektion.

Schlussfolgerung:

Da alle dialysepflichtigen Patienten/innen männlich waren, kann ein Geschlechterunterschied beim Ausmaß der Nierenfunktionseinschränkung vermutet werden. Außerdem konnte ein zeitlicher Zusammenhang zwischen dem Maximalwert des Kreatinins und dem Minimalwert der Thrombozyten-Zahl gezeigt werden. Beide Zusammenhänge benötigen für genauere Angaben weitere Forschung. Außerdem konnte der vorrangige Infektionsweg auf die Heimarbeit und beruflicher Exposition eingegrenzt werden, wodurch in diesem Bereich gezielte Interventions- und Präventionsmaßnahmen möglich wären.

Abstract

Background:

In 2019 an above-average increase in Puumala virus infections was detected in Austria. Of the 276 reported cases, 238 were registered in Styria and 57 of them were diagnosed at the Department of Internal Medicine at the Medical University of Graz. In the present thesis these cases from 2019 were analyzed and compared with those from 2012, in which an above-average number of infections was also registered. In particular the symptoms, clinical signs, laboratory findings and outcome data were examined in order to identify any changes in relation to these aspects. The possible routes of infection were analyzed to derive possible preventive measures.

Methods:

All patients with Puumala virus infection diagnosed at the Department of Internal Medicine at the Medical University of Graz in the year 2019 were included. For diagnosis a point of care Puumala IgM test was used at the Microbiology Laboratory, Department of Internal Medicine, Medical University Graz, as well as a comparison with the PCR virus nucleic acid test at the center of Virology at the Medical University of Vienna. All data was extracted from the electronic hospital information system of the LKH University Hospital Graz.

Results:

In 2019, 57 patients and in 2012, 42 patients were diagnosed with a Puumala virus infection. The most frequently reported symptom (2012 vs 2019) was fever (90.5 % vs 84.2 %, $p=0.549$). In addition, significantly more headache (54.8 % vs 78.9 %, $p=0.010$), respiratory symptoms (14.3 % vs 33.3 %, $p=0.031$), arthromyalgias (7.1 % vs 33.3 %, $p=0.003$) and pain in the costovertebral angle (14.3 % vs 33.3 %, $p=0.031$) were reported in 2019. There were no significant differences regarding the frequency of abnormal laboratory findings. About 87 % of the patients presented with thrombocytopenia, 40 % leukocytosis and 70 % with renal impairment. In the course of time, the maximum value of creatinine was reached 2.35 days later than the minimal value of the platelet count. It could be confirmed that the patients had acquired the infection mainly when cleaning and working at their homes and during occupational exposure. 4.8 % of the patients in 2012 and 9.8 % of the patients in 2019 had to be treated at an intensive care unit ($p=0.323$). All five patients that temporarily required dialysis in 2012 and 2019 were male. All patients from both years survived the Puumala virus infection.

Conclusion:

Since all patients that required dialysis were male, a gender difference in the extent of renal impairment can be assumed. In addition, a temporal correlation between the maximum value of creatinine and the minimum value of the platelet count could be shown. Both correlations require further research for more precise information. The primary route of infection could be narrowed down to work around the house and occupational exposure, which would enable targeted intervention and prevention measures in these sectors.

1 Einleitung

In Österreich und insbesondere in der Steiermark ist das Puumalavirus, welches zu den Hantaviren gehört, heimisch. Die Infektion mit diesem Virus beginnt typischerweise als fieberhafter Infekt, schreitet im Verlauf häufig zu einem Nierenversagen voran und kann selten auch zum Tode führen. Im Jahre 2019 konnten erneut überdurchschnittlich viele Infektionen mit dem Puumalavirus nachgewiesen werden. Dabei wurden von den 276 in Österreich gemeldeten Fällen 238 in der Steiermark registriert. Eine besondere Häufung fand sich in der Südoststeiermark.

Da die Therapie momentan nur symptomatisch möglich ist und in Europa zudem noch kein zugelassener Impfstoff verfügbar ist, besteht derzeit die wirkungsvollste präventive Maßnahme in der Expositionsprophylaxe gegenüber den Exkrementen der Rötelmaus, da diese den Übertragungsweg des Virus darstellen. Um dies sinnvoll durchzuführen, ist es essenziell zu wissen, wo und bei welcher Tätigkeit sich die Patienten/innen am häufigsten anstecken.

Das Einzugsgebiet des LKH (Landeskrankenhauses) Universitätsklinikums Graz, an der diese Arbeit durchgeführt wurde, umfasst ein großes städtisches Gebiet und gehört nicht zum Bereich mit den höchsten Fallzahlen in der Steiermark (Südoststeiermark). Daher ist es von Interesse zu ergründen, wo und wie sich Patienten/innen infizierten, die hier vorstellig wurden. Diese Information kann dann dafür verwendet werden, neue Präventionsmaßnahmen zu erarbeiten.

Auch ist es wichtig, die Erkrankung so schnell wie möglich zu diagnostizieren. Dafür muss bekannt sein, mit welchen Symptomen sich Puumalavirusinfizierte normalerweise präsentieren. Dahingehend sollen daher die Fälle des Jahres 2019 analysiert werden. Um mögliche Veränderungen im klinischen Bild zu erkennen, soll ein Vergleich mit dem Jahr 2012, in dem ebenfalls überdurchschnittlich viele Fälle registriert wurden, durchgeführt werden.

1.1 Virologie

Die Hantaviren bilden taxonomisch betrachtet eine Virusfamilie. Die Taxonomie ist eine Systematik zur Beschreibung der Verwandtschaftsbeziehungen in der Natur (1)(2). Zur Begriffsklärung in dieser Systematik dient zur Orientierung die Abbildung 1.



Abbildung 1: Grob vereinfachte Darstellung der allgemeinen Taxonomie Systematik; nicht vollständig (1)

Im Folgenden wird zunächst die Ordnung, unter die sich die Familie der Hantaviren einordnet, vorgestellt. Sie trägt den Namen *Bunyavirales* (1). Danach folgt die genauere Betrachtung der Familie der Hantaviren. In Abschnitt 1.1.3 wird abschließend der Virusaufbau beschrieben.

1.1.1 Bunyaviren

Der Ordnung *Bunyavirales* sind acht große und vier kleine RNA (Ribonukleinsäure) Virusfamilien untergeordnet. Dabei ist anzumerken, dass die Ordnung über 45 Genera und um die 380 Spezies umfasst. (1)(3). Die acht großen Virusfamilien tragen die Namen:

- *Arenaviridae*
- *Fimoviridae*
- ***Hantaviridae***
- *Nairoviridae*
- *Peribunyaviridae*
- *Phasmaviridae*
- *Phenuiviridae*
- *Tospoviridae*

Dabei liegt der Hauptfokus dieser Arbeit auf der Familie der *Hantaviridae*. Die anderen Virusfamilien werden hier der Vollständigkeit halber nur kurz und vereinfacht erwähnt. Die Familie der *Tospoviridae* umfasst ausschließlich pflanzenpathogene Vertreter.

Abgesehen von den *Tospo*- und *Hantaviridae* bestehen die restlichen Familien aus Viren, deren wichtigste humanpathogenen Vertreter vor allem über Atropoden (insbesondere Stechmücken und Zecken) übertragen werden. Ihr klinisches Bild zeichnet sich in erster Linie durch verschiedene Formen von Enzephalitis, Meningitis und Hämorrhagischem Fieber aus (3).

1.1.2 Hantaviren

Die Familie *Hantaviridae* lässt sich nach dem klinischen Erscheinungsbild weiter einteilen in die Gruppen der Altwelt-Hantaviren und der Neuwelt-Hantaviren (3). Dabei gehören alle Hauptvertreter dieser Familie dem Genus *Orthohantavirus* an (1).

Tabelle 1: Hauptvertreter der Familie Hantavirus eingeteilt in Alt- und Neuwelt-Hantaviren (1)(3)

	Spezies	Erkrankung	Vorkommen
<i>Altwelt-Hantaviren</i>	Hantaan	HFRS	Korea, China
	Seoul	HFRS	Weltweit
	Dobrava	HFRS	Mittel- und Südeuropa
	Puumala	NE (milde HFRS)	Mittel-, Ost- und Nordeuropa
<i>Neuwelt-Hantaviren</i>	Sin Nombre	HPS/HCPS	Nord-, Mittel- und Südamerika
	Andes	HPS/HCPS	

Begriffe: HFRS: Hämorrhagisches Fieber mit Renalem Syndrom; NE: Nephropathia epidemica; HPS: Hantavirus-assoziiertes pulmonales Syndrom; HCPS: Hantavirus-assoziiertes kardiopulmonales Syndrom

Die Namen der Gruppen leiten sich von dem Auftreten der Viren ab – während die Hauptvertreter der Neuwelt-Hantaviren insbesondere in Nord-, Mittel- und Südamerika vorkommen, sind die Altwelt-Hantaviren vor allem in Europa und Asien heimisch.

Die Altwelt-Hantaviren mit ihren Hauptvertretern Hantaan-, Seoul-, Dobrava- und Puumalavirus verursachen ein Hämorrhagisches Fieber mit Renalem Syndrom (HFRS), wobei das Puumalavirus eine abgeschwächte Form dieser Erkrankung auslöst, die auch Nephropathia epidemica (NE) genannt wird. Dahingegen verursachen die Neuwelt-Hantaviren (vor allem Sin Nombre- und Andesvirus) das Hantavirus-assoziierte-(kardio)pulmonale Syndrom (HPS/HCPS). Bei dem HPS stehen die pulmonalen Symptome im Vordergrund. (3)(4) Die klinischen Bilder werden später noch expliziter beschrieben (siehe Abschnitt 1.8).

1.1.3 Virusaufbau

Die Hantaviren besitzen ein einzelsträngiges RNA Genom mit negativer Polarität. Dieses ist in drei Segmente aufgeteilt: Das L (large) Segment, M (middle) Segment und das S

(small) Segment. Die Segmente kodieren jeweils für einen bestimmten Virusanteil. Dabei kodiert das L Segment die RNA-abhängige RNA Polymerase und Endonuklease, das M Segment die Hüll-Glykoproteine und das S Segment das Nukleokapsid-Protein. Diese drei Segmente befinden sich im Virusinneren in drei mit der viralen Polymerase assoziierten helikalen Nukleokapsiden. Die Begrenzung des Virus wird durch die Hüllmembran gebildet, die auch das virale Glykoprotein enthält. Dieses besteht wiederum aus zwei Untereinheiten, welche mit Gn (ehemals G1) und Gc (ehemals G2) abgekürzt werden. (4)(5)

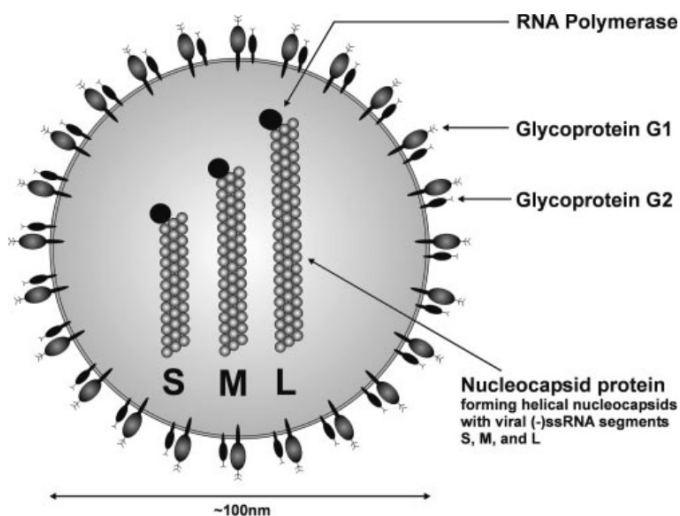


Abbildung 2: Schematische Darstellung der Hantavirus Morphologie (6)

1.2 Geschichtlicher Hintergrund

Obwohl die Hantaviren bereits mehrere tausend Jahre zu bestehen scheinen (7) und das Krankheitsbild wohl schon vor 1000 Jahren erkannt wurde (8), stammt die erste bekannte Beschreibung von durch Bunyaviren ausgelösten Erkrankungen aus dem Jahre 1931. Dabei handelte es sich um einen Ausbruch des Rift-Valley Fiebers in Kenia, welches durch das gleichnamige Virus (später zum Genus Phlebovirus zugeordnet) ausgelöst wurde (3)(9). Ein weiterer Ausbruch eines Bunyavirus erfolgte 1944/1945 auf der Krim-Halbinsel bei sowjetischen Soldaten, die an dem Krim-Kongo-hämorrhagischen Fieber erkrankten (3). Die Beschreibungen von Infektionen mit Hantaviren in Europa begannen bereits 1934 in Skandinavien. Dabei war der genaue Erreger allerdings noch unbekannt. Daher wurde zunächst nur der klinische Verlauf beschrieben, der sich durch einen grippeähnlichen Beginn und anschließend transients Niereninsuffizienz charakterisierte. Daraus resultierte auch der historische Begriff der „Nephropathia epidemica“. Später wurde erkannt, dass

diese vergleichsweise milde Verlaufsform einer Hantavirusinfektion durch das Puumalavirus ausgelöst wird. (3)(4)

Größere Aufmerksamkeit erlangte die Erkrankung dann erstmals durch einen Ausbruch unter Soldaten der Vereinten Nationen während des Koreakriegs zwischen den Jahren 1951 bis 1954. Es erkrankten ca. 3000 Soldaten, wobei die Mortalität zwischen fünf bis zehn Prozent lag (10)(11). Erst 1977/78 konnte das Hantaanvirus als Auslöser dieser Erkrankung isoliert werden. Dabei wurde dieses Virus wegen des endemischen Auftretens im Koreakrieg nach dem koreanischen Fluss Hantaan benannt (3)(12)(13). Kurze Zeit später konnten dann auch einige andere Hantaviren entdeckt werden. So wurde das Puumalavirus 1980 in Rötelmäusen nachgewiesen (14). Das Seoulvirus konnte 1982 (15) und das Dobravavirus 1992 nachgewiesen werden (16).

Die Neuwelt-Hantaviren wurden dagegen erst deutlich später entdeckt. Nach dem Ausbruch einer Erkrankung mit akuter Lungenbeteiligung 1993 im Südwesten der USA wurde kurze Zeit später das erste Neuwelt-Hantavirus identifiziert. Dieses wurde Sin Nombre (übersetzt „namenlos“) genannt, da es wegen der Namensgebung Auseinandersetzungen mit den lokalen Autoritäten gab, die keine Benennung nach ihrer Region wünschten (17)(18).

Im Jahre 1996 konnte dann auch das zweite wichtige Neuwelt-Hantavirus identifiziert werden, welches Andesvirus genannt wurde (19). In den Folgejahren wurde Evidenz gesammelt, dass das Andesvirus auch von Mensch zu Mensch übertragbar sei, wodurch es eine einzigartige Stellung in der Familie der Hantaviren einnimmt (20)(21)(22).

1.3 Reservoir

Das natürliche Reservoir der Hantaviren sind mausartige Nagetiere (*Muroidea*). Dabei ist jedes pathogene Hantavirus an eine bestimmte Nager-Spezies angepasst (23)(24)(25). Das Puumalavirus verbreitet sich über die Rötelmaus (*Myodes glareolus*)(14), das Dobravavirus über die Gelbhalsmaus (*Apodemus flavicollis*)(16)(26), das Seoulvirus über die Wanderratte (*Rattus norvegicus*)(15)(27)(28)(29) und die Hausratte (*Rattus rattus*) (15)(28)(30)(31) und das Hantaanvirus über die Brandmaus (*Apodemus agrarius*)(12). Bei den Neuwelt-Hantaviren dient die Hirschmaus (*Peromyscus maniculatus*) für das Sin Nombre-Virus (18)(32) und die langschwänzige Zwergreisratte (*Oligoryzomys longicaudatus*) (33)(34) für das Andesvirus als natürliches Reservoir.

Dabei werden, wie Tabelle 2 zeigt, die humanpathogenen Hantaviren in Amerika von Vertretern der Unterfamilie Sigmodontinae („Neuweltmäuse“) übertragen, während in

Europa und Asien Mitglieder der Unterfamilien Murinae („Echte Mäuse“ oder „Altweltmäuse“) und Arvicolinae („Wühlmäuse“) das Reservoir bilden (23)(24).

Tabelle 2: Übersicht der Reservoirspezies der verschiedenen Hantaviren, gegliedert nach ihren Unterfamilien der Überfamilie Muroidea (23)(24)(25)(35)

Unterfamilie	Reservoir- Spezies	Hantavirus
Sigmodontiae	<i>Peromyscus maniculatus</i>	Sin Nombre-Virus
	<i>Oligoryzomys longicaudatus</i>	Andesvirus
Murinae	<i>Apodemus flavicollis</i>	Dobravavirus
	<i>Apodemus agrarius</i>	Hantaanvirus
	<i>Rattus norvegicus</i>	Seoulvirus
	<i>Rattus rattus</i>	Seoulvirus
Arvicolinae	<i>Myodes glareolus</i>	Puumalavirus

Die Infektion der Nagetiere erfolgt asymptomatisch (36). Childs et al. untersuchten 1989, ob die Infektion trotz der fehlenden Symptomatik weitere Auswirkungen auf die Tiere haben könnte. In der Untersuchung wurden Wanderratten (*Rattus norvegicus*) mit dem Seoulvirus infiziert und mit nicht infizierten Tieren verglichen. Dabei ergab sich nur ein Unterschied in der Wachstumsgeschwindigkeit. Die infizierten Tiere wuchsen langsamer. Alle anderen Messgrößen, wie zum Beispiel das Überleben, die Geschlechtsreife, die Zahl der Jungen und die endgültige Größe, ergaben keinen Unterschied. Die Forschungsgruppe kam daher zu dem Schluss, dass die Infektion keine wesentlichen Auswirkungen auf die Tiere hat (37). Ähnliche Ergebnisse ergab eine Untersuchung von Douglass et al. bei der auch ein langsames Wachstum von infizierten Tieren im Vergleich zu nicht infizierten Tieren festgestellt wurde (38).

Unabhängig von der Tatsache, dass die oben genannten Nagetiere das Hauptreservoir der wichtigsten Hantaviren darstellen, konnten auch Hantaviren sowohl in Spitzmäusen, Maulwürfen und Fledermäusen gefunden werden. Dabei handelt es sich jedoch anscheinend nicht um die oben genannten Hantaviren, sondern um neu entdeckte (39)(40). Durch diese unterschiedlichen Reserviertiere wird auch die evolutionäre Geschichte der Viren kontrovers diskutiert. Dabei besteht Uneinigkeit über die Häufigkeit von Virus-Wirt Co-Divergenz und Cross-Spezies Virusübertragung (39)(40)(41). In diesem Bereich bedarf es noch weiterer Forschung. Jedoch gibt es Indizien dafür, dass die Maulwürfe und Fledermäuse sogar evolutionär vor den Mäusen das erste natürliche Reservoir darstellten (40).

1.4 Übertragung

Die Übertragung der Hantaviren erfolgt hauptsächlich über Inhalation von virushaltigen Aerosolen. Dabei scheiden infizierte Nagetiere das Puumalavirus über Fäzes, Urin und Speichel aus. Diese Ausscheidungen können dann als virushaltiger Staub aufgewirbelt und eingeatmet werden und somit zur Infektion führen. Dabei spielt die hohe Stabilität der Viren eine große Rolle, da sie in den Ausscheidungen bis zu zwei Wochen infektiös sein können (3)(23)(36)(42).

Bevorzugte Infektionsorte sind dabei wenig oder längere Zeit unbewohnte Häuser wie zum Beispiel Almhütten, Jagdhütten oder Wochenendhäuser. Zu den potenziellen Infektionsorten gehören zudem waldrandnahe Bereiche von Wohnhäusern, an denen sich seltener Menschen aufhalten. Dazu zählen beispielsweise Dachböden, Ställe, Garagen und Keller. An diese Orte dringen die Nagetiere bevorzugt ein und können potenziell infektiöse Exkreme hinterlassen. Die Infektion erfolgt dann zumeist bei Tätigkeiten an den besagten Orten (36). Weitere Infektionswege können Bisse von infizierten Tieren oder der Kontakt von verletzter Haut mit infektiösem Material sein (3)(23). Auch durch den Konsum von Lebensmitteln, die durch Ausscheidungen von infizierten Tieren kontaminiert wurden, ist eine Infektion möglich (23).

Die Übertragung von Mensch zu Mensch ist wiederum nicht möglich. Eine Ausnahme dafür stellt das Andesvirus dar, bei dem schon mehrfach ein solcher Übertragungsweg in der Literatur beschrieben wurde (3)(21)(43). Dabei wird davon ausgegangen, dass das Virus vor allem bei engem Kontakt über den Speichel übertragen wird und es daher insbesondere zwischen Sexualpartnern zur Übertragung kommt. Die Tröpfcheninfektion als möglicher Übertragungsweg kann nicht ausgeschlossen werden, wird allerdings als weniger effektiv angesehen. (22)(44)

1.5 Epidemiologie

1.5.1 Fallzahlen

Weltweit kommt es in einem Jahr schätzungsweise zu 150.000 bis 200.000 Hantavirus assoziierten Erkrankungen beim Menschen. Das Land mit den meisten Infektionen ist dabei China (3). Dort werden durchschnittlich 10.000 bis 40.000 Fälle im Jahr registriert (45).

In Europa werden die meisten Fälle pro Jahr im europäischen Teil Russlands (6000 Fälle), in Finnland (1000 Fälle) und in Schweden (300 Fälle) gemeldet (35). In Belgien und Frankreich sind es jeweils durchschnittlich 100 Fälle pro Jahr (5)(35) und in Deutschland

liegt die Zahl bei ungefähr 300 Fällen, wobei sie in Ausnahmejahren bis auf 2000 Fälle pro Jahr ansteigen kann (5)(35)(46)(47)(48). Auch in anderen europäischen Ländern, wie Dänemark, Norwegen, den Niederlanden und den Balkanländern ist die Erkrankung vertreten (35). In Österreich liegt die absolute Zahl der Infektionen pro Jahr mit leichten Schwankungen zwischen 20 und 90 Fällen. Dabei findet der Großteil der Infektionen in der Steiermark statt (49)(50)(51)(52), wobei das Zentrum in der Südoststeiermark liegt (36).

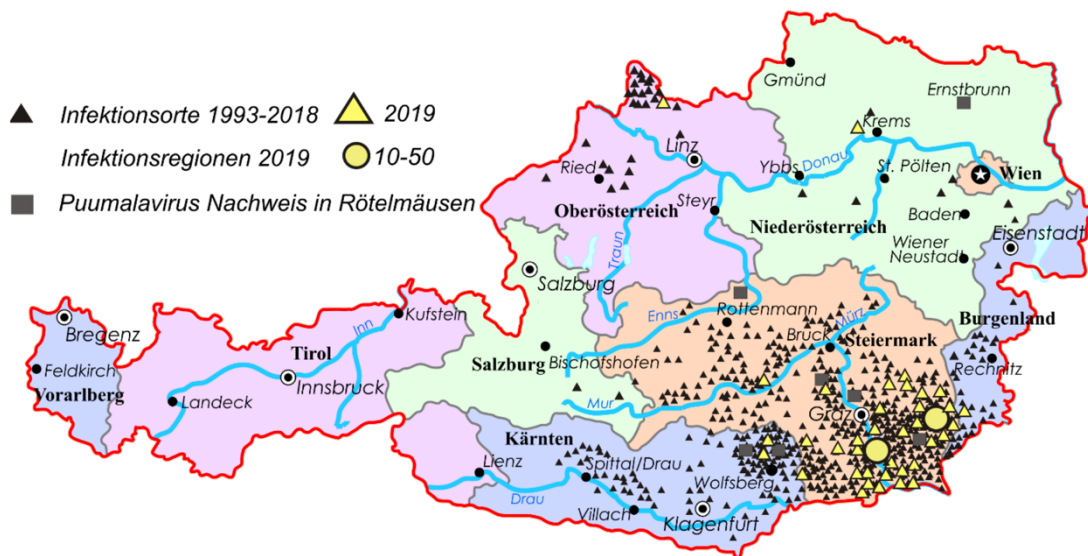


Abbildung 3: Infektionsorte von Puumalavirusinfektionen in Österreich (36)

Das mit Abstand vorherrschende Hantavirus in Österreich ist das Puumalavirus. Sehr selten kann es auch zu einer Infektion mit dem Dobravavirus kommen. Dabei wurden als Orientierungswert in den letzten 20 Jahren nur 20 Dobravavirusinfektionen diagnostiziert, von denen die Hälfte der Fälle in Österreich erworben waren, die restlichen zehn Fälle wurden vor allem aus Serbien und Bosnien importiert (36).

