

Aus dem Robert-Bosch-Krankenhaus Stuttgart  
(Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Tübingen)  
Abteilung für Innere Medizin und Nephrologie

**Langzeitprognose der Nephropathia Epidemica in  
Süddeutschland – Retro- und prospektive Untersuchung  
von 456 Patienten**

**Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard Karls Universität  
zu Tübingen**

**vorgelegt von  
Pieper, Friedrich-Michael**

**2020**

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. N. Braun  
2. Berichterstatter: Professor Dr. N. Heyne

Tag der Disputation: 16.01.2020

**Ich widme diese Arbeit meinen Eltern  
Renate Pieper und Franz-Xaver Friedel.**

## **Inhaltsverzeichnis**

<b>Abbildungsverzeichnis</b>	VI
<b>Tabellenverzeichnis</b>	VIII
<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	IX
<b>1. Einleitung</b>	10
1.1. Erreger	10
1.2. Reservoir	13
1.3. Übertragungsweg	18
1.4. Hantavirusassoziierte Krankheitsbilder mit jeweiliger Klinik	23
1.4.1. Hämorrhagisches Fieber mit renalem Syndrom (HFRS)	23
1.4.1.1 Nephropathia Epidemica (NE)	25
1.4.2. Hämorrhagisches Fieber mit Kardio-Pulmonalem Syndrom (HCPS)	26
1.5. Zielsetzung	28
1.6. Fragestellung	34
<b>2. Methoden</b>	35
2.1. Probanden	35
2.2. Material und Methoden	36
2.2.1. Fragebogen	36
2.2.2. Blutdruckmessung	37
2.2.3. Blutentnahme	39
2.2.3.1. Antikörper-ELISA	40
2.2.4. Urinprobe	42
2.3. Statistische Analyse	43
<b>3. Ergebnisse</b>	44
3.1. Charakterisierung der untersuchten Probanden	44
3.2. Untersuchungsergebnisse	48
3.2.1. Rekonvaleszenzzeit	48
3.2.2. Laborergebnisse bei Follow-up Untersuchung	48
3.2.2.1. Erhobene Laborwerte	48
3.2.2.1.1. Serumkreatinin	49
3.2.2.1.2. Übrige Laborbefunde	50
3.2.2.2. Urinanalyse	50

3.2.2.2.1. Hämaturie	50
3.2.2.2.2. Proteinurie	51
3.2.3. Blutdruckwerte bei Follow-up Untersuchung	51
3.2.4. Immunstatus bei Follow-up Untersuchung	53
<b>4. Diskussion</b>	55
4.1. Zusammenfassung der Ergebnisse	55
4.2. Interpretation der Ergebnisse	55
4.3. Limitationen der Arbeit	61
4.4. Fazit und Ausblick	62
<b>5. Zusammenfassung</b>	64
<b>6. Literaturverzeichnis</b>	LXV
<b>7. Erklärungen zum Eigenanteil</b>	LXXVII
<b>8. Anhang</b>	LXXVIII
8.1. Anschreiben	LXXVIII
8.2. Fragebogen	LXXX

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematische Darstellung eines Hantavirus. RNA-Segmente:

large (L) kodiert die RNA Polymerase; medium (M) kodiert die Glykoproteine (Gn und Gc); small (S) kodiert die Nucleokapsidproteine.

Abbildung 2: Myodes Glareolus (Rötelmaus)

(Myodes glareolus - Bank Vole sitting on the forest floor by Evan James Hymo (CC BY 3.0)

[http://commons.wikimedia.org/wiki/Myodes\\_glareolus?selang=de#mediaviewer/File:BankVole.jpg](http://commons.wikimedia.org/wiki/Myodes_glareolus?selang=de#mediaviewer/File:BankVole.jpg))

Abbildung 3: Verbreitungsgebiet der Rötelmaus (Myodes glareolus)

(Ausschnitt aus: „Mapa Myodes glareolus“ von Osado - Eigenes Werk. Lizenziert unter Public domain über Wikimedia Commons -

[http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Mapa\\_Myodes\\_glareolus.png#mediaviewer/File:Mapa\\_Myodes\\_glareolus.png](http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Mapa_Myodes_glareolus.png#mediaviewer/File:Mapa_Myodes_glareolus.png))

Abbildung 4: In den Jahren 2001-2010 an das Landesgesundheitsamt Baden-Württemberg gemeldete Fälle. Aufgeschlüsselt nach Landkreisen.

(orientiert an Hantavirus-Erkrankungen - Epidemiologische Situation in Baden-Württemberg 2010 (Landesgesundheitsamt Baden-Württemberg) und Robert Koch-Institut: <https://survstat.rki.de/>)

Abbildung 5: Anteil der Buchenwälder an der Fläche der einzelnen Landkreise Baden-Württembergs. (orientiert an Hantavirus-Erkrankungen - Epidemiologische

Situation in Baden-Württemberg 2010 (Landesgesundheitsamt Baden-Württemberg) und Robert Koch-Institut: <https://survstat.rki.de/>)

Abbildung 6: An das Robert-Koch-Institut gemeldete Hantavirusfälle im Zeitraum 2001 bis 2014, Aufschlüsselung nach Meldewoche (Robert Koch-Institut:

<https://survstat.rki.de/>)

Abbildung 7: An das Robert-Koch-Institut gemeldete Hantavirusfälle im Zeitraum 2001 bis 2016 (Robert Koch-Institut: SurvStat,

<http://www3.rki.de/SurvStat>)

Abbildung 8: Ein mit Bunyavirus-Antigenen beladener Teststreifen wird mit verdünntem Serum oder Plasma inkubiert.

Abbildung 9: Zugabe von Peroxidase-konjugierten anti-human Antikörpern.

Abbildung 10: Nach Zugabe von Färbelösung entstehen an den mit Antikörpern besetzten Stellen der Teststreifen Farbbanden.

Abbildung 11: Zeitpunkt der Follow-up Untersuchung in Monaten nach Infektion (Dr. Simon Müller, PD Dr. Jürgen Dippon. Studie Hanta-Virus. 18.07.2013)

Abbildung 12: Patientenalter bei Diagnosestellung

(Dr. Simon Müller, PD Dr. Jürgen Dippon. Studie Hanta-Virus. 18.07.2013)

Abbildung 13: Subjektive Krankheitsdauer der Patienten in Wochen. Im Median betrug die Krankheitsdauer 4 Wochen (Interquartilenrange (IQR) 2-8 Wochen).

Abbildung 14: Blutdruckwerte in Follow-up Messung aufgeschlüsselt nach Geschlecht. Orange: Frauen. Gelb: Männer.

Abbildung 15: Alle Patienten bei denen in der Follow-up Untersuchung ein erhöhter Blutdruck gemessen worden war, wurden innerhalb von 8 Wochen nach der Untersuchung erneut kontaktiert um die Blutdruckmessung im ambulanten Setting zu reevaluieren. Die Ergebnisse der Kontrollmessung sind hier dargestellt. Ein Bluthochdruck (Stadium 1 und 2) konnte nur noch bei insgesamt 24% aller Patienten gemessen werden.

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Übersicht Hantaviren (orientiert an 16 und 17)

Tabelle 2: Hantavirusspezifische Krankheitsbilder und auslösender  
Hantaviruserotyp (6, 17, 19, 20, 21, 22 und 23)

Tabelle 3: An das Robert-Koch-Institut gemeldete Hantavirusfälle im Zeitraum  
2001 bis 2008 (Robert Koch-Institut: SurvStat, <http://www3.rki.de/SurvStat>)

Tabelle 4: An das Robert-Koch-Institut gemeldete Hantavirusfälle im Zeitraum  
2009 bis 2016 (Robert Koch-Institut: SurvStat, <http://www3.rki.de/SurvStat>)

Tabelle 5: An das Robert-Koch-Institut gemeldete Hantavirusfälle im Zeitraum  
2001 bis 2016, Aufschlüsselung nach serologisch nachgewiesenem  
Hantaviruserotyp (Robert Koch-Institut: SurvStat, <http://www3.rki.de/SurvStat>)

Tabelle 6: Ausgewählte Fragen aus dem angehängten Fragebogen

Tabelle 7: Einteilung der Blutdruckstadien nach 'The Seventh Report of the Joint  
National Committee on Prevention'

Tabelle 8: Bei der Follow-up Untersuchung erhobene Blutwerte

Tabelle 9: Bei der Follow-up Untersuchung erhobene Urinwerte

Tabelle 10: Charakterisierung der Probanden

Tabelle 11: Ergebnisse, der bei der Follow-up Untersuchung erhobenen  
Laborbefunde, welche sich sämtlich im Normbereich befanden.  
Interquartilenrange (IQR) der Ergebnisse in Klammern angegeben.

Tabelle 12: Ergebnisse, der bei der Follow-up Untersuchung erhobenen  
Urinwerte.

Tabelle 13: Seroprävalenz der hantavirusspezifischen Immunglobulin-Antikörper



## **Abkürzungsverzeichnis**

HFRS	Hämorrhagisches Fieber mit renalem Syndrom
HCPS	Hämorrhagisches Fieber mit Kardio- Pulmonalem Syndrom
NE	Nephropathia Epidemica
PUUV	Hantavirusserotyp: Puumalavirus

### **1. Einleitung**

#### 1.1. Erreger

Erstmals von einer großen Öffentlichkeit wahrgenommen wurden Hantavirusinfektionen zur Zeit des Koreakrieges (1950), als mehrere tausend amerikanische Soldaten in der Nähe des Flusses Hantaan an einem akuten fieberhaften Infekt mit akutem Nierenversagen und Schock teilweise letal erkrankten (1 und 2). Das verursachende Hantaanvirus aus der Gattung der Hantaviren wurde 1976 von Lee et al. entdeckt (3). Berichte, die zu einer Infektion mit dem Hantaanvirus passen würden, lassen sich jedoch schon bis in das erste Jahrtausend nach Christus datieren (4 und 5). Die Krankheitsbilder, welche durch Hantaviren ausgelöst werden, gehören zu den viralen hämorrhagischen Fiebern, welche neben Hantaviren auch durch z.B. Ebola-, Lassa-, Gelbfieber- und weiteren Viren ausgelöst werden können. Hantaviren gehören zur Familie der Bunyaviridae und bilden eines der 5 Genus (Hanta-, Nairo-, Orthobunya-, Phlebo-, und Tospovirus) dieser Familie. Es handelt sich um einzelsträngige RNA-Viren, die von einer Lipidhülle umgeben und circa 100nm groß sind (6 und 7) (Abbildung 1).

## Einleitung

---

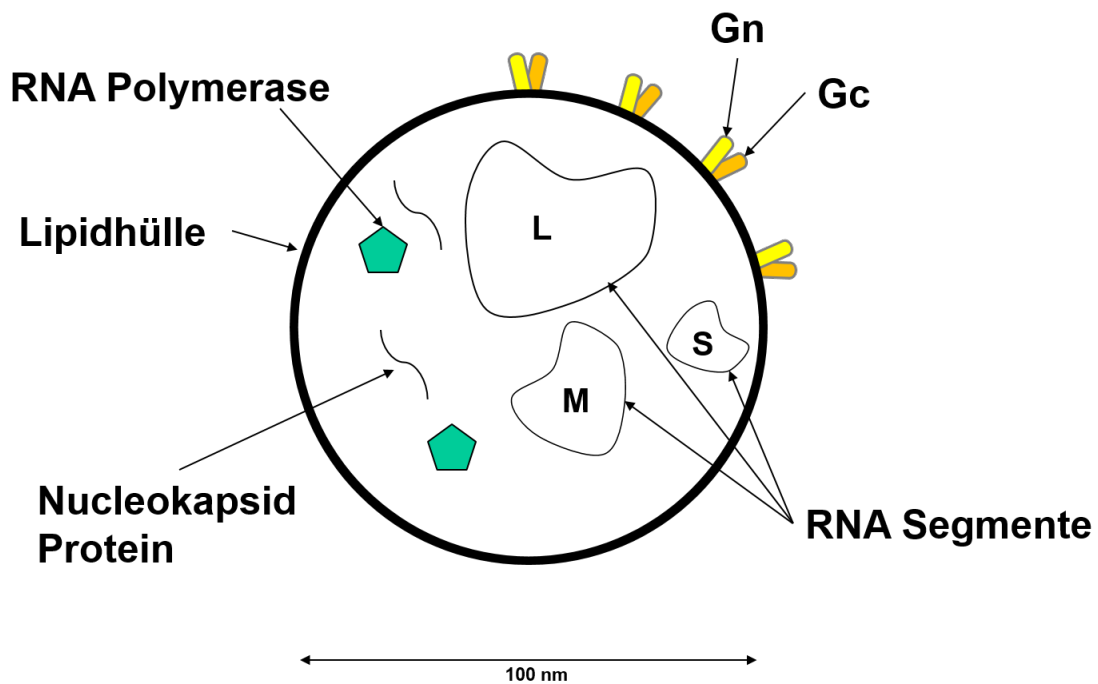


Abbildung 1: Schematische Darstellung eines Hantavirus. RNA-Segmente: large (L) kodiert die RNA Polymerase; medium (M) kodiert die Glykoproteine (Gn und Gc); small (S) kodiert die Nucleokapsidproteine.

Die RNA ist dabei in drei Segmente geteilt, ein S (small), M (medium) und L (large) Segment (8).

Das kleinste RNA-Segment kodiert für das virale Nucleokapsidprotein, welches mit den RNA Segmenten komplexiert und eine helikale Struktur ausbildet (9). Das mittlere Segment kodiert für die Glykoproteine Gn (ehemals G1) und Gc (ehemals G2), welche sich außen auf der Hülle des Virus befinden (10). Das größte RNA Segment kodiert für die virale RNA-abhängige RNA Polymerase (11). Die Segmente tragen eine nicht-kodierende Region am 5' und am 3' Ende, wobei das 3' Ende des kleinsten RNA-Segments innerhalb eines Hantavirusserotyps in Länge und Sequenz konstant ist (12). Anhand dieses 3' Endes lassen sich unterschiedliche Serotypen bestimmen, welche sich auch in

## Einleitung

---

ihrer geographischen Verteilung und der Schwere des ausgelösten Krankheitsbildes unterscheiden (Tabelle 1).

Der Eintritt des Virus in die jeweiligen Zellen erfolgt über die Glykoproteine an der Virusoberfläche, die mit den Oberflächenproteinen der Zielzellen interagieren. Eindringen in die Zelle vermehrt sich das Virus, jedoch ohne zytopathische Effekte auf die Zielzelle auszuüben (13). Beeinträchtigt werden durch das eingedrungene Virus jedoch die Struktur und die Funktionsfähigkeit der Zell-zu-Zell Kontakte, unter anderem durch eine Verminderung des Tight-junction Proteins ZO-1, wodurch die transepitheliale Durchlässigkeit und Kapillarpermeabilität erhöht wird und es letztlich zu einem vaskulären Leck kommt (14 und 15). Das Ausmaß der ZO-1 Verminderung auf glomeruläre Zellen scheint dabei mit der Krankheitsschwere zu korrelieren (14).

Nach auslösendem Krankheitsbild, geographischer Verteilung und Serotyp lassen sich Hantaviren in 2 große Gruppen unterteilen.

## Einleitung

Hantaviren der 'alten Welt'	Hantaviren der 'neuen Welt'
<ul style="list-style-type: none"><li>• Amur</li><li>• Dobrava/Belgrade</li><li>• Far East</li><li>• Hantaan</li><li>• Puumala</li><li>• Saaremaa</li><li>• Seoul</li><li>• Sochi</li><li>• Tula</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Andes</li><li>• Araraquara</li><li>• Bermejo</li><li>• Bayou</li><li>• Black Creek Canal</li><li>• Castelados Sonhos</li><li>• Choclo</li><li>• Hu39694</li><li>• Juquitiba</li><li>• Laguna Negra</li><li>• Lechiguanas</li><li>• Maciel</li><li>• Monongahela</li><li>• New York</li><li>• Orán</li><li>• Río Mamoré</li><li>• Sin Nombre</li></ul>

Tabelle 1: Übersicht Hantaviren (orientiert an 16 und 17)

### 1.2. Reservoir

Im Gegensatz zu den anderen 4 Genus der Bunyaviridae (Nairo-, Orthobunya-, Phlebo-, und Tospovirus), welche über Arthropoden übertragen werden, werden die Hantaviren über Nagetiere und Insektenfresser wie Maulwürfe verbreitet (18). Üblicherweise wird ein bestimmtes Hantavirus nur durch eine einzige Reservoirspezies übertragen. Die Verbindung mit der jeweiligen Wirtsspezies ist

## Einleitung

---

dabei sehr streng und spiegelt sich daher auch in der geographischen Verbreitung des Virus wieder, welche sich gut mit dem geographischen Vorkommen der Wirtsspezies deckt (Tabelle 2) (6, 17, 19, 20, 21, 22, 23). Selten konnten die Viren auch in anderen Tierarten wie beispielsweise in Vögeln, Fledermäusen und Katzen nachgewiesen werden, wobei jedoch bisher davon ausgegangen wird, dass es sich bei diesen Spezies, ebenso wie beim Menschen um Endwirte handelt (24, 25, 26, 27 und 28). In Ihren Wirtstieren verursachen die Hantaviren eine persistierende chronische Entzündung (29 und 30).



Abbildung 2: *Myodes Glareolus* (Rötelmaus) (*Myodes glareolus* - Bank Vole sitting on the forest floor by Evan James Hymo (CC BY 3.0)

[http://commons.wikimedia.org/wiki/Myodes\\_glareolus?selang=de#mediaviewer/File:BankVole.jp](http://commons.wikimedia.org/wiki/Myodes_glareolus?selang=de#mediaviewer/File:BankVole.jp)

## Einleitung

---

g)

Das Reservoir des, für die in Süddeutschland vorkommende Nephropathia epidemica (folgend NE abgekürzt) verantwortliche, Hantavirusserotyps Puumala ist die Rötelmaus (Abbildung 2). Die Rötelmaus ist eines der häufigsten in Europa vorkommenden Säugetiere und hat seinen Verbreitungsraum vor allem in Mitteleuropa bis nach Zentralasien reichend (Abbildung 3) (31).

