

Diplomarbeit

**Nephropathia epidemica bei österreichischen Kindern
und Jugendlichen**

eingereicht von

Sophie Clara Angerer

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Dr.ⁱⁿ med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Universitätsklinikum für Kinder- und Jugendheilkunde

Klinische Abteilung für allgemeine Pädiatrie

unter der Anleitung

von Priv.-Doz.in Dr.ⁱⁿ med. univ. Birgit Acham-Roschitz

Univ. FA Dr. med. univ. Holger Hubmann

Graz, am 26. Februar 2025

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.

Des Weiteren erkläre ich hiermit, dass, sofern bei der Erstellung dieser Arbeit Künstliche Intelligenz (KI) Werkzeuge zur Generierung und/oder Korrektur bestimmter Textpassagen verwendet wurden, dieser Einsatz unter Einhaltung ethischer Grundsätze, akademischer Integrität und den Vorgaben meiner Universität erfolgte, sowie in Folge dies transparent gemacht und in angemessener Weise gekennzeichnet wurde.

Graz, am 26. Februar 2025

Sophie Clara Angerer eh.

Danksagung

Hiermit möchte ich mich bei allen bedanken, die mich während des Verfassens meiner Diplomarbeit unterstützt und begleitet haben.

Mein größter Dank gilt meiner Betreuerin, Frau PD Dr. Acham-Roschitz, für ihre wertvolle Unterstützung, ihr Fachwissen und ihre Geduld. Sowohl die konstruktiven Anregungen als auch Ihr Vertrauen in meine Fähigkeiten haben mich sehr dabei unterstützt, meine Arbeit zu gestalten und zu verbessern. Vielen Dank für die schnellen Rückmeldungen zu meinen Fragen und ihr Engagement.

Besonders herzlich möchte ich mich auch bei meinem Zweitbetreuer, Univ. FA Dr. Hubmann, für die hilfreichen Rückmeldungen und die wertvollen Impulse, die mir während des Prozesses gegeben wurden, bedanken. Ihre Unterstützung hat maßgeblich zur Qualität der Arbeit beigetragen.

Zusätzlich möchte ich mich bei Prof. Dr. Aberle für seine Hilfe bei der Ermöglichung der multizentrischen Arbeit bedanken.

Mein besonderer Dank gilt meiner Familie, meinen Freunden und meinem Partner, die mich in jeglicher Hinsicht während meines Studiums unterstützt und mich auf meinem Ausbildungsweg zur Ärztin begleitet haben, ich danke besonders meinem Bruder Peter und meinem Freund Max für das Korrekturlesen.

Vielen Dank an alle, die mich auf diesem Weg begleitet haben. Eure Unterstützung werde ich immer in Erinnerung behalten.

Zusammenfassung

Einleitung

Bei der Nephropathia epidemica (NE) handelt es sich um eine durch Puumalaviren (PUUV) übertragene Form des in Europa vorkommenden hämorrhagischen Fiebersyndroms mit Nierenbeteiligung (HFRS). Die Übertragung findet hauptsächlich über den Kontakt mit Ausscheidungsprodukten infizierter Rötelmäuse statt.

Obwohl ein ansteigendes Auftreten von Infektionen zu beobachten ist, sind aktuell nur vereinzelte pädiatrische Arbeiten zu diesem Thema zu finden.

Ziel

Ziel dieser Arbeit ist es, klinische Daten sowie Laborparameter infizierter Kinder und Jugendlicher in Österreich von 2008-2021 mit Ergebnissen bereits publizierter Studien zu vergleichen. Darüber hinaus soll untersucht werden, ob ähnliche laborchemische und klinische Parameter als Indikatoren für einen schweren Krankheitsverlauf wie bei Erwachsenen dienen können, um ein effektives Patientenmanagement zu gewährleisten.

Der theoretische Schwerpunkt der Arbeit besteht aus einer umfassenden Literaturrecherche.

Methoden

Bei vorliegender Arbeit handelt es sich um eine multizentrische, retrospektive Datenanalyse. In die Studie eingeschlossen wurden Kinder und Jugendliche zwischen 0-18 Jahren, die mit positivem PUUV-IgM-Schnelltest und bestätigten IgM/IgG-Antikörpern zwischen 2008-2021 an einem österreichischen Krankenhaus stationär aufgenommen wurden. Die Auswertung von Patientendaten erfolgte aus der elektronischen Patientendatenbank und der Analyse von Arztbriefen.

Ergebnisse

Zwischen 2008-2021 wurden 38 Personen unter den genannten Einschlusskriterien aufgenommen. Über die Hälfte der Fälle wurden am Univ. Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Graz stationär behandelt. 74% der Fälle waren männlich. Das mediane Alter bei Infektion lag bei 15,5 Jahren. Als häufigster Infektionshergang wurden Aufräumarbeiten in Gebäuden am Waldrand angegeben. Innerhalb der

Beobachtungszeit wurden keine Todesfälle von Minderjährigen durch eine PUUV-Infektion beobachtet. Die mediane Hospitalisierungsdauer betrug sechs Tage. In Bezug auf die klinische Symptomatik zeigten sich folgende Ergebnisse: Fieber als häufigstes Symptom mit 86,84%, okuläre Symptomatik 55,3%, Diarrhö 31,6%, Arthralgie 23,7%, Bauchschmerz 18,4%, Husten 15,8%, Epistaxis 13,2%, Dyspnoe und Flankenschmerz 5,3%. Laborchemisch trat bei 87% der Kinder eine Thrombopenie auf. Zudem wiesen 42% der Kinder und Jugendlichen eine Lymphopenie auf. Bezogen auf die glomeruläre Filtrationsrate, zeigte sich bei allen eine eingeschränkte Nierenfunktion.

Schlussfolgerung

Das Krankheitsbild der NE bei pädiatrischen Patienten*innen ähnelt stark jenem von Erwachsenen, allerdings mit vorwiegend milderem Verlauf und keinen Todesfällen bei unserem Patientenkollektiv. Bei zwei männlichen Patienten mit der Risikokonstellation Lymphopenie und Dyspnoe konnte ein schwerwiegenderer Krankheitsverlauf festgestellt werden. Weitere prospektive pädiatrische Studien sind erforderlich, um zu zeigen, ob diese einfach zu erfassende Korrelation sich als prognostischer Parameter eignet, Risikopatienten zu erfassen.

Abstract

Introduction

Nephropathia epidemica (NE) is the mildest form of haemorrhagic fever with renal syndrome caused by Puumala virus (PUUV) infections. Infections occur through inhalation of aerosols from rodent faeces, urine or saliva. Although an increasing incidence of infections among Austrian children is observed, only few pediatric studies have been published.

Aim

Austrian children with serologically verified NE between 2008-2020 with positive PUUV serum antibody testing were evaluated. Laboratory, clinical, and radiologic data were obtained

The aim of this investigation was to compare the collected data with the results of existing pediatric studies, and published data on adults.

Methods

This work involves a multicenter, retrospective data analysis. The study included children and adolescents aged 0-18 years who were hospitalized in an Austrian hospital between 2008-2021 with a positive PUUV IgM rapid test confirmed by IgM/IgG antibodies. Patient data was obtained from electronic patient database, analysis of medical reports.

Parameters associated with a more severe course of PUUV infection were evaluated.

Results

Between 2008-2021, 38 individuals were included under the specified inclusion criteria. More than half of the cases were treated. 74% of the cases were male. The median age of patients was 15,5 years (range 3-18) The most common suspected route of infection was cleaning activities in buildings at the forest edge. No deaths of minors due to a PUUV infection were observed during the observation period. The median duration of hospitalization was six days. Regarding clinical symptoms,

the following results were observed: fever as the most common symptom (86.84%), ocular symptoms (55.3%), diarrhea (31.6%), arthralgia (23.7%), abdominal pain (18.4%), cough (15.8%), epistaxis (13.2%), dyspnea, and loin pain (5.3%). Laboratory findings showed thrombocytopenia in 87% of the children, Additionally, 42% of the children and adolescents had lymphopenia. Concerning the glomerular filtration rate, all participants showed impaired kidney function. Two patients suffered from both lymphopenia and dyspnea. In both cases, thrombocytopenia, increased creatinine, and length of hospital stay indicated a more severe disease course than in children without this assumed risk constellation.

Conclusion

The clinical picture of NE closely resembles that of adults, although it generally has a milder course and no fatal cases in our case series. In two patients with the risk constellation of lymphopenia and dyspnea, a more fulminant disease course was observed. Further prospective studies are necessary to evaluate the reliability of this simple to detect risk constellation in children and adolescents.

Inhaltsverzeichnis

Danksagung	III
Zusammenfassung	IV
Abstract	VI
Inhaltsverzeichnis	VIII
Abkürzungen und deren Erklärung	1
Abbildungsverzeichnis	2
Tabellenverzeichnis	3
1 Einleitung	4
1.1 Virologie	4
1.2 Ursprünge des Hantavirus	4
1.3 Epidemiologie des Puumalavirus	5
Epidemiologie in Österreich	6
1.4 Begünstigende ökologische Faktoren	8
1.5 Risikofaktoren	9
1.6 Pathophysiologie der Nephropathia epidemica	10
1.7 Diagnostik und Differentialdiagnosen	11
1.8 Risikostratifizierung für einen schweren Verlauf	12
1.9 Klinik einer PUUV-Infektion - Innere Medizin	12
1.10 Klinik einer Nephropathia epidemica – Innere Medizin	12
1.10.1 Betroffene Organsysteme	13
1.11 Klinik der Nephropathia epidemica bei pädiatrischen Fällen	16
1.12 Gegenüberstellung von Klinik und Laborwerten der Nephropathia epidemica bei Kindern und Erwachsenen	17
1.13 Langzeitprognose einer Nephropathia epidemica	19
1.14 Letalität einer Nephropathia epidemica	20
1.15 Therapie	20
1.16 Prävention	21
2 Material und Methoden	22
2.1 Ethikvotum	22
2.2 Patient*innengut	22
2.3 Datenerhebung	23
2.4 Datenauswertung	26
2.5 Literaturrecherche	26
3 Ergebnisse – Resultate mit graphischen Darstellungen	27
3.1 Studienkollektiv	27
3.2 Geografische Verteilung	27
3.3 Verteilung über Jahre	28
3.4 Jahreszeitliches Infektionsrisiko	29
3.5 Geschlechtsspezifische Verteilung	30
3.6 Betroffene Altersgruppen	30
3.7 Vermutlicher Infektionshergang	31
3.8 Outcome und Hospitalisierungsdauer	32
3.9 Klinische Symptomatik	34
3.8.1 Fieber	34

3.8.2	Tage von Symptombeginn bis zur stationären Aufnahme	34
3.8.3	Augensymptomatik	36
3.8.4	Gastrointestinale Symptome	37
3.8.5	Arthralgien	38
3.8.6	Epistaxis	39
3.8.7	Respiratorische Symptome	40
3.8.8	Klinische Symptomatik Zusammenfassung	42
3.9	Labordiagnostik.....	43
3.9.1	Thrombopenie.....	44
3.9.2	Kreatinin.....	46
3.9.3	GFR	48
3.9.4	Lymphopenie	49
4	Diskussion.....	51
4.1	Antworten auf die Forschungsfragen	51
4.2	Vergleichende Erläuterungen.....	51
4.2.1	Geografische Verteilung	51
4.2.2	Verteilung der Infektionen zwischen 2008-2021	52
4.2.3	Jahreszeitliches Infektionsrisiko.....	52
4.2.4	demografische Verteilung	53
4.2.5	Outcome und Hospitalisierungsdauer	53
4.2.6	Klinische Symptomatik: Fieber.....	54
4.2.7	Klinische Symptomatik: Augensymptome	54
4.2.8	Klinische Symptomatik: Gastrointestinale Symptome	55
4.2.9	Klinische Symptomatik: Arthralgie.....	56
4.2.10	Labor	56
4.3	Limitationen.....	57
4.4	Schlussfolgerung.....	58
5	Literaturverzeichnis	60
6	Anhang.....	65
6.1	Fragebogen.....	65

Abkürzungen und deren Erklärung

AKH	Allgemeines Krankenhaus
ALAD	Alpe-Adria-Abstammungslinie
CE	Zentraleuropäische Abstammungslinie
CTCs	Orthohantavirus-spezifische zytotoxische T-Zellen
DAN	Dänische Abstammungslinie
DOB	Dobra-Belgrad Virus
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
FIN	Finnische Abstammungslinie
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HFRS	Hämorrhagisches Fieber mit renalem Syndrom
HCPS	Hantavirus-induziertes kardiopulmonales Syndrom
HPS	Hantavirus-induziertes pulmonales Syndrom
HTNV	Hantaan-Virus
ICAM	Interzelluläres Zelladhäsionsmolekül
IFA	Indirekter Immunfluoreszenztest
IgG	Immunglobulin G
IgM	Immunglobulin M
LAT	Lettische Abstammungslinie
LKH	Landeskrankenhaus
PECAM	Platelet endotheliales Zelladhäsionsmolekül
NE	Nephropathia Epidemica
PUUV	Puumala-Virus
RNA	Ribonukleinsäure
SEOV	Seoul-Virus
S-SCA	Süd-skandinavische Abstammungslinie
THP	Tamm-Horsefall-Protein
TNF	Tumornekrosefaktor
VCAM	Vaskuläres Adhäsionsmolekül

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Karte von Puumala orthohantavirus-Infektionen bei österreichischen Patient*innen, 2009-2019	7
Abbildung 2: In das Studienkollektiv eingeschlossene Patient*innen	27
Abbildung 3: Geografische Verteilung von Infektionen	28
Abbildung 4: Verteilung von Infektionen zwischen 2008-2021	29
Abbildung 5: Jahreszeitliches Infektionsrisiko (2008-2021)	29
Abbildung 6: Geschlechtsspezifische Verteilung der PUUV-Infektion	30
Abbildung 7: Verteilung der Infektionen auf das Lebensalter	31
Abbildung 8: Hospitalisierungsdauer mit Geschlechtervergleich	33
Abbildung 9: Häufigkeit einzelner gastrointestinaler Symptome	38
Abbildung 10: Häufigkeit einer Arthralgie	39
Abbildung 11: Häufigkeit Epistaxis	40
Abbildung 12: Thoraxröntgen Patient 8	41
Abbildung 13: Thoraxröntgen Patient 10	41
Abbildung 14: von Husten betroffene Personen aus der Gesamtmenge	42
Abbildung 15: von Dyspnoe betroffene Personen aus der Gesamtmenge	42
Abbildung 16: Zusammenfassung der Symptome	43
Abbildung 17: Tage bis zur minimal gemessenen Thrombozytenzahl mit Geschlechtervergleich	46
Abbildung 18: Tage bis zum maximal gemessenen Kreatininwert mit Geschlechtervergleich	48
Abbildung 19: Glomeruläre Filtrationsrate	49

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Verteilung der Infektionen auf das Lebensalter	31
Tabelle 2: Hospitalisierungsdauer (in Tagen) mit Geschlechtervergleich	33
Tabelle 3: Gastrointestinale Symptomatik im Vergleich	37
Tabelle 4: Häufigkeit einer Arthralgie	38
Tabelle 5: Häufigkeit Epistaxis	39
Tabelle 6: respiratorische Symptome aufgeschlüsselt in Husten und Dyspnoe ...	41
Tabelle 7: Zusammenfassung der Symptome	43
Tabelle 8: Thrombozytenwerte im Vergleich zur Hospitalisierungsdauer	44
Tabelle 9: Zeitspanne bis zur minimal gemessenen Thrombozytenzahl mit Geschlechtervergleich	45
Tabelle 10: Zeitspanne bis zum maximal gemessenen Kreatininwert mit Geschlechtervergleich	47
Tabelle 11: GFR mit Geschlechtervergleich	49

1 Einleitung

1.1 Virologie

Hantaviren gehören zur Ordnung der Bunyaviren. Dazu zählen über 300 Virusspezies und Stämme, diese lassen sich in fünf Gattungen untergliedern: Orthobunyavirus, Hantavirus, Nairovirus, Phlebovirus und Tospovirus. Alle den Bunyaviren zugehörigen Arten werden aus einem einsträngigen, dreigeteiltem RNA-Genom mit negativer Polarität gebildet, bestehend aus einem großen (L), mittleren (M) und kleinen (S) Segment. Diese Segmente codieren eine RNA-abhängige RNA-Polymerase, beziehungsweise zwei Glycoproteine (Gn und Gc) und das Nucleokapsidprotein (N). Während Insekten und Arthropoden als Wirtstiere für den Großteil der Bunyaviren dienen, nutzt der Hantavirus Nagetiere und Insektivoren als Vektor (1).

Die Tier-Mensch Übertragung findet über den direkten Kontakt mit Speichel oder Exkreten der Tiere (Urin, Kot), dem Einatmen von Aerosolen, oder dem direkten Kontakt von infektiösen Materialien mit beschädigter Haut oder Schleimhaut statt. Üblicherweise führt eine Hantavirus-Infektion zu folgenden Krankheitsbildern: dem Hantavirus-assoziierten, pulmonalen Syndrom (HPS) und dem hämorrhagischen Fieber mit renalem Syndrom (HFRS). Ein Krankheitsbefall ist vorwiegend bei Erwachsenen zu beobachten. Etwa 10-15% der Fälle werden bei Kindern diagnostiziert (2). Eine direkte Mensch zu Mensch Übertragung wurde bisher lediglich einmal dokumentiert (3).

Das HFRS ist eine von Nagetieren übertragene Erkrankung und wird durch folgende Hantaviren übertragen: HTNV, Seoul (SEOV), Dobra-Belgrad Virus (DOB), Saaremaa und Puumala (PUUV). Hierbei erfolgt der am häufigsten beobachtete Übertragungsweg über den Kontakt mit infizierten Aerosolen (1).

1.2 Ursprünge des Hantavirus

1987 konnte erstmals der infektiöse Auslöser des sogenannten koreanischen hämorrhagischen Fiebers aus der Feldmaus *Apodemus agrarius*, im Gebiet des

Hantan-Flusses in Südkorea isoliert beziehungsweise nachgewiesen werden. Auf dem Fluss Hantan beruht daher auch die Namensgebung des Virus. Diese Erstentdeckung ist auf die Nachkriegszeit des Koreakriegs (1951-1953) zurückzuführen, in dieser Zeit wurden über 3000 Fälle von HFRS bei UN-Soldaten dokumentiert (4). HFRS-Ausbrüche waren in den darauffolgenden Jahrzehnten regelmäßig zu beobachten. Erst 1978 war es Ho Wang Lee und seinen Kollegen möglich, in den betroffenen geografischen Gebieten ein Antigen mittels immunofluoreszierenden Techniken in den Lungen und Nieren von an HFRS erkrankten Personen nachzuweisen (2).

Die erste serologisch nachgewiesene Hantavirus-Infektion wurde 1993 bei einem vierjährigen Kind und seiner Co-infizierten Mutter in New Mexiko nachgewiesen (5). In Europa und Asien gilt eine Infektion bei Kindern als sporadisch. Nach dem ersten Hantavirus-Bericht 1997 in Griechenland, wurden noch weitere Fälle entdeckt. Fälle von HPS wurden hauptsächlich in Nordamerika dokumentiert und sind auf sozio-ökonomische Zustände sowie auf mangelnde Hygiene zurückzuführen. Obwohl das Auftreten von HPS sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern selten ist, kann ein ähnlicher klinischer Verlauf im Erwachsenen- und Kindesalter festgestellt werden (2).

1.3 Epidemiologie des Puumalavirus

Der PUUV, aus der Familie der Hantaviren und der Gattung der Orthohantaviren, wurde erstmals 1979 in einer Rötelmaus (*myodes glareolus*) in der finnischen Gemeinde Puumala nachgewiesen. PUUV gilt als hauptsächlicher Krankheitserreger der NE, einer milden Form des HFRS.

Die Rötelmaus ist von mediterranen bis zu skandinavischen Ländern und von Großbritannien bis nach Russland vorzufinden. Die Populationsdynamik der Spezies führte über die letzten zwei Jahrzehnte zu einer geografischen Expansion und somit zu einem vermehrten Auftreten der NE. Heutzutage ist der PUUV mit ca. 10.000 gemeldeten Fällen in den meisten europäischen Ländern vorzufinden, ein gehäuftes Auftreten ist in Fennoskandinavien zu beobachten. NE gilt jedoch auch heutzutage, aufgrund von zahlreichen, nicht gemeldeten, benignen und asymptomatischen Fällen, als auch mangelnder medizinischer Erfassung, als stark unterdiagnostiziert (6).

Bis heute wurden acht verschiedene Abstammungslinien des PUUV in Eurasien beschrieben: die zentraleuropäische Linie (CE) breitet sich über Frankreich, Belgien, Deutschland, Niederlande und die Slowakei aus; die Alpe-Adria-Linie (ALAD) geht über Österreich, Slowenien, Kroatien und Ungarn; die lettische Linie (LAT) über Lettland, Litauen und Polen; die dänische Abstammungslinie (DAN) ist auf der drittgrößten dänischen Insel Fyn in Süddänemark vorzufinden und die süd-skandinavische Linie (S-SCA) breitet sich von Norwegen bis Zentral- und Südschweden aus, während die nordskandinavische von Nordschweden bis in den Nordwesten Finnlands vorzufinden ist; die finnische Linie (FIN) deckt Finnland, die russische Republik Karelien und den Westen Sibiriens ab; die russische Linie erstreckt sich von Teilen Russlands bis ins Baltikum (6).

