Urologische Klinik des Bundeswehrkrankenhauses Ulm
Ärztlicher Direktor
OTA Professor Dr. med. Christoph Sparwasser

# Klinisches Erscheinungsbild der Hantavirus-Nephritis im Endemiegebiet Schwäbische Alb

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

vorgelegt von
Steffen Güth
aus
Nagold

2018

Amtierender Dekan: Professor Dr. med. Thomas Wirth

Erster Berichterstatter: Professor Dr. med. Christoph Sparwasser

Zweiter Berichterstatter: Professor Dr. med. Frieder Keller

Tag der Promotion: 08.11.2019

# Inhaltsverzeichnis

**Abkürzungsverzeichnis** **III**

**1 Einleitung** **1**

1.1 Übersicht 1

1.2 Vorkommen 1

1.3 Krankheitserreger 2

1.4 Erregerreservoir 3

1.5 Infektionsweg 4

1.6 Risikofaktoren 5

1.7 Klinischer Krankheitsverlauf 6

1.7.1 Infektionen durch Puumalavirus/ Klinischer Verlauf NE 6

1.8 Differentialdiagnosen 7

1.9 Pathophysiologie 8

1.10 Serologische Diagnostik und molekularer Virusnachweis 10

1.11 Therapie 11

1.12 Prophylaxe 12

1.13 Prognose und Residuen 13

1.14 Ziel der Arbeit 13

**2 Material und Methoden** **15**

2.1 Patientenkohorte 15

2.2 Klinisches Bild und Befunde bei stationärer Aufnahme 15

2.2.1 Klinisches Erscheinungsbild bei stationärer Aufnahme 16

2.2.2 Blutbild bei stationärer Aufnahme 16

2.2.3 Urinstatus bei stationärer Aufnahme 17

2.2.4 Patientenspezifischer Befund bei Aufnahme 17

2.3 Klinisches Bild und Befunde im stationären Verlauf 17

2.3.1 Dauer des Krankenhausaufenthaltes 17

2.3.2 Fieberverlauf 18

2.3.3 Thrombozyten im Blutbild 18

2.3.4 Leukozyten im Blutbild 18

2.3.5 Nierenretentionsparameter Kreatinin 18

2.3.6 Nierenretentionsparameter Harnstoff 18

2.4 Geräte Diagnostik 19

2.5 Serologischer Virusnachweis 19

2.6 Behandlung / Therapie 22
2.6.1 Dialysepflicht 22
2.6.2 Antibiotikagabe 22

**3 Ergebnisse 23**

3.1 Patientenkohorte 23
3.2 Klinisches Erscheinungsbild und Befunde bei stationärer Aufnahme 29
3.2.1 Klinisches Erscheinungsbild bei stationärer Aufnahme 31
3.2.2 Blutbild bei stationärer Aufnahme 32
3.2.3 Urinstatus bei stationärer Aufnahme 35
3.2.4 Patientenspezifische Befunde bei Aufnahme 36
3.3 Klinisches Bild und Befunde im stationären Verlauf 38
3.3.1 Dauer des Krankenhausaufenthaltes 38
3.3.2 Fieberverlauf 39
3.3.3 Thrombozyten 41
3.3.4 Leukozyten 42
3.3.5 Nierenretentionsparameter Kreatinin 44
3.3.6 Nierenretentionsparameter Harnstoff 46
3.4 Geräte Diagnostik 49
3.5 Serologischer Virusnachweis 50
3.6 Behandlung / Therapie 51
3.6.1 Dialysepflicht 51
3.6.2 Intensivpflichtigkeit 51
3.6.3 Antibiotikagabe 51

**4 Diskussion 54**

**5 Zusammenfassung 73**

**6 Literaturverzeichnis 75**

**7 Anhang 82**

7.1 Tabellenverzeichnis 82
7.2 Abbildungsverzeichnis 83
7.3 Eidesstattliche Erklärung 86

**8 Danksagung 87**

**9 Lebenslauf 88**

# Abkürzungsverzeichnis

| | |
|---|---|
| Abb. | Abbildung |
| ANDV | Andes-Virus |
| ANV | akutes Nierenversagen |
| BAYV | Bayou-Virus |
| BCCV | Black-Creek-Canal-Virus |
| BWK | Bundeswehrkrankenhaus |
| bzw. | beziehungsweise |
| ca. | circa |
| Cl | Chlorid |
| CMV | Zytomegalievirus |
| CRP | C-reaktives Protein |
| CVVHDF | kontinuierliche venovenöse Hämodiafiltration |
| Cyst. C | Cystatin C |
| d.h. | das heißt |
| DM Typ 2 | Diabetes mellitus Typ 2 |
| DOBV | Dobrava-Belgrad-Virus |
| EBV | Epstein-Baar-Virus |
| EHEC | Enterohämorrhagische Escherichia coli |
| EKG | Elektrokardiogramm |
| ELISA | Enzyme-linked Immunosorbent Assay |
| FFP | Fresh Frozen Plasma |
| FFP3 | Filtering Face Piece 3 |
| GFR | Glomeruläre Filtrationsrate |
| GGT | Gamma-Glutamyltransferase |
| GOT | Glutamat-Oxalacetat-Transaminase |
| GPT | Glutamat-Pyruvat-Transaminase |
| HFRS | Hämorrhagisches Fieber mit renalem Syndrom |
| HLP | Hyperlipoproteinämie |
| HPS | Hantavirus Pulmonary Syndrom |
| HSV | Herpes-simplex-Virus |
| HTNV | Hantaan-Virus |

| | |
|---|---|
| HUS | hämolytisch-urämisches Syndrom |
| IFA | Indirect Immunfluorescence Assay |
| IgG | Immunglobulin G |
| IgM | Immunglobulin M |
| IIFT | Indirekter Immunfluoreszenz-Test |
| Il 1 | Interleukin 1 |
| Il 6 | Interleukin 6 |
| INF alpha | Interferon alpha |
| K | Kalium |
| l/d | Liter pro Tag |
| LDH | Laktatdehydrogenase |
| LWS | Lendenwirbelsäule |
| max. | Maximum |
| MGUS | Monoklonale Gammopathie Unklarer Signifikanz |
| min. | Minimum |
| ml/d | Milliliter pro Tag |
| n | Fallzahl |
| Na | Natrium |
| NCR | Non-coding Region |
| NE | Nephropathia epidemica |
| nm | Nanometer |
| NSAR | nichtsteroidale Antirheumatika |
| NYV | New-York-Virus |
| PCT | Procalcitonin |
| PHV | Prospekt-Hill-Virus |
| PUUV | Puumala-Virus |
| RNA | Ribonukleinsäure |
| RT-PCR | Revere Transkriptase Polymerase Kettenreaktion |
| SEOV | Seoul-Virus |
| SNV | Sin-Nombre-Virus |
| sog. | sogenannt |
| ss(-)RNA | single-stranded Ribonukleinsäure negativer Polarität |
| TEE | Transösophageale Echokardiographie |
| TGFß-1 | Transferring Growth Factor ß 1 |

| | |
|---|---|
| TMA | Thrombotische Mikroangiopathie |
| TTP | thrombotisch-thrombozytopenische Purpura |
| U/l | Units pro Liter |
| VE-Cadherin | Vascular Endothelial Cadherin |
| VEGFA | Vascular Endothelial Growth Factor A |
| vRNA | virale Ribonukleinsäure |
| VZV | Varizella-Zoster-Virus |
| z.A. | zum Ausschluss |
| z.B. | zum Beispiel |
| ZNS | Zentrales Nervensystem |

# 1 Einleitung

## 1.1 Übersicht

Infektionen durch Hantaviren sind weltweit verbreitet und zählen zu den *emerging infectious diseases* [75]. Seit Einführung des Infektionsschutzgesetzes im Jahr 2001 ist der direkte oder indirekte Labornachweis einer akuten Hantavirus-Infektion in Deutschland meldepflichtig [75]. Deutschlandweit wurden seither 11975 Infektionen an das Robert Koch-Institut übermittelt (Stand 10/2017) [81].
Hantaviren verursachen in Asien und Europa das „Hämorrhagische Fieber mit renalem Syndrom“ (HFRS), in Nord-und Südamerika das „Hantavirus Pulmonale Syndrom“ (HPS) sowie in Europa die „Nephropathia epidemica“ (NE), eine milder verlaufende Form des HFRS [44, 55, 74, 75].
Die Zahl der bundesweiten Hantavirus-Erkrankungen variiert von Jahr zu Jahr sehr stark:
in epidemisch geprägten Jahren gehörte die Hantavirus-Erkrankung zu den fünf häufigsten namentlich meldepflichtigen Viruserkrankungen Deutschlands, nach Noro-, Rota-, Influenza und Hepatits C-Viren [76, 78]. Besonders betroffen dabei sind bekannte Endemiegebiete wie z.B. die Schwäbische Alb, der Bayerische Wald, Spessart, Nordost-Hessen, der Raum Osnabrück/Münsterland/Teutoburger Wald sowie der Bereich der Röhn [34, 71, 76, 77, 108].

## 1.2 Vorkommen

Hantaviren sind weltweit verbreitet. Die geographische und epidemiologische Verbreitung hängt unmittelbar mit der Verbreitung ihrer Wirtsspezies, hauptsächlich Nagetieren (oder Insektenfressern), zusammen. In China, Korea und dem asiatischen Teil Russlands ist das Hantaan-Virus (HTNV) endemisch, im europäischen Teil Russlands, den Balkanländern und Mitteleuropa findet man das Puumala-Virus (PUUV) sowie das Dobrava-Belgrad-Virus (DOBV), wobei in Nord- und Westeuropa fast ausschließlich das PUUV auftritt. Es wird die weltweite Verbreitung des Seoul-Virus (SEOV) angenommen, jedoch ist seine tatsächliche Verbreitung unbekannt. Zu den, auf dem amerikanischen Kontinent vorkommenden, „New World“-Hantaviren zählen das Sin-Nombre-Virus (SNV, vor allem in

Nordamerika und Kanada), das New York-Virus (NYV), das Black Creek Canal-Virus (BCCV), Bayou-Virus (BAYV) sowie das in Südamerika endemische Andes-Virus (ANDV) [74].

In Deutschland sind Infektionen durch zwei Hantavirus-Spezies vorherrschend. Im Westen und Süden Deutschlands durch Puumalaviren (PUUV), die unter den gemeldeten Infektionen mit Angaben zum Virustyp den weitaus größten Anteil ausmachen, sowie im Osten und Norden durch Dobrava-Belgrad-Viren (DOBV, auch Dobrava-Aa genannt, nach den Initialen des Reservoirwirtes Apodemus agrarius) [74].

## 1.3 Krankheitserreger

Hantaviren bilden ein einzigartiges Genus innerhalb der Familie der Bunyaviridae, zu der über 300 Virusarten zählen. Weltweit wurden bis heute mehr als 21 beim Menschen krankheitsverursachende Hantaviren-Spezies identifiziert [27]. Charakteristisch für Bunyaviridae ist, dass sie eine Einzelstrang-RNA negativer Polarität (ss(-)RNA) mit dreigeteilten Genom besitzen [88]. Hantaviren sind runde oder pleomorphe, umhüllte Viren mit einem Durchmesser von ca. 120-160 nm [22]. Enthalten in den Virionen sind drei ringförmige Nukleokapside, bestehend aus dem viralen Nukleokapsidprotein (N), drei unterschiedlich großen Segmenten des Minusstrang-RNA-Genoms sowie RNA-Polymerase-Molekülen [27, 45, 74, 87]. Alle Segmente eines Genus innerhalb der Bunyavirusfamilie haben eine spezifische 3’ terminale Nukleotidsequenz, im Falle des Hantavirus lautet diese AUCAUCAUCUG [86]. Die äußersten Regionen der NCRs sind komplementär zueinander, wodurch sich eine sogenannte „Pfannenstiel-Struktur“ ausbilden kann, die als viraler Promoter dient und wesentlich für die Transkription und Replikation ist [25]. Es ist unerwartet stabil, da es länger als 10 Tage bei Raumtemperatur und länger als 18 Tage bei Temperaturen zwischen +4 und -20 Grad Celsius überlebt [28].

