

**Diplomarbeit**

**Der Hantavirus und seine kardiale Affektion  
Eine bislang noch nicht beschriebene direkte  
Auswirkung auf das Myokard  
(Fallberichtpräsentation mit umfassender  
Literaturrecherche)**

eingereicht von

**Michael Skreiner**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde**

**(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt am

**Institut / Klinik für Pathologie**

unter der Anleitung von

Univ. Prof. Priv.-Doz. Dr. med. univ. Gregor Gorkiewicz

Graz, 17.08.2015

### *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 17.08.2015*

*Michael Skreiner eh*

## Danksagungen

Ich möchte mich recht herzlich bei Univ. Prof. Priv.-Doz. Dr. med. univ. Gregor Gorkiewicz bedanken, welcher auf mich zukam und fragte ob ich mir vorstellen könnte, diesen Fall ihm Rahmen einer Diplomarbeit zu bearbeiten. Nach vielen Stunden der Gespräche, der Telefonaten und der E-Mail Korrespondenz, ist es nun geschafft! Vielen Dank dafür!

Weiters gilt meiner gesamten Familie ein großes Dankeschön, die trotz schwerer Studienzeiten immer hinter mir gestanden hat und mir all dies ermöglicht hat! Außerdem bedanke ich mich bei meinen Studienkollegen und Freunden, die mich durch meine Studienzeit begleitet haben und für mich immer ein offenes Ohr hatten und bestimmt auch haben werden!

Aber der größte Dank gebührt meiner Freundin Elke, die mich durch alle Höhen und Tiefen begleitet hat, immer an mich geglaubt hat und, wenn es nötig war, mich anspornte noch mal richtig rein zubeißen.

Euch allen sei diese Arbeit gewidmet!

August, 2015

Michael Skreiner

## Zusammenfassung

In dieser Diplomarbeit wird der Fall eines 53 jährigen Mannes beschrieben, welcher in das LKH Wagna eingeliefert wurde, weil er unter anhaltendem Husten, Fieber (39°Grad Celsius) und rezidivierender Atemnot litt. Rasch nach seiner stationären Aufnahme verschlechterte sich sein Zustand und drei Tage danach verstarb der Patient an Multiorganversagen, aufgrund einer Myokarditis infolge einer Puumalavirusinfektion. Die medizinische Literatur beschreibt zwar eine mögliche Myokardbeteiligung bei der Hantavirus Infektion, ein direkter Virusnachweis im Herzen bzw. der Nachweis einer Myokarditis ist bis dato noch nicht publiziert. Im Fallbericht konnte auf eine lückenlose Dokumentation, Aufnahme des Patienten, klinische Untersuchungen, Laborbefunde, RT-PCR, Histologie und Obduktionsbefund zugegriffen werden. Am Ende dieser Diplomarbeit wird der Fall vorgestellt und im Anschluss diskutiert.

## **Abstract**

This is a case report of a 53 year old man, who was admitted to Department of Internal medicine of the LKH Wagna because of cough, recurrent dyspnea and fever. Soon after his admission his health deteriorated and he died after 3 days because of a multi organ failure. The reason for the multi organ failure was a myocarditis due to a Puumala virus infection. A thorough review of the literature indicated a possible myocardial affection during Puumalavirus infection but no direct evidence (e.g. histology, PCR) of a direct myocardial infection was reported. In our reported case we were able to document for the first time a myocarditis due to Puumala virus infection by means of histology and RT-PCR.

tags: Hantavirus, Infection, Myocarditis

# Inhaltsverzeichnis

Danksagungen .....	ii
Zusammenfassung .....	iii
Abstract .....	iv
Inhaltsverzeichnis .....	v
Abkürzungen .....	vii
Abbildungsverzeichnis .....	ix
Tabellenverzeichnis .....	x
1 Einleitung .....	11
1.1 Ausgangssituation und Problemstellung .....	11
1.2 Zielsetzung .....	12
2 Material und Methoden .....	13
3 Virologie .....	14
3.1 Aufbau eines Virus .....	15
3.2 Einteilung nach Virusfamilien .....	15
3.3 Virale Übertragung .....	17
3.4 Virale Replikation .....	18
3.5 Pathogenese .....	19
3.5.1 Virale Zustandsformen: .....	20
3.5.2 Auswirkung auf die Wirtszelle: .....	20
3.5.3 Apparente und inapparente Infektionsverläufe: .....	20
3.6 Virale Diagnostik .....	22
4 Bunyaviren .....	23
4.1 Virustypen .....	23
4.1.1 Hanta bzw. Puumala Virus .....	24
4.1.2 Subtypen des Hantavirus .....	25
4.2 Epidemiologie des Hantavirus .....	26
4.2.1 Österreich .....	27
4.2.2 Begünstigende Rahmenbedingungen .....	27
4.3 Klinisches Bild einer Hantainfektion .....	28
4.3.1 Klinik einer HFRS .....	29
4.3.2 Klinische Symptome der Nephropathia Epidemica .....	30
4.4 Hantavirus Diagnostik .....	31

4.4.1	Differenzialdiagnosen .....	32
4.5	Therapie der Hantavirusinfektion .....	32
4.6	Folgen einer Hantavirusinfektion.....	33
5	Fachliteratur der kardialen Affektion des Hantavirus .....	34
6	Fallbericht.....	36
6.1	Anamnese.....	36
6.2	EKG-Befund:.....	37
6.3	Bildgebende Verfahren .....	37
6.4	Klinisch-Chemische Befunde im Verlauf .....	42
6.4.1	Zusammenfassung und Interpretation der Laborparameter .....	44
6.5	Obduktionsbefund .....	46
6.5.1	Histologie .....	46
6.5.2	Hantavirusnachweis mittels RT-PCR.....	55
6.5.3	Diagnosereihe des Obduktionsberichtes .....	57
6.6	Fallbericht-Schlussfolgerung.....	57
7	Diskussion.....	59
8	Literaturverzeichnis .....	61

## Abkürzungen

AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome
ap	Anterior posterior
ARDS	Acute respiratory distress syndrome
Bzw	beziehungsweise
C	Celsius
CD	Cluster of Differentiation
CK-MB	Creatinkinase Muscle-Brain Typ
Cm	Zentimeter
DNA	Desoxyribonukleinsäure/acid
ELISA	Enzyme Linked Immunosorbent Assay
ELMI	Elektronenmikroskop
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
Gp	Glykoprotein
HCPS	Hantavirus assoziiertes kardiopulmonales Syndrom
HFRS	Hämorrhagisches Fieber mit Renalem Syndrom
HIV	Humane Immundefizienz-Virus
HPS	Hantavirus-assoziiertes pulmonales Syndrom
KM	Knochenmark
LA	Left Atrium
LVEDD	Left Ventricular End Diastolic Dimension
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
Med	Medizinische
MHC	Major Histocompatibility Complex
MINS	Mitralinsuffizienz
ml	Milliliter
MOV	Multiorganversagen

mRNA	messenger RNA
NE	Nephropatia epidemica
nm	Nanometer
NT- proBNP	N-terminales pro Brain Natriuretic Peptid
PBS	Phosphate buffered saline
pg	Pikogramm
PUUV	Puumala Virus
RNA	Ribonukleinsäure/acid
RT-PCR	Reverse transcriptase- Polymerase chain-reaction
S	Seite
Sono	Sonographie
St.p.	Status post
TRINS	Trikuspidalinsuffizienz
Vgl	vergleiche
Z.n.	Zustand nach
z.T.	zum Teil
ZVK	zentrale Venenkatheter

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Bunyavirus Vergrößerung im Elektronenmikroskop (Modrow et al. 2010, S.338).....	17
Abbildung 2: Hantavirus Schematische Darstellung (Modrow et al. 2010, S.339).	23
Abbildung 3: Abdomensonographie - Niere.....	38
Abbildung 4: Echokardiographie.....	39
Abbildung 5: Echokardiographie 2.....	40
Abbildung 6: Echokardiographie 3.....	40
Abbildung 7: Ergebnis Virusbestimmung mittels ELISA .....	44
Abbildung 8: Histologie Niere A-F .....	47
Abbildung 9: Histologie Niere G-J .....	48
Abbildung 10: Histologie Lunge A-F .....	49
Abbildung 11: Histologie Lunge G-L.....	50
Abbildung 12: Histologie Herz A-F .....	52
Abbildung 13: Histologie Herz G-L .....	53
Abbildung 14: Histologie Herz M-N .....	54
Abbildung 15: virologischer Befund 1 .....	55
Abbildung 16: Virologischer Befund 2 .....	56

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Bunya-Viruseinteilung (Modrow et al. 2010, S.19).....	16
Tabelle 2: Verschiedene Subtypen des Hantavirus in Europa Diese Tabelle wurde aus The Lancet Infectious Diseases Vol 3 October 2003 entnommenen und der Begriff Clethrionomys glareolus für diese Diplomarbeit adaptiert zu Myodes glareolus, da dieser in der Literatur gebräuchlicher ist beziehungsweise von den Biologen bevorzugt verwendet wird (vgl. Vapalahti et al. 2003 S.653).....	25
Tabelle 3: Klinische Symptome der NE (vgl. Vapalahti et al. 2003 S.657). ....	30
Tabelle 4: Symptome/ Laborparameter bei NE (Braun et al. 2010, S.2999). ....	31
Tabelle 5: kardiale Affektionen in der rezenten Literatur .....	34
Tabelle 6: Patienten Laborparameter im Verlauf .....	43

# 1 Einleitung

Im Zentrum dieser Diplomarbeit steht ein Fallbericht über einen 53-jährigen Mann, welcher mit Husten und Atemnot in die Abteilung für Innere Medizin in das LKH Wagner eingeliefert worden ist. Bei ihm wurde eine Puumala-Virus-Infektion, mittels ELISA, diagnostiziert, welche sich rasch verschlechterte. In weiterer Folge kam es zu einem Herzversagen, welches postmortal als Puumala-Virus-Myokarditis diagnostiziert wurde, welche wiederum zu einem Multiorganversagen führte. Klinisch tritt die Puumala-Virus-Infektion als Nephropathia epidemica (NE), Hämorrhagisches Fieber mit renalem Syndrom (HFRS) und seltener als Hantavirus-assoziiertes pulmonales Syndrom (HPS) in Erscheinung.

Die behandelnden Ärzte stellten sich die Frage, warum der Patient mit einer Puumala-Virus-Infektion an einem kardialen Geschehen verstarb. Daher wurde eine Obduktion angeordnet. In der Literatur gibt es derzeit nur marginale Hinweise auf eine kardiale Auswirkung des Hanta-Virus.

## 1.1 Ausgangssituation und Problemstellung

Im Rahmen dieser Diplomarbeit ergaben sich daher folgende Fragestellungen: Verursacht der Hanta-Virus eine primäre oder sekundäre Schädigung des Myokards, oder sind die kardialen Probleme bei einer Hanta-Infektion auf eine sekundäre Genese, wie Wasser – Elektrolytstörung und Verbrauchskoagulopathie (DIC) – zurückzuführen?

Wie im theoretischen Teil beschrieben wird, kommt es bei einer Hanta-Infektion hauptsächlich zu renalen Komplikationen, jedoch wird in einzelnen Fällen auch von einer kardialen Beteiligung, wie EKG-Veränderung, Veränderung der Herzsilhouette im Thoraxröntgen, Kontraktionskraftminderung, Wandbewegungsstörungen, Perikarderguss, Perikardreiben, Vergrößerung der LVEDD, PUUV-Nachweis im Myokard, Hämorrhagien im Endomyokard sowie der PUUV-Antigen-Nachweis im kardialen Gewebe berichtet. Unklar ist jedoch, ob die kardialen Störungen auf Grund anderer Organschädigungen auftreten oder der Ausgangspunkt sind. Diese Fragestellung ist vor allem deshalb interessant, da die

Sterblichkeitsrate mit unter 0.25 Prozent eigentlich niedrig ist, dieser Fall aber letal endete (vgl. Settergren 2000: zit. in Makary et al 2010, S.1485).

## **1.2 Zielsetzung**

Mittels genauen Literaturstudiums soll die Evidenz einer direkten Myokardbeteiligung bei einer Puumala Virus Infektionen geprüft werden. Gibt es bereits Fälle mit nachgewiesener Myokarditis? Der rezente Autopsiefall soll hergenommen werden eine direkte Myokardinfektion durch Puumala zu beweisen und erstmals zu beschreiben. Diese Erkenntnis ist ganz wesentlich für die klinische Führung von Patienten mit Puumalavirusinfektion.

## 2 Material und Methoden

Zum besseren Verständnis dieses Themas wurde zuerst ein grober theoretischer Überblick über Viren im Allgemeinen und dem Hanta-Virus aus der Familie der Bunyaviridae gegeben.

Rezente Literatur, die sich mit kardialen Affektionen bei der Hanta-Infektion beschäftigt, wurde dem Puumala-Fall aus dem Jahr 2012 gegenübergestellt. Dieser spezielle Fall konnte mit Hilfe von klinischen Unterlagen aus dem LKH Wagna, RT-PCR Untersuchung sowie durch Material und Befunde der Obduktion, detailliert aufgearbeitet werden. Wesentlich für diese Diplomarbeit waren die histologische Beurteilung und die Virusserologie, durch welche erst eine Virus bedingte Myokarditis nachgewiesen werden konnte.

### **3 Virologie**

Zu Beginn dieser Arbeit muss der Unterschied zwischen Viren und Bakterien deutlich gemacht werden. Viren sind infektiöse Einheiten, welche in einer Größenordnung von 16nm bis zu 300nm vorkommen können. Die Tatsache, dass Viren so „klein“ sind, ermöglicht es ihnen durch körpereigene Filter hindurch zu gelangen, welche für Bakterien, die grundsätzlich größer sind als Viren, bereits ein Hindernis darstellen. Ein weiteres wesentliches Unterscheidungsmerkmal ist, dass Viren sich nicht wie Bakterien oder andere Zellen einfach durch Teilung vermehren, sondern sich in einer lebenden Zelle, welche sie infizieren, replizieren (vgl. Modrow et al. 2010, S.13).

Beschäftigt man sich mit dem Thema Virologie, treten häufig zwei Begriffe auf, die im folgenden Abschnitt genauer erklärt werden.

#### **Pathogenität**

Von Pathogenität spricht man, wenn man das Potential eines Virus einschätzen möchte, welches eine Krankheit bei seinem Wirt auslösen kann. So zum Beispiel kann das HI-Virus die Krankheit AIDS nur bei Menschen auslösen. Im Gegensatz dazu kann der Virus für die klassische Schweinepest, seinerseits nur bei Schweinen die Schweinepest verursachen (vgl. Modrow et al. 2010, S.29).

#### **Virulenz**

Sie bezieht sich auf die Expressivität einer Virusinfektion, das pathogene Potential eines Virus und die unterschiedlich starke bzw. schwache pathogenen Eigenschaften innerhalb seiner Familie. Sie entstehen durch Mutationen innerhalb der Gene eines Virus. Aber auch der Wirt kann die Virulenz beeinflussen. Dies ist durch die Stärke bzw. die Schwäche seines Immunsystems sowie durch zuvor durchgeführte Schutzimpfungen möglich. Diese Faktoren bestimmen schließlich, ob eine Erkrankung in vollem Umfang auftritt, abgeschwächt wird oder gänzlich verhindert werden kann (vgl. Modrow et al. 2010, S.29).

### **3.1 Aufbau eines Virus**

Infektiöse Viruspartikel, die sich außerhalb einer Zelle befinden, werden als sogenannte Virione bezeichnet (vgl. Holtmann/ Bobkowski 2008, S.24). Diese bestehen aus Proteinen und sind bei manchen Virustypen noch zusätzlich von einer Lipidmembran umgeben, die man als Hülle bzw. als Envelope bezeichnet. Dieser Envelope, wie der Name schon sagt, umhüllt wiederum nur eine Art von Nukleinsäure. Diese ist entweder die sogenannte RNA (Ribonukleinsäure) oder die DNA (Desoxyribonukleinsäure) (vgl. Modrow et al. 2010, S.13).

Virionen besitzen im Inneren ein Genom, welches, wie bereits erwähnt, entweder aus DNA oder RNA besteht. Diese Nukleinsäure kann ihrerseits sehr unterschiedlich angeordnet sein. Der Aufbau kann segmentiert, linear oder ringförmig, einzel- oder doppelsträngig sein. Bei den Virionen, die einzelsträngige RNA bzw. DNA Genome aufweisen, können ebenfalls unterschiedliche Polaritäten vorkommen, welche man als positiv oder negativ bezeichnet. Dies hat zur Folge, dass das RNA-Genom, wie beim Flavivirus bzw. Picornavirus, einer mRNA entspricht. In diesem Fall ist die Orientierung des Einzelstranggenoms dieselbe wie jene der mRNA. Daher spricht man von einem Positivstrang. Das Genom kann mit zellulären Histonen oder viralen Proteinen komplexiert werden und so das Nukleokapsid bilden. Dieser Nukleinsäure-Protein-Komplex kann seinerseits von einem Kapsid umgeben sein, wie es bei Papilloma-, Adeno- oder Herpesviren der Fall ist. Im Gegensatz dazu integrieren etwa das Picornavirus, der Flavivirus und in unserem Fall das Bunyavirus ihre Nukleinsäure direkt in das Kapsid (vgl. Modrow et al. 2010, S.13-14).

### **3.2 Einteilung nach Virusfamilien**

Als Hauptkriterien zu Einteilung von Viren kann man grundsätzlich fünf verschiedene Kategorisierungen vornehmen. Diese stellt sich wie folgt dar:

1. **Art des Genoms:** Ist es eine RNA oder DNA bzw. liegt sie einzelsträngig oder doppelsträngig vor. Die Orientierung kann positiv oder negativ sein, dann spricht man von Positiv- bzw. Negativstrangorientierung. Dieser

Strang kann aber auch linear oder zirkulär bzw. segmentiert oder kontinuierlich vorliegen. Aber auch die Anordnung der Gene in den Nukleinsäuren kann für die Bestimmung der Zugehörigkeit wichtig sein.