Von allen europäischen Ländern wurden bisher in Russland, mit einer Zahl von 117 000 Fällen seit dem Jahr 2000 und 516 daraus resultierenden Todesfällen, am meisten HFRS-Fälle detektiert. Diese Fallzahl inkludiert in etwa 2800 betroffene Kinder im Alter von unter vierzehn Jahren (5).

Wälder und Waldsteppen, welche große Teile Europas bedecken, bieten den Rötelmaus-Populationen Lebensraum und Nahrung. Die geografische Ausbreitung der Mausgattung trägt maßgeblich zur Dissemination des PUUV in neue Gebiete bei. Im Falle, dass die Rötelmauspopulation einen Peak erreicht, kann eine PUUV-Infektion und Reinfektion unter den Wirtstieren okkasionell geschehen, somit wird die genetische Diversität des Virus erweitert. Darüber hinaus führt der Kontakt von verschiedenen infizierten Mäusegruppen zu einem Austausch der PUUV-Stämme durch Reinfektionen und Co-Infektionen (7).

Epidemiologie in Österreich

Fälle von PUUV-Infektionen sind vor allem im Südosten Österreichs vorzufinden. Hier konnten vier verschiedene Genotypen detektiert werden: zwei Genotypen der Alpe-Adria Stammlinie und zwei Sublinien der zentraleuropäischen Stammlinie. Zwischen den Jahren 2009 und 2019 wurden etwa sechzig Fälle pro Jahr in Österreich registriert, mit einem bemerkenswerten Anstieg der Fallzahlen in 2012

(n=264), 2014 (n=72), 2017 (n=87) und 2019 (n=272). Die meisten Fälle wurden im Süden der Steiermark und im Bezirk Rohrbach in Oberösterreich gemeldet (7).

Diverse Studien belegen, dass der Virus in vielen Teilen Österreichs zu finden ist. Bei der Zurückverfolgung gemeldeter Infektionen konnte des Weiteren ein Hotspot im oberen Lavanttal in Kärnten ausfindig gemacht werden (8).

Berufliche sowie private Aufenthalte in den Bergen der Steiermark und Kärntens gehen häufig einer Erkrankung an NE voraus. Die meisten Fälle wurden in den Herbst- und Wintermonaten detektiert. Daraus schließt Aberle et al., dass das Erkrankungsrisiko in der kalten Jahreszeit zunimmt. Diese Entdeckung ist womöglich auf den Befall von Wohngebäuden mit der Rötelmaus in dieser Zeit zurückzuführen (8).

Obwohl das PUUV auch in Gebieten Niederösterreichs nachgewiesen werden konnte, wurden bisher noch keine NE Fälle in dieser Region gemeldet (8).

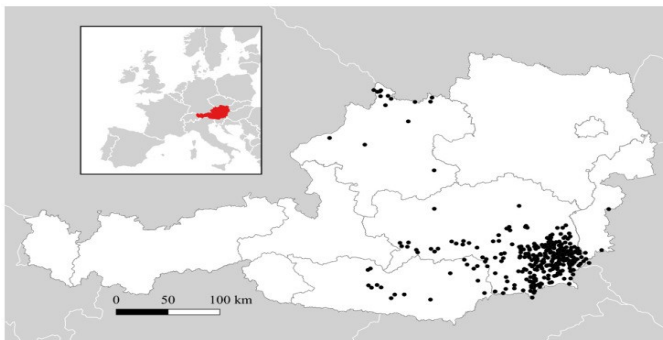


Abbildung 1- Karte von Puumala orthohantavirus-Infektionen bei österreichischen Patient*innen, 2009-2019

Quelle: (7)

1.4 Begünstigende ökologische Faktoren

Nicht vektorübertragene Zoonosen wie der PUUV können entweder direkt durch infizierte Spezies oder indirekt über die Umwelt übertragen werden.

Ökologische Faktoren beeinflussen die geografische Verbreitung von Erkrankungen und den Befall durch Einflussnahme auf die räumliche Verteilung der Überträger und Empfänger, teils durch Veränderung der Lebensräume, teils durch Änderung der Tier-Mensch Kontaktrate (9).

Aufgrund der Möglichkeit des PUUV sowohl direkt als auch indirekt übertragen zu werden, gelten verschiedene umweltbedingte Übertragungsbedingungen. Für eine direkte Übertragung sind Faktoren wie Vegetation und Oberflächengestaltung der Umwelt, sowie die Zusammensetzung der gestaltenden Elemente ausschlaggebend. Das Vorhandensein von Überträgern gilt als ausschlaggebendster Faktor einer Krankheitsübertragung durch Erhöhung der Kontaktrate zwischen Mensch und Tier (9).

Im Gegensatz dazu bestehen die beeinflussenden Faktoren einer direkten Übertragung nicht nur aus unmittelbar den Überträger betreffenden Umständen, sondern auch aus ökologischen Aspekten, welche das Überleben des Virus in der Umwelt beeinflussen, wie beispielsweise Klima und Erdreich betreffende Bedingungen (9). Die Übertragung auf den Menschen variiert je nach Risikoverhalten und Lebens- bzw. Wohnraum (9).

Ausgeschiedene Viren in Urin und Kot der Rötelmaus können in Zellkulturen, bei Raumtemperatur 5-11 Tage überleben. Es konnte nachgewiesen werden, dass Temperatur und Feuchtigkeitsgehalt die Überlebensdauer von PUUV-Partikeln außerhalb des Vektors maßgeblich beeinflussen. Das Übertragungsrisiko steigt jedoch, sobald sich Exkrete in einem ausgetrockneten Zustand befinden (9).

Aus Studien geht hervor, dass die Prävalenz unter den Rötelmäusen stark klimaabhängig ist. Besonders die Temperatur im vorhergegangenen Winter spielt eine maßgebliche Rolle. Es wird angenommen, dass mit steigender Temperatur und mit einem hohen Feuchtigkeitsgehalt der Erde, die Überlebenszeit des Virus stark positiv beeinflusst wird. Auch die absolute Anzahl der Rötelmäuse steigt in warmen, niederschlagsarmen Zeiten (9).

In einer Studie (10) wurde ein maßgeblicher Zusammenhang zwischen sogenannten Mastjahren, also Jahren mit vermehrter Saatgutbildung, und dem Auftreten von NE-Erkrankungen beschrieben. Jedem NE-Gipfel ging im Jahr zuvor eine vermehrte, herbstliche Mastbildung voraus. Somit wurden in dem Jahr darauf deutlich höhere NE-Zahlen detektiert als in den Mastjahren selbst. In beschriebenen Mastjahren konnten jedoch „Spätherbstgipfel“ anstelle der sonst beschriebenen NE-Sommergipfel beobachtet werden. Eine erhöhte Verfügbarkeit von Futtermitteln für die Nagetiere sowie eine höhere Überlebensrate der Tiere in den Herbst- und Wintermonaten erklären das zyklische NE-Vorkommen in Mitteleuropa. Beide Faktoren, die Mastbildung der Bäume und das Überleben der Mäuse im Winter, sind stark temperaturabhängig. Somit sind zuverlässige Vorhersagen von NE-Ausbrüchen anhand gewisser Klimaparameter möglich. Dementsprechend ließen sich vermehrte NE-Ausbrüche durch kalte, feuchte Sommer drei Jahre zuvor, heiße Sommer zwei Jahre zuvor und einen warmen Herbst ein Jahr vor dem Auftreten vorhersagen (10).

1.5 Risikofaktoren

Ein Wohnort in der Nähe von Waldgebieten im ländlichen oder städtischen Bereich stellt den entscheidendsten Risikofaktor dar. In einer deutschen Studie wurde festgestellt, dass die meisten Infektionen in der Umgebung des Wohngebietes stattfinden (11). Freizeitaktivitäten in Wäldern scheinen das Risiko einer Hantavirus-Infektion hingegen nicht signifikant zu erhöhen, wie auch in anderen Studien festgestellt wurde (11,12). Sobald Bereiche in der Nähe von Wohngebieten zunehmend mit vi-renhaltigen Exkrementen von Rötelmäusen infiziert sind, steigt die Wahrscheinlichkeit, dass die Bewohner, durch alltägliche Tätigkeiten wie das Säubern und Aufräumen von Häusern oder Schuppen, exponiert werden. Personen die in, bzw. in unmittelbarer Nähe von Gebieten mit infizierten Mäusepopulationen leben, sollten unbedingt über mögliche Expositionsrisiken aufgeklärt werden und die empfohlenen Präventionsmaßnahmen befolgen. Um das Risiko einer Hantavirus-Infektion zu minimieren, sollten in Wohngebieten Maßnahmen zur Bekämpfung von Nagetieren auf einem effektiven Niveau gehalten werden (11).

1.6 Pathophysiologie der Nephropathia epidemica

Die Pathogenese einer NE ist zurzeit nicht vollständig geklärt. Angenommen wird, dass es sich bei den primär infizierten Zellen um Endothelzellen und Monozyten handelt. Eine Infektion zeigt jedoch keine direkt zytotoxische Wirkung auf diese Zellen (13, 14). Für die Pathologie in vivo ist es somit unwahrscheinlich, dass die direkte virale Zytotoxizität die Hauptursache darstellt. Der charakteristische, histopathologische Befund in den Nieren ist eine akute tubulointerstitielle Nephritis. Die infiltrierenden Zellen sind: Plasmazellen, Monozyten/Makrophagen, polymorph kernige Zellen und Lymphozyten mit CD8+ Zellen als häufigste Lymphozyten. Eine erhöhte Expression der Zytokine, Tumornekrosefaktor (TNF), Transforming Growth Factor und Thrombozyten-Wachstumsfaktor wird vor allem im peritubulären Bereich des distalen Nephrons festgestellt, wo die infiltrierenden Zellen zahlreich vorhanden sind. An denselben Stellen ist auch die Expression der Adhäsionsmoleküle ICAM-1, VCAM und PECAM erhöht. Obwohl eine massive akute Proteinurie vorhanden ist, sind keine deutlichen Veränderungen in den Glomeruli von Nieren mit NE festzustellen. Die Tatsache, dass in Nierenbiopsien keine PUUV-Infektion nachgewiesen werden konnte, kann auf eine geringe Viruslast im Organ und/oder eine späte Biopsie zurückzuführen sein (14,15,16). Bei der Biopsie eines letalen PUUV-Falles konnte jedoch kein PUUV-Antigen eindeutig in den Nierentubuli nachgewiesen werden (14,17).

1.7 Diagnostik und Differentialdiagnosen

Derzeit basiert die Diagnostik einer akuten PUUV-Infektion in den meisten Ländern auf der klinischen Präsentation der Patient*innen, epidemiologischen Daten und der Detektion des virusspezifischen IgM und IgG, oder ausschließlich dem IgM-Wert im Serum. Da sowohl IgM- als auch IgG-Antikörper, speziell gegen das N-Protein relativ schnell ansteigen, können diese schon zu Symptombeginn mit ELISA oder IFAT detektiert werden (13). In wenigen Fällen bleiben die Antikörper bis zu fünf Tage nach Symptombeginn negativ. Neutralisationstests gelten heutzutage als Goldstandard für den serologischen Nachweis einer Hantavirus-Infektion (14).

Kim und Han konnten in einer Studie feststellen, dass 54% der HFRS-Patient*innen bei Erstbehandlung aufgrund untypischer Symptome fehldiagnostiziert werden. Dies führt zu einem verlängerten, stationären Aufenthalt. Überwiegend oft gilt das akute Abdomen als Fehldiagnose eines HFRS (15).

Eine besondere Herausforderung stellt die Diagnostik eines HFRS, beziehungsweise einer NE, im Kindesalter dar, weil in jungem Alter die Krankheit meist mit einer sehr milden Symptomatik verläuft. Als Differentialdiagnose wird hierbei häufig ein systematischer Lupus erythematodes gestellt. Weitere Differentialdiagnosen sind: Leptospirose, Rickettsiose und Herzversagen (20).

Leptospirose gilt als weitverbreitetste Differentialdiagnose des HFRS, da hierbei sowohl einer tubulointerstitielle Nephritis als auch eine Thrombopenie auftreten. Aufgrund der beschriebenen, ähnlichen Symptomatik wird ein HFRS, vor allem in Regionen mit einer niedrigen HFRS-Rate, häufig fehldiagnostiziert (15).

1.8 Risikostratifizierung für einen schweren Verlauf

Leicht bewertbare Prädiktoren könnten maßgebliche Entscheidungshilfen sein, um gutartige PUUV-Verläufe von schweren Fällen differenzieren zu können, und somit das Patientenmanagement in Hinsicht auf eine NE zu optimieren (16,17,18,19). In anderen Arbeiten (17,19,20,21) wurde bereits zu Schweregrad-Biomarkern für einen fulminanten Krankheitsverlauf geforscht, allerdings handelt es sich bei diesen Markern um aufwendig und kostspielige Laborparameter. In einer prospektiven, österreichischen Studie (19) an erwachsenen Patient*innen wurde Lymphopenie und Dyspnoe als Einschlussfaktoren bei der Diagnosestellung einer PUUV-Infektion festgelegt. Diese Kriterien werden als Marker für einen schweren Krankheitsverlauf vermutet und in der zitierten Studie als solche bestätigt (19).

1.9 Klinik einer PUUV-Infektion - Innere Medizin

Eine Infektion mit dem Hantavirus kann in zwei klinischen Syndromen resultieren: dem HFRS und dem HCPS. Der Unterschied zwischen dem Auftreten eines HFRS oder einem HCPS beruht auf den verschiedenen betroffenen Gefäßstellen. Während bei der Entstehung eines HFRS hauptsächlich Kapillaren der renalen Medulla betroffen sind, werden beim HCPS hauptsächlich pulmonale Kapillaren befallen. Ungeachtet dessen ähneln sich die Initialsymptome einer Hantavirusinfektion beträchtlich, beobachtet werden ein abrupter hoher Fieberanstieg, Myalgien, Mattigkeit und diverse andere, grippeähnliche Symptome. Zudem treten häufig eine erhöhte vaskuläre Permeabilität und eine daraus resultierende Hypotension, eine Thrombopenie und eine Lymphopenie mit Linksverschiebung auf (22).

1.10 Klinik einer Nephropathia epidemica – Innere Medizin

Die durch eine PUUV-Infektion ausgelöste NE ist durch einen akuten Krankheitsbeginn ohne Prodromalstadium gekennzeichnet. Symptome einer NE sind Fieber, Bauch- und/oder Rückenschmerzen, sowie Kopfschmerzen und Zeichen renaler Beteiligung. Praktisch alle an NE erkrankten Patient*innen präsentieren sich mit beschriebener Trias, es werden jedoch auch atypische und milde Fälle beschrieben (13).

1.10.1 Betroffene Organsysteme

Renaltrakt

Im Hauptanteil der NE-Patient*innen wurde sowohl eine glomeruläre als auch eine tubuläre Nierenbeteiligung nachgewiesen. In der akuten Phase wird eine deutliche Stagnation der GFR und eine tubuläre Dysfunktion beschrieben. Es gilt eine starke Korrelation zwischen NE und der Entstehung eines nephrotischen Syndroms und daraus resultierend Ödemen, Proteinurie und erhöhten Serumcholesterinwerten plus Triglyceriden (18).

In einer prospektiven Studie von Bo Settergren et al. (18) zeigten beinahe alle Patient*innen entweder einen erhöhten IgA-Wert im Serum oder IgG-Antikörper gegen das Tamm-Horsefall-Protein (THP) auf, ein Glykoprotein der distalen Tubuli. Obgleich die Vermutung besteht, dass THP die Fibrosierung der Tubuli beeinflusst, konnte die exakte pathogene Funktion des THPs bisher nicht nachgewiesen werden. In einer histopathologischen Studie konnte mittels einer renalen Biopsie von 65 Patient*innen tubuläre Dilatation und interstitielle Ödeme nachgewiesen werden. Zudem zeigten sich glomeruläre Veränderungen wie Stauungen, milde Hyperzellulalität und fokale Einlagerungen von Immunglobulinen und Bestandteilen des Komplementsystems (13). Die Proteinurie bei NE charakterisiert sich durch einen fulminanten, abrupten Beginn. Es handelt sich um eine unselektive Proteinurie, dies gilt als Hinweis auf eine defekte glomeruläre Filtrationsbarriere. Der begleitende renale Verlust niedermolekularer Proteine weist auf eine Proteinurie, resultierend aus tubulären Verletzungen hin (20).

Respirationstrakt

Etwa ein Drittel der NE-Patient*innen weist Symptome des unteren Respirationstrakts auf. Radiografisch können in einzelnen Fällen Infiltrate und Ergüsse nachgewiesen werden (13). Radiologisch diagnostizierte, pulmonale Manifestationen korrelieren stark mit dem Schweregrad des Nierenversagens, beziehungsweise dem Ausmaß des Overloads als auch dem Vorhandensein einer Leukozytose und/oder Thrombopenie (25).

Biopsien der endobronchialen Mukosa bewiesen eine erhöhte Zahl CD8+ T-Zellen im Epithel und der Mukosa. In der Submukosa wurden zusätzlich CD4+ Zellen, resultierend aus einer lokalen Immunreaktion entdeckt. Es wird vermutet, dass zytotoxische Lymphozyten in die Pathogenese der pulmonalen Beteiligung bei NE involviert sind (20,23). PUUV-Antigene konnten im Endothel der Lungenkapillaren und in der Flüssigkeit bronchoalveolärer Lavagen detektiert werden (20).

Zentrales Nervensystem

Beinahe alle NE-Patient*innen berichten über das Auftreten von Kopfschmerzen, ein Drittel gibt bekannt verschwommen zu sehen, teils aufgrund einer transienten Myopie, teils wegen myoptischer Verschiebung (13,24). Weitere Symptome zerebraler, beziehungsweise meningealer Irritation sind: Nackensteifigkeit, Harnblasenparese, epileptische Anfälle, Verwirrtheit, Somnolenz sowie das Auftreten eines Komas (24,25). In der zerebrospinalen Flüssigkeit lässt sich gelegentlich eine moderate Erhöhung der Proteinkonzentration mit einer zusätzlichen Pleozytose finden (26). Unter schwerer ZNS-Symptomatik einer NE versteht sich Encephalitis, Guillain-Barre Syndrom, Panhypopituitarismus und zerebrale Hämorrhagie (13).

Gastrointestinaltrakt

Abdominale Schmerzen, Diarrhoe und Erbrechen treten häufig bei einer NE-Erkrankung auf. Laut einer finnischen Studie ähneln die morphologischen Veränderungen der Magenschleimhaut, des Duodenums und des Kolons, denen einer erosiven Gastritis (13,27). Erhöhte Serumlevel von Aminotransferasen und Laktatdehydrogenasen sprechen für eine Beteiligung der Leber (24,28).

Auch das Auftreten einer Pankreatitis kann mit einer NE-Erkrankung assoziiert werden (13,29).

Hämorrhagische Manifestationen

Bei einer NE kann ein breites Spektrum an hämorrhagischer Manifestation erscheinen. Zu einer milden Symptomatik zählen Petechien, konjunktivale Injektionen, Epistaxis und Ekchymosen (13,25,30). In schweren Fällen können makroskopische Hämaturie, gastrointestinale Blutungen und Hämoptyse auftreten (13,30). Auch Hämorrhagien der Milz wurden im Zusammenhang mit NE dokumentiert (13,31).

Zusätzlich wurde die Entstehung einer Verbrauchskoagulopathie, aufgrund diffuser Blutungen der Mukosa, beschrieben (13, 26).

1.11 Klinik der Nephropathia epidemica bei pädiatrischen Fällen

Die klinische Symptomatik einer NE, ausgelöst durch eine PUUV-Infektion bei Kindern, gilt bis heute als wenig erforscht. Nur etwa 15% aller dokumentierten Fälle sind Patient*innen in einem Alter von 15 Jahren oder jünger (10).

In einer österreichischen Studie mit 19 Studienteilnehmer*innen litten 100% der minderjährigen Patient*innen unter Bauchschmerzen. Etwa 89% Prozent fieberten durchschnittlich vier Tage lang mit einer Durchschnittstemperatur von 39,5 °C. Zu den häufigsten Symptomen zählten Übelkeit, Erbrechen und Kopfschmerz. Etwa 47% der Kinder litten unter transienten, visuellen Veränderungen (24). Die myoptische, transiente Verschiebung, ausgelöst durch eine Verdickung der Linse, gilt auch bei Kindern als pathognomisches Zeichen einer NE (32).

Eine hämorrhagische Manifestation im Sinne einer Hämatochezie, Epistaxis und Hämatemesis konnte bei 21% der Proband*innen der zitierten Studie festgestellt werden. Bei einem Patienten wurde eine Beteiligung des zentralen Nervensystems mit Nackensteifigkeit, Somnolenz und epileptischen Anfällen diagnostiziert (33).