Das dreigeteilte Genom, und die dadurch entstehende einfache Struktur des Virus, fördern die Bildung von Reassortanten durch Genshifts. Zudem neigen RNA-Viren zu einer hohen Punktmutationsrate [23, 73]. So wurden bisher über 20 Subtypen beschrieben, welche sich in ihrer regionalen Verbreitung, ihrer Assoziation zu ihren speziellen Wirtsspezies und ihrer Virulenz unterscheiden.

## 1.4 Erregerreservoir

Das Auftreten von Hantaviren ist an die Verbreitungsgebiete der entsprechenden Wirtsspezies gebunden [74]. Üblicherweise wird ein bestimmtes Hantavirus nur durch eine, bzw. wenige, eng verwandte Nagetier-Spezies übertragen. Diese Assoziation wird durch die Phylogenetik deutlich: Nagetier-assoziierte Hantaviren bilden drei entwicklungsgeschichtliche Hauptstämme, die den vier Unterfamilien der *Muridae* (Unterfamilie Murinae) und der *Cricetidae* (Sigmodontinae, Neotamine und Arvicolinae) entsprechen. Zu den wichtigsten pathogenen *Murinae*-assoziierten (Altweltmäusen) Hantaviren gehören das Hantaan-Virus (HTNV), das Seoul-Virus (SEOV) und das Dobrava-Belgrad-Virus (DOBV). Puumala-Viren (PUUV) gehören zu den *Arvicolinae*-assoziierten (Wühlmäuse) Hantaviren, während das Sin-Nombre-Virus (SNV) und das Andes-Virus (ANDV) zu den *Sigmodontinae*-assoziierten (eine Unterfamilie der Neuwelt Mäuse) Hantaviren gehört [45, 102].

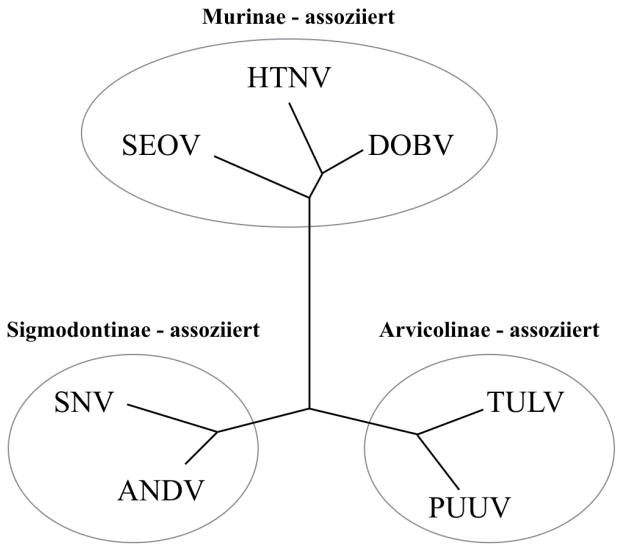


**Abbildung 1: Phylogenetische Beziehung der Hauptstämme der Hantaviren in Bezug auf die drei Subfamilien der Muridae rodents. Eigene Darstellung nach Klempa et. al [38].**

Unter den bisher bekannten Hantaviren finden sich auch Spezies deren Pathogenität bisher noch ungeklärt ist, bzw. die als nicht-pathogen angesehen werden. Das bekannteste Beispiel hierfür ist das Prospekt Hill Virus (PHV) [45].

Hantaviren wurden nicht nur in Nagetieren gefunden, sondern, wenn auch selten, in anderen Tierarten. Zu ihnen gehören Insektenfresser (Spitzmäuse, Maulwürfe) [45], Fledermäuse [33], Vögel [100] sowie Hauskatzen und Hunde [12]. Ob diese Tiere dauerhaft infiziert sind und ob sie ein Infektionsrisiko für den Menschen darstellen, ist bislang nicht geklärt. Man geht davon aus, dass sie wie der Mensch Endwirte sind [27].

## 1.5 Infektionsweg

Im Unterschied zu den übrigen Bunyaviren werden Hantaviren nicht über einen Arthropodenvektor, sondern hauptsächlich aerogen über virushaltige Ausscheidungen (z.B. Speichel, Kot, Urin) asymptomatisch infizierter Nagetiere, auf den Menschen übertragen [47]. Generell verursacht das jeweilige Virus in seinem Wirt keine offensichtliche Erkrankung, jedoch wurde von einem langsameren Wachstum von *Rattus norvegicus* berichtet, welche mit dem Seoul-Virus (SEOV) infiziert waren. Simultan dazu haben Peromyscus maniculatus, die sich frisch mit dem Sin-Nombre-Virus (SNV) infiziert haben, eine langsamere Gewichtszunahme als nichtinfizierte Mäuse [5, 13, 74].
Die Dauer der Virusausscheidung der Nagetiere ist unterschiedlich. Obwohl das PUUV lebenslang (max. 2 Jahre) in der Rötelmaus (Myodes glareolus) persistiert und nachweisbar ist, ist die Verbreitung des Virus durch ihre Exkremente während der ersten 2 Monate nach ihrer Infizierung am effizientesten [27]. Die Übertragung des Virus innerhalb der Reservoirwirte ist, gleich der auf den Menschen, auf Exposition virushaltiger Exkremente zurückzuführen, aber auch auf aggressives Verhalten untereinander (Bissverletzungen) [18, 45]. Eine Übertragung auf den Menschen durch Tierbisse ist selten. [74]. Eine Mensch zu Mensch Übertragung wurde bisher nur für das stark virulente Andes-Virus (ANDV) dokumentiert [17, 70]. Diaplazentare Übertragungen Schwangerer auf ihre ungeborenen Kinder wurden beschrieben. Allerdings sind diese, selbst in Endemiegebieten, ein sehr seltenes Ereignis [89]. Eine Übertragung des PUUV durch eine Thrombozytenspende oder andere Blutprodukte wurde dokumentiert [99].
Die zeitliche und geografische Variabilität der menschlichen Erkrankungszahlen ist unter anderem auf Schwankungen der Populationsgröße der Reservoirwirte sowie deren Durchseuchung mit dem entsprechenden Virustyp zurückzuführen. Starke Vermehrung der Rötelmaus (Überträger des PUUV) und damit steigende Erkrankungsraten beim Menschen wurden in der Vergangenheit, insbesondere in Folge von Jahren starker Buchenmast

(Mastjahren), beobachtet. Das gute Nahrungsangebot begünstigt vermutlich das Überleben der Tiere im Winter und führt somit zu einem raschen Aufbau einer großen Population im darauffolgenden Frühjahr [77]. Hantavirus-Erkrankungen treten das gesamte Jahr über auf, jedoch muss mit zwei saisonalen Erkrankungsgipfeln gerechnet werden. Zum einen in den Sommermonaten, in denen sich die Menschen vermehrt in freier Natur aufhalten, zum anderen in den Wintermonaten, wenn Nagetiere Schutz vor Kälte in oder in der Nähe menschlicher Unterkünfte suchen [69, 77].

## 1.6 Risikofaktoren

Bedingt durch den Infektionsweg lassen sich gewisse Risikofaktoren sowie bestimmte Personengruppen abgrenzen, die ein erhöhtes Erkrankungsrisiko aufweisen. Ein Hauptmerkmal dieser Gruppen ist ein erhöhtes Expositionsrisiko. So weisen beispielsweise Waldarbeiter, Bauarbeiter, Bauern oder auch Soldaten im Manöver ein erhöhtes Infektionsrisiko auf [1, 6, 9, 105]. Zwischen Männern und Frauen beträgt das Erkrankungsverhältnis 3:1. Geschlechtsspezifische Unterschiede und deren Einfluss auf Symptome sowie Schwere der Hantaviruserkrankung wurden in einer Studie von Krautkämer et al. untersucht. Hierbei konnte kein signifikanter Zusammenhang festgestellt werden [42]. Das mittlere Erkrankungsalter liegt zwischen 35-42 Jahren [106]. Weitere typische Expositionsquellen sind z.B. die Getreideernte, das Arbeiten mit Heu im Allgemeinen, das Säubern von Geräteschuppen oder Ferienhäusern die den Winter über nicht genutzt bzw. bewohnt wurden oder das Betreten von Gebäuden mit Nagetierbefall, besonders wenn kontaminierter, trockener Staub aufgewirbelt und inhaliert wird, bzw. der Raum schlecht belüftet ist [106]. Es wird vermutet, dass der Zustand des Atemtraktes das Übertragungsrisiko durch Inhalation beeinflusst. Raucher scheinen ein größeres Infektionsrisiko zu haben als Nichtraucher [27, 104].

In Laboreinrichtungen, welche mit Nagetieren experimentieren, ist das Risiko ebenfalls erhöht. Dort erworbene Erkrankungen werden weltweit beschrieben [10, 101, 107]. Es sollten daher keine bekannten Reservoir-Tiere ohne vorherige Testung und Quarantäne in Laboreinrichtungen gebracht werden [106].

## 1.7 Klinischer Krankheitsverlauf

Grundsätzlich ist davon auszugehen, dass die einzelnen humanpathogenen Hantavirus-Typen klinische Verläufe unterschiedlicher Schwere auslösen. Die Letalität variiert dabei sehr stark. Sie kann bei Erkrankungen in Amerika, beispielsweise durch das Sin-Nombre-Virus, bis zu 36 % betragen [4]. Bei manifesten Infektionen durch das Hantaan-Virus in Asien oder dem südosteuropäischen Dobrava-Virus liegt sie bei ca. 5-12%, bei Erkrankungen durch das Puumala-Virus und dem mitteleuropäischen Dobrava-Virus bei < 1 % [27, 30].

### 1.7.1 Infektionen durch Puumalavirus/ Klinischer Verlauf NE

In Mitteleuropa wird in der Regel eine milde bis moderate Verlaufsform des HFRS, die sogenannte Nephropathia epidemica (NE), ausgelöst durch das Puumala-Virus, beobachtet. Die klassischen Stadien der schwerwiegenderen asiatischen HFRS-Verlaufsform sind bei der Nephropathia epidemica nicht in dieser Deutlichkeit ausgeprägt. Schwere hämorrhagische Symptome oder hypovolämische Schockformen kommen in der Regel nicht vor, wobei es zu milden oberflächlichen Hämorrhagien kommen kann. Nach einer Inkubationszeit von ca. 3 Wochen, in seltenen Fällen kann sie auch 5-60 Tage betragen [40, 74], beginnt die Erkrankung, meist aus völligem Wohlbefinden heraus, abrupt mit hohem Fieber und Schüttelfrost, gefolgt von Kopf-, Bauch- und Gliederschmerzen, teilweise begleitet von Übelkeit, Erbrechen oder Durchfall. Somnolenz, Schwindel und andere Anzeichen für eine Beteiligung des Zentralen Nervensystems (ZNS) können auftreten [27]. Der Nachweis von Puumala-Virus RNA in Liquorflüssigkeit wurde beschrieben, wobei Enzephalitiden selten sind [60]. Neben einer Konjunktivitis [14] tritt oftmals eine, für die Nephropathia epidemica pathognomonische, passagere Myopie auf. Kontkanen et al. beschreibt als Ursache hierfür Virus-indizierte kapilläre Endothelialschäden, die zu einer transienten Verdickung der Augenlinse sowie zu einer Abflachung der vorderen Augenkammer führen [39]. Etwa 3-4 Tage nach Fieberbeginn klagen viele Patienten über starke Lumbalgien, bzw. kolikartige Flankenschmerzen, die teilweise unilateral auftreten und urologische Symptome vortäuschen können [43]. Im Vordergrund dieser oligurischen Phase steht die vorübergehende Nierenfunktionseinschränkung mit charakteristischem Serum-Kreatinin Anstieg, Proteinurie, Mikrohämaturie und verminderter Urinproduktion [30]. In schweren Fällen kann eine passagere Dialysebehandlung notwendig sein [56, 66]. Die in dieser Phase beobachteten

Blutungskomplikationen fallen bei der NE eher mild aus. Sie äußern sich meist in Form von Petechien, Epistaxis, subkonjunktivalen Einblutungen oder Mikrohämaturie [27, 30]. Rund 5% der Patienten entwickeln schwere hämorrhagische Komplikationen wie Makrohämaturie, Meläna oder Hämatemesis [92]. Die Blutungsneigung ist einem Abfall der Thrombozyten geschuldet. Die Thrombozytopenie kann auch bei der Nephropathia epidemica extreme Ausmaße annehmen und auf bis auf 2000/µL abfallen [14]. Eine Thrombozytopenie mit Werten < 60000/µL wird als früh-prognostischer Parameter mit einem schweren akuten Nierenversagen assoziiert [72].