Da Erkrankungs- und Todesfälle an Hantavirusinfektionen in Österreich gemeldet werden müssen (53), werden diese auch in den Jahresberichten meldepflichtiger Erkrankungen vom Bundesministerium für Arbeit, Soziales, Gesundheit und Konsumentenschutz veröffentlicht. Aus diesen geht hervor, dass im Jahre 2019, welches in dieser Arbeit genauer untersucht werden soll, in Österreich 276 Hantaviruserkrankungen registriert wurden, von denen sich 238 in der Steiermark abspielten (54).

Wie bereits oben beschrieben, liegt in Österreich die Fallzahl pro Jahr bei ungefähr 20 bis 90 Fällen. Jedoch kommen immer wieder Jahre mit deutlich höheren Fallzahlen vor. In den letzten acht Jahren gab es diese Schwankungen unterstreichend zwei Ausreißer, in denen sich die Zahl der Infektionen deutlich vom Durchschnitt abhob. Dazu zählt das Jahr 2012,

in dem 218 Erkrankungen (55) gemeldet wurden und nun auch das Jahr 2019 mit insgesamt 276 Fällen (54).

Um diese Schwankungen zu erklären, muss man sich den Zusammenhang zwischen Rötelmauspopulation und Puumalavirus-Infektionszahlen genauer betrachten. Es konnte gezeigt werden, dass zwischen diesen beiden Variablen eine positive Korrelation besteht. Das bedeutet, je größer das Rötelmausvorkommen, desto höher die Puumalavirus-Infektionszahlen (56)(57). Damit es zu einer größeren Mauspopulation kommen kann, benötigt es unterstützende Umweltbedingungen für die Tiere. Dabei fand man heraus, dass vor allem hohe Sommertemperaturen zwei Jahre vor und hohe Herbsttemperaturen im Vorjahr des Jahres mit hohen Fallzahlen eine wichtige Rolle spielen. Daher wird angenommen, dass durch die hohen Sommertemperaturen eine starke Knospenbildung in den Futterpflanzen angeregt wird. Diese führt im Folgejahr zu überdurchschnittlichen Futtermengen und die hohen Herbsttemperaturen versprechen eine lange Mastzeit. Dies könnte dann zu einem besseren Überleben der Rötelmäuse führen und damit zu einer hohen Population im Jahr darauf (5)(58)(59). Die Überlegungen werden durch die Wetterdaten der Zentralanstalt für Meteorologie und Geodynamik gestützt, die in Österreich dem Jahr 2017 den drittwärmsten Sommer seit Beginn der Messungen bescheinigen (60) und im Folgejahr 2018 einen warmen und sonnigen Herbst beschreiben (61).

Diese Information könnte des Weiteren genutzt werden, um mögliche Ausbrüche der Puumalavirusinfektion vorauszusagen (59). Außerdem sollten durch den stattfindenden Klimawandel, der mit steigenden Temperaturen vergesellschaftet ist, höhere Fallzahlen der Infektion in Zukunft erwartet werden (58)(59). Diese Vermutung wird auch durch ein europäisches systematisches Review zu diesem Thema unterstützt, welches eine starke Evidenz für den positiven Zusammenhang zwischen Temperatur und Auftreten von durch Hantavirusinfektionen ausgelöster Erkrankungen beschreibt (62).

Die saisonale Verteilung der Puumalavirusinfektionen unterliegt ebenfalls Schwankungen. Dabei können die Infektionsgipfel, wie in den Jahren 2004, 2007 und 2014, in den Frühlingsmonaten April bis Juni liegen oder, wie es 2012 und 2017 der Fall war, in den Sommermonaten Juli bis September (36).

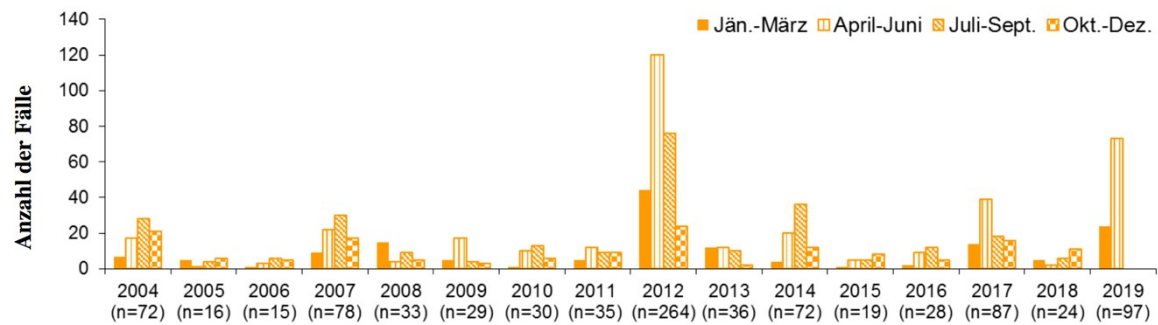


Abbildung 4: Saisonale Verteilung (Anzahl der Fälle pro Quartal) der Puumalavirusinfektionen in Österreich von 2004 bis Juni 2019 (Stand 1.6.2019) (36)

1.5.2 Seroprävalenz

Die Seroprävalenz ist ein „Maß des Nachweises bestimmter immunologischer Parameter in einer Population“ (64). Dabei wird in unserem Fall als immunologischer Parameter ein Hantavirus Antikörper angenommen und üblicherweise in Querschnittsstudien untersucht, wie hoch die Prävalenz dieses Antikörpers in der Bevölkerung zu einem bestimmten Zeitpunkt ist. Da angenommen wird, dass die Antikörper nach einer Infektion ein Leben lang persistieren (23), kann man mit dieser Methode feststellen, wie viel Prozent der Bevölkerung diese Erkrankung bereits hatten, also wie häufig sie in der Testgruppe vorkommt (64)(65)(66).

Aberle et al. haben 1999 eine Untersuchung der Seroprävalenz für Puumalavirus Antikörper in der österreichischen Bevölkerung vorgenommen. Diese wurde im Schnitt mit 1,2 % ermittelt. Dabei wurde der Maximalwert von 1,8 % in Wolfsberg (Kärnten) beobachtet. In der 100 Kilometer entfernten Stadt Villach lag der Wert allerdings bei nur 0,02 %, wodurch starke räumliche Unterschiede dargestellt werden konnten. Die Steiermark wurde in dieser Studie nicht untersucht, wodurch ein direkter Vergleich nicht möglich ist (66).

Im europäischen Vergleich ist Österreich damit im unteren Bereich angesiedelt, da die Seroprävalenz über den europäischen Kontinent von unter 1 % bis 8 % schwankt (67)(68)(66). Dabei wird sie in den Niederlanden mit 0,9 % (68) und in Deutschland mit durchschnittlich 1,68 % angenommen. In Finnland liegt die Seroprävalenz zwischen 3 % und 5 % (69), wobei sie in Schweden bis zu 5-8 % erreicht (67). Dabei sind auch hier die deutlichen räumlichen Unterschiede zu erwähnen, da es in Nordschweden zu Höchstwerten von 8 % kommt, dieser Wert dann in einem Nord-Süd-Gefälle abfällt und die Erkrankung in Südschweden somit nur noch eine Rarität darstellt (35)(67). Eine schwedische Studie

konnte außerdem zeigen, dass in besonderen endemischen Gebieten die Seroprävalenz in der Bevölkerung stark ansteigt. Dabei wurden Höchstwerte bei den männlichen Teilnehmern in der Altersgruppe > 60 Jahre von 40 % gefunden (70).

1.5.3 Letalität

Die Letalität gibt die Sterberate der Erkrankten an. Das bedeutet, wie viele der Erkrankten an der Erkrankung sterben (64)(65). Diese ist bei der Puumalavirusinfektion durch ihren meist milden Verlauf als Nephropathia epidemica gering und liegt zwischen 0,1 % - 0,4 % (69)(71). Dabei scheint es, wie eine schwedische Studie zeigt, eine Altersabhängigkeit zu geben. Dort lag die Letalität für Patienten/innen unter 50 Jahren bei 0 % und stieg für die Altersgruppe größer 80 Jahre auf 6,5 % an (71). Diese geringe Letalität lässt sich auch gut an den österreichischen Daten zeigen. Im Zeitraum von 2012 bis 2019 endeten von den insgesamt 1088 gemeldeten Fällen nur drei letal. Das entspricht einer Letalität von ungefähr 0,3 % (49)(50)(51)(52)(54)(55)(63)(72). Im Vergleich zu den anderen Hantaviren ist die Puumalavirusinfektion damit eine mild verlaufende Erkrankung.

Die Dobravavirusinfektion nimmt mit einer Letalität von bis zu 16 % öfter einen gefährlicheren Verlauf (73). Allerdings sind starke Schwankungen der Letalität zwischen den verschiedenen Genotypen des Dobravavirus zu erkennen. Während für den Dobravavirus-Kurkino Typen Letalitätsraten von 0,3 %-0,9 % angegeben werden (74)(75), ergeben sich für die Genotypen Dobravavirus-Sochi und Dobravavirus-Dobrava Letalitätsraten von 5 % bis 16 % (73)(75).

Die Letalität der vor allem in Asien anzutreffenden Hantaviren Seoul- und Hantaanvirus (3) liegt, wie eine chinesische Übersichtsstudie zeigt, zurzeit bei ungefähr 1 %. Dabei endeten im Jahre 1969 noch 14 % der Fälle tödlich. Dieser Wandel wird auf eine verbesserte Diagnostik und Therapie sowie auf mehr Wissen über die Erkrankung zurückgeführt. Außerdem ist anzumerken, dass das Seoulvirus meist zu einer mildereren Form von HFRS führt als das Hantaanvirus (45)(76). Die beiden Neuwelt-Hantaviren Sin Nombre- und Andesvirus verursachen deutlich schwerwiegendere Erkrankungen mit Letalitätsraten je nach Studie zwischen 21 % und 40 % (77)(78)(79).

1.5.4 Geschlechtsspezifische Unterschiede

In mehreren Studien wurde ein Unterschied in der Prävalenz und Letalität zwischen Männern und Frauen gezeigt. Dabei liegt die Rate von Männern zu Frauen bei den erkrankten Patienten/innen bei ungefähr 2:1 (69)(71)(79)(80). Als Grund dieser Rate wird ein unterschiedliches Verhalten von Männern und Frauen vermutet (80), jedoch scheint es

in der Seroprävalenz keinen Unterschied zwischen Männern und Frauen zu geben (67). Dies würde zu dem Schluss führen, dass Infektionen bei Frauen öfter einen subklinischen und milderen Verlauf nehmen (80). Das Gegenteil scheint jedoch der Fall zu sein, da in zwei Studien bei Frauen eine signifikant höhere Letalität nachgewiesen werden konnte (71)(79). Dabei ist der Grund für dieses Verhältnis nach wie vor unklar (81).

1.6 Pathophysiologie

Die Pathophysiologie der Hantavirusinfektion ist noch nicht abschließend geklärt, jedoch scheint die Endothelzelle eine zentrale Rolle zu spielen. Die Viren befallen diese Zellen und verändern, obwohl sie keinen offensichtlichen zytopathischen Effekt induzieren (82)(83), die Barrierefunktion des mikrovaskulären Endothels vor allem in Niere und Lunge (3). Es kommt zur Steigerung der Permeabilität mit Verlust von Plasma aus dem Gefäßsystem ins Gewebe (81)(84). Zur genauen Pathogenese dieses Prozesses gibt es einige Hypothesen, die im Folgenden überblicksmäßig vorgestellt werden.

Es wurde gezeigt, dass die pathogenen Hantaviren von der apikalen Seite, vermittelt durch das Membranprotein CD55, in die Endothelzelle eindringen (85) und dabei das Integrin $\alpha\beta 3$ nutzen (86)(87). Im Gegensatz dazu verwenden apathogene Hantaviren das Integrin $\beta 1$, um in die Zelle zu gelangen (86). Über das Integrin $\beta 3$ können pathogene Hantaviren des Weiteren die Migration der Endothelzellen blockieren (88). Diese Mechanismen sind gut mit dem klinischen Erscheinungsbild der Infektion vereinbar, da das Integrin $\beta 3$ eine wichtige Rolle in der Regulation der Gefäßpermeabilität, dem Erhalt der vaskulären Integrität und der Thrombozytenfunktion spielt (87)(88).

Da das Virus selbst offensichtlich keinen zytopathischen Effekt induziert (82)(83), entstand die Hypothese, dass die Pathogenese durch zytotoxische T-Zellen verursacht ist (89)(90). Dagegen spricht allerdings eine Studie, in der gezeigt werden konnte, dass eine spezifische T-Zell Depletion keinen Einfluss auf den Krankheitsprozess im Goldhamstermodell bei Andesvirusinfektion hat. Daher wird hier davon ausgegangen, dass T-Zellen keinen Einfluss auf die erhöhte Gefäßpermeabilität bei Hantavirusinfektionen haben (3)(91). Außerdem gibt es auch Evidenz dafür, dass T-Zellen das Risiko für ein akutes Nierenversagen während der Infektion verringern und damit protektiv wirken (92).

Eine weitere Hypothese ist durch die Entdeckung von signifikant erhöhten Spiegeln von VEGF (Vascular endothelial growth factor) und damit in Zusammenhang gebrachten herunterregulierten VE-Cadherinen in Patienten/innen mit HFRS entstanden (93). Diese sind wichtig für die Aufrechterhaltung des Endothel-Zell-Kontaktes. Dadurch könnte die

gesteigerte Gefäßpermeabilität während der Infektion erklärt werden (93)(94)(95)(96). Diese Hypothese wird jedoch durch eine Studie infrage gestellt, bei der in einem Andesvirus-Goldhamstermodell keine erhöhten VEGF Spiegel in infizierten Tieren gemessen werden konnten (97).

Die erhöhte Gefäßpermeabilität könnte des Weiteren durch die Bradykinin Hypothese erklärt werden. Bradykinin ist ein physiologischer, lokal wirksamer Vasodilatator und zusätzlich erhöht es die Kapillarpermeabilität (98). Dabei könnte ein in der Infektion verstärkt freigesetztes Bradykinin die Folgen an den Gefäßen erklären (99). Dies wird durch einen Fallbericht unterstützt, bei dem ein mit dem Puumalavirus infizierter Patient mit schweren Permeabilitätsstörungen sehr gut auf Icatibant, einen Bradykinin Antagonist, angesprochen hat (100).

Während der Infektion kommt es auch zur Aktivierung des Komplementsystems, wobei diese über den klassischen und den alternativen Weg erfolgt. Dabei scheint das Ausmaß der Aktivierung mit der Schwere der Erkrankung zu korrelieren (101)(102). Außerdem könnte die Produktion großer Mengen proinflammatorischer Zytokine bei der Pathogenese eine Rolle spielen (3). Diese wurden bei HCPS-Patienten/innen mit tödlichem Ausgang vermehrt gefunden und spielen daher eine Rolle als Marker für die Schwere der Infektion (103). Bei Patienten/innen mit HFRS wurden ebenfalls erhöhte Zytokin-Werte festgestellt (104)(105), wodurch auch hier ein Zusammenhang zwischen der Stärke der Zytokinproduktion und der Schwere der Erkrankung angenommen wird (106)(107)(108). Daher kann ebenso dieser Mechanismus die bei Hantavirusinfektionen typische Erhöhung der vaskulären Permeabilität unterstützen (109). Außerdem ist zu erwähnen, dass pathogene Hantaviren im Gegensatz zu den apathogenen Vertretern die Typ-I-Interferonantwort effizient unterdrücken können. Dadurch wird die frühe Induktion des Immunsystems verzögert und das Hantavirus kann sich in der Zelle vermehren (3)(84)(110)(111).

Histopathologisch ist die Hantavirusinfektion meistens mit einer akuten tubulointerstitiellen Nephritis vergesellschaftet. Dazu kommen ein interstitielles Ödem, Infiltration von Entzündungszellen, Blutungen im äußeren Rindengewebe und Veränderungen des tubulären Epithels. Die Veränderungen am Glomerulus sind dagegen unspezifisch und relativ mild ausgeprägt (112). Jedoch wurden in einer elektronenmikroskopischen Untersuchung Veränderungen der Podozyten und veränderte Lokalisationen von Verbindungsproteinen gefunden. Daher könnte eine gestörte Integrität

der Podozyten ein Grund für die bei Hantavirusinfektionen vorkommende Proteinurie sein (113). Außerdem kann mithilfe der Polymerasekettenreaktion (PCR) spezifische virale RNA in histologischen Schnitten von Nierenbiopsien nachgewiesen werden (114).

1.7 Risikofaktoren

Einer der wichtigsten Risikofaktoren für eine Infektion mit Hantaviren stellt der Konsum von Tabak und damit das Rauchen dar (115)(116)(117). Dabei scheint eine klare Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen Menge an Zigaretten pro Tag und dem Risiko für eine Infektion zu bestehen (117). Daher wird angenommen, dass die Übertragung auch vom Zustand des Respirationstraktes abhängig ist (116). Weitere Risikofaktoren sind Holz- und Waldarbeiten, der Kontakt mit Nagetieren und deren Ausscheidungen sowie das Leben in Häusern, in die Nagetiere leicht eindringen können (115)(116). Daher wird vermutet, dass die Ansteckung vor allem in den Häusern oder bei Waldarbeiten stattfindet (116).

1.8 Klinisches Bild

Das klinische Bild einer Hantavirusinfektion lässt sich, je nachdem welches Virus die Infektion ausgelöst hat, in zwei Gruppen einteilen (siehe Tabelle 1). Die Altwelt-Hantaviren führen zum Hämorrhagischen Fieber mit renalem Syndrom (HFRS) bzw. der mildereren Form der sogenannten Nephropathia epidemica, die durch das Puumalavirus verursacht wird. Diese Erkrankungen werden in Abschnitt 1.8.1 genauer erläutert.

Die Neuwelt-Hantaviren mit deren Hauptvertretern Sin Nombre- und Andesvirus führen dagegen zum Hantavirus-assoziierten (kardio)pulmonalen Syndrom (HCPS/HPS). Da diese Erreger in Europa nicht endemisch sind, wird das Krankheitsbild der Vollständigkeit halber nur kurz in Abschnitt 1.8.2 erwähnt. (3)

1.8.1 Hämorrhagisches Fieber mit renalem Syndrom (HFRS)

Das HFRS wird vor allem durch folgende Viren verursacht: das Hantaanvirus, Puumalavirus, Dobravavirus und Seoulvirus (76). Die Inkubationszeit dieser Krankheit beträgt zwei bis vier Wochen, kann allerdings in Ausnahmefällen auch fünf bis 60 Tage dauern (3)(23)(35)(118).

Wie Abbildung 5 zeigt, ist der Verlauf typischerweise in fünf Phasen aufgeteilt. Beginnend mit der febrilen Phase, die durch abrupt einsetzendes Fieber charakterisiert ist. Sie geht über in die hypotensive Phase. Dort steht die Kreislaufsymptomatik im Vordergrund. Die Nierenbeteiligung kommt dann in der oligurischen Phase zum Tragen. Daran schließt sich die diuretische Phase an, die zur Rekonvaleszenz führt und die Regeneration einleitet. Der

Verlauf kann jedoch stark variieren, sodass nicht immer alle Phasen klar in Erscheinung treten. Bei subklinischen Verläufen können oft Phasen fehlen. Die Erkrankung kann auch tödlich enden. In solchen Fällen kommt es häufig zum Überlappen der Phasen. Der überwiegende Teil aller Infektionen wird mit einem Anteil von bis zu 70-80 % mit subklinischen Verläufen vermutet (35)(69)(76).

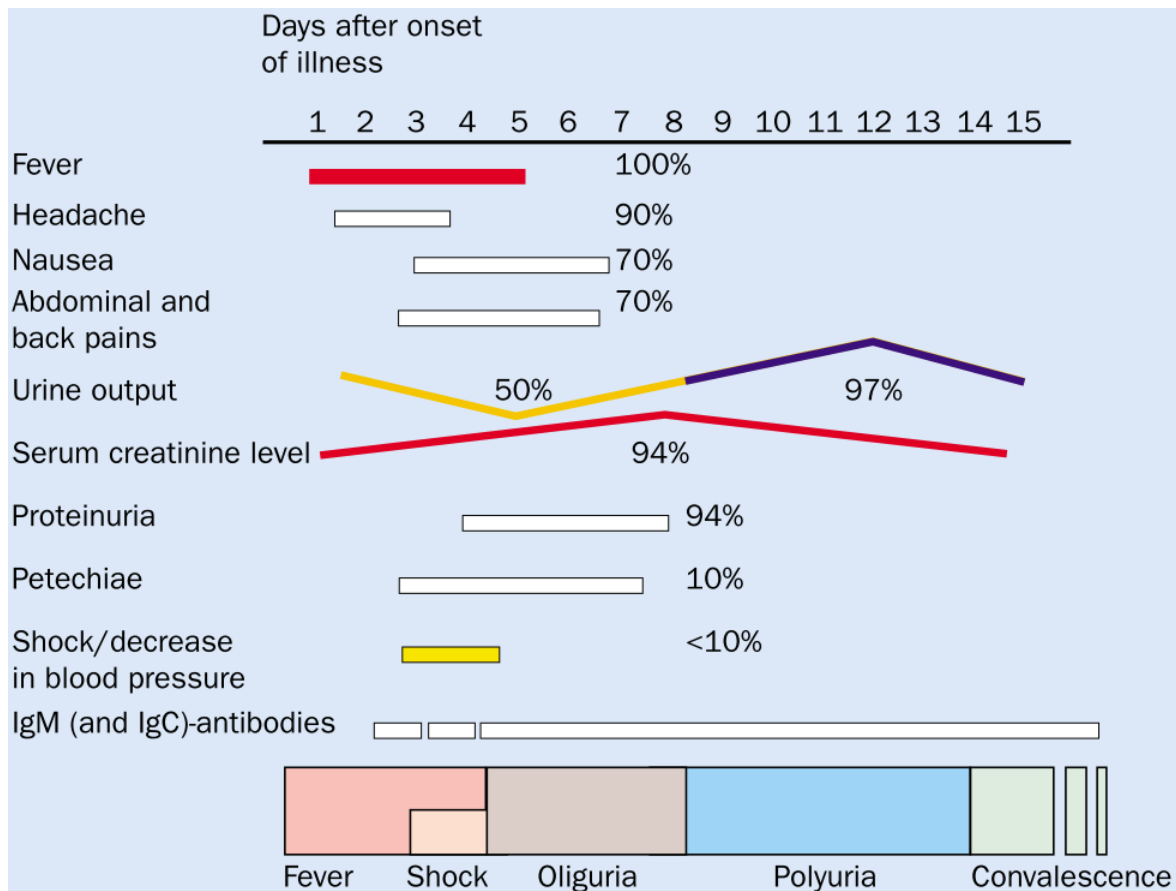


Abbildung 5: Schematische Darstellung des typischen klinischen Verlaufs der Puumalavirusinfektion (Nephropathia epidemica) (35)

Im folgenden Kapitel wird die Infektion mit dem Puumalavirus genauer beleuchtet, da dieses der mit Abstand wichtigste Erreger des HFRS in Österreich ist (siehe Abschnitt 1.5.1). In Abschnitt 1.8.1.2 schließt sich dann eine kurze Erläuterung zur Infektion mit den anderen Altwelt-Hantaviren an.