Während bei etwa einem Drittel der Erwachsenen Symptome des unteren Respirationstrakts auftreten, werden pulmonale Beteiligungen bei minderjährigen Patient*innen selten beschrieben (24).

Auch eine Thrombopenie wird, bei an NE erkrankten Kindern, regelmäßig beobachtet. In der beschriebenen Studie präsentierte sich eine Thrombopenie bei 84% der Patient*innen. Der durchschnittliche Thrombozyten-Nadir lag bei $65 \times 10^3/\mu\text{L}$ am vierten beziehungsweise fünften Erkrankungstag. Die Thrombozytenzahl normalisierte sich gegen den achten Erkrankungstag (24).

Symptome einer renalen Beteiligung treten regelmäßig bei Kindern mit einer PUUV-Infektion auf. Dazu zählen Lumbalgie, Oligurie und das Auftreten eines akuten Nierenversagens (34). Alle Patient*innen präsentierten sich in der beschriebenen Studie sowohl mit einer Proteinurie als auch einer mikroskopischen Hämaturie. 95% der Kinder entwickelten, nachgewiesen durch einen erhöhten Serumkreatininwert, ein akutes Nierenversagen. Ein Zusammenhang zwischen dem Schweregrad des Nierenversagens und dem Alter konnte nicht festgestellt werden (24). Histologische Untersuchungen der Niere bewiesen zwar eine tubulointerstitielle Nephritis, es

wurden jedoch keine, für NE ansonsten charakteristische Erscheinungsbilder einer medullären Hämorrhagie und tubulären Ruptur, nachgewiesen (24).

In 84% der Fälle war der Nierenschall auffällig (24).

Beinahe alle pädiatrische Patient*innen der Studie konnten sich ohne therapeutische Dialyse vollständig erholen. Eine Chronifizierung renaler Symptome, sowie fulminante oder letale Krankheitsverläufe, wurden bisher, im Gegensatz zu Erwachsenen, nicht beobachtet (35).

1.12 Gegenüberstellung von Klinik und Laborwerten der Nephropathia epidemica bei Kindern und Erwachsenen

Durch eine Studie kam man zu dem Erkenntnis, dass während NE-Ausbrüchen 2019 in Russland, Kinder weniger schwere Krankheitsverläufe durchlebten als Erwachsene. Kinder zeigten, neben der für NE typischen, klinischen Symptomatik, eine kürzer andauernde Oligurie, sowie eine weniger stark ausgeprägte Lumbalgie als betroffene Erwachsene. Zudem litt keines der erkrankten Kinder an einer Anurie, während bei 6% der volljährigen Patient*innen eine anuretische Symptomatik dokumentiert wurde. Klinische Laboruntersuchungen bewiesen außerdem bei Kindern eine weniger schwerwiegende Nierenschädigung als bei der erwachsenen Vergleichsgruppe. Untersucht wurden hierbei Serumkreatinin und Harnstoff-Stickstoff. Eben diese Unterschiede der verschiedenen Krankheitsverläufe lassen sich jedoch nicht auf unterschiedliche Orthohantavirus-Stämme zurückführen, da in beiden Versuchsgruppen ausschließlich PUUV-Stämme nachgewiesen werden konnten. Aus diesen Daten geht also hervor, dass die bei Kindern vorherrschende mildere Form der NE am ehesten durch altersabhängige Unterschiede in der Immunantwort bedingt ist, welche die klinische Manifestation maßgeblich beeinflusst (32,34). In beschriebener Studie wurden klinische Unterschiede durch altersabhängige Abweichungen von Serumzytokinen sowie renalen Toxizitätsmarkern im Urin bestätigt. Diese Marker könnten wesentlich zum Verständnis der NE-Pathogenese von Erwachsenen und Kindern beitragen (34).

Bei minderjährigen Patient*innen wurden zudem in jedem Erkrankungsstadium ein geringerer Zytokinserumspiegel nachgewiesen als bei erwachsenen Patient*innen.

Diese Daten deuten darauf hin, dass die Reaktion auf eine Infektion bei Kindern weniger stark ausgeprägt ist als bei Erwachsenen. Daher wird angenommen, dass der frühe Zytokinsturm bei der Pathogenese von NE, bei Erwachsenen eine ausschlaggebende Rolle spielt, bei Kindern jedoch eine vernachlässigbare Bedeutung hat. Zu den entzündungsfördernden Zytokinen im Serum von erwachsenen NE Patient*innen gehören folgende: IL-1 β , IL-18 und TNF- α . Interessanterweise scheinen IL-1 β und IL-18 nur bei Erwachsenen erhöht zu sein, bei Kindern bleiben die Serumspiegel dieser Zytokine jedoch unbeeinflusst. Diese Zytokine sind Produkte aktivierter Inflammosomen, welche als Entzündungsmediatoren dienen (34,36). Darüber hinaus tragen die beschriebenen Zytokine zusammen mit CCL5, CXCL9 und CXCL10 zur Gestaltung der Immunantwort bei. Zusätzlich unterstützt IL-1 β das T-Zell-Priming, während IL-18 die Bindung sowie die Differenzierung der TH1-Lymphozyten begünstigen kann (34, 37,38). Anhand Studien konnte eine Aktivierung von Th1-Lymphozyten bei erwachsenen Patient*innen mit erhöhten Serumspiegeln von IL-1 β , IL-18 und IL-12 festgestellt werden. Erhöhte Serumspiegel der genannten Zytokine wurden vor allem in der oligurischen und polyurischen Phase gefunden. Dies deutet auf eine verlängerte Aktivierung von Th1-Lymphozyten bei erwachsenen NE-Patient*innen hin (26).

Neben der Reaktion der Th1-Immunabwehr wurde zudem eine frühe Aktivierung der Th2-Immunantwort bei erwachsenen NE-Patient*innen, anhand erhöhter Serumspiegel von IL-4 und IL-10, bewiesen. Beschriebene Th2-Lymphozyten-Aktivierung wurde in der oligurischen plus polyurischen Erkrankungsphase nachgewiesen. Die Th1-Immunantwort scheint in Bezug auf NE eine protektive Wirkung zu haben, da bewiesen werden konnte, dass die anti-orthohantavirus, glykoprotein-spezifische CD4+T-Zell-Antwort in einem indirekt proportionalen Verhältnis mit der Viruslast im Plasma korreliert (34,39).

Des Weiteren konnte im Rahmen einer Studie herausgefunden werden, dass Patient*innen mit einem breiten Spektrum von Th1-Antigenzellen eine deutlich mildere Form einer Hantavirus-Infektion durchleben. Außerdem wurde in vitro eine zytotoxische Aktivität von orthohantavirus-spezifischen, zytotoxischen T-Zellen nachgewiesen (CTCs) (34,40,41). Es wird angenommen, dass eben diese CTCs durch ihre Rolle an der Virusclearance auch zur Intensität der NE-Erkrankung beitragen könnten. Diese Annahme basiert auf von Kilpatrick et al. veröffentlichten Studien, welche

zeigen konnten, dass Patient*innen mit einer schweren Form der NE eher eine hohe Zahl von orthohantavirus-epitopenspezifische CTCs aufwiesen (42). Ein hoher Serumspiegel von Th1-Lymphozyten aktivierenden Zytokinen könnte ausschlaggebend sein für eine frühe und prolongierte Th1-Immunantwort. Dies könnte wiederum den schwereren Krankheitsverlauf bei Erwachsenen erklären (26).

Interessanterweise wurde bei an NE erkrankten Kindern in der febrilen, oligurischen und polyurischen Phase erhöhte Serumspiegel von IL-4 sowie IL-10 nachgewiesen. Somit ist die Aktivierung der Th2-Immunantwort bei pädiatrischen NE-Patient*innen augenscheinlich. Th2-Lymphozyten dienen der Differenzierung von B-Zellen, sowie der Produktion von Antikörpern. Da in frühen Erkrankungsstadien der NE hohe Mengen an IgM-Antikörpern nachgewiesen wurden, konnten bei mit Orthohantavirus infizierten Patient*innen Antikörperreaktionen festgestellt werden (43). Zudem konnte bei Orthohantavirus-Patient*innen eine frühe Aktivierung neutralisierender Antikörper nachgewiesen werden (44). Es wird angenommen, dass jene Antikörper eine protektive Wirkung haben, da Patient*innen mit fulminanten Krankheitsverläufen meist einen niederen Titer solcher aufwiesen (34, 45). Die Daten zu Serumzytokin spiegeln aus der Studie von Martynova et al. zeigen eine Aktivierung bei Th2-Zytokinen bei Kindern, während im Serum erwachsener NE-Patient*innen vorrangig eine Erhöhung der Th2-Zytokine vorherrschte. Diese Abweichungen in der Zytokinaktivierung beweisen möglicherweise einen milderen NE-Verlauf bei Kindern anhand der Th2-Immunantwort (34).

1.13 Langzeitprognose einer Nephropathia epidemica

Aktuelle Studien bestätigen, dass die Langzeitprognose einer durch PUUV verursachten akuten tubulointerstitiellen Nephritis durchaus günstig ist. In besagten Studien wurde festgestellt, dass fünf Jahre nach einer akuten NE eine auffällige GFR sowie eine erhöhte Proteinurie nachweisbar waren, 10 Jahre nach der akuten Erkrankung verhielten sich jedoch sowohl GFR als auch Urinproteinausscheidung unauffällig. Es besteht jedoch die Möglichkeit, dass eine NE-Erkrankung prädisponierend für einen hypertensiven Blutdruck in späteren Jahren sein kann (46). Beide Studien inkludieren ausschließlich Erwachsene.

1.14 Letalität einer Nephropathia epidemica

Die Letalität eine NE betreffend, wurde in einer schwedischen Studie über eine altersabhängige Sterblichkeitsrate berichtet, die meisten Todesfälle treten bei älteren Betroffenen auf. Obwohl Berichte über Todesfälle von Patient*Innen unter 50 Jahren vorliegen (18,47), handelt es sich bei solchen Fällen in der Regel um Ausnahmen. Auch bei anderen Infektionskrankheiten, wie beispielsweise einer Influenza-Infektion, wird bei älteren Personen meist eine höhere Sterblichkeitsrate festgestellt. Ob dieser Trend lediglich bei milden PUUV-Infektionen zu beobachten ist oder ob er ein allgemeines Merkmal aller Hantaviren darstellt, die HFRS/HCPS verursachen, bleibt unklar (18).

1.15 Therapie

Momentan gibt es keine antivirale Therapie, die explizit gegen das Hantavirus arbeitet. Die Behandlung von Patient*innen mit HFRS oder HPS ist auf eine symptomorientierte Therapie orientiert, um lebensbedrohliche Symptome unter Kontrolle zu halten. Normalerweise erfolgt bei erwachsenen Patient*innen eine intensivmedizinische Überwachung mit engmaschigem Monitoring und Intensivpflege, bis sich der Zustand stabilisiert hat (48).

Zurzeit wird nach neuen Therapieansätzen gegen NE bei Erwachsenen geforscht. Unter anderem mit einer Akutbehandlung mit intravenös verabreichtem Ribavirin. Eine prospektive, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie in China zeigte eine signifikant geringere Mortalität und Morbidität in der Ribavirin- als in der Placebo-Gruppe (49).

Die Therapie betreffend, stellt der Zeitpunkt des Therapiebeginns bei Hantavirus-Erkrankungen wohl die größte Herausforderung dar. In Tiermodellen wurde wiederholt gezeigt, dass antivirale Medikamente nach Beginn der Virämie nicht wirksam sind. Die Prodromalphase ist schwer von anderen febrilen Erkrankungen zu unterscheiden, dies erschwert frühzeitige Interventionsersuche beträchtlich (50).

1.16 Prävention

Personengruppen, die dem direkten Kontakt von Nagetieren oder deren Exkrementen ausgesetzt sind, gelten als Risikogruppe für eine Hantavirus-Infektion. Somit gilt eine Bekämpfung der Wirtstiere in bewohnten und von Menschen benutzten Bereichen als essenzieller Schritt zur Prävention einer Infektion. Besonders wichtig ist die Entfernung von Nahrungsquellen der Tiere innerhalb, sowie rund um Wohngebäude, als auch den Bau von Barrieren, um das Eindringen der Mäuse in Wohnbereiche zu verhindern. Zusätzlich kann der Einsatz von Fallen und die Eliminierung möglicher Nistplätze rund um Häuser in Risikogebieten erfolgen (50,51).

Die Reinigung der potenziell von Nagetieren befallenen Bereiche sollte ausschließlich unter der Verwendung von Desinfektionsmitteln, Gummihandschuhen und einem Mund- und Nasenschutz erfolgen, um das Einatmen kontaminierter Partikel zu verhindern. Außerdem sollten die betroffenen Räume vor dem Betreten ausreichend gelüftet werden (50,52).

Zusätzlich wäre hinsichtlich der steigenden Infektionszahlen ein mögliches Impfangebot für Risikogruppen erforderlich.

Die Fortschritte bei der Entwicklung mehrerer Impfstoffe in klinischen Studien sind vielversprechend für deren zukünftigen Einsatz als zugelassene Produkte (50,53). Aktuell ist allerdings kein Impfstoff gegen das Hantavirus verfügbar (54).

2 Material und Methoden

Die im Rahmen der vorliegenden Diplomarbeit durchgeführte Studie war eine retrospektive, multizentrische Datenanalyse an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde der Medizinischen Universität Graz.

2.1 Ethikvotum

Für die Durchführung der retrospektiven Datenanalyse „Nephropathia epidemica bei österreichischen Kindern- und Jugendlichen“ wurde am 02.03.2023, unter Angabe aller relevanten Punkte, ein Ethikantrag bei der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz eingereicht. Dieser wurde am 14.04.2023 mit einer Gültigkeit bis 14.04.2024 bestätigt. Zum Erreichen der Pseudonymität wurden die Personen mit einer fortlaufenden Nummer codiert. Die Originaldaten standen zu jedem Zeitpunkt nur ausgewählten Personen im unmittelbaren Umfeld zur Verfügung.

2.2 Patient*innengut

Da NE sowohl Buben als auch Mädchen betrifft, wurden sowohl Patienten als auch Patientinnen in die Studie eingeschlossen und für beide Geschlechter Aussagen gemacht. Das Patient*innenkollektiv umfasste alle Kinder- und Jugendliche von der Geburt bis zum neunzehnten Geburtstag. Die Daten erfassen serologisch getestete PUUV-IgM und -IgG positive Patient*innen, die in einem österreichischen Spital zwischen 2008 und 2021 stationär aufgenommen wurden. Bei der multizentrischen Datenanalyse wurden Arztbriefe aus den Krankenhäusern Univ. Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz, KABEG Landeskrankenhaus Wolfsberg, AKH Wien, Klinik-Favoriten–Wiener Gesundheitsverbund, LKH Wagna, LKH Deutschlandsberg, LKH Feldbach, LKH Hochsteiermark und der Klinik Oberwart angefordert und bei Erfüllung der angegebenen Einschlusskriterien ausgewertet.

2.3 Datenerhebung

Um die Fragestellung zu beantworten, wurden Einträge der inkludierten Patient*innen, welche am Univ. Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz mit einer bestätigten PUUV-Infektion innerhalb der Jahre 2008-2021 stationär behandelt wurden, in openMEDOCS analysiert und pseudonymisiert, bevor sie im Anschluss daran in eine Excel-Tabelle übertragen wurden. Um stationär behandelte IgM und IgG positive PUUV-Patient*innen aus weiteren österreichischen Zentren zu erfassen, erfolgte eine Datenergänzung anhand einer telefonischen oder schriftlichen Abfrage an genannten Gesundheitszentren und einer anschließenden Übertragung der erhobenen Parameter in die Excel-Tabelle. In Anlehnung an einen bereits vorhandenen Fragebogen wurde von mir ein erweiterter neuer Fragebogen erstellt. In diesen wurden parallel erhobene Daten eingetragen sowie anamnestische Details vermerkt. Die Verwahrung der ausgefüllten Bögen erfolgte an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz. Der Fragebogen wurde als Anhang beigelegt.

Folgende Parameter wurden bei allen Patient*innen erhoben:

- Personenbezogene Angaben: Alter, Geschlecht (männlich, weiblich), Körperlänge
- Datum der stationären Aufnahme
- Datum der Entlassung aus stationärer Behandlung
- PUUV-Serologie
- Maximales Fieber
- Datum des Fieberbeginns (=Symptombeginn)
- Symptome: Ophthalmologische Symptome (Transitorische Myopie), Dyspnoe, Husten, Bauch-/Flanken-/Rückenschmerz, Kopfschmerzen, Nausea, Erbrechen, Diarrhoe, Epistaxis, Arthralgie
- Vermutetes Infektionsgeschehen
- Minimaler Thrombozytenwert
- Datum der minimal gemessenen Thrombozyten
- Maximaler Kreatininwert
- Datum des maximal gemessenen Kreatinins
- Lymphopenie anhand relativer Lymphozytenzahl
- Bei Patient*innen mit Lymphopenie: relative Leukozyten

Mit Hilfe von Excel wurden anschließend folgende Daten berechnet:

- Dauer des stationären Aufenthaltes durch die Differenz der Datumsangaben der Aufnahme ins Spital und der Entlassung aus der stationären Behandlung.
- Die Differenz aus Symptombeginn und Aufnahmedatum im Spital.
- Die Differenz aus dem Datum der minimal gemessenen Thrombozyten aus dem Laborbericht und dem Symptombeginn.
- Die Differenz des aus dem Laborbericht entnommenen, maximal gemessenen Serum-Kreatinin und dem Symptombeginn.
- Die glomeruläre Filtrationsrate anhand der Schwartz-Formel:

$$GFR \text{ (ml/ min pro } 1,73m^2) = \frac{\text{Alterskonstante } k \times \text{Länge (cm)}}{\text{Plasmakreatinin } \left(\frac{\text{mmol}}{\text{L}}\right)}$$

Alterskonstante k, variierend nach dem Alter des Kindes:

- Für Neugeborene (0-1 Jahr): $K=0,33$
 - Für Kinder (1-12 Jahre): $K=0,55$
 - Für Jugendliche (12-18 Jahre): $K=0,7$ (für Mädchen) und $K=0,9$ (für Jungen)(55)
-
- Bei Patient*innen mit einer Lymphopenie, im Sinne einer verminderten relativen Lymphozytenzahl, wurde zudem die absolute Lymphozytenzahl anhand einer Multiplikation mit der dokumentierten Leukozytenzahl berechnet. Zusätzlich wurde die Zeitspanne von Symptombeginn bis zum Tag der minimal gemessenen Lymphozyten mittels Datumsdifferenz ermittelt.

Nach erfolgter Datensammlung fand mit Hilfe von Microsoft Excel 365 die Auswertung und statistische Analyse derselben statt. Um eine Datenexploration sowie -analyse durchführen zu können, war es notwendig bestimmte Datensätze in Gruppen einzuteilen:

- Betroffene Altersgruppen: Hier erfolgte eine Aufteilung der Patient*innen zum Infektionszeitpunkt in vier Gruppen
 - Neugeborenen- und Säuglingsalter: vom ersten Lebenstag bis zum vollendeten ersten Lebensjahr
 - Kleinkindalter: vom ersten bis zum vollendeten fünften Lebensjahr
 - Schulkindalter: vom sechsten bis zum vollendeten dreizehnten Lebensjahr
 - Jugendalter: vom vierzehnten bis zum vollendeten achtzehnten Lebensjahr
- Fieber: Zum Zeitpunkt der Datenanalyse dieser Arbeit konnte anhand Fachliteratur sowie PubMed Fachartikel keine genau definierte Einteilung der Körpertemperatur ermittelt werden.
Laut Fachliteratur liegt eine Empfehlung vor, die Körpertemperatur rektal zu erheben, da es bei oraler, axillärer sowie aurikulärer Messung zu Schwankungen kommen kann (56). Da in den erhobenen Arztbriefen ausschließlich aurikulär gemessene Temperaturen vorlagen, mussten diese zur statistischen Analyse herangezogen werden.
Für die statistische Analyse wurde in dieser Arbeit folgende Einteilung angewandt:
 - Von 37,5°Celsius bis 38,4°Celsius: erhöhte Temperatur
 - 38,5° Celsius bis 38,9° Celsius: Fieber
 - Über 39° Celsius: schweres Fieber
- Folgende, auf das Alter bezogene Referenzwerte wurden zur Einteilung des Kreatininspiegels (Serum/Plasma) aus der Literatur herangezogen:
 - 2-6 Jahre: 0,28-0,72 mg/dL
 - 7-13 Jahre: 0,30-1,0 mg/dL
 - 14-17 Jahre: 0,26-1,2 mg/dL
 - 18 Jahre, weiblich: 0,65-1,1 mg/dL
 - 18 Jahre, männlich: 0,84-1,24 mg/dL (57)

- Da laut Literatur die Kategorisierung der glomerulären Filtrationsrate unabhängig davon verwendet werden kann, ob die Kriterien für eine CKD vorliegen, wurde hier folgende Klassifikation verwendet:
 - G1 (normal bis erhöhte GFR) → $GFR > 90 \text{ mL/min} \times 1,73 \text{ m}^2$
 - G2 (leicht verminderte GFR) → $GFR 60-89 \text{ mL/min} \times 1,73 \text{ m}^2$
 - G3 (mäßig verminderte GFR) → $GFR 30-60 \text{ mL/min} \times 1,73 \text{ m}^2$
 - G4 (stark verminderte GFR) → $GFR 15-29 \text{ mL/min} \times 1,73 \text{ m}^2$
 - G5 (Nierenversagen) → $GFR < 15 \text{ mL/min} \times 1,73 \text{ m}^2$ (58)

2.4 Datenauswertung

Im Anschluss an die Datenerhebung erfolgte im Oktober und November 2023 mit Microsoft Excel 365 die Auswertung der Daten mittels deskriptiver Statistik. Anschließend wurden Tabellen und Grafiken erstellt, um die erhobenen Daten grafisch darstellen zu können. Auch dies geschah mit Hilfe von Microsoft Excel.