Der oligurischen Phase folgt eine ausgeprägte polyurische Phase (> 2000 ml/d) [49, 66, 94]. Sie kann bis zu zwei Wochen andauern und mit Urinausscheidungen bis zu 15 l/d einhergehen. Die anschließende Phase der Rekonvaleszenz ist um einiges länger und kann einige Wochen bis Monate andauern. Die NE heilt in der Regel folgenlos aus. Schwere Verläufe werden mit dem Genotyp HLA-B8, DR3 und DQ2 in Verbindung gebracht. Somit spielt auch die genetische Suszeptibilität der Patienten bei Puumala-Virus Infektionen eine wichtige Rolle [67]. Eine Assoziation zwischen HLA-B27 und einem milden Verlauf der NE wurde beschrieben [68].

Erhöhte CRP-Spiegel, die einer bakteriellen Infektion ähneln, sind häufig [94], pulmonale Infiltrate oder Ödeme hingegen selten [57]. Auch kardiologische Manifestationen, beispielsweise EKG-Veränderungen, oder Arthritiden wurden dokumentiert [54, 61].

Aufgrund der teilweise hohen Seroprävalenz in Endemiegebieten und einer ihr gegenüberstehendenden relativ geringen Erkrankungsrate, muss von einer hohen Anzahl subklinisch verlaufender Puumala-Virus Infektionen ausgegangen werden. Das Verhältnis liegt zwischen 1:5 – 1:10 [106].

Zusammenfassend lassen sich bei der NE zwei Krankheitsphasen unterscheiden. Eine febrile sowie eine ihr folgende renale Phase, mit seltenen, meist milden hämorrhagischen Manifestationen [48].

## 1.8 Differentialdiagnosen

Differentialdiagnostisch sind aufgrund der vielfältigen und unspezifischen Symptome andere virale oder bakterielle Erkrankungen mit Nierenbeteiligung sowie akute Nierenerkrankungen abzugrenzen. Das hämolytisch-urämische Syndrom (HUS) und die thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP) vereinen das Auftreten einer Hämolyse sowie

Mikroangiopathien durch Plättchenthromben und zählen zur Gruppe der Thrombotischen Mikroangiopathien (TMA). Für das HUS ist eine ausgeprägte Nierenbeteiligung, für die TTP eine schwere Thrombozytopenie charakteristisch. Das HUS tritt gehäuft im Kindesalter im Anschluss an eine EHEC-Gastroenteritis, vermittelt durch das Shiga-Toxin, auf. Als weitere Ursache für eine thrombotische Mikroangiopathie sind angeborene oder antikörpervermittelte Inaktivierungen einer antithrombotisch wirkenden Protease zu nennen. Der Nachweis von Fragmentozyten im Blutausstrich gilt als wegweisend. Eine zügige Behandlung zur Abwendung eines terminalen Nierenversagens oder eines letalen Verlaufs ist wichtig. Über einen Plasmaaustausch mit Gabe von Frischplasma wird versucht, die Toxine und Antikörper zu eliminieren und die verminderte Proteaseaktivität zu substituieren [31].

Treten Hämorrhagien bei entsprechendem epidemiologischem Hinweis bzw. positiver Reiseanamnese auf, kommen auch andere virale hämorrhagische Fieber in Betracht, wie z.B. Gelbfieber, Krim-Kongo-Virus, Marburg-Virus, Ebola-Virus und Lassa-Virus [74].

Zu der in Europa vorherrschenden Variante der Hantaviruserkrankung, der Nephropathia epidemica, sind zwei wichtige Differentialdiagnosen abzugrenzen. Zum einen die Analgetikanephropathie (Phenacetin-Niere), zum anderen die Leptospirose, eine bakterielle Erkrankung, die mit typischen Symptomen einer Hantaviruserkrankung einhergeht [20]. Allerdings besteht zusätzlich ein ausgeprägter Ikterus [26, 65]. Anamnestisch geht der Erkrankung häufig ein Besuch an Seen oder Flüssen voraus.

## 1.9 Pathophysiologie

Eine erhöhte kapilläre Permeabilität ist für verschiedene Hantaviruserkrankungen charakteristisch und wird als fundamentale pathophysiologische Reaktion angenommen. Dieser Effekt vermag viele Symptome wie beispielsweise die Hypotension erklären [103]. Die genauen Mechanismen sind jedoch nicht abschließend geklärt. Der Pathomechanismus ist ein komplexer, multifaktorieller Prozess bestehend aus Beteiligung der Immunantwort, Thrombozytendysfunktion und einer gestörten Endothelbarrierefunktion [59]. In-vitro Studien haben gezeigt, dass Hantavirus-infizierte vaskuläre Endothelzellen eine erhöhte Permeabilität aufweisen. Es wird vermutet, dass dieser Effekt auf einer Erhöhung des Vaskuläreren Endothelialen Wachstumsfaktors A (VEGFA) beruht, welches wiederum seinerseits zu einer Erniedrigung des VE- (vaskulär endothelialen) Cadherin führt, einem wichti-

gen Bestandteil der endothelialen Zell-Zell-Adhäsionsverbindungen (Adherens Junctions). Zudem führt eine virus-induzierte Inaktivierung des Beta-3-Integrins zu einer Erhöhung der endothelialen Permeabilität durch VEGF [59]. Allerdings scheint es auch endo- und exogene Faktoren zu geben, die der Permeabilitätserhöhung durch VEGF entgegen wirken bzw. zu einem Anstieg von VE-Cadherin führen, wie beispielsweise das Angiopoietin-1 (Ang1) und das Sphingosin-1-Phosphat (S1P). Interessanterweise führen diese zu einer Abnahme der Hyperpermeabilität bei Hantavirus-infizierten Endothelien. Dies lässt ihre potentiell wichtige, therapeutische Rolle in der Behandlung von zukünftigen Hantavirus-Erkrankungen vermuten [59].

Der exakte Entstehungsmechanismus der Thrombozytopenie ist unbekannt, allerdings scheint die Interaktion von Thrombozyten und infizierten Endothelzellen von Bedeutung zu sein. Es wurde gezeigt, dass nicht aktivierte Thrombozyten an mit humanpathogenen Hantaviren infizierten Endothelzellen haften bleiben. Ursächlich hierfür ist die Interaktion der Hantavirus-Glykoproteine und der alpha-2b-beta-3 Integrine auf Thrombozyten [103]. Cosgriff zeigte in einer Studie, dass die Thrombozytenaggregation bei HFRS-Patienten gestört ist [8].

Der von Willebrand Faktor, Fibrinogen und Fibronectin können bei defekter Endothelfunktion allesamt als Adhäsionsliganden der Thrombozyten fungieren. Die Plasmakonzentrationen dieser Proteine sind bei Patienten mit akuter PUUV-Infektion verändert. Von Willebrand Faktor und Fibrinogen sind dabei erhöht, während Fibronectin und die Zinkprotease ADAMTS13 erniedrigt sind. Dieser Umstand lässt mutmaßen, dass beschädigtes Endothel die Thrombozytenaktivierung fördert [51]. Zudem führen Hantavirus-Infektionen zu einer gesteigerten Thrombinbildung und Fibrinolyse [52]. Dies lässt vermuten, dass die Thrombozytopenie einer Verbrauchskoagulopathie geschuldet ist.

In befallenen Podozyten der menschlichen Nieren führt das Hantavirus zu einer Unterbrechung der Zell-Zell-Kontakte. Diese Unterbrechung vermag die Barrierefunktion der Nieren herabzusetzen und der Grund für die renale Manifestation der Erkrankung sein [41]. Wie auch bei anderen pathogenen Mikroorganismen führt die Aktivierung des Immunsystems zu einem massiven Anstieg pro-inflammatorischer Zytokine. Diese werden mit Fieber, septischem Schock und der Induktion von Akute-Phase-Proteinen in Verbindung gebracht [2]. Diese führen zu einer Komplementaktivierung, welche wiederum zu einer erhöhten endothelialen Permeabilität beiträgt [3]. Des Weiteren werden nicht nur humorale Faktoren sondern auch zellvermittelte Reaktionen mit der Immunpathologie in Verbindung gebracht. Bei Hantavirus-Infektionen kommt es zu einem Zytokin-vermitteltem, starken

Anstieg zytotoxischer T-Zellen. Diese Ansammlung zytotoxischer T-Zellen mag im Zusammenhang mit der Nierenzellschädigung stehen. Jedoch wurde kürzlich ein protektiver Effekt des ANDV und HTNV auf infizierte Endothelien beschrieben, der durch Blockierung von Caspasen vermittelt sein soll und vor der T-Zell-Lyse schützt [21]. Dieser Schutz vermag eine Erklärung für die Abwesenheit endothelialer Zellschädigungen bei gleichzeitiger starker zytotoxischer T-Lymphozyten-Antwort sein.
Infektionen in Wirtstieren verlaufen hingegen nahezu asymptomatisch. Die Immunantwort der Wirtstiere besteht einerseits aus der Produktion einer großen Anzahl neutralisierender Antikörper, andererseits aus einer Suppression der angeborenen Immunität, durch Hochregulierung der TGFβ-1- (Transforming Growth Factor β1) produzierender regulatorischer T-Zellen (T reg-Zellen) [15]. TGFβ1 fungiert als anti-inflammatorisches Zytokin und wird mit der Persistenz des SEOV und SNV in ihren Wirtstieren assoziiert. Zudem lassen sich in infizierten Nagetieren keine zytotoxischen T-Zellen nachweisen. Die Höhe des pro-inflammatorischen Zytokins TNF (Tumornekrosefaktor) korreliert in infizierten Nagern negativ mit der PUUV-Prävalenz. Wichtige Mechanismen um die Persistenz in Wirtstieren zu gewährleisten sind das Umgehen des Immunsystems durch direkte Immunsuppression oder Veränderung der antiviralen, pro-inflammatorischen und zellulären Immunantwort [15]. Diese Umstände erklären den Mangel an vergleichbaren Tiermodellen und der Schwierigkeit der Erforschung der genauen Pathogenese von Hantavirus-Erkrankungen. Jedoch scheint eine Infektion durch das PUU-Virus bei Cynomoglus-Affen (Langschwanzmakaden) zu NE-ähnlichen Krankheitssymptomen und klinischen Pathologien zu führen [27].