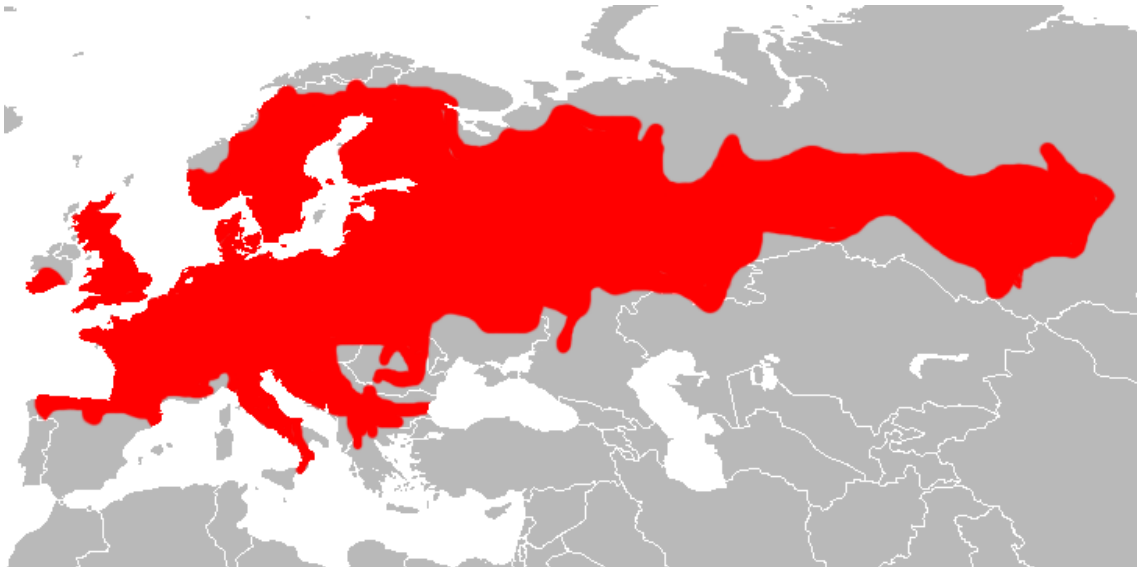


Abbildung 3: Verbreitungsgebiet der Rötelmaus (*Myodes glareolus*) (Ausschnitt aus: „Mapa *Myodes glareolus*“ von Osado - Eigenes Werk. Lizenziert unter Public domain über Wikimedia Commons -

[http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Mapa\\_Myodes\\_glareolus.png#mediaviewer/File:Mapa\\_Myodes\\_glareolus.png](http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Mapa_Myodes_glareolus.png#mediaviewer/File:Mapa_Myodes_glareolus.png))

Als natürliches Habitat fühlt sich die Maus dabei in jeglicher 'grünen' Umgebung wohl: Wälder, Wiesen, Felder, Uferzonen, Sumpf-/ Moorgebieten und Gärten (32). Ausgewachsene Rötelmäuse werden bis ca. 20g schwer und können eine

## Einleitung

---

Länge (zwischen Kopf und Schwanzspitze) von bis zu 15cm erreichen, wobei der Schwanz etwa ein Drittel der Körpergröße ausmacht (31). Ein relevanter Körpergrößenunterschied zwischen männlichen und weiblichen Tieren besteht nicht, jedoch bestehen zwischen Populationen unterschiedlicher Regionen Gewichts- und Größenunterschiede von bis zu 300%. Die Ohren und Augen sind im Vergleich zu anderen Mäusen eher klein. Die Fellfarbe des Rückens variiert zwischen Rotbraun- und Grautönen, der Bauch und die Flanken sind von weißlich bis cremefarbenem Fell bedeckt (31). Rötelmäuse sind omnivor (Allesfresser). Hervorzuheben sind jedoch Bucheckern als eine der bevorzugten Nahrungsquellen, welche das gehäufte Auftreten der Maus in Buchenwäldern erklären (33). Die Lebenserwartung der Rötelmaus beträgt circa 3-4 Jahre (34).



## Einleitung

<b>Krankheit und Kontinent</b>	<b>Virus</b>	<b>Abkürzung</b>	<b>Reservoir</b>
<b>HFRS/Europa</b>	Dobrava-Belgrade DOBVAa DOBVAf DOBVAp	DOBV	Apodemus agrarius A. flavicollis A. ponticus
	Saaremaa	SAAV	A. agrarius
	Puumala	PUUV	Myodes glareolus
	Tula	TULV	Microtus arvalis M. agrestis M. rossiameridionalis
<b>HFRS/Asien</b>	Hantaan	HTNV	Apodemus agrarius
	Amur/Soochong		A. peninsulae
	Seoul	SEOV	Rattus spp.
	Thailand	THAIV	Bandicota indica
<b>HFRS/Afrika</b>	Sangassou or related viruses	SANGV	Hylomyscus simus
<b>HCPS/Amerika</b>	Andes	ANDV	Oligoryzomys longicaudatus
	Orán	ORNV	O. longicaudatus
	Bermejo	BMJV	O. chacoensis
	Lechiguanas	LECV	O. flavescens
	Rio Mamorec	RIOMV	O. microtis
	Choclo	CHOV	O. fulvescens

## Einleitung

Maciel	MCLV	Necromys benefactus
Laguna Negrac	LVN	Calomys laucha
Araraquara	ARAV	Bolomys lasiurus
Hu39694		unbekannt
Castelo dos Sonhos	CA SV	unbekannt
Juquitiba	JUQV	O. nigripes
Bayou	BAYV	Oryzomys palustris
Black Creek Canal	BCCV	Sigmodon hispidus
Sin Nombre	SNV	Peromyscus maniculatus
New York	NYV	P. leucopus
Monongahela nubiterrae	MGLV	P. maniculatus

Tabelle 2: Hantavirus-spezifische Krankheitsbilder und auslösender Hantavirusserotyp (6, 17, 19, 20, 21, 22 und 23)

### 1.3. Übertragungsweg

In den Wirtstieren verursachen die Viren eine chronische, inapparente Infektion mit langer Virämiedauer (29 und 30). Die Übertragung des Hantavirus erfolgt über die Ausscheidungen der Wirtstiere, welche die Viren in ihrem Speichel, Urin und Faeces an die Umwelt abgeben (28). Wobei die Infektion weiterer Wirte und der Endwirte dann meist aerogen erfolgt, indem die virushaltigen Partikel eingeatmet werden (35). Andere potentielle Infektionswege können allerdings auch Bisse infizierter Wirte sein (36). In Einzelfällen sind beim hochvirulenten Hantavirusserotyp Andes (ANDV) durch engen Kontakt zur infizierten Person oder deren flüssigen Ausscheidungen auch Übertragungen

## Einleitung

---

von Mensch zu Mensch beschrieben (37).

Die Inzidenz der Erkrankungen beim Menschen hängt daher stark von der Größe der lokalen Mäusepopulation und dem Prozentsatz der virustragenden Individuen der jeweiligen Population ab (38, 39, 40 und 41). Obige Faktoren unterliegen dabei saisonalen und regionalen Unterschieden, sodass durch die Beobachtung der Populationsänderungen der Mäuse recht genaue Vorhersagen über den Zeitpunkt der Hantavirusepidemien beim Menschen getroffen werden können (42 und 43).

Die in Wellen alle 3-5 Jahre auftretenden Epidemien beim Menschen sind durch die Vermehrungszyklen der Rötelmaus bedingt, wobei die Beschreibung der Vermehrungszyklen über ein Jahr hinweg und über mehrere Jahre unterschieden wird (44). Der jährliche Vermehrungszyklus der Rötelmaus umfasst die Populationsänderung der Mäuse über ein Jahr hinweg, welcher sich paarungsbedingt durch ein starkes Wachstum der Mäusepopulation im Sommer und einer Populationsabnahme im Winter/Frühjahr beschreiben lässt (44). Mehrjährige Zyklen von 3-5 Jahren beschreiben Schwankungen, welche zum einen von klimatischen Ursachen verursachten Wanderungen der Mäuse bedingt sind (34, 45 und 46). Zum anderen werden mehrjährige Zyklen durch milde Winter und Jahre einer sogenannten Buchenmast beeinflusst. In diesen Buchenmastjahren tragen die Buchen deutlich höhere Zahlen an Samen, die wiederum den Rötelmäusen als wichtige Futterquelle dienen und somit zu einem passageren Populationszuwachs führen (33, 46, 47, 48 und 49). Dass Buchensamen eine bevorzugte und wichtige Nahrungsquelle der Rötelmäuse darstellen, zeigt sich indirekt auch über die erhöhten Inzidenzfälle für Hantavirusinfektionen beim Menschen in Gebieten mit überwiegend vorkommenden Buchenwäldern. Vergleicht man die Anzahl der an das Gesundheitsamt gemeldeten Hantavirus-Fälle in Baden-Württemberg aus den jeweiligen Landkreisen mit dem Flächenanteil der Buchenwälder zeigen sich sehr ähnliche Verteilungsmuster (siehe Abbildung 4 und 5).

## Einleitung

---

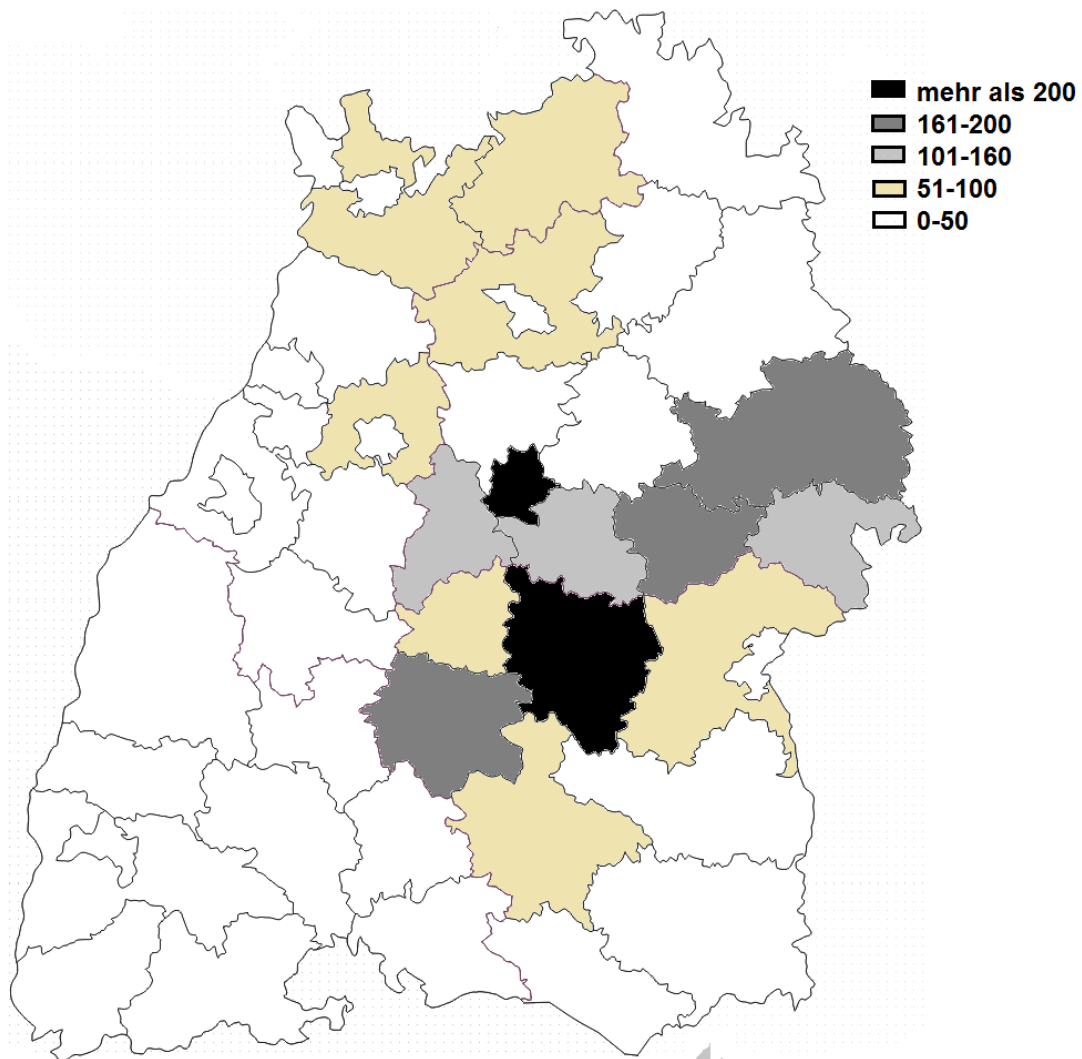


Abbildung 4: In den Jahren 2001-2010 an das Landesgesundheitsamt Baden-Württemberg gemeldete Fälle. Aufgeschlüsselt nach Landkreisen. (orientiert an Hantavirus-Erkrankungen - Epidemiologische Situation in Baden-Württemberg 2010 (Landesgesundheitsamt Baden-Württemberg) und Robert Koch-Institut: <https://survstat.rki.de/>)

## Einleitung

---

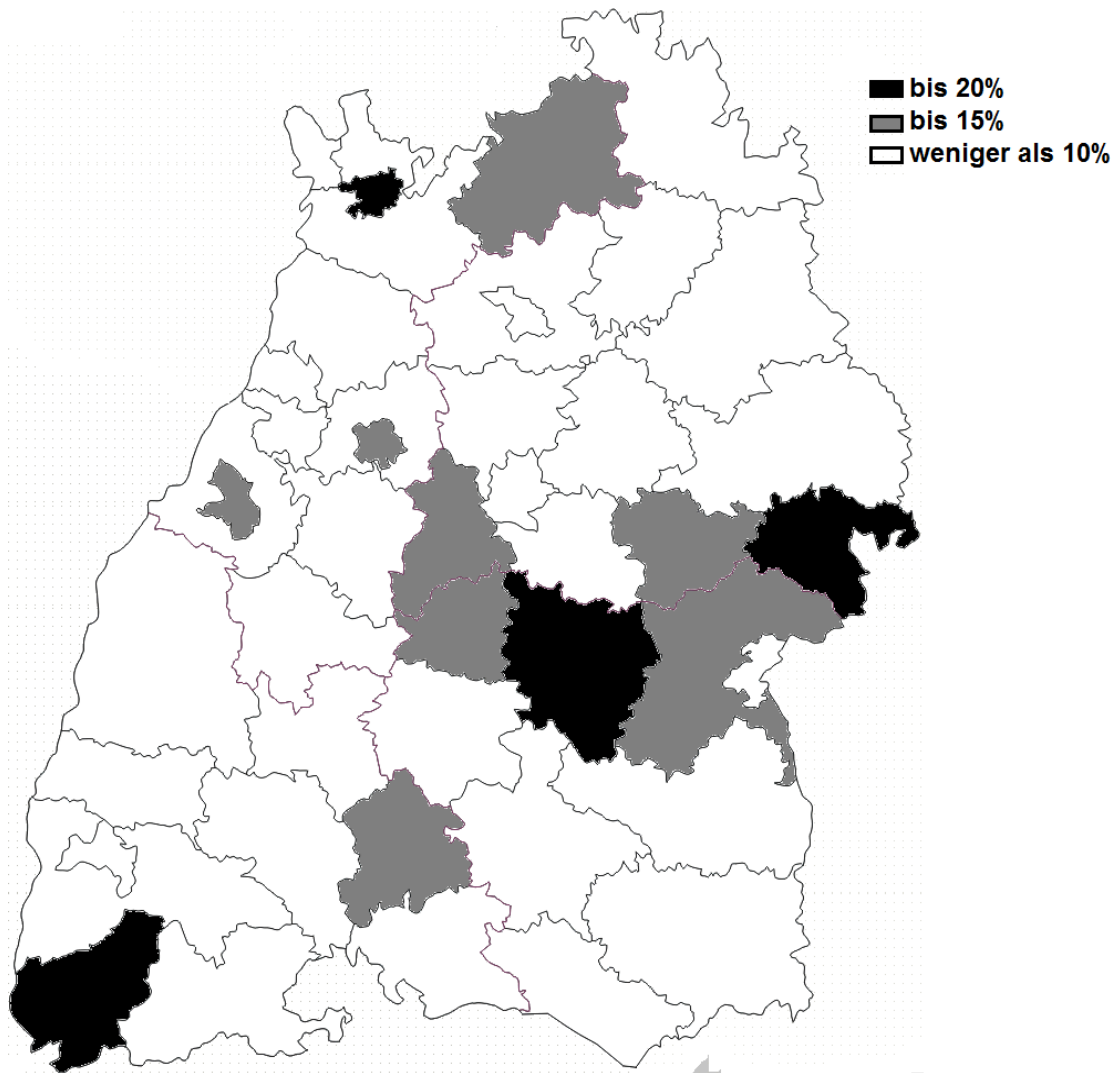


Abbildung 5: Anteil der Buchenwälder an der Fläche der einzelnen Landkreise Baden-Württembergs. (orientiert an Hantavirus-Erkrankungen - Epidemiologische Situation in Baden-Württemberg 2010 (Landesgesundheitsamt Baden-Württemberg) und Robert Koch-Institut: <https://survstat.rki.de/>)

## Einleitung

---

Monate mit besonders hohen Inzidenzzahlen beim Menschen sind Mai, Juni und Juli (Kalenderwoche 16-30) (Abbildung 6). Die Spitze in den Sommermonaten ist dabei durch den vermehrten Aufenthalt des Menschen in der freien Natur zu erklären, die fortbestehende Inzidenz in den Wintermonaten durch die Flucht der Mäuse vor der Kälte in die Nähe des Menschen, wie z.B. Kellerräume (50 und 51).

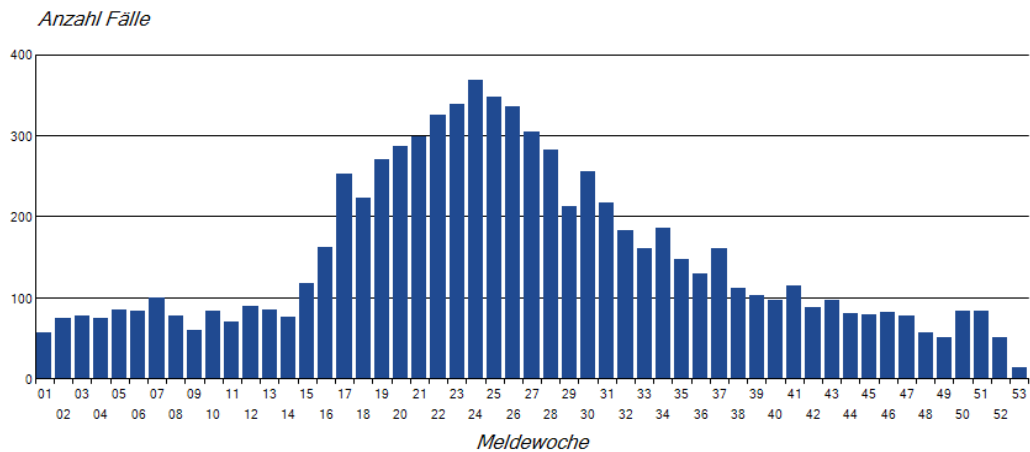


Abbildung 6: An das Robert-Koch-Institut gemeldete Hantavirusfälle im Zeitraum 2001 bis 2014, Aufschlüsselung nach Meldewoche (Robert Koch-Institut: <https://survstat.rki.de/>)

Als Risikofaktoren für eine Infektion zählen alle Aktivitäten, bei denen die Möglichkeit eines Kontaktes mit Rötelmausexkrementen besteht, insbesondere wenn dabei Staubentwicklung auftritt. Als beispielhafte Aktivitäten sind zu nennen: Reparaturen am Haus, Aufräumarbeiten (insbesondere im Keller, in der Garage, auf dem Dachboden und im Gartenhaus), berufliche Aktivitäten und Freizeitaktivitäten im Waldgebiet (52 und 53). Weiter konnte gezeigt werden, dass Menschen, welche Aussagen, wie 'lebe nahe am Wald' und 'sehe regelmäßig Nagetiere und/oder deren Exkremente in der Nähe meines

Wohnortes', ein erhöhtes Risiko für eine Hantavirusinfektion haben (52 und 54). Ein weiterer, von Mäusekontakten unabhängiger, Risikofaktor scheint 'Rauchen' zu sein, wobei die Ursache hierfür noch nicht erklärt ist. Angenommen wird eine höhere Vulnerabilität der Atemwege für Infektionen (55).