2.5 Literaturrecherche

Mit Hilfe von PubMed sowie Google Scholar erfolgte eine Recherche von englisch- und deutschsprachigen Fachartikeln sowie einschlägiger Fachliteratur. Dank dieser konnten aktuelle Informationen bezüglich Klassifikationen, Definitionen, geografischer Verteilung, Diagnostik etc. ermittelt werden. Zusätzlich wurde ein in Zusammenarbeit mit meiner Betreuerin erstelltes Poster als Literatur verwendet. Mit dem Literaturverwaltungsprogramm EndNote wurden die Referenzen verwaltet und gespeichert.

3 Ergebnisse – Resultate mit graphischen Darstellungen

3.1 Studienkollektiv

Von 47 Kindern und Jugendlichen wurden zwei Patient aufgrund positiven Dobrava-Virus igG- und IgM Serum-Tests, jedoch negativer Puumala-Virus IgG- und IgM Serum-Tests ausgeschlossen. Sieben Patient*innen, die zum Zeitpunkt der Diagnose älter als einschließlich achtzehn Jahre alt waren, wurden ebenfalls aus der Studie ausgenommen. Die verbliebenen 38 Buben und Mädchen bildeten das finale Patient*innenkollektiv. Als Basis nachfolgender Analysen diente das beschriebene Studienkollektiv mit 38 Teilnehmer*innen.

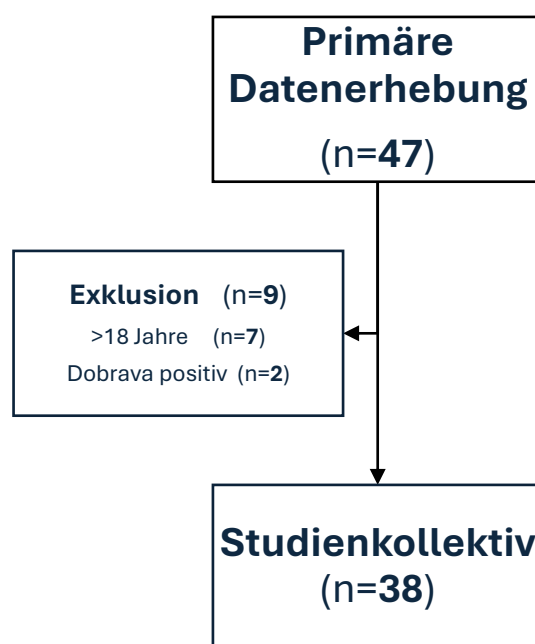


Abbildung 2-In das Studienkollektiv eingeschlossene Patient*innen

3.2 Geografische Verteilung

Im Rahmen der multizentrischen Datenanalyse wurden Arztbriefe aus den folgenden Zentren telefonisch angefordert: Univ. Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Graz, LKH Deutschlandsberg, LKH Feldbach, LKH Wagna, LKH Oberwart, AKH

Wien und dem LKH Leoben. Von den 38 analysierten Kindern wurden 22 (57,89%) am Univ. Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz, zwei (5,26%) am LKH Deutschlandsberg, eines (2,63%) am LKH Feldbach, drei (7,89%) am LKH Wagna, zwei (5,26%) am LKH Oberwart, drei (7,89%) am AKH Wien und fünf Patient*innen (13,15%) am LKH Leoben, mit einer per Schnelltest bestätigten PUUV-Infektion, stationär aufgenommen.

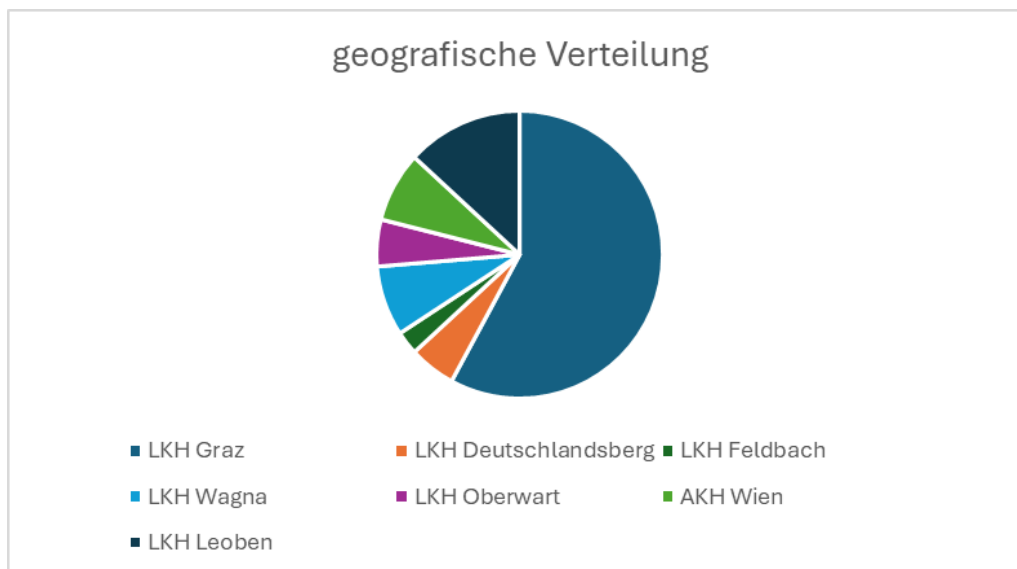


Abbildung 3-Geografische Verteilung von Infektionen

3.3 Verteilung über Jahre

Für die Studie wurden Arztbriefe zwischen den Jahren 2008-2012 ausgewertet. Dabei ergab sich folgende Verteilung gemeldeter PUUV-Infektionen: 2008 – ein Fall (Leoben), 2009 – keine vermerkten PUUV-Fälle bei Kindern, 2010 – drei Fälle (1 Leoben, 1 Oberwart, 1 Wien), 2011- zwei Fälle (1 Graz, 1 Deutschlandsberg), 2012 - fünfzehn Fälle (9 Graz, 1 Feldbach, 1 Deutschlandsberg, 3 Wagna, 1 Leoben), 2013 – ein Fall (Graz), 2014 – zwei Fälle (Graz), 2015 – keine vermerkten PUUV-Fälle bei Kindern, 2016 – keine vermerkten PUUV-Fälle bei Kindern, 2017 – vier Fälle (1 Wien, 1 Oberwart, 2 Graz), 2018 – keine vermerkten PUUV-Fälle bei Kindern, 2019 – vier Fälle (1 Wien, 1 Leoben, 2 Graz), 2020 – ein Fall (Graz), 2021- fünf Fälle (4 Graz, 1 Leoben)

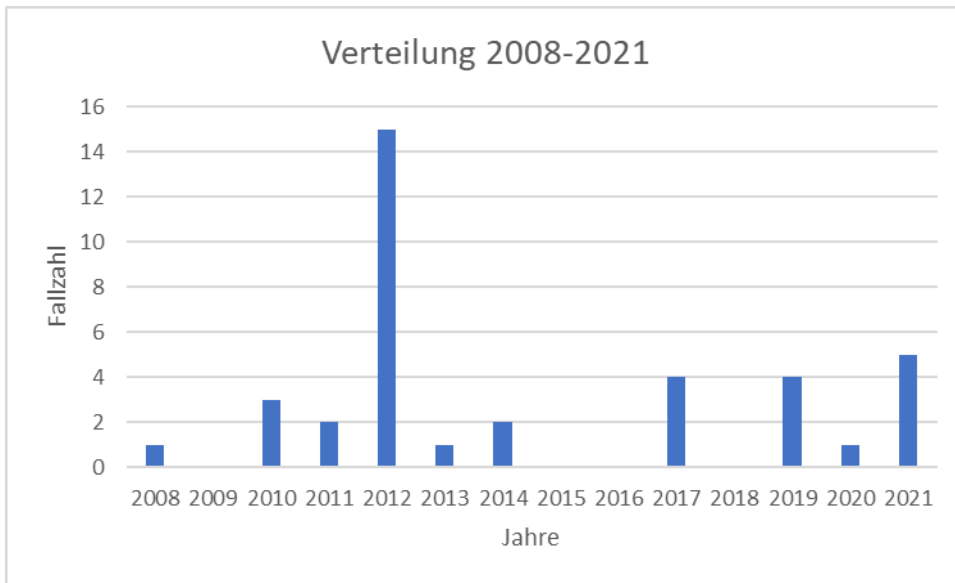


Abbildung 4 - Verteilung von Infektionen zwischen 2008-2021

3.4 Jahreszeitliches Infektionsrisiko

Bei Betrachtung der Infektionszahlen mit jahreszeitlichem Bezug ergibt sich Folgendes: Jänner – kein Fall (0%); Februar – ein Fall (2,63%); März – fünf Fälle (13,15%); April – fünf Fälle (13,15%); Mai – zwei Fälle (5,26%); Juni – zehn Fälle (26,32%); Juli – drei Fälle (7,89%); August – ein Fall (2,63%); September – vier Fälle (10,53%); Oktober – zwei Fälle (5,26%); November – zwei Fälle (5,26%); Dezember – drei Fälle (7,89%)

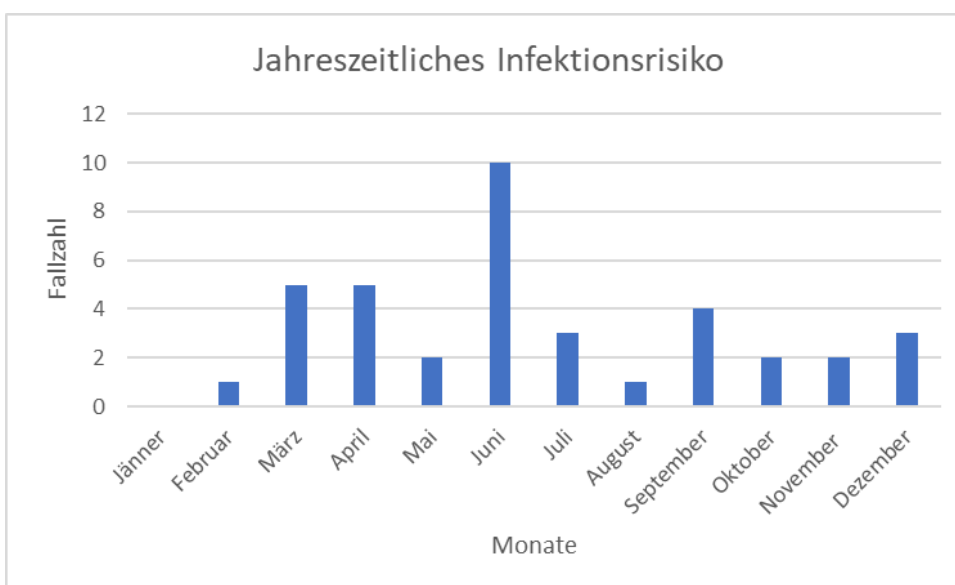


Abbildung 5 - Jahreszeitliches Infektionsrisiko (2008-2021)

3.5 Geschlechtsspezifische Verteilung

Der Großteil (74%) der Kinder war männlichen Geschlechts. Lediglich 26% der Kinder waren Mädchen.

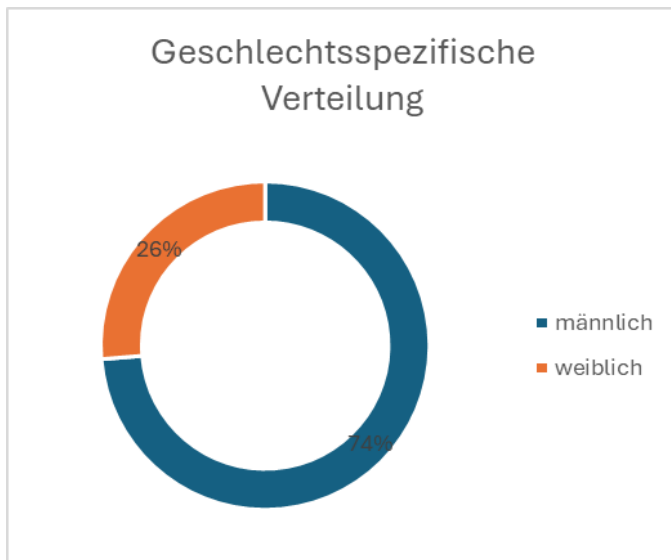


Abbildung 6-Geschlechtsspezifische Verteilung der PUUV-Infektion

3.6 Betroffene Altersgruppen

Tabelle 1 zeigt das Alter der Patient*innen bei bestätigter Infektion mit dem PUUV-Virus. 73 % aller Patient*innen, die in dieser Arbeit eingeschlossen sind, infizierten sich im Jugendalter von 14-18 Jahren. Zu der Gruppe jener Patient*innen, die sich zum Zeitpunkt des Krankheitsausbruchs im Schulkindsalter zwischen 6-13 Jahren befanden, zählten 9 Personen, das entspricht 23,68%. Nur eine Patientin konnte mit einem Alter von drei Jahren zu der Gruppe der Kleinkinder (1-5 Jahre) gezählt werden. Im Neugeborenen- bzw. Säuglingsalter (bis zum 1. Lebensjahr) waren keine Patient*innen vertreten. Das mediane Infektionsalter lag bei 15,5 Jahren [3-18].

Hinsichtlich der Geschlechterverteilung das Erkrankungsalters betreffend sind kaum Unterschiede festzustellen.

Alter	männlich	weiblich	Gesamtergebnis	Prozent
3	0	1	1	2,6%
6	1	0	1	2,6%
7	0	1	1	2,6%
8	1	0	1	2,6%
9	0	1	1	2,6%
11	0	1	1	2,6%
12	1	2	3	7,9%
13	1	0	1	2,6%
14	2	1	3	7,9%
15	6	0	6	15,8%
16	5	2	7	18,4%
17	4	0	4	10,5%
18	7	1	8	21,1%
Gesamtergebnis	28	10	38	100,0%

Tabelle 1-Verteilung der Infektionen auf das Lebensalter

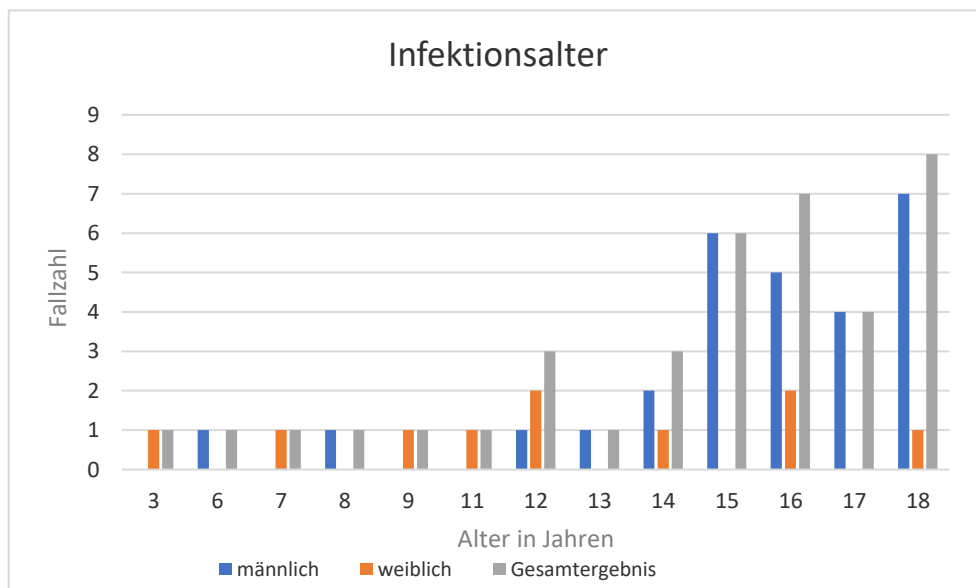


Abbildung 7 - Verteilung der Infektionen auf das Lebensalter

3.7 Vermutlicher Infektionshergang

In Bezug auf die zehn in der Studie teilnehmenden Mädchen gaben zwei an, ein Gebäude am Waldrand gekehrt zu haben. Weitere fünf Patientinnen infizierten sich

vermutlich beim Spielen am Waldrand. Ein Mädchen hatte direkten Mäusekontakt inklusive Mäusebiss. Bei zwei Teilnehmerinnen war der Infektionsort unbekannt. Von den 28 untersuchten Buben gaben drei an, sich während der Arbeit auf einer Baustelle mit PUUV infiziert zu haben, bei acht wurde Landwirtschafts- bzw. Forst- arbeit als Infektionsherkunft vermutet. Weitere acht Patienten gaben an, einige Tage vor Infektionsbeginn Gebäude in unmittelbarer Nähe zum Waldrand gereinigt bzw. geräumt zu haben. Vier Buben gaben ihren Wohnsitz am Waldrand als mutmaßlichen Infektionsort an. Bei männlichen Patienten wurde einmal „Spielen am Waldrand“ als vermuteter Infektionshergang anamnestisch erhoben und einmal der Aufenthalt während einer Feier in einer Baugrube. In drei Fällen war der Infektionsort unbekannt.

3.8 Outcome und Hospitalisierungsdauer

Laut Einschlusskriterien waren alle Patient*innen mit bestätigter PUUV-Infektion in stationärer Behandlung. Die Aufenthaltsdauer reichte von zwei bis 17 Tagen. Der mediane Wert lag bei 6 Tagen Aufenthaltsdauer. Insgesamt wurden nach sieben Tagen Hospitalisierung 21 Patient*innen, das entspricht 55,26%, aus dem Krankenhaus entlassen. 15 Personen (39,47%) waren eine Woche nach Hospitalisierungsdauer weiterhin in stationärer Behandlung. Ein Patient, mit der maximalen Aufenthaltsdauer von 17 Tagen, war die einzige Testperson mit einer Hospitalisierungsdauer von über zwei Wochen. Ein Patient, mit gesamter stationärer Aufenthaltsdauer von elf Tagen, musste aufgrund einer akuten Ileussyptomatik auf eine pädiatrische Intensivstation transferiert werden. Der Intensivaufenthalt betrug sieben Tage.

Zwischen 2008-2021 wurden keine Todesfälle durch eine PUUV-Infektion bei österreichischen Kindern- und Jugendlichen vermerkt.

In Bezug auf die Geschlechterverteilung bei der Hospitalisierungsdauer sind Unterschiede zwischen Knaben und Mädchen festzustellen. Während die Dauer des stationären Aufenthalts bei einem Großteil der weiblichen Patientinnen sechs Tage betrug, befanden sich die meisten Buben vier Tage in stationärer Behandlung.

In Tabelle 2 wird die Dauer der stationären Behandlung dargestellt .

Hospitalisierungsdauer	männlich	weiblich	Gesamtergebnis	Prozent
2	1	0	1	2,6%
3	0	1	1	2,6%
4	6	0	6	15,8%
5	5	1	6	15,8%
6	3	4	7	18,4%
7	1	1	2	5,3%
8	5	1	6	15,8%
9	1	2	3	7,9%
10	2	0	2	5,3%
11	2	0	2	5,3%
13	1	0	1	2,6%
17	1	0	1	2,6%
Gesamtergebnis	28	10	38	100,0%

Tabelle 2 – Hospitalisierungsdauer (in Tagen) mit Geschlechtervergleich

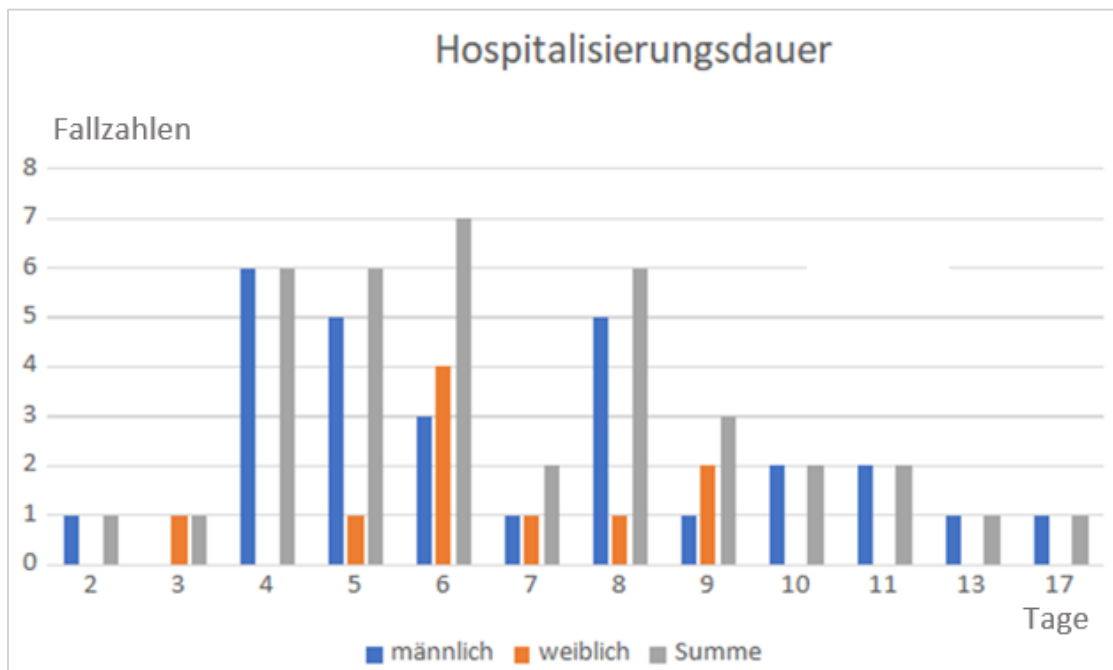


Abbildung 8 - Hospitalisierungsdauer mit Geschlechtervergleich

3.9 Klinische Symptomatik

3.8.1 Fieber

Ein in beinahe jedem der analysierten Fälle vorkommendes Symptom stellte die Erhöhung der Körpertemperatur dar.