**2. Symmetrie der Kapside**

**3. existiert eine Membranhülle oder nicht**

**4. Größe des Virion**

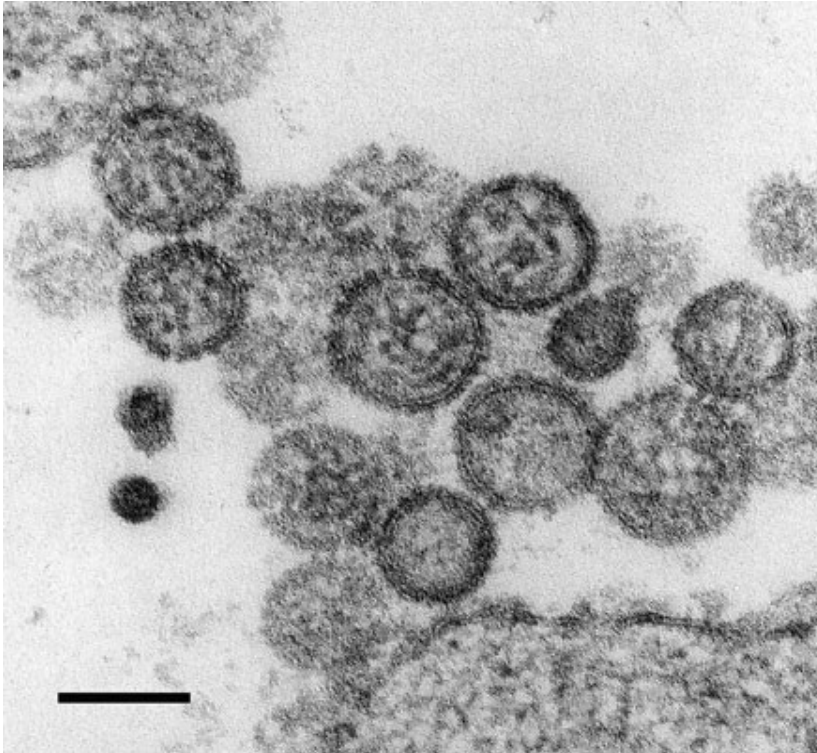
**5. Erfolgt die Virusvermehrung im Kern oder im Zytoplasma**

Jegliche weitere Einteilung, die vorgenommen werden kann, wird mittels Serologie gemacht bzw. hinsichtlich ihrer Ähnlichkeit in ihrer Genomsequenz (vgl. Modrow et al. 2010, S.17).

Diese sieht im Fall des Bunya-Virus wie folgt aus:

Virus-Familie	Genus/ Unter-familie	Beispiel	Eigenschaften	
<b>Bunyaviridae</b>	Orthobunya- Virus	California-Encephalitis- Virus	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Membran-Hülle:</b> Ja</li> <li>• <b>Partikelgröße/ Form des Capsids</b> oder</li> <li>• <b>Nucleocapsids:</b> 100-120 nm/Helix</li> <li>• <b>Genom/ Art und Größe:</b> ssRNA; linear; 3 Segmente; Negativstrang</li> </ul>	
	Phlebovirus	Rift-Valley-Fieber-Virus Sandfliegenfiebersvirus Krim-Kongo-Fiebersvirus		
	Nairovirus	Nairobi-Sheep-Disease- Virus		
	<b>Hantavirus</b>	Hantaanvirus <b>Puumalavirus</b> Sin-Nombre-Virus		
	Topsovirus	Tomato spotted wilt virus (Pflanzenbunya viren)		
				(Ambisense bei Phlebovirus); 12.000 Basen

Tabelle 1: Bunya-Viruseinteilung (Modrow et al. 2010, S.19).



**Abbildung 1: Bunyavirus Vergrößerung im Elektronenmikroskop (Modrow et al. 2010, S.338).**

### **3.3 Virale Übertragung**

Es gibt verschiedene Wege für Viren in den menschlichen Körper einzudringen. Man unterscheidet dabei verschiedene Infektionswege. Zum Beispiel gelangen durch die so genannte Tröpfcheninfektion manche Viren über die Mund-/ Nasen-/ Rachenschleimhaut in den Wirt. Andere, wie das Herpes Simplex Typ 2 oder das Papillomavirus, treten über die Genitalschleimhäute ein, also durch den Austausch von Körperflüssigkeiten. Kontaminierte Nahrungsmittel können ebenfalls als Überträger fungieren. In diesem Fall wird der Virus über die Magen bzw. Darmschleimhaut aufgenommen.

Flavi- oder Bunyaviren gelangen unter anderem über infizierte Gliederfüßer, durch Einstiche oder Bisse bzw. deren Exkremente über die Atemwege in die Blutbahn und greifen danach Endothelzellen von Gefäßen oder Blutzellen an. Einen weiteren Infektionsweg stellt natürlich auch die iatrogene Übertragung von kontaminierten Blut bzw. Blutprodukten, Injektionsnadeln, Op-Besteck etc. dar (vgl. Modrow et al. 2010, S.30-31).

### **3.4 Virale Replikation**

Wie bereits oben erwähnt, erfolgt eine virale Vermehrung, im Gegensatz zu Bakterien, Pilzen oder anderen Zellen, nicht durch eine Mitose bzw. Meiose, sondern durch Replikation innerhalb infizierter Zellen. Der Grund dafür ist, dass Viren keinen eigenen Stoffwechsel besitzen. In diesen infizierten Zellen entfalten sie Ihre Genomaktivität und lassen jene Komponenten, die sie zum Aufbau benötigen, von dieser infizierten Zelle produzieren.

#### **Adsorption**

Um in die Zielzellen zu gelangen müssen sie Rezeptormoleküle, welche sich an der Zelloberfläche befinden, erkennen und an ihnen anheften. Diesen Vorgang bezeichnet man als Adsorption. Dieser kann zum Teil sehr spezifisch ablaufen. Als Beispiel sei hier das Oberflächenprotein gp120 des HI-Virus angeführt, welcher sich nur an dem CD4 Rezeptor von T-Helferzellen und Makrophagen anheften kann (vgl. Modrow et al. 2010, S.23-24).

#### **Penetration**

Als nächster Schritt folgt die Penetration, welche das Aufnehmen des Viruspartikels in das Zellinnere beschreibt. Das heißt, Moleküle von Außen treten in das Zellinnere ein. Dieser Vorgang wird als rezeptorvermittelte Endozytose bezeichnet. Hierbei umhüllt die Zellmembran den Virus und schließt ihn damit in die Zelle ein. Diese Einheit wird in Folge als Endosom bezeichnet. Da diese Einschlüsse Proteasen und andere zersetzende Enzyme besitzen, müssen sich Viren relativ rasch aus dem Zellinneren befreien, um nicht verdaut zu werden (vgl. Modrow et al. 2010, S.23-24).

#### **Uncoating**

Das sogenannte Uncoating, also das Freisetzen von viraler RNA bzw. DNA aus dem Kapsid ist ein noch nicht zur Gänze geklärter Prozess. In der Regel kann man aber sagen, dass DNA-Viren durch die Kernporen in den Zellkern gelangen. Eine Ausnahme bildet das Pockenvirus und ein Großteil der RNA-Viren, zu denen der Hantavirus zählt. Obwohl das Pockenvirus ein DNA-Virus ist, besitzt es die Fähigkeit sich im Zytoplasma zu replizieren. RNA-Viren bleiben als RNA-Protein-

Komplex im Zytoplasma, wo weitere Vorgänge der Replikation stattfinden. Aber auch hier gibt es Ausnahmen wie zum Beispiel das Influenzavirus. Dieses verhält sich wie ein „normaler“ DNA-Virus und repliziert sich ebenfalls im Zellkern (vgl. Modrow et al. 2010, S.23-24).

Im nächsten Schritt kommt es zur viralen Synthese von sogenannten Sofort- bzw. Frühproteinen sowie zu einer Replikation von Virusnukleinsäure, Hüllmaterial und von Kapsidmaterial, den sogenannten Spätproteinen (vgl. Böcker/ Denk/ Heitz 2004, S.1131).

### **Self assembly**

Sind die einzelnen „Teile“ fertig produziert, werden sie zusammengebaut (vgl. Böcker/ Denk/ Heitz 2004, S.1131). Dieses Zusammenbauen erfolgt im Großen und Ganzen selbstständig und wird als „self assembly“ bezeichnet (vgl. Modrow et al. 2010, S.26).

Als letzter Schritt wird das fertige Virus durch Exozytose, Knospung oder durch die Zerstörung der Zelle, also die sogenannte Zelllyse freigesetzt (vgl. Böcker/ Denk/ Heitz 2004, S.1131).

## **3.5 Pathogenese**

Der oben beschriebene Replikationsprozess macht deutlich, dass Viren weder für ihre eigene Proteinsynthese sogenannte Ribosomen codieren, noch für irgendein anderes Energiebildungssystem. Diese Tatsache macht sie zu sogenannten intrazellulären Parasiten. Durch ihre eigene Information, welche in der DNA bzw. RNA gespeichert ist, können sie bestehende zelluläre Prozesse „umprogrammieren“ und für ihre eigene Vermehrung optimieren. Aber nicht nur die Vermehrung ist in dieser Erbinformation gespeichert, sondern auch Informationen für verschiedene Proteine, wie zum Beispiel Transaktivatoren und Enzyme, wie etwa Proteasen und Polymerasen (vgl. Modrow et al. 2010, S.13). Dadurch können Viren also in verschiedenen Zustandsformen auftreten, welche die Wirtszelle unterschiedlich beeinflussen und darüber hinaus unterschiedlichste Infektionsverläufe hervorrufen können.

### 3.5.1 Virale Zustandsformen:

- aktiver Replikationszustand:  
sie können sich aktiv in Zellen replizieren und so „Nachkommen“ produzieren
- Latenzzustand:  
nach einer vorangegangenen Infektion, in eine Zelle, wird ihre eigene Erbinformation in das Wirtszellgenom integriert oder in Form eines sogenannten Episoms (extrachromosomal) erhalten. Diese wiederum enthalten bestimmte Gene, welche in dieser Zeit transkribiert werden, um diese Latenz aufrecht zu erhalten. Ein Vertreter dieser Virusfamilie ist zum Beispiel das Herpesvirus. Reaktiviert werden die Genome durch zelluläre Prozesse oder äußere Einflüsse (vgl. Modrow et al. 2010, S.13).

### 3.5.2 Auswirkung auf die Wirtszelle:

Die nachfolgende Auflistung verdeutlicht die vielfältigen Beeinflussungsmöglichkeiten eines Virus auf die Wirtszelle. Diese kann also...

- ...zerstört werden
- ...überleben und produziert ständig geringe Mengen an Viren (chronisch persistierend infiziert)
- ...überleben und das Virusgenom bleibt im latenten Zustand ohne das infektiöse Partikel gebildet werden
- ...immortalisiert, was zur Folge hat, dass sie sich immer weiter teilt, maligne entartet und damit zu einer Tumorzelle wird (vgl. Modrow et al. 2010, S.13).

### 3.5.3 Apparente und inapparente Infektionsverläufe:

Hierbei geht es um die Interaktion zwischen Wirt und Virus und seiner Ausbreitung in demselben, im Laufe einer Infektion. Um diese Interaktion zu untersuchen, gibt es verschiedene Möglichkeiten. Diese Prozesse können histologisch, immunologisch und virologisch betrachtet werden.

Virusinfektionen können Krankheitssymptomen hervorrufen, dann spricht man von apparenten Infektionsverläufen oder aber auch ohne jegliche Symptome verlaufen, dies bezeichnet man dann als inapparenten Infektionsverlauf. Aber in

jedem Fall reagiert der betroffene Organismus mit einer immunologischen Reaktion. Im besten Fall treten jedoch keine Krankheitssymptome auf und der Erreger wird getötet. Es sei aber auch erwähnt, dass diese Immunantwort spezielle Krankheitssymptome verursachen und den betroffenen Organismus akut bzw. chronisch schädigen kann (vgl. Modrow et al. 2010, S.28).

Solche Virusinfektionen können aber nicht nur als akut bzw. chronisch, sondern auch als latent, persistierend oder rezidivierend eingeteilt werden.

Eine lokale Schädigung, welche zu einem entzündlichen Ödem und einer Hyperämie führen kann, ist genauso möglich wie eine Infektion über die lymphatischen Systeme oder über den Blutweg. Dies wird dann als Virämie bezeichnet (vgl. Böcker/ Denk/ Heitz 2004, S.1132-1133).

#### **Es ergeben sich folgende Ausbreitungsformen:**

- **Lokal begrenzt:**

Diese Viren bleiben im Bereich der Eintrittspforte, vermehren sich dort und zeigen auch dort ihre Symptome. Ein gutes Beispiel dafür sind die lokal begrenzt auftretenden Warzen, die durch eine Infektion mit Papillomaviren auftreten.

- **Neurogen Ausbreitung:**

Diese Viren verbreiten sich im Organismus über infizierte Nerven und deren Nervenfasern. Als Beispiel sei hier nur das Tollwutvirus oder der Varicella-Zostervirus angeführt. Der erste „Kontakt“ des Virus erfolgt an den freien Nervenenden und breitet sich retrograd zu den Ganglien aus. Dort bleiben sie so lang bis sie wieder reaktiviert werden und zurück zur Haut wandern und ihr typisches Bild zeigen (vgl. Modrow et al. 2010, S.31-33).

- **Lymphohämatogene Ausbreitung:**

Langerhans-Zellen, dendritische Zellen und Makrophagen können an ihrer Eintrittspforte Viren oder virale Komponente wie Proteine aufnehmen und bringen diese zu immunologische Zentren, wie etwa Lymphknoten. Dort treten sie mit anderen Immunzellen in Kontakt, zum Beispiel CD4+ und CD8+ T-Lymphozyten, B-Lymphozyten oder Makrophagen. Diese Zellen werden über diese Erregerproteine oder MHC-Peptidkomplexe angeregt, die wiederum die

Proliferation über den von aktivierten Immunzellen freigesetzten Cytokinen starten. Diese Veränderung tritt als Lymphknotenschwellung in Erscheinung. Viren müssen aber nicht nur in Lymphknoten verweilen, sie können auch über die Lymphflüssigkeit ins Blut abgegeben werden. Solange sich die Viren nur im Blut befinden, wird dies als primäre Virämie bezeichnet. Die primäre Virämie ist aber nur schwer nachzuweisen, da sie nur kurzzeitig auftritt. Verbreiten sich die Viren dann im restlichen Organismus, spricht man von einer generalisierten Infektion. Bleiben die Viren aber an die Zelle gebunden und diese infizierten Zellen verteilen sich im Organismus, wie es etwa bei dem HI-Virus der Fall ist, spricht man von einer sekundären Virämie. Viren bleiben solange in der Zelle bis sie ihren Zielort erreicht haben, um dann dort ihre Organ spezifischen Symptome zu verursachen (vgl. Modrow et al. 2010, S.31-33).

### **3.6 Virale Diagnostik**

Generell können Viren folgende systemischen Symptome hervorrufen: Zu den Allgemeinsymptomen zählen Fieber, Abgeschlagenheit und Unwohlsein (vgl. Böcker/ Denk/ Heitz 2004, S.1133). Oft ergibt sich über das klinische Krankheitsbild schon ein Verdacht, um welchen Virus es sich handeln könnte. Je nach Symptomatik werden bereits zielorientiert Diagnoseverfahren eingesetzt. Hierbei unterscheidet man folgende Untersuchungsmethoden:

- **Serologie:**  
dient dem Nachweis von viralen Antigenen und Antikörpern
- **direkter Virusnachweis**  
mittels ELMI (Elektronenmikroskop), weil sich auch morphologische Unterschiede differentialdiagnostisch für gewisse Virustypen eignen
- **Immunhistochemie**  
erfolgt über den Nachweis von viralen Proteinen infizierter Zellen
- **Molekularbiologie**
  - Hybridisierung
  - PCR (Polymerase – Ketten – Reaktion)

(vgl. Böcker/ Denk/ Heitz 2004, S.1133).

## 4 Bunyaviren

### Historischer Hintergrund

Der Name Bunya kommt aus Uganda und leitet sich von einem Ort namens Bunyamwera ab. Hier wurde zum ersten Mal dieser Virus isoliert.

Alle Bunyaviren haben gemein, dass sie in drei Segmente gegliedert sind, ein einzelsträngiges RNA-Genom aufweisen und Negativstrang orientiert sind. Die humanpathogenen Bunyaviren sind eigentlich auf die Tropen bzw. Subtropen beschränkt. Es gibt aber eine Ausnahme und diese ist der Genus Hantavirus, welcher wiederum aus diversen Unterarten besteht.

### 4.1 Virustypen

Man kennt derzeit in etwa 350 verschiedene Bunyavirustypen, welche man in fünf verschiedene Gattungen klassifizieren kann:

- Orthobunyavirus
- Phlebovirus
- Nairovirus
- **Hantavirus**
- Tospovirus (diese Gattung befällt nur Pflanzen!) (vgl. Modrow et al. 2010, S.338-339).

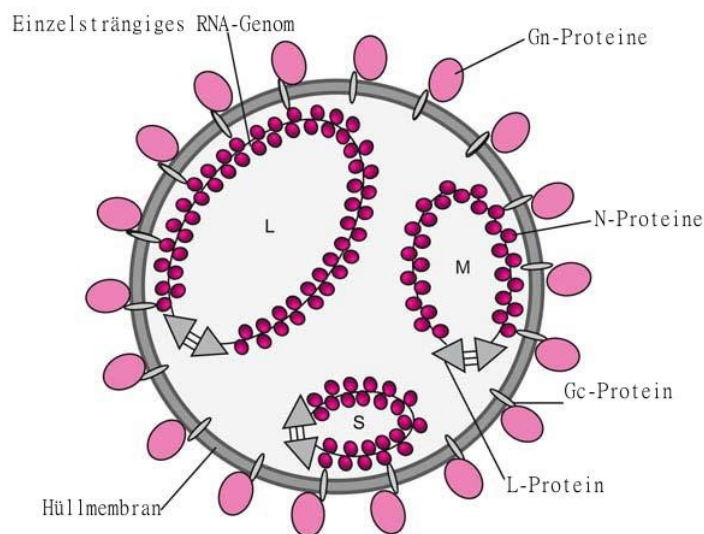


Abbildung 2: Hantavirus Schematische Darstellung (Modrow et al. 2010, S.339).