### 1.4 Hantavirusassoziierte Krankheitsbilder mit jeweiliger Klinik

#### 1.4.1 Hämorrhagisches Fieber mit renalem Syndrom (HFRS)

Das hämorrhagische Fieber mit renalem Syndrom kommt vor allem im ostasiatischen Raum und auf dem Balkan vor und wird durch 8 der oben (Tabelle 2) aufgeführten Hantaviren übertragen (Amur, Dobrava/Belgrade, Far East, Hantaan, Puumala, Saaremaa, Seoul, Sochi), wobei je nach auslösendem Virus, die klassischen Charakteristika des Krankheitsverlaufes sowie die Schwere des Verlaufes in einer unterschiedlichen Prävalenz und Ausprägung auftreten können (6).

Typischerweise tritt eine Trias aus Fieber, Hämorrhagie und Nierenversagen auf (56). Der Krankheitsverlauf kann dabei in 6 Phasen unterteilt werden:

#### Inkubationsphase:

Die Dauer zwischen Infektion und dem Auftreten erster Symptome beträgt circa 2-4 Wochen.

#### Prodromalphase:

Der Inkubationsphase folgt das Prodromalstadium für ca. 3-5 Tage mit abrupt einsetzendem Fieber, häufig in Begleitung grippaler Symptome wie Bauch- und Flankenschmerzen, sowie Muskelschmerzen (57, 58 und 59). Weiter treten neurologische Symptome wie Kopfschmerzen, Schwindel und seltener epileptische Anfälle, fokale Enzephalitiden oder isolierte Nervenausfälle auf (57, 58 und 59).

Laborchemisch zeigt sich eine Entzündungskonstellation mit erhöhter

## Einleitung

---

Leukozytenzahl und C-reaktivem Protein. Außerdem zeigt sich eine fallende Thrombozytenzahl, welche mit hämorrhagischen Erscheinungen wie subkonjunktivalen Einblutungen und petechialen Mundschleimhautinjektionen einhergehen können. Antikörper vom Immunglobulin Typ M können in 50% der Fälle schon in diesem Stadium nachgewiesen werden (60).

Gegen Ende des Prodromalstadiums kommt es zur Hämaturie und schweren Albuminurie, welche die hypotensive Phase einleitet.

### Hypotensive Phase:

Diese Phase ist geprägt von zunehmender Thrombozytopenie, Proteinurie, Mikro-/Makrohämaturie und Hypotonie. Der Eiweißverlust kann zu Aszites, Ödemen und Pleuraergüssen führen, welche bei Infektionen mit Dobrava-Belgrade in bis zu einem Viertel der Patienten zu Zeichen eines hypovolämischen Schockzustandes führen (61, 62 und 63). Des Weiteren kommt es häufig zu Übelkeit und Erbrechen, sowie seltener zu Zeichen eines akuten Abdomens, welches in Kombination mit Fieber und der Infektkonstellation zur Fehldiagnose einer akuten Appendizitis führen kann (64, 65 und 66). Diese hypotensive Phase hält ein bis zwei Tage an.

### Oligurische Phase:

Die Mortalität ist in dieser Phase am höchsten (67). Es kommt über 3-5 Tage zur Oligurie bis hin zur Anurie, die Blutdruckwerte steigen meist wieder auf normotone Werte an. Je nach Ausprägung des akuten Nierenversagens kommt es zu Urämie und Elektrolytstörungen, welche bei circa 5% der Patienten, die einer stationäre Behandlung bedürfen, eine passagere Nierenersatztherapie notwendig macht (63 und 68). Die Urämie verstärkt die Hämorrhagie, sodass es in bis zu 60% der Fälle zu Blutungskomplikationen wie Meläna, Hämoptysen, Ekchymosen, Hämatemesis, disseminierter intravasaler Gerinnung und Einblutungen in die Hypophyse oder das Myokard kommen kann (63, 69 und



70). Vorübergehende EKG-Veränderungen, wie Rhythmus- und Überleitungsstörungen, lassen sich in knapp 40% der Fälle nachweisen (71).

Diuretische und Konvaleszenz Phase:

In diesen Phasen steigt die Urinausscheidung zunächst wieder stark an und kann ein Ausscheidungsvolumen von bis zu 6 Litern pro Tag erreichen, welches oft durch intravenöse Gaben ersetzt werden muss (72). Während der Polyurie klagen Patienten über muskuläre Schwäche und Zittern. Die Polyurie nimmt dann über Wochen bis Monate wieder ab und es kommt zu einer progressiven Verbesserung des Allgemeinzustandes (67).

Die Mortalität wird sowohl von individuellen Faktoren als auch durch das auslösende Virus bestimmt und ist letztlich einer Kombination aus Blutungskomplikationen, Schock und Niereninsuffizienz, bzw. Urämie geschuldet, wobei sich die Mortalitätsraten stark unterscheiden: Seoulvirusinfektion mit einem leichten Verlauf und einer Mortalitätsrate von 0-2%, Hantaan/Dobrava/Belgradevirusinfektion mit einem schweren Verlauf und einer Mortalitätsrate von 9-12% (73 und 74).

### 1.4.1.1 Nephropathia Epidemica (NE)

Bei der Nephropathia Epidemica handelt es sich um eine Sonderform des hämorrhagischen Fiebers mit renalem Syndrom (HFRS), verursacht durch den Hantavirusserotyp Puumala, welcher hochprävalent in Skandinavien, Nord-/Zentraleuropa und auf dem Balkan ist (75). Der Name Puumala leitet sich von der gleichnamigen, in Südostfinland befindlichen, Gemeinde Puumala ab. Der klinische Verlauf ist im Vergleich zum HFRS milder. Schwere Komplikationen treten seltener auf und die Mortalität ist mit 0,1-0,4% ebenfalls niedriger (76). Die Erkrankung verläuft ähnlich dem HFRS in Phasen beginnend mit Fieber, Übelkeit, Erbrechen und Gliederschmerzen aus völligem

Wohlbefinden heraus (53, 77, 78 und 79). Im Verlauf kommt es häufig zu Lumbalgien und kolikartigen, abdominellen Schmerzen, welche (wie auch beim HFRS) häufig zur Fehldiagnose einer akuten Appendizitis führen können (80). Als mögliches Korrelat der gastrointestinalen Symptomatik konnte während der akuten NE Erkrankung nach fälschlich durchgeführter Appendektomie, beziehungsweise in koloskopischen Biopsien, in der histologischen Aufarbeitung PUUV RNA und das Nukleokapsid-Antigen von PUUV in Endothelzellen von Kapillaren und größeren Gefäßen nachgewiesen werden (66 und 81). Weiter klagten die Patienten über Photophobie und Sehstörungen bedingt durch eine passagere Myopie im Rahmen einer gestörten Kapillarpermeabilität und folgender Linsenverdickung (60, 82, 83 und 84). Des Weiteren kann es zu teils extremen Thrombozytopenien (bis 2000/ul) mit Epistaxis, Petechien und konjunktivalen Injektionen kommen, wobei schwerwiegendere Blutungskomplikationen und Schockzustände sehr selten sind (53, 85 und 86). In Einzelfällen dokumentiert, sind allerdings Assoziationen der NE mit zerebralen Hämorrhagien, dem Guillain-Barré Syndrom und einer disseminierten Enzephalomyelitis (87, 88 und 89).

Die sich entwickelnden renalen Symptome entsprechen denen des HFRS mit Mikro-/Makrohämaturie, Proteinurie und einer passageren Oligurie, gefolgt von einer polyurischen Phase, wobei eine Nierenersatztherapie nur sehr selten notwendig ist (68, 77, 86 und 90). Die renalen Symptome sind im weiteren Krankheitsverlauf komplett rückläufig (53).

### 1.4.2. Hämorrhagisches Fieber mit Kardio- Pulmonalem Syndrom (HCPS)

Das Hämorrhagische Fieber mit Kardio-pulmonalem Syndrom (HCPS) kommt in Süd- und Nordamerika vor und wurde erstmals 1993 in der Four-Corner Region (Grenzgebiet zwischen Utah, Colorado, New Mexico und Arizona) in den USA beschrieben (91 und 92). Der auslösende Hantavirussubtyp wurde Sin Nombre genannt (91 und 92). Der letzte Ausbruch ereignete sich im November 2012 im

## Einleitung

---

Yosemite National Park mit 10 bestätigten Fällen, davon 3 Todesfälle (93). Das HCPS ähnelt dem HFRS, zeigt jedoch als Charakteristikum zusätzlich eine schwere pulmonale Beteiligung, welche zur Ateminsuffizienz und zum kardiogenen Schock führt. Die Nierenbeteiligung ist dagegen weniger schwer als beim HFRS. Der Krankheitsverlauf kann in 5 Phasen eingeteilt werden (94 und 95).

Inkubationsphase:

Die Inkubationsphase ist vergleichbar mit der des HFRS und beträgt durchschnittlich 18 Tage (14-32 Tage) (96).

Prodromalphase:

Diese Phase dauert 3-6 Tage und ist geprägt von unspezifischen Symptomen wie Fieber, Myalgien, Cephalgien, Übelkeit, Erbrechen und abdominellen Schmerzen (97, 98 und 99). Die pulmonale Symptomatik beginnt und äußert sich initial mit Dyspnoe, Tachypnoe und trockenem Husten (97 und 98). Darüber hinaus kann gegen Ende der Prodromalphase eine beginnende Thrombozytopenie und eine Hämokonzentration detektiert werden (100).

Kardio-pulmonale Phase:

Innerhalb von Stunden verschlechtern sich die respiratorischen Beschwerden mit zunehmender Dyspnoe, sowie fakultativ produktivem, blutig-schleimigem Husten (101). Es entwickelt sich ein Lungenödem (durch kapilläre Lecks), sodass bei circa 84% der Fälle eine Sauerstoffgabe bis hin zur Intubation und maschinellen Beatmung notwendig ist (102 und 103). Begleitend kommt es, wahrscheinlich durch eine infektiions-assoziierte Myokarditis bedingt, zu einer kardialen Insuffizienz bis hin zum kardiogenen Schock, welcher in bis zu 35-60% der Fälle zum Tode führt (92, 101, 102, 104, 105 und 106). Die Kardio-pulmonale Phase hält für 2-7 Tage an.

Diuretische und Konvaleszenzphase:

Auch wenn die renale Beteiligung im Vergleich zum HFRS geringer ist, zeigen sich erhöhte Serumharnstoff- und Kreatininwerte, sowie eine Hämaturie und Proteinurie in der kardio-pulmonalen Phase, die im Anschluss in eine 3-4 Tage dauernde diuretische Phase mit zunehmender Besserung der kardiopulmonalen Funktion übergeht (107 und 108). Die folgende Konvaleszenzphase kann Monate bis Jahre andauern und zeigt langandauernde verminderte Lungendiffusionskapazitäten und eine generelle Schwäche (109).

### 1.5. Zielsetzung

War eine Hantavirusinfektion vor der Jahrtausendwende noch eine seltene Erkrankung, ist sie in Hotspotgebieten mittlerweile eine wichtige Differenzialdiagnose bei fieberhaften Infekten in Hausarztpraxen und Notaufnahmen geworden. Die Inzidenzrate des HFRS zeigt auf gesamt Deutschland bezogen eine Zunahme um das 10fache, nämlich von 0,25 Fällen pro einhunderttausend Einwohner im Jahre 2001 auf 2,47 Fällen pro einhunderttausend Einwohner im Jahr 2010 (110). Noch eindrücklicher sieht die Inzidenz in den regionalen Epidemiegebieten Münsterland, Bayrischer Wald, Schwäbische Alb und Stuttgart aus. Dort wurden 2010 Inzidenzen von bis zu 80 Fällen pro einhunderttausend Einwohner erreicht (110). Baden-Württemberg ist dabei das am meisten betroffene Bundesland und weist von den 10417 an das Robert-Koch-Institut gemeldeten Fällen im Zeitraum zwischen 2001 und 2016 mit 5413 Fällen mehr als die Hälfte aller Hantaviursinfektionen auf (Abbildung 7, Tabelle 3, Tabelle 4, Tabelle 5).

## Einleitung



Abbildung 7: An das Robert-Koch-Institut gemeldete Hantavirusfälle im Zeitraum 2001 bis 2016  
(Robert Koch-Institut: SurvStat, <http://www3.rki.de/SurvStat>)

## Einleitung

---

	<b>2001</b>	<b>2002</b>	<b>2003</b>	<b>2004</b>	<b>2005</b>	<b>2006</b>	<b>2007</b>	<b>2008</b>
<b>Deutschland</b>	182	228	144	242	447	72	1687	243
<b>Baden- Württemberg</b>	58	164	65	120	110	22	1089	74

Tabelle 3: An das Robert-Koch-Institut gemeldete Hantavirusfälle im Zeitraum 2001 bis 2008  
(Robert Koch-Institut: SurvStat, <http://www3.rki.de/SurvStat>)

	<b>2009</b>	<b>2010</b>	<b>2011</b>	<b>2012</b>	<b>2013</b>	<b>2014</b>	<b>2015</b>	<b>2016</b>
<b>Deutschland</b>	181	2016	305	2825	162	573	829	282
<b>Baden- Württemberg</b>	83	997	128	1694	44	224	474	67

Tabelle 4: An das Robert-Koch-Institut gemeldete Hantavirusfälle im Zeitraum 2009 bis 2016  
(Robert Koch-Institut: SurvStat, <http://www3.rki.de/SurvStat>)

## Einleitung

---

<b>Gemeldete Fälle im Zeitraum 2001 bis 2016</b>		
<b>Deutschland</b>	Gesamt	10417
	Puumala	8579
	Dobrava	192
	Hantavirus (nicht differenziert)	1646
<b>Baden- Württemberg</b>	Gesamt	5413
	Puumala	4778
	Dobrava	11
	Hantavirus (nicht differenziert)	624

Tabelle 5: An das Robert-Koch-Institut gemeldete Hantavirusfälle im Zeitraum 2001 bis 2016, Aufschlüsselung nach serologisch nachgewiesenem Hantavirusserotyp (Robert Koch-Institut: SurvStat, <http://www3.rki.de/SurvStat>)

Die wellenförmige Zunahme der Fälle ist dabei wahrscheinlich durch die steigenden Mäusepopulationen bedingt. So zählte man in sogenannten 'Hantajahren' Rötelmauspopulationsdichten von bis zu 141 Mäusen pro Hektar (2010) mit einer Hantavirusdurchseuchungsrate bis 40% (110). In 'Nicht-Hantajahren' fiel dagegen die Populationsdichte auf weniger als 15 Individuen pro Hektar (2011) ab (110). Die periodische Populationszunahme ist dabei multifaktoriell zu erklären unter anderem durch Jahre der Buchenmast im jeweiligen Vorjahr und günstigeren klimatischen Bedingungen (111). Anhand dieser Dynamik ist erkennbar, dass ein tieferes Verständnis der Erkrankung dringend nötig ist. Bisher fehlen allerdings Studien mit repräsentativen Fallzahlen, sodass eine erste Zielsetzung der folgenden Studie ist ein ausreichend großes Patientenkollektiv zu erfassen und damit einen Beitrag zum Verständnis der Hantavirusinfektionen, insbesondere dem Verlauf nach einer durchgemachten Hantavirusinfektion in Süddeutschland vorzulegen. Insbesondere sind die möglichen Langzeitfolgen nach einer durchgemachten Hantavirusinfektion bisher nur unzureichend untersucht. Die bisher hierzu vorliegenden Studien stammen aus Finnland von der Arbeitsgruppe Mäkela et al, welche 46 Patienten 5 Jahre nach einer durchgemachten Hantavirusinfektion untersucht hat und dabei eine im Vergleich zu seronegativen Kontrollen erhöhte Proteinurie, eine erhöhte glomeruläre Filtrationsrate im Sinne einer Hyperfiltration und einen ambulant erhöhten Blutdruckwert nachgewiesen hat und diese Folgeschäden im Rahmen einer milden tubulären Läsion einordnete (112). 36 der 46 Patienten wurden weitere 5 Jahre später erneut untersucht. Dabei zeigte sich die im 5 Jahres Follow-up gemessene Hyperfiltration, Proteinurie oder Hypertonie im Vergleich zur Kontrollgruppe nicht mehr signifikant erhöht (113). Bei 46, beziehungsweise 36 Patienten ist die Aussagemöglichkeit sehr beschränkt, weshalb ein weiteres Ziel der vorgelegten Arbeit die Identifikation von möglichen Langzeitfolgen in einem repräsentativen und ausreichend großen Kollektiv nach einer durchgemachten



## Einleitung

---

Hantavirusinfektion ist, insbesondere im Hinblick auf eine Proteinurie, Hyperfiltration und arterielle Hypertonie.

Die Aufschlüsselung nach Hantavirusserotypen, der ans Robert-Koch-Institut gemeldeten Fälle zeigt zu 82,4% einen Nachweis vom Typ Puumala, zu 1,8% vom Typ Dobrava und zu 15,8% keine weitere Differenzierung (Tabelle 5). In Rötelmäusen nachweisbare humanpathogene Hantavirussubtypen sind Puumala, Dobrava-Belgrade und Tula (110). Eine serologische Untersuchung von Patienten mit bestätigter Infektion durch den Hantavirusserotyp Puumala zeigte jedoch Antikörper-Kreuzreaktivitäten gegen die Serotypen Sin Nombre, Dobrava, Hantaan und Seoul insbesondere in der Immunglobulin G Gruppe, die mit zunehmender Zeit noch stieg und auch für die Immunglobulingruppe A und M zeigte sich eine Kreuzreaktivität, wenn auch in geringerem Ausmaß (114). Als wahrscheinlich anzunehmen ist also, dass die Hantavirusinfektionen in Deutschland durch den Subtyp Puumala verursacht sind und die Nachweise der anderen Subtypen auf Kreuzreaktionen der gemessenen Antikörper zurückzuführen sind. Weiter interessant an der aufgezeigten Kreuzreaktivität ist die Frage nach einer Kreuzimmunität nach durchgemachter Infektion, also ob beispielsweise eine Immunität gegen den weitaus gefährlicheren Subtyp Sin Nombre nach durchgemachter Infektion durch Puumala besteht. Außerdem ist noch unklar wie lange eine Immunität, beziehungsweise ein Nachweis von Immunglobulin G erfolgen kann. Zu diesen offenen Fragestellungen soll die folgende Arbeit einen Beitrag liefern und der Frage nachgegangen werden, wie lange und in welchem Umfang Immunglobulin G und M nachweisbar sind. Auch soll untersucht werden gegen welchen Hantavirusserotypen die Antikörper nachweisbar sind.

### 1.6 Fragestellung

Aus der Zielsetzung ergeben sich folgende Fragestellungen, die in der Studie bearbeitet werden sollen.