Hier reichte die Spanne der gemessenen Körpertemperatur von 37,5°Celsius bis 40,7°Celsius. Die mediane erhobene Temperatur belief sich auf 39,6°Celsius. In den 38 untersuchten PUUV-Fällen trat in 33/38 Fällen (86,84%) Fieber (Körpertemperatur ab 38,5 °Celsius) auf. Bei 29 der 38 Testpersonen (76,32%) wurde mit einer Körpertemperatur ab 39°Celsius überdies schweres Fieber gemessen. 4/38 Kindern (10,53%) hatten eine erhöhte Körpertemperatur (37,5°Celsius). In einem Fall (2,63%) wurde die gemessene Körpertemperatur zum Zeitpunkt des stationären Aufenthalts in keinem übermittelten Arztbrief vermerkt.

Fieber (°C)	männlich	weiblich	Gesamtergebnis	Prozent
37,5	1	1	2	5,3%
38	1	0	1	2,6%
38,3	0	1	1	2,6%
38,5	1	2	3	7,9%
38,6	1	0	1	2,6%
38,7	1	0	1	2,6%
39	4	1	5	13,2%
39,1	1	0	1	2,6%
39,5	1	1	2	5,3%
39,6	1	1	2	5,3%
39,7	3	0	3	7,9%
39,8	1	2	3	7,9%
40	11	0	11	28,9%
40,7	1	0	1	2,6%
unbekannt	0	1	1	2,6%
Gesamtergebnis	28	10	38	100,0%

Tabelle 3 - Auftreten von Fieber mit Geschlechtervergleich

3.8.2 Tage von Symptombeginn bis zur stationären Aufnahme

Die Dauer von Symptombeginn bis zu stationärer Aufnahme wurde statistisch ausgewertet. Als Symptombeginn galt eine Erhöhung der Körpertemperatur über 37,5°C. Bei zwei der 38 Patient*innen (5,26%) war der genaue Symptombeginn aus den vorliegenden Arztbriefen nicht entnehmbar. Bei einem Patienten (2,63%)

war das Datum der stationären Aufnahme unbekannt. Somit verblieben 35 Kinder- und Jugendliche zur statistischen Auswertung. Im Mittelwert betrug die Zeitspanne bis zur stationären Hospitalisierung drei Tage, im Median vier Tage. Die kürzeste Dauer bis zur Aufnahme waren null Tage, die längste neun Tage.

Wie in Abbildung 8 ersichtlich, waren im Geschlechtervergleich zwischen Buben und Mädchen keine signifikanten Unterschiede erkennbar.

Tage bis Aufnahme	männlich	weiblich	Gesamtergebnis	Prozent
0	3	0	3	8,6%
1	1	1	2	5,7%
2	5	2	7	20,0%
3	3	1	4	11,4%
4	7	0	7	20,0%
5	5	1	6	17,1%
6	1	2	3	8,6%
7	1	0	1	2,9%
9	1	1	2	5,7%
Gesamt	27	8	35	100,0%

Tabelle 4- Zeitspanne von Symptombeginn bis zur stationären Aufnahme inklusive Geschlechtervergleich

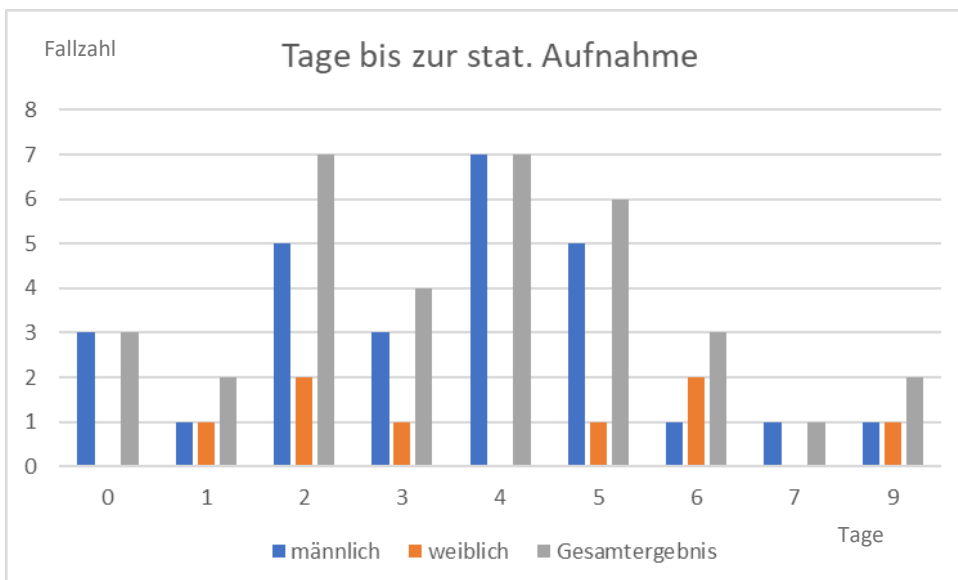


Abbildung 8 - Zeitspanne von Symptombeginn bis zur stationären Aufnahme inklusive Geschlechtervergleich

3.8.3 Augensymptomatik

Insgesamt wurde bei 21 Testpersonen (55,3%) eine Sehstörung, häufig in Form von verschwommenem Sehen beziehungsweise einer passageren Myopie, vermerkt. Bei 17 der Kinder und Jugendlichen wurde dagegen keine Augensymptomatik dokumentiert.

Während 18 der 28 Buben, dies entspricht 64% der männlichen Testpersonen, in der anamnestischen Untersuchung angaben, unter einer Augensymptomatik zu leiden, konnte nur bei drei von zehn Mädchen (30%) eine Sehstörung oder eine die Augen betreffende Symptomatik festgestellt werden.

Augensymptome	männlich	weiblich	Gesamtergebnis	Prozent
nicht vorhanden	10	7	17	44,7%
vorhanden	18	3	21	55,3%
Gesamtergebnis	28	10	38	100,0%

Tabelle 5 – Auftreten einer Augensymptomatik mit Geschlechtervergleich

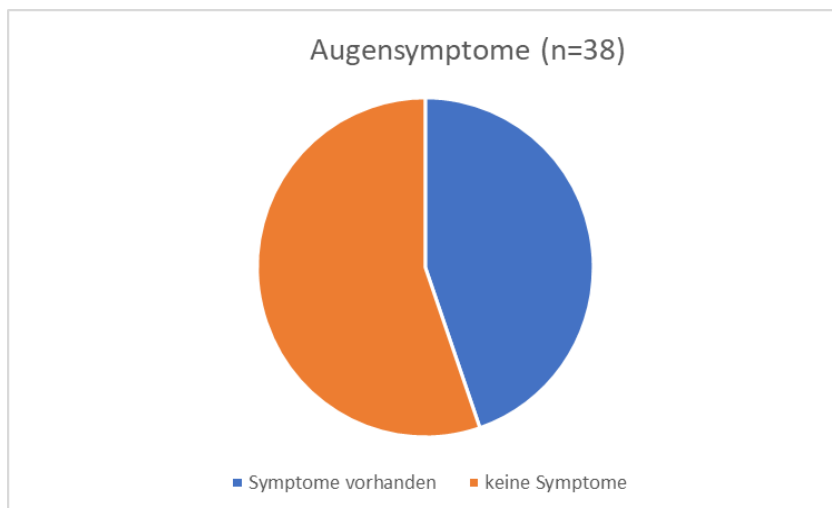


Abbildung 9 – Häufigkeit von Augensymptomen

3.8.4 Gastrointestinale Symptome

Bei insgesamt 24 der 38 Patient*innen (63,16%) wurden im Verlauf einer PUUV-Infektion Symptome des Gastrointestinaltraktes erfasst. Dabei wurde das Auftreten von Bauchschmerzen, Flankenschmerzen, Diarrhoe sowie Erbrechen vermerkt.

7/24 (29,2%) der Proband*innen gaben an, unter Bauchschmerzen zu leiden. 2/24 schilderten die Symptomatik eines Flankenschmerzes (8,3%). In 12/24 (50,0%) Fällen kam es zum Auftreten von Diarrhoe. 3/24 (12,5%) beschrieben, im Laufe der PUUV-Infektion mehrmals erbrochen zu haben. Einer der 24 GI-Symptomatik-Patienten (4,2%) litt unter allen der oben beschriebenen Symptomatiken.

Tabelle 3, sowie die Abbildungen 10 sollen den prozentual aufgeschlüsselten Anteil der beschriebenen, gastrointestinalen Symptome zur Darstellung bringen.

Symptome vorhanden?	Diarrhoe	Bauchschmerz	Erbrechen	Flankenschmerz	GI-Symptome gesamt
keine Symptome	12	17	21	22	14
Symptome vorhanden	12	7	3	2	24
Betroffene in Prozent (n=24)	50,0%	29,2%	12,5%	8,3%	100%
Betroffene in Prozent (n=38)	31,6%	18,4%	7,90%	5,30%	63,16%

Tabelle 3 - Gastrointestinale Symptomatik im Vergleich

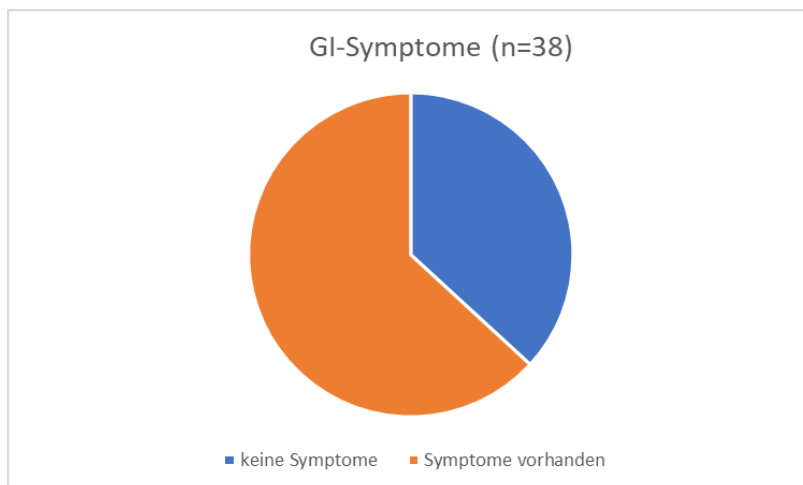


Abbildung 10 - Häufigkeit gastrointestinaler Symptome

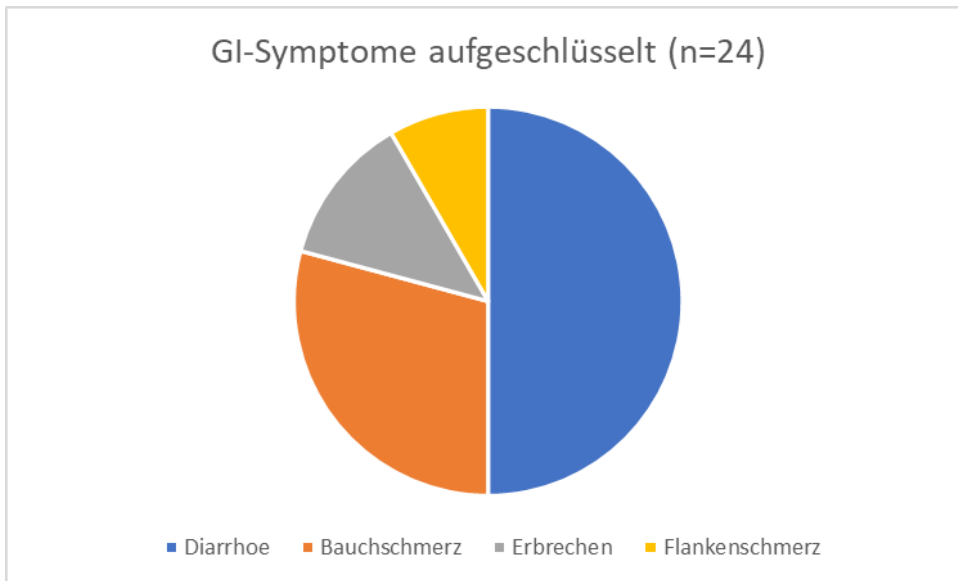


Abbildung 9 - Häufigkeit einzelner gastrointestinaler Symptome

3.8.5 Arthralgien

Als ein weiteres, häufig mit einer PUUV-Infektion einhergehendes, klinisches Allgemeinsymptom gilt eine Arthralgie. Von den 38 untersuchten Kindern und Jugendlichen zeigten neun (23,68%) Symptome einer Arthralgie.

Arthralgie	Anzahl
keine Symptome	29
Symptome vorhanden	9
Betroffene in Prozent	23,68%

Tabelle 4 - Häufigkeit einer Arthralgie

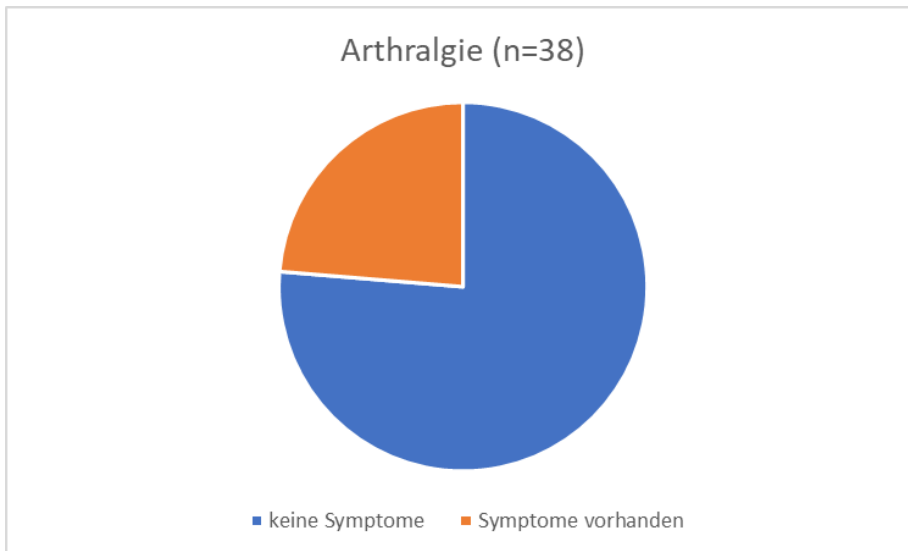


Abbildung 10 – Häufigkeit einer Arthralgie

3.8.6 Epistaxis

Im Rahmen der anamnestischen Erhebung der klinischen Allgemeinsymptomatik wurden erhöhte Blutungsneigungen, insbesondere das Auftreten einer Epistaxis, erfragt. Hier gaben 5/38 Testpersonen (13,16%) an, im Laufe ihrer Erkrankung an einer Epistaxis gelitten zu haben.

Symptome	Anzahl
keine Symptome	33
Symptome vorhanden	5
Betroffene in Prozent	13,16%

Tabelle 5 - Häufigkeit Epistaxis

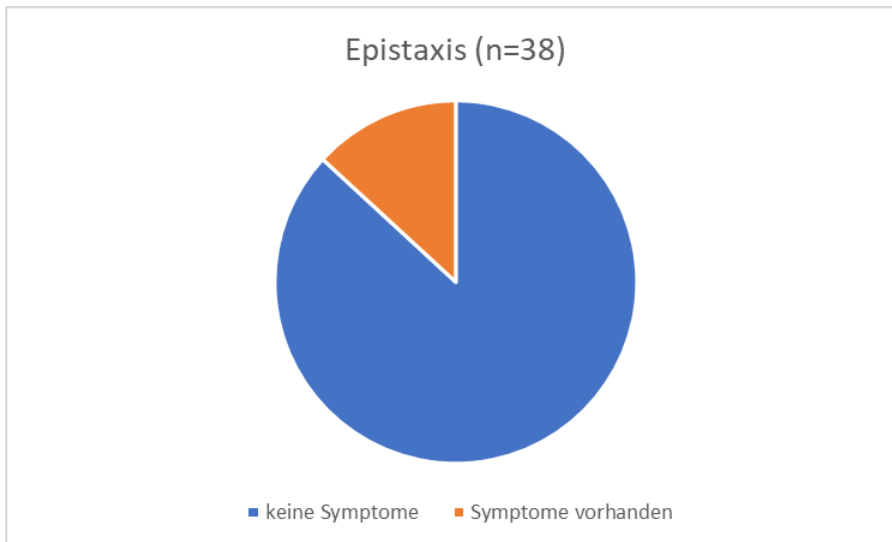


Abbildung 11 - Häufigkeit Epistaxis

3.8.7 Respiratorische Symptome

In der Literatur wird für den Verlauf einer PUUV-Infektion häufig das Auftreten von Symptomen des Atemwegs beschrieben. Zu den in dieser Arbeit erhobenen Symptomen wurden Husten sowie Symptome einer subjektiv empfundenen Dyspnoe gezählt.

Insgesamt gaben acht der 38 Patient*innen (21,05%) an, beschriebene Symptomatik zu zeigen. Von diesen acht beschrieben sechs Patient*innen eine Hustensymptomatik (75%), bei den anderen beiden Patienten (25%) wurden Symptome einer Dyspnoe dokumentiert (beide männlichen Geschlechts; vierzehn Jahre alt). Keiner der Patient*innen zeigte die Doppelsymptomatik Husten und Dyspnoe.