1.8.1.1 Puumalavirusinfektion

Die Infektion mit dem Puumalavirus verursacht meist eine mildere Form des HFRS und wird daher auch als Nephropathia epidemica bezeichnet (3). Dabei ist anzumerken, dass die Infektion bei Kindern ein ähnliches klinisches Bild zeigt wie bei Erwachsenen. Jedoch scheint sie noch milder zu verlaufen (119)(120).

Die Erkrankung beginnt mit hohem Fieber, welches über drei bis vier Tage anhält und das Hauptcharakteristikum der *febrilen Phase* darstellt (3)(23)(35)(118). Dazu kommen unspezifische Symptome wie Schüttelfrost, Kopf- und Gliederschmerzen (3)(23). Die febrile Phase geht in die *hypotensive Phase* über. Diese wird typischerweise durch Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen und Schmerzen im unteren Rückenbereich begleitet (23)(35)(118). Die Hypotension kann bis hin zum Schock führen und mit hämostatischen Störungen wie beispielsweise konjunktivalen Einblutungen und Petechien der Haut einhergehen (3)(23)(35). Es konnte außerdem gezeigt werden, dass es im Rahmen der hämostatischen Dysregulation bei nahezu jedem/jeder Patienten/in zu milden, endoskopisch detektierbaren Blutungen im Gastrointestinaltrakt kommt. Dies kann unter Umständen die häufig auftretenden Bauchschmerzen während dieser Phase erklären (121). Außerdem können Sehstörungen auftreten, die sich unter anderem durch eine plötzlich auftretende Kurzsichtigkeit äußern. Eine finnische Übersichtstudie zeigt hierzu, dass bei Puumalavirusinfektionen 10–36 % der Patienten/innen über Sehstörungen klagen (35). Hautala et al. haben sich in einer prospektiven Studie näher mit den okulären Symptomen der Puumalavirusinfektion auseinandergesetzt. Dabei zeigten 70 % der Patienten/innen in der akuten Phase der Erkrankung okuläre Symptome. Dabei handelte es sich vor allem um verminderte Sehschärfe und Schwellungen der Konjunktiva. Außerdem fand man beim Großteil der Patienten/innen einen verminderten intraokulären Druck, eine Verdickung der Linse, eine neu aufgetretene Kurzsichtigkeit sowie eine Abflachung der vorderen Augenkammer und eine Verkürzung der Glaskörperlänge (122). Als Mechanismus für die Verschlechterung der Sehschärfe und der Kurzsichtigkeit wird daher die Verdickung der Linse angenommen (122)(123). Eine Studie aus Graz von Theiler et al. ergab bei 50 % der Patienten/innen eine Kurzsichtigkeit, wobei die Abweichung vom Vorwert im Durchschnitt bei ungefähr -2,5 Dioptrien lag. Die Studie konnte außer einem niedrigeren Wert des C-reaktiven Proteins (CRP) bei den Patienten/innen mit Augenbeteiligung keine Unterschiede zwischen Patienten/innen mit und ohne Augenbeteiligung feststellen. Deswegen geht die Forschungsgruppe davon aus, dass die Sehverschlechterung unabhängig von der Schwere der Erkrankung ist. (124)

An die hypotensive schließt sich die *oligurische Phase* an, die durch die Nierenbeteiligung charakterisiert ist (35). Diese äußert sich im Labor durch ein erhöhtes Serum Kreatinin, Proteinurie, Mikrohämaturie und eine reduzierte Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) (35)(125). Dabei entwickeln während der Infektion je nach Studie und Definition zwischen 54 % und 95 % der Patienten/innen ein akutes Nierenversagen (35)(118)(126). Zur

Überbrückung dieses Nierenversagens müssen sich ungefähr 5 % der Patienten/innen einer Dialyse unterziehen (35)(118)(126)(127). Im Rahmen der Nierenfunktionseinschränkung kann es außerdem zu Flüssigkeitsretention und Bildung von Ödemen kommen (35).

Die Proteinurie ist nicht selektiv, betrifft also sowohl den glomerulären als auch den tubulären Teil der Nephrone, und findet sich bei fast jedem Patienten/jeder Patientin mit einer Nephropathia epidemica (35)(125)(127)(128). Eine Mikrohämaturie ist bei 58 % bis 85 % der Patienten/innen zu finden (35)(127).

Die Regeneration beginnt meist in der zweiten Woche der Erkrankung, in der auf die oligurische die **polyurische Phase** folgt. Dabei kommt es zu einer Verbesserung der Harnausscheidung, woraus typischerweise eine Polyurie resultiert (35).

In der **Rekonvaleszenz** kommt es zur Normalisierung der Funktionen. Dabei kann diese je nach Ausmaß unterschiedlich lange dauern. Die Polyurie der polyurischen Phase kann noch mehrere Wochen andauern und mit einem renalen Hypertonus vergesellschaftet sein (23). Nach der Infektion erholt sich jedoch die Nierenfunktion nahezu bei allen Patienten/innen wieder. In zwei Studien wurde die GFR in sechs oder zwölf Monate follow-up Untersuchungen nachkontrolliert und eine Normalisierung der durch die Puumalavirusinfektion ausgelösten Nierenfunktionseinschränkung festgestellt. Nur bei einem/einer Patienten/in konnte in der sechs Monate follow-up Studie eine weiterhin erniedrigte GFR ermittelt werden, die durch eine schwere Verlaufsform der Infektion begründet ist (125)(129). Dabei ist anzumerken, dass es in der Folge ebenfalls zur Hyperfiltration, also einer erhöhten GFR, kommen kann (130). Weiter kann auch die Proteinurie mehrere Jahre anhalten (130), wobei sich laut einer Studie von Miettinen et al. nach spätestens zehn Jahren alle genannten Nierenparameter wieder normalisieren (131). Die Hämaturie wurde bei einer deutschen prospektiven Querschnittsstudie untersucht. Dabei waren bei follow-up Untersuchungen nach sieben bis 35 Monaten noch in 25 % der Fälle eine Hämaturie nachweisbar (118).

Auch der Blutdruck wurde in follow-up Untersuchungen betrachtet. Dabei hatten fünf Jahre nach Infektion signifikant mehr Patienten/innen im Vergleich zur Kontrollgruppe eine Hypertonie. In der follow-up Untersuchung nach zehn Jahren verfehlte dieser Unterschied die statistische Signifikanz, wobei Miettinen et al. trotzdem eine Tendenz zur Entwicklung einer Hypertonie nach Infektion vermuteten (131). Die Langzeitprognose für Puumalavirus infizierte Personen wird als günstig eingeschätzt (130)(131).

Tabelle 3 zeigt die Häufigkeiten der zu erwartenden klinischen Zeichen und Symptome einer Puumalavirusinfektion. Diese Daten stammen aus einer Grazer Studie, die das Jahr 2012, in dem ebenfalls außergewöhnlich viele Fälle registriert wurden, genauer untersuchte. Daten dieser Vorgänger-Studie von Fabian et al. (132) flossen auch in die hier vorliegende Arbeit ein und dienten als Vergleich (siehe Abschnitt 3.3)

Tabelle 3: Symptome bei Puumalavirusinfektion 2012 in der Steiermark aus der Studie von Fabian et al. (132)

Symptom	Häufigkeit in %
Fieber	90,5
Kopfschmerzen	54,8
Gastrointestinale Symptome	59,5
Sehstörungen	28,6
Lumbalgie	21,4
Respiratorische Symptome	14,3
Arthromyalgie	7,1
Petechien	0

Hier wurden auch die typischen Laborveränderungen während der Infektion untersucht. Dabei zeigten 85 % der Patienten/innen im Aufnahmelabor eine Thrombozytopenie und ungefähr zwei Drittel einen erhöhten Kreatinin-Wert. Bei 40 % konnte eine Leukozytose festgestellt werden. Außerdem waren bei 50 % der Patienten/innen die Leberenzyme Alanin-Aminotransferase (ALT) und Aspartat-Aminotransferase (AST) erhöht (132). Diese Häufigkeiten sind ähnlich in der Übersichtsarbeit von Vapalahti et al. beschrieben, die zusätzlich noch eine Proteinurie bei 84-100 % und eine Hämaturie bei 58-85 % der Erkrankten angibt (35).

Veränderungen im Elektrokardiogramm (EKG) und in der Echokardiographie sind ebenfalls häufige Befunde während einer Hantavirusinfektion. Da sie keiner Phase eindeutig zuzuordnen sind, werden sie hier separat beschrieben. Während in der febrilen Phase vor allem eine Sinus-Tachykardie zu finden war, wurde bei oligurischen Patienten/innen die Sinus-Bradykardie als häufigste EKG Veränderung festgestellt. Ebenfalls wurden während der gesamten Infektion verschiedene andere Veränderungen im EKG diagnostiziert. Zu diesen zählten eine unspezifische ventrikuläre Erregungsrückbildungsstörung, ein verlängertes QT Intervall, ein atrioventrikulärer Block

ersten Grades sowie Vorhofflimmern (133). Einige Patienten/innen zeigten außerdem in der Echokardiographie eine abnormale linksventrikuläre Kontraktion. All diese Veränderungen waren bei den follow-up Untersuchungen nicht mehr nachweisbar, was für einen benignen Charakter spricht (133)(134).

1.8.1.2 Dobrava-, Hantaan- und Seoulvirusinfektion

Die Infektion mit den anderen Altwelt-Hantaviren läuft grundsätzlich ähnlich ab, wobei hier häufiger ein schwererer Verlauf im Sinne eines HFRS zu erwarten ist. Dabei werden, hier am Beispiel der Dobravavirusinfektion, häufiger hämorrhagische Komplikationen und schwere Nierenfunktionseinschränkungen mit Dialysepflichtigkeit beobachtet. Außerdem kommt es vermehrt zu Pleuraergüssen und Aszitesbildung (3)(23)(35). Daraus resultiert eine höhere Letalität, die, wie bereits in Abschnitt 1.5.3 beschrieben, je nach Virus zwischen 0,3 % und 16 % liegt (23)(45)(73)(74)(75)(76).

1.8.1.3 Seltene Komplikationen und Spätfolgen

Es gibt noch eine Reihe von weniger häufigen Symptomen, Komplikationen und Spätfolgen, die im Folgenden aufgeführt werden. Jedoch erhebt dieser Abschnitt dabei keinen Anspruch auf Vollständigkeit.

Außer den in der Frühphase häufig auftretenden neurologischen Symptomen wie Kopfschmerzen und Somnolenz (35) gibt es eine Reihe weiterer neurologischer Krankheitsbilder, die bei einer Puumalavirusinfektion auftreten können. Es ist anzumerken, dass die Detektion von Läsionen in der weißen Substanz durch eine Magnetresonanztomographie (MRI) keine Seltenheit während einer Nephropathia epidemica ist. Dabei wurden solche Läsionen in einer Studie bei bis zu 50 % der Patienten/innen gefunden, wobei die Veränderungen als unspezifisch klassifiziert wurden (135). Jedoch entwickeln insgesamt ungefähr 1 % aller Patienten/innen ernsthafte neurologische Symptome (136). Als Beispiel dafür ist ein Fall von akuter disseminierter Enzephalomyelitis, zehn Tage nach Beginn einer schwerer Puumalavirusinfektion, bekannt (137). Des Weiteren sind Fälle von symptomatischer Enzephalitis beschrieben, welche sich unter anderem durch Ataxie und Blasendysfunktion zeigten. Dabei wurde bei den Patienten/innen zusätzlich eine intrathekale Antikörperbildung gegen das Puumalavirus nachgewiesen (138)(139). Eine weitere seltene Komplikation einer Hantavirusinfektion ist das Guillain-Barré Syndrom, welches bisher erst wenige Male im Zusammenhang mit einem HFRS aufgetreten ist (140)(141).

Eine endokrinologische Komplikation ist die Entwicklung eines Hypopituitarismus. Dieser entsteht morphologisch durch hypophysäre Blutungen oder ein Empty Sella Syndrom und macht eine Hormonersatztherapie notwendig (35)(142)(143)(144). Dabei lag die Prävalenz von hormonellen Störungen durch Hypopituitarismus nach HFRS in einer serbischen Studie bei 18,3 % (142).

Ebenso können schwere Blutungen auftreten. Repräsentativ dafür steht ein Patient, der während einer Puumalavirusinfektion eine Milzblutung entwickelte und sich einer Splenektomie unterziehen musste (145). Zudem ist anzuführen, dass durch die Blutungskomplikationen eine Verwechslungsgefahr mit dem Hämolytisch-Urämischen Syndrom besteht. Beide Erkrankungen können nämlich mit Fieber, akutem Nierenversagen und Thrombozytopenie einhergehen und in lokalen Ausbrüchen auftreten. Daher sollten Beide als Differenzialdiagnose zueinander betrachtet werden (146).

Obwohl respiratorische Symptome begleitend zu einer Puumalavirusinfektion keine Seltenheit sind (132), werden schwere pulmonale Komplikationen nur selten beschrieben. Es sind allerdings auch Verläufe mit akutem Lungenversagen (ARDS; Acute Respiratory Distress Syndrome) im Sinne eines Hantavirus Pulmonalen Syndroms (HPS) möglich. Dies entsteht hauptsächlich durch die Neuwelt-Hantaviren, ist jedoch auch in einzelnen Fällen bei Puumalavirusinfektion beschrieben (147). Daneben sollte ebenso in der Differenzialdiagnostik zur atypischen Pneumonie an eine Infektion mit diesem Hantavirus gedacht werden, da auch bereits eine massive Pneumonie als Manifestation beschrieben wurde (148).

Eine seltene Form der normal üblichen Nierenbeteiligung stellt das nephrotische Syndrom dar, welches vor allem in der Rekonvaleszenzphase auftritt. Für diese Form der durch Puumalavirus ausgelösten Glomerulonephritis wurde jedoch eine günstige Prognose festgestellt (149)(150).

1.8.2 Hantavirus assoziiertes kardiopulmonales Syndrom (HCPS)

Das Hantavirus assoziierte (kardio)pulmonale Syndrom (HPS/HCPS) wird durch die Neuwelt-Hantaviren ausgelöst. Es verläuft zunächst dem HFRS ähnlich und beginnt abrupt mit hohem Fieber und unspezifischen Symptomen, wie Übelkeit, Erbrechen, Myalgien, Schwindel und abdominellen Schmerzen. Anschließend entwickeln die Patienten/innen typischerweise Hypotension, die bis zum kardiogenen Schock führen kann. Vier bis zehn Tage nach Symptombeginn treten dann mit Husten, Tachy- und Dyspnoe die pulmonalen Symptome auf. Dabei kann es zur kardiopulmonalen Dekompensation kommen, die sich

durch ein Lungenödem bis zum Lungenversagen (ARDS) zeigt. Die Letalität liegt, wie in Abschnitt 1.5.3 beschrieben, bei bis zu 40 % (3)(23).

1.9 Diagnostik

Zur Diagnostik einer Hantavirusinfektion wird eine serologische Untersuchung durchgeführt. Dabei wird mithilfe eines Ig(Immunglobulin)M- und IgG-Enzyme-linked-Immunosorbent-Assay (ELISA) der Titer Nachweis erbracht. Für eine sichere Diagnostik ist ein positiver IgM und IgG Titer oder ein Anstieg des IgG Titers in Serumpaaren notwendig. Bei zweifelhaften ELISA Ergebnissen können die Antikörper weiterführend durch ein anderes unabhängiges Verfahren nachgewiesen werden. Dazu eignen sich der Immunblot sowie das Immunfluoreszenz-Assay (IFA). Dabei sind die IgM Antikörper durchschnittlich ein bis drei Monate nach Erkrankungsbeginn nachweisbar. Die IgG Antikörper können deutlich länger nachgewiesen werden und persistieren vermutlich lebenslang. (23)

Ein weiteres Verfahren zur Diagnostik besteht im Nachweis von RNA des Hantavirus im Blut. Dies erfolgt mittels PCR und kann im Vergleich zu den serologischen Untersuchungen schon früher im Krankheitsverlauf positive Ergebnisse liefern. Allerdings müssen zum Nachweis von viraler RNA im Blut auch Viren im Blut vorhanden sein. Diese virämische Phase dauert bei der Hantavirusinfektion nur wenige Tage, weswegen der Nachweis mittels PCR lediglich in der frühen Phase der Infektion erfolgversprechend ist. (3)(23)

Die PCR kann auch zur Nukleotidsequenzanalyse, die zur Identifikation des Virusstammes dient, genutzt werden (23). Das kann von Bedeutung werden, da man herausgefunden hat, dass sich selbst auf kleinen Gebieten verschiedene Virusstämme voneinander abgrenzen lassen (151)(152). So wurden zum Beispiel auf der dänischen Insel Fünen zwei unterschiedliche Stämme identifiziert, die jeweils im Südosten und Westen der Insel zu finden sind (152). Dadurch könnte man bei infizierten Patienten/innen herausfinden, wo genau und eventuell unter welchen Umständen sie sich infiziert haben (153). Eine solche real-time-PCR wurde in Brasilien entwickelt und kann vier Virusstämme unterscheiden, die im brasilianischen Amazonas zirkulieren (154).

Außerdem ist ebenso ein Schnelltest verfügbar, der innerhalb von 15 Minuten IgM-Antikörper gegen ein Hantavirus anzeigt. Im mikrobiologischen Labor der Universitätsklinik für Innere Medizin an der Medizinischen Universität Graz sind jeweils für Puumalavirus als auch für Dobrava-Hantaanvirus solche Tests vorhanden (Reagentia,

Toivala, Finland). Der Puumala IgM Test detektiert IgM Antikörper, die gegen das Puumalavirus-Nukleokapsid-Protein gerichtet sind und hat eine Sensitivität von 93,1 % und eine Spezifität von 98,4 %. Der Dobrava-Hantaan IgM Test verwendet das membrangebundene Hantaanvirus Antigen und detektiert sowohl Dobravavirus, als auch Hantaanvirus IgM Antikörper. Dieser Test weist eine Sensitivität von 96,4 % und eine Spezifität von 97,9 % auf. Dabei ist anzumerken, dass die Schnelltests auch mit anderen Hantavirus IgM Antikörpern kreuzreagieren können (155)(156).

1.10 Therapie

Die Therapie der Hantavirusinfektion erfolgt symptomatisch, da derzeit keine spezifische antivirale Therapie verfügbar ist. Die symptomatische Therapie umfasst dabei, je nach Schweregrad der Infektion, eine intensivmedizinische Betreuung, bei der das akute Nierenversagen bei Bedarf auch mittels Dialyse behandelt werden kann. Außerdem wird der Kreislauf stabilisiert, die Blutungskomplikationen therapiert und bei der Entwicklung eines ARDS durch Intubation und maschinelle Beatmung die Atmung unterstützt. (3)(23)

Momentan werden neue Therapieansätze getestet. Dazu gehört auch der Einsatz von Ribavirin in der Akuttherapie der Infektion. Die Studienlage ist dazu jedoch noch nicht eindeutig. Im Tiermodell konnten zuerst Erfolge mit Ribavirin in der Behandlung einer Hantavirusinfektion erzielt werden (157)(158). In einer prospektiven, doppel-blinden, placebo-kontrollierten klinischen Studie in China wurde dann auch eine signifikant niedrigere Mortalität in der Ribavirin Gruppe festgestellt (159). Eine klinische Studie im europäischen Teil Russlands mit Puumalavirusinfizierten zeigte jedoch eine insuffiziente Wirksamkeit und Sicherheit der Ribavirin Therapie (160).

Als weiterer Therapieansatz wird der Einsatz von monoklonalen Antikörpern getestet. Dabei verwendeten Garrido et al. zwei verschiedene humane monoklonale Antikörper, die ein Patient, der am Andesvirus erkrankt war, generiert hatte und testeten diese jeweils als Mono- und Kombinationstherapie in einem Goldhamstermodell von Andesvirus induziertem HCPS. Alle Therapieformen schützten 100 % der Tiere vor der normalerweise tödlichen Dosis, weswegen die Forschungsgruppe davon ausging, dass die Antikörpertherapie eine effektive Post-Expositions-Therapie für das Andesvirus induziertes HCPS sein kann (161).

Ein weiterer Ansatz ist die Therapie mit Blutplasma von Patienten/innen, welche die Erkrankung bereits durchgemacht haben und dieses Plasma daher schon Antikörper gegen das Virus enthält. Dies zeigte im Tiermodell Erfolg (162). In einer klinischen Studie bei

Andesvirusinfizierten brachte es einen grenzwertig signifikanten klinischen Vorteil in Bezug auf die Hauptzielgröße der Studie – die Letalität innerhalb von 30 Tagen (163). Für die Therapie mit Kortikosteroiden konnten in einer klinischen Phase-II-Studie in Chile keine signifikanten Vorteile ermittelt werden (164).

1.11 Prävention

In Österreich existiert derzeit kein zugelassener Impfstoff, daher besteht die Prävention aus Vermeidung des Kontaktes mit infizierten Tieren und deren Ausscheidungen (Expositionsprophylaxe) (3). Die wichtigsten Maßnahmen in diesem Zusammenhang sind laut Robert Koch-Institut das intensive Bekämpfen der Nagetiere im Umfeld menschlicher Wohnbereiche, das sichere Aufbewahren von Lebensmitteln, sowie der korrekte Umgang mit toten Nagetieren und deren Ausscheidungen. Dabei sollte Staubentwicklung in kontaminierten Bereichen durch Befeuchten vermieden werden sowie bei Arbeiten in diesen Bereichen ein Atemschutz und Handschuhe getragen werden. Als Atemschutz wird vom Robert Koch-Institut eine Atemschutzmaske vom Typ FFP 3 empfohlen. Außerdem sollen Kadaver und Exkremete, bevor man sie entsorgt, mit Desinfektionsmittel besprüht werden. (23)(165)

In einigen asiatischen Ländern werden inaktivierte Viren zur Impfung eingesetzt, wobei der Erfolg dieser Maßnahme durch widersprüchliche Berichte nicht klar einzuschätzen ist (3). In Korea wurde eine Impfung mit inaktiviertem Hantaanvirus entwickelt, die den Namen Hantavax® trägt. Diese erzielte, im Schema mit zwei Impfdosen, ein gutes Ansprechen einen Monat nach der Impfung mit einer Serokonversionsrate von 97 %. Allerdings konnten nach einem Jahr nur noch bei 50 % der Probanden neutralisierende Antikörper festgestellt werden (166). Ein Impfschema mit drei Dosen wurde, mit einer Dauer der Seropositivität von ungefähr zwei Jahren, daher als wirksamer erkannt (167), wobei die Effektivität der Impfung nur als moderat in Hochrisiko-Populationen in endemischen Gebieten beschrieben wird (168). Dies zeigt auch eine weitere Studie, in der kein statistisch signifikanter Schutz der Impfung vor der Entwicklung eines akuten Nierenversagens während einer Hantavirusinfektion gezeigt werden konnte (169). Auch in China wurde ein Impfstoff mit inaktiviertem Hantaan- und Seoulvirus entwickelt, der jährlich ungefähr zwei Millionen Mal verabreicht wird und ebenfalls mit einem drei Dosen Impfschema aufwartet. Dabei sind bei 90 % der Probanden 33 Monate nach der Booster Impfung Antikörper nachweisbar (170)(171).