Die Klassifizierung der einzelnen Gattungen erfolgt durch ihre Wirtsspezifität und ihre molekularen Eigenschaften. Bei Letztgenanntem zählen vor allem die konservierten Enden der Genomsegmente, weil diese Sequenz innerhalb seiner Gattung nahezu identisch ist. Aber auch die Reihung der Gene auf ihrem Segment spielt eine entscheidende Rolle (vgl. Modrow et al. 2010, S.338-339).

#### **4.1.1 Hanta bzw. Puumala Virus**

Die Hantavirus-Infektion ist nichts Neues für die Menschheit. HFRS ähnliche Erkrankung wurden bereits vor 900 Jahren in China beschrieben und zu Beginn des 20. Jahrhunderts arbeiteten Militärforscher an der Untersuchung der Ursachen für diese Erkrankung, bisweilen auch in Form von Experimenten an Kriegsgefangenen, bei denen sie diese infizierten (vgl. Gajdusek 1962: zit. in Vapalahti et al. 2003 S.653).

In der westlichen Medizin wurde HFRS besser bekannt dadurch, dass tausende Soldaten der Vereinten Nationen während des Koreakrieges erkrankten. Damals bezeichnete man diese Erkrankung auch als Koreanisch Hämorrhagisches Fieber (vgl. Vapalahti et al. 2003 S.653).

Die mildere Form von HFRS, die Nephropathia Epidemica, ist sehr verbreitet in Fennoskandinavien (Skandinavien und Finnland) und wurde erstmals 1934 von schwedischen Autoren beschrieben (vgl. Myhrmann 1934, Zetterholm 1934: zit. in Vapalahti et al. 2003 S.653). Dennoch blieb der Erreger bis 1976 unbekannt. Erst der koreanische Forscher H. W. Lee entdeckte im Lungengewebe der Brandmaus (*Apodemus agrarius*), die er in der Nähe des Flusses Hantaan fand, ein spezifisches Antigen. Diese Serumproben reagierten bei Patienten, welche an HFRS litten (vgl. Lee et al. 1978: zit. in Vapalahti et al. 2003 S.653).

Bei einer ähnlichen Herangehensweise entdeckte man den Verursacher der Nephropathia Epidemica, die Rötelmaus (*Myodes glareolus*) in Puumala, Finnland (vgl. Brummer-Korvenkontio et al. 1980: zit. in Vapalahti et al. 2003 S.653).

Innerhalb von Europa ist der Puumala Virus der Hauptverursacher von Nephropatia epidemica (NE) bei Menschen. Sie ist eine spezielle Form des Hämorrhagischen Fiebers mit renalem Syndrom (HFRS) und wird in der Literatur

im Allgemeinen als die mildere Verlaufsform der HFRS bezeichnet. Der Puumala Virus ist also humanpathogen und wird von Nagetieren übertragen (vgl. Tersago et al. 2011, S.381).

#### 4.1.2 Subtypen des Hantavirus

Der in Europa vorherrschende Serotyp, ist der Puumala Virus(PUUV), jene Gattung des Hantavirus, welcher die Nephropathia Epidemica verursacht. Sie ist, wie schon oben erwähnt, die mildere Form des HFRS, obwohl auch schon von schwereren und auch letalen Infektionen berichtet worden ist (vgl. Hoier et al. 2006: zit. in Poeppel et al. 2012, S.709).

Virus	Nagetiere als Überträger	Erkrankungen
Puumala	Myodes glareolus (Rötelmaus)	Milde HFRS Nephropathia Epidemica
Dobrava	Apodemus flavicollis (Gelbhalsmaus)	Schwere HFRS
Saaremaa	Apodemus agrarius (Brandmaus)	Milde HFRS
Tula	Microtus arvalis (Feldmaus)	Keine Assoziationen mit Erkrankungen bekannt
Seoul	Rattus Norvegicus (Wanderratte) Rattus rattus (Hausratte)	HFRS (Ausbruch wurde in den 80-er Jahren des letzten Jahrhunderts nur im Labor bestätigt)

**Tabelle 2: Verschiedene Subtypen des Hantavirus in Europa** Diese Tabelle wurde aus The Lancet Infectious Diseases Vol 3 October 2003 entnommen und der Begriff *Clethrionomys glareolus* für diese Diplomarbeit adaptiert zu *Myodes glareolus*, da dieser in der Literatur gebräuchlicher ist beziehungsweise von den Biologen bevorzugt verwendet wird (vgl. Vapalahti et al. 2003 S.653).

Wie in der obigen Tabelle dargestellt wird HFRS typischerweise vom klassischen Puumala Virus, vom Dobrava Virus, Saaremaa Virus und vom Seoul Virus in Eurasien verursacht. Das wesentlich gefährlichere HCPS wird verursacht durch das Andes Virus, Sin Nombre Virus und artverwandte Hantavirus in Amerika (vgl. Connolly-Andersen Anne-Marie et al. 2013, S 126). In Slowenien, in der Nähe des Dorfes Dobrava, isolierte man aus der Gelbhalsmaus (*Apodemus flavicollis*) für den Dobrava-Virus (vgl. Avsic Zupanc et al. 1995: zit. in Vapalahti et al. 2003 S.653) sowie aus der Brandmaus (*Apodemus agrarius*) auf der Insel Saaremaa in

Estland das Agens für das Saaremaa-Virus (vgl. Nemirov et al. 1999: zit. in Vapalahti et al. 2003 S.653).

## **4.2 Epidemiologie des Hantavirus**

Die Inzidenz einer menschlichen Hantavirus Infektion korreliert mit der Populationsgröße von der Rötelmaus (*Myodes glareolus*), welche der Hauptwirt von PUUV ist. Eine verstärkte Hantavirus Aktivität geht mit einer periodischen Vermehrung der Rötelmaus einher. Diese ist wiederum abhängig von den Mastjahren mit einer Überproduktion von Eichen- und Buchensamen, da diese die Hauptnahrungsquellen von Rötelmäusen darstellen (vgl. Klempa 2009, Heinz 2011: zit. in Poepl et al. 2012, S.709).

Relativ rasch, nachdem sich eine Rötelmaus mit dem PUUV infiziert hat, fungiert die Maus als Überträger. Der Infektionsweg ist hauptsächlich horizontal und erfolgt meist durch direkten Kontakt mit der Maus bzw. indirektem Kontakt mit deren Ausscheidungsstoffen, wie zum Beispiel Kot oder Urin, welchen man über Staubpartikel einatmet. Obwohl die Maus höchstwahrscheinlich chronisch infektiös ist, hat sie einen Verbreitungshöhepunkt nach etwa drei Wochen (vgl. Makary et al 2010, S.1484), (vgl. Tersago et al 2011, S.381-382).

Die berichtete Sterblichkeitsrate ist recht gering und liegt unter 0.25 Prozent (vgl. Settergren B. 2000: zit. in Makary et al 2010, S.1485).

Vor allem in Nord- und Kontinentalwesteuropa stiegen die Zahlen von Nephropathia Epidemica dramatisch an. Das unterstreicht die Relevanz dieser Problematik (vgl. Makary et al. 2010, S.1484) (vgl. Tersago et al. 2011, S.381-382). Die höchste Seroprävalenzrate in Europa liegt in Bosnien Herzegowina mit einer Rate von 16.1 Prozent. Diese sehr hohe Zahl ist vor allem auf ehemalige Soldaten von endemischen Regionen zurückzuführen (vgl Hukic et al. 2010: zit. in Poepl et al. 2012, S.710).

Basierend auf der Übertragungsart und der Zirkulation von dem Hantavirus in der Natur, dem Anstieg der Durchschnittstemperatur in Europa, welcher auf den

globalen Klimawandel zurückzuführen ist, kommt es ebenfalls zu einem signifikanten Anstieg von PUUV assoziierter Nephropathia Epidemica Ausbrüchen in West- und Zentraleuropa (vgl. Klempa 2009: zit. in Poepl et al. 2012, S.709). Welche Rolle der PUUV für Österreich und insbesondere die Steiermark spielt wird im nächsten Kapitel erläutert.

#### **4.2.1 Österreich**

In Österreich wird durchschnittlich von 10 bis 30 Fällen pro Jahr berichtet. Aber es gibt auch statistische Ausreißer, wie etwa die Jahre 2002 und 2007, in denen es zu über 70 registrierten Fällen kam (vgl. Heinz 2011: zit. in Poepl et al. 2012, S.709).

Im Jahr 2012 kam es zudem bis dato größten Anstieg von Infektionsfällen durch den Puumalavirus in Österreich. Diagnostiziert wurden in diesem Jahr 264 Fälle einer Puumalavirusinfektion. Bemerkenswert ist, dass sich von diesen 264 Personen 232 in der Steiermark infiziert haben. Das macht 88% aller infizierten Personen aus. Der Rest verteilte sich auf Kärnten mit 13 Fällen, das Burgenland mit 10 Fällen, drei Fälle wurden in Oberösterreich und drei Fälle in Tirol beschrieben. Die restlichen Drei, waren Personen, die sich nachweislich im Ausland infiziert haben. Diese Länder waren Ungarn, Deutschland und Rumänien (vgl. Aberle 2013, S.4)

Grundsätzlich ist jedoch zu erwähnen, dass Österreich mit einer Seroprävalenz Rate von 1.3% im zentraleuropäischen Durchschnitt liegt (vgl. Sanfeliu et al. 2011: zit. in Poepl et al. 2012, S.710).

#### **4.2.2 Begünstigende Rahmenbedingungen**

Das Risiko einer Infektion ist abhängig von zwei Faktoren, dem tierischen und dem menschlichen Verhalten. Einerseits können die Mäuse in menschliche Behausungen bzw. Lebensräume eindringen und andererseits dringt der Mensch auch in die natürlichen Lebensräume von Mäusen vor. Als Beispiele seien hier die Forstarbeit bzw. die landwirtschaftlichen Arbeiten erwähnt, wie im Speziellen, die Heuarbeit, das Einbringen der Ernte und das Ausmisten in Stallungen. Darüber

hinaus spielt auch der Militärdienst, „Outdoor“-Aktivitäten oder das Reinigen des Kellers, der Garage oder des Sommerhäuschens in der Nähe von Wäldern eine Rolle. Da es sich um eine aerosole Übertragung handelt, begünstigen schlecht gelüftete Räume die Ansteckung, da sich die Konzentration von kontaminierten Staubpartikeln in eben diesen zusätzlich erhöht (vgl. Makary et al 2010, S.1484), (vgl. Tersago et al 2011, S.382).

Daraus ergibt sich, dass die Gruppe mit dem größten Risikopotential, Männer im berufsfähigen Alter ist, wobei jene Personen, die in der Landwirtschaft bzw. im Forstwesen tätig sind das höchste Risiko tragen (vgl. Makary et al 2010, S.1489). Stadtbewohner mit Sommerhäuschen erwerben eine Infektion meist im August, wohingegen Person die am Land bzw. in Waldnähe leben die höchste Exposition an Nagetieren im Spätherbst haben. Ursächlich dafür ist das natürliche Verhalten der Mäuse, da diese zu dieser Zeit im menschlichen Habitat nach Schutz suchen, um über die kalte Jahreszeit zu kommen (vgl. Makary et al 2010, S.1490). Der Virus selbst hält sich außerhalb eines Wirtes bei optimalen Bedingungen für ca. zwei Wochen. Unter optimalen Bedingungen versteht man Raumtemperatur sowie den Schutz vor UV-Strahlung (vgl. Zeimes et al. 2012, S.2).

### **4.3 Klinisches Bild einer Hantainfektion**

Puumalavirus wird oft als Synonym für den Hantavirus verwendet, obwohl dieser eine Unterkategorie darstellt. Daher ist eine isolierte Betrachtung kaum möglich! Der Hantavirus verursacht zwei Arten von Erkrankungen. Zum einen das schon erwähnte Hämorrhagische Fieber mit Renalem Syndrom, kurz HFRS und zum anderen das Hantavirus assoziierte kardiopulmonales Syndrom (HCPS) (vgl. Connolly-Andersen Anne-Marie et al. 2013, S.126). Außerdem gibt es eine mildere Verlaufsform von HFRS die sogenannte Nephropathia Epidemica (vgl. Mustonen et al. 1994, S.7).

### 4.3.1 Klinik einer HFRS

Eine HFRS Erkrankung kann man in verschiedene Phasen unterteilen:

- fieberhafte Phase
- hypotensive Phase
- oligurische Phase
- diuretische Phase
- rekonvaleszente Phase

Der Verlauf der Infektionskrankheit ist mannigfaltig. Von subklinisch bis fatal. Ebenfalls kann die Infektion generalisiert auftreten, oder verschieden Organe im Einzelnen beeinflussen (vgl. Vapalahti et al. 2003 S.657).

Weiters besagt die Literatur, dass in der Frühphase der Erkrankung Somnolenz häufig beobachtet worden ist. Eine Visusbeeinträchtigung wird ebenfalls häufig angegeben sowie, in mehr als einem Drittel der Fälle, eine Kurzsichtigkeit. Der Grund dafür ist eine Verdickung der Linse. Dies ist pathognomonisch für HFRS (vgl. Kontkanen et al. 1994: zit. in Vapalahti et al. 2003 S.657).

HFRS kann pulmologische Komplikationen verursachen sowie es auch bei HCPS zu einer renalen Beteiligung kommen kann. Dies legt Nahe, dass diese beiden Erkrankungen mehr gemeinsam haben als bisher vermutet worden ist (vgl. Clement et al 2012, Rasmuson et al 2010: zit. in Connolly-Andersen et al. 2013 S.126).

Auf das klinische Bild des HCPS wird im Rahmen dieser Arbeit nicht näher eingegangen, da sich das Vorkommen laut Literatur ausschließlich auf den amerikanischen Kontinent beschränkt. Jedoch sollte die mildere Form von HFRS noch genauer betrachtet werden.

### 4.3.2 Klinische Symptome der Nephropathia Epidemica

Die Nephropathia Epidemica gilt als komplikationsloser als die HFRS, ähnelt ihr aber sehr im Verlauf. Es beginnt abrupt, ohne vorausgehende Symptome, mit hohem Fieber, Kopfschmerzen und Unwohlsein. Diese Symptome ähneln jenen einer Influenza, aber ohne bzw. herabgesetzte katarrhalische Symptome des Respirationstraktes (vgl. Lähdevirta 1971 S.14).

Generelle Symptome	Schmerzen	Neurologie	Nephrologie	Gastroenterologie	Respirationstrakt
Fieber	Rückenschmerzen	Kopfschmerzen	Druckschmerz im Nierenbereich	Diarrhoe	roter Hals/ Tonsillen
Übelkeit	Abdominalschmerz	Sehstörungen	Oligurie	Obstipation	Husten
Erbrechen	Myalgie	Schwindel	Anurie		Hals-schmerzen
Augenbrennen			Hämaturie		

**Tabelle 3: Klinische Symptome der NE (vgl. Vapalahti et al. 2003 S.657).**

Zusammenfassend kann man also sagen, dass eine Puumalainfektion oder Nephropathia Epidemica gewöhnlich mit Fieber startet, gefolgt von Kopfschmerzen. Nach dem zweiten Tag kommen gastrointestinale Symptome wie zum Beispiel Übelkeit, Erbrechen und Abdominalschmerzen, welche einer Appendizitis ähneln, hinzu (vgl. Rollin et al. 1993, Settergren et al. 1988, Mustonen et al. 1994: zit. in Vapalahti et al. 2003 S.657).

Die Abdominalschmerzen gehen oft mit visuellen Beeinträchtigungen einher. Die Hälfte aller NE Fälle zeigen renale Symptome, obwohl nur in vereinzelt Fällen ein akutes Nierenversagen gezeigt werden konnte. Die Inkubationszeit kann stark variieren – von einigen Tagen bis hin zu 41 Tagen. Ebenfalls variiert der Schweregrad einer PUUV Infektion, denn nur 5 bis 10% der infizierten Menschen

zeigen eine so starke Symptomatik, dass sie klinische Hilfe in Anspruch nehmen müssen (vgl. Tersago et al 2011, S.382).

In der nachstehenden Tabelle werden die häufigsten Symptome dargestellt.

Klinische Symptome	Nierenparameter	Harnstreifentest
Fieber (100%)	Kreatinin >1.2 mg/dl (96%)	Proteinurie (82%)
Gastrointestinale Symptome (87%)	Oligo-/Anurie(42%)	Erythrozyten (65%)
Flankenschmerz (33%)	Polyurie (45%)	

Tabelle 4: Symptome/ Laborparameter bei NE (Braun et al. 2010, S.2999).

#### 4.4 Hantavirus Diagnostik

Im Punkt 4.2. wurde bereits auf die spezielle Risikogruppe hingewiesen. Die Durchführung einer (Berufs-) Anamnese in Kombination mit der Klinik ist daher besonders wichtig (vgl. Herold et al. 2013, S.623). Darüber hinaus basiert die Diagnostik von Puumala, Dobrava und Saaremaa Infektionen auf der Serologie. Selbst während der ersten Tage der Infektion sind IgM und normalerweise IgG Antikörper nachweisbar. Allerdings können in seltenen Fällen, Puumala IgM Antikörper negativ sein. Dies kommt nur in unter zwei Prozent der Fälle vor. In solchen Fällen können Antikörper sogar noch bis zu fünf Tage, nach Eintritt der Erkrankung negativ sein (vgl. Kallio-Kokko et al. 1998: zit. in Vapalahti et al. 2003, S.659).