Bei beiden betroffenen Dyspnoe-Patienten wurde ein Thoraxröntgen durchgeführt. Bei dem betroffenen Patienten mit der Patientenummer zehn, zeigte sich im Thoraxröntgen eine noduläre, interstitielle Pneumonie mit Bestätigung im HR-CT (Abbildung 13). Die Atemfrequenz belief sich hierbei auf 28/min, minimaler SpO₂ 91% und pCO₂ 24,7 mmHg. Der zweite betroffene Patient, mit der Patientenummer acht, wies eine Atemfrequenz von 32/min, SpO₂ 92% und pCO₂ von 29,1 mmHg auf. In diesem Fall war das vorgenommene Thoraxröntgen zweimal negativ (Abbildung 12). In Bezug auf das Outcome hatte Patient zehn einen stationären Aufenthalt in der Kinderklinik Graz von elf Tagen. Im Vergleich dazu hatte Patient acht einen

stationären Aufenthalt von 13 Tagen, sieben Tage davon mussten aufgrund einer akuten Ileussyndromatik auf der Intensivstation verbracht werden (59).

	respiratorische Symptome	
	Husten	Dyspnoe
keine Symptome	32	36
Symptome vorhanden	6	2
Betroffene in Prozent	15,79%	5,26%

Tabelle 6 - respiratorische Symptome aufgeschlüsselt in Husten und Dyspnoe



Abbildung 12 - Thoraxröntgen Patient 8



Abbildung 13 - Thoraxröntgen Patient 10

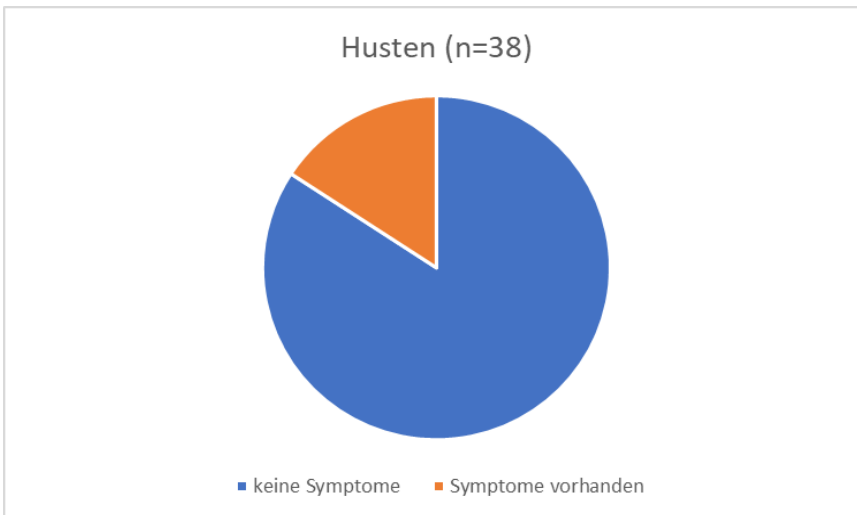


Abbildung 14 - von Husten betroffene Personen aus der Gesamtmenge

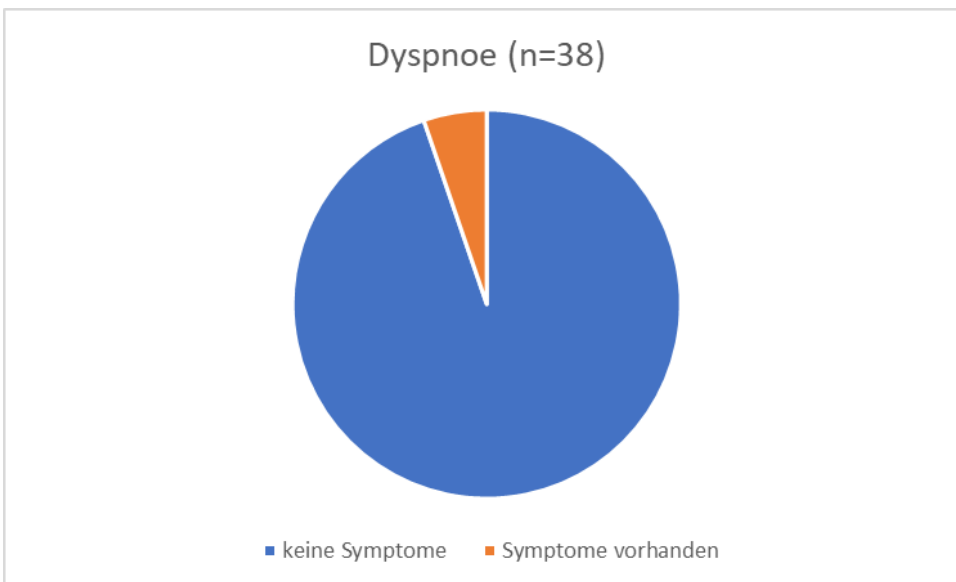


Abbildung 15 - von Dyspnoe betroffene Personen aus der Gesamtmenge

3.8.8 Klinische Symptomatik Zusammenfassung

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass von den 38 Patient*innen 21 unter Augensymptomen (55,3%), zwei unter Dyspnoe (5,3%), sechs unter Husten (15,8%), sieben unter Bauchschmerzen (18,4%), zwei unter Flankenschmerzen (5,3%), zwölf unter Diarrhoe (31,6%), drei unter Erbrechen (7,9%), fünf unter Epistaxis (13,2%) und neun Personen unter einer Arthralgie (23,7%) litten.

	Augen-symp-tome	Dyspnoe	Husten	Bauch-schmerz	Flanken-schmerz	Diarrhoe	Erbrechen	Epistaxis	Arthralgie
keine Symptome	17	36	32	31	36	26	35	33	29
Symptome vor-handen	21	2	6	7	2	12	3	5	9
Betroffene in Prozent	55,3%	5,3%	15,8%	18,4%	5,3%	31,6%	7,9%	13,2%	23,7%

Tabelle 7 - Zusammenfassung der Symptome

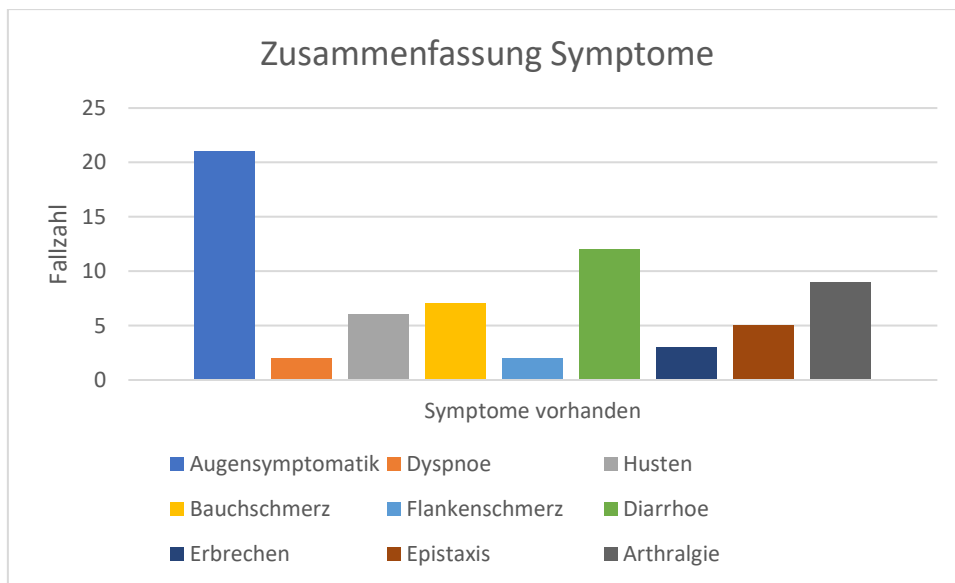


Abbildung 16 – Zusammenfassung der Symptome

3.9 Labordiagnostik

Im Laufe des diagnostischen Vorgehens wurden minimale Thrombozyten in μL , das maximal gemessene Serum-Kreatinin, sowie das Vorhandensein einer Lymphopenie erhoben. Im Falle einer Lymphopenie wurden Lymphozyten in Prozent, absolute Lymphozyten, sowie gesamte Leukozytenzahl erfasst oder gegebenenfalls berechnet. Überdies erfolgte eine Berechnung der GFR anhand der Formel nach Schwartz ($\text{GFR} = \text{Alterskonstante } k \cdot \text{Körpergröße} / \text{Kreatinin im Serum}$), als auch eine Erfassung der Zeitspanne von Symptombeginn bis zum maximalen Kreatininanstieg,

sowie von Symptombeginn bis zum Zeitpunkt der minimal gemessenen Thrombozytenzahl.

3.9.1 Thrombopenie

Eine Thrombopenie mit einer Thrombozytenzahl unter 150 000/ μ L zeigte sich bei 86,84% der 38 Personen.

Bei den 38 untersuchten Kindern und Jugendlichen ergab sich ein Median von 75 500 Thrombozyten/ μ L. Dabei betrug die minimal gemessene Thrombozytenzahl 25 000/ μ L, die maximal gemessene Thrombozytenzahl 356 000/ μ L.

Bezüglich der Hospitalisierungsdauer hatte die Patientin mit der maximal gemessenen Thrombozytenzahl von 356 000/ μ L eine Aufenthaltsdauer von sechs Tagen. Der Patient mit den wenigsten Thrombozyten (25 000/ μ L) musste zehn Tage lang stationär behandelt werden.

Bei Patient*innen, die 1-4 Tage aufgrund einer PUUV-Infektion stationär behandelt wurden (n=8; 21,05%), lies sich ein Thrombozytenmittelwert von 116 000/ μ L sowie ein Median von 88 000/ μ L [44 000/ μ L-282 000/ μ L] ermitteln. Patient*innen mit einer Hospitalisierungszeit zwischen 5-9 Tagen (n=24; 63,16%) zeigten auf die Thrombozytenzahl bezogen einen Mittelwert von 98 417/ μ L mit einem Median 78 500/ μ L [38 000/ μ L-356 000/ μ L]. Kinder und Jugendliche, welche sich 10-14 Tage in stationärer Behandlung befanden (n=5; 13,16%) hatten einen Thrombozyten Mittelwert von 38 000/ μ L und einen Median von 39 000/ μ L [25 000/ μ L-59 000/ μ L]. Der Patient mit über zwei Wochen Aufenthaltsdauer (n=1; 2,63%) hatte eine Thrombozytenzahl von 72 000/ μ L.

Hospitalisierungsdauer	Thrombozyten/ μ L				
	Prozent (n/38)	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum
1-4 Tage (n=8)	21,05%	116 000	88 000	44 000	282 000
5-9 Tage (n=24)	63,16%	98 417	78 500	38 000	356 000
10-14 Tage (n=5)	13,16%	38 000	39 000	25 000	59 000
>14 Tage (n=1)	2,63%			72 000	72 000

Tabelle 8 - Thrombozytenwerte im Vergleich zur Hospitalisierungsdauer

Es erfolgte eine statistische Auswertung der Zeitspanne zwischen Symptombeginn und dem minimal gemessenen Thrombozytenwert. Von den 38 Patient*innen konnte diese Zeitspanne nur bei 36 untersucht werden. Bei zwei Teilnehmenden wurde der Tag des Symptombeginns nicht vermerkt, beide Patient*innen konnten somit nicht in diese Untersuchung miteingeschlossen werden. Im Mittelwert betrug die Dauer von Symptombeginn bis zum minimal gemessenen Thrombozytenwert fünf Tage, der Median lag bei vier Tagen. Die minimal gemessene Zeitspanne belief sich auf null Tage, die maximale Zeitspanne wurde mit 34 Tagen angegeben.

Die Geschlechterverteilung betreffend stellte sich heraus, dass die Zeitspanne bis zur minimal gemessenen Thrombozytenzahl bei Buben am häufigsten vier Tage, bei Mädchen sechs Tage betrug.

Tage bis zur min. Thrombozytenzahl	männlich	weiblich	Gesamtergebnis	Prozent
0	0	1	1	2,8%
1	1	0	1	2,8%
2	4	1	5	13,9%
3	2	1	3	8,3%
4	9	1	10	27,8%
5	6	1	7	19,4%
6	4	2	6	16,7%
9	1	1	2	5,6%
34	1	0	1	2,8%
Gesamt	28	8	36	100,0%

Tabelle 9 - Zeitspanne bis zur minimal gemessenen Thrombozytenzahl mit Geschlechtervergleich

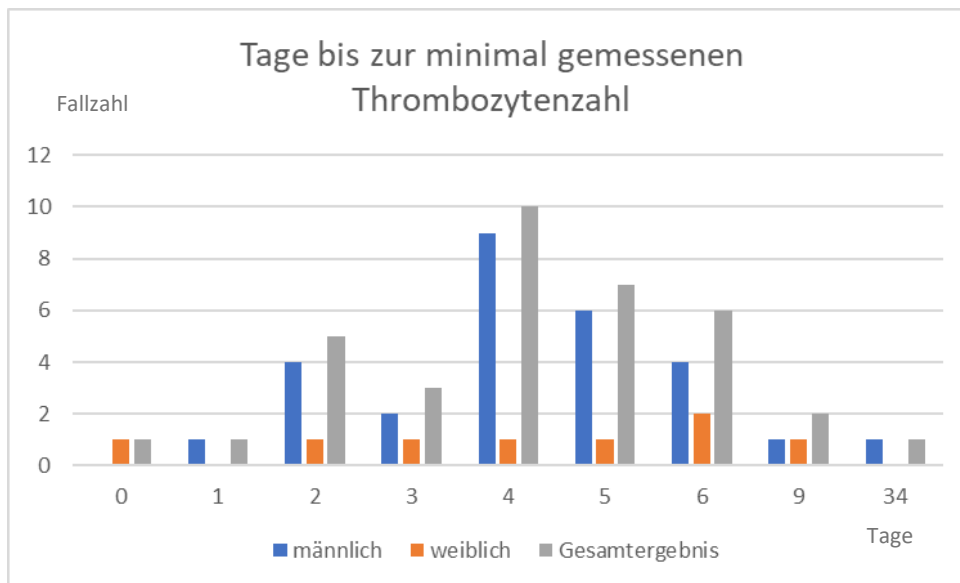


Abbildung 17 - Tage bis zur minimal gemessenen Thrombozytenzahl mit Geschlechtervergleich

3.9.2 Kreatinin

Für eine Beurteilung der Nierenfunktion wurde der Kreatininpiegel im Blutplasma untersucht. Bei einem Patienten wurde kein Kreatininpiegel vermerkt, somit blieben 37 Patient*innen zur statistischen Auswertung. Mit einem maximal gemessenen Kreatininpiegel von 11,96 mg/dL und einem minimalen Kreatininpiegel von 0,69 mg/dL ergab sich ein Median von 2,14. Der Mittelwert betrug 2,84.

Von den 37 Kindern und Jugendlichen zeigten nur zwei einen Kreatininwert im Normbereich auf. Dazu zählte ein siebenjähriges Mädchen mit einem Kreatininwert von 0,69 mg/dL, die übrigen zwei Kinder im Altersbereich zwischen 7-13 Jahren wiesen alle einen Kreatininwert über 1,0 auf (Normbereich Kreatinin: 0,30-1,0 mg/dL). In dieser Altersgruppe stellte der Kreatininwert von 4,27 mg/dL den maximal gemessenen Wert, dem gegenüber 0,69 mg/dl den minimal gemessenen Wert dar. Zu der Altersgruppe von 2-6 Jahren (Normbereich Kreatinin: 0,28-0,73 mg/dL) zählte ein dreijähriger Bub und ein gleichaltriges Mädchen, dabei hatte das Mädchen einen Wert von 1,83 mg/dL und der Bub einen Wert von 1,03 mg/dL, somit lagen beide Kandidat*innen außerhalb des Normbereichs.

In die Gruppe der 14–17-jährigen Patient*innen fielen 19 Personen, hier wurde ein maximaler Wert von 11,96 und ein minimaler Wert von 0,96 bestimmt.

Bei den acht Personen im Alter von 18 Jahren musste zwischen männlichen und weiblichen Kandidat*innen unterschieden werden. Während bei dem weiblichen Anteil ein Wertebereich von 0,65 bis 1,1 mg/dL angenommen wurde, galt bei den männlichen Patienten ein Wertebereich von 0,84-1,24 mg/dL als physiologisch (57). Von den acht achtzehnjährigen Patient*innen waren sieben männlich, dabei wurde ein Maximum von 8,2 mg/dL und ein Minimum von 0,93 gemessen. Von den sieben männlichen Kandidaten hatten vier einen Wert über 1,24 mg/dL und zeigten somit einen erhöhte Kreatininspiegel im Laborbefund. Unter den beschriebenen acht volljährigen Patient*innen befand sich eine weibliche Teilnehmerin, die mit einem gemessenen Kreatininwert von 1,04 mg/dL einen knapp im Normbereich liegenden Kreatininspiegel aufwies.

Die statistische Auswertung der Zeitspanne von Symptombeginn bis zum maximalen Kreatininwert konnte bei 36 der 38 Patient*innen erfolgen, bei zwei Personen war dies, mangels vorliegender Dokumentation des Symptombeginns, nicht möglich. Die Auswertung ergab einen Mittelwert von sieben Tagen und einen Median von sechs Tagen, wobei sich eine Spannweite von null bis 34 Tagen ergab.

Im Geschlechtervergleich ließ sich erkennen, dass bei Buben der Kreatininwert wiederholt am sechsten und siebten Tag nach Symptombeginn gemessen wurde. Bei Mädchen wurde dieser Wert eher am ersten oder achten Tag festgestellt.

Tage bis zum max. Kreatininwert	männlich	weiblich	Gesamtergebnis	Prozent
0	1	0	1	2,8%
1	1	2	3	8,3%
3	1	1	2	5,6%
5	4	1	5	13,9%
6	7	1	8	22,2%
7	7	0	7	19,4%
8	3	2	5	13,9%
9	3	1	4	11,1%
34	1	0	1	2,8%
Gesamtergebnis	28	8	36	100,0%

Tabelle 10 - Zeitspanne bis zum maximal gemessenen Kreatininwert mit Geschlechtervergleich

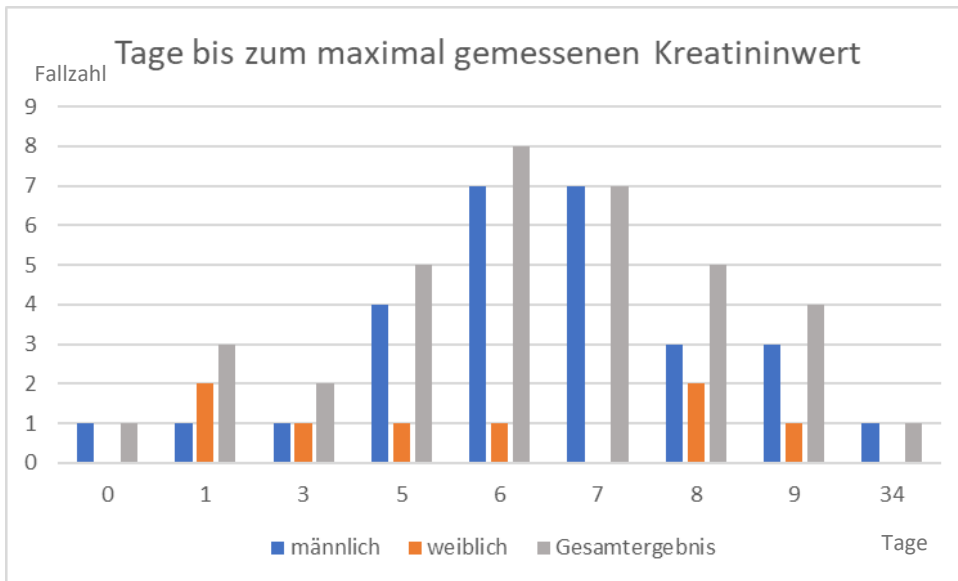


Abbildung 18 - Tage bis zum maximal gemessenen Kreatininwert mit Geschlechtervergleich

3.9.3 GFR

Die Bestimmung der glomerulären Filtrationsrate konnte insgesamt bei 33 Patient*innen durchgeführt werden. Bei vier Patient*innen konnte die Körperlänge, bei einem Patienten der maximale Kreatinin Serum-Spiegel nicht aus den vorliegenden Arztbriefen ermittelt werden. Die statistische Auswertung des GFR der 33 verbliebenen Kindern und Jugendlichen ergab einen Median von 25,39 mL/min, einen Mittelwert von 33,90 mL/min sowie ein Maximum von 79,01 mL/min und ein Minimum von 6,22 mL/min.

Von den untersuchten Personen wies keine eine GFR > 90 (G1) auf. Bei sieben der 33 Patient*innen (21,21%) wurde eine GFR von 60-90 (G2) berechnet, davon waren fünf männlichen Geschlechts und zwei weiblichen Geschlechts. Das mediane Alter lag bei 17 Jahren [7-18]. Die mediane Hospitalisierungsdauer betrug fünf Tage [3-8].

In den GFR-Wertebereich zwischen 30 und 60 (G3) fielen acht Personen (24,24%), sieben Buben und ein Mädchen. Hier lag das mediane Alter bei 15,15 Jahren [6-18] und die mediane Hospitalisierungsdauer bei sechs Tagen [4-9].

Bei dreizehn (39,39%) der untersuchten Kinder und Jugendlichen wurde eine GFR von 15-30 (G4) ermittelt. Davon waren acht männlich und fünf weiblich. Es wurde

ein medianes Alter von 15 Jahren [3-18], sowie eine mediane Hospitalisierungsdauer von acht Tagen [5-17] ermittelt. Eine GFR von unter 15 (G5) wurde bei fünf Patient*innen (15,15%) gemessen, vier Buben und ein Mädchen mit einem medianen Alter von 14 Jahren [13-18] und einer medianen Hospitalisierungsdauer von fünf Tagen [3-8].

GFR	männlich	weiblich	Gesamt	Prozent (n=33)	medianes Alter	mediane Hospitalisierungsdauer
<15	4	1	5	15,15%	14 [13-18]	7 [4-13]
15-30	8	5	13	39,39%	15 [3-18]	8 [5-17]
30-60	7	1	8	24,24%	15,5 [6-18]	6 [4-9]
60-90	5	2	7	21,21%	17 [7-18]	5 [3-8]
>90	-	-	-	-	-	-

Tabelle 11 - GFR mit Geschlechtervergleich

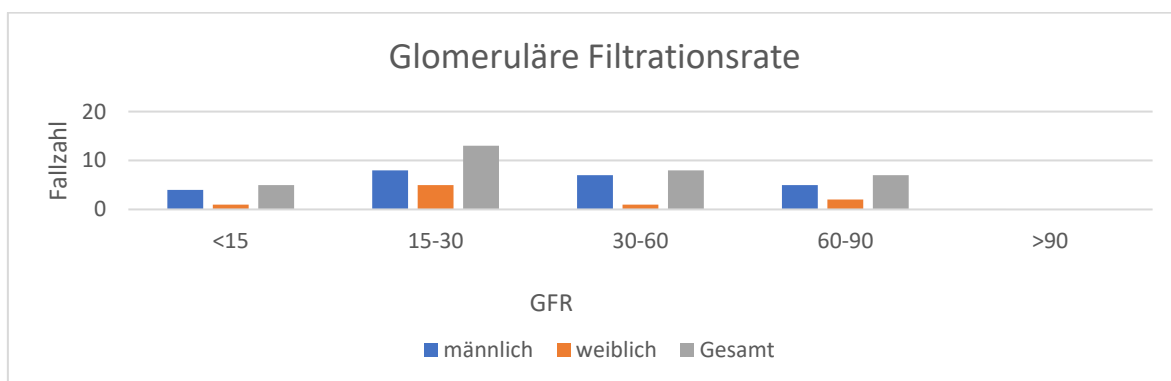


Abbildung 19 - Glomeruläre Filtrationsrate

3.9.4 Lymphopenie

Kürzlich wurde bei Erwachsenen Lymphopenie und Dyspnoe als Risikokonstellation für schwere Verläufe einer NE beschrieben (19). Im Rahmen dieser Arbeit wurde neben den beschriebenen Parametern auch eine Lymphopenie erfasst, um auf den Krankheitsverlauf bezogen zu werden.