1. Zeigt sich bei den Patienten nach einer durchgemachten Puumala Infektion eine signifikante Proteinurie?
2. Zeigt sich bei den Patienten nach einer durchgemachten Puumala Infektion eine signifikante Mikroalbuminurie?
3. Zeigt sich bei den Patienten nach einer durchgemachten Puumala Infektion eine signifikante Hämaturie?
4. Zeigt sich bei den Patienten nach einer durchgemachten Puumala Infektion im Vergleich zu einer Kontrollgruppe eine signifikante arterielle Hypertonie?
5. Wie lange ist die Rekonvaleszenzzeit bis zur vollständigen subjektiven Beschwerdefreiheit?
6. Wieviel Prozent der Patienten zeigen einen positiven IgG Nachweis gegen Hantavirusserotypen im Hinblick auf eine Immunität? Gibt es Zweitinfektionen?
7. Lässt sich eine Aussage über die Länge der Immunität nach einer stattgehabten Infektion mit Puumala treffen?

### **2. Methoden**

#### 2.1 Probanden

In Deutschland sind Labore seit 2001 gesetzlich dazu verpflichtet (§7 des deutschen Gesetzes zur Prävention und Kontrolle von Infektionskrankheiten), bestätigte HFRS Fälle den lokalen Gesundheitsämtern zu melden. Sämtliche HFRS Fälle werden dann ans Robert-Koch-Institut in Berlin, der Zentrale einer föderalen Institution, welche für die Prävention und Kontrolle von Infektionskrankheiten verantwortlich ist, weitergegeben.

Zum Zeitpunkt der Studie waren für den Zeitraum zwischen 2001 und 2012 insgesamt 8567 Patienten mit serologisch und klinisch nachgewiesener HFRS beziehungsweise NE an das Robert-Koch-Institut gemeldet worden (Robert Koch-Institut: SurvStat, <http://www3.rki.de/SurvStat>, Datenstand: 25.03.2014). In Kooperation mit 4 ausgewählten lokalen Gesundheitsämtern in Süddeutschland, wurden 1570 serologisch bestätigte Patienten mit NE identifiziert, welche sich im Zeitraum zwischen 2001 und 2012 infiziert hatten. Diese Patienten wurden kontaktiert, um sich zwischen September 2012 und April 2013 in einer ambulanten Nachkontrolle vorzustellen (Anschreiben im Anhang). 459 der 1570 (29%) angeschriebenen Patienten wollten an der Studie teilnehmen. 456 Patienten konnten in die Studie eingeschlossen werden. 3 Patienten wurden aus der Studie ausgeschlossen, da sie zum Zeitpunkt der NE jünger als 18 Jahre alt waren. Alle Patienten gaben vor der Studienteilnahme ihr schriftliches Einverständnis. Die Studie wurde von der Ethikkommission der medizinischen Staatskammer von Baden-Württemberg (Stuttgart) genehmigt. Die Studie wurde in Übereinstimmung der Deklaration von Helsinki durchgeführt.

Einschlusskriterien:

- Patienten mit serologisch nachgewiesener Hantavirusinfektion seit 2001

## Methoden

---

in Süddeutschland

- Einwilligungsfähigkeit
- Mindestens 18 Jahre alt

Ausschlusskriterien:

- Fehlendes Einverständnis (Informed Consent)

### 2.2 Material und Methoden

#### 2.2.1. Fragebogen

Mit jedem Patienten wurde ein Fragebogen ausgefüllt, wobei die Fragen vom Untersucher in immer derselben Reihenfolge erfragt und die Antworten sofort eingetragen wurden. Der Fragebogen wurde selbst entworfen und ist im Anhang komplett angefügt. Neben den personenbezogenen Spezifika, wie Alter, Größe und Gewicht wurden Fragen zum aktuellen Befinden zum Zeitpunkt des Follow-up und insbesondere nach Krankheiten und Beschwerden, welche nach der Infektion aufgetreten sind, gefragt, wobei sowohl Ja/Nein-Fragen, als auch freie Fragen gestellt wurden (siehe auch Tabelle 6).

#### **Ausgewählte Fragen an die Probanden:**

Diagnosedatum der Nephropathia epidemica?	
Bestehen aktuelle Beschwerden?	
Besteht eine arterielle Hypertonie?	Wann war die Erstdiagnose?
Werden aktuell Antihypertensiva eingenommen?	Wann war der Therapiebeginn? Welches Antihypertensivum wird seit wann in welcher Dosierung eingenommen?

## Methoden

Besteht aktuell ein Diabetes mellitus?	Wann war die Erstdiagnose? Besteht eine Insulinbehandlung?
Besteht aktuell eine chronische Nierenerkrankung?	
Besteht aktuell eine Herzinsuffizienz?	
Besteht aktuell eine periphere arterielle Verschlusskrankheit?	
Besteht aktuell eine koronare Herzkrankheit?	
Sind nach der Nephropathia epidemica weitere Nebenerkrankungen aufgetreten?	
Gibt es weitere Nebenerkrankungen die schon vor der Nephropathia epidemica bestanden?	

Tabelle 6: Ausgewählte Fragen aus dem angehängten Fragebogen

### 2.2.2. Blutdruckmessung

Die Blutdruckmessung wurde, wie von der American Heart Association empfohlen, insgesamt zweimal, und zwar einmal am Beginn und einmal am Ende der Studienuntersuchung durchgeführt. Der Abstand zwischen beiden Messungen betrug dabei ungefähr 15 Minuten. Die Blutdruckmessungen wurden nicht-blutig mit dem vollautomatischen Blutdruckgerät der Firma WelchAllyn Germany, Modellnummer: CE01242009 durchgeführt. Alle Patienten mit erhöhtem Blutdruck in der Studienuntersuchung wurden 8 Wochen nach der Untersuchung erneut kontaktiert um die Blutdruckmessung im ambulanten Setting zu reevaluieren. Die Klassifikation der Blutdruckwerte erfolgte anhand

## Methoden

---

der 'Classification of blood pressure for adults of the Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure' (Tabelle 7).

## Methoden

Kategorie	Systolischer Blutdruck	Diastolischer Blutdruck
<b>Stadium 0</b>	<120 mmHg	80 mmHg
<b>Prä- Hypertension</b>	120-139 mmHg	80-89 mmHg
<b>Stadium 1</b>	140-159 mmHg	90-99 mmHg
<b>Stadium 2</b>	>160 mmHg	100 mmHg

Tabelle 7: Einteilung der Blutdruckstadien nach 'The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention' (121)

### 2.2.3. Blutentnahme

Von jedem Probanden wurde durch den Untersucher eine Blutprobe entnommen. Die Blutproben wurden von der Abteilung für Labormedizin, des Robert-Bosch-Krankenhauses unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. med. Michael Torzewski bearbeitet. Folgende Parameter wurden erhoben (Tabelle 8):

Verfahren	Referenzbereich	Einheit
Leukozyten	4.0-11.3	GIGA/l
Hämoglobin	13-18	g/dl
Hämatokrit	40-54	l/l
Thrombozyten	150-450	GIGA/l
C-reaktives Protein	0.1-0.4	mg/dl
Kreatinin	0.5-1.4	mg/dl
Harnsäure	3.5-7.0	mg/dl
Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT/AST)	<50	U/l
Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT/ALT)	<50	U/l
Laktatdehydrogenase	<250	U/l

## Methoden

Hanta-IgG-Antikörper	negativ	
Hanta-IgM-Antikörper	negativ	

Tabelle 8: Bei der Follow-up Untersuchung erhobene Blutwerte

### 2.2.3.1. Antikörper-ELISA

Weiter wurde aus den gewonnenen Blutproben ein Antikörper-ELISA durchgeführt zum Nachweis spezifischer IgG und IgM-Antikörper der Hantaserotypen Puumala, Dobrava, Sin Nombre, Seoul und Hantaan. Die Testung wurde ebenfalls von der Abteilung für Labormedizin, des Robert-Bosch-Krankenhauses unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. med. Michael Torzewski durchgeführt. Zum Nachweis wurden Teststreifen der Firma EUROIMMUN (IgG und IgM-Nachweis gegen PUUV, DOBV, SEOV, SNV, HTNV) benutzt.

Das Testprinzip wird im Folgenden erläutert (siehe auch Abbildung 8, 9 und 10): Der Antikörpernachweis kann aus Plasma oder Serum stattfinden. Als Antigene dienen die Nukleokapsidproteine der Viren, welche auf eine

Nitrozellulosemembran aufgetragen sind. Zur Testung werden die Streifen mit Plasma oder Serum inkubiert. Die spezifischen Antikörper lagern sich an die membrangebundenen Antigene an. Im nächsten Schritt werden die Teststreifen mit Anti-human-IgG bzw. IgM inkubiert, welche mit einer Peroxidase gekoppelt sind. Durch die Peroxidase wird in einem weiteren Schritt eine Färbereaktion katalysiert und hierdurch ein Nachweis von spezifisch gebundenen Antikörper erbracht. Sollte eine Antigen-Antikörper-Reaktion stattgefunden haben, erscheint auf dem Teststreifen an der jeweiligen Stelle eine dunkle Bande.

Zu bemerken ist hierzu, dass es bei hoch reaktiven Seren häufig zu Kreuzreaktionen zwischen den einzelnen Serotypen kommen kann, welche durch den Teststreifen nicht zu differenzieren sind.



## Methoden

---

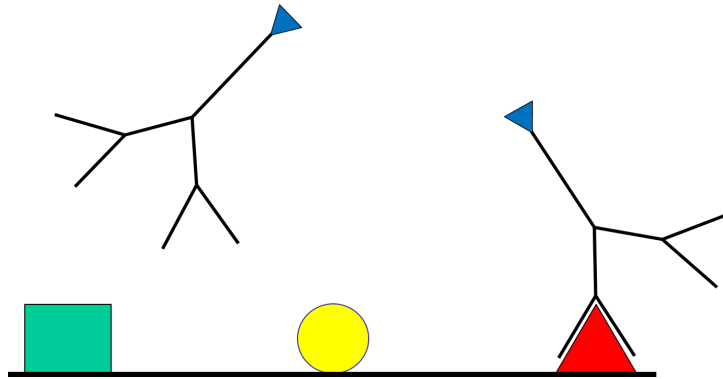


Abbildung 8: Ein mit Bunyavirus-Antigenen beladener Teststreifen wird mit verdünntem Serum oder Plasma inkubiert.

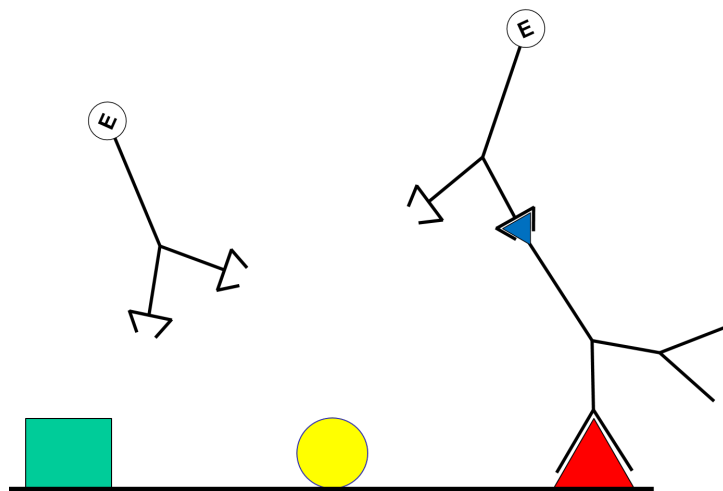


Abbildung 9: Zugabe von Peroxidase-konjugierten anti-human Antikörpern.

## Methoden

---



Abbildung 10: Nach Zugabe von Färbelösung entstehen an den mit Antikörpern besetzten Stellen der Teststreifen Farbbanden.

### 2.2.4. Urinprobe

Jeder Proband wurde gebeten eine Urinprobe abzugeben, dabei wurde jeder Proband darauf hingewiesen die erste Urinportion zu verwerfen um eine Mittelstrahlurinprobe zu erhalten.

Die Urinproben wurden von der Abteilung für Labormedizin, des Robert-Bosch-Krankenhauses unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. med. Michael Torzewski bearbeitet. Folgende Parameter wurden erhoben (Tabelle 9):

Verfahren	Referenzbereich	Einheit
Leukozyten im Urin (Stix)	< 10	/ $\mu$ l
Eiweiß im Urin(Stix)	< 0.3	g/l
Erythrozyten im Urin(Stix)	< 10	Ery/ $\mu$ l
Bakterien im Urin (Sediment)	keine	
Mikroalbumin im Urin	< 30	mg/gCrea
Urinomolalität	50-1200	mosm/kg

Tabelle 9: Bei der Follow-up Untersuchung erhobene Urinwerte

### 2.3. Statistische Analyse

Alle quantitativen Variablen (Blutuntersuchungsergebnisse, Zeitintervalle, Altersstruktur des Patientenkollektivs, Rekonvaleszenzzeit) werden als Median mit Interquartilenrange (IQR) dargestellt. Qualitative Variablen (Serologische Untersuchung (positiv/negativ), überwiegender Teil der Urinuntersuchungen (innerhalb/außerhalb des Referenzbereich), Geschlecht, Blutdruckwerte (eingeteilt in Stadien) und Behandlungsart (stationär/ambulant) werden in Prozentzahlen angegeben.

Zur Analyse, Darstellung und Erstellung von Diagrammen wurden die Programme R (version 3.0) sowie Microsoft Excel 2016 (Windows) benutzt.

### **3. Ergebnisse**

Die folgenden Ergebnisse wurden größtenteils bereits am 21.01.2015 im Emerging Infectious Diseases Journal mit dem Titel: Clinical course and long-term outcome of hantavirus-associated nephropathia epidemica, Germany veröffentlicht (128).

#### 3.1. Charakterisierung der untersuchten Probanden

Im Zeitraum zwischen 2001 und 2012 wurden in Deutschland 8.567 Hantavirusfälle dokumentiert. Insgesamt wurden 1570 Patienten mit bestätigter Hantavirusinfektion angeschrieben, wovon sich 459 Patienten dazu bereitklärten an der Studie teilzunehmen, wovon wiederum 456 Patienten eingeschlossen werden konnten. Dies entspricht einem Studieneinschluss von 29% aller kontaktierten Patienten und einem Einschluss von 6,1% aller in Deutschland dokumentierten Fälle (2001-2012) bis zum Zeitpunkt der Studie. Die Follow-up Untersuchung fand im Median 17 Monate (Interquartilenrange (IQR) 7-35 Monate) (Abbildung 11) nach der Hantaviruserkrankung statt, wobei der kürzeste Abstand der Untersuchung 2 Monate und der längste 238 Monate nach der akuten Erkrankung stattfand.

## Ergebnisse

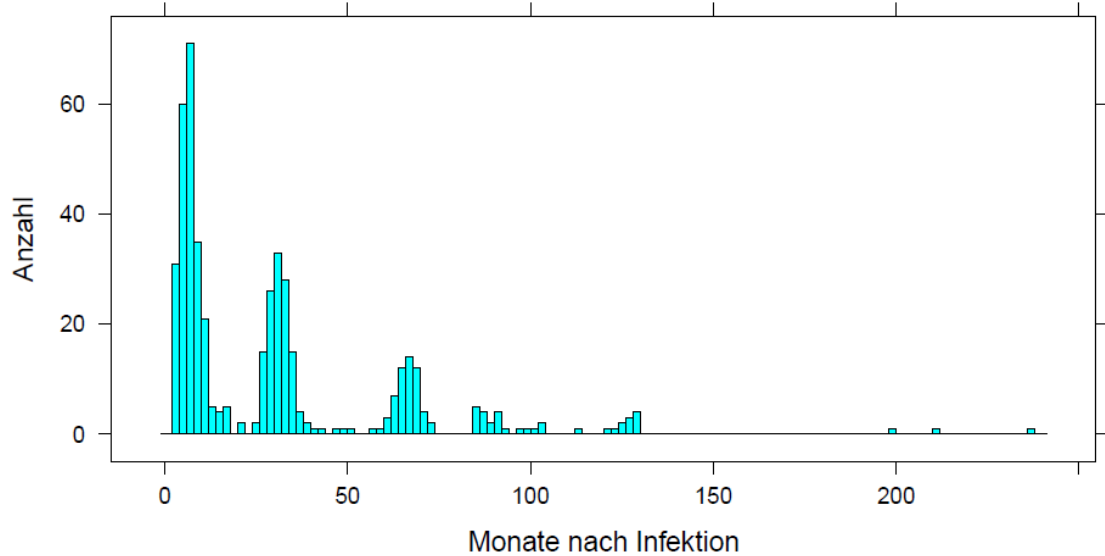


Abbildung 11: Zeitpunkt der Follow-up Untersuchung in Monaten nach Infektion (Dr. Simon Müller, PD Dr. Jürgen Dippon. Studie Hanta-Virus. 18.07.2013)

Bei 50% der Patienten in der Follow-up Untersuchung lag die akute Erkrankung mehr als 2 Jahre zurück und bei 20% der Patienten länger als 5 Jahre. Das Geschlecht der eingeschlossenen Patienten war überwiegend männlich (63,6%). Das Medianalter betrug zum Diagnosezeitpunkt 48 Jahre (Interquartilenrange (IQR) 40-59Jahre) (Abbildung 12).

## Ergebnisse

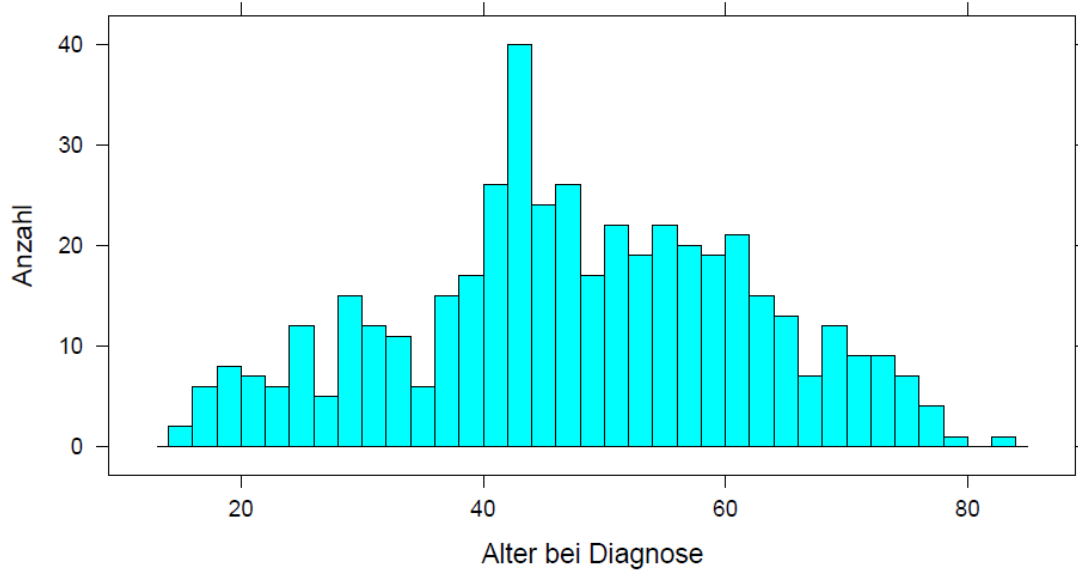


Abbildung 12: Patientenalter bei Diagnosestellung (Dr. Simon Müller, PD Dr. Jürgen Dippon. Studie Hanta-Virus. 18.07.2013)

Der größere Teil der eingeschlossenen Patienten wurde während der akuten Erkrankung stationär behandelt (73,5%, 335 Patienten) und der kleinere Teil ambulant (26,5%, 121 Patienten) (Tabelle 10) (128).