Darüber hinaus kann auch die Histologie sehr hilfreich bei der Diagnosefindung sein. Ein typisches Histopathologisches Bild zeigt eine tubulointerstitielle Nephritis ohne spezielle Veränderungen der Glomeruli. Erhebliche interstitielle Haemorrhagien im äußeren Mark sind typisch für eine Hantavirus Nephropathie (vgl. Lähdevirta. 1971, Mustonen et al. 1994, Ferluga, Vizjak. 2008: zit. in Miettinen et al. 2011,S.550).

#### **4.4.1 Differenzialdiagnosen**

Folgende Erkrankungen müssen bei bestehender Klinik in Betracht gezogen werden:

- respiratorische Infekte
- Leptospirose
- Nierenerkrankungen anderer Genese (vgl. Herold et al. 2013, S.623)
- Appendizitis (vgl. Rollin et al. 1993, Settergren et al. 1988, Mustonen et al. 1994: zit. in Vapalahti et al. 2003 S.657)
- Neurologische Erkrankungen
- Meningitis (vgl. Mustonen et al. 1994, S.8)

#### **4.5 Therapie der Hantavirusinfektion**

Es gibt weder eine spezielle Behandlung, noch einen speziellen Impfstoff bei einer Hantavirus- Infektion. Eine vollständige Genesung kann einige Wochen dauern. Manche Patienten entwickeln eine schwere Form der Erkrankung und benötigen einen stationären Aufenthalt, welcher bis hin zu einer Hämodialyse führen kann (vgl. Makary et al 2010, S.1485).

Als medikamentöse Therapiemöglichkeit gilt Ribavirin. Weiters wird nur eine Begleittherapie bei Komplikationen empfohlen, wie zum Beispiel die oben erwähnte Hämodialyse bei akutem Nierenversagen. Falls es zu einem ARDS kommen sollte, wird eine Lagerung mit erhöhtem Oberkörper empfohlen. Der Oberkörper sollte im 45° Winkel sein und der Patient sollte lungenprotektiv beatmet werden (vgl. Herold et al. 2013, S.341,623).

Hinsichtlich Immunität kann man nach dem derzeitigen Stand davon ausgehen, dass eine Infektion zu einem lebenslangen Schutz vor einer Reinfektion führt (vgl. Makary et al 2010, S.1485).

## **4.6 Folgen einer Hantavirusinfektion**

Einige wenige Patienten leiden unter Spätkomplikationen wie Hypertension oder einer Beeinträchtigung von hypophysärer Funktionen (vgl. Makary et al 2010, S.1485). Auch wurde festgestellt, dass bei älteren Personen, ein erhöhtes Risiko entsteht, innerhalb der ersten zwölf Monate nach einer Erkrankung mit HFRS, an kardiovaskulären Erkrankungen zu sterben. Eine PUUV- Infektion scheint generell die Wahrscheinlichkeit zu erhöhen, dass später kardiovaskuläre Probleme auftreten, dies kann jedoch auch erst nach ein bis zwei Jahrzehnten der Fall sein. Diese Erkenntnis führt wiederum zur Annahme, dass es sehr umsichtig wäre, wenn innerhalb des ersten Jahres nach Diagnose von HFRS, vor allem ältere Patienten, strenger kontrolliert werden sollten. Mit speziellem Fokus auf ihre kardiovaskulären Funktionen (vgl. Connolly-Andersen Anne-Marie et al 2013, S 127).

## 5 Fachliteratur der kardialen Affektion des Hantavirus

Nach eingehender Literaturrecherche von insgesamt 35 Hanta relevanten wissenschaftlichen Publikationen haben sich lediglich acht gefunden, die sich mit der kardialen Beteiligung beschäftigt. Bei diesen ist wiederum die Datensammlung unvollständig bzw. nicht ausgeführt, wie in der nachstehenden Tabelle veranschaulicht wird.

	Anzahl	EKG	Thoraxröntgen	Echokardiografie	Biopsie
Kardiale Affektionen	8	6	3	4	2

Tabelle 5: kardiale Affektionen in der rezenten Literatur

In sechs Artikeln wurden folgende EKG-Veränderungen beschrieben:

T-Wellen Anomalien, Sinus Tachykardie in der fieberhaften Phase und Sinus Bradykardie in der oligurischen Phase, Arrhythmie, verlängertes PQ-Intervall, AV Block 1 Grades, supraventrikuläre und ventriculäre Extrasystolen, Niedervoltage QRS-Komplex, beeinträchtigte Kontraktionen des linken Ventrikels und Kammerflimmern (vgl. Vaheri et al. 2013, S.41), (vgl. Puljiz et al. 2005, S.595), (vgl. Mäkela et al. 2009, S.59), (vgl. Mustonen et al. 1994), (vgl. Vapalahti et al. 2003, S.657), (vgl. Rasmuson et al. 2013, S.6). Diese Darstellung von ganz unterschiedlichen EKG-Zeichen findet sich auch in der Definition einer infektiösen Myokarditis wieder. Gerd Herold und Mitarbeiter beschreiben klinische Zeichen wie Tachykardien, Herz-Rhythmusstörungen und erwähnt insbesondere die Extrasystolie und die ventrikulären Tachyarrhythmien (vgl. Herold et al. 2013, S.234).

Drei Artikel stellen im Thoraxröntgen eine vergrößerte Herzsilhouette fest (vgl. Mäkela et al. 2009, S.59), (vgl. Puljiz et al. 2005, S.595), (vgl. Mustonen et al. 1994).

Weitere vier rezente Publikationen erhoben mittels Echokardiographie eine Kontraktionskraftminderung des linken Ventrikels, Wandbewegungsstörungen, einen Perikarderguss sowie ein Perikardreiben und eine Vergrößerung der LVEDD (vgl. Mäkela et al. 2009, S.59), (vgl. Rasmuson et al. 2013, S.2), (vgl. Mustonen et al. 1994), (vgl. Vaheri et al. 2013, S.41). Diese Symptome deuten bereits auf eine

direkte Myokardbeteiligung hin, da es vor allem bei einer Myo-/ Perikarditis zu einem Perikarderguss kommen kann. Ein weiterer Hinweis auf eine Myokarditis ist durch die regionale Kinetikstörung gegeben (vgl. Herold et al. 2013, S.235).

Zwei Studien zeigten, anhand von Autopsieergebnissen, dass sowohl eine Myokarditis und Hämorrhagien im Endomyokard bei einer Puumala Virus Infektion nachgewiesen werden konnte (vgl.Valtonen et al. 1995, S.516), als auch die PUUV- Antigene selbst im cardialem Gewebe. (vgl. Rasmuson et al. 2010: zit. in Connolly-Andersen Anne-Marie et al. 2013). Sämtliche relevanten Publikationen enthalten jedoch keine histologischen oder echosonographischen Bilder. Außerdem fehlt der direkte Virusnachweis im Gewebe mittels RT-PCR.

## 6 Fallbericht

Im nachfolgenden Teil wird nun der Fall eines 53 Jahre alten männlichen Patienten anhand von erhobenen Daten wie Status präsens, EKG, Thorax-Röntgen, Abdomen-Sonographie, Echokardiographie, Labor, Obduktionsbefund, Hantavirusnachweis mittels PCR vom Institut für Virologie Wien, Arztbrief sowie post mortale Histologie beschrieben und damit die Konsequenzen einer Hantavirus an Hand eines Beispielenes genauer dargestellt. Aus Gründen der Übersicht werden nur die kardial relevanten Bereiche genauer erläutert.

### 6.1 Anamnese

Ein 53 jähriger männlicher Patient kommt mit, seit Tagen bestehendem Husten, rezidivierender Dyspnoe und Fieber bis 39 Grad Celsius in das LKH Wagna.

#### Relevante Vorerkrankungen

- langjährigen Nikotinabusus
- chronischer C2-Abusus
- St.p. Splenektomie aufgrund eines stumpfen Traumas 11 Jahre a.m.

#### Körperlicher Untersuchungsbefund

- Der Patient ist wach, klar und orientiert.
- Cor: normocard, rhythmisch
- Pulmo: Bronchophonie beiderseitig
- Abdomen: Bauchdecke weiche, im Thoraxniveau, mediane Bauchwandnarbe bei Zustand nach Milzriss 2001
- Neuro: grob neurologisch unauffällig.
- Der Aufnahme Blutdruck lag bei 60/47mmHg und der Kontrollblutdruck bei 72/51mmHg

## **6.2 EKG-Befund:**

Aufnahme EKG: SR 69/min., IT, RS-Umschlag in V2, bei ansonsten konkordanten Endstrecken.

2. EKG: Vorhofflimmern um 100/min., LT, R/S V2,V3 Endstrecken unauffällig.

Eine Myokarditis mittels EKG zu beweisen ist unmöglich, da seine Sensitivität bei nur 47 Prozent liegt. Alle Formen einer Rhythmusstörung kann ein EKG bei Myokarditis anzeigen (vgl. Erdman. 2011, S.387). Anhand von EKG Veränderungen kann und sollte man speziell bei einer PUUV Infektion an eine Myokarditis denken, aber um sie verifizieren zu können, ist eine Biopsie unumgänglich.

## **6.3 Bildgebende Verfahren**

Nachfolgend werden Thorax-Röntgen, Abdomen-Sonographie und Echokardiographie beschrieben.

### **Thorax-Röntgen am Aufnahmetag:**

Normale Herzgröße.

Hilus beidseits und Mediastinum sind normal konfiguriert.

Zeichen der akuten Bronchitis/Peribronchitis. Die Lungen sind frei von frischen entzündlichen oder neoplastischen Infiltraten.

Keine Pleuraergüsse.

Auf der Med. Intensivstation werden am selben Tag weitere Thorax Röntgen durchgeführt. Alle im liegenden Zustand AP - Strahlengang.

### **Befund vom Thorax-Röntgen um 15:15 Uhr (57h ante mortem):**

Korrekte Projektion des über die rechte Vena subclavia eingeführten ZVK. Kein Hinweis auf Pneumothorax. Mittlerweile jedoch zunehmende

Flüssigkeitseinlagerungen peri- und parahiliär beidseits mit Übergreifen auf die Lungenoberfelder beidseits. Keine größeren Ergüsse. Das Herz von plumper Form, jedoch normal groß.

Normale Breite des Mediastinums

### **Befund von Pleura-Sonographie:**

Auf der rechten Seite subpulmonal 1.4 cm Erguss,  
auf der linken Seite 1.1 cm Erguss,  
keine Atelektasen, keine Infiltrate

### **Zweiter Tag:**

#### **Befund vom Thorax Röntgen um 12:40 Uhr (35h35min ante mortem):**

Korrekte Projektion des großlumigen rechtsseitigen Subclavia-ZVK. Zeichen der ausgeprägten, zentral betonten Überwässerung beiderseits. Keine größeren Infiltrate oder Pleuraergüsse abgrenzbar. Darüber hinaus sind Herz und Mediastinum unauffällig. Metallclips subphrenisch links

#### **Befund vom Thorax-Röntgen um 14:20 Uhr (33h55min ante mortem)**

Der Patient mittlerweile intubiert und mit einer Magensonde versehen mit korrekter Projektion dieser Installationen. Zunehmende Überwässerungszeichen insbesondere linksseitig im Vergleich zur Aufnahme von 12:40 Uhr. Unveränderte Projektion des rechtsseitigen Subclavia-ZVK. Mittlerweile wahrscheinlich auch Pleuraerguss, zumindest linksseitig.

### **Befund von der Abdomen-Sonographie**



**Abbildung 3: Abdomensonographie - Niere**

Leber echoarm, vergrößert, kein Lebervenenstau, deutlicher Aszites subhepatisch und zwischen den Darmschlingen, Pankreas und große Gefäße unauffällig, Bds. riesige Nieren mit extrem breitem Parenchym, bds. nahezu 15 cm, bds. kein Nierenbeckenstau, keine eindeutigen Konkremente, das Pyelon ist allerdings insbesondere rechts als echoreich hervortretend, auch sind die Tabellen echoarm hervortretend, re. findet sich in der Nierenkapsel etwas Flüssigkeit, Milz postoperativ entfernt.