## 1.10 Serologische Diagnostik und molekularer Virusnachweis

Um den klinischen Verdacht einer Hantavirusinfektion zu bestätigen, stehen unterschiedliche Methoden zur Verfügung. Zum einen der molekulare virale Nukleinsäurenachweis mithilfe der RT-PCR (Reverse Transkriptase Polymerase-Ketten-Reaktion) Technik. Ein großer Vorteil dieser Methode liegt in ihrer hohen Sensitivität sowie ihrer relativ schnellen Durchführbarkeit. Allerdings gelingt der Nachweis viraler Nukleinsäure nur während der kurzen virämischen Phase infizierter Patienten [83].
Als zweite Methode spielt der serologische Nachweis spezifischer Antikörper eine wichtige Rolle. Typischerweise bilden sich Hantavirus-spezifische IgM- und/oder IgG- Antikör-

per in der frühen febrilen Prodromalphase, jedoch nicht bereits während der Inkubationszeit, aus [29]. Die gängigste serologische Untersuchung ist dabei der indirekte IgG und IgM Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA). Bei uneindeutigen Ergebnissen der ELISA Testung kann auf die spezifischere und sensitivere Methode des Immunoblot Assays zurückgegriffen werden [85]. Zur weiteren Unterscheidung der einzelnen Gattungen eignen sich folgende Verfahren wie beispielsweise Western blot, Indirect Immunfluorescence Assay (IFA), Komplement Fixation, Hämagglutinationshemmtest, und Neutralisationstests [58]. Es besteht eine Kreuzreaktivität zwischen den Puumalavirus-Antiseren und den Antigenen anderer Hantavirus Spezies, beispielsweise der Sin-Nombre-, Hantaan-, Seoul- oder Dobrava-Linie. Diese Kreuzreaktivität ist allerdings unidirektional, d.h. dass Antiseren von Patienten mit Puumalvirusinfektion auch mit Hantaan-, Sin-Nombre-, Seoul oder Dobrava Antigenen reagieren. Im Gegensatz dazu reagieren Antiseren dieser Spezies allerdings nicht mit Antigenen der Puumala-Linie. Innerhalb der Hantaan-, Sin-Nombre-, Seoul- und Dobrava- Linie besteht allerdings eine ausgeprägte Kreuzreaktivität untereinander. Somit kann man die Subtypen in eine Puumala- und eine Hantaangruppe einteilen [16].

## 1.11 Therapie

Die Therapie der Hantavirus-Erkrankung ist symptomatisch. Der Erhalt der kardiovaskulären Stabilität sowie der Ausgleich von temporärem Organversagen stehen im Vordergrund. Die Option einer kausalen antiviralen Therapie existiert nicht. Der Einsatz des Virostatikums Ribavirin ist wissenschaftlich nicht eindeutig belegt [46]. Jedoch zeigt eine chinesische Studie, dass eine frühzeitige Gabe von Ribavirin zu Beginn der Erkrankung die Prognose für Patienten mit HFRS verbessert. Ihr Risiko an dieser Erkrankung zu versterben reduzierte sich um den Faktor 7 [24]. Eine effektive Behandlung mit Ribavirin scheint von der Erkrankungsphase und der Schwere der Erkrankung zum Zeitpunkt der ersten Gabe abzuhängen. Zudem ist die genaue antivirale Wirkungsweise von Ribavirin ungeklärt. [97]. Während des Übergangs von der oligurischen zur polyurischen Phase sollten die Konzentrationen der Serum-Elektrolyte (Na, K, Cl) engmaschig kontrolliert, und ggf. substituiert werden. Zudem sollte auch eine detaillierte Flüssigkeitsbilanzierung über Ein-und Ausfuhr erfolgen. Zur Behandlung von Hypotension werden in erster Linie kristalloide Lösungen verwendet, während Plasmaexpander (kolloide Lösungen) in der Vermeidung interstitieller Ödeme Verwendung finden (vor allem der Lungen). Bei gut gewässerten Patienten mit

refraktärer Hypotension empfiehlt sich der frühe Einsatz von Vasopressoren (z.B. Dopamin, Arterenol, Adrenalin). Die Erhöhung der Flüssigkeitszufuhr führt häufig aufgrund der kapillaren Leckage nicht zum gewünschten Effekt und ist in Anbetracht von sich entwickelnden Ödemen, vor allem der Lunge, nicht Mittel der Wahl [7]. Ziel der Behandlung ist es eine ausreichende Gewebeperfusion sicherzustellen [84]. Blutungskomplikationen können den Einsatz von Bluttransfusionen erfordern. In Fällen mit schwerer, disseminierter intravasaler Gerinnung ist der Einsatz von FFPs (Fresh Frozen Plasma) und/oder eines Plasmaaustausches notwendig [84]. In Anbetracht der Rolle des Immunsystems, ist der Einsatz von Corticosteroiden zur Behandlung von Hantavirus-Erkrankungen nachvollziehbar. Jedoch mangelt es an Fakten, welche die Wirksamkeit belegen. Bei PUUV-Infektionen scheinen Corticosteroide einen positiven Effekt auf die Thrombozytopenie und die Lungenfunktion zu haben [91]. Die Gabe von Antibiotika sollte nach Möglichkeit vermieden werden, außer es besteht ein zusätzlicher bakterieller Infekt. Es gibt Anzeichen, dass ihre Verwendung die Symptome der Patienten verschlimmern kann und zu einer verlängerten Krankheitsdauer führt [98]. Auch sollte bei abnormen Gerinnungsparametern auf intramuskuläre Injektionen, die Gabe von Aspirin bzw. NSAR sowie die Behandlung mit Antikoagulantien verzichtet werden [84]. Zudem führt die Einnahme von NSAR bei Patienten mit nachgewiesener Hantaviruserkrankung zu signifikant höheren Serum-Kreatinin-Konzentrationen und einer damit verbunden schwerwiegenderen Nierenfunktionseinschränkung [90].

## 1.12 Prophylaxe

Einen gegen die in Europa zirkulierenden humanpathogenen Hantaviren zugelassen Impfstoff zur aktiven Immunisierung existiert bislang nicht [45]. Im Laborstadium existierende gentechnische Impfstoffe wurden von der Pharmaindustrie bisher noch nicht in die Entwicklungsprogramme aufgenommen. Das Hauptaugenmerk des Infektionsschutzes liegt in erster Linie auf der Expositionsprophylaxe [46]. Ein wesentlicher Aspekt diesbezüglich ist die Bekämpfung von Mäusen inner- und außerhalb menschlicher Wohnstätten. Bei Tätigkeiten in Räumen mit mutmaßlichem Mausbefall sollten, insbesondere in Endemiegebieten, Einweghandschuhe und Atemschutzmasken (FFP3- Masken) getragen werden. Das sichere Aufbewahren von Nahrungsmitteln innerhalb und außerhalb der Wohnung, sowie die Desinfektion und Entsorgung von gefangenen oder toten Mäusen und deren Ausschei-

dungen ist essentiell. Im Labor gehaltene Nagetiere sollten in regelmäßigen Abständen auf eine mögliche persistierende Hantavirus-Infektion untersucht werden [45, 46].

## 1.13 Prognose und Residuen

Insgesamt wird die Prognose der NE als günstig angesehen, auch wenn die Rekonvaleszenz verlängert sein kann [92]. Die Erkrankung heilt in der Regel folgenlos aus. Ihre Letalität beträgt < 1 % [48]. Immunität nach NE Erkrankung besteht vermutlich ein Leben lang. Eine Reinfektion durch das Virus wurde bisher nicht beobachtet [103]. Neutralisierende Antikörper gegen das Puumala-Virus konnten in einer Studie von Settergren bei NE Patienten nach über 50 Jahren nachgewiesen werden [93]. Eine Assoziation zwischen Puumala-Virus oder anderen Hantavirusinfektionen und Langzeitfolgen wird vermutet und diskutiert [19, 106]. In einer Studie wurde bei einigen Patienten sechs Jahre nach akuter NE eine erhöhte tubuläre Proteinurie sowie ein erhöhter Blutdruck beschrieben, jedoch war dieser Effekt nach zehn Jahren nicht mehr signifikant [63, 64].

## 1.14 Ziel der Arbeit

Selbst in Endemiegebieten wie der Schwäbischen Alb, gibt es nach wie vor nur geringes Wissen über den tatsächlichen klinischen Verlauf einer Hantavirus-Infektion. Diese Studie soll das klinische Erscheinungsbild der Nephropathia Epidemica (NE) im Endemiegebiet Schwäbische Alb untersuchen und mit Daten aus anderen Endemiegebieten abgleichen. Dies soll helfen, zukünftig eine schnelle Diagnosestellung zu ermöglichen, um notwendige therapeutische Schritte einzuleiten, sowie eventuell unnötige, invasive und kostenintensive Maßnahmen beziehungsweise Untersuchungen zu vermeiden. Die Datenerhebung soll anhand von retrospektiver Analyse von Krankenblättern an Hantavirus- erkrankter Patienten, die im Zeitraum 2003-2012 im Bundeswehrkrankenhaus Ulm stationär behandelt worden sind, erfolgen.

Die Nullhypothese nimmt an, dass sich der klinische Verlauf der im Endemiegebiet Schwäbische Alb vorherrschenden Hantaviruserkrankung Nephropathia Epidemica, nicht vom Verlauf anderer NE-Endemiegebiete Europas bzw. Deutschlands unterscheidet.

Im speziellen stehen dabei folgende Themen/Fragen im Vordergrund:

- Wie präsentiert sich das klinische Erscheinungsbild der an NE erkrankten Patienten im Endemiegebiet Schwäbische Alb zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme?
- Bestehen typische laborchemische und/oder urindiagnostische Veränderungen zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme, die auf eine mögliche NE hinweisen?
- Welche Symptome der NE treten im europäischen Vergleich im Endemiegebiet Schwäbische Alb häufiger bzw. seltener auf?
- Wie präsentiert sich der Erkrankungsverlauf der NE während des stationären Aufenthaltes?
- In welcher Phase der Erkrankung erfolgt die stationäre Aufnahme der Patienten?
- Über welche medizinischen Fachdisziplinen erfolgt die stationäre Aufnahme?
- Mit welcher durchschnittlichen stationären Verweildauer ist im Rahmen der NE im Endemiegebiet Schwäbische Alb zu rechen?
- Wie ist die in dieser Studie untersuchte Kohorte bezüglich Alters- und Geschlechtsverteilung im europäischen Vergleich einzuordnen?
- Spiegeln sich die in der Literatur beschriebenen Risikofaktoren in der untersuchten Kohorte wider bzw. lassen sich die untersuchten Patienten gewissen Risikogruppen zuordnen?
- Lässt sich ein „typisches Bild“ des klinischen Verlaufes der NE im Endemiegebiet Schwäbische Alb beschreiben?

# 2 Material und Methoden

## 2.1 Patientenkohorte

Dieser retrospektiven Datenanalyse liegt ein Patientenkollektiv zugrunde, welches aufgrund der Arbeitsdiagnose/ Verdachtsdiagnose „Hantavirusinfektion“ im Zeitraum zwischen Februar 2003 bis Mai 2012 im Bundeswehrkrankenhaus Ulm stationär behandelt wurde. Als Einschlusskriterium in die Patientenkohorte galt der serologische Nachweis spezifischer Antikörper im Serum der Patienten. Somit flossen letztendlich die Daten von insgesamt 22 Patienten in die Auswertung ein. Alle erhobenen Daten stammen aus den Krankenakten des Bundeswehrkrankenhauses Ulm. Sämtliche personenbezogene Daten wurden zu Beginn der Analyse anonymisiert.
Anhand von Literaturrecherche bereits veröffentlichter Studien aus anderen Endemiegebieten erfolgte die Erhebung der Vergleichsdaten. Der Fokus lag hierbei besonders auf dem klinischen Erscheinungsbild.

Eine Unbedenklichkeitserklärung der Ethikkommission der Universität Ulm (Vorsitz Prof. Dr. Florian Steger) für die vorliegende Studie liegt vor (Zeichen: FSt/Sta).

Zur Beschreibung der Kohorte wurden anhand der vorliegenden Krankenblätter folgende Merkmale erhoben:

- Altersverteilung
- Geschlechtsverteilung
- Aufnahmezeitpunkt (Monat/Jahr)
- Wohnort/ wahrscheinlichster Infektionsort
- Berufsanamnese/ Freizeitanamnese
- Rauchverhalten

## 2.2 Klinisches Bild und Befunde bei stationärer Aufnahme

Zunächst wurde aus den vorliegenden Datenblättern die aufnehmende Fachdisziplin ermittelt.