Bei 16 (42,11%) der 38 Patient*innen wurde eine verminderte absolute Lymphozytenzahl detektiert. Davon waren vier Personen weiblich (25%; n=4) und 12 männlich (75%; n=12). Das mediane Alter lag bei 16 Jahren [8-18], die mediane Hospitalisierungsdauer betrug 6,5 Tage [2-17].

Bezüglich der klinischen Symptomatik wurde bei 15/16 Patient*innen eine Körpertemperatur über 39° Celsius und somit starkes Fieber gemessen. Bei einer Person betrug die maximal gemessene Körpertemperatur 38,6° Celsius, also Fieber. Die maximal gemessene Körpertemperatur lag im median bei 39,8° Celsius [38,6-40]. Bei 11/16 Patient*innen (68,75%) wurde eine entsprechende Augensymptomatik vermerkt.

Eine gastrointestinale Symptomatik wurde bei sieben der 16 lymphopenen Patient*innen (43,75%) beschrieben. Hierbei gaben 2/16 (12,5%) an, unter Bauchschmerzen zu leiden, 6/16 (37,5%) beschrieben die Symptomatik einer Diarrhoe. Eine betroffene Patientin (6,25%) litt sowohl unter Bauchschmerzen als auch Durchfall und Erbrechen.

Bezüglich respiratorischer Symptome gaben 4/16 Personen (25%) an, unter Husten zu leiden. Beide Personen aus dem gesamten Patientenkollektiv, die Symptome einer subjektiv empfundenen Dyspnoe beschrieben, wiesen zudem eine verminderte Lymphozytenzahl auf. Somit litten 12,5% der von Lymphopenie betroffenen Patient*innen zusätzlich an Dyspnoe.

Symptome einer Arthralgie wurden bei 6/16 (37,5%) der Kandidat*innen mit verminderter absoluter Lymphozytenzahl vermerkt, eine Epistaxis trat bei einer der Personen aus diesem Kollektiv auf (6,25%).

In Hinblick auf die gemessenen Laborparameter wurde ein medianer maximaler Serum-Kreatininwert von 2,075 [0,93-11,96] ermittelt. Die glomeruläre Filtrationsrate konnte bei 15 Personen anhand der Schwartz-Formel berechnet werden. Bei einer Person war dies durch fehlende Angabe der Körperlänge nicht möglich. Daraus ergab sich eine mediane GFR von 23,61 [6,22-73,14].

4 Diskussion

4.1 Antworten auf die Forschungsfragen

Da bisher das klinische Bild einer NE im Kindes- und Jugendalter in der Literatur wenig behandelt wurde, soll in dieser Arbeit der Krankheitsverlauf von PUUV-IgM und IgG-positiver minderjähriger Patient*innen genauer beschrieben werden. Ziel der Arbeit ist es, demografische Daten, Krankheitssymptome, sowie den laborchemischen Verlauf krankheitsrelevanter Parameter auszuwerten und mit Daten aus der schon vorhandenen Literatur zu vergleichen. Zusätzlich sollen klinische sowie laborchemische Parameter eruiert werden, die zu einem schweren Krankheitsverlauf führen, beziehungsweise einen solchen begünstigen.

4.2 Vergleichende Erläuterungen

4.2.1 Geografische Verteilung

In der Literatur wurden zwischen 2009 und 2019 die meisten PUUV-Infektionen bei Erwachsenen im Süden der Steiermark, im Lavanttal und im oberösterreichischen Bezirk Rohrbach registriert (7).

Allein für die Steiermark wurden im Rahmen der vorliegenden Arbeit zwischen 2008-2021 der Großteil der infizierten Personen mit 86,84% (n=38 Patient*innen) detektiert. Die überwiegende Anzahl der Infizierten entfällt dabei, wie schon in der Arbeit von Camp (7) erwähnt, auf die südlichen Gebiete der Steiermark. Ein weiteres, wenn auch wesentlich kleineres Cluster von infizierten Personen konnte in meiner Untersuchung in der Hochsteiermark nachgewiesen werden. Wenige Fälle, bei denen Patienten mit einer PUUV-Infektion stationär behandelt wurden, finden sich auch im Burgenland (Oberwart) und Wien. Ein Patient, der aufgrund seines Alters aus dem Patientenkollektiv der vorliegenden Studie ausgeschlossen werden musste, wurde in Wolfsberg in Kärnten am LKH aufgenommen. Somit decken sich die Zahlen meiner Analyse zur geografischen Verteilung von NE-erkrankten Kindern und Jugendlichen mit den Erkenntnissen von etwa Camp et al. (7).

4.2.2 Verteilung der Infektionen zwischen 2008-2021

In der Studie von Camp wurden zwischen 2009 und 2019 im Durchschnitt ungefähr 60 Fälle pro Jahr in Österreich registriert mit einem deutlichen Anstieg der Fallzahlen in 2012 (n=264), 2014 (n=72), 2017 (n=87) und 2019 (n=272) (7). Im Zuge meiner Diplomarbeit wurden für die Zeitspanne zwischen 2008 und 2021 insgesamt 38 Patient*innen mit einer PUUV-Infektion erfasst, die den beschriebenen Einschlusskriterien entsprachen. Die berechnete durchschnittliche Infektionsrate pro Jahr betrug 2,7. In dieser Arbeit konnte ein eindeutiger Anstieg der Fallzahlen im Jahr 2012 (n=15) festgestellt werden. Ein zweiter Häufigkeitspeak der Infektionszahlen konnte im Jahr 2021 mit fünf Fällen festgestellt werden. Somit ließ sich auch hier ein Zusammenhang mit der Literatur erkennen.

In mehreren Studien wurde ein Zusammenhang zwischen erhöhten Temperaturwerten und der Anzahl von Hantavirus-Erkrankungen nachgewiesen. Grund dafür ist vor allem die temperaturabhängige Größe der lokalen Nagetierpopulationen. Wärmere Temperaturen, wie sie zuletzt häufiger auftraten, erhöhen und beschleunigen das Wachstum der Vegetation, was wiederum die Fortpflanzungs- und Überlebensrate der Wirtstiere fördert. Dies wiederum wirkt sich positiv auf die Überlebenszeit der Hantaviren in der Umwelt aus (60). Es ist also möglich, allein auf Grundlage von Klimaparametern und der damit zusammenhängenden temperaturabhängigen Überlebensrate der Wühlmäuse im Winter, relativ zuverlässige Vorhersagen von NE-Ausbrüchen zu treffen. Dem Auftreten der NE scheinen jeweils ein kalter, feuchter Sommer drei Jahre zuvor, ein heißer Sommer zwei Jahre zuvor und ein warmer Herbst ein Jahr zuvor, vorauszugehen (10).

4.2.3 Jahreszeitliches Infektionsrisiko

Die empirisch nachgewiesene sommerliche Spitze der NE-Inzidenz in den gemäßigten Breiten Europas ist nicht nur auf eine hohe Anzahl von PUUV-Infizierten Rötelmäusen zurückzuführen, sondern hängt auch mit vermehrten menschlichen Aktivitäten im Freien eng zusammen (61). Diese Erkenntnisse wurden auch von der vorliegenden Untersuchung bestätigt. Auch hier konnte eine sommerliche Spitze der NE-Infektionen, wie weiter oben ausgeführt, jeweils im Juni (n=38), festgestellt werden.

4.2.4 demografische Verteilung

Mit 28 Buben und 10 Mädchen, stellten den Großteil der Teilnehmer*innen an der Studie (n=38) eindeutig männliche Patienten dar. Grund dafür dürfte der, aus der dokumentarisch festgehaltenen Anamnese zu entnehmende, Umstand sein, dass mehr männliche Patienten bei Arbeiten im land- und forstwirtschaftlichen Bereich tätig waren als Mädchen, und sich dadurch einem größeren Risiko einer Infektion aussetzten. Dies entspricht den Erkenntnissen von Heymann und Larbig. Auch bei Erwachsenen gehören Personen mit vermehrtem Kontakt zum Erregerreservoir wie z.B. Jäger, Soldaten oder Camper zur Risikogruppe für Hantavirus-Infektionen (62, 63).

Auch in dem vom Robert Koch Institut veröffentlichten Infektionsepidemiologischen Jahrbuch für meldepflichtige Krankheiten von 2013, in der die Erkrankung bei unter 15-Jährigen als vergleichsweise selten bezeichnet wurde, waren die Erkrankten überwiegend männlich (64).

Sowohl was diesen Anteil an männlichen Patienten als auch den dort festgestellten eindeutigen Häufigkeitsgipfel zwischen dem 15-18 Lebensjahr betrifft, stimmen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit mit der genannten Veröffentlichung aus Deutschland überein (62,63,64).

4.2.5 Outcome und Hospitalisierungsdauer

In einer deutschen Studie über erwachsene Patient*innen mit einer akuten Hantavirus-Infektion zwischen den Jahren 2001-2012, wurde eine mediane Hospitalisierungsdauer der stationär behandelten Patient*innen von sieben Tagen festgestellt (65). Übereinstimmend mit diesen Daten wurde in der vorliegenden Datenanalyse eine mediane Hospitalisierungsdauer von sechs Tagen bei betroffenen Kindern- und Jugendlichen ermittelt. Wie in der Studie von Latus betrug auch in meiner Arbeit die mediane Zeitspanne von Symptombeginn bis zur stationären Aufnahme vier Tage (65).

Im Gegensatz zu den in der Literatur beschriebenen NE-Verläufen bei Erwachsenen mit letalem Ausgang (63), wurden zwischen 2008 und 2021 keine Verläufe mit tödlichem Ausgang bei österreichischen Kindern- und Jugendlichen dokumentiert.

4.2.6 Klinische Symptomatik: Fieber

Zum Zeitpunkt der Datenanalyse dieser Arbeit, konnte anhand der Fachliteratur sowie PubMed-Fachartikeln keine genau definierte Einteilung der Körpertemperatur ermittelt werden.

Laut Fachliteratur liegt zwar eine Empfehlung vor, die Körpertemperatur rektal zu erheben, da es bei oraler, axillärer sowie aurikulärer Messung zu Schwankungen kommen kann (56). Aufgrund ausschließlich aurikulär gemessener Temperaturen in den vorliegenden Arztbriefen mussten aber diese zur statistischen Analyse herangezogen werden.

Eine Temperatur von größer gleich $37,5^{\circ}$ Celsius wurde hierbei als erhöhte Temperatur, eine Körpertemperatur ab $38,5^{\circ}$ Celsius als Fieber beschrieben. Der überwiegende Teil der Kinder- und Jugendlichen wies laut der angegebenen Definition eine febrile Körpertemperatur auf. In einer Studie, erwachsene Patient*innen betreffend, wurde der Krankheitsbeginn mit plötzlich einsetzendem Fieber ($> 38,5^{\circ}$ Celsius) beschrieben (54). In der schon genannten Studie von Latus mit 456 Teilnehmer*innen wurde, in Übereinstimmung mit den Daten der vorliegenden Datenanalyse, bei 90% der Patient*innen febrile Körpertemperaturen gemessen (65).

4.2.7 Klinische Symptomatik: Augensymptome

Okuläre Symptome gelten oft als Hauptmerkmal einer NE. In endemischen Regionen sollte das Auftreten solcher Symptome in Kombination mit Anzeichen einer akuten Infektion zu einem Verdacht auf eine NE führen. Das Vorhandensein einer solchen Symptomatik muss daher im Laufe des Anamnesegesprächs aktiv erfragt werden.

Als häufigstes okuläres Merkmal im Zusammenhang mit einer Erkrankung an NE gilt eine Verminderung der Sehkraft, gefolgt von transienter Myopie, verschwommenem Sehen etc. (66).

In mehreren nordeuropäischen Studien und Fallberichten wurden okuläre Befunde bei Patient*innen mit Hantavirus-Infektionen beschrieben. Augenläsionen treten bei knapp mehr als der Hälfte der Patient*innen auf (67). In einer prospektiven

finnischen Studie gaben sogar 70% der Patient*innen an, unter okulären Symptomen zu leiden (68).

Ähnlich wie bei den beschriebenen erwachsenen Fällen, litten auch mehr als die Hälfte der untersuchten Kinder -und Jugendlichen unter einer Sehstörung.

Dabei waren im Verhältnis mehr Buben als Mädchen von einer Sehstörung betroffen.

4.2.8 Klinische Symptomatik: Gastrointestinale Symptome

In der Studie von Latus et al. mit 456 erwachsenen PUUV- positiven Patient*innen zeigte sich, dass knapp die Hälfte von einer gastrointestinalen Symptomatik betroffen war (65).

Diese Zahlen decken sich mit anderen Erkenntnissen: In einer nordamerikanischen Studie traten bei erwachsenen, mit dem Hantavirus-infizierten Patient*innen, in etwa 75% der Fälle gastrointestinale Symptome auf (69). Im Vergleich zu dem erwachsenen Patient*innen-Kollektiv von Latus et al. (65) litten 63% der minderjährigen Patient*innen meiner Datenanalyse unter Durchfall. Zugleich litten weniger Kinder an Erbrechen, Bauchschmerzen und Flanken- beziehungsweise Rückenschmerzen, als dies bei Erwachsenen der Fall war.

Auch wenn hinsichtlich der gastrointestinalen Symptomatik Unterschiede zwischen den beschriebenen erwachsenen und minderjährigen Personengruppen festgestellt werden können, bleibt die Tatsache bestehen, dass sowohl in der beschriebenen Literatur (69,27) als auch in dieser Arbeit ein Großteil der Patient*innen bei der Aufnahme ins Krankenhaus eine gastrointestinale Symptomatik aufwies. Obwohl diese Symptome sehr unspezifisch sind, könnte das Vorhandensein von gastrointestinalen Symptomen dabei behilflich sein, eine Hantavirusinfektion von anderen Infektionskrankheiten zu unterscheiden (70).

4.2.9 Klinische Symptomatik: Arthralgie

Während in einer deutschen Studie mit 317 Studienteilnehmer*innen beschrieben wurde, dass erwachsene Patient*innen bedeutend öfters Symptome einer Arthralgie zeigen als betroffene Kinder (Erwachsene: 72%, Kinder 9%) (71), wurde in der vorliegenden Studie bei beinahe einem Viertel der betroffenen Kinder- und Jugendlichen eine Arthralgie dokumentiert. Daraus lässt sich der Rückschluss ziehen, dass noch weitere prospektive pädiatrische Studien notwendig sind, um Unterschiede beziehungsweise Gemeinsamkeiten im Verlauf einer NE-Erkrankung bei Kindern und Erwachsenen detektieren zu können.

4.2.10 Labor

Bei etwa 87% der Kinder- und Jugendlichen zeigte sich eine Thrombopenie, etwa 95% wiesen erhöhte Serumkreatininwerte auf. 42% der Proband*innen präsentierten eine Lymphopenie. In Hinsicht auf die glomeruläre Filtrationsrate zeigten alle der Teilnehmenden auffällige Werte.

Diese Werte stimmen größtenteils mit den Ergebnissen überein, die in anderen Studien berichtet werden. In pädiatrischen Studien wird die Häufigkeit von einer Thrombopenie mit 84% angegeben, während in

Studien mit erwachsenen Probanden eine Variabilität von 39% bis 98% beobachtet wurde. Die erhobenen Kreatininwerte meiner Datenanalyse stimmen sowohl mit Studien über Kinder als auch weitreichend mit Studien für erwachsene Personen überein. Die Häufigkeit einer Lymphopenie liegt bei etwa 55 %, was nur geringfügig von den Ergebnissen meiner Studie abweicht (33,65,72,73,74). Die Unterschiede in den Wertebereichen können mit den unterschiedlichen Messzeitpunkten und Referenzbereichen der jeweiligen Studie zusammenhängen. Zudem ist es wichtig zu beachten, dass es quantitativ mehr Studien zu erwachsenen Personengruppen gibt als zu minderjährigen, dies könnte der Grund für den Unterschied bezüglich der Variabilität sein.

Im Vergleich zur Studie von Echterdiek et al., in welcher der maximale Kreatininspiegel acht Tage nach Beginn der Symptome ermittelt wurde, konnte in meiner Studie der höchste Kreatininwert im Mittel sechs Tage nach Symptombeginn

gemessen werden. Diese Ergebnisse meiner Datenanalyse decken sich allerdings mit den Ergebnissen der Studie von Acham-Roschitz et al. (33,71).

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, ob bei Kindern, ebenso wie bei Erwachsenen (19), Lymphopenie und subjektiv berichtete Dyspnoe als Risikokonstellation für einen schweren Krankheitsverlauf zu werten sind. In einer aktuellen Studie wurden zwar Biomarker, die Hinweise auf einen schweren Verlauf liefern, beschrieben (75), diese Marker sind jedoch schwer messbar, benötigen oft spezielles Laborequipment, oder sind finanziell aufwändig (19). Im Gegensatz dazu würden leicht gewinn- und auswertbare Parameter wie Lymphopenie und/oder Dyspnoe eine kostengünstige und schnelle Alternative darstellen, um schwere Krankheitsverläufe eruieren zu können und so das Patientenmanagement zu optimieren. Eingeschlossen wurden Patient*innen im Alter von 0-18 Jahren, welche mit einem positiven PUUV-IgM-Schnelltest mit bestätigten IgM/IgG-Antikörpern am Universitätsklinikum Graz, zwischen 2010 und 2021, aufgenommen wurden. Insgesamt erfüllten 21 Kinder die Einschlusskriterien. Bei einem Drittel war die absolute Lymphozytenzahl vermindert. Zwei männliche Kinder beschrieben eine Dyspnoe-Symptomatik. Bei einem Betroffenen zeigte das Röntgen einen physiologischen Befund, bei der anderen Person zeigte sich eine interstitielle Pneumonie in der Bildgebung. Beide Patienten wiesen die Risikokonstellation mit Lymphopenie auf. Verglichen mit den restlichen Patient*innen zeigte sich in Hinblick auf Thrombopenie, Anstieg des Kreatinins und der stationären Aufenthaltsdauer ein schwererer Krankheitsverlauf (59).

4.3 Limitationen

Diese Studie basiert auf einer retrospektiven, multizentrischen Datenanalyse. Möglicherweise haben die genannten Zentren unterschiedliche Standards und Praktiken bei der Erhebung und Dokumentation der Daten. Dieser Umstand kann die Datengenauigkeit sowie die Vergleichbarkeit der Ergebnisse zwischen den Einrichtungen einschränken.

Die Erhebung der Daten erfolgte anhand eines Fragebogens. Da einige Fragen betreffend diverser Schmerzareale und der Ansteckungsursache auf subjektiven

Erfahrungen basieren, können diese variieren und somit die Vergleichbarkeit zwischen den Studienteilnehmer*innen erschweren.

Eine zusätzliche Fehlerquelle stellen unvollständige Fragebögen dar, zwar wurden alle Fragebögen des finalen Patientenkollektivs mit den angeforderten Arztbriefen verglichen, es konnten jedoch nicht alle Nebendaten hundertprozentig erfasst werden.

Es war nicht möglich, Begleiterkrankungen bei der Auswertung des Blutbildes und/oder des Krankheitsverlaufes vollständig zu berücksichtigen, dies kann zu Unterschieden innerhalb des Patientenkollektivs führen.

Da es sich um retrospektive Daten handelt, und in dieser Arbeit Fälle zwischen 2008 und 2021 dokumentiert wurden, könnten Veränderungen der Therapiemaßnahmen der NE zu Unterschieden im Krankheitsverlauf und der Dauer des stationären Aufenthaltes führen und somit die Vergleichbarkeit der Ergebnisse verfälschen.

Zudem könnte die Auswahl der beteiligten Zentren und auch der Patient*innen möglicherweise nicht die gesamte Population von mit NE betroffenen Kindern repräsentieren. Dieser Umstand kann die Generalisierbarkeit der Ergebnisse auf größere Populationen limitieren.

Als bedeutendste Limitationen sind das kleine Patient*innenkollektiv als auch das geringe Angebot an Vergleichsstudien sowie prospektiven Studien an minderjährigen Proband*innen zu nennen.