## Ergebnisse

Eingeschlossene Patienten	456
Zeitpunkt der Follow-up Untersuchung in Monaten nach akuter Erkrankung	17 Monate (Interquartilenrange (IQR) 7-35 Monate)
Geschlecht:	
Männlich	290 Patienten; 63,6%
Weiblich	166 Patientinnen; 36,4%
Medianalter zum Zeitpunkt der Diagnose	48 Jahre (Interquartilenrange (IQR) 40-59Jahre)
Akute Behandlung:	
stationär	335 Patienten; 73,5%
ambulant	121 Patienten; 26,5%

Tabelle 10: Charakterisierung der Probanden

Das Studienkollektiv zeigt im Vergleich mit den beim Robert-Koch-Institut dokumentierten Fällen aus dem Zeitraum 2001-2012 eine sehr ähnliche Patientenstruktur. Aus den Zahlen des Robert-Koch-Institutes (Robert Koch-Institut: SurvStat, <http://www3.rki.de/SurvStat>, Datenstand: 25.03.2014) ergibt sich ebenfalls eine Prädominanz des männlichen Geschlechts (71,4%). Die Altersstruktur ergibt einen etwas niedrigeren Median von 42,6 Jahren im Vergleich zum vorliegenden Studienkollektiv, wobei im Register des Robert-Koch-Institutes auch alle Fälle aufgeführt werden, welche zum Diagnosezeitpunkt jünger als 18 Jahre waren (ca. 6% der gesamten dokumentierten Fälle).

## Ergebnisse

### 3.2. Untersuchungsergebnisse

#### 3.2.1. Rekonvaleszenzzeit

Bei allen Patienten wurde erhoben wie lange die subjektive Krankheitsdauer anhielt, beziehungsweise nach wie vielen Wochen erneut die volle Leistungsfähigkeit erreicht war. Im Median dauerte die volle Rekonvaleszenz 4 Wochen (Interquartilenrange (IQR) 2-8 Wochen). Die minimal erhobene Dauer betrug eine halbe Woche, die maximal erhobene Dauer 200 Wochen (Siehe auch Abbildung 13).

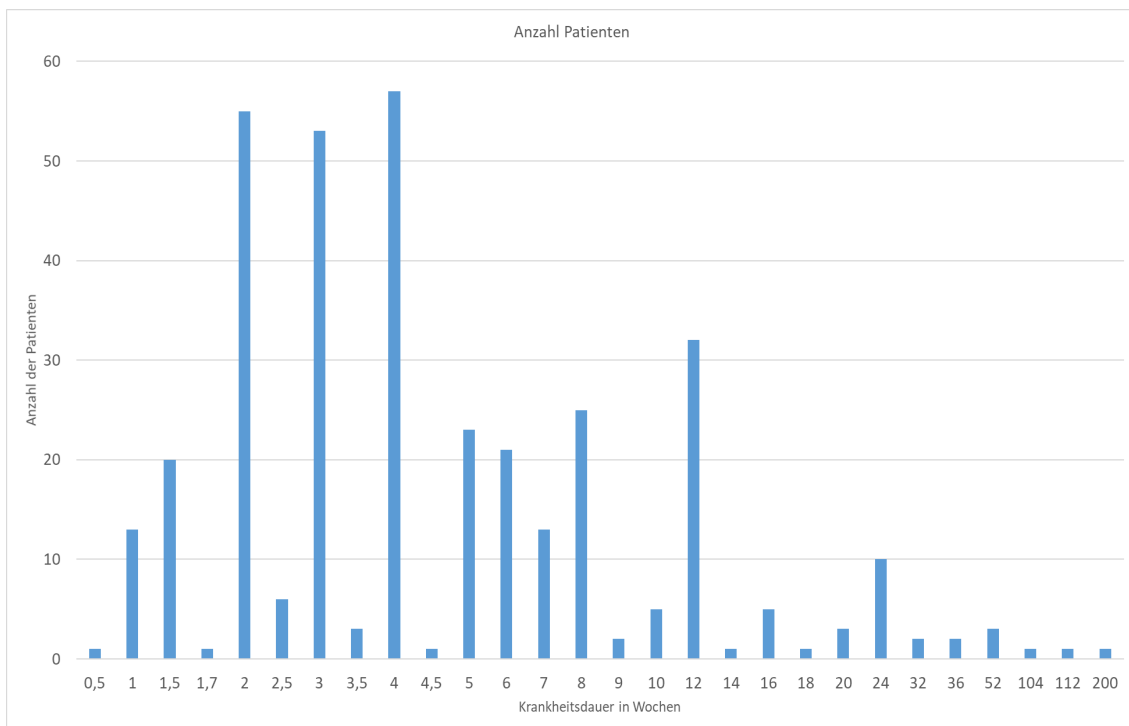


Abbildung 13: Subjektive Krankheitsdauer der Patienten in Wochen. Im Median betrug die Krankheitsdauer 4 Wochen (Interquartilenrange (IQR) 2-8 Wochen).

#### 3.2.2. Laborergebnisse bei Follow-up Untersuchung

##### 3.2.2.1. Erhobene Laborwerte

Die Ergebnisse der erhobenen Laborwerte sind in Tabelle 11 dargestellt.



## Ergebnisse

Verfahren	Referenzbereich	Einheit	Ergebniss
Leukozyten	4.0-11.3	GIGA/l	6.7 (5.7-7.9)
Hämoglobin	13-18	g/dl	14.9 (14.1-15.6)
Hämatokrit	40-54	l/l	0.43 (0.42-0.46)
Thrombozyten	150-450	GIGA/l	231 (201-268)
C-reaktives Protein	0.1-0.4	mg/dl	0.1 (0.1-0.2)
Kreatinin	0.5-1.4	mg/dl	0.9 (0.8-1)
Harnsäure	4.8-5.6	mg/dl	5.2 (4.3-6)
Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT/AST)	<50	U/l	21 (17-25)
Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT/ALT)	<50	U/l	21 (15-30)
Laktatdehydrogenase	<250	U/l	158 (142-180)

Tabelle 11: Ergebnisse, der bei der Follow-up Untersuchung erhobenen Laborbefunde, welche sich sämtlich im Normbereich befanden. Interquartilenrange (IQR) der Ergebnisse in Klammern angegeben (128).

### 3.2.2.1.1. Serumkreatinin

In den erhobenen Blutwerten zeigte sich bei allen Patienten, bis auf 2, ein Serumkreatininwert im Normbereich.

In der genaueren Betrachtung der beiden Patienten mit erhöhtem Serumkreatinin konnte jeweils eine wahrscheinliche Ursache für die Serumkreatininerhöhung gefunden werden: Beim ersten der Patienten wurde 3 Monate nach der NE Erkrankung eine Glomerulonephritis diagnostiziert, beim

## Ergebnisse

zweiten Patienten fiel eine schon vor der NE Erkrankung bestehende koronare Herzkrankheit und eine arterielle Hypertonie auf, welche im Rahmen einer generalisierten Vasosklerose als ursächlich für die Kreatininerhöhung anzusehen ist (128).

### 3.2.2.1.2. Übrige Laborbefunde

Die medianen Werte der im Übrigen gemessenen Werte lagen im Normbereich: Leukozyten, Hämoglobin, Hämatokrit, C-reaktives Protein, Harnsäure, Glutamat-Oxalacetat-Transaminase, Glutamat-Pyruvat-Transaminase und Laktatdehydrogenase (128).

### 3.2.2.2. Urinanalyse

Die Ergebnisse der erhobenen Urinwerte sind in Tabelle 12 dargestellt.

Verfahren	Referenzbereich	Einheit	Ergebniss
Leukozyten im Urin (Stix)	< 10	/ $\mu$ l	>10/ $\mu$ l bei 68 Patienten (15%)
Eiweiß im Urin(Stix)	< 0.3	g/l	> 0.3g/l bei 8 Patienten (2%)
Erythrozyten im Urin(Stix)	< 10	Ery/ $\mu$ l	>10Ery/ $\mu$ l bei 119 Patienten (26%)
Bakterien im Urin (Sediment)	keine		Bei keinem Patienten Bakterien nachweisbar (0%)
Mikroalbumin im Urin	< 30	mg/gCrea	>30mg/gCrea bei 34 Patienten (7%)
Urinomolalität	50-1200	mosm/kg	503 (308-756)mosm/kg

Tabelle 12: Ergebnisse, der bei der Follow-up Untersuchung erhobenen Urinwerte (128).

#### 3.2.2.2.1. Hämaturie

In den erhobenen Werten der Urinanalyse konnte bei mehr als einem Viertel der

## Ergebnisse

---

Patienten mittels Urinstix eine Hämaturie nachgewiesen werden (26% aller Patienten). Zeichen eines Harnwegsinfektes lagen bei keinem der Patienten vor (128).

### 3.2.2.2. Proteinurie

Eine Proteinurie mittels Eiweißstix im Spontanurin konnte bei 8 Patienten (2%) nachgewiesen werden. Eine Mikroalbuminurie konnte bei 34 Patienten (7%) nachgewiesen werden. Auch bei den Patienten mit einer Proteinurie bestanden keine Symptome oder Hinweise für eine vorliegende Zystitis (128).

### 3.2.3. Blutdruckwerte bei Follow-up Untersuchung

Der Blutdruck wurde bei allen Patienten während der Follow-up-Untersuchung zweimal gemessen. Der mediane Blutdruck aller Patienten betrug systolisch 135mmHg (Interquartilenrange (IQR) 125-148) und diastolisch 83mmHg (Interquartilenrange (IQR) 76-90).

203 der 456 Patienten (45%) hatten in dieser Messsituation einen Bluthochdruck im Stadium 1 oder 2 nach der Klassifikation für Bluthochdruck bei Erwachsenen (Classification of blood pressure for adults of the Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure) (Abbildung 14). Den größeren Anteil in den Stadien 1 und 2 stellte das männliche Geschlecht (128).

## Ergebnisse

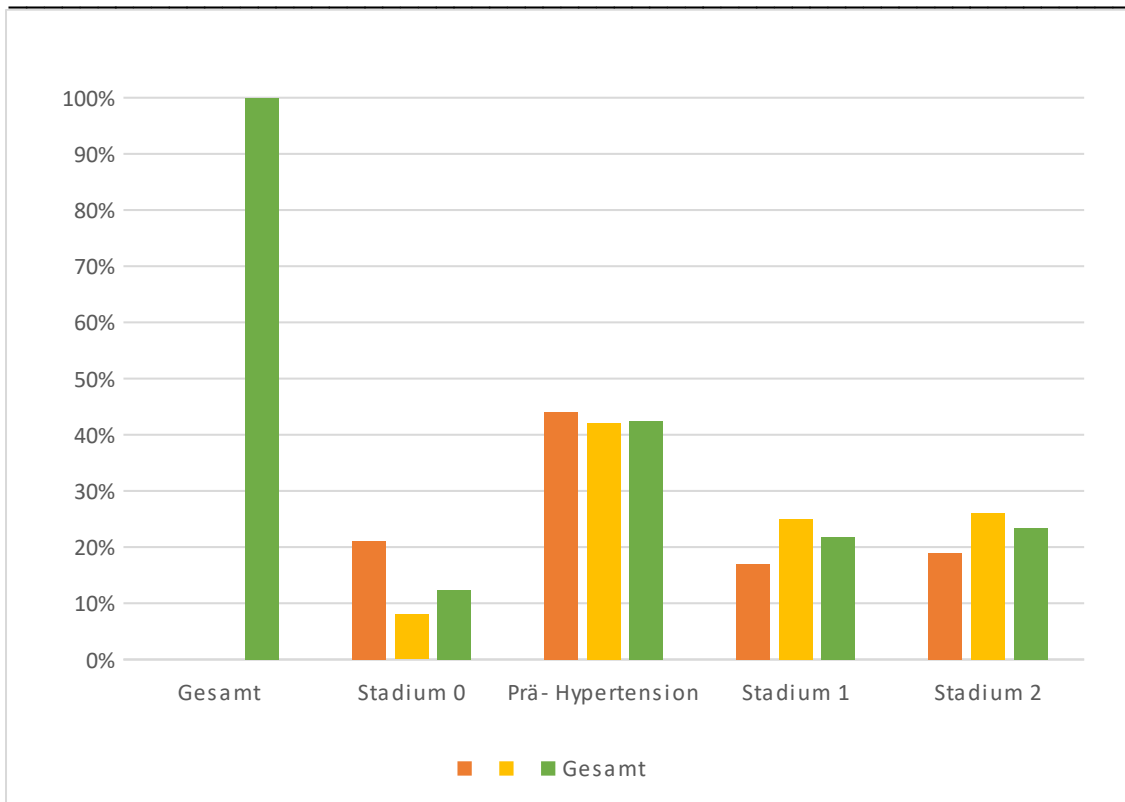


Abbildung 14: Blutdruckwerte in Follow-up Messung aufgeschlüsselt nach Geschlecht. Orange: Frauen. Gelb: Männer.

Alle Patienten bei denen in der Follow-up Untersuchung ein erhöhter Blutdruck gemessen worden war, wurden innerhalb von 8 Wochen nach der Untersuchung erneut kontaktiert um die Blutdruckmessung im ambulanten Setting zu reevaluieren. Auf der Basis dieser Folgemessung konnte bei 24% aller Patienten ein Bluthochdruck nachgewiesen werden (Abbildung 15). Bei 43% dieser im Studiensetting detektierten Bluthochdruckpatienten bestand bereits ein dokumentierter Bluthochdruck und eine antihypertensive Therapie wurde eingenommen. Weiter fand sich bei 60% dieser Gruppe eine positive Familienanamnese für Bluthochdruck. Ein Drittel der Bluthochdruckpatienten gab an regelmäßig zu Rauchen.

## Ergebnisse

Bei den Patienten mit schon vorbestehendem Bluthochdruck konnte nach der NE Erkrankung keine Änderung der Blutdruckwerte festgestellt werden. Eine Intensivierung der antihypertensiven Therapie ist in dieser Gruppe ebenfalls nicht erfolgt (128).

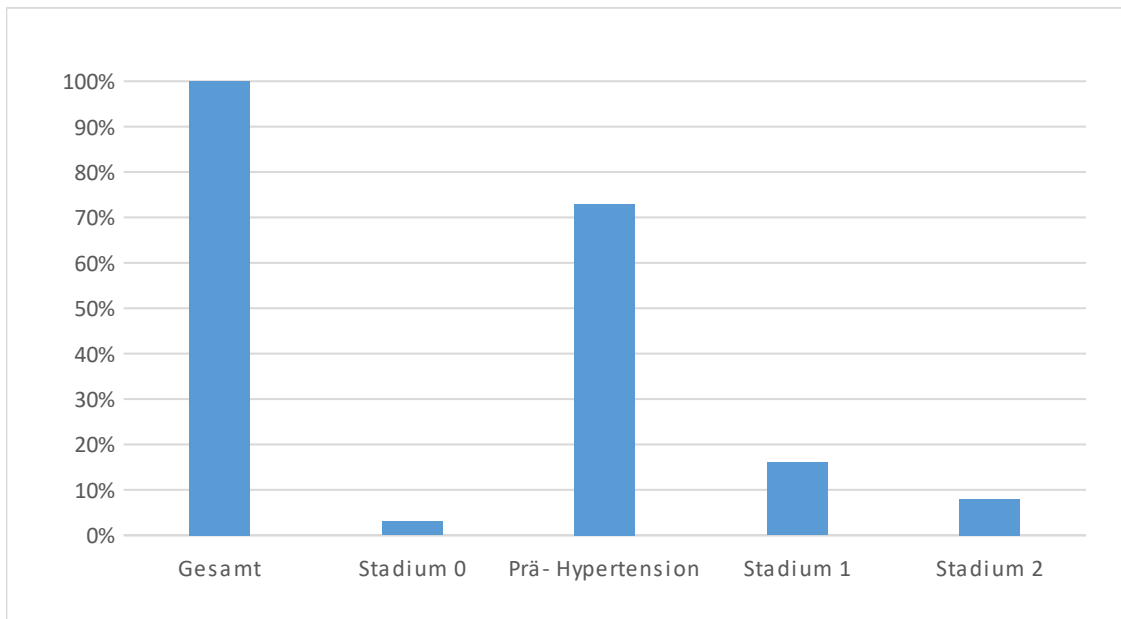


Abbildung 15: Alle Patienten bei denen in der Follow-up Untersuchung ein erhöhter Blutdruck gemessen worden war, wurden innerhalb von 8 Wochen nach der Untersuchung erneut kontaktiert um die Blutdruckmessung im ambulanten Setting zu reevaluieren. Die Ergebnisse der Kontrollmessung sind hier dargestellt. Ein Bluthochdruck (Stadium 1 und 2) konnte nur noch bei insgesamt 24% aller Patienten gemessen werden.

### 3.2.4. Immunstatus bei Follow-up Untersuchung

Bei jedem Patienten erfolgte eine Blutserumanalyse auf hantaviruspezifische Immunglobulin-M-Antikörper und Immunglobulin-G-Antikörper. Bei allen Patienten konnten spezifische Immunglobulin-G-Antikörper nachgewiesen werden (Tabelle 16). Bei 8,5% der Patienten konnten zusätzlich persistierende Immunglobulin-M-Antikörper nachgewiesen werden (Tabelle 13). Da bei 100% der Probanden hantaviruspezifische Immunglobulin-G-Antikörper nachweisbar

## Ergebnisse

waren, ist eine Zweitinfektion ausgeschlossen (Eine Zweitinfektion wäre diagnostiziert bei erneuter Nachweisbarkeit von hantaviruspezifischen Immunglobulin-M-Antikörpern ohne Nachweis von hantaviruspezifischen Immunglobulin-G-Antikörpern) (128).

<b>Verfahren</b>	<b>Referenzbereich</b>	<b>Ergebniss</b>
Hanta-IgG-Antikörper	negativ	100% positiv
Hanta-IgM-Antikörper	negativ	8,5% positiv

Tabelle 13: Seroprävalenz der hantaviruspezifischen Immunglobulin-Antikörper

### **4. Diskussion**

#### 4.1. Zusammenfassung der Ergebnisse

Diese Studie umfasst die bislang größte Gruppe von Patienten mit durchgemachter NE, welche bisher veröffentlicht wurde. Im Gegensatz zu Ergebnissen früherer Studien, welche sich mit den langfristigen Folgen nach durchgemachter NE beschäftigt haben (z.B. 112 und 113), konnte weder eine Proteinurie noch ein Bluthochdruck als langfristige Folge der Krankheit detektiert werden. Bemerkenswert ist, dass eine Hämaturie nicht nur während der akuten Erkrankung, sondern auch in der Langzeit-Follow-up Untersuchung vorhanden war. Darüber hinaus zeigen die vorgelegten Daten, dass neutralisierende Antikörper noch Jahre nach der Infektion vorhanden sind.