Neben der allgemeinen Anamnese wurden bei der stationären Aufnahme folgende Parameter abgefragt/erhoben:

- Chronische Vorerkrankungen
- Zeitraum zwischen Auftreten der ersten Krankheitssymptome und stationärer Aufnahme
- Einweisungsdiagnose

### 2.2.1 Klinisches Erscheinungsbild bei stationärer Aufnahme

- Körperkerntemperatur (Fieber)
- Allgemeinzustand
- Übelkeit
- Cephalgie
- Glieder-/ Flanken- und Abdominalschmerzen
- Diarrhoe/ Obstipation
- Ödeme
- Hämorrhagie
- Neu aufgetretenes neurologisches Defizit
- Neu aufgetretene Hypertonie
- Hepato-/Splenomegalie (Sono)

### 2.2.2 Blutbild bei stationärer Aufnahme

Folgende Laborparameter wurden in den meisten Fällen erhoben:

- Serumelektrolyte: Natrium, Kalium
- Leberwerte: GOT, GPT, GGT, Bilirubin
- Nierenwerte: Kreatinin, Harnstoff, GFR-Zyst C
- Eiweiß: Plasmaproteine, Albumin
- Entzündungsparameter: CRP
- Blutbild: Hämatokrit, Thrombozyten, Leukozyten (Neutrophile-, Basophile und eosinophile Granulozyten; Lymphozyten; Monozyten), LDH, Haptoglobin

### 2.2.3 Urinstatus bei stationärer Aufnahme

Für einen Großteil der Patienten wurde bei stationärer Aufnahme der Urin laborchemisch auf folgende Parameter untersucht:

- Leukozyten
- Protein
- Erythrozyten
- Urobilinogen
- Spezifisches Gewicht (Mittelwert, Median, Min. / Max.)
- pH-Wert (Mittelwert, Median, Min. / Max.)

Bei vier Patienten wurde zudem eine Urinkultur angelegt.

### 2.2.4 Patientenspezifischer Befund bei Aufnahme

Die einzelnen Befunde und Laborparameter wurden in Tabelle 2 patientenspezifisch aufbereitet, um mögliche Zusammenhänge zwischen Einzelbefunden optisch darzustellen.

## 2.3 Klinisches Bild und Befunde im stationären Verlauf

Im Verlauf des stationären Krankenhausaufenthaltes wurden weitere Untersuchungen durchgeführt und Krankheitsparameter erhoben, anhand derer versucht wurde den individuellen Krankheitsverlauf nachzuvollziehen. Allerdings erschwerte die inkongruente individuelle Datenlage die Rekonstruktion des stationären Verlaufs. Für folgende Parameter konnte der stationäre Verlauf annähernd rekonstruiert werden:

### 2.3.1 Dauer des Krankenhausaufenthaltes

Für die Länge des Krankenhausaufenthaltes konnte die Aufenthaltsdauer im Bundeswehrkrankenhaus (Mittelwert / Median / Min / Max) aus dem Datenpool (N=22) ermittelt werden.

### 2.3.2 Fieberverlauf

Es wurde die Körperkerntemperatur bei Aufnahme (Mittelwert / Median / Min / Max), die maximale Körperkerntemperatur, sowie der Zeitpunkt dieser während des stationären Verlaufs ermittelt.

### 2.3.3 Thrombozyten im Blutbild

Bei Aufnahme wurde die Thrombozytenanzahl im Blutbild (Mittelwert / Median / Min / Max) bestimmt. Im weiteren stationären Verlauf wurde die Minimalzahl, sowie der Tag der minimalen Thromobozytenzahl ermittelt. Weiter wurde die Dauer der Thrombozytopenie dargestellt.

### 2.3.4 Leukozyten im Blutbild

Bei Aufnahme wurde die Leukozytenzahl im Blutbild (Mittelwert / Median / Min / Max) bestimmt. Im weiteren stationären Verlauf wurde der Maximalwert, sowie der Tag der maximalen Leukozytenzahl ermittelt.

### 2.3.5 Nierenretentionsparameter Kreatinin

Bei Aufnahme wurde die Kreatininkonzentration (Mittelwert / Median / Min / Max) bestimmt. Im weiteren stationären Verlauf wurde die maximale Konzentration, sowie der Tag dieser ermittelt. Weiter wurde die Dauer der Konzentrationserhöhung (Mittelwert / Median / Min / Max) erfasst.

### 2.3.6 Nierenretentionsparameter Harnstoff

Bei Aufnahme wurde die Harnstoffkonzentration (Mittelwert / Median / Min / Max) bestimmt. Im weiteren stationären Verlauf wurde die maximale Konzentration, sowie der Tag dieser ermittelt. Weiter wurde die Dauer der Konzentrationserhöhung (Mittelwert / Median / Min / Max) erfasst.

## 2.4 Geräte Diagnostik

Während des stationären Aufenthaltes wurde in den meisten Fällen eine weiterführende Diagnostik veranlasst und durchgeführt. Die Krankenblätter der Patienten wurden daraufhin untersucht und die Ergebnisse aufgelistet.

## 2.5 Serologischer Virusnachweis

Als wichtigster Parameter für den Nachweis einer Hantavirus Infektion gilt der laborchemische Nachweis spezifischer Antikörper (IgM, IgG). Während des stationären Aufenthaltes wurde das Blutserum der Patienten auf die Hantavirus-Subtypen Puumala und Hantaan serologisch mittels indirekter Immunfluoreszenz sowie Nukleokapsidprotein-ELISA untersucht.

Der Nachweis wurde anhand des Anti-Hanta-Viren-Pool 1 „Eurasia"-ELISA (IgM), Anti-Hanta-Virus-Pool 1 „Eurasia"-ELISA (IgG) sowie mittels Anti-Hantaviren-IIFT (IgG und IgM) der Firma EUROIMMUN (Euroimmun AG, Lübeck, Deutschland) in Laboratorien in Koblenz und München geführt. Die beschriebenen Test- Verfahren wurden ausschließlich nach einem schriftlich fixierten, standardisierten Verfahren der Firma EUROIMMUN durchgeführt. Die folgenden Angaben stammen aus den Arbeitsanleitungen der Firma EUROIMMUN für den Anti-Hanta-Viren-Pool 1 „Eurasia"-ELISA (IgM) und (IgG), sowie für den indirekten Immunfluoreszenztest Anti-Hantaviren-IIFT (IgG oder IgM).

Die verwendeten ELISA-Testsätze „Eurasia"-ELISA (IgM) und (IgG) dienen der semiquantitativen In-vitro-Bestimmung humaner Antikörper der Immunklasse IgM und IgG gegen Hanta-Virus (Stämme: Hantaan, Dobrava und Puumala) aus Serum oder Plasma.

Durch den Einsatz einer Antigen-Mischung aus rekombinant hergestellten Nukleokapsid-Antigenen lassen sich mit dem Anti-Hanta-Viren-Pool 1 „Eurasia"-ELISA (IgM und IgG) Infektionen mit denen in Asien und Europa verbreiteten Hantavirus-Serotypen: Hantaan, Dobrava und Puumala sicher erfassen. Ein positiver IgM-Nachweis, zusammen mit einem

signifikanten IgG-Titerantieg einer Folgeprobe, weisen auf eine akute Infektion hin. Die Testpackung enthält Mikrotiterstreifen zu je 8 vereinzelbaren Reagenzgefäßen, die mit rekombinanten Antigenen von Hanta-Viren beschichtet sind. Die Reagenzgefäße werden im ersten Analysenschritt mit verdünnten Patientenproben inkubiert. Bei positiven Proben binden sich spezifische Antikörper der Klasse IgM, IgA und IgG an die jeweiligen Antigene. Zur Darstellung dieser Antikörper inkubiert man diese in einem zweiten Schritt mit einem Enzym-markierten Anti-Human-IgM (Enzymkonjugat), das eine sich anschließende Farbreaktion katalysiert.

Test-Auswertung:
Die Extinktion des Kalibrators entspricht dem von EUROIMMUN empfohlenen oberen Grenzwert des Referenzbereich für nicht-infizierte Personen (Cut-off). Extinktionswerte von Patientenproben oberhalb des Extinktionswertes des Kalibrators gelten als positiv, Extinktionswerte darunter als negativ. Die Berechnung einer Ratio, bei der die Extinktionswerte der Kontrollen bzw. Patientenproben in Bezug zum Extinktionswert des Kalibrators gesetzt werden, erlaubt eine semiquantitative Abschätzung der Ergebnisse.

Folgende Formel dient zur Berechnung der Ratio:
Extinktion der Kontrolle bzw. Patientenprobe / Extinktion des Kalibrators = Ratio

Zur Interpretation schlägt der Hersteller EUROIMMUN schlägt folgende Befundinterpretation vor:

| | |
|---|---|
| Ratio < 0,8: | negativ |
| Ratio > 0,8 bis < 1,1: | grenzwertig |
| Ratio > 1,1: | positiv |

Ein negatives serologisches Ergebnis schließt allerdings eine Infektion nicht aus.

Test-Charakteristika:
Da für den Nachweis der Antikörper gegen Hantaviren kein quantifiziertes internationales Referenzserum existiert, werden die Ergebnisse in Form von Ratio-Werten angegeben, die ein relatives Maß für die Konzentration der Antikörper darstellen. Bei jedem Testansatz müssen die Extinktionswerte des Kalibrators sowie die Ratio-Werte der positiven und negativen Kontrolle innerhalb der für jede Charge angegebenen Toleranzen liegen. Das für

„Eurasia“-ELISA (IgM) verwendete Antigen besteht aus einer Mischung aus rekombinant hergestellten Antigenen der Hanta-Virus-Stämme Hantaan, Dobrava und Puumala.

Die untere Nachweisgrenze ist definiert als der Mittelwert einer analytfreien Probe plus der dreifachen Standardabweichung und gibt den geringsten eindeutig erfassbaren Antikörpertiter an. Die untere Nachweisgrenze des Anti-Hanta-Viren-Pool 1 „Eurasia“-ELISA (IgM) liegt bei Ratio 0,014 sowie bei 0,6 RE/ml für Anti-Hanta-Virus-Pool 1 „Eurasia“-ELISA (IgG).

Die Qualität des verwendeten Antigens garantiert eine hohe Spezifität des ELISA. Seren von Patienten mit Infektionen verschiedener Erreger wurden mit dem Anti-Hanta-Viren-Pool 1 „Eurasia“-ELISA (IgM) untersucht. Dabei handelt es sich im einzelnen um folgende Erreger: Borrelia burgdorferi (n=9), CMV (n=9), EBV-CA (n=9), Masern (n=8), Mumps (n=9), Parvovirus B 19 (n=8), Röteln (n=10), HSV 1 / 2 (n=2), VZV (n=4) sowie Toxoplasmose gondoii (n=9). Bei keinem Erreger konnte ein positives Test-Ergebnis der Anti-Hanta-Viren-Pool 1 „Eurasia“-ELISA (IgM) beobachtet werden.

Hämolytische, lipämische und ikterische Proben ergaben bis zu einer Konzentration von 10 mg/ml für Hämoglobin, von 20 mg/ml für Triglyceride und von 0,4 mg/ml für Bilirubin keine Interferenzen im vorliegenden ELISA.

Zur Kontrolle der Reproduzierbarkeit wurden die Intra- und Inter-Assay-Variationskoeffizienten mit 3 Proben ermittelt. Den Intra-Assay-Variationskoeffizienten liegen jeweils 20 Bestimmungen, den Inter-Assay-Variationskoeffizienten jeweils 4 Bestimmungen in 6 verschiedenen Testansätzen zugrunde. Die Sensitivität und Spezifität der verwendeten Test-Kits wurde anhand mehrerer Studien ermittelt.