Pleura: links mehr als rechts deutliche zunehmende Pleuraergüsse

### Befund der Echokardiographie:

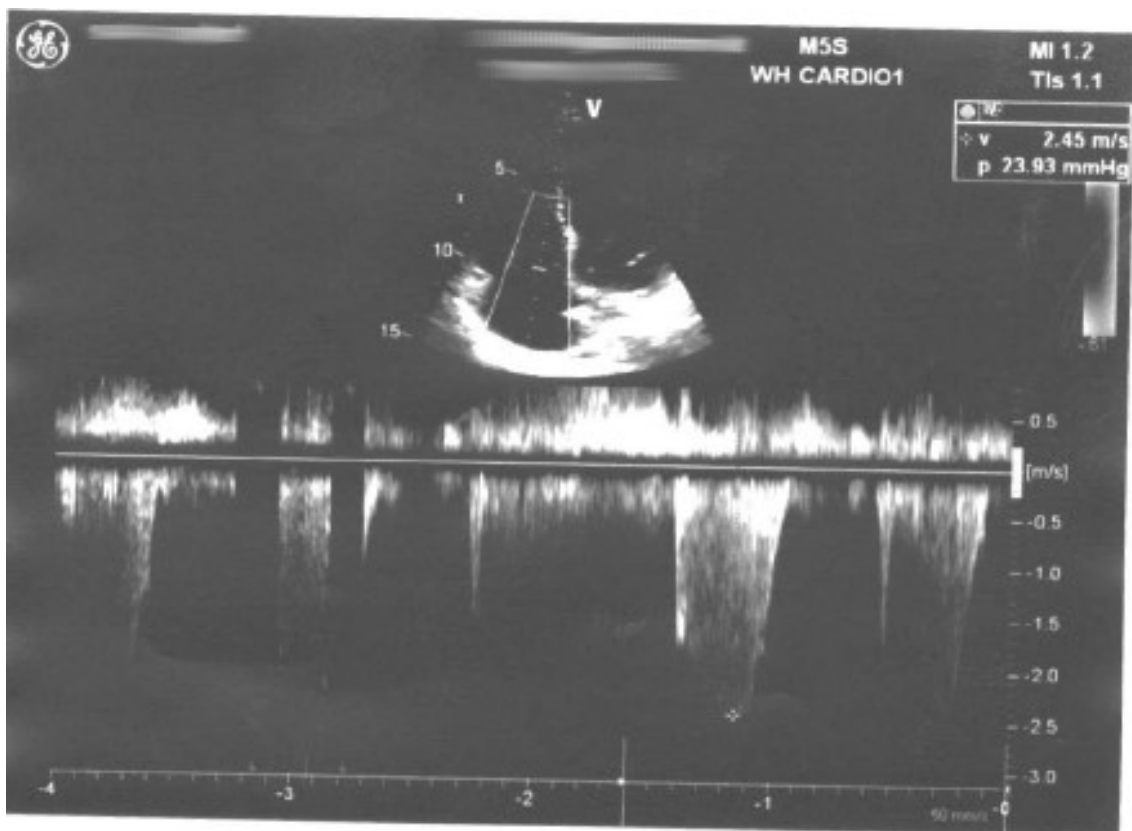


Abbildung 4: Echokardiographie

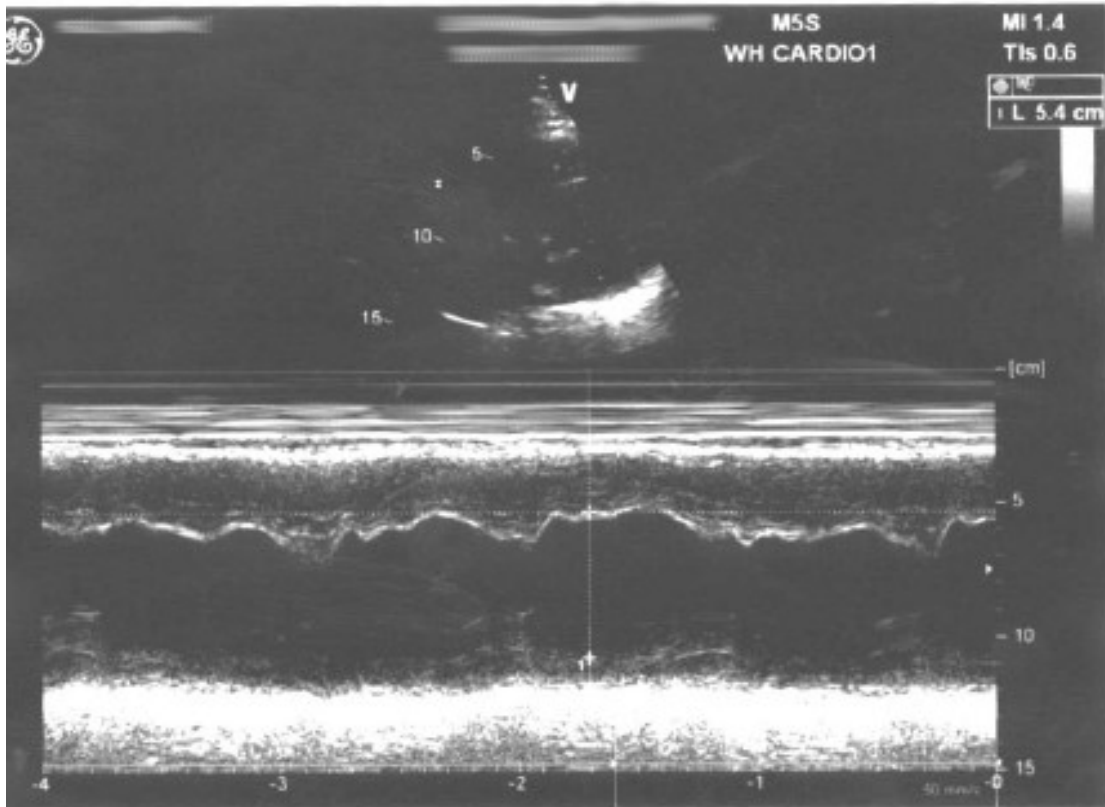


Abbildung 5: Echokardiographie 2

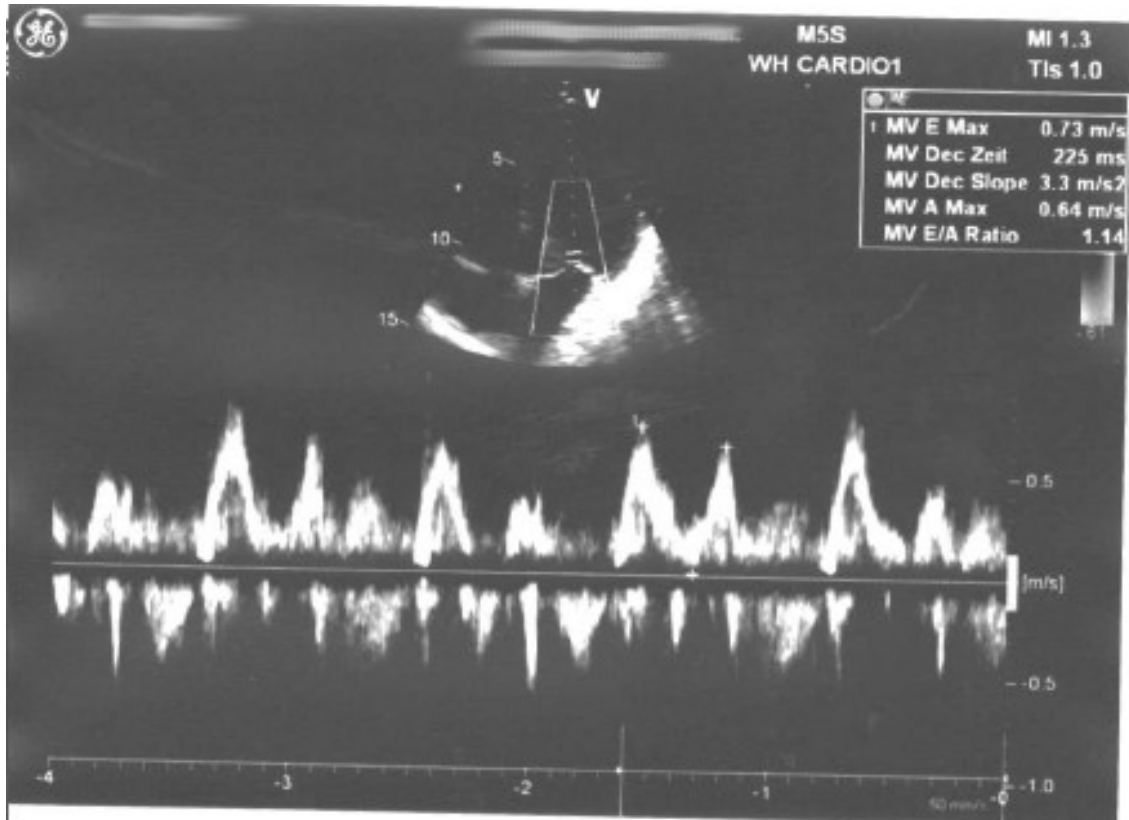


Abbildung 6: Echokardiographie 3

Morphologie der Aorten-, Mitral-, Tricuspidalklappe unauffällig. Sämtliche Herzhöhlen sind normal dimensioniert. (LA:<35 ; LVEDD: 42 )  
Normale LV Funktion, keine syst. Wandbewegungsstörungen, auffällig ist eine „wackelnde“, äußerst inhomogene Relaxation, kein Pericarderguss

- Doppler: Mitralis keine MINS; E/A:1
- Aortenklappe v max:1,4
- TRINS: klein, 24 mm/Hg

Diagnose:

echokardiographischer. Normalbefund

insbesondere kein Hinweis für eine Endocarditis

### **Interpretation der Bildgebenden Verfahren:**

Im Thorax-Röntgen könnte man die Überwässerungszeichen als ein Bild für die Myokarditis im fulminanten Verlauf auslegen. Ebenso ist ein Pericarderguss durch eine Abrundung des Herzschattens als Pericarditis exsudativa zu interpretieren. Bei einer Echokardiographie sind die Anzeichen für eine Myokarditis sehr unspezifisch. In den meisten Fällen ist die Echokardiographie, wie auch in diesem Fall normal. Bei Erdmann wird beschrieben, dass es zu regionalen Kontraktions- und Relaxationsstörungen und Zeichen der diastolischen Dysfunktion kommen kann (vgl. Erdman,2011, S.386-387). Die oben erwähnte inhomogene Relaxation könnte man als Zeichen einer Myokarditis verstehen. Auch Rasmuson und Mitarbeiter stellten eine unregelmäßige myokardiale Bewegungsstörung in der Akutphase im linken Vorhof bei einer Puumala-Virus Infektion, mittels Echokardiographie, fest (vgl. Rasmuson et al. 2013, S.3).

## 6.4 Klinisch-Chemische Befunde im Verlauf

S Parameter	Tag 1	Tag2	Tag 3	Normwerte
<b>Niere</b>				
Kreatinin	4,26 mg/dl	3,66 mg/dl	5,64 mg/dl	-1.10 mg/dl
Harnstoff	164 mg/dl	185 mg/dl	218 mg/dl	10-45 mg/dl
GFR	15,6 ml/min	18,58 ml/min	11,28 ml/min	80-140 ml/min
<b>Entzündung</b>				
C-reaktives Peptid	44,3 mg/l	39 mg/l	41,3 mg/l	-8 mg/l
<b>Gerinnung</b>				
Quick- Test	66,00%	61,00%	53,00%	70-130%
aPTT	45 sec.		61 sec.	27-36 sec.
<b>Herz</b>				
LDH	340 u/l	332 u/l	385 u/l	120-240 u/l
CK-MB	18 u/l			-24 u/l
NT- proBNP			6500 pg/ml	-125 pg/ml
Troponin-T	30 pg/ml			0-13 pg/ml
<b>Hämatologie kl/diff BB</b>				
Hb	17,2 g/dl	14,9g/dl	15,5g/dl	14-17,5g/dl
Neutro. abs.	20,5g/l	21,6g/l	24,4g/l	1,8-7,7g/l
Leukozyten	24,63g/l	25,33g/l	30,59g/l	4-10g/l
Thrombozyten	94 g/l	56g/l	69g/l	130-400g/L
Lymphozyten	6,00%	5,00%	11,00%	20-40%
Hkt	46,50%	40,40%	42,90%	40-50%
<b>Blutgase</b>				
BE	- 8,0mmol/l	-3,5mmol/l	-3,8mmol/l	-2-+3 mmol/l
pO2	76mmHg	79,3mmHg	69,5mmHg	71-104mmHg
pCO2	24,6mmHg	31,1mmHg	48,4mmHg	35-46mmHg
pH	7,39	7,410	7,287	7,35-7,45
Sauerstoffgabe	Ja	Ja	Ja	Nein
<b>Leber</b>				
AST	53 u/l	39 u/l	61 u/l	-35 u/l
ALT	49 u/l	29 u/l	25 u/l	-45 u/l
Billirubin	0,6mg/dl	0,4 mg/dl	0,5 mg/dl	0,1-1,2mg/dl
AP	77 u/l	53 u/l	45 u/l	40-130u/l

Harnstreifentest				
HTS-Hb,Ery	25			Neg.
HTS-Eiweiß	25 mg/dl			Neg.
Serumproteine				
Ges. Eiweiß		3,86g/dl	3,91 g/dl	6,60-8,30g/dl
Albumin	2,2 g/dl		1,85 g/dl	3,5-5,2g/dl
Glykolyse Stoffw.				
Laktat	1,4 mmol/l	3,7mmol/l	7,4mmol/l	1,0-1,8mmol/l

Tabelle 6: Patienten Laborparameter im Verlauf

- **Entzündungswerte**
  - CRP und Leukozyten waren erhöht und Thrombozyten waren erniedrigt
    - Therapie: Antibiose
- **respiratorisch kompensierte metabolische Azidose**
  - pH- Wert war normal der BE und pCO<sub>2</sub> erniedrigt
    - Therapie: Bufferung
- **Akutes Nierenversagen**
  - Kreatinin, Harnsäure erhöht, und GFR erniedrigt sowie eine milde Proteinurie und Hämaturie – mit beginnendem Pleuraerguss, Aszites vermindertem Albumin
    - Therapie: Flüssigkeitssubstitution und Furosemid intravenös sowie der Versuch einer Hämofiltration
- **Leberwerte:**
  - mild erhöhte ALT- und AST- Werte sowie erniedrigtes Albumin
- **Herzparameter:**
  - LDH (340 u/l) und Troponin-T (30pg/ml) sind bereits im Aufnahmelabor erhöht, bei zu Beginn nicht vorhandenen EKG Veränderungen. Den weiteren Laborparameter siehe Tabelle 6
- **Antigen/Antikörper Nachweis**
  - Puumalavirus IgM Antikörper mittels ELISA positiv

## Serologischer Befund:

Steiermärkische Krankenanstalten GesmbH  
**Institut für Krankenhaushygiene und Mikrobiologie**  
Ärztlicher Direktor: Prim. Dr. Athanasios Bogiatzis  
Stiftingtalstraße 14, 8010 Graz  
Tel.: 0316/340-5700; Fax: 5703; Labor: 5710; Befundauskunft: 5720 DVR: 0468533



Serologischer Befund vom 20.11.2012

**S**

Empfänger:  
**LKH Wagna Med. Abt.**

Patient: \_\_\_\_\_ Geb-Dat.: **1959** SVNr.: \_\_\_\_\_  
AZ: \_\_\_\_\_

**E-Nr.:** \_\_\_\_\_ entnommen am: 20.11.2012 eingelangt am: 20.11.2012

Gewinnung, Material und Lokalisation: **Blutabnahme Serum**  
Zusätzliche Angaben / Anfordemde Person: **Fiala**

### Antigen / Antikörper - Nachweis:

**Puumalavirus IgM- Ak** Elisa **positiv**

### Anmerkung

**PUUMALA: Hinweis auf akute Infektion mit Puumala- Virus**

Abschlußdatum: **20.11.2012 14:35** Befunder: \_\_\_\_\_  
elektr. vidit: \_\_\_\_\_

Abbildung 7: Ergebnis Virusbestimmung mittels ELISA

### 6.4.1 Zusammenfassung und Interpretation der Laborparameter

Laborparameter, wie Kreatinin-Erhöhung, verminderte GFR als Zeichen der Oligurie, Proteinurie und milde Hämaturie zeigen also ein klassisches Bild einer Hantavirus-Erkrankung (vgl. Braun et al. 2010). Hinzu kommt noch das Fieber (39°C bei Aufnahme). Die kardiale Beteiligung wird zu diesem Zeitpunkt sichtbar durch LDH und Troponin-T Erhöhung. Troponin-T wurde jedoch in den relevanten Publikationen nicht erhoben bzw. dargestellt. LDH ist ein relativ unspezifischer Parameter, obwohl sich bei 57% der Patienten mit Puumala-Infektion eine Erhöhung gezeigt hat (vgl. Braun et al. 2010, S.2999). Auch weist ein LDH Anstieg differentialdiagnostisch auf eine Myokarditis hin (vgl. Dormann, Luley, Wege. 2005, S.103). Troponin-T wurde nur einmal bei dem Patienten im oben genannten Fallbericht abgenommen, was eine Erhöhung dieses Wertes aufgrund einer anderen Ursache nicht ausschließt (vgl. Dormann, Luley, Wege. 2005, S.144).

Im Verlauf sieht man trotz bestehender Antibiose einen weiteren CRP-Anstieg, was ebenfalls für eine virale Genese spricht. Die klassischen Hantavirus-Parameter sind weiterhin pathologisch.

Wesentlich ist, die Betrachtung der kardialen Parameter, LDH, Troponin T und NT-proBNP für meine Fragestellung. Deutlich sichtbar ist der LDH Anstieg, der in Verbindung mit dem sehr viel spezifischeren NT-proBNP, eine Signifikanz in Bezug auf eine Myokarditis aufweist. Dieser weicht bei unserem Patienten drastisch von der Norm ab. Seine Erhöhung ist ein Anzeichen für eine Herzinsuffizienz wurde jedoch bei unserem Fall nur einmal bestimmt (vgl. Dormann, Luley, Wege. 2005, S.119).

Auch Rasmuson und Mitarbeiter nahmen NT-proBNP und Troponin T als Herzparameter ab und stellten ebenfalls eine pathologische Erhöhung fest (vgl. Rasmuson et al. 2013, S.6).

Dieser signifikante Anstieg von NT-proBNP, welche ca. 18 Stunden ante mortem abgenommen wurde, weist auf ein Vorwärtsversagen des Herzens hin.

Als Antikörpernachweis dient der ELISA, der die akute Puumala Virus Infektion nachweisen konnte.

Alle diese oben angeführten Daten sind Hinweise dafür, dass es zu einer Puumalavirusinfektion mit kardialer Affektion gekommen ist. Der Antikörpernachweis mittels ELISA konnte die Infektion zwar nachweisen, den direkten Effekt des PUUV auf das Myokard konnte es aber nicht beweisen. Auch die bereits erwähnten Publikationen sprechen von einer kardialen Beteiligung, sie führen jedoch keine Histologie oder PCR- Nachweise an. Wir können mit dieser Diplomarbeit zeigen und beweisen, wo und vor allem wie viel Virusnukleinsäuren gefunden werden konnten und welche Auswirkungen dies hat.

## **6.5 Obduktionsbefund**

Nachstehend werden die kardial relevanten Ergebnisse aus dem Obduktionsbefund dargestellt:

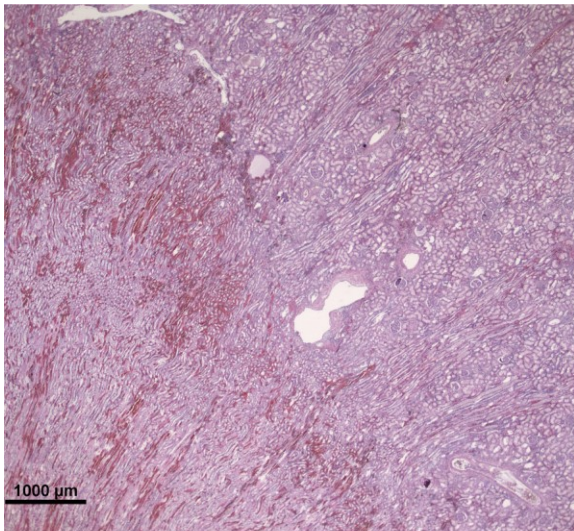
Makroskopisch zeigte sich am Herzen nur ein sehr diskreter Befund, wie die geringe bis mäßige Dilatation sämtlicher Herzhöhlen. Das Epicard wies eine deutliche Kapillarinjektion, ca. 70 ml gelblich-klare Flüssigkeit im Pericardsack auf. Auf den Schnittflächen des Myokards sind gebietsweise hyperämische Areale zusehen.

### **6.5.1 Histologie**

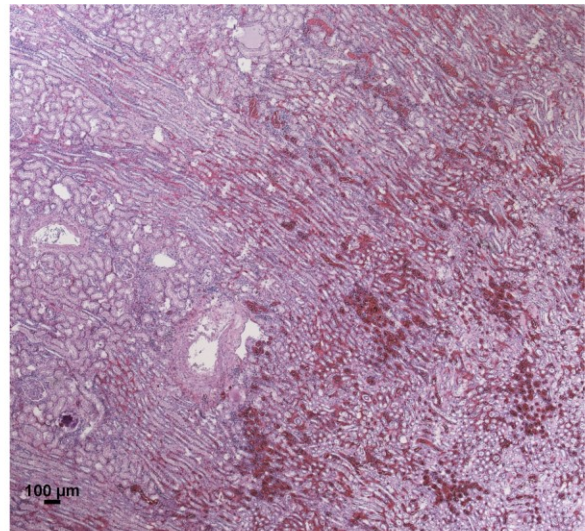
Die nachstehende Bilderserie zeigt eine Auswahl histologischer Präparate in unterschiedlicher Vergrößerung, welche aus dem oben beschriebenen Fall stammen. Bestehend aus folgenden drei Serien: Nieren-, Lungen- und Herzgewebe

#### **Niere**

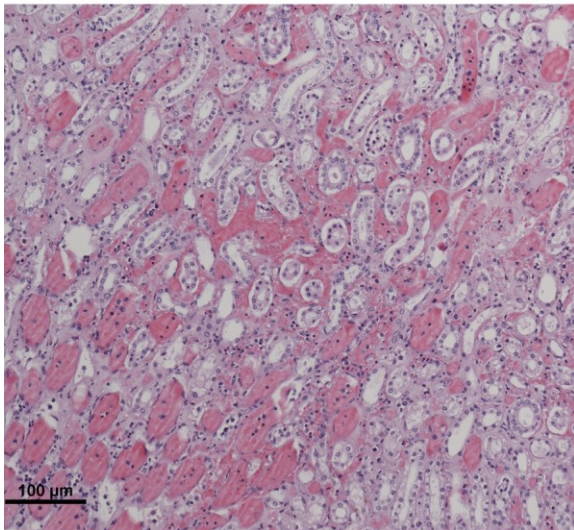
Wie in Abbildung A – J deutlich erkennbar, ist eine interstitielle Hämorrhagie in der Medulla zusehen. Intra- und perivaskulär findet man mononukleäre interstitielle Infiltrate bestehend aus Monozyten, Lymphozyten und Plasmazellen. Das Endothel zeigt reaktiv Atypien sowie einer direkten Endothel- sowie Kapillarschädigung. Ebenfalls erkennt man Tubulusepithelnekrosen, welche möglicherweise viralen Ursprungs sind.