#### 4.2. Interpretation der Ergebnisse

Im Folgenden sollen die Ergebnisse in Bezug auf oben formulierte Fragestellungen beurteilt, interpretiert und mit anderen Studien verglichen werden.

Bezüglich der Frage nach einer signifikanten Proteinurie, beziehungsweise Mikroalbuminurie nach durchgemachter NE, welche in der aktuellen Literatur häufig diskutiert und noch nicht abschließend geklärt werden konnte, zeigte diese Studie bei nur 34 Patienten (7%) in der Follow-up Untersuchung eine Proteinurie beziehungsweise Mikroalbuminurie. Bei diesen Patienten bestand zusätzlich in 57% der Fälle ein Bluthochdruck, welcher schon vor der Erkrankung diagnostiziert worden ist. Dies deutet darauf hin, dass die Proteinurie und Mikroalbuminurie bei obigen Patienten als Langzeitfolge des Bluthochdruckes bedingt und nicht als Langzeitfolge der NE zu werten sind.

Die Charakterisierung des Patientenkollektivs dieser Studie entspricht annähernd vorhergehenden Studien zur NE. Der Altersmedian des Kollektivs liegt bei 48 Jahren. Ein etwas geringeres Alter der Probanden zeigte sich

## Diskussion

---

beispielsweise bei Braun et al (40,4 Jahre), Martens et al (42,2 Jahre) und ergibt sich vorliegend aus den an das Robert-Koch-Institut gemeldeten Fällen (42,6 Jahre) (53, 115) (Robert Koch-Institut: SurvStat, <http://www3.rki.de/SurvStat>, Datenstand: 25.03.2014). Der im Studienkollektiv etwas höhere Altersmedian lässt sich einerseits dadurch erklären, dass Probanden, welche jünger als 18 Jahre waren aus der Studie ausgeschlossen wurden (6% aller gemeldeten Fälle ans Robert-Koch-Institut waren jünger als 18 Jahre). Andererseits verläuft die Erkrankung in jüngeren Lebensjahren tendenziell leichter und es ist anzunehmen, dass sich eher Patienten mit schwererem Verlauf und Leidensdruck zur Studienteilnahme bereit erklärten, womit eine Abweichung des Studienkollektivalters zu erklären ist. Entsprechend vorheriger Studien und auch im Vergleich mit den Zahlen des Robert-Koch-Instituts zeigte das Studienkollektiv eine Prädominanz des männlichen Geschlechts von 63,6% (Braun et al 2,5:1 Ratio entsprechend ca. 71%, Robert-Koch-Institut 71,4%) (53) (Robert Koch-Institut: SurvStat, <http://www3.rki.de/SurvStat>, Datenstand: 25.03.2014). Diese Prädominanz ist nach Braun et al weniger einer höheren Suszeptibilität als vielmehr einer risikoreicheren Aktivität bezüglich einer Exposition geschuldet, wie beispielsweise 'Dachbodenaufräumen' oder 'Feuerholzschichten', welche wohl noch immer überwiegend durch Männer ausgeübt werden (53).

Zur Bewertung der Risikofaktoren (Reparaturen am Haus, Aufräumarbeiten, insbesondere im Keller, in Garagen, auf dem Dachboden und in Gartenhäusern, berufliche/Freizeitaktivitäten im Waldgebiet,... siehe auch 1.3 'Übertragungsweg') muss jedoch auch darauf hingewiesen werden, dass eine positive Anamnese hinsichtlich der Risikofaktoren bei einem überwiegenden Teil der Bevölkerung zu erheben ist und daher die Sinnhaftigkeit der Erfragung und noch viel mehr eine Kausalitätsableitung des Infektionsweges in Frage gestellt werden darf.



## Diskussion

---

Eine signifikante Hämaturie nach durchgemachter NE konnte im vorliegenden Studienkollektiv bei mehr als einem Viertel der Patienten (26%) zum Zeitpunkt der Follow-up Untersuchung nachgewiesen werden. In der aktuellen Literaturrecherche finden sich aktuell keine abweichenden Beschreibungen ähnlicher Beobachtungen. Die Frage ob der hohe Anteil persistierender Hämaturie einen anhaltenden Schaden der Niere in glomerulären Zellen darstellt und dies eine langfristige Folge nach durchgemachter NE ist, kann aus Mangel an Nierenbiopsien in Follow-up Untersuchungen nicht beantwortet werden und muss in folgenden Studien geklärt werden.

Eine größere Zahl histologischer Beurteilungen liegt bisher lediglich zur akuten Krankheitsphase der NE vor. So konnte in einer Arbeit aus 2010 in 104 Nierenbiopsien von Patienten mit akuter NE ein charakteristisches Befundmuster nachgewiesen werden mit einer herdförmigen interstitiellen Nephritis und multifokalen Hämorrhagien im äußeren Mark, Endotheldefekten und Thrombozytenaggregaten in peritubulären Kapillaren, sowie einem diffusen proximalen Tubulusschaden in der Rinde (116). Die auftretende Hämaturie in der akuten Krankheitsphase wurde dabei auf die hämorrhagische Komponente im Mark zurückgeführt (116).

Vor allem Bluthochdruck als Langzeitfolge nach durchgemachter NE wurde in der Literatur bisher sehr kontrovers diskutiert. Einige Studien werden im Folgenden kurz angeführt.

So untersuchte eine retrospektive Studie in den USA mit knapp 8000 Probanden den Zusammenhang zwischen chronischer Nierenerkrankung und serologisch nachgewiesenen spezifischen Antikörpern gegen Hantavirus und zeigte bei 6,5% der Patienten mit Niereninsuffizienz im Endstadium, welche auf eine hypertensive Genese zurückgeführt wurden, einen serologischen Nachweis hantaspezifischer Antikörper, was dort wiederum als Hinweis dafür gewertet wurde, dass eine Hantavirusinfektion mit einer späteren arteriellen

## Diskussion

---

Hypertonie und folgend einer hypertensiven Nierenerkrankung assoziiert ist (117).

Eine ähnliche groß angelegte retrospektive Vergleichsstudie zwischen seronegativen und seropositiven Probanden hinsichtlich hantaviruspezifischer Antikörper in Schweden konnte entgegen der amerikanischen Ergebnisse kein erhöhtes Risiko für Bluthochdruck oder chronische Nierenschädigung bei seropositiven Personen hinsichtlich spezifischer Hantavirusantikörper detektieren (118).

In einer weiteren retrospektiven Seroprävalenzvergleichsstudie konnte 2-6 Jahre nach Infektion bei 62 Patienten ebenfalls kein Hinweis auf einen Bluthochdruck festgestellt werden im Vergleich zu einer seronegativen Kontrollgruppe (119).

Andere veröffentlichte Berichte suggerieren einen Zusammenhang zwischen vorheriger Hantavirus-Infektion und sich daraus folgender Bluthochdruckentwicklung (80 und 120).

In jüngerer Zeit wurden zu Langzeitfolgen der NE in Europa insbesondere 2 finnische Studien mit 36 Patienten im 5 und 10 Jahres Follow-up nach der Infektion veröffentlicht und berichteten neben einer erhöhten Proteinausscheidung im Urin und einer glomerulären Hyperfiltration über einen erhöhten Bluthochdruck im 5 Jahres Follow-up, welcher sich im 10 Jahres Follow-up jedoch wieder nivelliert hat.

Seither wurde eine große Kohorte von Patienten hierzu jedoch nicht mehr untersucht.

Bei den Patienten des Studienkollektives konnte bei 24% der Patienten ein Bluthochdruck in den Follow-up Untersuchungen gemessen werden (16% im Stadium 1 und 8 % im Stadium 2 (Einteilung der Blutdruckstadien nach 'The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention' (121))). Diese Patienten waren im Vergleich zu Studienpatienten ohne Bluthochdruck deutlich älter. Im Median betrug das Alter der Patienten mit Bluthochdruck 54 Jahre (45-

## Diskussion

---

63 Jahre). Im weiter durchgeführten Vergleich mit einer altersangepassten Kohorte von Patienten ohne durchgemachte NE Infektion zeigte sich keine erhöhte Inzidenz von Bluthochdruck. Im Gegensatz zu früher, teils oben aufgeführten, veröffentlichten Studien konnte in der vorliegenden Studienpopulation Bluthochdruck also nicht als häufige Folge nach durchgemachter NE ausgemacht werden.

Die Rekonvaleszenzzeit bis zur vollständigen subjektiven Beschwerdefreiheit wurde von den Patienten in der Studie im Median mit 4 Wochen Dauer (IR 2-8 Wochen) angegeben, wobei bei sehr subjektivem Endpunkt die Streubreite mit maximal 200 Wochen sehr groß war. Diese Erhebung deckt sich mit anderen Angaben in der aktuellen Fachliteratur. So beschrieb zum Beispiel Bi et al eine Rekonvaleszenzzeit mit langsamer Erholung und Rückgang einer allgemeinen muskulären Schwäche innerhalb von 3-6 Wochen nach durchgemachter NE Infektion (67).

Eine Aussage über die Länge der Immunität nach einer stattgehabten Infektion mit Puumala ließ sich bisher, bei fehlenden repräsentativen Daten bezüglich der humoralen Immunantwort auf eine Hantavirus-Infektion, nicht eindeutig treffen. Einige Studien führen jedoch zu der Annahme, dass eine sehr lange (wenn nicht sogar lebenslange) Immunität nach stattgehabter Infektion mit NE eintritt. Elgh et al untersuchte die IgG und IgM Antikörpertiter über ein halbes Jahr bei 17 Patienten mit NE. IgG-Titer konnten bei Krankenhausaufnahme in 47-88% nachgewiesen werden und stiegen im Verlauf weiter an (122). Martens et al. konnten zeigen, dass in den ersten 3 bis 5 Monaten nach Infektion die IgG-Antikörper ihren Peak erreichen, danach im weiteren Verlauf etwas abfallen und dann lebenslang (mindestens aber über viele Jahre) auf erhöhtem Niveau persistieren (115).

Eine erwähnenswerte Untergruppe in der serologischen

## Diskussion

---

Prävalenzuntersuchung von Martens et al, waren Patienten mit dialysepflichtiger chronischer Niereninsuffizienz. Die Seroprävalenz für hantaviruspezifische Antikörper lag bei den dialysepflichtigen Patienten auf demselben Niveau wie in dem ‚nierengesunden‘ Anteil der untersuchten Kohorte. Auch diese Ergebnisse wurden so interpretiert, dass eine durchgemachte Nephropathia epidemica Infektion keine langfristigen Folgen für eine Nierenschädigung darstellt (115).

In weiteren Studien konnte eine IgG Persistenz ebenfalls noch Jahre nach Erkrankung nachgewiesen werden. Beispielsweise konnte Lundkvist et al in Blutseren eines sehr kleinen Patientenkollektiv persistierende IgG noch 20 Jahre nach der Erkrankung nachweisen (123). Settergren et al konnte sogar spezifische IgG Antikörper gegen Puumala 50 Jahre nach Erkrankung nachweisen (124).

In der vorliegenden Studie konnte die Prävalenz spezifischer Immunglobulin-G-Antikörper und Immunglobulin-M-Antikörper zum Zeitpunkt der Infektion und zum Zeitpunkt der Follow-up Untersuchung verglichen und ein langjähriger Nachweis von IgG-Antikörpern bestätigt werden. So waren zum Zeitpunkt der Follow-up Untersuchung bei allen Patienten (100%) hantaviruspezifische Immunglobulin-G-Antikörper nachweisbar. Dies ist ein starker Hinweis darauf, dass neutralisierende Antikörper noch Jahre nach der Infektion vorhanden sind und eine Immunität vermitteln. Hierzu passt auch, dass in der aktuell verfügbaren Fachliteratur bisher keine Zweiterkrankung der NE dokumentiert wurde (Eine Zweitinfektion wäre diagnostiziert bei erneuter Nachweisbarkeit von hantaviruspezifischen Immunglobulin-M-Antikörpern ohne Nachweis von hantaviruspezifische Immunglobulin-G-Antikörpern).

Spezifische Immunglobulin-M-Antikörper konnten zum Zeitpunkt der Follow-up Untersuchung in der vorliegenden Studie noch bei 8,5% der Patienten nachgewiesen werden. Diese niedrige Prävalenz nach einem medianen Untersuchungszeitpunkt 17 Monate nach Erkrankung deckt sich mit anderen

Studien. So konnte ein signifikanter Abfall der IgM Titer innerhalb von 3 bzw. 6 Monaten nach Erkrankung (bei 100% IgM Nachweis bei initialer Vorstellung) schon von Elgh et al bzw. Martens et al gezeigt werden (115, 122). Spätestens 10 Jahre nach Erkrankung zeigten sich keine IgM Antikörper mehr (123). Wie Kallio-Kokko et al in ihrer Studie zeigen konnten, kann der IgM Nachweis bei NE spätestens am 6.-7. Tag nach Infektion erfolgen (125). Noch nicht ausgebildete IgM Antikörper können in der vorliegenden Studie daher ausgeschlossen werden, weil das kürzeste Untersuchungsdatum länger als 7 Tage nach Infektion stattfand.

### 4.3. Limitationen der Arbeit

Die Limitationen des Studiendesigns sollen hier angesprochen und weiter diskutiert werden.

Zunächst ist hier die wohl hohe Dunkelziffer an NE Erkrankungen zu nennen, da eine Meldung ans Robert-Koch-Institut logischerweise nur erfolgen kann, wenn eine Vorstellung beim Arzt und eine folgende serologische Aufarbeitung der Blutprobe im Labor erfolgt. Da sich aber nur circa ein Drittel der NE Erkrankten mit typischen klinischen Zeichen präsentieren und insbesondere jüngere Patienten häufig eine mildere Verlaufsform durchlaufen, werden viele vor allem leichtere Erkrankungsfälle wohl nicht entdeckt.

Weiter könnte die Kontaktierung der Patienten zu einem Selektionsbias geführt haben, weil Patienten per Postweg angeschrieben und gebeten wurden sich ambulant zu Follow-up Untersuchungen vorzustellen. Dabei ist nicht auszuschließen, dass sich mehr Patienten gemeldet haben, die einen schwereren und subjektiv eindrücklicheren Verlauf der Krankheit erfahren haben. Ein Selektionsbias hin zu tendenziell schwereren Verläufen der Krankheit ist also anzunehmen.

An technischen Einschränkungen ist zu nennen, dass auf Grund der großen Studienpopulation und des großen regionalen Rekrutierungsgebietes keine

vierundzwanzig-Stunden-Langzeit-Blutdruckmessungen bereitgestellt werden konnten. Letztlich beruhen die Blutdruckwerte also auf lediglich zwei, beziehungsweise drei (bei initial erhöht gemessenen Werten) Blutdruckmessungen. Weiter ist eine fehlende eigene Kontrollgruppe zu nennen mit der die erhobenen Blutdruckwerte hätten verglichen werden können. Die serologischen Untersuchungen zeigten neben einem positiven Ergebnis für Puumala-Viren in einigen Proben ein positives Ergebnis für Sin Nombre-Virus, sowie auch schwach für Hantaan-Virus, Dobrava-Belgrad-Virus und Seoul-Virus. Nachgewiesen zirkulieren neben dem Puumala-Virus auch Dobrava-Belgrad-Virus und Tula-Virus in der Wirtspopulation in Deutschland. Auch diese beiden Typen könnten zu einer Infektion beim Menschen führen. Da (vor allem in Süddeutschland) jedoch annähernd einhundert Prozent der Hantavirus-Infektionen durch Puumala-Typ verursacht werden, ist das Risiko eines falsch diagnostizierten hämorrhagischen Fiebers mit renalem Syndrom (HFRS) in der vorliegenden Studie, welches nicht durch den Puumala-Typ ausgelöst wurde, äußerst gering (126 und 127). Beim Nachweis von Sin Nombre-Virus, Hantaan-Virus, Dobrava-Belgrad-Virus und Seoul-Virus ist von einer Kreuzreaktion bei hoch reaktiven Seren auszugehen (siehe 2.2.3.1. 'Antikörper-ELISA'), welche durch den Teststreifen nicht zu differenzieren sind.

#### 4.4. Fazit und Ausblick

Zusammenfassend scheinen Bluthochdruck und Proteinurie nicht zu langfristigen Folgen der NE zu gehören. Eine Hämaturie hingegen könnte durchaus eine Langzeitfolge nach durchgemachter NE sein. Dies und insbesondere ob eine Hämaturie als Zeichen einer chronischen glomerulären Zellschädigung zu sehen ist, müssen zukünftige Studien klären. Zu empfehlen ist jedoch schon, dass zur differentialdiagnostischen Überlegung bezüglich einer unklaren Hämaturie an eine (auch inapparent) abgelaufene NE gedacht und gegebenenfalls eine Bestimmung Hantavirus-spezifischer IgG-Antikörper

## Diskussion

---

vorgenommen werden sollte.

Alle Patienten hatten Hantavirus-spezifische IgG-Antikörpern noch Jahre nach der Infektion, was darauf hindeutet, dass neutralisierende Antikörper auch noch Jahre nach der Infektion vorhanden sind und einen Schutz gegen Reinfektionen bieten.

### **5. Zusammenfassung**

Die NE ist eine in Zentraleuropa zunehmende Infektionskrankheit, welche über Rötelmäuse übertragen und durch den Hantavirusserotyp Puumala ausgelöst wird. Die NE äußert sich charakteristischerweise mit Fieber, akutem Nierenversagen, Thrombozytopenie und gastrointestinalen Symptomen.

Um Langzeitfolgen und Immunität nach stattgehabter Infektion zu detektieren, wurde eine retro-/ und prospektive Querschnittsstudie mit 456 Patienten aus Süddeutschland durchgeführt, welche eine klinisch und serologisch bestätigte NE Infektion in den Jahren 2001 bis 2012 hatten. Die Follow-up Untersuchungen wurden im Median 17 Monate (IR 7-35Monate) nach Infektion durchgeführt.

Es konnte gezeigt werden, dass weder Proteinurie noch Hypertonie Langzeitfolgen einer durchgemachten NE sind. Jedoch zeigte sich eine signifikante Hämaturie bei mehr als einem Viertel der Patienten (26%) in der Follow-up Untersuchung. Weiter konnten bei 100% der Patienten persistierende spezifische Immunglobulin-G Antikörper gegen Hantavirus nachgewiesen werden.

Ob die persistierende Hämaturie einen glomerulären Schaden der Niere darstellt, muss durch weitere Studien geklärt werden. Die Immunglobulin-G Persistenz ist ein starkes Zeichen dafür, dass nach einer NE Infektion eine mindestens langjährige, wenn nicht sogar lebenslange Immunität gegen weitere NE Infektionen besteht. Ob eine Kreuzimmunität auch gegen andere Hantavirusserotypen als Puumala besteht, muss durch weitere Studien geklärt werden.