Neben dem inaktivierten Virus gibt es noch weitere Ansätze zur Entwicklung eines Impfstoffes gegen Hantaviren. Dabei besteht eine Möglichkeit darin, nur einen Teil des Virus zu verwenden. Auch für das Puumalavirus gibt es solche Versuche. Jedoch sind viele dieser Ansätze noch auf der Stufe des Mausmodells und daher noch Teil der Grundlagenforschung (172)(173)(174).

Um das Problem des niedrigen immunologischen Gedächtnisses, welches die Impfung mit dem inaktivierten Virus zeigt, zu lösen, wurde eine DNA (Desoxyribonukleinsäure) Impfung entwickelt, die für das Hantaanvirus Gn und das lysosomal-associated membrane protein 1 (LAMP1) kodiert und eine CD4+ T Zell Reaktion auslösen soll (171)(175). Zu diesen DNA Impfstoffen laufen momentan die klinischen Studien (171).

1.12 Ziel der Arbeit

Ziel dieser Arbeit war es, das Patientenkollektiv des LKH Universitätsklinikums Graz mit diagnostizierter Puumalavirusinfektion im Jahr 2019 zu analysieren. Dabei sollten besonders die klinischen Symptome, mit der sich die Erkrankung manifestiert, sowie mögliche Übertragungswege und -orte betrachtet werden. Zusätzlich sollte ein Vergleich zum Jahr 2012 gezogen werden, in welchem ebenfalls eine überdurchschnittlich hohe Zahl an Fällen registriert wurde.

2 Material und Methoden

In diesem Kapitel werden die Datenbasis und die Methoden dieser Arbeit beschrieben. Es erfolgte die Erfassung des Patientenkollektivs des LKH Universitätsklinikums Graz, das im Jahre 2019 am Puumalavirus erkrankte. Dieses wurde mithilfe einer retrospektiven Datenanalyse beleuchtet (siehe Kapitel 3.2) und mit dem Kollektiv aus dem Jahre 2012 verglichen (siehe Kapitel 3.3). Die Vergleichsdaten aus 2012 lieferte die Vorgänger Studie von Fabian et al. (132) (vgl. Kapitel 1.8.1.1).

Im Vorfeld zu dieser Arbeit wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz ein positives Votum (EK-Nummer: 32-050 ex 19/20) eingeholt.

2.1 Erfassung des Patientenkollektivs

Mithilfe einer computergestützten Abfrage wurden alle Ergebnisse des Puumala (156) und Dobrava-Hantaan (155) IgM Schnelltests (Reagentia, Toivala, Finland) im mikrobiologischen Labor der Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz ermittelt. Dabei wurden zunächst alle positiven oder grenzwertigen Ergebnisse aus dem Zeitraum von 01.01.2019 bis 31.12.2019 aufgenommen. Dies ergab eine Liste mit 125 Ergebnissen. Durch das Bereinigen von Doppelnennungen konnte eine vorläufige Patientenliste erstellt werden. Diese Patientenliste enthielt 77 Patientinnen und Patienten.

Da bei vielen Patienten/innen zur Verifizierung der Schnelltestergebnisse ein PCR-Virusnukleinsäure-Nachweis am Zentrum für Virologie der Medizinischen Universität Wien durchgeführt wurde, erfolgte mit diesen Ergebnissen ein zusätzlicher Abgleich. Patienten/innen mit positivem Schnelltest- und/oder PCR-Ergebnis wurden in das Patientenkollektiv der Arbeit aufgenommen. Bei grenzwertigen Schnelltestergebnissen ohne oder mit negativem Virusnukleinsäure-Nachweis war eine klinische Begutachtung des Falles erforderlich. Diese klinische Beurteilung erfolgte durch Assoz. Profⁱⁿ. Priv.-Dozⁱⁿ. Drⁱⁿ.med univ. Ines Zollner-Schwetz. Dabei wurden Patienten/innen ausgeschlossen, bei denen eine andere Diagnose wahrscheinlicher als eine Puumalavirusinfektion war. Patienten/innen mit klinisch wahrscheinlicher Puumalavirusinfektion und grenzwertigem Schnelltestergebnis wurde in das Patientenkollektiv mit aufgenommen. Somit wurde das endgültige Patientenkollektiv für das Jahr 2019 auf 57 Patienten/innen festgelegt.

Die Vergleichsdaten der Patienten/innen aus dem Jahr 2012 waren bereits aus einer Vorgängerstudie (132) vorhanden. Für eine Einzelanalyse (Geschlechterunterschied der Dialysepatienten/innen; Kapitel 3.3) wurde zusätzlich der ebenfalls aus der

Vorgängerstudie schon vorhandene Datensatz der Patienten/innen der Jahre 2007 bis 2011 verwendet. Diese zusätzlichen Patientenkollektive umfassten für die Jahre 2007 bis 2011 insgesamt 40 Patienten/innen. Der Datensatz für das Jahr 2012 enthielt 42 Patienten/innen.

2.2 Datenerhebung

Die Daten der Patienten/innen wurden aus dem Krankenhausinformationssystem Medocs des LKH Universitätsklinikums Graz erhoben. Dabei bestanden die zu erhebenden Daten aus dem klinischen Erscheinungsbild, anamnestisch aufgenommenen Hinweisen auf Ansteckungsort und Übertragungsart, Wohnort der Patienten/innen sowie die Laborparameter bei Aufnahme. Von ausgewählten Laborparametern (siehe Labor-Extremwerte in Tabelle 4) wurden auch die Extremwerte erhoben. Das bedeutet, dass je nach Laborwert der Maximal- oder Minimal-Wert während des gesamten Aufenthalts erfasst wurde. Die genaue Auflistung der erhobenen Parameter findet sich in Tabelle 4.

Tabelle 4: Erhobene Parameter sortiert nach Überbegriffen

Überbegriff	Parameter:
Administration	Alter
	Geschlecht
	Wohnort
	Aufnahmedatum
	Aufenthaltsdauer (<i>in Tagen</i>)
	Behandlungsart (<i>stationär; ambulant; extern</i>)
	Quartal
Test	Schnelltest-Ergebnis
	Dauer von erstem Arztbesuch bis zum Schnelltest (<i>in Tagen</i>)
	PCR-Ergebnis des Virusnukleinsäure-Nachweises
Anamnese	Expositions-Umgebung
	Übertragungsart
	Beschwerdedauer vor erstem Arztbesuch (<i>in Tagen</i>)
Symptome (ja/nein)	Fieber
	Kopf- oder Bulbusschmerzen
	Pulmologische Symptome (Husten, Atemnot ect.)
	Arthromyalgien
	Schüttelfrost

	Lumbalgien
	Nieren- und Flankenschmerzen
	Lichtscheue / Meningismus
	Sehstörungen
	Gastrointestinale Symptome (Übelkeit, Bauchschmerzen ect.)
	Vertigo
	Bemerkte Harnveränderungen jeglicher Art
	Petechien
	Konjunktivale oder sklerale Blutungen
	Ödeme bei Aufnahme
	Konjunktivitis bei Aufnahme
	Myopie bei Aufnahme
	Ödeme im Verlauf
	Konjunktivitis im Verlauf
	Myopie im Verlauf
Diagnostik	Systolischer Blutdruck bei Aufnahme
	Diastolischer Blutdruck bei Aufnahme
	Temperatur bei Aufnahme (<i>in °C</i>)
	Befund des Thorax-Röntgen (<i>Pleuraerguss, entzündliches Infiltrat, Pneumothorax</i>)
	Befund der Abdomen Sonographie (<i>Veränderungen der Nieren; Splenomegalie; Aszites</i>)
Intensivmedizin	Aufenthalt auf einer Intensivstation (<i>ja/nein</i>)
	Dauer des Intensivstationsaufenthalts (<i>in Tagen</i>)
	Dialyse (<i>ja/nein</i>)
	Beatmungsform (<i>O₂-Brille, CPAP-Beatmung, invasive Beatmungsform</i>)
	Outcome (<i>Exitus; Heilung</i>)
Labor bei Aufnahme	Leukozyten-Zahl (<i>/μl</i>)
	Hämoglobin-Wert (<i>g/dl</i>)
	Hämatokrit-Wert (%)
	Thrombozyten-Zahl (<i>1.000/μl</i>)
	Lymphozyten (%)

	Kreatinin-Wert (<i>mg/dl</i>)
	Harnstoff-Wert (<i>mg/dl</i>)
	Glomeruläre Filtrationsrate GFR (<i>ml/min/1,73m²</i>)
	Laktatdehydrogenase LDH (<i>U/l</i>)
	Alanin-Aminotransferase ALT (<i>U/l</i>)
	Aspartat-Aminotransferase AST (<i>U/l</i>)
	Aktivierte partielle Thromboplastinzeit aPTT (<i>sek.</i>)
	C-reaktives Protein CRP (<i>mg/l</i>)
Labor-Extremwerte	Minimale Thrombozyten-Zahl (<i>1.000/μl</i>)
	Maximaler CRP-Wert (<i>mg/l</i>)
	Maximaler Kreatinin-Wert (<i>mg/dl</i>)
	Maximaler Harnstoff-Wert (<i>mg/dl</i>)
	Minimale GFR (<i>ml/min/1,73m²</i>)
	Datum des Extremwerts von Kreatinin
	Datum des Extremwerts der Thrombozyten-Zahl

Es konnten allerdings nicht alle Parameter von allen Patienten/innen vollständig erhoben werden. Dies lag daran, dass einige Parameter nur im Verlauf des Krankenhausaufenthaltes erhoben werden konnten und daher bei ambulanter Behandlung oder bei Behandlung in externen Krankenhäusern ohne Datenzugriff fehlten. Sieben Patienten/innen wurden ambulant behandelt. Von diesen sind demzufolge nur die Daten bei Aufnahme verfügbar. Sechs der 57 Patienten/innen wurden nach der Erstbeurteilung im LKH Universitätsklinikum Graz in externe Krankenhäuser, auf deren Systeme kein Zugriff möglich war, überwiesen. Daher fehlen von diesen Patienten/innen die Verlaufparameter sowie die Daten zur intensivmedizinischen Behandlung.

Zusammenfassend standen somit für die Verlaufparameter 44 vollständige Datensätze zur Verfügung. Für die intensivmedizinischen Parameter waren 51 Patientendatensätze verfügbar, da davon auszugehen war, dass die ambulanten Patienten/innen eine mildere Verlaufsform ohne Notwendigkeit einer intensivmedizinischen Behandlung aufwiesen und daher als solche in diese Analysen mit aufgenommen werden konnten.

2.3 Datenanalyse

Die Datenanalyse wurde eigenhändig mithilfe des Statistikprogramms IBM SPSS Statistics Version 26 durchgeführt. Die Daten aus dem Jahr 2019 wurden deskriptiv verarbeitet

sowie ein Vergleich zwischen den Geschlechtern durchgeführt. Weiter wurden die Gruppen aus den Jahren 2012 und 2019 miteinander verglichen, um Unterschiede zwischen diesen zu erkennen (siehe Abschnitt 3.3). Dabei wurde darauf geachtet, dass nur die Patienten/innen in Vergleiche mit einbezogen wurden, die auch vergleichbar waren. Aus diesem Grund wurde ein sechsjähriger Patient aus der Analyse der Laborwerte wegen abweichender Referenzbereiche ausgeschlossen.

Die relativen Häufigkeiten wurden je nach Voraussetzung mit dem Chi-Quadrat-Test oder dem Exakter Test nach Fisher verglichen. Die Vergleiche der absoluten Werte wurden mithilfe des Mann-Whitney-U-Test durchgeführt. Falls eine Normalverteilung es zuließ, wurde hierfür allerdings ein t-Test verwendet. Ein signifikanter Unterschied wurde ab einem p Wert von $p < 0,05$ angenommen. Die Grafiken im Abschnitt 3 wurden mittels Microsoft Excel erstellt.

3 Ergebnisse – Resultate

Dieses Kapitel zeigt die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit auf. Die Bewertung der Ergebnisse erfolgt anschließend in Kapitel 4. Nachdem Abschnitt 3.1 das Patientenkollektiv aufzeigt, wird in Abschnitt 3.2 das Jahr 2019 deskriptiv beschrieben sowie Vergleiche zwischen den Geschlechtern dargestellt. Außerdem erfolgt die Aufarbeitung der Expositionsparameter. Der Vergleich der Jahre 2012 und 2019 wird in Abschnitt 3.3 vorgestellt.

3.1 Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv bestand im Jahr 2019 aus 57 Patienten/innen und im Jahr 2012 aus 42 Patienten/innen. Dadurch ergibt sich das Gesamtkollektiv aus insgesamt 99 Patientinnen und Patienten. Bei den Geschlechteranteilen zeigte sich eine Verteilung von 27 % (weiblich) zu 73 % (männlich). Das mittlere Alter im Gesamtkollektiv lag bei 42 Jahren. Für eine Einzelanalyse (Geschlechterunterschied der Dialysepatienten/innen; Kapitel 3.3) wurde zusätzlich der Datensatz mit den 40 Patienten/innen der Jahre 2007 bis 2011 verwendet. Daraus ergibt sich für diese Analyse ein Gesamtkollektiv von 139 Patienten/innen.

3.2 Jahr 2019

Im Jahr 2019 wurden insgesamt 57 Patienten/innen am LKH Universitätsklinikum Graz vorstellig. Wie bereits in Abschnitt 2.2 beschrieben, waren für einige Parameter durch ambulante Behandlung oder Behandlung in externen Krankenhäusern weniger vollständige Datensätze verfügbar. Zunächst werden allgemeine Aspekte des Jahres 2019 beschrieben. Die Verteilung der Fälle auf die Monate wird in Abbildung 6 dargestellt. Die meisten Fälle traten in Mai und Juni auf. Die Wintermonate November/Dezember und Januar/Februar sind durch die wenigsten Infektionen charakterisiert.

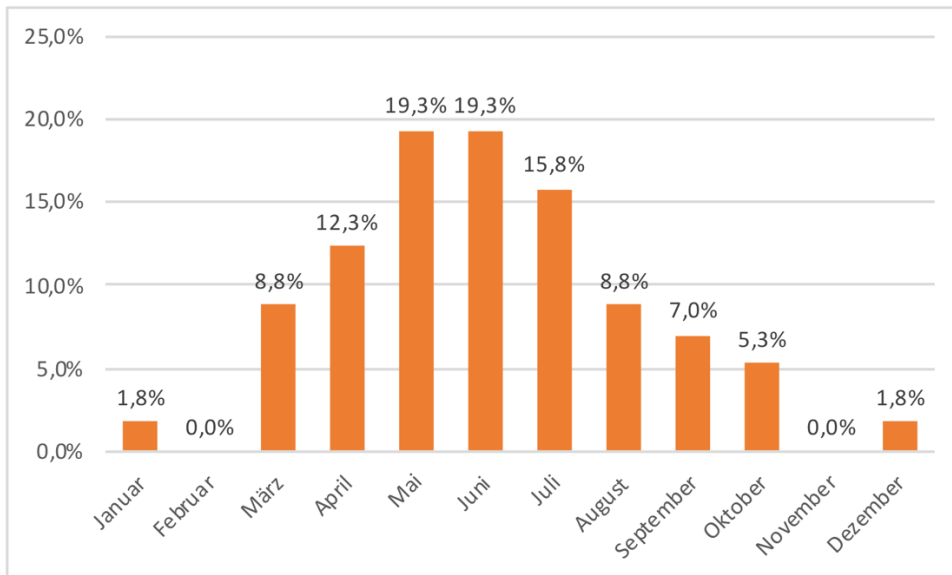


Abbildung 6: Verteilung der Fälle des Jahres 2019 pro Monat

Insgesamt bestand das Kollektiv des Jahres 2019 zu 68,4 % aus Männern. Der weibliche Anteil machte dementsprechend 31,6 % aus. Das mittlere Alter lag bei ungefähr 44 Jahren, wobei die Spannweite von sechs bis 77 Jahren reichte. Im Mittel betrug die Aufenthaltsdauer im Krankenhaus circa acht Tage. Dabei lag der Maximalwert bei 38 stationären Tagen.

3.2.1 Symptome

Die Symptome und klinischen Zeichen der Patienten/innen mit Puumalavirusinfektion im Jahr 2019 bei Erstvorstellung im Krankenhaus und während des stationären Aufenthalts sind in Tabelle 5 dargestellt. Mit um die 80 % wurden am häufigsten Fieber und Kopf- bzw. Bulbusschmerzen angegeben. Am dritthäufigsten traten mit circa 50 % gastrointestinalen Symptome auf.

Tabelle 5: Symptome und klinische Zeichen im Jahr 2019 geordnet nach der Häufigkeit des Auftretens

Symptome und klinische Zeichen	Häufigkeit (in %)
Fieber	84,2
Kopf- und Bulbusschmerzen	78,9
Gastrointestinale Symptome	47,4
Nieren- und Flankenschmerzen	33,3
Pulmologische Symptome	33,3
Arthromyalgien	33,3
Schüttelfrost	28,1
Sehstörungen	26,3

Vertigo	14,0
Harnveränderungen	14,0
Lumbalgien	12,3
Lichtscheue / Meningismus	5,3
Petechien	1,8
Konjunktivale oder sklerale Blutungen	0

3.2.2 Labor

Im Aufnahmelabor zeigten 89,3 % eine Thrombozytopenie und 71,4 % eine Erhöhung des Kreatinin-Werts, welche eine Einschränkung der Nierenfunktion anzeigte. Weiter wurde bei 41,1 % der Patienten/innen eine Leukozytose bei Aufnahme festgestellt. Im Verlauf der Infektion entwickelten 92,0 % eine Thrombozytopenie. Auch der Anteil der Patienten/innen mit Erhöhung des Kreatinin-Werts stieg an, dieser lag im Verlauf bei 82,0 %. Die absoluten Minimal/Maximal-Werte der Patienten/innen sind in Tabelle 6 dargestellt.

Tabelle 6: Extremwerte im Labor des Jahres 2019; angegeben sind der Mittelwert und in Klammern der Bereich

	Werte	Normbereich
Thrombozyten-Zahl (1.000/ μ l)	74 (7-286)	140–345
CRP-Wert (mg/l)	85 (6-220)	<5
Kreatinin-Wert (mg/dl)	3,0 (0,7-12,6)	weiblich <0,9, männlich <1,1
Harnstoff-Wert (mg/dl)	89 (16-235)	12-50
GFR (ml/min/1,73m ²)	43,7 (4,1-125,3)	>90

In dieser vorliegenden Arbeit wurde ebenfalls untersucht, ob es eine zeitliche Abfolge der Minimalwerte der Thrombozyten-Zahl und der Maximalwerte des Kreatinins gab. Dabei konnte festgestellt werden, dass der Maximalwert des Kreatinins statistisch signifikant später erreicht wurde als der Minimalwert der Thrombozyten-Zahl. Für diesen zeitlichen Abstand wird hier ein Mittelwert von 2,35 Tagen angegeben ($p < 0,05$).

3.2.3 Intensivmedizin

Im Verlauf der Erkrankung mussten fünf Patienten/innen auf einer Intensivstation behandelt werden. Das entspricht 9,8 % der Kohorte. Dabei lag die durchschnittliche Aufenthaltsdauer dort bei sieben Tagen. Keiner der Patienten/innen benötigte im Rahmen

der Intensivbehandlung eine invasive Beatmungsform, jedoch wurden drei mittels CPAP-System (continuous positive airway pressure) atemunterstützt. In vier Fällen war eine Dialyse zur Überbrückung des transienten Nierenversagens notwendig. Alle Patienten/innen im Jahr 2019 überlebten die Infektion.

3.2.4 Geschlechterunterschiede

Bei den Symptomen und klinischen Zeichen unterschieden sich die Geschlechter nur bei der Angabe von Sehstörungen signifikant. Dabei gaben Frauen in 44,4 % der Fälle dieses Symptom an, während lediglich 17,9 % der Männer über Störungen beim Sehen klagten ($p=0,035$). Die restlichen klinischen Zeichen und Symptome ergaben keinen signifikanten Unterschied zwischen Frauen und Männern. Es ist zu erwähnen, dass alle vier Patienten, die eine vorübergehende Dialyse während der Infektion benötigten, männlich waren. Dieser Unterschied erreichte jedoch keine statistische Signifikanz ($p=0,307$).

Auch die erhobenen Laborbefunde ergaben, wie Tabelle 7 zeigt, keine signifikanten Unterschiede zwischen den Geschlechtern. Die Absolut-Werte im Labor verhielten sich in gleicher Weise. Dabei konnte nur der physiologische Unterschied beim Hämatokrit-Wert (40,3 % vs 43,6 %; $p=0,011$) und der Hämoglobin-Konzentration (14,1 g/dl vs 15,7 g/dl; $p=0,001$) festgestellt werden.

Tabelle 7: Aufnahmelabor des Jahres 2019 mit Vergleich der Geschlechter; p-Wert Ermittlung je nach Voraussetzungen mittels *Chi-Quadrat-Test oder **Exakter Test nach Fisher

	Weiblich	Männlich	p Wert
Leukozytose bei Aufnahme	33,3	44,7	0,418*
Thrombozytopenie bei Aufnahme	94,4	86,8	0,652**
Erhöhter Kreatinin-Wert bei Aufnahme	66,7	73,7	0,587*

3.2.5 Räumliche Verteilung und Expositionsanamnese

Von den 57 Patienten/innen des Jahres 2019 wohnten 52,6 % in der Region steirischer Zentralraum, zu der die Bezirke Graz Stadt und Graz-Umgebung zählen. Weiter folgen die Regionen Südwest- (22,8 %) und Oststeiermark (17,5 %). Lediglich 7 % der an der Universitätsklinik Graz vorstelligen Patienten/innen mit Puumalavirusinfektion kamen aus der Südoststeiermark. Unter den Bezirken sind Graz-Umgebung und Graz Stadt mit jeweils ungefähr einem Viertel die häufigsten Herkunftsorte der vorstelligen Patienten/innen.

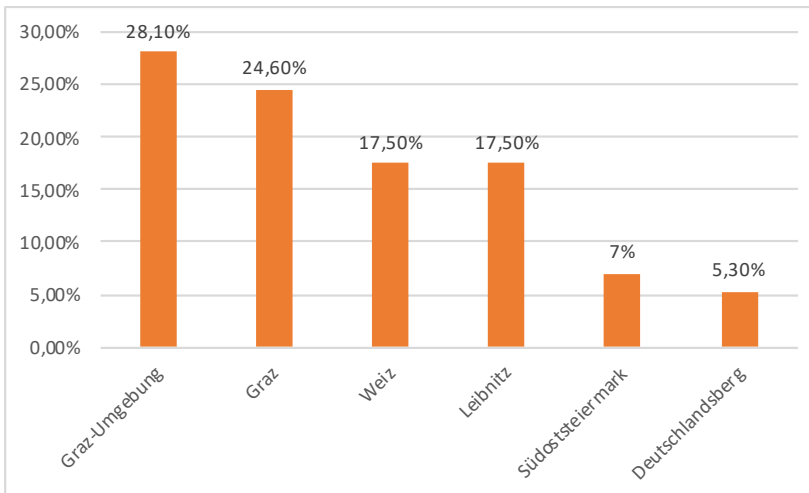


Abbildung 7: Wohnorte der Patienten/innen nach Bezirken gegliedert und als Balkendiagramm dargestellt.