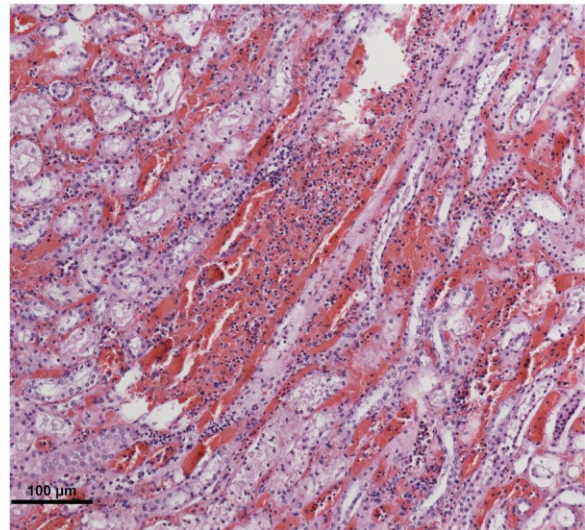
**A**



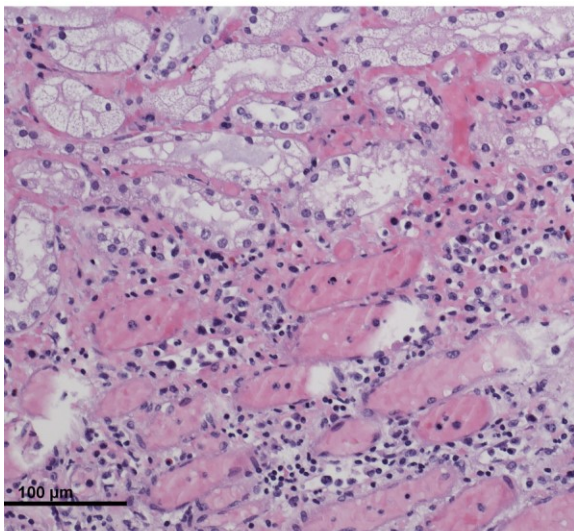
**B**



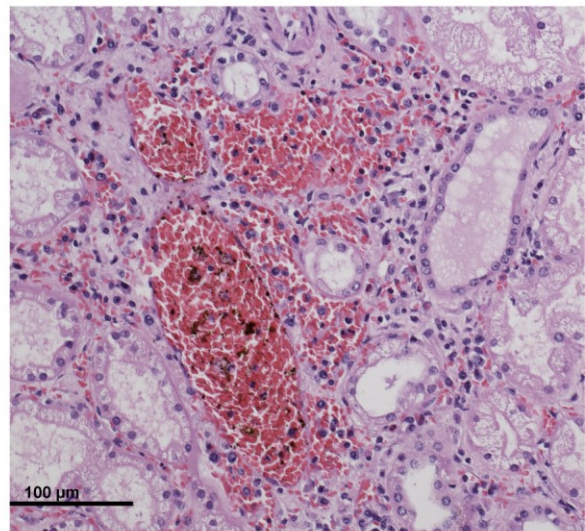
**C**



**D**

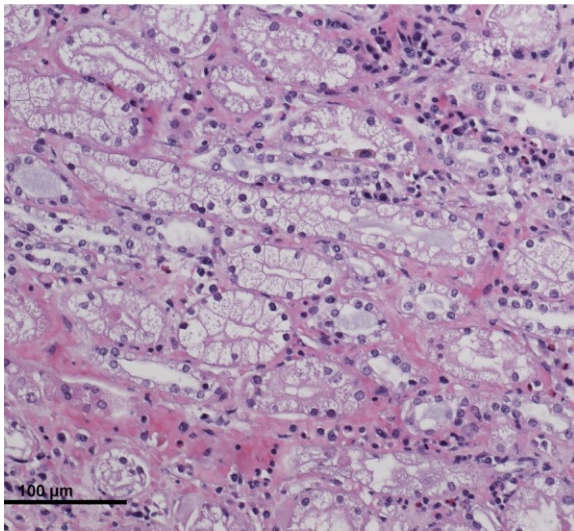


**E**

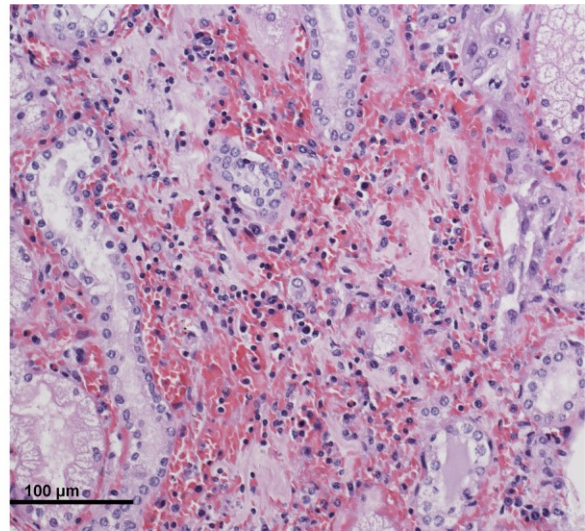


**F**

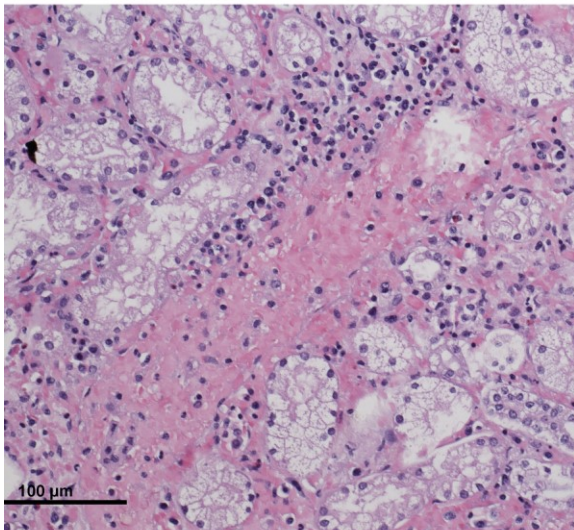
**Abbildung 8: Histologie Niere A-F**



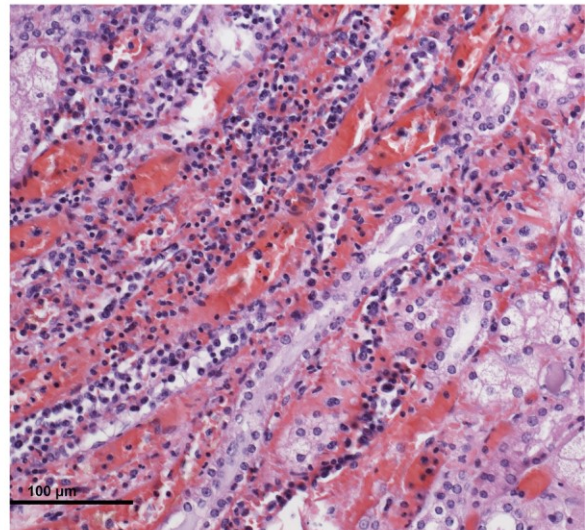
**G**



**H**



**I**



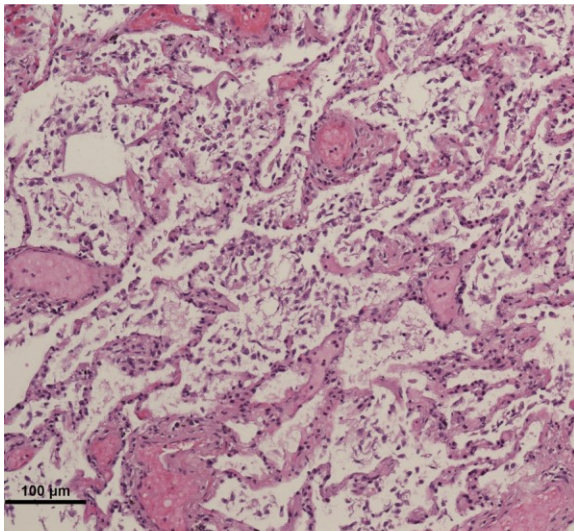
**J**

**Abbildung 9: Histologie Niere G-J**

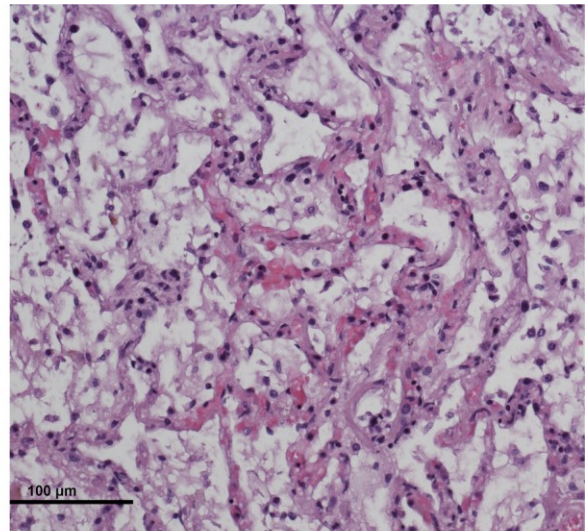
## **Lunge**

Nachfolgende Abbildungen zeigen deutlich eine gut sichtbare und ausgeprägte Desquamativreaktion der Pneumozyten, sowie ein Interstitielles und alveoläres eiweißreiches Ödem. Leukozytose von monozytoiden Zellen (Monozyten, Lymphozyten und Plasmazellen) in den Lungenkapillaren und Lungeninterstitium. Suspekte direkte mononukleäre Destruktion der Lungenkapillaren bzw. der Endothelien. Endothel-/Kapillarnekrose. Fokale Entzündungsaktivität (neutrophile Granulozyten).

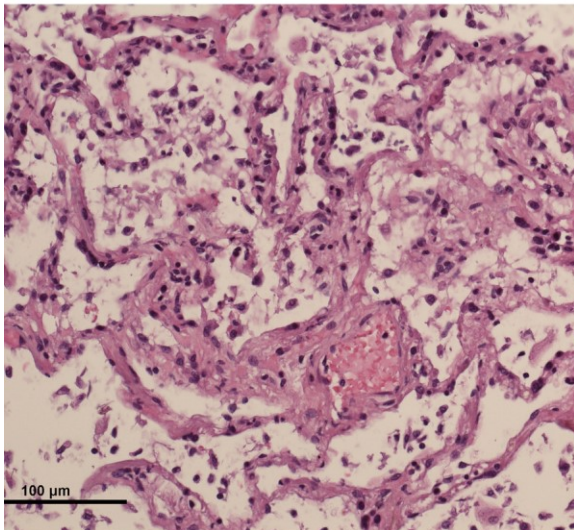
Nur diskrete Alveolarhämorrhagie; minimale fokale Blutungsresiduen nachweisbar.



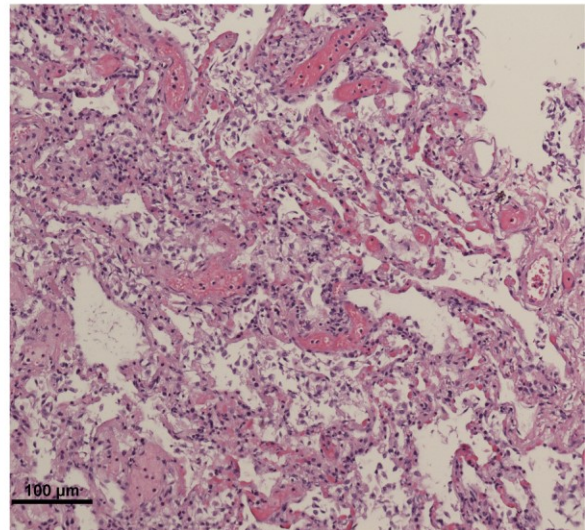
**A**



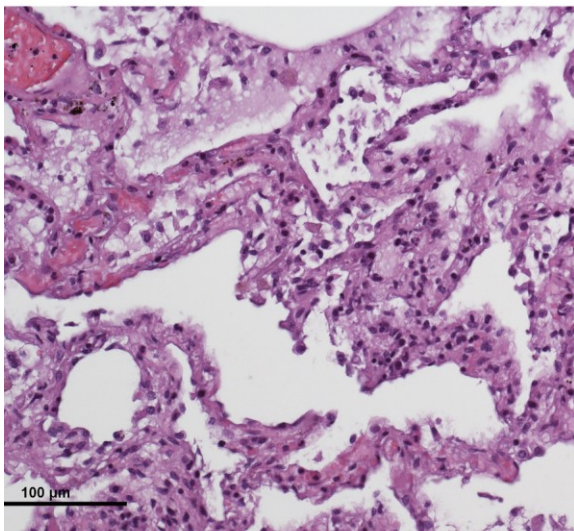
**B**



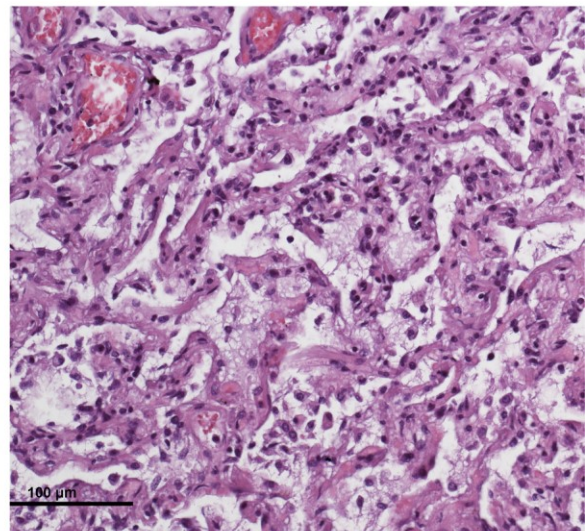
**C**



**D**

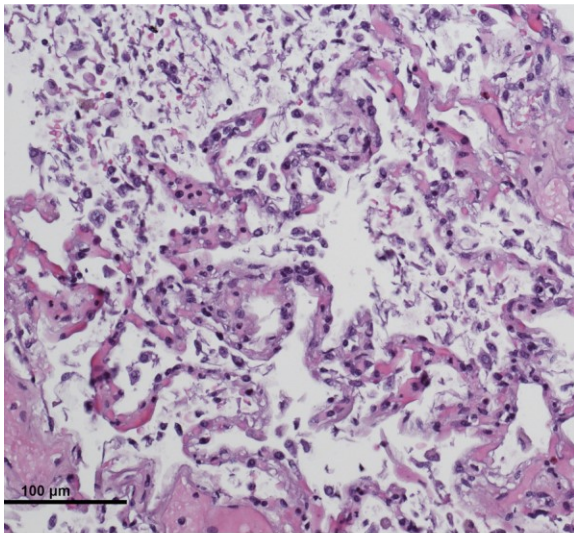


**E**

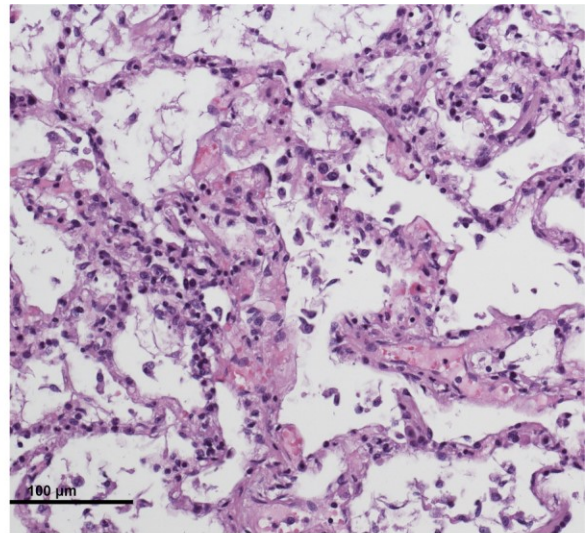


**F**

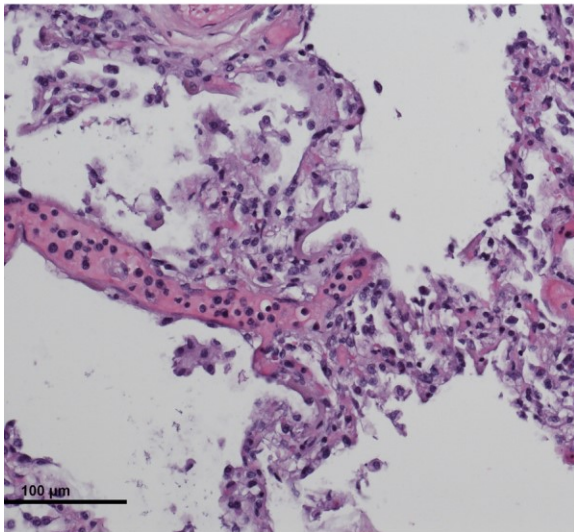
**Abbildung 10: Histologie Lunge A-F**



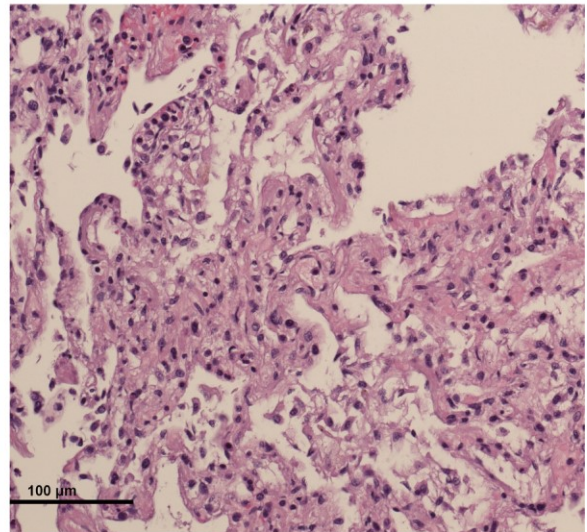
G



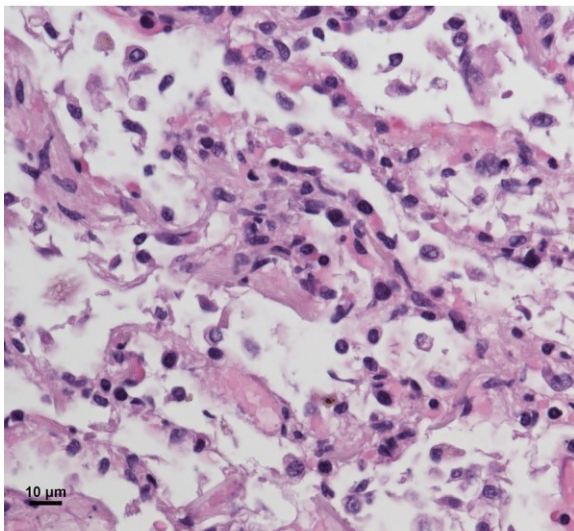
H



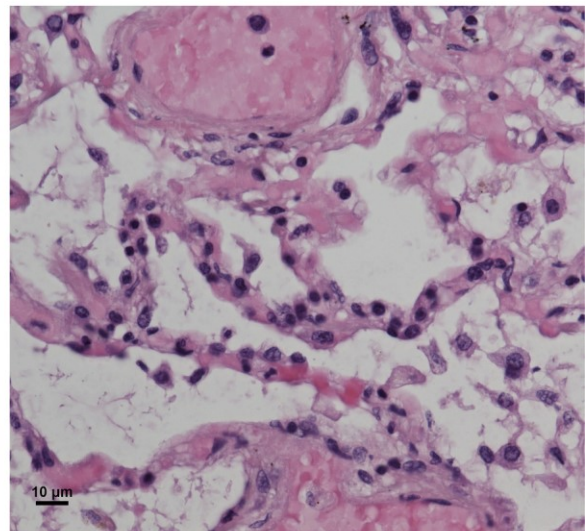
I



J



K



L

Abbildung 11: Histologie Lunge G-L

## **Myokard**

Ödem im Endomysium mit mononukleärem Infiltrat (Monozyten, Lymphozyten, Plasmazellen).