## **6. Literaturverzeichnis**

1. Johnson KM (2001): "Hantaviruses: history and overview". *Current topics in microbiology and immunology* (256): 1–14. PMID11217399
2. Smadel JE: Epidemic hemorrhagic fever. *Am J Public Health* 43: 1327–1330, 1953
3. Lee HW, Lee PW, Johnson KM: Isolation of the etiologic agent of Korean Hemorrhagic fever. *J Infect Dis.* 1978 Mar;137(3):298–308.
4. Bridson E: The English 'sweate' (Sudor Anglicus) and Hantavirus pulmonary syndrome. *Br J Biomed Sci.* 2001;58(1):1-6
5. McCaughey C, Hart CA: Hantaviruses. *J Med Microbiol* July 2000 vol. 49 no. 7 587-599
6. Jonsson CB, Figueiredo LT, Vapalahti O: A global perspective on hantavirus ecology, epidemiology, and disease. *Clin Microbiol Rev.* 2010 Apr; 23(2):412-41.
7. Schmaljohn, C. S., and S. T. Nichol. 2007. Bunyaviridae, p. 1741-1790. In D. M. Knipe, P. M. Howley, D. E. Griffin, R. A. Lamb, M. A. Martin, B. Roizman, and S. E. Straus (ed.), *Fields virology*, 5th ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA.
8. Battisti AJ, Chu YK, Chipman PR, Kaufmann B, Jonsson CB, Rossmann MG: Structural studies of Hantaan virus. *J Virol.* 2011 Jan;85(2):835-41.
9. Severson W, Partin L, Schmaljohn CS, Jonsson CB: Characterization of the Hantaan nucleocapsid protein-ribonucleic acid interaction. *J Biol Chem.* 1999 Nov 19; 274(47):33732-9.
10. Löber C, Anheier B, Lindow S, Klenk HD, Feldmann H: The Hantaan virus glycoprotein precursor is cleaved at the conserved pentapeptide WAASA. *Virology.* 2001 Oct 25; 289(2):224-9.
11. Hussein IT, Haseeb A, Haque A, Mir MA: Recent advances in hantavirus molecular biology and disease. *Adv Appl Microbiol.* 2011;74:35-75
12. Schmaljohn CS: Bunyaviridae: the virus and their replikation. in Fields BN, Knipe DM, Howley PM (eds) *Fields Virology* 3rd, vol 1, Philadelphia, Lippincott-Raven Publishes 1996; 1447-1471
13. Zaki SR, Greer PW, Coffield LM, Goldsmith CS, Nolte KB, et al.: Hantavirus

## Literaturverzeichnis

---

- pulmonary syndrome. Pathogenesis of an emerging infectious disease. 1995  
Am J Pathol 146: 552–579.
14. Krautkrämer E, Grouls S, Stein N, Reiser J, Zeier M. Pathogenic old world hantaviruses infect renal glomerular and tubular cells and induce disassembling of cell-to-cell contacts. *J Virol*. 2011 Oct;85(19):9811-23. doi: 10.1128/JVI.00568-11. Epub 2011 Jul 20.
15. Krautkrämer E, Zeier M. Old World hantaviruses: aspects of pathogenesis and clinical course of acute renal failure. *Virus Res*. 2014 Jul 17;187:59-64. doi: 10.1016/j.virusres.2013.12.043. Epub 2014 Jan 8.
16. Sargianou M, Watson DC, Chra P, Papa A, Starakis I, Gogos C, Panos G. Hantavirus infections for the clinician: from case presentation to diagnosis and treatment. *Crit Rev Microbiol*. 2012 Nov;38(4):317-29.
17. Muranyi W, Bahr U, Zeier M, van der Woude FJ. Hantavirus infection. *J Am Soc Nephrol*. 2005 Dec;16(12):3669-79
18. Schmaljohn CS, Dalrymple JM: Hantaviruses. Webster GW, Granoff A (eds) *Encyclopedia of virology*, vol 2, London; Academic Press 1994; 538-545
19. Detlev H. Krüger, Günther Schönrich and Boris Klempa: Human pathogenic hantaviruses and prevention of infection *Human Vaccines*. Landes Bioscience 7:6, 685-693; June 2011
20. Hammerbeck CD, Wahl-Jensen V, Hooper JW.: Hantavirus. In: Barrett ADT, Stanberry LR, Eds. *Vaccines for biodefense and emerging and neglected diseases*. London: Academic Press/Elsevier 2009; 379-412.
21. Kariwa H, Yoshimatsu K, Arikawa J. Hantavirus infection in East Asia. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis* 2007; 30:341-56.
22. Krüger DH, Klempa B. Dobrava-Belgrade Virus. In: Liu D, Ed. *Molecular detection of human viral pathogens*. Boca Raton: CRC Press 2011; 631-8.
23. Maes P, Klempa B, Clement J, Matthijssens J, Gajdusek DC, Kruger DH, Van Ranst M. A proposal for new criteria for the classification of hantaviruses, based on S and M segment protein sequences. *Infect Genet Evol* 2009; 9:813-20.
24. Kim RG, LeeYT, ParkCH: A new natural reservoir of hantaviruses: isolation of hantaviruses from lung tissue of bats. *Arch Virol* 1994; 134: 85-95

## Literaturverzeichnis

---

25. Luo ZZ: Isolation of epidemic haemorrhagic fever virus from a cat. *Clin J Mikrobiol Immunol* 1985; 5: 79-81
26. Slonova RA, Tkachenko EA, Kushnarev EL, Dzagurova TK, Astakova TI, Hantavirusisolation from birts. *Acta Virol* 1992; 36: 493
27. Tkachenko EA, Lee HW: Etiology and Epidemiology of Haemorrhagic Fever with renal Syndrome. *Kidney Int* 1991 (Suppl 35); 54-61
28. Lee PW, Amyx HL, Gibbs CJ Jr, Gajdusek D, Lee HW (1981) Propagation of Korean hemorrhagic fever virus in laboratory rats. *Infect Immun* 31: 334–338.
29. Easterbrook JD, Zink MC, Klein SL (2007): Regulatory Tcells enhance persistence of the zoonotic pathogen Seoul virus in its reservoir host. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 104:15502-7.
30. Schountz T, Prescott J, Cogswell AC, Oko L, Mirowsky-Garcia K, Galvez AP, Hjelle B (2007): Regulatory T cell-like responses in deer mice persistently infected with Sin Nombre virus. *Proc Natl Acad Sci USA.* 104:15496-501.
31. Macdonald, D. 2001. *The Encyclopedia of Mammals.* United Kingdom: Andromeda Oxford Limited.
32. Bellamy, P., R. Shore, D. Ardeshir, J. Treweek, T. Sparks. 2000. Road verges as habitat for small mammals in Britain. *Mammal Review*, 30: 131-139.
33. Schwarz AC, Ranft U, Piechotowski I, Childs JE, Brockmann SO. Risk factors for human infection with Puumala virus, southwestern Germany. *Emerg Infect Dis.* 2009;15(7):1032-9.
34. Bujalska G. Peak numbers of *Clethrionomys glareolus* (Schreber 1780) and the mechanisms involved. *Pol Ecol Stud.* 1995;21:397–411.
35. Lundkvist A, Niklasson B, Haemorrhagic fever with renal Syndrome and other hantavirus infections. *Rev Med Virol* 1994; 4: 177-184
36. Dournon E, Moriniere B, Matheron S, et al.: HFRS after a wild rodent bite in the Haute- Savoie and risk exposure to Hantaan-like virus in a Paris laboratory. *Lancet* 1984; 1: 676-677
37. Martinez-Valdebenito C, Calvo M, Vial C, Mansilla R, Marco C, Palma RE,

- Vial PA, Valdivieso F, Mertz G, Ferrés M. Person-to-Person Household and Nosocomial Transmission of Andes Hantavirus, Southern Chile, 2011. *Emerg Infect Dis*. 2014 Oct;20(10):1637-44. doi: 10.3201/eid2010.140353
38. Brummer-Korvenkontio M, Vaheri A, Hovi T, Von Bonsdorff CH, Vuorimies J, et al. (1980) Nephropathia epidemica: detection of antigen in bank voles and serologic diagnosis of human infection. *J Infect Dis* 141: 131–134.
39. Niklasson B, Hornfeldt B, Lundkvist A, Bjorsten S, Leduc J (1995) Temporal dynamics of Puumala virus antibody prevalence in voles and of nephropathia epidemica incidence in humans. *Am J Trop Med Hyg* 53: 134–140.
40. Olsson GE, Hjertqvist M, Lundkvist Å, Hörnfeldt B (2009) Predicting high risk for human hantavirus infections, Sweden. *Emerg Infect Dis* 15: 104–106.
41. Kallio ER, Begon M, Henttonen H, Koskela E, Mappes T, et al. (2009) Cyclic hantavirus epidemics in humans—predicted by rodent host dynamics. *Epidemics* 1: 101–107.
42. Qin CM, Liu Y, Yao WQ, Sun YW (2007) Study on the surveillance of hemorrhagic fever with renal syndrome in national surveillance sites in Liaoning. *Disease Surveillance* 22: 162–164.
43. Xiao H, Gao L, Li X, Lin X, Dai X, et al. (2013) Environmental variability and the transmission of haemorrhagic fever with renal syndrome in Changsha, People's Republic of China. *Epidemiol Infect* 141: 1867–1875.
44. Shore R, Hare E: Bank vole *Myodes glareolus*. *Mammals of the British Isles* (4. Ausgabe). 88-99. The Mammal Society, London (2008).
45. Burkhardt J, Schlund W: Rötelmaus *Chletherionomys glareolus* (Schreber, 1780). *Die Säugetiere Baden-Württembergs* (Hrsg.: M. Braun & F. Dieterlen). Band 2, 289-296 (2005).
46. Jenrich J, Löhr P, Müller F: Kleinsäuger: Körper- und Schädelmerkmale, Ökologie. *Beiträge zur Naturkunde in Osthessen* (Hrsg. Verein für Naturkunde in Osthessen e.V.). Michael Imhof Verlag, Fulda (2010)
47. Tersago K, Verhagen R, Servais A, Heyman P, Ducoffre G, Leirs H. Hantavirus disease (nephropathia epidemica) in Belgium: effects of tree seed production and climate. *Epidemiol Infect*. 2009;137(2):250-6.
48. 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):1.

49. Clement J, Maes P, van Ypersele de Strihou C, van der Groen G, Barrios JM, Verstraeten WW, et al. Beechnuts and outbreaks of nephropathia epidemica (NE): of mast, mice and men. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25:1740–6.

50. Gonzalez-Scarano F, Nathanson N: Bunyaviridae. In : Fields BN, Knipe DM, Howley PM (eds) *Fields virology*, 3rd edn, vol 1. Philadelphia, Lippincott-Raven Publishers. 1996: 1473-1504

51. van Ypersele de Strihou C: Clinical features of hemorrhagic fever with renal syndrome in Europe. *Kidney Int* 1991; 40: Suppl 35: 80-83

52. Crowcroft NS, Infuso A, Ilieff D, Le GB, Desenclos JC, Van LF, et al. Risk factors for human hantavirus infection: Franco–Belgian collaborative case-control study during 1995–6 epidemic. *BMJ.* 1999;318:1737–8.

53. Braun N, Haap M, Overkamp D, Kimmel M, Alscher M.D., Lehnert H, Haas C.S.: Characterization and outcome following Puumala virus infection: a retrospective analysis of 75 cases. *Nephrol Dial Transplant.* 2010 Mar 17.

54. Winter CH, Brockmann SO, Piechotowski I, Alpers K, an der Heiden M, Koch J, et al. Survey and case-control study during epidemics of Puumala virus infection. *Epidemiol Infect.* 2009;137:1479–85.

55. Vapalahti K, Virtala AM, Vaheri A, Vapalahti O. Case-control study on Puumala virus infection: smoking is a risk factor. *Epidemiol Infect.* 2010;138:576–84.

56. Sheedy JA, Froeb HF, Badson HA et al.: The clinical course of epidemic h morrhagic fever. *Am J Med* 1954; 16: 619-628

57. Cerar D, Avsic-Zupanc T, Jereb M, Strle F. (2007). Case report: severe neurological manifestation of Dobrava Hantavirus infection. *J Med Virol*, 79, 1841–1843.

58. Lee EY, Choi SO, Choi GB, Kang DH, Yoon KI. (1998). Isolated abducens nerve palsy as a complication of haemorrhagic fever with renal syndrome. *Nephrol Dial Transplant*, 13, 2113–2114.

59. Baek SH, Shin DI, Lee HS, Lee SH, Kim HY, Shin KS, Lee SY, Han HS, Han

- HJ, Lee SS. (2010). Reversible splenium lesion of the corpus callosum in hemorrhagic fever with renal failure syndrome. *J Korean Med Sci*, 25, 1244–1246.
60. Hautala T, Mähönen SM, Sironen T, Hautala N, Pääkkö E, Karttunen A, Salmela PI, Ilonen J, Vainio O, Glumoff V, Rytky S, Plyusnin A, Vaheiri A, Vapalahti O, Kauma H. (2010). Central nervous system-related symptoms and findings are common in acute Puumala Hantavirus infection. *Ann Med*, 42, 344–351.
61. Avsic-Zupanc T, Petrovec M, Furlan P, Kaps R, Elgh F, Lundkvist A. Hemorrhagic fever with renal syndrome in the Dolenjska region of Slovenia – a 10-year survey. *Clin. Infect. Dis.* 28(4), 860–865 (1999).
62. Markotic A, Nichol ST, Kuzman I et al. Characteristics of Puumala and Dobrava infections in Croatia. *J. Med. Virol.* 66(4), 542–551 (2002).
63. Heyman P, Vaheiri A, Lundkvist A, Avsic-Zupanc T. (2009). Hantavirus infections in Europe: from virus carriers to a major public-health problem. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 7, 205–217.
64. Sakhautdinov VG, Galimov OV, Nurtdinov MA, Sibaev IM. (2001). Differential diagnosis of hemorrhagic fever with renal syndrome and acute surgical diseases of abdominal organs. *Khirurgiia (Mosk)*, 3, 23–25.
65. Jakab F, Sebok J, Szántó Z, Hang D, Imre M, Németh V, Madai M, Oldal M, Kovács T, Wittmann I. (2011). Dobrava-Belgrade Hantavirus infection mimics acute appendicitis. *J Clin Virol*, 50, 164–166.
66. Latus J, Fritzenkötter M, Schmidt-Chanasit J, Tenner-Racz K, Leibold T, Kimmel M, Ott G, Ting E, Alscher MD, Braun N; Hantavirus and acute appendicitis--the diagnosis behind the diagnosis? *J Clin Virol.* 2012 Feb;53(2):156-8. Epub 2011 Dec 9
67. Bi Z, Formenty PB, Roth CE. (2008). Hantavirus infection: a review and global update. *J Infect Dev Ctries*, 2, 3–23. 61 Lednicky JA. (2003). Hantaviruses. a short review. *Arch Pathol Lab Med*, 127, 30–35.
68. Tulumovic D, Imamovic G, Mesic E, Hukic M, Tulumovic A, Imamovic A, Zerem E. (2010). Comparison of the effects of Puumala and Dobrava viruses on early and long-term renal outcomes in patients with haemorrhagic fever with renal syndrome. *Nephrology (Carlton)*, 15, 340–343.

## Literaturverzeichnis

---

69. Guang MY, Liu GZ, Cosgriff TM: Hemorrhagic fever with renal syndrom in China. *Rev Infect Dis* 1989; 11 (Suppl 4): S884-S890
70. Lee M, Kim BK, Kim S, Park S, Han JS, Kim ST, Lee JS: Coagulopathy in hemorrhagic fever with renal syndrome (Korean hemorrhagic fever). *Ref Infect Dis* 1989; 11 (Suppl 4) 877-883
71. Puljiz I, Kuzman I, Markotic A, Turcinov D, Matic M, Makek N. (2005). Electrocardiographic changes in patients with haemorrhagic fever with renal syndrome. *Scand J Infect Dis*, 37, 594–598.
72. Cosgriff TM. (1989). Hemorrhagic fever with renal syndrome: four decades of research. *Ann Intern Med*, 110, 313–316.
73. Papa A, Nemirov K, Henttonen H, Niemimaa J, Antoniadis A, Vaheri A, Plyusnin A, Vapalahti O. (2001). Isolation of Dobrava virus from *Apodemus flavicollis* in Greece. *J Clin Microbiol*, 39, 2291–2293.
74. Zhang X, Chen HY, Zhu LY, Zeng LL, Wang F, Li QG, Shao FJ, Jiang HQ, Liu SJ, Ma YJ, Zhu Y, Ma YJ. (2011). Comparison of Hantaan and Seoul viral infections among patients with hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS) in Heilongjiang, China. *Scand J Infect Dis*, 43, 632–641.
75. Stockmann M, Stoffler-Meilicke M, Schwarz A, Pohly M, Scherubl H : Puumala virus infection (nephropathia epidemica) as different diagnosis of acute renal failure. *Dtsch Med Wochenschr* 2002; 127: 557-560
76. Hjertqvist M, Klein SL, Ahlm C, Klingstrom J. (2010). Mortality rate patterns for hemorrhagic fever with renal syndrome caused by Puumala virus. *Emerging Infect Dis*, 16, 1584–1586.
77. Mustonen J, Brummer-Korvenkontio M, Hedman K, Pasternack A, Pietilä K, Vaheri A: Nephropathia epidemica in Finland: a retrospective study of 126 cases. *Scand J Infect Dis* 1994; 26:7-13
78. Yotsuyanagi H, Koike K, Meng G, Yasuda K, Ogata I, Kimura S, Ohkubo A: Acute Exacerbation of autoimmune Liver disease associated with Hantaviral Infection. *Scand J Infect Dis* 1998; 30: 81-83
79. Zeier M, Ritz E : Hantavirus-induziertes Nierenversagen. *Internist* 1996; 37: 1092-1095
80. Becker C, Goubeaud G, Zeier M, Zöller L: Hantavirusinfektion und

chronische Niereninsuffizienz. *Med Welt* 1993; 44: 569-577

81. Latus J, Tenner-Racz K, Racz P, Kitterer D, Cadar D, Ott G, Alscher MD, Schmidt-Chanasit J, Braun N.; Detection of Puumala Hantavirus Antigen in Human Intestine during Acute Hantavirus Infection. *PLoS One*. 2014 May 23;9(5)

82. Ahlm C, Lindén C, Linderholm M, Alexeyev OA, Billheden J, Elgh F, Fagerlund M, Zetterlund B, Settergren B. (1998). Central nervous system and ophthalmic involvement in nephropathia epidemica (European type of haemorrhagic fever with renal syndrome). *J Infect*, 36, 149–155.

83. Kontkanen M, Puustjärvi T, Lähdevirta J. (1994). Myopic shift and its mechanism in nephropathia epidemica or Puumala virus infection. *Br J Ophthalmol*, 78, 903–906.

84. Mettang T, Weber J, Kuhlmann U.: Akutes Nierenversagen durch Hantavirusinfektionen. *Dtsch med Wschr* 1991; 116: 1903-1906

85. Dunst R, Mettang T, Kuhlmann U: Severe thrombocytopenia and response to corticosteroids in case of NE. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 116-120

86. Settergren B, Juto P, Trollfors B, Wadell G, Norrby SR: Hemorrhagic complications and other clinical findings in Nephropathia epidemica in Sweden: a study of 355 serologically verified cases. *J Inf Dis* 1988; 157: 380-382

87. Gerding MN, Groen J, Jordans JG, Osterhaus AD. (1995). Hantavirus nephropathy in The Netherlands: clinical, histopathological and epidemiological findings. *Neth J Med*, 47, 106–112.