Die Daten aus der Expositionsanamnese ergaben, dass 44 % der Patienten/innen sich vermutlich bei der Heimarbeit angesteckt hatten (siehe Abbildung 8). Dabei sind vor allem das Räumen oder Reinigen an wenig frequentierten Orten im oder um das Haus mögliche Infektionsursachen. Sechs Patienten/innen gaben an, in Keller, Gartenhütte oder auf dem Dachboden gearbeitet zu haben. Weiter gaben fünf Personen an, sich vor der Erkrankung in einem Wochenendhaus aufgehalten zu haben. Dabei scheint vor allem das Reinigen beziehungsweise Arbeiten im Wochenendhaus zur Infektion geführt zu haben. In einem Fall wird allerdings schon der reine Aufenthalt als Infektionsquelle gesehen.

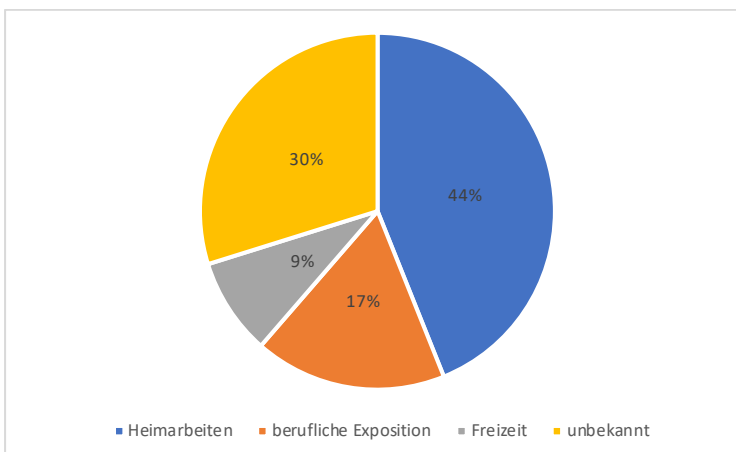


Abbildung 8: Graphische Darstellung der vermuteten Infektionsquellen im Kreisdiagramm

Zehn Patienten/innen gaben an, sich am wahrscheinlichsten durch eine berufliche Exposition angesteckt zu haben. Dabei arbeitete die Hälfte dieser in der Landwirtschaft. Daneben wurden die Berufe Förster/in, Schlosser/in, Dachdecker/in und Bauarbeiter/in angegeben. Die Infektionen in der Freizeit betreffend, berichteten die Patienten/innen als wahrscheinlichste Infektionsquelle von Aktivitäten in der Natur wie zum Beispiel das Spaziergehen im Wald. Bei 30 % der Infizierten konnte keine Expositionsumgebung

festgestellt werden. Dieser Wert war mit 43,3 % überdurchschnittlich hoch bei Patienten/innen aus der Region steirischer Zentralraum. Da keiner der Patienten/innen einen Biss durch eine Maus angab, ist davon auszugehen, dass der Großteil der Infektionen über den aerogenen Übertragungsweg stattgefunden hat.

3.2.6 Schnelltest

Für alle Patienten/innen wurde ein Puumala (156) und Dobrava-Hantaan (155) IgM Schnelltests (Reagena, Toivala, Finland) im mikrobiologischen Labor der Klinischen Abteilung für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz durchgeführt. 82,5 % der Puumala IgM Schnelltests fielen positiv und 17,5 % grenzwertig aus. Dabei ist anzumerken, dass der Dobrava-Hantaan IgM Schnelltest bei 31,6 % der Patienten/innen mit Puumalavirusinfektion mitreagierte (grenzwertig oder positiv).

3.3 Vergleich Jahr 2019 und Jahr 2012

Im Jahr 2012 wurden 42 Patienten/innen und im Jahr 2019 57 Patienten/innen mit einer Puumalavirusinfektion am LKH Universitätsklinikum Graz vorstellig. Es gab keine signifikanten Unterschiede in Alters- und Geschlechtsverteilung zwischen den beiden Gruppen (siehe Abbildung 9).

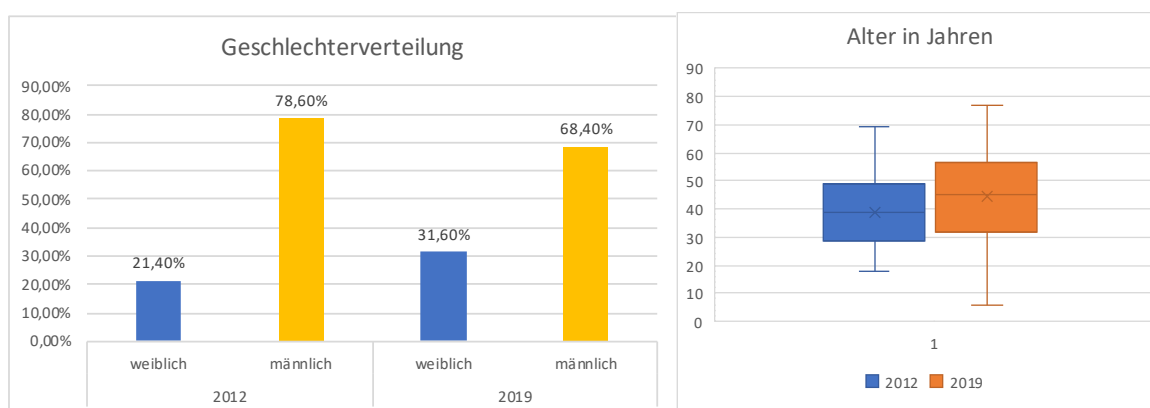


Abbildung 9: Geschlechterverteilung als Balkendiagramm und Altersverteilung als Boxplot der Jahre 2012 und 2019 gegenübergestellt

Im zeitlichen Verlauf beider Gruppen gab es die meisten Infektionen im zweiten Quartal (52,4 % vs. 50,9 %). Dabei war jedoch der Höchstwert der Infektionen im Jahr 2012 im Monat April, wohingegen im Jahr 2019 die meisten Fälle erst in den Monaten Mai und Juni registriert wurden. Nach den Höchstwerten im zweiten Quartal blieben die Infektionszahlen in beiden Gruppen im dritten Quartal moderat hoch. In den Wintermonaten November, Dezember und Januar, Februar traten jeweils am wenigsten Fälle auf (vgl. Abbildung 10).

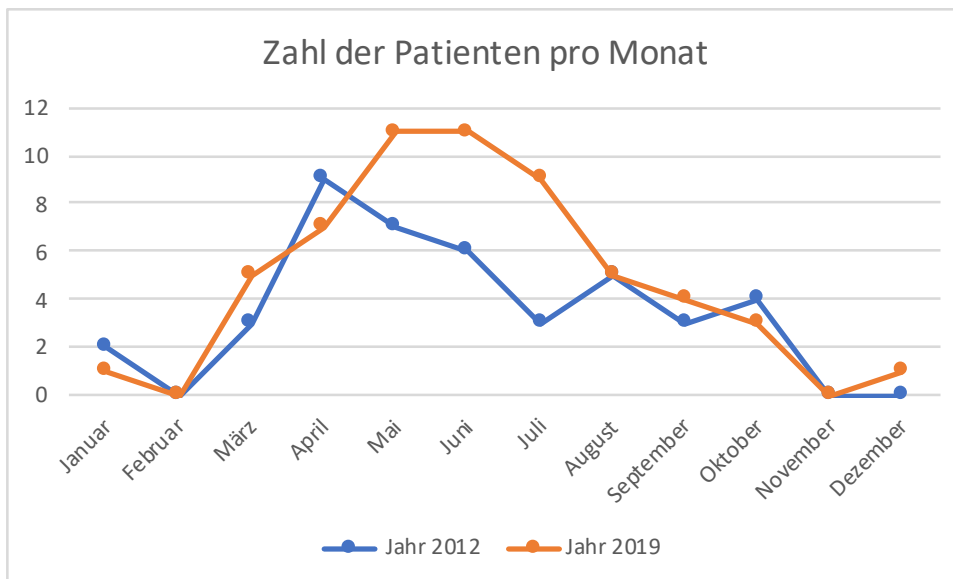


Abbildung 10: Infektionszahlen der Jahre 2012 und 2019 nach Monaten aufgeteilt und als Liniendiagramm dargestellt

Bei der Analyse der erhobenen Laborwerte wurden zwischen den Gruppen keine signifikanten Unterschiede der Laborbefunde bei Aufnahme festgestellt. In beiden Jahren präsentierten sich ungefähr 87 % der Patienten/innen mit einer Thrombozytopenie (85,7 % vs 89,3 %, $p=0,594$) und 41 % zeigten eine Leukozytose (40,5 % vs 41,1 %, $p=0,953$). Ein erhöhter Kreatinin-Wert, der die Nierenbeteiligung darstellt, wurde bei ungefähr 70 % der Patienten/innen gefunden (66,7 % vs 71,4 %, $p=0,613$).

Die Absolut-Werte des Labors bei Vorstellung sind in Tabelle 8 dargestellt. Dabei gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen in der Leukozyten-Zahl, Thrombozyten-Zahl und den Kreatinin-Werten. Jedoch präsentierten sich die Patienten/innen im Jahr 2019 mit einem höheren Wert des C-reaktiven Proteins (61 mg/l vs 73 mg/l, $p=0,027$). Dahingegen war im Jahr 2012 die aPTT länger (39 sek. vs 33 sek., $p<0,05$) und der LDH-Wert höher (411 U/l vs 318 U/l, $p=0,030$) als im Vergleichsjahr 2019.

Tabelle 8: Laborwerte bei Vorstellung der Jahre 2012 und 2019

Wert	2012, n=42	2019, n=57	p Wert
Leukozyten-Zahl (/μl)	9,5 (4,9-19,1)	10,1 (4,0-37,7)	0,605
Thrombozyten-Zahl (1.000/μl)	84 (19-208)	85 (9-316)	0,877
Kreatinin-Wert (mg/dl)	2,5 (0,6-10,6)	1,8 (0,5-4,9)	0,409
GFR (ml/min/1,73m ²)	53 (8-134)	59 (10-126)	0,379
Harnstoff-Wert (mg/dl)	68 (16-300)	58 (14-135)	0,638

CRP (mg/l)	61 (6-266)	73 (5-218)	0,027
ALT (U/l)	59 (12-802)	45 (10-208)	0,730
AST (U/l)	83 (14-1747)	49 (18-249)	0,819
aPTT (sek)	39 (25-75)	33 (24-54)	<0,05
LDH (U/l)	411 (140-5539)	318 (192-588)	0,030

Abkürzungen: GFR: Glomeruläre Filtrationsrate; CRP: C-reaktives Protein; ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; aPTT: aktivierte partielle Thromboplastinzeit; LDH: Laktatdehydrogenase

Weiterführend wurden die Symptome und klinische Zeichen betrachtet. Am häufigsten gaben die Patienten/innen in beiden Gruppen Fieber an (90,5 % vs 84,2 %, $p=0,549$). Dabei wurden von den Patienten/innen im Jahr 2019 signifikant mehr Kopfschmerzen (54,8 % vs 78,9 %, $p=0,010$), pulmologische Symptome wie Husten und Atemnot (14,3 % vs 33,3 %, $p=0,031$), Arthromyalgien (7,1 % vs 33,3 %, $p=0,003$) und Nieren bzw. Flankenschmerzen (14,3 % vs 33,3 %, $p=0,031$) angegeben. Die anderen Symptome unterschieden sich nicht signifikant, wobei ungefähr die Hälfte der Patienten/innen gastrointestinale Symptome wie Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen oder Durchfall angaben (59,5 % vs 47,4 %, $p=0,231$). Etwa ein Viertel klagte über Sehstörungen (28,6 % vs 26,3 %, $p=0,803$).

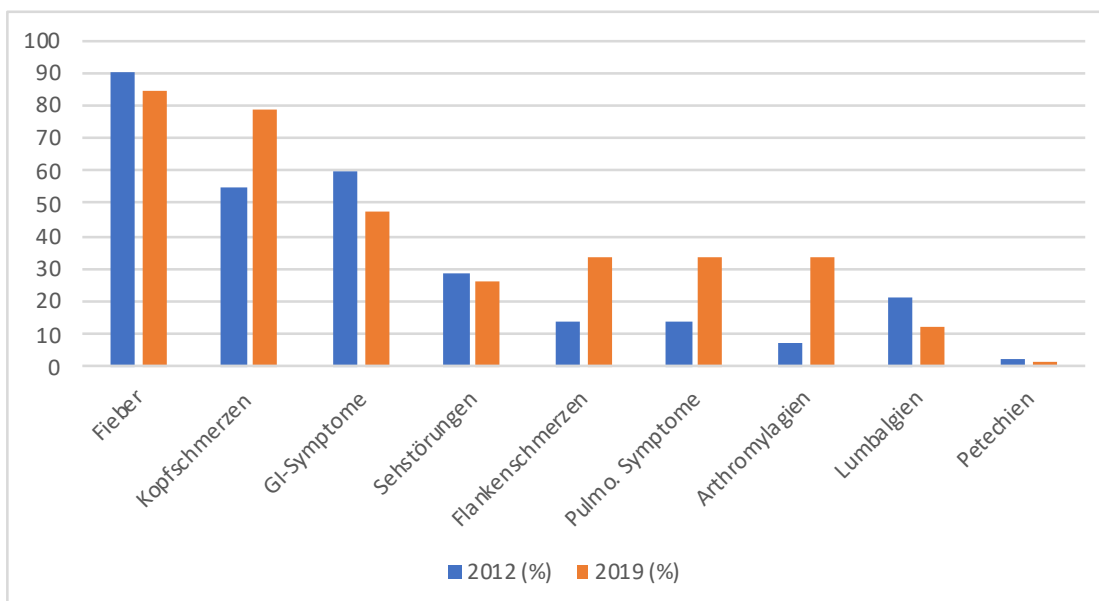


Abbildung 11: Symptome und klinische Zeichen in den Jahren 2012 und 2019; im Balkendiagramm gegenübergestellt

Ebenfalls wurde die Zeit zwischen erstem Arztbesuch und der Durchführung des Schnelltests verglichen. Sie zeigt an, wie präsent die Erkrankung in den Köpfen der behandelten Ärzte/innen ist und wie schnell deshalb der Schnelltest durchgeführt wird. Im Jahr 2019 war die Zeit zwischen erstem Arztbesuch und dem Schnelltest kürzer als im Jahr 2012. Während es 2012 im Mittel noch 1,29 Tage gedauert hat, wurde 2019 im

Durchschnitt bereits nach 0,96 Tagen der Schnelltest durchgeführt. Dieser Unterschied verfehlte jedoch die statistische Signifikanz ($p=0,135$).

In der Betrachtung der intensivmedizinischen Behandlung gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Jahren. Während im Jahr 2012 zwei Patienten/innen (4,8 %) auf einer Intensivstation behandelt wurden, bedurften 2019 fünf Patienten/innen (9,8 %) eines solchen Aufenthaltes ($p=0,451$). Ein Patient (2,4 %) musste 2012 mit einer vorübergehenden Dialyse behandelt werden. Dahingegen waren es im Jahr 2019 vier Patienten (7,8 %), bei denen eine solche Behandlung nötig war ($p=0,373$). Anzumerken ist, dass alle fünf Patienten, die in den Jahren 2012 und 2019 vorübergehend eine Dialyse während der Infektion benötigten, männlich waren. Dieser Unterschied ist jedoch ebenfalls nicht statistisch signifikant ($p=0,323$). Zur weiteren Untersuchung dieses Geschlechterunterschiedes wurden an dieser Stelle die zusätzlich vorhandenen Daten aus den Jahren 2007 bis 2011 verwendet. Im resultierenden Untersuchungszeitraum der Jahre 2007 bis 2012 sowie dem Jahr 2019 mussten insgesamt 13 Patienten dialysiert werden, die alle männlich waren. Dieser Geschlechterunterschied erreicht die statistische Signifikanz ($p=0,036$). Alle Patienten/innen aus den Jahren 2012 und 2019 überlebten die Infektion.

4 Diskussion

In der folgenden Diskussion sollen zunächst die österreichischen Fallzahlen im europäischen Kontext diskutiert werden. Anschließend erfolgt die Interpretation des Patientenkollektivs, der Symptome und der Laborparameter. Abschließend werden die Limitationen der Arbeit präsentiert sowie mittels einer Conclusio dieses Kapitel geschlossen.

4.1 Fallzahlen

Wie die Daten des *European Centre of Disease Prevention and Control (ECDC)* zeigen, kam es im Jahr 2019 in der gesamten Europäischen Union zu einem Anstieg der gemeldeten Hantavirusinfektionen. Auffällig ist allerdings, dass es dabei große lokale Unterschiede gab. In den zu Österreich angrenzenden Ländern Slowenien und Deutschland zeigte sich ein ähnlich starker Anstieg der Fallzahlen wie in Österreich. Diese Entwicklung war jedoch nicht in allen Ländern zu beobachten. Während in Finnland die Infektionen im Vergleich zum Vorjahr nur leicht anstiegen, waren sie in Ländern wie Schweden und Belgien sogar rückläufig (siehe Abbildung 12 und 13). (176)

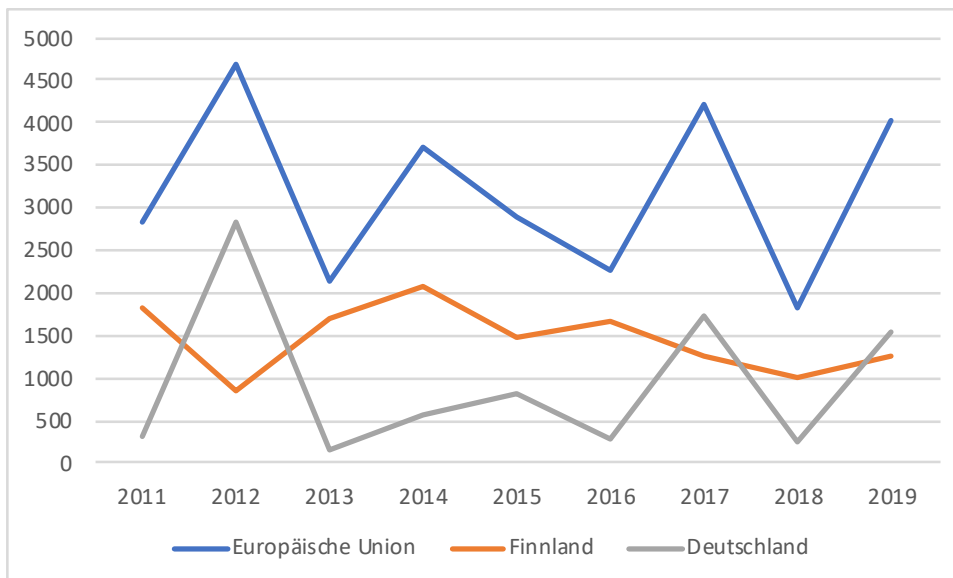


Abbildung 12: Fallzahlen der Hantavirusinfektionen in der gesamten Europäischen Union sowie Finnland und Deutschland von 2011 bis 2019 (176)

Im Zusammenhang mit den oben beschriebenen Fallzahlen stellt sich die Frage, warum es zu solch großen intraeuropäischen Unterschieden kommt. Zu dieser Frage passend beschreibt eine Studie von Binder et al. selbst innerdeutsch starke regionale Unterschiede. Dieses asynchrone Muster wird hier zum einen, wie in Kapitel 1.5.1 schon beschrieben, auf den Zusammenhang zwischen regional unterschiedlich guten Futterbedingungen im Vorjahr und daher variierenden Rötelmauspopulationen im Folgejahr zurückgeführt. Dabei

führen entsprechend gute Futterbedingungen zu einem großen Aufkommen der Rötelmäuse (177). Zum anderen scheint allerdings nicht allein die Anwesenheit der Mäuse, sondern auch die Prävalenz von infizierten Rötelmäusen ein ausschlaggebender Punkt für die Entwicklung der humanen Puumalavirusinfektionen zu sein. Dieser Zusammenhang lässt sich vermuten, da man die Detektionsraten von infizierten Rötelmäusen in Nichtausbruchsjahren und in Jahren mit hohen humanen Infektionszahlen verglichen hat. Während in Regionen mit hohen humanen Infektionszahlen je nach Studie 50-63 % aller gefangenen Individuen mit dem Puumalavirus infiziert waren, konnte in Nichtausbruchsjahren in sieben von acht Bezirken gar keine infizierten Mäuse nachgewiesen werden (177)(178). Dabei scheint die Prävalenz des Puumalavirus in den Mäusepopulationen nicht nur von den Futterbedingungen abzuhängen, sondern auch mit regionalen, saisonalen sowie mehrjährigen Populationsdynamiken in Zusammenhang zu stehen. Insbesondere eine schnell wachsende Population im Frühling scheint eine hohe Durchseuchung der Rötelmäuse zu begünstigen (179). Dahingehend wäre die Beobachtung der Rötelmauspopulation hinsichtlich ihrer Dynamik und Durchseuchungsrate eine hilfreiche Maßnahme zur Beurteilung des Infektionsrisikos für die Menschen (177)(179).

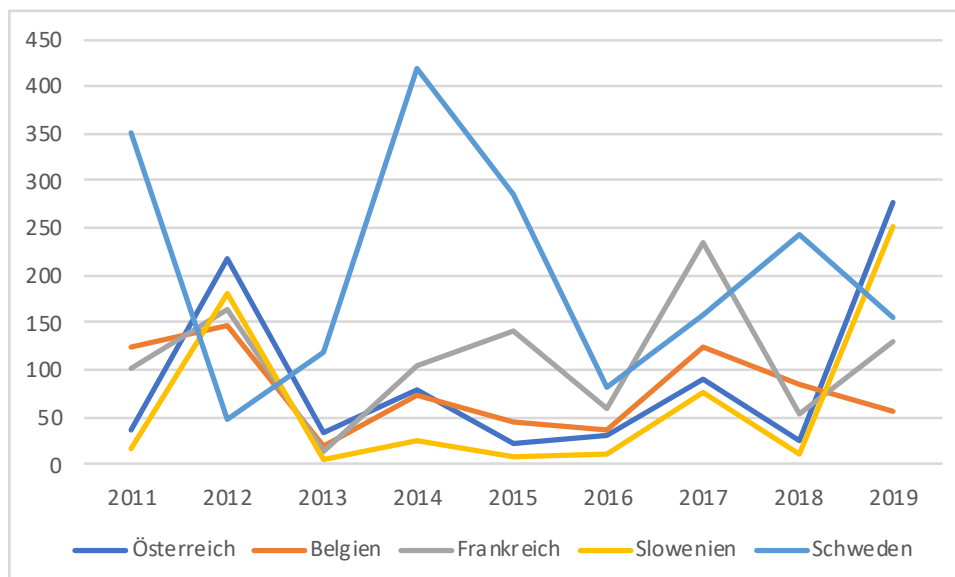


Abbildung 13: Fallzahlen der Hantavirusinfektionen in verschiedenen europäischen Ländern von 2011 bis 2019 (176)

Da alle oben genannten Zusammenhänge aus Studien stammen, die sich mit deutschen Regionen beschäftigen, wäre es sinnvoll, eine ähnliche Studie mit Betrachtung der Rötelmauspopulation und der Detektionsraten von infizierten Rötelmäusen für Österreich und für die Steiermark durchzuführen. Durch das Untersuchen ähnlicher Zusammenhänge ließe sich daraus möglicherweise ein Vorhersagesystem zur Beurteilung des Infektionsrisikos ableiten. Falls sich zum Beispiel die Annahme bestätigen sollte, dass eine

schnell wachsende Rötelmauspopulation im Frühjahr eine hohe Durchseuchung dieser begünstigte, wäre es anschließend möglich, ein Frühwarnsystem in besonders betroffenen Gebieten zu etablieren. Durch die Untersuchung der Mauspopulationen im Frühjahr könnte dann eine Aussage über das Infektionsrisiko im laufenden Jahr getroffen werden und zielgenaue Warnungen der Bevölkerung wären möglich.