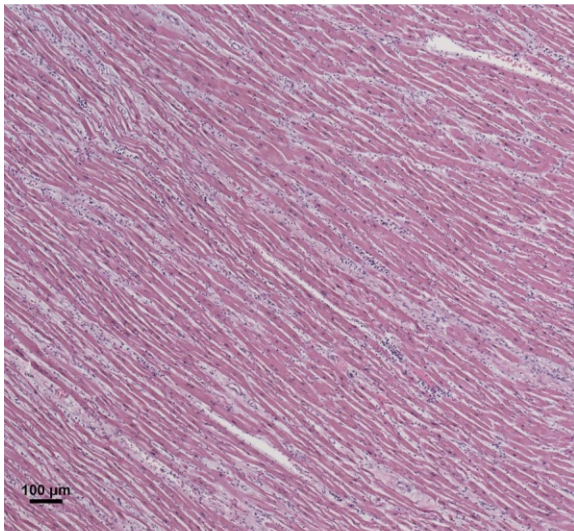
Das entzündliche Infiltrat ist um die Kapillaren verdichtet. Zeichen einer herdförmigen ischämisch bedingten Myozytenschädigung (Hypereosinophilie). Erkennbar sind auch die abgeblassten Myozytenveränderungen (Kontrakturbanden) im Myokard.

Ausgeprägte endomysiale Gefäß- bzw. Kapillarveränderungen, sowie suspekt immunologisch bedingte Endothel- bzw. Gefäßdestruktion.

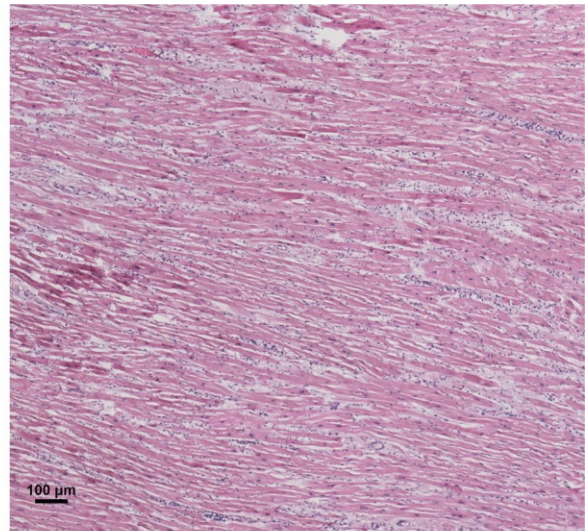
Direkte immunologisch (T zelluläre) Myozytendestruktion(Myozytolyse).

Mikroskopisch sind die kardialen Pathologien deutlicher sichtbar. Für die Diagnose einer aktiven/ akuten Myokarditis gelten für die konventionelle Histologie die Dallas Kriterien von 1987. Für die Erfüllung der Diagnose braucht es:

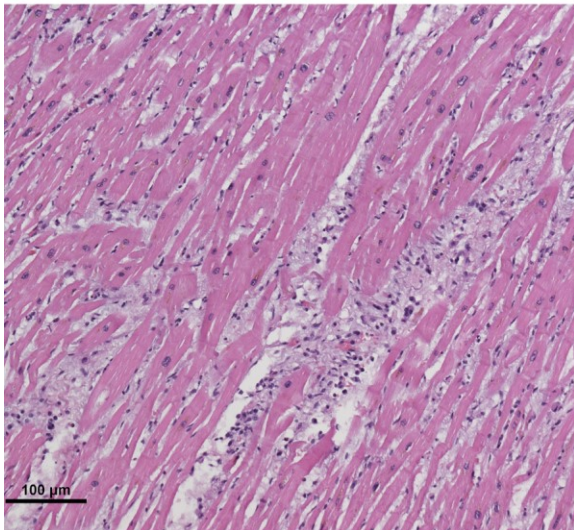
- Infiltrat
- Myozytolyse
- Ödem (vgl. Herold et al. 2013, S.234).



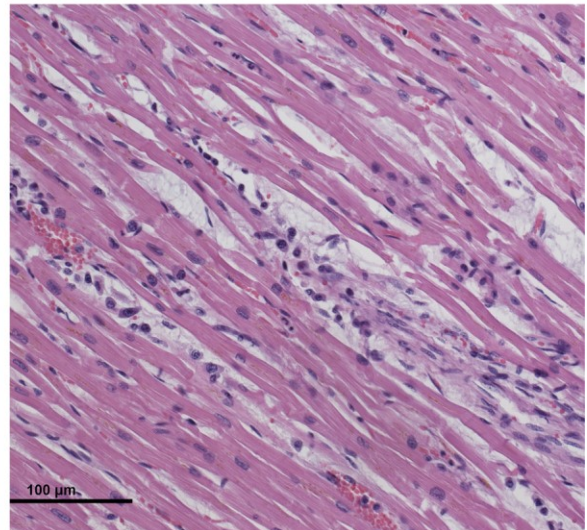
**A**



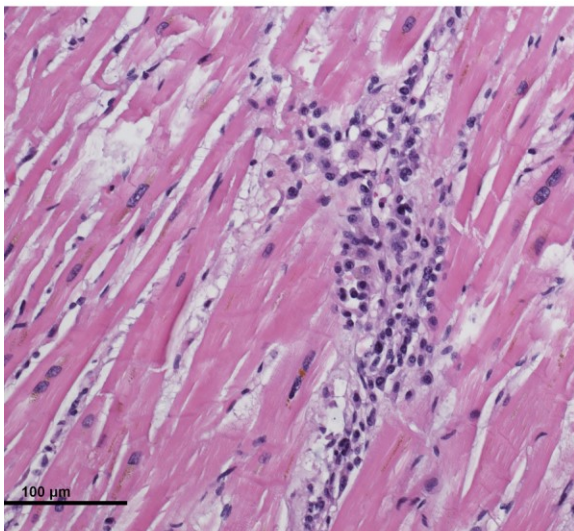
**B**



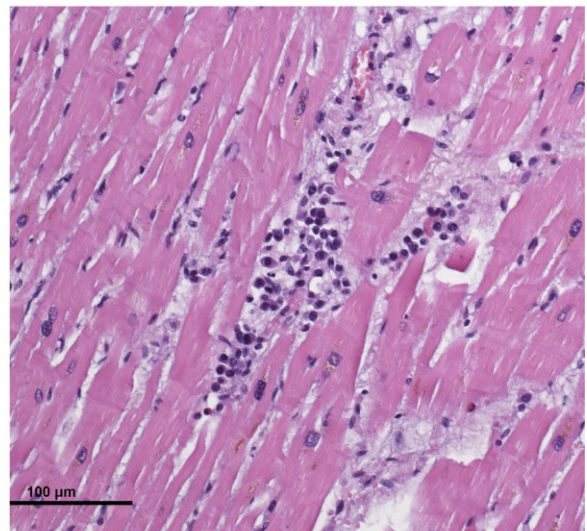
**C**



**D**

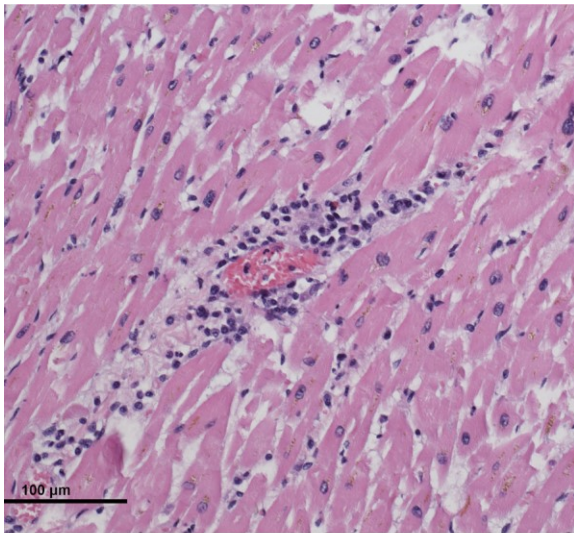


**E**

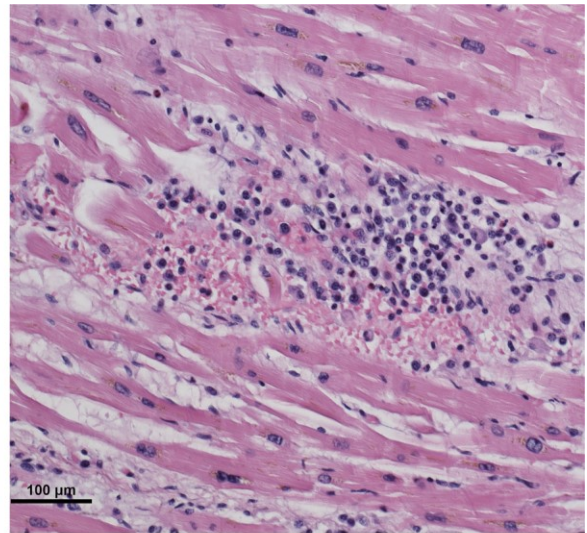


**F**

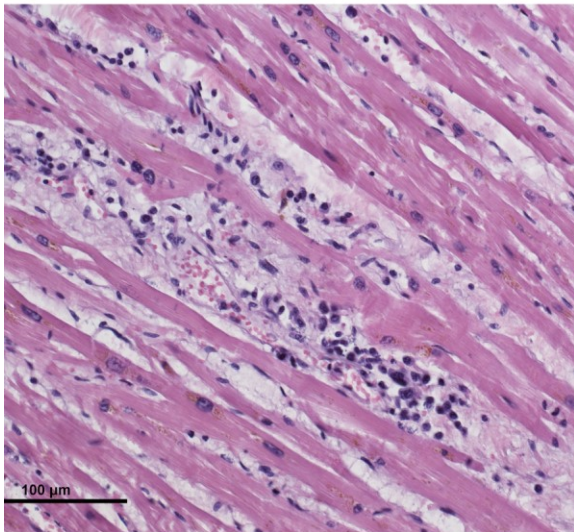
**Abbildung 12: Histologie Herz A-F**



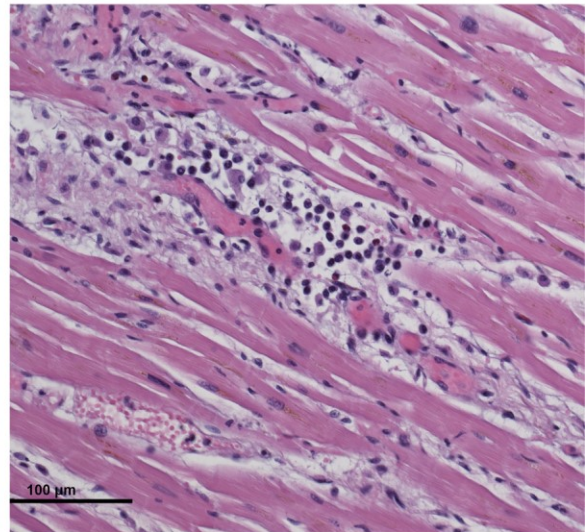
G



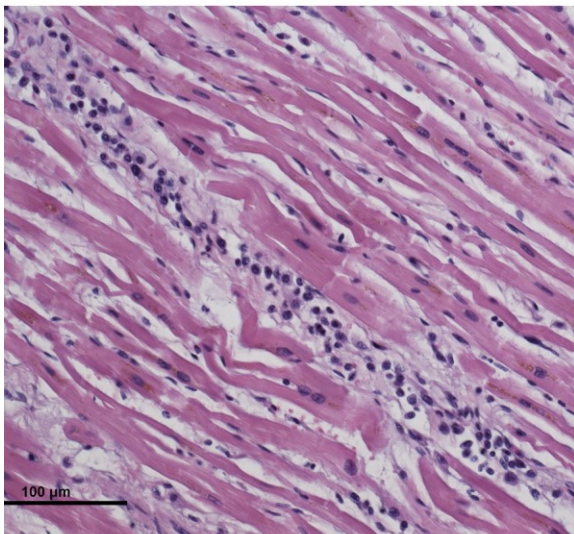
H



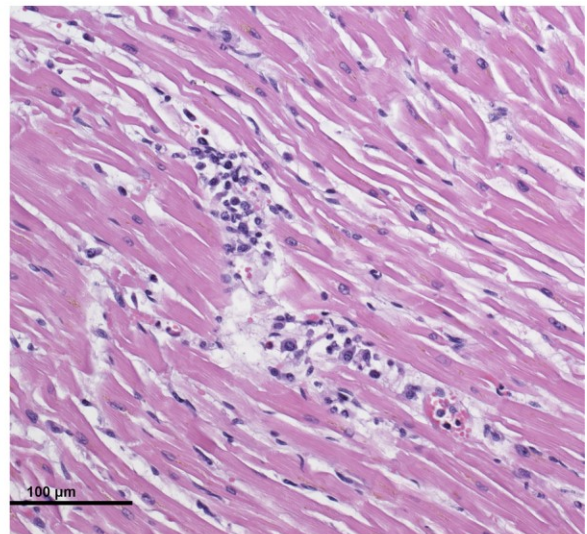
I



J

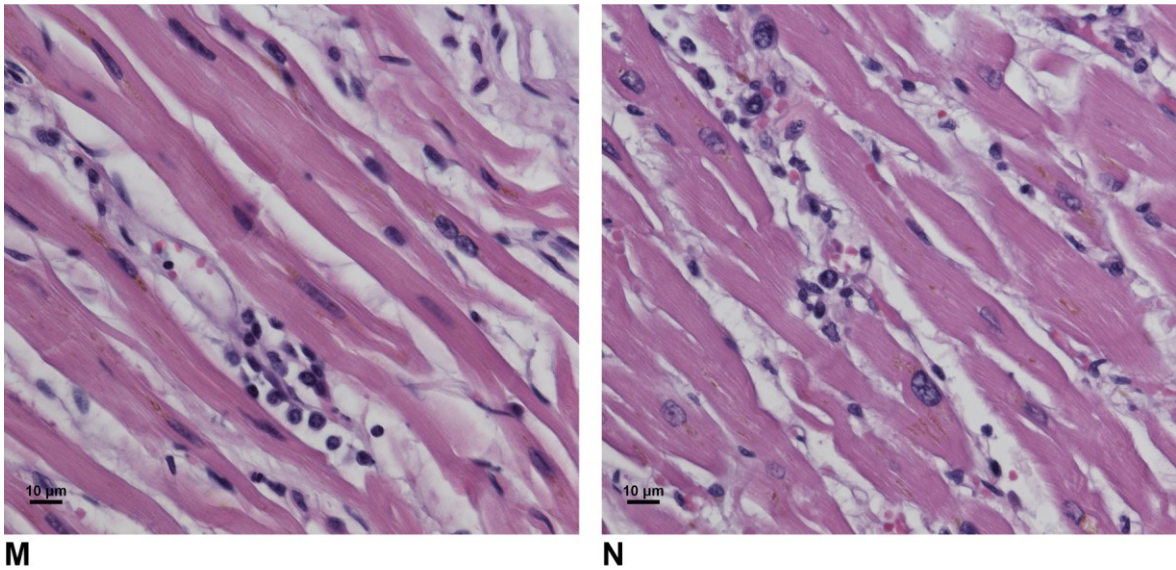


K



L

Abbildung 13: Histologie Herz G-L



**Abbildung 14: Histologie Herz M-N**

### **Interpretation**

Die Histologie des Herzens ergibt folgendes Bild:

Die Myokardschädigung ist einerseits bedingt durch eine virale und/oder immunologische Endothelschädigung der Myokardkapillaren mit konsekutiver herdförmig, diffuser Ischämie der Myokardzellen.

Zweitens besteht die direkte Evidenz einer Infektion der Myozyten mit typischen histologischen Myokarditiskriterien (direkte Myozytendestruktion über reaktive mononukleäre Leukozyten und Myozytolyse). Ausgeprägtes interstitielles Ödem. Histologisch zeigen sich somit eine sogenannte Kapillaritis mit konsekutiver ischämischer Myokardschädigung und auch eine direkte, immunologisch vermittelte Myozytendestruktion (Myokarditis).