In einer ersten Studie wurden 40 vorcharakterisierte Patientenproben (Herkunft Europa; Referenzmethode: kommerziell erhältlicher ELISA eines anderen Herstellers) mit dem EUROIMMUN Anti-Hanta-Virus-Pool 1 „Eurasia“-ELISA (IgM) untersucht. Die Sensitivität betrug 58,8 % bei einer Spezifität von 100 %. Die Ergebnisse im Grenzwertbereich wurden bei der Berechnung nicht berücksichtigt. In einer zweiten Studie erfolgte die Testung anhand 37 vorcharakterisierter Patientenproben (Herkunft: Europa; Referenzmethode: IIFT: Hantaviren-Mosaik 2: Eurasia IgM), welche mittels EUROIMMUN Anti-Hanta-

Viren-Pool 1 „Eurasia“-ELISA (IgM) untersucht wurden. Die Sensitivität hierbei betrug 83,3 %, bei einer Spezifität von 92,9 %. Die Ergebnisse im Grenzbereich wurden bei der Berechnung ebenfalls nicht berücksichtig. Die dritte Studie erfolgte mittels 12 vorcharakterisierter Patientenproben (INSTAND), welche mit dem EUROIMMUN Anti-Hanta-Viren-Pool 1 „Eurasia“-ELISA (IgM) untersucht wurde. In dieser Studie betrug die Sensitivität 100 %, bei einer Spezifität von 100 %.

## 2.6 Behandlung / Therapie

### 2.6.1 Dialysepflicht

Der prozentuale Anteil der während des stationären Aufenthaltes dialysepflichtigen Patienten wurde ermittelt (N=22).

### 2.6.2 Antibiotikagabe

Der prozentuale Anteil der Patienten, die während ihrer Erkrankung eine Antibiotika-Therapie erhielten, wurde ermittelt (N=22).

### 2.6.3 Weitere medikamentöse Therapie

Weitere Medikamente die im Rahmen des stationären Aufenthaltes verordnet worden sind wurden untersucht. Wichtig hierbei waren vor allem Analgetika und Antipyretika.

# 3 Ergebnisse

In die retrospektive Datenanalyse flossen die Daten von insgesamt 22 an Hantavirus erkrankter Patienten ein, die im Zeitraum von 2003 bis 2012 im Bundeswehrkrankenhaus (BWK) Ulm stationär behandelt wurden. Sämtliche Patienten zeigten das Krankheitsbild einer Nephropathia epidemica (NE), verursacht durch den Virus-Subtyp Puumala (PUUV)

Laut Angaben des Robert-Koch-Instituts wurden seit Einführung des Infektionsschutzgesetzes im Jahr 2001 deutschlandweit 11975 Hantavirus-Erkrankungen gemeldet (Stand 10/2017) [80]. Davon entfielen allein 6356 Fälle auf das Bundesland Baden-Württemberg, was einem Anteil von über 50 % entspricht. Im vorliegenden Untersuchungszeitraum 2003-2012 wurden deutschlandweit 8379 und innerhalb Baden-Württembergs 4524 Fälle registriert.
Im Stadtkreis Ulm sowie dem umliegenden Alb-Donau-Kreis wurden in oben genanntem Untersuchungszeitraum 2003-2012 insgesamt 153 Hantavirus-Infektionen gemeldet. Die in diese Studie eingeflossene Kohorte von 22 Patienten entspricht einem Anteil von 14 %, die im Bundeswehrkrankenhaus Ulm stationär behandelt wurden.

## 3.1 Patientenkohorte

Als Einschlusskriterium in die Patientenkohorte galt der serologische Nachweis spezifischer Antikörper einer Hantavirus-Infektion (siehe Kapitel 2.5).

Das Alter der behandelten Patienten lag zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme zwischen 18 und 73 Jahren mit einem durchschnittlichen Patientenalter von 35 (± 14,12) Jahren. Der Median lag bei 30 Jahren, wobei 90 % der Patienten zwischen 21 und 40 Jahre alt waren (Abbildung 2).

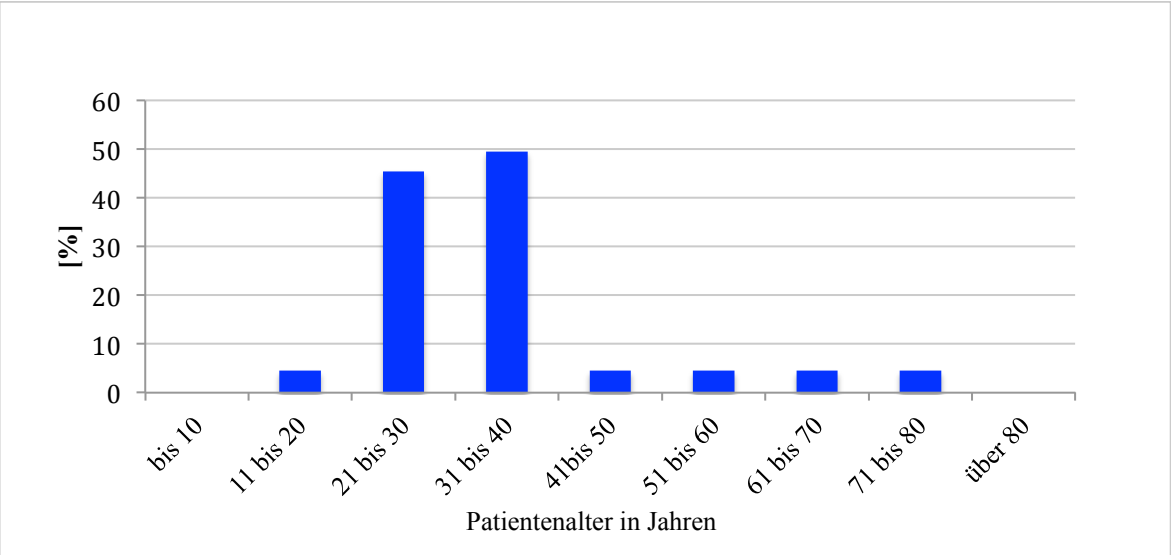


**Abbildung 2: Altersverteilung der an Hantavirus erkrankten Patienten zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme, die im Zeitraum 2003-2012 am Bundeswehrkrankenhaus Ulm stationär behandelt worden sind.**

Unter den 22 Patienten befanden sich 18 Männer (82%) und 4 Frauen (18%). Somit ergab sich ein Verhältnis männlich zu weiblich von 4:1.

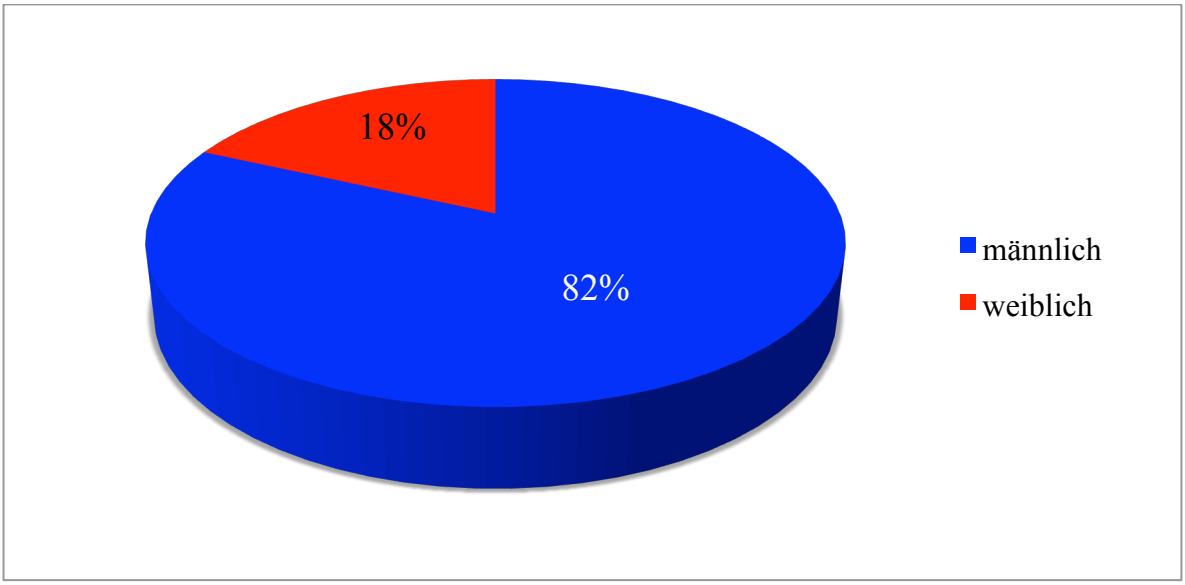


**Abbildung 3: Prozentuale Geschlechtsverteilung der aufgrund einer Hantaviruserkrankung behandelten Patienten, die im Bundeswehrkrankenhaus Ulm im Zeitraum 2003-2012 stationär behandelt worden sind.**

Anhand des Aufnahmedatums konnte Rückschluss auf die jahreszeitliche Verteilung der Neuerkrankungen gezogen werden. Die entsprechende Verteilung, aufgeschlüsselt nach

Monaten ist in Abbildung 4 dargestellt. Es lässt sich eine saisonale Häufung (77,2%) der Hantavirus-Infektionen in den Monaten März bis Oktober beobachten. Lediglich 22,8% der Infektionen traten in den Wintermonaten November bis Februar auf.

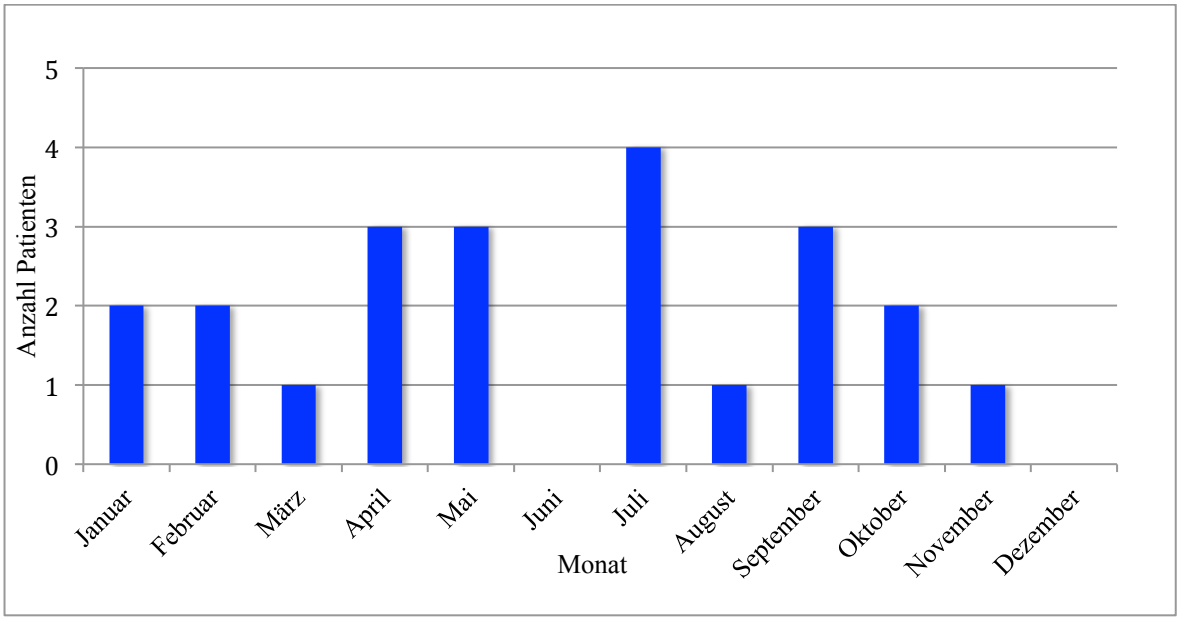


**Abbildung 4: Saisonale Verteilung dargestellt als Anzahl der Patienten pro Monat, die aufgrund einer Hantaviruserkrankung im Bundeswehrkrankenhaus Ulm zwischen 2003-2012 stationär behandelt worden sind.**

Die Hantavirusinfektionen beschränken sich auf die Jahre 2003, 2007 bis 2010 sowie 2012. In den Jahren 2004 bis 2006 sowie 2011 kam es im Bundeswehrkrankenhaus Ulm zu keiner stationären Behandlung eines an Hantavirus erkrankten Patienten (siehe Abb. 5). Das Jahr 2007 zeigte mit 7 von 22 Fällen (31,8%) die weitaus meisten Infektionen im Beobachtungszeitraum.