4.4 Schlussfolgerung

In dieser Arbeit wurden die Daten von 38 Kindern und Jugendlichen, zwischen 0 und 18 Jahren, die einen serologisch positiven PUUV-IgM/IgG Test aufwiesen und zwischen 2008 und 2021 an einem österreichischen Krankenhaus stationär aufgenommen wurden, anhand einer retrospektiven Datenanalyse untersucht. Ziel dieser Arbeit war es, einen Vergleich der gewonnenen Daten mit den Daten pädiatrischer Vergleichsstudien, als auch eine Gegenüberstellung von Studien mit erwachsenen Betroffenen zu schaffen. Zusätzlich sollten einfach zu erfassende laborchemische sowie klinische Parameter eruiert werden, welche einen schweren Krankheitsverlauf vorhersagen, um so ein optimales Patientenmanagement zu ermöglichen.

Die Ergebnisse zeigen, dass geografische, demografische und zeitliche Verteilung der Infektionen von Kindern der von Erwachsenen ähneln. Diese Daten können somit in Hinblick auf die Prävention einer NE wichtige Informationen liefern.

Zur Verhinderung einer Infektion sollte bei Arbeiten in Gebäuden, vor allem in unmittelbarer Nähe von Waldgebieten, unbedingt auf erforderliche Schutzmaßnahmen, wie dem Tragen eines Mund- und Nasenschutzes, geachtet werden.

Die klinische Symptomatik betreffend zeigten sich hinsichtlich der okulären Symptomatik als auch der beschriebenen Arthralgie Unterschiede im Vergleich zum NE-Verlauf von Erwachsenen, beides wurde bei Kindern weniger häufig beschrieben. Jedoch deckten sich die Daten bezüglich der Arthralgie nicht mit jenen aus vorhandenen pädiatrischen Studien. Dies deutet darauf hin, dass weitere pädiatrische Studien notwendig sind, um Klarheit über den Verlauf einer NE bei Kindern zu schaffen. Ein letaler Ausgang wurde in der vorliegenden Kohorte nicht beobachtet, somit lässt sich ein milderer Verlauf als bei Erwachsenen vermuten.

Bezogen auf die Risikokonstellation Lymphopenie und Dyspnoe, zeigte sich bei beiden Personen, die sowohl eine subjektive Atemnotsymptomatik als auch eine verminderte absolute Lymphozytenzahl aufwiesen, in Bezug auf Thrombopenie, Kreatininanstieg und stationärer Aufenthaltsdauer, ein schwererer Krankheitsverlauf. Auch hier sind weitere prospektive pädiatrische Studien erforderlich, um dieses Ergebnis bestätigen und eine Schnelleinschätzung bezüglich des Krankheitsverlaufs ermöglichen zu können.

5 Literaturverzeichnis

1. Yoshimatsu K, Arikawa J. [Bunyavirus and its ecology]. *Uirusu*. 2012;62(2):239-50.
2. Mocanu A, Cajvan AM, Lazaruc TI, Lupu VV, Florescu L, Lupu A, et al. Hantavirus Infection in Children-A Pilot Study of Single Regional Center. *Viruses*. 2023;15(4).
3. Stiefelhagen P. Das Hantavirus ist im Kommen. *MMW - Fortschritte der Medizin*. 2020;162(12):19-.
4. Mir MA. Hantaviruses. *Clin Lab Med*. 2010;30(1):67-91.
5. Armstrong LR, Bryan RT, Sarisky J, Khan AS, Rowe T, Ettestad PJ, et al. Mild hantaviral disease caused by sin Nombre virus in a four-year-old child. *Pediatr Infect Dis J*. 1995;14(12):1108-10.
6. Castel G, Chevenet F, Razzauti M, Murri S, Marianneau P, Cosson JF, et al. Phylogeography of Puumala orthohantavirus in Europe. *Viruses*. 2019;11(8).
7. Camp JV, Schmon E, Krause R, Sixl W, Schmid D, Aberle SW. Genetic Diversity of Puumala orthohantavirus in Rodents and Human Patients in Austria, 2012-2019. *Viruses*. 2021;13(4).
8. 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*. 1999;18(7):467-72.
9. Linard C, Tersago K, Leirs H, Lambin EF. Environmental conditions and Puumala virus transmission in Belgium. *Int J Health Geogr*. 2007;6:55.
10. 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*. 2009;8:1.
11. Abu Sin M, Stark K, van Treeck U, Dieckmann H, Uphoff H, Hautmann W, et al. Risk factors for hantavirus infection in Germany, 2005. *Emerg Infect Dis*. 2007;13(9):1364-6.
12. Crowcroft NS, Infuso A, Ilf D, Le Guenno B, Desenclos JC, Van Loock F, et al. Risk factors for human hantavirus infection: Franco-Belgian collaborative case-control study during 1995-6 epidemic. *Bmj*. 1999;318(7200):1737-8.
13. Settergren B. Clinical aspects of nephropathia epidemica (Puumala virus infection) in Europe: a review. *Scand J Infect Dis*. 2000;32(2):125-32.
14. Sjölander KB, Elgh F, Kallio-Kokko H, Vapalahti O, Hägglund M, Palmcrantz V, et al. Evaluation of serological methods for diagnosis of Puumala hantavirus infection (nephropathia epidemica). *J Clin Microbiol*. 1997;35(12):3264-8.
15. Sehgal A, Mehta S, Sahay K, Martynova E, Rizvanov A, Baranwal M, et al. Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome in Asia: History, Pathogenesis, Diagnosis, Treatment, and Prevention. *Viruses*. 2023;15(2).
16. Vaheri A, Strandin T, Hepojoki J, Sironen T, Henttonen H, Mäkelä S, et al. Uncovering the mysteries of hantavirus infections. *Nat Rev Microbiol*. 2013;11(8):539-50.
17. Vaheri A, Henttonen H, Mustonen J. Hantavirus Research in Finland: Highlights and Perspectives. *Viruses*. 2021;13(8).
18. Hjertqvist M, Klein SL, Ahlm C, Klingstrom J. Mortality rate patterns for hemorrhagic fever with renal syndrome caused by Puumala virus. *Emerg Infect Dis*. 2010;16(10):1584-6.

19. Hatzl S, Posch F, Linhofer M, Aberle S, Zollner-Schwetz I, Krammer F, et al. Poor Prognosis for Puumala Virus Infections Predicted by Lymphopenia and Dyspnea. *Emerg Infect Dis*. 2023;29(5):1038-41.
20. Mustonen J, Makela S, Outinen T, Laine O, Jylhava J, Arstila PT, et al. The pathogenesis of nephropathia epidemica: new knowledge and unanswered questions. *Antiviral Res*. 2013;100(3):589-604.
21. Mustonen J, Outinen T, Laine O, Pörsti I, Vaheri A, Mäkelä S. Kidney disease in Puumala hantavirus infection. *Infect Dis (Lond)*. 2017;49(5):321-32.
22. Avšič-Županc T, Saksida A, Korva M. Hantavirus infections. *Clin Microbiol Infect*. 2019;21s:e6-e16.
23. Rasmuson J, Pourazar J, Linderholm M, Sandström T, Blomberg A, Ahlm C. Presence of activated airway T lymphocytes in human puumala hantavirus disease. *Chest*. 2011;140(3):715-22.
24. Settergren B, Juto P, Trollfors B, Wadell G, Norrby SR. Clinical characteristics of nephropathia epidemica in Sweden: prospective study of 74 cases. *Rev Infect Dis*. 1989;11(6):921-7.
25. Lähdevirta J. Nephropathia epidemica in Finland. A clinical histological and epidemiological study. *Ann Clin Res*. 1971;3:1-54.
26. Settergren B. Nephropathia epidemica (hemorrhagic fever with renal syndrome) in Scandinavia. *Rev Infect Dis*. 1991;13(4):736-44.
27. Nuutinen H, Vuoristo M, Färkkilä M, Kahri A, Seppälä K, Valtonen V, et al. Hemorrhagic gastropathy in epidemic nephropathy. *Gastrointest Endosc*. 1992;38(4):476-80.
28. Lähdevirta J, Savola J, Brummer-Korvenkontio M, Berndt R, Illikainen R, Vaheri A. Clinical and serological diagnosis of Nephropathia epidemica, the mild type of haemorrhagic fever with renal syndrome. *J Infect*. 1984;9(3):230-8.
29. Settergren B, Boman J, Linderholm M, Wiström J, Hägg E, Arvidsson PA. A case of nephropathia epidemica associated with panhypopituitarism and nephrotic syndrome. *Nephron*. 1992;61(2):234-5.
30. 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*. 1988;157(2):380-2.
31. Cosgriff TM. Mechanisms of disease in Hantavirus infection: pathophysiology of hemorrhagic fever with renal syndrome. *Rev Infect Dis*. 1991;13(1):97-107.
32. Mustonen J, Huttunen NP, Brummer-Korvenkontio M, Vaheri A. Clinical picture of nephropathia epidemica in children. *Acta Paediatr*. 1994;83(5):526-9.
33. Acham-Roschitz B, Aberle SW, Pirker N, Kaulfersch W, Boehm M, Roedl S, et al. Nephropathia epidemica (puumala virus infection) in Austrian children. *Pediatr Infect Dis J*. 2010;29(9):874-6.
34. Martynova E, Stott-Marshall RJ, Shakirova V, Saubanova A, Bulatova A, Davidyuk YN, et al. Differential Cytokine Responses and the Clinical Severity of Adult and Pediatric Nephropathia Epidemica. *Int J Mol Sci*. 2023;24(8).
35. Lautala P, Uhari M. Epidemic nephropathy in children. *Am J Dis Child*. 1991;145(10):1181-3.
36. Martynova E, Rizvanov A, Urbanowicz RA, Khaiboullina S. Inflammasome Contribution to the Activation of Th1, Th2, and Th17 Immune Responses. *Front Microbiol*. 2022;13:851835.
37. Hatscher L, Lehmann CHK, Purbojo A, Onderka C, Liang C, Hartmann A, et al. Select hyperactivating NLRP3 ligands enhance the T(H)1- and T(H)17-inducing potential of human type 2 conventional dendritic cells. *Sci Signal*. 2021;14(680).

38. Van Den Eeckhout B, Tavernier J, Gerlo S. Interleukin-1 as Innate Mediator of T Cell Immunity. *Front Immunol.* 2020;11:621931.
39. Ma Y, Yuan B, Zhuang R, Zhang Y, Liu B, Zhang C, et al. Hantaan virus infection induces both Th1 and ThGranzyme B+ cell immune responses that associated with viral control and clinical outcome in humans. *PLoS Pathog.* 2015;11(4):e1004788.
40. Van Epps HL, Schmaljohn CS, Ennis FA. Human memory cytotoxic T-lymphocyte (CTL) responses to Hantaan virus infection: identification of virus-specific and cross-reactive CD8(+) CTL epitopes on nucleocapsid protein. *J Virol.* 1999;73(7):5301-8.
41. Terajima M, Van Epps HL, Li D, Leporati AM, Juhlin SE, Mustonen J, et al. Generation of recombinant vaccinia viruses expressing Puumala virus proteins and use in isolating cytotoxic T cells specific for Puumala virus. *Virus Res.* 2002;84(1-2):67-77.
42. Kilpatrick ED, Terajima M, Koster FT, Catalina MD, Cruz J, Ennis FA. Role of specific CD8+ T cells in the severity of a fulminant zoonotic viral hemorrhagic fever, hantavirus pulmonary syndrome. *J Immunol.* 2004;172(5):3297-304.
43. Kallio-Kokko H, Vapalahti O, Lundkvist A, Vaehri A. Evaluation of Puumala virus IgG and IgM enzyme immunoassays based on recombinant baculovirus-expressed nucleocapsid protein for early nephropathia epidemica diagnosis. *Clin Diagn Virol.* 1998;10(1):83-90.
44. Lundkvist A, Hukic M, Hörling J, Gilljam M, Nichol S, Niklasson B. Puumala and Dobrava viruses cause hemorrhagic fever with renal syndrome in Bosnia-Herzegovina: evidence of highly cross-neutralizing antibody responses in early patient sera. *J Med Virol.* 1997;53(1):51-9.
45. Bharadwaj M, Nofchissey R, Goade D, Koster F, Hjelle B. Humoral immune responses in the hantavirus cardiopulmonary syndrome. *J Infect Dis.* 2000;182(1):43-8.
46. Miettinen MH, Mäkelä SM, Ala-Houhala IO, Huhtala HS, Kööbi T, Vaehri AI, et al. Ten-year prognosis of Puumala hantavirus-induced acute interstitial nephritis. *Kidney Int.* 2006;69(11):2043-8.
47. Valtonen M, Kauppila M, Kotilainen P, Lähdevirta J, Svartbäck CM, Kosunen O, et al. Four fatal cases of nephropathia epidemica. *Scand J Infect Dis.* 1995;27(5):515-7.
48. Muranyi W, Bahr U, Zeier M, van der Woude FJ. Hantavirus infection. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16(12):3669-79.
49. 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.* 1991;164(6):1119-27.
50. Brocato RL, Hooper JW. Progress on the Prevention and Treatment of Hantavirus Disease. *Viruses.* 2019;11(7).
51. Krüger DH, Ulrich R, Lundkvist AA. Hantavirus infections and their prevention. *Microbes Infect.* 2001;3(13):1129-44.
52. Jonsson CB, Figueiredo LT, Vapalahti O. A global perspective on hantavirus ecology, epidemiology, and disease. *Clin Microbiol Rev.* 2010;23(2):412-41.
53. Schmaljohn CS. Vaccines for hantaviruses: progress and issues. *Expert Rev Vaccines.* 2012;11(5):511-3.
54. Schöffel N, Braun M, Bendels MHK, Brüggmann D, Groneberg DA. [Human hantavirus infections]. *Zentralbl Arbeitsmed Arbeitsschutz Ergon.* 2018;68(2):94-7.

55. Schwartz GJ, Haycock GB, Edelmann CM, Jr., Spitzer A. A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine. *Pediatrics*. 1976;58(2):259-63.
56. Duale Reihe Pädiatrie: Thieme; 2012.
57. Oster O. Pädiatrisch relevante Referenzwerte: klinische Chemie. In: Hoffmann GF, Lentze MJ, Spranger J, Zepp F, editors. *Pädiatrie: Grundlagen und Praxis*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2015. p. 1-67.
58. Eckardt KU, Binet I, de Groot K, Floege J, Galle JC, Jordans I, et al. [Nomenclature for kidney function and kidney diseases - Improving assessment and prognosis through precision and comprehensibility]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2022;147(21):1398-406.
59. Angerer S, Mache C, Hubmann H, Tschauner S, Acham-Roschitz B. Nephropathia epidemica im Kindesalter: Lymphopenie und Dyspnoe als Risikokonstellation für schwere Verlaufsformen. [Abstract]. In press 2023.
60. Douglas KO, Payne K, Sabino-Santos G, Jr., Agard J. Influence of Climatic Factors on Human Hantavirus Infections in Latin America and the Caribbean: A Systematic Review. *Pathogens*. 2021;11(1).
61. Voutilainen L, Kallio ER, Niemimaa J, Vapalahti O, Henttonen H. Temporal dynamics of Puumala hantavirus infection in cyclic populations of bank voles. *Sci Rep*. 2016;6:21323.
62. Heyman P, Vaehri A, Lundkvist A, Avsic-Zupanc T. Hantavirus infections in Europe: from virus carriers to a major public-health problem. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2009;7(2):205-17.
63. Larbig R, Lehman C, Rottländer D, Reda S, Michels G, Hoppe UC, et al. [Systemic hantavirus-infection in a comatose HIV patient]. *Wien Med Wochenschr*. 2013;163(1-2):32-6.
64. Koch-Institut R. Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2013. Robert Koch-Institut; 2014. p. 211.
65. Latus J, Schwab M, Tacconelli E, Pieper FM, Wegener D, Dippon J, et al. Clinical course and long-term outcome of hantavirus-associated nephropathia epidemica, Germany. *Emerg Infect Dis*. 2015;21(1):76-83.
66. Hautala N, Partanen T, Kubin AM, Kauma H, Hautala T. Central Nervous System and Ocular Manifestations in Puumala Hantavirus Infection. *Viruses*. 2021;13(6).
67. Mehta S, Jiandani P. Ocular features of hantavirus infection. *Indian J Ophthalmol*. 2007;55(5):378-80.
68. Hautala N, Kauma H, Vapalahti O, Mähönen SM, Vainio O, Vaehri A, et al. Prospective study on ocular findings in acute Puumala hantavirus infection in hospitalised patients. *Br J Ophthalmol*. 2011;95(4):559-62.
69. Duchin JS, Koster FT, Peters CJ, Simpson GL, Tempest B, Zaki SR, et al. Hantavirus pulmonary syndrome: a clinical description of 17 patients with a newly recognized disease. The Hantavirus Study Group. *N Engl J Med*. 1994;330(14):949-55.
70. Matheus S, Houcke S, Lontsi Ngoula GR, Lecaros P, Pujó JM, Higel N, et al. Emerging Maripa Hantavirus as a Potential Cause of a Severe Health Threat in French Guiana. *Am J Trop Med Hyg*. 2023;108(5):1014-6.
71. Echterdiek F, Kitterer D, Alscher MD, Schwenger V, Ruckebrod B, Bald M, et al. Clinical course of hantavirus-induced nephropathia epidemica in children compared to adults in Germany-analysis of 317 patients. *Pediatr Nephrol*. 2019;34(7):1247-52.

72. Latus J, Kitterer D, Segerer S, Artunc F, Alscher MD, Braun N. Severe thrombocytopenia in hantavirus-induced nephropathia epidemica. *Infection*. 2015;43(1):83-7.
73. Krautkramer E, Zeier M. [Emerging zoonoses: Hantavirus infections]. *Nephrologe*. 2008;3(1):8-13.
74. Hentzien M, Mestrallet S, Halin P, Pannet LA, Lebrun D, Dramé M, et al. Bioclinical Test to Predict Nephropathia Epidemica Severity at Hospital Admission. *Emerg Infect Dis*. 2018;24(6):1045-54.
75. Outinen TK, Mäkelä S, Pörsti I, Vaehri A, Mustonen J. Severity Biomarkers in Puumala Hantavirus Infection. *Viruses*. 2021;14(1).

6 Anhang

6.1 Fragebogen

Nephropathia epidemica (PUUV-Infektion) im Kindesalter

Name:

Geschlecht:

Geburtsdatum:

Wohnadresse:

Bundesland:

Korrespondierender Arzt:

Tel.:

Fax:

Email:

Anamnese mit vermutlichem Infektionsort:

Aufnahmespital:

Stationärer Aufenthalt im Spital:

Dauer des stationären Aufenthalts:

Anamnese:

Fieber seit:

Weitere Symptome:

Medikamente:

Stationärer Aufenthalt:

Länge:

Gewicht:

RR (in mmHg):

HF:

Hypotensive Phase: ja nein

Symptome:

Fieber: max (°C): Fieberdauer: (gesamt....Tage)

Bauch-/Flanken-/Rückenschmerz: ja nein

Kopfschmerzen: ja nein

Nausea: ja nein

Erbrechen: ja nein

Diarrhoe: ja nein

Petechien: ja nein

Hämorrhagie (Konjunktiven, Epistaxis, Schleimhaut, Hämoptoe, GI-Trakt) : ja
(wo.....) nein

Neurologische Symptome (Bewusstseinstrübung, Meningismus, Krampfanfall, etc.)

ja (.....)

nein

Lumbalpunktion, falls ja:
nein

Cranielles MRI, falls ja: nein

Ophthalmologische Symptome:

Transitorische Myopie (Sehstörung/Verschwommensehen): ja nein

Andere (Lichtscheu, etc.): ja nein

Respiratorische Symptome (Tachy-/ Dyspnoe, Husten, etc.)

Falls ja, Symptome: nein

Thorax-Röntgen: ja (Befund:.....)
nein

Arthralgien: ja nein nicht dokumentiert

Lymphknotenschwellungen: falls ja, wo..... nein nicht dokumentiert

Splenomegalie: ja nein nicht dokumentiert

Ergüsse: Pleura: ja nein nicht dokumentiert

Perikard: ja nein nicht dokumentiert

Aszites: ja nein nicht dokumentiert

Minimales Serum-Natrium mmol/L
 Minimales Serum-Gesamtkalzium: mmol/L
 Minimales ionisiertes Kalzium mmol/ L
 Minimales Serum-Protein: g/dL
 Minimales Serum-Albumin: g/dL
 Max. ALT U/L Max. AST U/L Max. GGT U/L
 Max. LDH U/L
 Max. Kreatinin mg/dL
 Max. CK U/L nicht untersucht
 Max. Amylase U/L nicht untersucht
 Max. Lipase U/L nicht untersucht

Harn-Befund

Max. Proteinurie g/L, Harn eiweißfrei am
 Tubuläre Proteinurie: ja nein nicht dokumentiert
 Glucosurie: ja nein nicht dokumentiert
 Mikrohämaturie: ja (max. /mm³) nein nicht dokumentiert
 Makrohämaturie: ja (max. /mm³) nein nicht dokumentiert
 Leukozyturie: ja (max. /mm³) nein nicht dokumentiert

PUUV-Serologie

Datum	Schnelltest	IgG	IgM

Therapie:

Symptomatisch: ja nein
 NSAID: ja nein

Andere (Steroid,...?) ja (.....) nein

Verlauf nach Entlassung

Letzte Kontrolluntersuchung am

RR mmHg, Kreatinin, Harnbefund