In Zusammenschau mit der Klinik, wo das Herzversagen im Vordergrund stand und der mittels quantitativer RT-PCR (siehe Hantavirusnachweis mittels PCR) nachgewiesenen höchsten Viruslast im Myokard, im Vergleich zu Niere, Lunge und Knochenmark, ergibt sich das Bild eines primären Myokardschadens welcher konsekutiv in ein Multiorganversagen führte.

Auch in der Lunge und Niere zeigen sich die Muster der Endothel- und Kapillarschädigung, mit konsekutivem Parenchymuntergang und der direkten Parenchymschädigung von Tubulusepithel und Pneumozyten.

## 6.5.2 Hantavirusnachweis mittels RT-PCR

### Extraktion und Vervielfältigung

Eine Puumala Virus spezifische RT- PCR wurde wie von Kraminski et al. beschrieben durchgeführt und im S- Segment des PuumalaVirus, welche der Ort mit der höchsten Konservierung ist durchgeführt (vgl. Kramski et al 2007, S.1900).

### Antikörper Nachweis

Für den Nachweis von Puumala Virus IgG und IgM Antikörper wurde der Immunoplot recomLine HantaPlus IgG/ IgM von der Firma Mikrogen aus Deutschland verwendet (vgl. Mikrogen o. J.).

#### Department für Virologie

der Medizinischen Universität Wien  
Vorstand: Univ. Prof. Dr. Franz X. Heinz  
Kinderspitalgasse 15, A-1090 Wien

Telefon: 40160-65514  
Fax: 40160-965599  
DVR-Nr. 0501476

Steierm. Krankenanst. GmbH  
I.f. KH.Hygiene u. Mikrobiologie

Stiftingtalstr. 14  
AT - 8036 - Graz

Patient:

geb. : ██████████ 1959  
ID-Nr. :  
:

Materialnr. : ██████████  
Abnahme.  
Eingang : 28.11.2012  
Seite : 1

Klinische Angaben: PUU IgM Schnelltest pos.

#### AKTUELLER BEFUND:

		Vorbefund	Vorbefund	Vorbefund
Material-Nr.	██████████			
Laboreingang	28.11.2012			
Abnahme				
<b>Material</b>	<b>Serum</b>			
VNS Puumala Virus VNS	positiv	35,1 CT		
IFT Puumala-Virus IgG	negativ			
IFT Puumala-Virus IgM	positiv			

#### Interpretation des aktuellen Befundes (Materialnr.: ██████████):

Gesicherte Infektion mit Puumala-Virus.

Abbildung 15: virologischer Befund 1

**Department für Virologie**

der Medizinischen Universität Wien  
 Vorstand: Univ. Prof. Dr. Franz X. Heinz  
 Kinderspitalgasse 15, A-1090 Wien

Telefon: 40160-65514  
 Fax: 40160-965599  
 DVR-Nr. 0501476

Steierm. Krankenanst. Ges.m.b.H.  
 LKH Uni-Kliniken Graz

**Pathologie****Patient:**

geb. : .....1959  
 ID-Nr. :  
 :  
 :  
 Materialnr. : .....  
 Abnahme. : 26.11.2012  
 Eingang : 28.11.2012  
 Seite : 1

Klinische Angaben: keine angegeben

**AKTUELLER BEFUND:**

		Vorbefund	Vorbefund	Vorbefund
Material-Nr.	.....			
Laboreingang	28.11.2012			
Abnahme	26.11.2012			
<b>Material (Herzmuskel)</b>	<b>Herz</b>			
VNS Puumala Virus VNS	positiv	30,5	Ct	
<b>Material</b>	<b>Knochenmark</b>			
VNS Puumala Virus VNS	positiv	33,7	Ct	
<b>Material</b>	<b>Lunge</b>			
VNS Puumala Virus VNS	positiv	33,6	Ct	
<b>Material</b>	<b>Niere</b>			
VNS Puumala Virus VNS	positiv	35,2	Ct	

**Interpretation des aktuellen Befundes (Materialnr.: .....):**

Es konnte folgendes Virus nachgewiesen werden: Puumala-Virus.

**Abbildung 16: Virologischer Befund 2****Resultate**

Aus dem virologischem Befund durchgeführt von ao. Univ. Prof. Dr. Stephan Aberle des Department für Virologie der Medizinischen Universität Wien geht hervor, dass im Nativgewebe Herz, Knochenmark, Lunge, Niere Puumala-Virus-RNA nachgewiesen werden konnte. Semiquantitativ wurde im Herzmuskel am meisten Virus-RNA gefunden (höchster Virus-load). Dieser Befund unterstreicht die histologisch nachgewiesene primäre und im rezenten Fall dominante Myokardbeteiligung. Üblicherweise kann man PUU Viren nach Krankheitsbeginn kaum finden, daher ist die Viruslast verhältnismäßig gering. Der Virusnachweis im Herzgewebe zeigte jedoch, quantitativ eine ca. 10-fache höhere Viruslast als im Knochenmark und der Niere (Ct Wert im Myocard um 3 Zyklen früher als in der Lungen- bzw. Knochenmarkprobe).

### **6.5.3 Diagnosereihe des Obduktionsberichtes**

- Puumala-Virus Infektion (Befund 9290/2012)
- Z.n. Splenektomie (Jahre a.m.)
- Akute Myokarditis (verursacht durch Puumala Virus)
- Geringe- bis mittelgradige Hypertrophie und Dilatation des linken Herzventrikels und Vorhofes.
- Mittelgradiges Lungenödem
- Mittelgradiges Lungenemphysem.
- Geringgradige Hypertrophie und Dilatation des rechten Herzventrikels und Vorhofes.
- Pleuraerguss, klar (jeweils 2000 ml)
- Pericarderguss klar (70 ml)

Als Grundleiden konnte eine Puumala-Virus Infektion gesichert werden, die ihrerseits zu einer Myokarditis und in weiterer Folge zu einem Multiorganversagen führte. Dies wird anhand der nachstehenden Schlussfolgerungen noch genauer erläutert.

### **6.6 Fallbericht-Schlussfolgerung**

Der Patient war bereits bei der Aufnahme hämodynamisch instabil.

- RR↓ mit fehlender kompensatorischer Reflextachykardie und Steigerung des peripheren Widerstandes zur RR Aufrechterhaltung.
- Normocard bis bradykard im 1. EKG

LDH ↑ und Troponin-T ↑ als Zeichen der kardialen Beeinträchtigung.

Dadurch kommt es zu einer Minderperfusion der peripheren Organe.

Klinische Zeichen der Myokarditis

- Rhythmusstörungen → Vorhofflimmern aufgrund der Reizleitungsstörung im 2. EKG
- Linksherzinsuffizienz → NT-proBNP ↑ ist ein Anzeichen für eine verminderte Auswurfsleistung des Herzens nach vorne.

Trotz Katecholaminen keine hämodynamische Stabilisierung. Aufgrund der Herzinsuffizienz kommt es zu einem Rückstau in den kleinen Kreislauf→ Pleuraerguss, Aszites und Pericarderguss sowie Lungenödem, welches getriggert wird, durch Albumin bzw. Eiweißverlust über die Niere. Albumin kann nicht mehr rückresorbiert werden bzw. geht im extravasalem Raum verloren. Der Albuminverlust führt zu einem weiterem Blutdruckabfall und einer Ödemezunahme.

Durch die Minderdurchblutung verschlechtert sich die schon ohnehin eingeschränkte Nierenfunktion. Anzeichen dafür sind  $GFR\downarrow\downarrow$ , Kreatinin $\uparrow$ , Hämaturie und Proteinurie.

Durch die Zunehmende Organdysfunktion entsteht eine metabolische Azidose. Diese konnte zu Beginn respiratorisch kompensiert werden. Aufgrund der zunehmenden respiratorischen Insuffizienz (Pleuraerguss, Lungenödem), war dies im weiteren Verlauf nicht mehr möglich.

Es kommt zu einem Multiorganversagen, an welchem der Patient schlussendlich verstirbt. Die Vorgeschichte des Patienten scheint nicht ganz unwesentlich zu sein. Vor allem die Splenektomie kann zu einer Schwächung der Infektabwehr führen (vgl. Tscheliessnigg, Uranüs, Pierer 2005, S.141).

## 7 Diskussion

Obwohl wie bekannt der Hantavirus hauptsächlich die Niere schädigt (siehe 4.4 Klinisches Bild einer Hantainfektion) und in schweren Fällen pulmonale Probleme verursacht, ist die Myokarditis im oben genannten Fall der Ausgangspunkt des fulminanten Verlaufes. Der direkte Nachweis einer Myokarditis konnte aber erst mittels Histologie und direktem Erregernachweis im Gewebe mittels RT-PCR erbracht werden. Besonders bemerkenswert ist, dass im Herzmuskel semiquantitativ die meiste Virus-RNA nachgewiesen werden konnte. Diese lagen 3 CT Werte höher als im Vergleich zu Knochenmark und Lunge, was einer ca. 10-fachen Viruslast (im Vergleich zu Lunge, Knochenmark) entspricht. Es konnte also im Zuge dieser Diplomarbeit eine primäre Myokardschädigung durch den Hanta-Virus nachgewiesen werden.

Die im Labor und durch die bildgebenden Verfahren sichtbaren kardialen Auswirkungen, waren zwar vorhanden, aber sehr unspezifisch. Die klinischen Anzeichen einer Myokarditis sind generell sehr indifferent bzw. in den meisten Fällen nicht vorhanden. So dass oftmals nur eine Myokardbiopsie und die daraus resultierende Histologie einen eindeutigen Beweis für eine Myokarditis erbringen kann.

Was wiederum der Grund für die mangelnde Datenlage hinsichtlich kardialen Affektionen durch den Hanta/Puumala-Virus sein könnte. Die Immunsuppression auf Grund der Splenektomie in diesem Fall ist nicht außer acht zu lassen, da dies den letalen Verlauf durch den Puumala Virus begünstigt zu haben könnte.

Der aufgearbeitete Fall in dieser Diplomarbeit erbrachte vor allem Neuerungen aus histologischer Sicht. Bis jetzt war nur die gefäßendothelschädigende Auswirkung einer Hantavirus-Infektion bekannt, nicht jedoch die direkte Schädigung der Myozyten.

Im Zuge einer umfassenden Literaturrecherche wurde nach ähnlichen Fällen gesucht. Es zeigte sich aber, dass nur im geringen Ausmaß kardiale Affektionen

beschrieben worden sind. Kein Fallbericht beschreibt den direkten Nachweis einer Puumala bedingten Myokarditis.

Im Rahmen der Literaturrecherche ergaben sich diverse Unstimmigkeiten in der Literatur, die eine genaue Klärung der Fragestellung erschwerten. Einerseits wird nicht klar zwischen den Begriffen Hanta- Virus und Puumala-Virus differenziert, andererseits zeigte sich ein deutlicher Mangel des klinischen Kontextes hinsichtlich der kardialen Affektionen durch eben diesen.

Das Bewusstsein des Arztes/der Ärztin über eine Hanta/Puumala-Virus- Infektion muss meiner Meinung nach erhöht werden. Wenn eine Puumala-Virus-Infektion einer klinischen Observanz bedarf, sollte man nicht nur an eine akute NINS denken. Besonders immunsupprimierte Patienten könnten rasch einen fulminanten Verlauf durchleben. Wenn dieser Fall eintritt, sollten in Zukunft regelmäßig Herzparameter abgenommen werden. Auch bildgebende Verfahren sollten schon bei minimalen Veränderungen ernst genommen werden, auch wenn sie sehr unspezifisch sind. Aber den absoluten Beweis erbringen und dies wird in dieser Arbeit klar ersichtlich, die Biopsie sowie der Nachweis mittels PCR.

## 8 Literaturverzeichnis

Aberle, F. (2013): „Virusepidemiologische Information“ Nr. 06/13 URL: <http://www.virologie.meduniwien.ac.at/home/upload/vei/v2013/0613.pdf> [aufgerufen am 07.08.2015].

Böcker, W., Denk, H. & Heitz, P.U., 20n. Chr. Pathologie: mit 164 Tabellen; [Online-Zugang + interaktive Extras], München; Jena: Elsevier, Urban und Fischer, S.1131-1133

Braun N, Haap M, Overkamp D, Kimmel M, Alscher MD, Lehnert H, Haas CS. Characterization and outcome following Puumala virus infection: a retrospective analysis of 75 cases. Nephrol Dial Transplant. 2010 Sep;25(9):2997-3003. doi: 10.1093/ndt/gfq118. Epub 2010 Mar 11. PubMed PMID: 20223893.

Connolly-Andersen AM, Ahlm K, Ahlm C, Klingström J. Puumala virus infections associated with cardiovascular causes of death. Emerg Infect Dis. 2013 Jan;19(1):126-8. doi: 10.3201/eid1901.111587. PubMed PMID: 23260342; PubMed Central PMCID: PMC3557968.

Dormann, A., Wege T., Luley, C., 2005. Laborwerte, München: Elsevier, Urban & Fischer, S.103-144

Erdmann, E. hrsg., 2011. Klinische Kardiologie: Krankheiten des Herzens, des Kreislaufs und der herznahen Gefäße; mit 185 Tabellen; [Therapie evidenzbasiert], Heidelberg: Springer, S.387

Herold, G., 2013. Innere Medizin: eine vorlesungsorientierte Darstellung; unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung; mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis, Köln: Herold, S.234-623

Holtmann, H., Bobkowski, M., 2008. BASICS Medizinische Mikrobiologie, Virologie und Hygiene, München; Jena: Elsevier, Urban & Fischer, S.24.

Kramski M, Meisel H, Klempa B, Krüger DH, Pauli G, Nitsche A. Detection and typing of human pathogenic hantaviruses by real-time reverse transcription-PCR and pyrosequencing. *Clin Chem*. 2007 Nov;53(11):1899-905. Epub 2007 Aug 23. PubMed PMID: 17717126

Lähdevirta J. Nephropathia epidemica in Finland. A clinical histological and epidemiological study. *Ann Clin Res*. 1971;3:1-54. PubMed PMID: 5149038.

Makary P, Kanerva M, Ollgren J, Virtanen MJ, Vapalahti O, Lyytikäinen O. Disease burden of Puumala virus infections, 1995-2008. *Epidemiol Infect*. 2010 Oct;138(10):1484-92. doi: 10.1017/S0950268810000087. Epub 2010 Jan 29. PubMed PMID: 20109263.

Makela S, Kokkonen L, Ala-Houhala I, Groundstroem K, Harmoinen A, Huhtala H, Hurme M, Paakkala A, Porsti I, Virtanen V, Vaheiri A, Mustonen J. More than half of the patients with acute Puumala hantavirus infection have abnormal cardiac findings. *Scand J Infect Dis*. 2009;41(1):57-62. doi: 10.1080/00365540802502629. PubMed PMID: 18932105.

Miettinen M, Mäkelä S, Haapala M, Helanterä A, Helin H, Vääntinen T, Mustonen J. Glomerulonephritis emerging shortly after Puumala hantavirus infection: a report on 7 patients. *Clin Nephrol*. 2011 Jun;75(6):550-6. PubMed PMID: 21612760.

Mikrogen (o. J.): Produktübersicht. URL:

<http://www.mikrogen.de/deutsch/deutschland/produkte/produktuebersicht/testsystem/hantaplus-igg.html> [aufgerufen am 07.08.2015].

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*. 1994;26(1):7-13. PubMed PMID: 7910705.

Modrow, Susanne; Falke, Dietrich; Truyen, Uwe; Schätzl, Hermann (2010):  
Molekulare Virologie. 3. Auflage. Heidelberg: Spektrum Akademischer Verlag,  
S.13-339.

Poeppl 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. 2012 Aug;12(8):709-11. doi: 10.1089/vbz.2011.0841.  
Epub 2012 May 18. PubMed PMID: 22607075.

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. 2005;37(8):594-598. PubMed PMID: 16138429.

Rasmuson J, Lindqvist P, Sörensen K, Hedström M, Blomberg A, Ahlm C.  
Cardiopulmonary involvement in Puumala hantavirus infection. BMC Infect Dis.  
2013 Oct 28;13:501. doi: 10.1186/1471-2334-13-501. PubMed PMID: 24160911;  
PubMed Central PMCID: PMC4231367.

Tersago K, Verhagen R, Vapalahti O, Heyman P, Ducoffre G, Leirs H. Hantavirus  
outbreak in Western Europe: reservoir host infection dynamics related to human  
disease patterns. Epidemiol Infect. 2011 Mar;139(3):381-90. doi:  
10.1017/S0950268810000956. Epub 2010 May 10. PubMed PMID: 20450527.

Tscheliessnigg, KH., Uranüs, S., Pierer, G. (2005): Lehrbuch der allgemeinen und  
speziellen Chirurgie. 3. Auflage. Wien; München; Bern: Wilhelm Maudrich Verlag,  
S.141

Vaheri A, Henttonen H, Voutilainen L, Mustonen J, Sironen T, Vapalahti O.  
Hantavirus infections in Europe and their impact on public health. Rev Med Virol.  
2013 Jan;23(1):35-49. doi: 10.1002/rmv.1722. Epub 2012 Jul 3. Review. PubMed  
PMID: 22761056.

Valtonen M, Kauppila M, Kotilainen P, Lähdevirta J, Svartbäck CM, Kosunen O, Nurminen J, Sarkkinen H, Brummer-Korvenkontio M. Four fatal cases of nephropathia epidemica. *Scand J Infect Dis.* 1995;27(5):515-7. PubMed PMID: 8588146.

Vapalahti O, Mustonen J, Lundkvist A, Henttonen H, Plyusnin A, Vaheri A. Hantavirus infections in Europe. *Lancet Infect Dis.* 2003 Oct;3(10):653-61. Review. PubMed PMID: 14522264.

Zeimes CB, Olsson GE, Ahlm C, Vanwambeke SO. Modelling zoonotic diseases in humans: comparison of methods for hantavirus in Sweden. *Int J Health Geogr.* 2012 Sep 17;11:39. doi: 10.1186/1476-072X-11-39. PubMed PMID: 22984887; PubMed Central PMCID: PMC3517350.