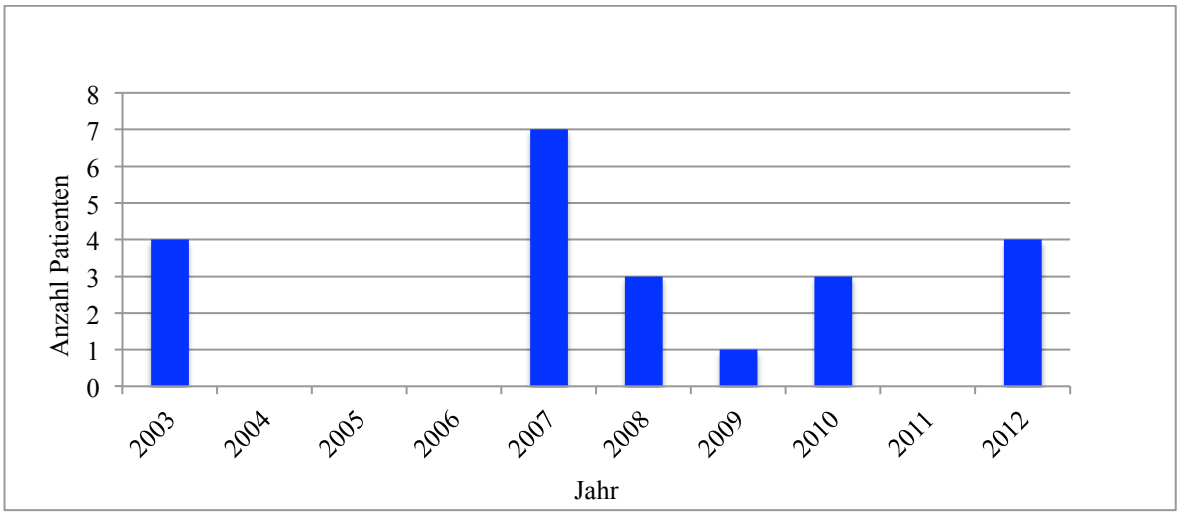


**Abbildung 5: Anzahl der Patienten pro Jahr, die aufgrund einer Hantaviruserkrankung im Bundeswehrkrankenhaus Ulm zwischen 2003-2012 stationär behandelt worden sind.**

Wohnort/ wahrscheinlichster Infektionsort

Die Melde- bzw. Wohnorte der Patienten sind kartographisch in Abb. 6 aufgeführt.

Es lässt erkennen, dass bei 20 von 22 Patienten der offizielle Wohnort/Meldeort zum Hantavirus-Endemiegiebt Schwäbische Alb gehört. Für die im Bundeswehrkrankenhaus behandelten Hantavirus Infektionen befand sich der Infektionsort somit vermutlich in einem Umkreis von höchstens 50 km.

**Abbildung 6: Kartographische Darstellung der Melde- / Wohnorte zum Zeitpunkt der Infektion, korrelierend mit den vermuteten Infektionsorten der an Hantavirus erkrankten Patienten, die im Zeitraum 2003-2012 im Bundeswehrkrankenhaus stationär behandelt worden sind (https://www.stepmap.de/).**

Von 22 Patienten konnte bei 19 eine Berufs-/ bzw. Freizeitanamnese erhoben werden, um die Zugehörigkeit zu einer Risikogruppe zu eruieren (Abbildung 7). Der Risikogruppe (15 / 22 = 68 % ) wurden 1 Lagerarbeiter, 8 Soldaten, 1 Zimmermann, 1 Dachdecker, 1 Landschaftsgärtner, 1 Waldarbeiter, 1 Hauptschullehrer (Jäger) und 1 Forstamtsleiter zugeordnet. In der Nicht-Risikogruppe befanden sich insgesamt 4 Personen: 1 Rentner, 1 Maschinenbautechniker, 1 Raumausstatter und 1 Intensivkrankenschwester. Bei drei Patienten wurde keine Berufs- / Freizeitanamnese erhoben bzw. nicht dokumentiert. Bei fünf Patienten bestand anamnestisch direkter Kontakt zu Mäusen und / oder zu deren Exkrementen.

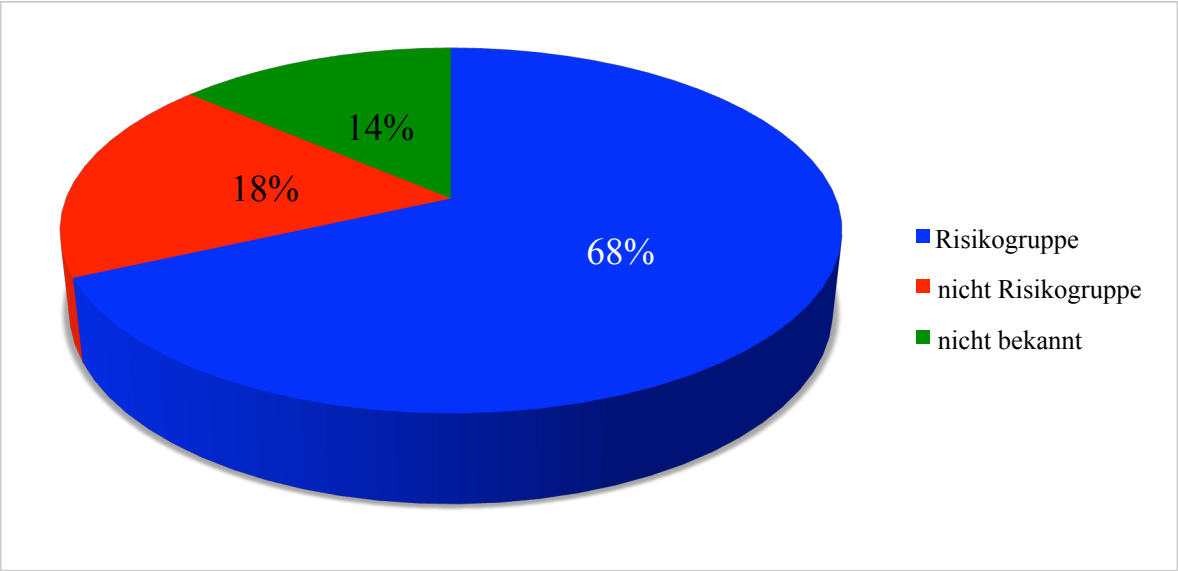


**Abbildung 7: Prozentuale Verteilung der aufgrund einer Hantaviruserkrankung im Bundeswehrkrankenhaus Ulm stationär behandelten Patienten im Zeitraum 2003-2012 in Zugehörigkeit zu einer Risikogruppe für Hantaviruserkrankungen.**

Rauchverhalten:

10 von 22 Patienten (45%) wiesen eine positive Raucheranamnese auf (siehe Abb. 8).

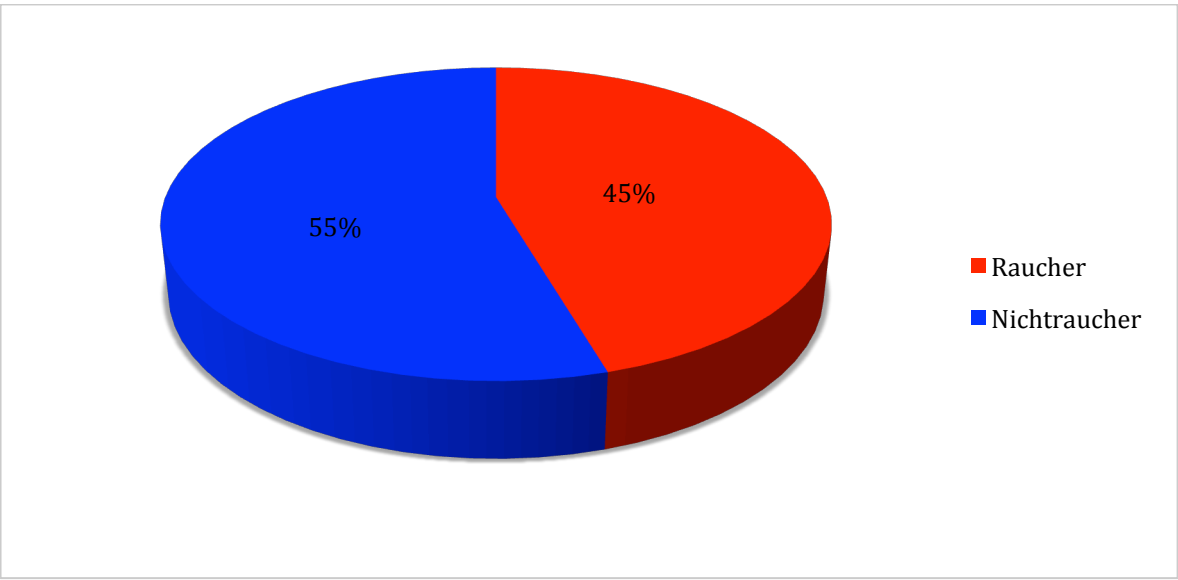


**Abbildung 8: Prozentuale Verteilung Raucher und Nichtraucher der aufgrund einer Hantaviruserkrankung im Bundeswehrkrankenhaus Ulm stationär behandelten Patienten im Zeitraum 2003-2012**

## 3.2 Klinisches Erscheinungsbild und Befunde bei stationärer Aufnahme

Die stationäre Aufnahme erfolgte durch verschiedene Fachdisziplinen. 15 Patienten wurden über die Innere Abteilung, fünf über die urologische, einer über die HNO (Hals-Nasen-Ohren) sowie ein weiterer über die neurologische Abteilung aufgenommen (Abbildung 9).