Die letzten beiden Studien zur humanen Puumalavirus Seroprävalenz in der österreichischen Bevölkerung wurden in den Jahren 1999 und 2009 durchgeführt, somit wäre eine aktuelle Studie zu Seroprävalenz-Situation ebenfalls interessant. Dabei könnte man unter anderem untersuchen, ob es nach den beiden Jahren 2012 und 2019 mit hohen Infektionszahlen zu einem Anstieg des damals mit 1,2 % bis 1,3 % angegebenen Werts gekommen ist. Außerdem könnten eventuell vorhandene regionale Unterschiede in Bezug auf Hochrisikogebiete dargestellt werden. (66)(180)

4.2 Patientenkollektiv

In Bezug auf das Patientenkollektiv ist es nicht überraschend, dass, obwohl die meisten Infektionen in der Südoststeiermark stattfinden, ungefähr 50 % der Patienten/innen, die mit einer Puumalavirusinfektion am LKH Universitätsklinikum Graz vorstellig wurden, aus den Bezirken Graz und Graz-Umgebung kamen. Dies lässt sich darauf zurückführen, dass das Risikogebiet Südoststeiermark im Einzugsbereich von vier peripheren Landeskrankenhäusern liegt, die als Hauptanlaufstelle der Patienten/innen aus diesen Regionen dienen. Des Weiteren wurde in der hier vorliegenden Arbeit die Zeit zwischen erstem Arztkontakt und Durchführung eines Schnelltests, also die Zeit bis zur Diagnose untersucht. Dieses Intervall betrug 2012 im Durchschnitt noch 1,29 Tage und sank im Jahre 2019 auf 0,96 ($p=0,135$). Das lässt darauf schließen, dass die Erkrankung früher erkannt und gezielter diagnostiziert wird. Dieser Trend scheint sich fortzusetzen, da die Erkrankungen 2012 bereits deutlich schneller diagnostiziert wurde als in den Jahren 2007-2011 zuvor (132). Wenn man diese Ergebnisse auf die peripheren Krankenhäuser projiziert, ist hier auch von einer schnelleren Diagnostik auszugehen. Dies könnte ein zusätzlicher Faktor dafür sein, dass wenige Patienten aus der Südoststeiermark am LKH Universitätsklinikum Graz vorstellig werden, da die Erkrankung in den peripheren Krankenhäusern eventuell ebenfalls schneller erkannt wird und somit weniger Fälle zur Diagnostik an das LKH Universitätsklinikum Graz transferiert werden müssen.

Die Daten geben außerdem Anlass dazu, vor allem bei der Heimarbeit und bei Berufen mit möglichem Kontakt zu Nagerexkrementen auf adäquate Schutzmaßnahme zu achten.

Davon ist abzuleiten, dass Maßnahmen der Primärprävention ein geeignetes Mittel sein könnten, hohe Infektionszahlen zu vermeiden. Hierbei wären etwa Schulungsmaßnahmen zum korrekten Schutz am Arbeitsplatz in besonders exponierten Berufen sinnvoll. Außerdem könnten Informationskampagnen für die Bevölkerung in endemischen Gebieten helfen, die Infektionen im privaten Bereich zu reduzieren.

4.3 Symptome

Die Häufigkeiten der berichteten Symptome entspricht im Wesentlichen denen der von Vapalahti et al. verfassten Übersichtsarbeit, in die Daten aus Finnland, Schweden, Frankreich und Kroatien einfließen (35). Das häufigste Symptom stellt dabei sowohl in dieser Arbeit als auch in der Übersichtsarbeit das Fieber dar. Dies wurde im Jahre 2019 in 90,5 % der Fälle und in 2012 von 84,2 % der Patientinnen und Patienten berichtet. Bei Vapalahti et al. liegt dieser Wert sogar bei 97-100 % (35).

Auffällig ist jedoch, dass petechiale Blutungen während einer Puumalavirusinfektion in Österreich deutlich seltener berichtet werden als im europäischen Durchschnitt. In den Jahren 2012 und 2019 wurden bei 1,8 % bis 2,4 % der Patienten/innen Petechien festgestellt. Die Übersichtstudie gibt hier jedoch einen Wert von 12 % an (35). Eine mögliche Erklärung für diese Abweichungen könnten Unterschiede in der Datenerhebung sein. Jedoch wäre es auch denkbar, dass sich die Erkrankung in verschiedenen Regionen in unterschiedlicher Form manifestiert. Diese Annahme wird durch eine große deutsche Studie unterstützt, bei der die Daten von insgesamt 12.148 Patienten/innen mit einfließen. Hier wurden bei 0,2 % bis 0,3 % der Patienten/innen Verläufe mit hämorrhagischen Symptomen beschrieben (181). Demgegenüber steht eine schwedische Studie, die in 10,4 % der Fälle hämorrhagische Manifestationen angibt (182). Daher lässt sich vermuten, dass die Häufigkeiten von verschiedenen Symptomen bei dieser Erkrankung regional unterschiedlich sind.

Im Vergleich der Jahre 2012 und 2019 ist auffällig, dass im Jahr 2019 signifikant mehr Kopfschmerzen, pulmonologische Symptome wie Husten und Atemnot, Arthromyalgien und Nieren-/Flankenschmerzen angegeben wurden. Das häufigere Auftreten dieser Symptome könnte zum einen auf einen schwereren klinischen Verlauf im Jahre 2019 hindeuten. Zum anderen wäre es allerdings auch möglich, dass im Jahr 2019 gezielter nach typischen Symptomen einer Puumalavirusinfektion gefragt wurde und daher auch besser dokumentiert wurde. Dies könnte durch eine wachsende Erfahrung der behandelnden

Ärzte/innen sowie eine steigende Präsenz der Erkrankung im klinischen Alltag begründet sein.

Die intensivmedizinische Behandlung betrachtend, wurden 2012 zwei Patienten/innen (4,8 %) und 2019 fünf Patienten/innen (9,8 %) auf einer Intensivstation therapiert ($p=0,451$). In beiden Jahren überlebten jedoch alle Patienten/innen, was der niedrigen Letalität der Puumalavirusinfektion entspricht. Ein Patient (2,4 %) musste 2012 mit einer vorübergehenden Dialyse behandelt werden. Im Jahr 2019 war bei vier Patienten/innen (7,8 %) eine solche Behandlung erforderlich ($p=0,373$). Dies entspricht der, in der Literatur angegebenen, Dialyserate bei Puumalavirusinfizierten von 2-7 % (35)(118)(126). Anzumerken ist jedoch, dass alle fünf Patienten in den Jahren 2012 und 2019 und sogar alle 13 dialysepflichtigen Patienten aus den Jahren 2007 bis 2012 und 2019 männlich waren ($p=0,036$). Dieses Ergebnis steht in Kontrast zu einer Studie von Krautkrämer et al., die keine geschlechtsbezogenen Unterschiede in der Schwere der Puumalavirusinfektion auch in Bezug auf die Dialyserate erkennen konnte (80). Außerdem sind in der Literatur noch weitere geschlechtsspezifische Unterschiede beschrieben. Zum einen liegt die Rate von Männern zu Frauen bei den erkrankten Patienten/innen bei ungefähr 2:1. Zum anderen scheint jedoch die Letalität bei Frauen signifikant höher zu sein (69)(71)(80). Die Gründe für diese Unterschiede sind nach wie vor unklar, weswegen es in diesem Bereich der genderspezifischen Medizin weitere Forschung benötigt.

4.4 Labor

Bei der Analyse der Laborbefunde gab es in Bezug auf die Häufigkeit von Thrombozytopenie, Leukozytose und erhöhtem Kreatinin keine signifikanten Unterschiede zwischen den Jahren 2012 und 2019. Eine Thrombozytopenie war bei ungefähr 87 % der Patienten/innen nachweisbar und 41 % zeigten eine Leukozytose. Ein erhöhter Kreatinin-Wert wurde bei ungefähr 70 % der Patienten/innen gefunden. Diese Werte decken sich überwiegend mit den Ergebnissen, die in anderen Studien angegebenen sind. Die Häufigkeit der Thrombozytopenie wird dabei mit 56-94 % angegeben. Die Leukozytose liegt bei 23-60 % und die Häufigkeit eines erhöhten Kreatinin-Werts liegt im Bereich von 76-94 % (35)(118)(126)(127)(183). Die Spannweiten der Werte können dabei mit den je nach Studie variierenden Messzeitpunkten und Referenzbereichen zusammenhängen.

In den absoluten Laborbefunden zeigten sich signifikante Unterschiede bei den Werten von CRP, aPTT und LDH. Dabei zeigte sich im Jahr 2019 ein höherer Wert des CRP als im Jahr 2012 (61 mg/l vs 73 mg/l, $p=0,027$). Im Jahr 2012 war die aPTT länger (39 sek. vs

33 sek., $p < 0,005$) und der LDH-Wert höher (411 U/l vs 318 U/l, $p = 0,030$) als im Vergleichsjahr 2019. Diese Unterschiede könnten dabei durch das relativ kleine Patientenkollektiv und individuell unterschiedliche Verläufe erklärt werden. Zu vermuten ist hier, dass bei größeren Vergleichsgruppen dieser signifikante Unterschied nicht mehr auftreten würde.

Außerdem konnte in der vorliegenden Arbeit ein signifikanter Unterschied in der zeitlichen Abfolge der Minimalwerte von Thrombozyten und der Maximalwerte des Kreatinins erfasst werden. Dabei wurde der Maximalwert des Kreatinins im Mittel 2,35 Tage später erreicht als der Minimalwert der Thrombozyten-Zahl ($p < 0,05$). Dieses Ergebnis kann ein Anhaltspunkt für den klinischen Alltag sein, da ein Anstieg der Thrombozyten-Zahl bei Thrombozytopenie oftmals dem Abfall des Kreatinins und damit einer Besserung der Nierenfunktion um einige Tage vorausgeht. Es scheint außerdem regelhaft vorzukommen, dass der Kreatinin-Wert noch mehrere Tage weiter ansteigt, während sich die Thrombozytenzahl schon wieder erholt. Da für die Berechnung dieses Unterschiedes allerdings die Standard-Laboruntersuchungen herangezogen wurden, war eine Festsetzung der exakten Minimal- bzw. Maximalwerte teilweise nicht möglich. Um diesen Zusammenhang näher zu untersuchen, wäre daher eine weitere Studie bei Patienten/innen mit Puumalavirusinfektion angebracht. Hierbei wären zeitlich genau auf die beiden Werte und ihrer Extremwerte abgestimmte Laboruntersuchungen zu empfehlen.

Von Relevanz im klinischen Alltag könnten außerdem noch die Untersuchungen zu den am LKH Universitätsklinikum Graz verwendeten Puumala (156) und Dobrava-Hantaan (155) IgM Schnelltests (Reagentia, Toivala, Finland) sein. Denn hierbei wurde festgestellt, dass bei 31,6 % der auf Puumalavirus positiv getesteten Patienten/innen der Dobrava-Hantaan IgM Schnelltest mitreagierte (positiv oder grenzwertig). Dies sollte den Anwender nicht verunsichern, wobei eine Diagnosesicherung mittels PCR-Testung möglich und sinnvoll ist.

4.5 Limitationen

Diese Arbeit besitzt Limitationen, die im Folgenden beschrieben werden und beim Interpretieren beachtet werden sollen. Diese Arbeit ist eine retrospektive Datenanalyse, weshalb für die Datenerhebung Aufzeichnungen als Rohdaten verwendet wurden, die nicht für die Durchführung dieser Studie konzipiert wurden. Daher sind aufgrund variierender Genauigkeit der verschiedenen behandelnden Ärzte/innen bei der Dokumentation Fehler und damit eine Minderung der Datenqualität nicht auszuschließen. Auf die Genauigkeit der

Dokumentation sind dabei vor allem die nicht numerisch erhobenen Daten (Symptome, Expositionsanamnese) angewiesen und daher bei dieser Art von Studie besonders fehleranfällig. Außerdem kann es zu Problemen bei der Weiterverfolgung der Patienten/innen kommen. Dies war in dieser Arbeit bei 13 Patienten/innen der Fall, da sieben Patienten/innen ambulant weiter behandelt wurden und sechs Patienten/innen in periphere Krankenhäuser verlegt wurden. Hierdurch fehlten bei diesen Patienten/innen die Verlaufparameter, wodurch sie aus Teilanalysen ausgeschlossen werden mussten (siehe Kapitel 2.2). Zusätzlich kommt hinzu, dass die eigentliche Datenerhebung aus den Rohdaten von verschiedenen Personen durchgeführt wurde. So wurden die Daten für das Jahr 2019 im Rahmen dieser Arbeit erhoben. Die zusätzlichen Daten aus den Jahren 2007 bis 2012 lagen bereits aus einer Vorgängerarbeit vor. Dadurch ist eine abweichende Genauigkeit bei der Datenerhebung zwischen den Jahren 2007-2012 und dem Jahr 2019 nicht auszuschließen, wodurch eine Ungleichheit der Vergleichsgruppen resultieren würde. Außerdem handelt es sich um eine monozentrische Studie. Hierdurch konnten nur die Daten von Patienten/innen des LKH Universitätsklinikum Graz mit einbezogen werden, wodurch die Mehrzahl der Fälle in der Steiermark in dieser Arbeit gar nicht erfasst sind. Zusätzlich ist es möglich, dass durch die Stellung des LKH Universitätsklinikum Graz als Universitätsklinikum, an dieses Krankenhaus potenziell schwerer erkrankte Patienten/innen zugewiesen wurden, wodurch eine weitere Verzerrung entstanden sein könnte. Durch das monozentrische Konzept resultiert darüber hinaus eine relativ geringe Patienten/innen-Zahl. Hierdurch wird insgesamt die statistische Unsicherheit vor allem bei selten vorkommenden Merkmalen erhöht.

4.6 Conclusio

In der vorliegenden Arbeit wurden die Daten der Patienten/innen mit diagnostizierter Puumalavirusinfektion des LKH Universitätsklinikum Graz im Jahr 2019 erhoben, deskriptiv beschrieben und mit dem Patientenkollektiv aus dem Jahre 2012 verglichen. Hierbei konnten im Jahr 2019 signifikant mehr Kopfschmerzen, pulmologische Symptome wie Husten und Atemnot, Arthromyalgien und Nieren-/Flankenschmerzen ermittelt werden. Dies lässt sich in Zusammenschau mit dem Ergebnis der im Jahr 2019 schnelleren Diagnosezeit durch eine wachsende Erfahrung der behandelnden Ärzte/innen, eine steigende Präsenz der Erkrankung im klinischen Alltag und eine daraus resultierende bessere Dokumentation der typischen Symptome einer Puumalavirusinfektion begründen.

Außerdem konnte ein signifikanter Geschlechterunterschied bei den dialysepflichtigen Patienten/innen dargestellt werden. Dieser lässt vermuten, dass es bei der Puumalavirusinfektion geschlechtsspezifische Unterschiede in der Schwere der Nierenfunktionseinschränkung gibt. Daher benötigt es zu diesem Thema noch weitere genderspezifische Forschung.

Zusätzlich sollen noch zwei für den klinischen Alltag nützliche Erkenntnisse in dieser Conclusio angeführt werden. Zum einen konnte ermittelt werden, dass bei den Patienten/innen mit Puumalavirusinfektion der Dobrava-Hantaan IgM Schnelltest in ungefähr 30 % der Fälle mitreagiert (positiv oder grenzwertig). Zum anderen scheint es einen zeitlichen Zusammenhang zwischen dem Minimalwert der Thrombozyten-Zahl und dem Maximalwert des Kreatinin-Werts zu geben. Dabei ist anzunehmen, dass der Anstieg der Thrombozyten-Zahl der Erholung der Nierenfunktion um mehrere Tage vorausgeht und somit ein Indikator für eine baldige Besserung dieser sein kann.

Abschließend konnte bestätigt werden, dass sich die Patienten/innen vor allem bei der Heimarbeit und bei Berufen mit möglichem Kontakt zu Nagerexkrementen anstecken. Diese Erkenntnisse könnten zusammen mit weiteren Studienergebnissen, die den Zusammenhang zwischen der Dynamik infizierter Rötelmauspopulationen und humanen Infektionsraten beschreiben, zur Entwicklung von effektiven Frühwarnsystemen sowie Bevölkerungsinformations- und Schulungsmaßnahmen führen. Dies wäre ein für die Allgemeinheit sinnvoller Schritt zur Bekämpfung der Puumalavirusinfektionen in der Steiermark, in Österreich sowie in anderen Ländern.

Literaturverzeichnis

1. ICTV. ICTV Master Species List 2019 v1 (MSL35) [Internet]. ICTV Master Species List 2019 v1 [Internet]. 2020. p. Original release in April 23, 2020. Available from: <https://talk.ictvonline.org/files/master-species-lists/m/msl/9601>
2. Pschyrembel Online | Taxonomie [Internet]. [cited 2020 Sep 26]. Available from: <https://www-1pschyrembel-1de-10013b40k1099.han.medunigraz.at/Taxonomie/K0M8S/doc/>
3. Suerbaum S, Burchard G-D, Kaufmann SHE, Schulz TF, editors. Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2016 [cited 2019 Nov 19]. (Springer-Lehrbuch). Available from: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-662-48678-8>
4. Schmaljohn C, Hjelle B. Hantaviruses: A Global Disease Problem. *Emerg Infect Dis.* 1997;3(2):95–104.
5. Jonsson CB, Figueiredo LTM, Vapalahti O. A global perspective on hantavirus ecology, epidemiology, and disease. *Clin Microbiol Rev* [Internet]. 2010 Apr 1 [cited 2019 Oct 10];23(2):412–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20375360>
6. Muranyi W, Bahr U, Zeier M, Van Der Woude FJ. Hantavirus infection. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16(12):3669–79.
7. Souza WM, Bello G, Amarilla AA, Alfonso HL, Aquino VH, Figueiredo LTM. Phylogeography and evolutionary history of rodent-borne hantaviruses. *Infect Genet Evol.* 2014 Jan 1;21:198–204.
8. Klein SL, Calisher CH. Emergence and persistence of hantaviruses [Internet]. Vol. 315, *Current Topics in Microbiology and Immunology*. Springer, Berlin, Heidelberg; 2007 [cited 2020 Aug 26]. p. 217–52. Available from: https://link-1springer-1com-10013b5hq124c.han.medunigraz.at/chapter/10.1007/978-3-540-70962-6_10
9. Daubney R, Hudson JR. Enzootic Hepatitis or Rift Valley Fever. An Un-described Virus Disease of Sheep, Cattle and Man from East Africa. *J Pathol Bacteriol.* 1931;34:545–79.
10. PRUITT FW, CLEVE EA. Epidemic hemorrhagic fever. *Am J Med Sci.* 1953;225(6):660–8.
11. Gajdusek DC. Virus hemorrhagic fevers. *J Pediatr.* 1962;60(6):841–57.
12. Lee HW, Lee PW, Johnson KM. Isolation of the Etiologic Agent of Korean Hemorrhagic Fever. *J Infect Dis* [Internet]. 1978 Mar 1 [cited 2019 Nov 19];137(3):298–308. Available from: <https://academic.oup.com/jid/article-lookup/doi/10.1093/infdis/137.3.298>
13. French GR, Foulke RS, Brand OA, Eddy GA, Lee HW, Lee PW. Korean hemorrhagic fever: propagation of the etiologic agent in a cell line of human origin. *Science* [Internet]. 1981 Mar 6 [cited 2019 Nov 20];211(4486):1046–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6110243>
14. Brummer-Korvenkontio M, Vaheri A, Hovi T, von Bonsdorff C-H, Vuorimies J, Manni T, et al. Nephropathia Epidemica: Detection of Antigen in Bank Voles and Serologic Diagnosis of Human Infection. *J Infect Dis* [Internet]. 1980 Feb 1 [cited 2019 Nov 25];141(2):131–4. Available from: <https://academic.oup.com/jid/article-lookup/doi/10.1093/infdis/141.2.131>
15. Lee HW, Baek LJ, Johnson KM. Isolation of Hantaan Virus, the Etiologic Agent of Korean Hemorrhagic Fever, from Wild Urban Rats. *J Infect Dis* [Internet]. 1982 Nov 1 [cited 2019 Nov 19];146(5):638–44. Available from: <https://academic.oup.com/jid/article-lookup/doi/10.1093/infdis/146.5.638>

16. Avsic-Zupanc T, Xiao S-Y, Stojanovic R, Gligic A, van der Groen G, Leduc JW. Characterization of Dobrava virus: A hantavirus from Slovenia, Yugoslavia. *J Med Virol* [Internet]. 1992 Oct 1 [cited 2019 Nov 19];38(2):132–7. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/jmv.1890380211>
17. Lee HW, Vaehri A, Schmaljohn CS. Discovery of hantaviruses and of the Hantavirus genus: Personal and historical perspectives of the Presidents of the International Society of Hantaviruses. *Virus Res* [Internet]. 2014;187:2–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.virusres.2013.12.019>
18. Nichol ST, Spiropoulou CF, Morzunov S, Rollin PE, Ksiazek TG, Feldmann H, et al. Genetic identification of a hantavirus associated with an outbreak of acute respiratory illness. *Science* [Internet]. 1993 Nov 5 [cited 2019 Nov 20];262(5135):914–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8235615>
19. López N, Padula P, Rossi C, Lázaro ME, Franze-Fernández MT. Genetic identification of a new hantavirus causing severe pulmonary syndrome in Argentina. *Virology*. 1996 Jun 1;220(1):223–6.
20. Enria D, Padula P, Segura EL, Pini N, Edelstein A, Posse CR, et al. Hantavirus pulmonary syndrome in Argentina possibility of person to person transmission. *Medicina (B Aires)* [Internet]. 1996 [cited 2020 Aug 25];56(6):709–11. Available from: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5hq0f6f.han.medunigraz.at/9284576/>
21. Padula PJ, Edelstein A, Miguel SDL, López NM, Rossi CM, Rabinovich RD. Hantavirus pulmonary syndrome outbreak in Argentina: Molecular evidence for person-to-person transmission of Andes virus. *Virology*. 1998;241(2):323–30.
22. Martinez VP, Bellomo C, San Juan J, Pinna D, Forlenza R, Elder M, et al. Person-to-person transmission of Andes virus. *Emerg Infect Dis* [Internet]. 2005 [cited 2020 Aug 25];11(12):1848–53. Available from: www.cdc.gov/eid
23. Hantavirus-Erkrankung, RKI-Ratgeber. Robert Koch-Institut [Internet]. 2018;1–8. Available from: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Hantaviren.html
24. Michaux J, Reyes A, Catzeflis F. Evolutionary History of the Most Speciose Mammals: Molecular Phylogeny of Muroid Rodents. *Mol Biol Evol* [Internet]. 2001 Nov 1 [cited 2020 Aug 31];18(11):2017–31. Available from: <http://academic.oup.com/mbe/article/18/11/2017/1063068>
25. Ramsden C, Holmes EC, Charleston MA. Hantavirus evolution in relation to its rodent and insectivore hosts: No evidence for codivergence. *Mol Biol Evol* [Internet]. 2009 Jan 1 [cited 2020 Aug 31];26(1):143–53. Available from: <http://tree.bio.ed.ac.uk/software/>
26. Xiao S-Y, Diglisic G, Avsic-Zupanc T, Leduc JW. Dobrava virus as a new hantavirus: Evidenced by comparative sequence analysis. *J Med Virol* [Internet]. 1993 Feb 1 [cited 2019 Nov 20];39(2):152–5. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/jmv.1890390212>
27. Korch GW, Childs JE, Glass GE, Rossi CA, LeDuc JW. Serologic evidence of hantaviral infections within small mammal communities of Baltimore, Maryland: spatial and temporal patterns and host range. *Am J Trop Med Hyg* [Internet]. 1989 Aug 1 [cited 2019 Dec 7];41(2):230–40. Available from: <http://www.ajtmh.org/content/journals/10.4269/ajtmh.1989.41.230>
28. Chin C, Chiueh TS, Yang WC, Yang TH, Shih CM, Lin HT, et al. Hantavirus infection in Taiwan: The experience of a geographically unique area. *J Med Virol*.