88. Alexeyev OA, Morozov VG. (1995). Neurological manifestations of hemorrhagic fever with renal syndrome caused by Puumala virus: review of 811 cases. *Clin Infect Dis*, 20, 255–258.

89. Toivanen AL, Valanne L, Tatlisumak T. (2002). Acute disseminated encephalomyelitis following nephropathia epidemica. *Acta Neurol Scand*, 105, 333–336.

90. Vapalahti O, Mustonen J, Lundkvist A, Henttonen H, Plyusnin A, Vaheri A. (2003). Hantavirus infections in Europe. *Lancet Infect Dis*, 3, 653–661.

91. Nichol ST, Spiropoulou CF, Morzunov S, Rollin PE, Ksiazek TG, Feldmann



## Literaturverzeichnis

---

H, Sanchez A, Childs J, Zaki S, Peters CJ. (1993). Genetic identification of a Hantavirus associated with an outbreak of acute respiratory illness. *Science*, 262, 914–917.

92. Nichol ST, Ksiazek TG, Rollin PE, Peters CJ : Hantavirus pulmonary syndrome and newly described hantaviruses in the United States. In: Elliott RM (ed). New York , Plenum Press. 1996: 269-280

93. Núñez JJ, Fritz CL, Knust B, Buttke D, Enge B, Novak MG, Kramer V, Osadebe L, Messenger S, Albariño CG, Ströher U, Niemela M, Amman BR, Wong D, Manning CR, Nichol ST, Rollin PE, Xia D, Watt JP, Vugia DJ; Yosemite Hantavirus Outbreak Investigation Team. Hantavirus infections among overnight visitors to Yosemite National Park, California, USA, 2012. *Emerg Infect Dis*. 2014 Mar;20(3):386-93. doi: 10.3201/eid2003.131581.

94. Figueiredo L, Forster A, Fulhorst C, Rodrigues EMS, Koster F, Campos GM, Katz G, Felipe JS, Iversson LB, Simão M, Padula P, Feliz P, Vasconcelos P, Bradley R, Oliveira RC, Hinrichsen SL (2000) Contribuição ao conhecimento sobre a hantavírose no Brasil. *Informe Epidemiológico do SUS* 9:167-178

95. Pincelli MP, Barbas CSV, Carvalho CRR, Souza LTM, Figueiredo LT (2003) Hantavirus pulmonary and cardiovascular syndrome. *J Pneumol* 29:309-324

96. Vial PA, Valdivieso F, Mertz G, Castillo C, Belmar E, Delgado I, Tapia M, Ferrés M. Incubation period of hantavirus cardiopulmonary syndrome. *Emerg Infect Dis*. 2006 Aug;12(8):1271-3.

97. Silva-Vergara ML, Júnior JCC, Barata CH, Curi VGM, Júnior CGT, Teixeira AC (2002) Hantavirus Pulmonary Syndrome in Uberada, Minas Gerais, Brazil. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz* 97:783-787.

98. Limongi JE, Costa FC, Paula MBC, Pinto RMC, Oliveira MLA, Neto AAP, Borges AS, Ferreira MS (2007) Síndrome cardiopulmonar por hantavírus no Triângulo Mineiro e Alto Paranaíba, Minas Gerais, 1998-2005: aspectos clínico-epidemiológicos de 23 casos. *Rev Soc Bras Med Trop* 40:295-299.

99. Duchin JS, Koster FT, Peters CJ, Simpson GL, Tempest B, Zaki SR, Ksiazek TG, Rollin PE, Nichol S, Umland ET. (1994). Hantavirus pulmonary syndrome: a clinical description of 17 patients with a newly recognized disease. The Hantavirus Study Group. *N Engl J Med*, 330, 949–955.

100. Simonsen L, Dalton MJ, Breiman RF, Hennessy T, Umland ET, Sewell CM, Rollin PE, Ksiazek TG, Peters CJ: Evaluation of the magnitude of the 1993

hantavirus outbreak in the southwestern United States. *J Infect Dis* 1995; 172: 729-733

101. Campos GM, Borges AA, Badra SJ, Figueiredo GG, Souza RL, Moreli ML, Figueiredo LT. (2009). Pulmonary and cardiovascular syndrome due to Hantavirus: clinical aspects of an emerging disease in southeastern Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop*, 42, 282–289.

102. Khan AS, Khabbaz RF, Armstrong LR, Holman RC, Bauer SP, Graber J, Strine T, Miller G, Reef S, Tappero J, Rollin PE, Nichol ST, Zaki SR, Bryan RT, Chapman LE, Peters CJ, Ksiazek TG. (1996). Hantavirus pulmonary syndrome: the first 100 US cases. *J Infect Dis*, 173, 1297–1303.

103. Rivers MN, Alexander JL, Rohde RE, Pierce JR Jr. (2009). Hantavirus pulmonary syndrome in Texas: 1993–2006. *South Med J*, 102, 36–41.

104. Saggiaro FP, Rossi MA, Duarte MI, Martin CC, Alves VA, Moreli ML, Figueiredo LT, Moreira JE, Borges AA, Neder L. (2007). Hantavirus infection induces a typical myocarditis that may be responsible for myocardial depression and shock in Hantavirus pulmonary syndrome. *J Infect Dis*, 195, 1541–1549.

105. Update, Anonymous: Hantavirus pulmonary syndrom: United States, 1993. *MMWR* 1993; 42: 816-820

106. Guilfoyle JF, Macnab AJ. (2008). Hantavirus cardiopulmonary syndrome: implications for transport management and care. *Air Med J*, 27, 299–302.

107. Peters CJ, Khan AS. (2002). Hantavirus pulmonary syndrome: the new American hemorrhagic fever. *Clin Infect Dis*, 34, 1224–1231.

108. Jonsson CB, Hooper J, Mertz G. (2008). Treatment of Hantavirus pulmonary syndrome. *Antiviral Res*, 78, 162–169.

109. Gracia F, Armien B, Simpson SQ, Munoz C, Broce C, Pascale JM, Koster F. (2010). Convalescent pulmonary dysfunction following Hantavirus pulmonary syndrome in Panama and the United States. *Lung*, 188, 387–391.

110. Ettinger J, Hofmann J, Enders M, Tewald F, Oehme RM, Rosenfeld UM, Ali HS, Schlegel M, Essbauer S, Osterberg A, Jacob J, Reil D, Klempa B, Ulrich RG, Kruger DH. Multiple synchronous outbreaks of Puumala virus, Germany, 2010. *Emerg Infect Dis*. 2012 Sep;18(9):1461-4

111. Boone I, Wagner-Wiening C, Reil D, Jacob J, Rosenfeld UM, Ulrich RG,

## Literaturverzeichnis

---

Lohr D, Pfaff G. Rise in the number of notified human hantavirus infections since October 2011 in Baden-Württemberg, Germany. *Euro Surveill.* 2012;17(21)

112. Mäkelä S, Ala-Houhala I, Mustonen J, Koivisto AM, Kouri T, Turjanmaa V, Vapalahti O, Vaheri A, Pasternack A. Renal function and blood pressure five years after Puumala virus-induced nephropathy *Kidney Int.* 2000 Oct;58(4):1711-8.

113. Miettinen MH<sup>1</sup>, Mäkelä SM, Ala-Houhala IO, Huhtala HS, Kööbi T, Vaheri AI, Pasternack AI, Pörsti IH, Mustonen JT. Ten-year prognosis of Puumala hantavirus-induced acute interstitial nephritis. *Kidney Int.* 2006 Jun;69(11):2043-8.

114. Elgh F, Linderholm M, Wadell G, Tärnvik A, Juto P. Development of humoral cross-reactivity to the nucleocapsid protein of heterologous hantaviruses in nephropathia epidemica. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 1998 Dec;22(4):309-15.

115. Martens H: Serologic study of the prevalence and course of Hantavirus infections in Mecklenburg-Vorpommern. *Gesundheitswesen.* 2000 Feb;62(2):71-7.

116. Helmchen U, Kneissler U, Velden J (2010) Hantavirusinduzierte Nephropathia epidemica: Biopische Differenzialdiagnostik. *Nephrologe* 5: 501–507

117. Glass GE, Watson AJ, LeDuc JW, Kelen GD, Quinn TC, Childs JE: Infection with a ratborne hantavirus in US residents is consistently associated with hypertensive renal disease. *J Infect Dis.* 1993 Mar;167(3):614-20.

118. Ahlm C, Linderholm M, Juto P, Stegmayr B, Settergren B.: Prevalence of serum IgG antibodies to Puumala virus (haemorrhagic fever with renal syndrome) in northern Sweden. *Epidemiol Infect.* 1994 Aug;113(1):129-36.

119. Niklasson B, Hellsten G, LeDuc J.: Hemorrhagic fever with renal syndrome: a study of sequelae following nephropathia epidemica. *Arch Virol.* 1994;137(3-4):241-7.

120. Moßhammer D, Reichert E, Reichert W. Nephropathia epidemica durch Hantavirus-Infektion vom Puumala-Typ. *Dtsch med Wochenschr* 2010; 135(50):2518-2522

121. Chobanian AV, et al 2003 The Seventh Report of the Joint National

## Literaturverzeichnis

---

Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA*. 2003 May 21;289(19):2560-72. Epub 2003 May 14.

122. Elgh F, Wadell G, Juto P.: Comparison of the kinetics of Puumala virus specific IgM and IgG antibody responses in nephropathia epidemica as measured by a recombinant antigen-based enzyme-linked immunosorbent assay and an immunofluorescence test. *J Med Virol*. 1995 Feb;45(2):146-50.

123. Lundkvist A, Hörling J, Niklasson B.: The humoral response to Puumala virus infection (nephropathia epidemica) investigated by viral protein specific immunoassays. *Arch Virol*. 1993;130(1-2):121-30.

124. 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 Nov-Dec;11(6):921-7.

125. Kallio-Kokko H, Vapalahti O, Lundkvist A, Vaheiri 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 May 1;10(1):83-90.

126. Krüger DH, Ulrich RG, Hofmann J. Hantaviruses as zoonotic pathogens in Germany. *Dtsch Arztebl Int*. 2013 Jul;110(27-28):461-7. doi: 10.3238/arztebl.2013.0461. Epub 2013 Jul 8.

127. Hofmann J, Grunert HP, Donoso-Mantke O, Zeichhardt H, Kruger DH.: Does proficiency testing improve the quality of hantavirus serodiagnostics? Experiences with INSTAND EQA schemes. *Int J Med Microbiol*. 2015 Oct;305(7):607-11. doi: 10.1016/j.ijmm.2015.08.009. Epub 2015 Aug 21.

128. Latus J, Schwab M, Tacconelli E, Pieper FM, Wegener D, Dippon J, Müller S, Zakim D, Segerer S, Kitterer D, Priwitzer M, Mezger B, Walter-Frank B, Corea A, Wiedenmann A, Brockmann S, Pöhlmann C, Alscher MD, Braun N.: Clinical course and long-term outcome of hantavirus-associated nephropathia epidemica, Germany. *Emerg Infect Dis*. 2015 Jan;21(1):76-83. doi: 10.3201/eid2101.140861.

**7. Erklärungen zum Eigenanteil**

Ich, Friedrich-Michael Pieper, war an der Konzeption der Studie beteiligt, führte Blutentnahmen, klinische Untersuchungen und Befragungen der Patienten durch. Ich kontaktierte telefonisch NE Patienten, welche im Robert-Bosch-Krankenhaus in Behandlung waren und vergab Studientermine. Die Vorbereitung und Etikettierung des Studienmaterials (Blutentnahmeröhrchen, Fragebögen, Urinbecher) wurde von mir durchgeführt. Ich pflegte Daten in die Datenbank ein. Weiter führte ich die Literaturrecherche eigenständig durch. Das Manuskript wurde von mir selbstständig verfasst.

Prof. Dr. N. Braun und PD Dr. J. Latus konzipierten die Studie, weiter betreuten Sie die Arbeit und korrigierten das Manuskript.

Die Daten wurden von mir statistisch aufgearbeitet und in der Folge besprochen mit Dr. S. Müller und PD Dr. J. Dippon.

Die laborchemische Aufarbeitung des Blut- und Urinmaterials erfolgte durch die Abteilung für Labormedizin, des Robert-Bosch-Krankenhauses unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Michael Torzewski.

Doktorand (F.-M. Pieper)

## Anhang

---

### **8. Anhang**

#### 8.1. Anschreiben

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient!

Bei Ihnen ist die Diagnose einer **Hantavirusinfektion** gestellt worden. Da es sich um eine meldepflichtige Erkrankung handelt, ist Ihr zuständiges Gesundheitsamt über ihre Erkrankung informiert worden und hat freundlicherweise den Kontakt zu Ihnen hergestellt.

Im Robert Bosch Krankenhaus in Stuttgart wurden in den letzten Jahren viele Patienten mit zum Teil schwerwiegenden Verläufen einer Hantavirusinfektion behandelt. Dabei hat sich gezeigt, dass verschiedene medizinisch wichtige Fragen im Zusammenhang mit dieser Erkrankung nach wie vor nicht beantwortet werden können, da die Erkrankung bislang unzureichend erforscht ist. Die offenen Fragen betreffen insbesondere mögliche Langzeitfolgen der Erkrankung, die Dauer der Immunität nach einer durchgemachten Erkrankung und die Art und Weise der Übertragung des Virus und seiner Ausbreitung im Körper.

Im Rahmen einer wissenschaftlichen Studie würden wir Sie daher gerne einladen, uns bei der Klärung dieser Fragen im Rahmen einer für Sie kostenlosen Nachuntersuchung zu helfen.

Das Forschungsprojekt wird unter Federführung der Abteilung für Nierenerkrankungen des Robert-Bosch- Krankenhauses Stuttgart sowie des Dr. Margarete Fischer-Bosch-Instituts Stuttgarts durchgeführt und von den Gesundheitsämtern der Stadt Stuttgart sowie der Landkreise Esslingen, Reutlingen und Böblingen unterstützt.

Wenn Sie sich vorstellen können, an dem Projekt teilzunehmen, würden wir uns sehr freuen, wenn Sie, zunächst telefonisch mit Mitarbeitern des Robert- Bosch Krankenhauses aufnehmen würden (Telefonnummern s. u.). Sie erhalten dann weitere Informationen zum konkreten Studienablauf und können ggf. auch schon eine Terminvereinbarung vornehmen.

Es ist folgender Studienablauf geplant:

1. Nach Einverständnis zur Teilnahme an der Studie, ambulante Vorstellung zur Nachuntersuchung in einem Krankenhaus in Ihrer Nähe mit Erfassung Ihrer Krankengeschichte, Blutdruckmessung und körperliche Untersuchung durch einen

## Anhang

---

qualifizierten Arzt des Robert-Bosch-Krankenhaus Stuttgart. Wir würden Sie freundlichst bitten, zu diesem Termin auch Ihre bisherigen Arztbriefe, Laborbefunde und sonstige Unterlagen zum ambulanten Vorstellungstermin mitzubringen, soweit Ihnen diese vorliegen.

2. Blutabnahme und Urinuntersuchung u.a. zur Bestimmung der aktuellen Nierenfunktion sowie der Immunitätslage im Hinblick auf Hantavirus.
3. Anschließend werden die Befunde vom Arzt mit Ihnen besprochen und Sie haben die Möglichkeit alle aufgetretenen Fragen z.B. zu Laborergebnissen, Untersuchungsergebnissen und ganz individuelle Fragen zu stellen, wie beispielsweise:
  - Ist die Hantaviruserkrankung bei mir folgenlos ausgeheilt?
  - Weisen die Untersuchungsergebnisse bei mir auf Beeinträchtigungen (Bluthochdruck, beeinträchtigte Nierenfunktion, Eiweiß im Urin usw.) infolge der Infektion auf?
  - Bestehen infolgedessen bei mir persönliche gesundheitliche Risiken und worauf sollte ich achten?

Diese Untersuchungen sind für Sie mit keinerlei zusätzlichen Kosten verbunden.

Mit den erhobenen Ergebnissen hoffen wir, unter Anderem

- zukünftig fundierte Aussagen zu möglichen **Langzeitfolgen** bei Hantavirusinfektion treffen zu können
- zukünftig Vorhersagen über den **Verlauf** der Hantavirusinfektion individuell vorhersagen zu können
- zukünftig Aussagen bezüglich der **Immunität** gegenüber Hantaviren treffen zu können

Anhang

---

8.2. Fragebogen

Hantavirusstudie  
OPA-Trial (**O**utcome in **P**uumala infection  
with **a**cute renal failure)

RBK 246-

Datum:

Untersucher:

**Akute Krankheitsphase:**

Name	
Vorname	
Studiennummer	
Fallnummer (falls stationär RBK)	
Geb.Datum	
Tel. Nummer wenn einverstanden	
Diagnosedatum?	
Arztbrief vorhanden?	
Größe (cm)	
Gewicht (kg)	
Beruf	



## Anhang

---

PLZ zur Erkrankungszeit	
ambulant vs. stationär	
Wo Behandlung?	
Waldgebiet?	
Appendektomie erfolgt bei Infektion? Wenn ja, wo?	
Frühere oder spätere Appendektomie?	
Beginn Symptome bis KH Aufnahme? (Tage)	
Bauchschmerzen?	
Flanken-Rückenschmerzen?	
Kopfschmerzen?	
Gliederschmerzen?	
Übelkeit?	
Erbrechen?	
Durchfall?	
Blutungskomplikationen?	
Fieber?	
Wenn ja wie hoch? (°C)	
Wie lange Fieber (Tage)?	

## Anhang

---

Wie lange Fieber vor KH-Aufnahme? (Tage)	
Sehstörungen?	
Miktionsbeschwerden, Anurie, Oligurie etc.?	
Infektionsweg?	
Dialysepflichtigkeit? Wenn ja wie viele Tage?	
Hausarzt mit Adresse?	
Im Verlauf Polyurie?	
Wenn Polyurie, wie viele Tage?	
Menge Polyurie? (ml)	
Beschwerden ja/nein bei Entlassung?	
Raucher?	
akuten Krankheitsphase Schmerzmittel (z.B. Diclofenac, Ibuprofen...)	
Erkrankungsdauer gesamt?	

## Anhang

---

### **Ambulante Wiedervorstellung:**

Aktuelle Beschwerden?	
RR Beginn Untersuchung? (mmHG)	
RR Ende Untersuchung? (mmHG)	
HF (Schläge/min.)?	
Arterielle Hypertonie? Wenn ja wann ED?	
Antihypertensiva?	
Wenn ja welche und Dosierung?	
Wenn Antihypertensiva wann Beginn Therapie?	
Diabetes mellitus? Wenn ja wann ED? Insulinbehandelt?	
KHK?	
pAVK?	

## Anhang

---

Herzinsuffizienz?	
Chronische Nierenerkrankung?	
Weitere Nebenerkrankungen <u>vor</u> Infektion?	
Weitere Nebenerkrankungen <u>nach</u> Infektion?	