- 2000;60(2):237–47.
29. Zhang Y-Z, Zhang F-X, Gao N, Wang J-B, Zhao Z-W, Li M-H, et al. Hantaviruses in Rodents and Humans, Inner Mongolia Autonomous Region, China. *Emerg Infect Dis* [Internet]. 2009 Jun [cited 2019 Dec 7];15(6):885–91. Available from: http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/15/6/08-1126_article.htm
 30. Wang H, Yoshimatsu K, Ebihara H, Ogino M, Araki K, Kariwa H, et al. Genetic diversity of hantaviruses isolated in China and characterization of novel hantaviruses isolated from *Niviventer confucianus* and *Rattus rattus*. *Virology*. 2000;278(2):332–45.
 31. Reynes JM, Soares JL, H ue T, Bouloy M, Sun S, Kr uy SL, et al. Evidence of the presence of Seoul virus in Cambodia. *Microbes Infect*. 2003 Jul 1;5(9):769–73.
 32. Hjelle B, Jenison S, Torrez-Martinez N, Yamada T, Nolte K, Zumwalt R, et al. A novel hantavirus associated with an outbreak of fatal respiratory disease in the southwestern United States: evolutionary relationships to known hantaviruses. *J Virol* [Internet]. 1994 Feb 1 [cited 2019 Nov 20];68(2):592–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8289363>
 33. Cantoni G, Padula P, Calderon G, Mills J, Herrero E, Sandoval P, et al. Seasonal variation in prevalence of antibody to hantaviruses in rodents from southern Argentina. *Trop Med Int Heal* [Internet]. 2001 Oct 1 [cited 2020 Aug 25];6(10):811–6. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1046/j.1365-3156.2001.00788.x>
 34. Cantoni G, Lazaro M, Resa A, Arellano O, Amestoy AM, De Bunder S, et al. Hantavirus Pulmonary Syndrome in the Province of Rio Negro, Argentina, 1993–1996. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* [Internet]. 1997 [cited 2020 Aug 25];39(4):191–6. Available from: <https://pubmed-1.ncbi-1.nlm-1.nih-1.gov-10013b5hq1075.han.medunigraz.at/9640780/>
 35. Vapalahti O, Mustonen J, Lundkvist  , Henttonen H, Plyusnin A, Vaheri A. Hantavirus infections in Europe. *Lancet Infect Dis*. 2003;3(10):653–61.
 36. Aberle S, Aberle J, Holzmann H. "Virusepidemiologische Information" Nr. 11/19. *Zent f ur Virol Medizinische Univ Wien* [Internet]. 2019;(11):1–8. Available from: <https://www.virologie.meduniwien.ac.at/fileadmin/virologie/files/Epidemiologie/2019/1119.pdf>
 37. Childs JE, Glass GE, Korch GW, LeDuc JW. EFFECTS OF HANTAVIRAL INFECTION ON SURVIVAL, GROWTH AND FERTILITY IN WILD RAT (*RATTUS NORVEGICUS*) POPULATIONS OF BALTIMORE, MARYLAND. *J Wildl Dis* [Internet]. 1989 Oct 24 [cited 2019 Nov 20];25(4):469–76. Available from: <http://www.jwildlifedis.org/doi/10.7589/0090-3558-25.4.469>
 38. Douglass RJ, Calisher CH, Wagoner KD, Mills JN. SIN NOMBRE VIRUS INFECTION OF DEER MICE IN MONTANA: CHARACTERISTICS OF NEWLY INFECTED MICE, INCIDENCE, AND TEMPORAL PATTERN OF INFECTION. *J Wildl Dis* [Internet]. 2007 Jan 30 [cited 2019 Nov 20];43(1):12–22. Available from: <http://www.jwildlifedis.org/doi/10.7589/0090-3558-43.1.12>
 39. Kang HJ, Bennett SN, Sumibcay L, Arai S, Hope AG, Mocz G, et al. Evolutionary Insights from a Genetically Divergent Hantavirus Harbored by the European Common Mole (*Talpa europaea*). Liu DX, editor. *PLoS One* [Internet]. 2009 Jul 7 [cited 2020 Aug 26];4(7):e6149. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0006149>
 40. Guo W-P, Lin X-D, Wang W, Tian J-H, Cong M-L, Zhang H-L, et al. Phylogeny and Origins of Hantaviruses Harbored by Bats, Insectivores, and Rodents. Schmaljohn CS, editor. *PLoS Pathog* [Internet]. 2013 Feb 7 [cited 2019 Nov

- 18];9(2):e1003159. Available from:
<https://dx.plos.org/10.1371/journal.ppat.1003159>
41. Holmes EC, Zhang YZ. The evolution and emergence of hantaviruses. *Current Opinion in Virology*. 2015.
 42. Kallio ER, Klingström J, Gustafsson E, Manni T, Vaheri A, Henttonen H, et al. Prolonged survival of Puumala hantavirus outside the host: evidence for indirect transmission via the environment. *J Gen Virol* [Internet]. 2006 Aug 1 [cited 2019 Dec 7];87(8):2127–34. Available from:
<https://www.microbiologyresearch.org/content/journal/jgv/10.1099/vir.0.81643-0>
 43. Pinna DM, Martínez VP, Bellomo CM, López C, Padula P. New epidemiologic and molecular evidence of person to person transmission of hantavirus Andes Sout. *Medicina (B Aires)* [Internet]. 2004 [cited 2019 Dec 2];64(1):43–6. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15034956>
 44. Ferrés M, Vial P, Marco C, Yañez L, Godoy P, Castillo C, et al. Prospective Evaluation of Household Contacts of Persons with Hantavirus Cardiopulmonary Syndrome in Chile. *J Infect Dis* [Internet]. 2007 Jun 1 [cited 2020 Aug 27];195(11):1563–71. Available from: <https://academic.oup.com/jid/article-lookup/doi/10.1086/516786>
 45. Zhang Y-Z, Zou Y, Fu ZF, Plyusnin A. Hantavirus Infections in Humans and Animals, China. *Emerg Infect Dis* [Internet]. 2010 Aug [cited 2019 Nov 21];16(8):1195–203. Available from: http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/16/8/09-0470_article.htm
 46. Krüger DH, Ulrich RG, Hofmann J. Hantaviruses as Zoonotic Pathogens in Germany. *Dtsch Arztebl Int*. 2013;110(27–28):461–7.
 47. Robert-Koch-Institut. Jahresstatistik meldepflichtiger Krankheiten nach Bundesland, Deutschland, 2013 und 2014. 2015;
 48. Robert-Koch-Institut. Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2016. *Krankenhaus-Hygiene + Infekt*. 2017;39(5):171–3.
 49. Bundesministerium für Gesundheit. Statistik meldepflichtiger Infektionskrankheiten 2014. 2015; Available from: <http://www.bmg.gv.at/>
 50. Bundesministerium für Gesundheit. Statistik meldepflichtiger Infektionskrankheiten 2015. Available from: <http://www.bmg.gv.at/>
 51. Bundesministerium für Gesundheit. Statistik meldepflichtiger Infektionskrankheiten 2016. 2017; Available from: <http://www.bmg.gv.at/>
 52. Bundesministerium für Arbeit Soziales Gesundheit und Konsumentenschutz. Jahresbericht meldepflichtiger Erkrankungen 2017. 2018;1–7. Available from:
https://www.bmgf.gv.at/home/Gesundheit/Krankheiten/Uebertragbare_Krankheiten/Statistiken_und_Fallzahlen/Jahresstatistiken_meldepflichtiger_Infektionskrankheiten_seit_dem_Jahr_2000
 53. Epidemiegesetz 1950. 2019;1950(186):1–14.
 54. Bundesministerium für Arbeit Soziales Gesundheit und. Vorläufiger Jahresbericht meldepflichtige Erkrankungen 2019. 2020;1–7.
 55. Bundesministerium für Gesundheit. Statistik meldepflichtiger Infektionskrankheiten 2012. 2013;(April). Available from: <http://www.bmg.gv.at/>
 56. Olsson GE, Hjertqvist M, Lundkvist Å, Hörnfeldt B. Predicting High Risk for Human Hantavirus Infections, Sweden. *Emerg Infect Dis* [Internet]. 2009 Jan [cited 2019 Nov 20];15(1):104–6. Available from:
http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/15/1/08-0502_article.htm
 57. Kallio ER, Begon M, Henttonen H, Koskela E, Mappes T, Vaheri A, et al. Cyclic hantavirus epidemics in humans - Predicted by rodent host dynamics. *Epidemics*.

- 2009 Jun 1;1(2):101–7.
58. Clement J, Vercauteren J, Verstraeten WW, Ducoffre G, Barrios JM, Vandamme AM, et al. Relating increasing hantavirus incidences to the changing climate: The mast connection. *Int J Health Geogr* [Internet]. 2009 Jan 16 [cited 2020 Sep 21];8(1):1. Available from: [/pmc/articles/PMC2642778/?report=abstract](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19111111/)
 59. Tersago K, Verhagen R, Servais A, Heyman P, Ducoffre G, Leirs H. Hantavirus disease (nephropathia epidemica) in Belgium: Effects of tree seed production and climate. *Epidemiol Infect* [Internet]. 2009 [cited 2020 Sep 21];137(2):250–6. Available from: <https://doi.org/10.1017/S0950268808000940>
 60. Drittwärmster Sommer der Messgeschichte — ZAMG [Internet]. [cited 2020 Sep 23]. Available from: <https://www.zamg.ac.at/cms/de/klima/news/drittwarmster-sommer-der-messgeschichte>
 61. Herbst 2018: viel Sonne, sehr warm und trocken — ZAMG [Internet]. [cited 2020 Sep 21]. Available from: <https://www.zamg.ac.at/cms/de/klima/news/herbst-2018-viel-sonne-sehr-warm-und-trocken>
 62. Roda Gracia J, Schumann B, Seidler A. Climate Variability and the Occurrence of Human Puumala Hantavirus Infections in Europe: A Systematic Review. *Zoonoses Public Health* [Internet]. 2015 Sep 1 [cited 2019 Oct 9];62(6):465–78. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/zph.12175>
 63. Bundesministerium für Gesundheit. Statistik meldepflichtiger Infektionskrankheiten 2013. 2014; Available from: <http://www.bmg.gv.at/>
 64. Kiehl W. Infektionsschutz und Infektionsepidemiologie Fachwörter-Definitionen-Interpretationen. Robert-Koch-Institut; 2015.
 65. Weiß C. Basiswissen Medizinische Statistik. Springer-Verlag GmbH Deutschland; 2019.
 66. Aberle SW, Lehner P, Ecker M, Aberle JH, Arneitz K, Khanakah G, et al. Nephropathia Epidemica and Puumala Virus in Austria. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* [Internet]. 1999 Aug 2 [cited 2019 Oct 9];18(7):467–72. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s100960050325>
 67. Ahlm C, Linderholm M, Juto P, Stegmayr B, Settergren B. Prevalence of serum IgG antibodies to Puumala virus (haemorrhagic fever with renal syndrome) in Northern Sweden. *Epidemiol Infect*. 1994;113(1):129–36.
 68. Groen J, Gerding MN, Jordans JGM, Clement JP, Nieuwenhuijs JHM, Osterhaus ADME. Hantavirus infections in The Netherlands: Epidemiology and disease. *Epidemiol Infect*. 1995;114(2):373–83.
 69. Markus Brummer-Korvenkontio, Olli V, Olli Vapalahti, Heikki Henttonen, Pentti Koskela, Pasi Kuusisto AV. Epidemiological Study of Nephropathia epidemica in Finland 1989-96. *Scand J Infect Dis* [Internet]. 1999 Jan 8 [cited 2019 Nov 26];31(5):427–35. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/00365549950163941>
 70. Niklasson B, Leduc J, Nyström K, Nyman L. Nephropathia epidemica: Incidence of clinical cases and antibody prevalence in an endemic area of Sweden. *Epidemiol Infect* [Internet]. 1987 [cited 2020 Aug 26];99(2):559–62. Available from: <https://doi.org/10.1017/S0950268800068060>
 71. Hjertqvist M, Klein SL, Ahlm C, Klingström J. Mortality Rate Patterns for Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome Caused by Puumala Virus. *Emerg Infect Dis* [Internet]. 2010 Oct [cited 2019 Nov 26];16(10):1584–6. Available from: http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/16/10/10-0242_article.htm
 72. Bundesministerium für Arbeit Soziales Gesundheit und Konsumentenschutz. Jahresbericht meldepflichtige Erkrankungen 2018. 2019;1–7.

73. Avšič-Županc T, Petrovec M, Furlan P, Kaps R, Elgh F, Lundkvist A. Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome in the Dolenjska Region of Slovenia— A 10-Year Survey. *Clin Infect Dis* [Internet]. 1999; Available from: <https://doi-org-10013b5k10339.han.medunigraz.at/10.1086/515185>
74. Dzagurova TK, Klempa B, Tkachenko EA, Slyusareva GP, Morozov VG, Auste B, et al. Molecular diagnostics of hemorrhagic fever with renal syndrome during a Dobrava virus infection outbreak in the European part of Russia. *J Clin Microbiol*. 2009;47(12):4029–36.
75. Klempa B, Tkachenko EA, Dzagurova TK, Yunicheva Y V., Morozov VG, Okulova NM, et al. Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome Caused by 2 Lineages of Dobrava Hantavirus, Russia. *Emerg Infect Dis* [Internet]. 2008 Apr [cited 2019 Dec 6];14(4):617–25. Available from: http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/14/4/07-1310_article.htm
76. Jiang H, Du H, Wang LM, Wang PZ, Bai XF. Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome: Pathogenesis and Clinical Picture. *Front Cell Infect Microbiol* [Internet]. 2016 Feb 3 [cited 2019 Nov 25];6:1. Available from: <http://journal.frontiersin.org/Article/10.3389/fcimb.2016.00001/abstract>
77. Alonso DO, Iglesias A, Coelho R, Periolo N, Bruno A, Córdoba MT, et al. Epidemiological description, case-fatality rate, and trends of Hantavirus Pulmonary Syndrome: 9 years of surveillance in Argentina. *J Med Virol* [Internet]. 2019 Jul 18 [cited 2020 Aug 27];91(7):1173–81. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jmv.25446>
78. MacNeil A, Ksiazek TG, Rollin PE. Hantavirus pulmonary syndrome, United States, 1993–2009 [Internet]. Vol. 17, *Emerging Infectious Diseases*. Centers for Disease Control and Prevention; 2011 [cited 2020 Aug 27]. p. 1195–201. Available from: </pmc/articles/PMC3321561/?report=abstract>
79. Martínez VP, Bellomo CM, Cacace ML, Suárez P, Bogni L, Padula PJ. Hantavirus Pulmonary Syndrome in Argentina, 1995–2008. *Emerg Infect Dis* [Internet]. 2010 Dec [cited 2019 Nov 27];16(12):1853–60. Available from: http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/16/12/09-1170_article.htm
80. Krautkrämer E, Grouls S, Urban E, Schnitzler P, Zeier M. No gender-related differences in the severity of nephropathia epidemica, Germany. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2013 Dec 3 [cited 2019 Nov 27];13(1):457. Available from: <https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2334-13-457>
81. Krautkrämer E, Zeier M. Old World hantaviruses: Aspects of pathogenesis and clinical course of acute renal failure. *Virus Res* [Internet]. 2014;187:59–64. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.virusres.2013.12.043>
82. Yanagihara R, Silverman DJ. Experimental infection of human vascular endothelial cells by pathogenic and nonpathogenic hantaviruses. *Arch Virol* [Internet]. 1990 Sep [cited 2020 Sep 1];111(3–4):281–6. Available from: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5n40170.han.medunigraz.at/2112908/>
83. Pensiero MN, Sharefkin JB, Dieffenbach CW, Hay J. Hantaan virus infection of human endothelial cells. *J Virol* [Internet]. 1992 [cited 2020 Sep 1];66(10):5929–36. Available from: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5n40170.han.medunigraz.at/1356160/>
84. Hepojoki J, Vaheri A, Strandin T. The fundamental role of endothelial cells in hantavirus pathogenesis. *Front Microbiol* [Internet]. 2014 Dec 22 [cited 2019 Nov 12];5(DEC):727. Available from: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fmicb.2014.00727/abstract>
85. Krautkramer E, Zeier M. Hantavirus Causing Hemorrhagic Fever with Renal

- Syndrome Enters from the Apical Surface and Requires Decay-Accelerating Factor (DAF/CD55). *J Virol.* 2008;82(9):4257–64.
86. Gavrilovskaya IN, Shepley M, Shaw R, Ginsberg MH, Mackow ER. B3 Integrins Mediate the Cellular Entry of Hantaviruses That Cause Respiratory Failure. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1998;95(12):7074–9.
 87. Gavrilovskaya IN, Brown EJ, Ginsberg MH, Mackow ER. Cellular entry of hantaviruses which cause hemorrhagic fever with renal syndrome is mediated by beta3 integrins. *J Virol* [Internet]. 1999;73(5):3951–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10196290><http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC104173>
 88. Gavrilovskaya IN, Peresleni T, Geimonen E, Mackow ER. Pathogenic hantaviruses selectively inhibit β 3 integrin directed endothelial cell migration. *Arch Virol.* 2002;147(10):1913–31.
 89. Ennis FA, Cruz J, Spiropoulou CF, Waite D, Peters CJ, Nichol ST, et al. Hantavirus pulmonary syndrome: CD8⁺ and CD4⁺ cytotoxic t lymphocytes to epitopes on Sin Nombre virus nucleocapsid protein isolated during acute illness. *Virology.* 1997 Nov 24;238(2):380–90.
 90. Hayasaka D, Maeda K, Ennis FA, Terajima M. Increased permeability of human endothelial cell line EA.hy926 induced by hantavirus-specific cytotoxic T lymphocytes. *Virus Res.* 2007 Feb 1;123(2):120–7.
 91. Hammerbeck CD, Hooper JW. T Cells Are Not Required for Pathogenesis in the Syrian Hamster Model of Hantavirus Pulmonary Syndrome. *J Virol.* 2011;85(19):9929–44.
 92. Wang M, Wang J, Zhu Y, Xu Z, Yang K, Yang A, et al. Cellular Immune Response to Hantaan Virus Nucleocapsid Protein in the Acute Phase of Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome: Correlation with Disease Severity. *J Infect Dis* [Internet]. 2009 Jan 15 [cited 2020 Sep 1];199(2):188–95. Available from: <https://academic.oup.com/jid/article-lookup/doi/10.1086/595834>
 93. Li Y, Wang W, Wang JP, Pan L, Zhang Y, Yu HT, et al. Elevated vascular endothelial growth factor levels induce hyperpermeability of endothelial cells in hantavirus infection. *J Int Med Res.* 2012;40(5):1812–21.
 94. Gorbunova E, Gavrilovskaya IN, Mackow ER. Pathogenic Hantaviruses Andes Virus and Hantaan Virus Induce Adherens Junction Disassembly by Directing Vascular Endothelial Cadherin Internalization in Human Endothelial Cells. *J Virol.* 2010;84(14):7405–11.
 95. Shrivastava-Ranjan P, Rollin PE, Spiropoulou CF. Andes Virus Disrupts the Endothelial Cell Barrier by Induction of Vascular Endothelial Growth Factor and Downregulation of VE-Cadherin. *J Virol.* 2010;84(21):11227–34.
 96. Vestweber D. VE-cadherin: The major endothelial adhesion molecule controlling cellular junctions and blood vessel formation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008;28(2):223–32.
 97. Safronetz D, Zivcec M, LaCasse R, Feldmann F, Rosenke R, Long D, et al. Pathogenesis and host response in Syrian hamsters following intranasal infection with Andes virus. *PLoS Pathog.* 2011;7(12).
 98. Speckmann E-J, Hescheler J, Köhling R. *Physiologie - das Lehrbuch.* 7. Auflage. Elsevier GmbH, Deutschland; 2019. 433 p.
 99. Taylor SL, Wahl-Jensen V, Copeland AM, Jahrling PB, Schmaljohn CS. Endothelial Cell Permeability during Hantavirus Infection Involves Factor XII-Dependent Increased Activation of the Kallikrein-Kinin System. *PLoS Pathog.* 2013;9(7).

100. Antonen J, Leppänen I, Tenhunen J, Arvola P, Mäkelä S, Vaheri A, et al. A severe case of Puumala hantavirus infection successfully treated with bradykinin receptor antagonist icatibant. *Scand J Infect Dis* [Internet]. 2013 Jun 7 [cited 2019 Dec 6];45(6):494–6. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/00365548.2012.755268>
101. Sane J, Laine O, Mäkelä S, Paakkala A, Jarva H, Mustonen J, et al. Complement activation in Puumala hantavirus infection correlates with disease severity. *Ann Med* [Internet]. 2012 Aug 15 [cited 2019 Dec 6];44(5):468–75. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/07853890.2011.573500>
102. Paakkala A, Mustonen J, Viander M, Huhtala H, Pasternack A. Complement activation in nephropathia epidemica caused by Puumala hantavirus. *Clin Nephrol* [Internet]. 2000 Jun [cited 2019 Dec 6];53(6):424–31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10879661>
103. Maleki KT, García M, Iglesias A, Alonso D, Ciancaglini M, Hammar U, et al. Serum markers associated with severity and outcome of hantavirus pulmonary syndrome. *J Infect Dis* [Internet]. 2019 Jun 1 [cited 2020 Sep 1];219(11):1832–40. Available from: <https://academic.oup.com/jid/article/219/11/1832/5304401>
104. 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 Infect Dis* [Internet]. 1996 Jan 1 [cited 2020 Sep 2];173(1):38–43. Available from: <https://academic.oup.com/jid/article/173/1/38/1076987>
105. Klingström J, Plyusnin A, Vaheri A, Lundkvist Å. Wild-Type Puumala Hantavirus Infection Induces Cytokines, C-Reactive Protein, Creatinine, and Nitric Oxide in *Cynomolgus* Macaques. *J Virol* [Internet]. 2002 Jan 1 [cited 2020 Sep 2];76(1):444–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11861471/>
106. Saksida A, Wraber B, Avšič-Županc T. Serum levels of inflammatory and regulatory cytokines in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2011 Dec 23 [cited 2019 Nov 26];11(1):142. Available from: <https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2334-11-142>
107. Korva M, Saksida A, Kejžar N, Schmaljohn C, Avšič-Županc T. Viral load and immune response dynamics in patients with haemorrhagic fever with renal syndrome. *Clin Microbiol Infect*. 2013;
108. Kyriakidis I, Papa A. Serum TNF- α , sTNFR1, IL-6, IL-8 and IL-10 levels in hemorrhagic fever with renal syndrome. *Virus Res*. 2013 Jul 1;175(1):91–4.
109. Peters, MD CJ, Simpson, MD, PhD, MPH GL, Levy, MD, PhD H. SPECTRUM OF HANTAVIRUS INFECTION: Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome and Hantavirus Pulmonary Syndrome. *Annu Rev Med* [Internet]. 1999 Feb 28 [cited 2020 Sep 1];50(1):531–45. Available from: <http://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev.med.50.1.531>
110. Matthys V, MacKow ER. Hantavirus regulation of type I interferon responses [Internet]. Vol. 2012, *Advances in Virology*. Hindawi Limited; 2012 [cited 2020 Sep 2]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23423653/>
111. Spiropoulou CF, Albariño CG, Ksiazek TG, Rollin PE. Andes and Prospect Hill Hantaviruses Differ in Early Induction of Interferon although Both Can Downregulate Interferon Signaling. *J Virol* [Internet]. 2007 Mar 15 [cited 2020 Sep 2];81(6):2769–76. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1666013/>
112. Mustonen J, Helin H, Pietilä K, Brummer-Korvenkontio M, Hedman K, Vaheri A, et al. Renal biopsy findings and clinicopathologic correlations in nephropathia epidemica. *Clin Nephrol* [Internet]. 1994 Mar [cited 2019 Dec 6];41(3):121–6.

- Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7910539>
113. Boehlke C, Hartleben B, Huber TB, Hopfer H, Walz G, Neumann-Haefelin E. Hantavirus infection with severe proteinuria and podocyte foot-process effacement. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2014 Sep [cited 2019 Dec 6];64(3):452–6. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0272638614008816>
 114. Heiske A, Anheier B, Pilaski J, Klenk HD, Gröne HJ, Feldmann H. Polymerase chain reaction detection of Puumala virus RNA in formaldehyde-fixed biopsy material. *Kidney Int*. 1999;55(5):2062–9.
 115. Van Looock F, Thomas I, Clement J, Ghooos S, Colson P. A Case-Control Study after a Hantavirus Infection Outbreak in the South of Belgium: Who Is at Risk? *Clin Infect Dis*. 1999;28(4):834–9.
 116. Vapalahti K, Virtala AM, Vaheeri A, Vapalahti O. Case-control study on Puumala virus infection: smoking is a risk factor. *Epidemiol Infect*. 2010;138(4):576–84.
 117. Latronico F, Mäki S, Rissanen H, Ollgren J, Lyytikäinen O, Vapalahti O, et al. Population-based seroprevalence of Puumala hantavirus in Finland: smoking as a risk factor. *Epidemiol Infect* [Internet]. 2018 Feb 9 [cited 2019 Oct 9];146(3):367–71. Available from: https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S0950268817002904/type/journal_article
 118. Latus J, Schwab M, Tacconelli E, Pieper F-M, Wegener D, Dippon J, et al. Clinical Course and Long-Term Outcome of Hantavirus-Associated Nephropathia Epidemica, Germany. *Emerg Infect Dis* [Internet]. 2015 Jan [cited 2019 Oct 9];21(1). Available from: http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/21/1/14-0861_article.htm
 119. Ahlm C, Settergren B, Gothefors L, Juto P. Nephropathia epidemica (hemorrhagic fever with renal syndrome) in children: clinical characteristics. *Pediatr Infect Dis J* [Internet]. 1994; Available from: <https://doi-10.10013b5lh372d.han.medunigraz.at/10.1097/00006454-199401000-00010>
 120. Mustonen J, Huttunen N, Brummer-Korvenkontio M, Vaheeri A. Clinical picture of nephropathia epidemica in children. *Acta Paediatr* [Internet]. 1994; Available from: <https://doi-10.10013b5lh372c.han.medunigraz.at/10.1111/j.1651-2227.1994.tb13073.x>
 121. Nuutinen H, Vuoristo M, Färkkilä M, Kahri A, Seppälä K, Valtonen V, et al. Hemorrhagic gastropathy in epidemic nephropathy. *Gastrointest Endosc* [Internet]. 1992 [cited 2019 Dec 8];38(4):476–80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1355053>
 122. Hautala N, Kauma H, Vapalahti O, Mähönen S-M, Vainio O, Vaheeri A, et al. Prospective study on ocular findings in acute Puumala hantavirus infection in hospitalised patients. *Br J Ophthalmol* [Internet]. 2011 Apr 1 [cited 2019 Nov 26];95(4):559–62. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20679079>
 123. Kontkanen M, Puustjärvi T, Lähdevirta J. Myopic shift and its mechanism in nephropathia epidemica or Puumala virus infection. *Br J Ophthalmol*. 1994;78(12):903–6.
 124. Theiler G, Langer-Wegscheider B, Zollner-Schwetz I, Valentin T, Hönigl M, Schnedl W, et al. Blurred vision and myopic shift in Puumala virus infections are independent of disease severity. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2012;18(10):E435–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-0691.2012.03997.x>
 125. Ala-Houhala I, Koskinen M, Ahola T, Harmoinen A, Kouri T, Laurila K, et al. Increased glomerular permeability in patients with nephropathia epidemica caused by Puumala hantavirus. *Nephrol Dial Transplant*. 2002;17(2):246–52.

126. Braun N, Haap M, Overkamp D, Kimmel M, Alscher MD, Lehnert H, et al. Characterization and outcome following Puumala virus infection: a retrospective analysis of 75 cases. *Nephrol Dial Transplant* [Internet]. 2010 Sep 1 [cited 2019 Nov 27];25(9):2997–3003. Available from: <https://academic.oup.com/ndt/article-lookup/doi/10.1093/ndt/gfq118>
127. Mustonen J, Brummer-Korvenkontio M, Hedman K, Pasternack A, Pietilä K, Vaheiri A. Nephropathia Epidemica in Finland: A Retrospective Study of 126 Cases. *Scand J Infect Dis* [Internet]. 1994 Jan 8 [cited 2019 Nov 27];26(1):7–13. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/00365549409008583>
128. Mantula PS, Outinen TK, Clement JPG, Huhtala HSA, Pörsti IH, Vaheiri A, et al. Glomerular Proteinuria Predicts the Severity of Acute Kidney Injury in Puumala Hantavirus-Induced Tubulointerstitial Nephritis. *Nephron* [Internet]. 2017 [cited 2019 Dec 9];136(3):193–201. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/459634>
129. Settergren B, Trollfors B, Fasth A, Hultberg B, Norrby SR. Glomerular filtration rate and tubular involvement during acute disease and convalescence in patients with nephropathia epidemica. *J Infect Dis* [Internet]. 1990 Apr 1 [cited 2019 Dec 9];161(4):716–20. Available from: <https://academic.oup.com/jid/article-lookup/doi/10.1093/infdis/161.4.716>
130. Mäkelä S, Ala-Houhala I, Mustonen J, Koivisto AM, Kouri T, Turjanmaa V, et al. Renal function and blood pressure five years after Puumala virus-induced nephropathy. *Kidney Int*. 2000;58(4):1711–8.
131. Miettinen MH, Mäkelä SM, Ala-Houhala IO, Huhtala HSA, Kööbi T, Vaheiri AI, et al. Ten-year prognosis of Puumala hantavirus-induced acute interstitial nephritis. *Kidney Int*. 2006;69(11):2043–8.
132. Fabian E, Valentin T, Hoenigl M, Krause R, Zollner-Schwetz I. Clinical presentation of Puumala virus infections in southern Austria in the peak year 2012. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* [Internet]. 2014 Apr;33(4):587–90. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10096-013-1988-4>
133. Puljiz I, Kuzman I, Markotić A, Turcinov D, Matić M, Makek N. Electrocardiographic changes in patients with haemorrhagic fever with renal syndrome. *Scand J Infect Dis* [Internet]. 2005 Jan 8 [cited 2019 Dec 9];37(8):594–8. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/00365540510036606>
134. Makela S, Kokkonen L, Ala-Houhala I, Groundstroem K, Harmoinen A, Huhtala H, et al. More than half of the patients with acute Puumala hantavirus infection have abnormal cardiac findings. *Scand J Infect Dis* [Internet]. 2009 Jan 8 [cited 2019 Dec 9];41(1):57–62. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/00365540802502629>
135. Ahlm C, Lindén C, Linderholm M, Alexeyev OA, Billheden J, Elgh F, et al. Central nervous system and ophthalmic involvement in nephropathia epidemica (European type of haemorrhagic fever with renal syndrome). *J Infect*. 1998 Mar 1;36(2):149–55.
136. Alexeyev OA, Morozov VG. Neurological Manifestations of Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome Caused by Puumala Virus: Review of 811 Cases. *Clin Infect Dis* [Internet]. 1995 Feb 1 [cited 2019 Dec 1];20(2):255–8. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1093/clinids/20.2.255>
137. Toivanen A-L, Valanne L, Tatlisumak T. Acute disseminated encephalomyelitis following nephropathia epidemica. *Acta Neurol Scand* [Internet]. 2002 Apr 1 [cited 2019 Dec 2];105(4):333–6. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1034/j.1600-0404.2002.1c168.x>

138. Bergmann F, Krone B, Bleich S, Prange H, Paulus W. Encephalitis due to a hantavirus infection. *J Infect*. 2002;45(1):58–9.
139. Launes J, Hautanen A. Nephropathia epidemica encephalitis. *Acta Neurol Scand* [Internet]. 1988 Sep [cited 2019 Dec 8];78(3):234–5. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1600-0404.1988.tb03652.x>
140. Jiao J, Wu L, Yin J, Quan X, Chen W, Hu J. Guillain-Barre syndrome associated with hemorrhagic fever with renal syndrome in China: a case report. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2018 Dec 27 [cited 2019 Oct 9];18(1):143. Available from: <https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-018-3049-1>
141. Tassart G, Balbeur S, Deltombe T, Tintillier M, Cuvelier C. Guillain-Barré syndrome associated with Puumala Hantavirus infection. *Acta Clin Belg* [Internet]. 2014 Oct 4 [cited 2019 Dec 1];69(5):371–4. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1179/0001551214Z.00000000085>
142. Stojanovic M, Pekic S, Cvijovic G, Miljic D, Doknic M, Nikolic-Djurovic M, et al. High Risk of Hypopituitarism in Patients Who Recovered from Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2008 Jul 1 [cited 2019 Dec 1];93(7):2722–8. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article/93/7/2722/2598934>
143. FORSLUND T, SALTEVO J, ANTTINEN J, AUVINEN S, BRUMMER-KORVENKONTIO M, KORHONEN A, et al. Complications of nephropathia epidemica: three cases. *J Intern Med* [Internet]. 1992 Jul 1 [cited 2019 Dec 1];232(1):87–90. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2796.1992.tb00555.x>
144. Hautala T, Sironen T, Vapalahti O, Pääkkö E, Särkioja T, Salmela PI, et al. Hypophyseal Hemorrhage and Panhypopituitarism during Puumala Virus Infection: Magnetic Resonance Imaging and Detection of Viral Antigen in the Hypophysis. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2002 Jul 1 [cited 2019 Nov 26];35(1):96–101. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1086/340859>
145. Alexeyev OA, Morozov VG, Efremov AG, Settergren B. A case of haemorrhagic fever with renal syndrome complicated by spleen haemorrhage. *Scand J Infect Dis* [Internet]. 1994 Jan 8 [cited 2019 Dec 8];26(4):491–2. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/00365549409008626>
146. Clement J, Lee APK, Verpooten GA, Laenen L, Vergote V, De Samblanx H, et al. Acute hantavirus infection presenting as haemolytic-uraemic syndrome (HUS): the importance of early clinical diagnosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* [Internet]. 2018 Jan 6 [cited 2019 Dec 3];37(1):135–40. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10096-017-3113-6>
147. Vollmar P, Lubnow M, Simon M, Müller T, Bergler T, Alois P, et al. Hantavirus cardiopulmonary syndrome due to Puumala virus in Germany. *J Clin Virol* [Internet]. 2016;84:42–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcv.2016.10.004>
148. Gozdas H, Menemenlioğlu D, Coşgun Y, Çelebi G. Bilateral massive pneumonia as an unusual manifestation of Puumala hantavirus infection. *J Postgrad Med* [Internet]. 2018 [cited 2019 Dec 1];64(4):237. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30136660>
149. Mustonen J, Mäkelä S, Helin H, Helanterä A, Miettinen M, Partanen J, et al. Mesangiocapillary Glomerulonephritis Caused by Puumala Hantavirus Infection. *Nephron* [Internet]. 2001 Dec [cited 2019 Dec 8];89(4):402–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11721157>
150. Miettinen M, Mäkelä S, Haapala M, Helanterä A, Helin H, Vääntinen T, et al.

- Glomerulonephritis emerging shortly after Puumala hantavirus infection: a report on 7 patients. *Clin Nephrol* [Internet]. 2011 Jun [cited 2019 Dec 8];75(6):550–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21612760>
151. Sironen T, Plyusnina A, Andersen HK, Lodal J, Leirs H, Niemimaa J, et al. Distribution of Puumala hantavirus in Denmark: analysis of bank voles (*Clethrionomys glareolus*) from Fyn and Jutland. *Vector Borne Zoonotic Dis* [Internet]. 2002 [cited 2020 Sep 2];2(1):37–45. Available from: <https://pubmed-1.ncbi-1.nlm-1.nih-1.gov-10013b5n40388.han.medunigraz.at/12656129/>
 152. Mertens M, Kindler E, Emmerich P, Esser J, Wagner-Wiening C, Wölfel R, et al. Phylogenetic analysis of Puumala virus subtype Bavaria, characterization and diagnostic use of its recombinant nucleocapsid protein. *Virus Genes* [Internet]. 2011 Oct 20 [cited 2020 Sep 2];43(2):177–91. Available from: <http://www3.rki.de/SurvStat>,
 153. Weber de Melo V, Sheikh Ali H, Freise J, Kühnert D, Essbauer S, Mertens M, et al. Spatiotemporal dynamics of Puumala hantavirus associated with its rodent host, *Myodes glareolus*. *Evol Appl*. 2015;8(6):545–59.
 154. Nunes BTD, De Mendonça MHR, De Brito Simith D, Moraes AF, Cardoso CC, Prazeres ITE, et al. Development of RT-qPCR and semi-nested RT-PCR assays for molecular diagnosis of hantavirus pulmonary syndrome. *PLoS Negl Trop Dis* [Internet]. 2019 Dec 26 [cited 2020 Sep 2];13(12). Available from: </pmc/articles/PMC6932758/?report=abstract>
 155. ReaScan@DOBRAVA-HANTAAN IgM - Instrutions for use Version 1.4 ENG. 2017.
 156. ReagenPOC@PUUMALA Igm Instructions for use Version 1.6 ENG. 2019.
 157. Huggins JW, Kim GR, Brand OM, McKee KT. Ribavirin therapy for Hantaan virus infection in suckling mice. *J Infect Dis* [Internet]. 1986 Mar 1 [cited 2020 Sep 3];153(3):489–97. Available from: <https://academic-1oup-1com-10013b5n405da.han.medunigraz.at/jid/article/153/3/489/801875>
 158. Ogg M, Jonsson CB, Camp J V., Hooper JW. Ribavirin protects Syrian hamsters against lethal hantavirus pulmonary syndrome - After intranasal exposure to andes virus. *Viruses* [Internet]. 2013 Nov 8 [cited 2020 Sep 3];5(11):2704–20. Available from: </pmc/articles/PMC3856411/?report=abstract>
 159. Huggins JW, Hsiang CM, Cosgriff TM, Guang MY, Smith JI, Wu ZO, et al. Prospective, double-blind, concurrent, placebo-controlled clinical trial of intravenous ribavirin therapy of hemorrhagic fever with renal syndrome. *J Infect Dis* [Internet]. 1991 Dec 1 [cited 2020 Sep 3];164(6):1119–27. Available from: <https://academic-1oup-1com-10013b5n405da.han.medunigraz.at/jid/article/164/6/1119/825527>
 160. Malinin O V., Platonov AE. Insufficient efficacy and safety of intravenous ribavirin in treatment of haemorrhagic fever with renal syndrome caused by Puumala virus. *Infect Dis (Auckl)* [Internet]. 2017 Jul 3 [cited 2019 Nov 15];49(7):514–20. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/23744235.2017.1293841>
 161. Garrido JL, Presscott J, Calvo M, Bravo F, Alvarez R, Salas A, et al. Two recombinant human monoclonal antibodies that protect against lethal Andes hantavirus infection in vivo. *Sci Transl Med*. 2019;11(475):1–12.
 162. Medina RA, Mirowsky-Garcia K, Hutt J, Hjelle B. Ribavirin, human convalescent plasma and anti-β3 integrin antibody inhibit infection by Sin Nombre virus in the deer mouse model. *J Gen Virol* [Internet]. 2007 Feb 1 [cited 2020 Sep 3];88(2):493–505. Available from:

- <https://www.microbiologyresearch.org/content/journal/jgv/10.1099/vir.0.82459-0>
163. Vial PA, Valdivieso F, Calvo M, Rioseco ML, Riquelme R, Araneda A, et al. A non-randomized multicentre trial of human immune plasma for treatment of hantavirus cardiopulmonary syndrome caused by Andes virus. *Antivir Ther* [Internet]. 2015 [cited 2020 Sep 3];20(4):377–86. Available from: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5n40685.han.medunigraz.at/25316807/>
 164. Vial PA, Valdivieso F, Ferres M, Riquelme R, Rioseco ML, Calvo M, et al. High-dose intravenous methylprednisolone for hantavirus cardiopulmonary syndrome in Chile: A double-blind, randomized controlled clinical trial. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2013 Oct 1 [cited 2020 Sep 4];57(7):943–51. Available from: </pmc/articles/PMC3765009/?report=abstract>
 165. Faber M, Jacob J, Koch J, Krüger DH, Schmidt-Chanasit J, Ulrich RG. Informationen zur Vermeidung von Hantavirus-Infektionen. [Internet]. RKI Informationsblatt. 2019. Available from: <https://kleinsaeuger.at/willkommen.html>
 166. Cho HW, Howard CR. Antibody responses in humans to an inactivated hantavirus vaccine (Hantavax®). *Vaccine*. 1999 Jun 4;17(20–21):2569–75.
 167. Song JY, Woo HJ, Cheong HJ, Noh JY, Baek LJ, Kim WJ. Long-term immunogenicity and safety of inactivated Hantaan virus vaccine (Hantavax™) in healthy adults. *Vaccine* [Internet]. 2016;34(10):1289–95. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.01.031>
 168. Jung J, Ko S-J, Oh HS, Moon SM, Song J-W, Huh K. Protective Effectiveness of Inactivated Hantavirus Vaccine Against Hemorrhagic Fever With Renal Syndrome. *J Infect Dis* [Internet]. 2018 Apr 11 [cited 2019 Nov 25];217(9):1417–20. Available from: <https://academic.oup.com/jid/article/217/9/1417/4823438>
 169. Yi Y, Park H, Jung J. Effectiveness of inactivated hantavirus vaccine on the disease severity of hemorrhagic fever with renal syndrome. *Kidney Res Clin Pract*. 2018;37(4):366–72.
 170. Li Z, Zeng H, Wang Y, Zhang Y, Cheng L, Zhang F, et al. The assessment of Hantaan virus-specific antibody responses after the immunization program for hemorrhagic fever with renal syndrome in northwest China. *Hum Vaccin Immunother* [Internet]. 2017 Apr 3 [cited 2019 Dec 3];13(4):802–7. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/21645515.2016.1253645>
 171. Brocato RL, Hooper JW. Progress on the prevention and treatment of hantavirus disease [Internet]. Vol. 11, *Viruses*. MDPI AG; 2019 [cited 2020 Sep 3]. Available from: </pmc/articles/PMC6669544/?report=abstract>
 172. Koletzki D, Lundkvist Å, Sjölander KB, Koletzki D, Meisel H, Krüger DH, et al. Puumala (PUU) hantavirus strain differences and insertion positions in the hepatitis B virus core antigen influence B-cell immunogenicity and protective potential of core-derived particles. *Virology*. 2000 Oct 25;276(2):364–75.
 173. Dong Y, Ma T, Zhang X, Ying Q, Han M, Zhang M, et al. Incorporation of CD40 ligand or granulocyte-macrophage colony stimulating factor into Hantaan virus (HTNV) virus-like particles significantly enhances the long-term immunity potency against HTNV infection. *J Med Microbiol* [Internet]. 2019 Mar 1 [cited 2019 Dec 3];68(3):480–92. Available from: <https://www.microbiologyresearch.org/content/journal/jmm/10.1099/jmm.0.000897>
 174. Jiang D-B, Zhang J-P, Cheng L-F, Zhang G-W, Li Y, Li Z-C, et al. Hantavirus Gc induces long-term immune protection via LAMP-targeting DNA vaccine strategy. *Antiviral Res* [Internet]. 2018 Feb [cited 2019 Dec 3];150:174–82. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0166354217307052>
 175. Jiang DB, Sun YJ, Cheng LF, Zhang GF, Dong C, Jin BQ, et al. Construction and

- evaluation of DNA vaccine encoding Hantavirus glycoprotein N-terminal fused with lysosome-associated membrane protein. *Vaccine* [Internet]. 2015 Jun 26 [cited 2020 Sep 3];33(29):3367–76. Available from: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5n405da.han.medunigraz.at/26027907/>
176. Surveillance Atlas of Infectious Diseases [Internet]. European Centre for Disease Prevention and Control. [cited 2021 Jan 23]. Available from: <http://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx?Dataset=27&HealthTopic=24>
 177. Binder F, Drewes S, Imholt C, Saathoff M, Below DA, Bendl E, et al. Heterogeneous Puumala orthohantavirus situation in endemic regions in Germany in summer 2019. *Transbound Emerg Dis* [Internet]. 2020 Mar 1 [cited 2021 Jan 23];67(2):502–9. Available from: <https://onlinelibrary-1wiley-1com-10013b5r71f9e.han.medunigraz.at/doi/full/10.1111/tbed.13408>
 178. Drewes S, Turni H, Rosenfeld UM, Obiegala A, Straková P, Imholt C, et al. Reservoir-Driven Heterogeneous Distribution of Recorded Human Puumala virus Cases in South-West Germany. *Zoonoses Public Health* [Internet]. 2017 Aug 1 [cited 2021 Jan 30];64(5):381–90. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/zph.12319>
 179. Reil D, Rosenfeld UM, Imholt C, Schmidt S, Ulrich RG, Eccard JA, et al. Puumala hantavirus infections in bank vole populations: Host and virus dynamics in Central Europe. *BMC Ecol* [Internet]. 2017 Feb 28 [cited 2021 Jan 30];17(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3531674/>
 180. Poepl W, Tobudic S, Winkler HM, Faas A, Mooseder G, Burgmann H. Cross-sectional survey of the seroprevalence of puumala hantavirus in Austria. *Vector-Borne Zoonotic Dis* [Internet]. 2012 Aug 1 [cited 2020 Sep 21];12(8):709–11. Available from: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b50k0692.han.medunigraz.at/22607075/>
 181. Faber M, Krüger DH, Auste B, Stark K, Hofmann J, Weiss S. Molecular and epidemiological characteristics of human puumala and Dobrava-Belgrade hantavirus infections, Germany, 2001 to 2017. *Eurosurveillance*. 2019;24(32).
 182. 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 Infect Dis* [Internet]. 1988 Feb 1 [cited 2019 Nov 27];157(2):380–2. Available from: <https://academic.oup.com/jid/article-lookup/doi/10.1093/infdis/157.2.380>
 183. Pal E, Korva M, Resman Rus K, Kežar N, Bogovič P, Kurent A, et al. Sequential assessment of clinical and laboratory parameters in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome. Xing Z, editor. *PLoS One* [Internet]. 2018 May 23 [cited 2019 Oct 10];13(5):e0197661. Available from: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0197661>

Anhang