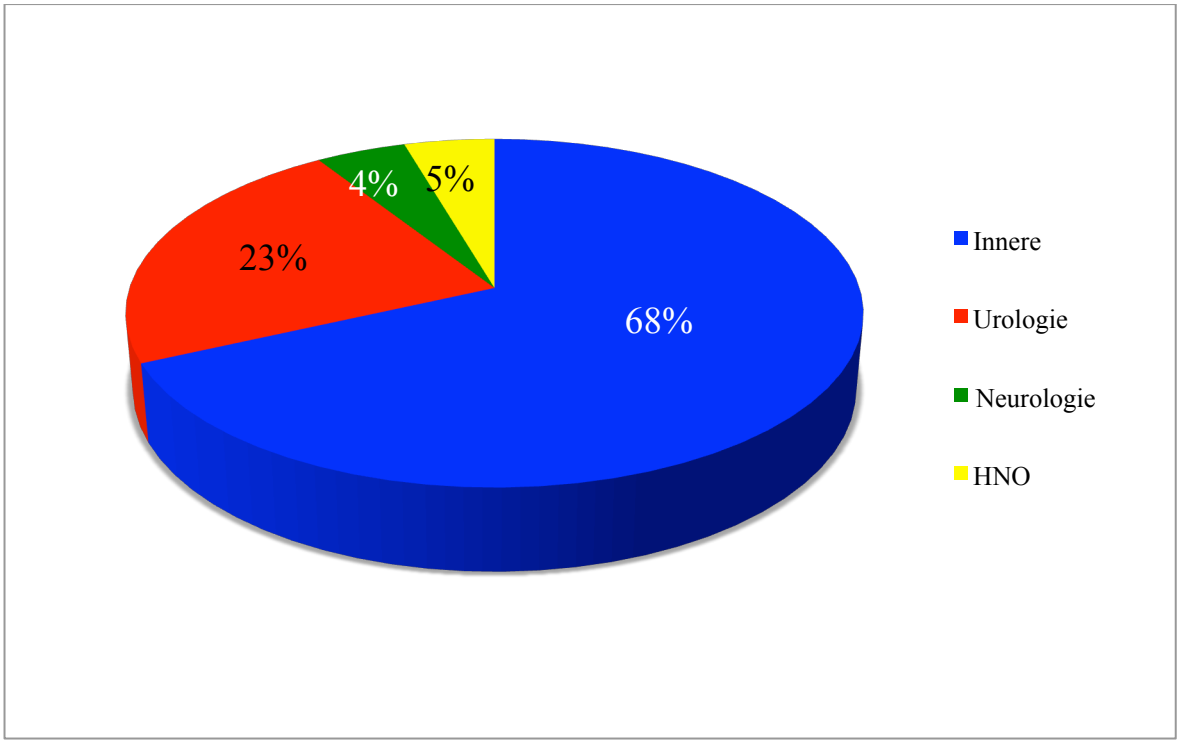


**Abbildung 9: Prozentualer Anteil der aufnehmenden Fachdisziplin, der an Hantavirus erkrankten Patienten im Bundeswehrkrankenhaus Ulm, im Zeitraum 2003-2012.**

Bei stationärer Aufnahme lag eine Vielzahl unterschiedlicher Einweisungsdiagnosen vor:

- Fieberhafter Infekt über 40,5° C
- ANV (2x)
- Infekt unklarer Genese
- Verdacht auf Sepsis
- Fieber unklarer Genese
- Verdacht auf Nierenkolik, beidseitiger Flankenschmerz
- Verdacht auf Migräne mit Visusminderung
- Unklarer Infekt, Rückenschmerzen
- Fieberhafter Infekt
- Pyelonephritis beidseits
- Verdacht auf Glomerulonephristis nach Streptokokken-Sinusitis

- Hochfieberhafter Infekt, V.a. Glomerulonephritis
- Fieber unklarer Genese
- ANV, Kreatininerhöhung, Dyspnoe
- Hochfieberhafter Infekt
- Unklare Sepsis, Thrombozytopenie
- Hantanephritis
- Hochfieberhafter Infekt
- Fieber, Makrohaematurie
- Enteritis, ANV, Thrombozytopenie
- Rasch progrediente Glomerulonephritis

Für drei Patienten konnten chronische Vorerkrankungen eruiert werden: Ein Patient litt unter Altersdemenz, KHK und Hypertonie, ein weiterer unter einem kongenitalen Klappenvitium, bei einem Dritten bestanden relevante kardiovaskuläre Risikofaktoren (HLP, DM Typ II, Adipositas, arterielle Hypertonie). 19 von 22 Patienten wiesen hingegen keine relevanten chronischen Vorerkrankungen auf.

Zwischen dem Auftreten der ersten Krankheitssymptome und der stationären Aufnahme vergingen laut Angaben der Patienten (N=21) durchschnittlich 4,8 (±2,1) Tage mit einem Median von 5 Tagen und Minimal- / Maximalwerten von 2 bzw. 10 Tagen. Die entsprechende Verteilung ist in Abbildung 10 graphisch dargestellt.

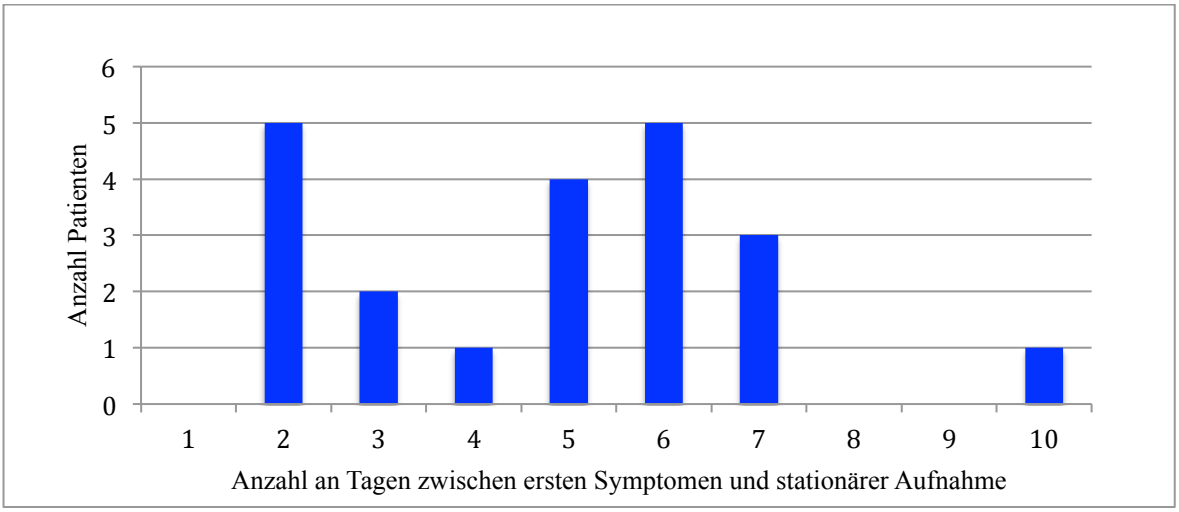


**Abbildung 10: Darstellung der Anzahl an Tagen zwischen dem Auftreten der ersten Symptome und der stationären Aufnahme der an Hantavirus erkrankten Patienten, die im Zeitraum 2003-2012 im Bundeswehrkrankenhaus Ulm behandelt worden sind.**

### 3.2.1 Klinisches Erscheinungsbild bei stationärer Aufnahme

Bei stationärer Aufnahme wurde der Allgemeinzustand bei 18 von 20 Patienten als reduziert eingestuft. Dies entspricht einem prozentualen Anteil von 90%. Bei 2 Patienten fanden sich keine Angaben zum Allgemeinzustand im Aufnahmebefund. Die Körperkerntemperatur aller Patienten bei Aufnahme lag im Mittel bei 38,26°C (±1,3). Der Median betrug 37,95°C, der Maximalwert 41°C, der Minimalwert 36,2°C. Allerdings wurde lediglich bei 50% (n=22) der Patienten am Aufnahmetag überhaupt eine Körperkerntemperatur > 38°C gemessen. Zum Zeitpunkt der Aufnahme gaben 59% der Patienten (n=22) Übelkeit an, bei 68% (n=22) wurde Cephalgie dokumentiert. Hingegen litten lediglich 27% (n=22) unter Diarrhoe oder Obstipation (n=22), 23% unter Gliederschmerzen / Myalgien (n=22), 18% unter Ödemen (n=22, Pat. 6: Lidödeme; Pat. 10: Unterschenkelödeme; Pat. 17: Anasarka; Pat. 21: Unterschenkelödeme), 9% unter einer neu aufgetretenen Hypertonie (n=22) und 24% unter Hämorrhagien (n=22, Pat. 1: Petechien Unterarm; Pat. 8: sklerale Einblutungen; Pat. 10: petechiale Einblutungen Oropharynx). 45% der Patienten schilderten tief sitzende Rückenschmerzen im Bereich der LWS (n=22). Abdominalschmerzen traten bei 55% (n=22), Flankenschmerzen bei 68% (n=22) auf. 87% (n=15) dieser Patienten beschrieben diesen Flankenschmerz als beidseitig. Lediglich ein Patient klagte über einen isolierten rechtsseitigen Flankenschmerz. Bei einem Patienten wurden keine Angaben zur Seiten-Lokalisation dokumentiert. Sonographisch wurde bei 50% der Patienten (n=22) eine Hepato-/ Splenomegalie festgestellt. Ein neurologisches Defizit trat bei 23% der Patienten (n=22, Pat. 6: Visusminderung und verschwommen sehen; Pat. 8: verschwommen sehen; Pat. 10: Visusminderung und verschwommen sehen; Pat.17: Taumeln, Schwindel, Sehstörung, Koordinationsprobleme; Pat. 18: Schwindel mit Synkope) auf.
Abbildung 11 zeigt die prozentuale Häufigkeitsverteilung der Symptome bei stationärer Aufnahme.

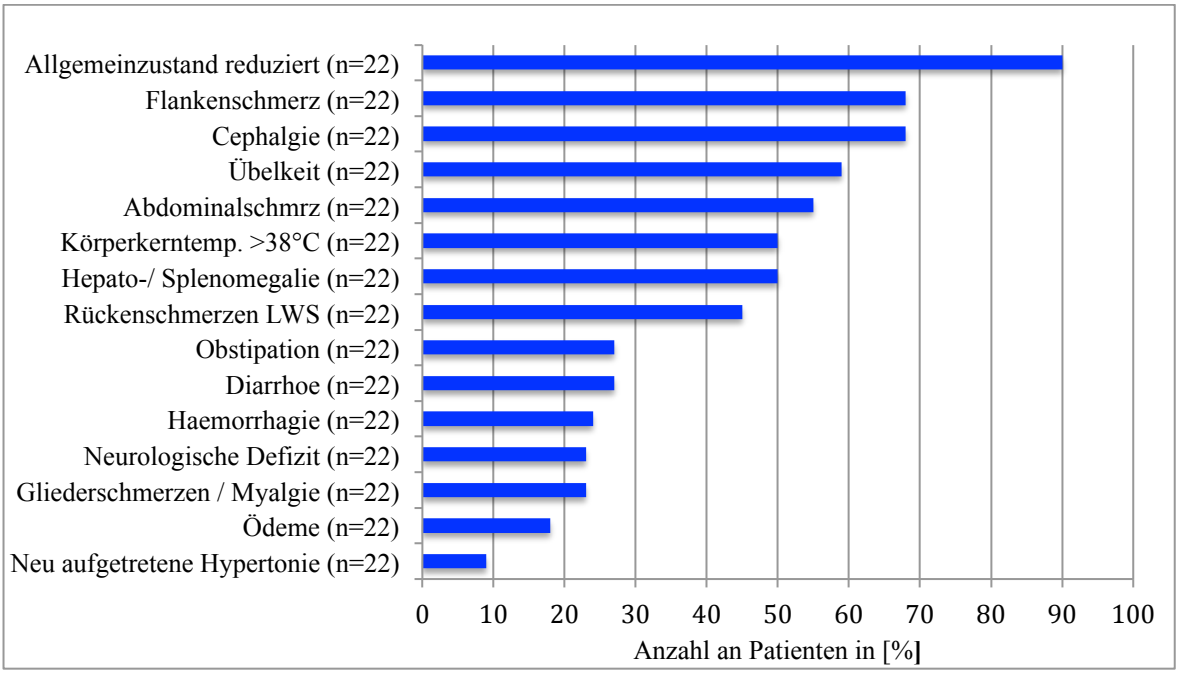


**Abbildung 11: Darstellung der prozentualen Verteilung der klinischen Symptome / Befunde, der aufgrund einer Hantaviruserkrankung im Bundeswehrkrankenhaus Ulm stationär behandelten Patienten im Zeitraum 2003-2012 zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme.**

### 3.2.2 Blutbild bei stationärer Aufnahme

Folgende Laborparameter wurden in den meisten Fällen erhoben und sind zur besseren Übersicht als Mittelwert, Median, Min. / Max. in Tabelle 1 dargestellt:

**Tabelle 1: Übersicht über die zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme bestimmten laborchemischen Parameter, der an Hantavirus erkrankten Patienten, die im Bundeswehrkrankenhaus Ulm im Zeitraum 2003-2012 stationär behandelt worden sind.**

| | Einheiten | N | Mittelwert | Median | SD | Min. | Max. | Normalwerte |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Serumelektrolyte | | | | | | | | |
| Natrium | [mmol/l] | 22 | 136,3 | 136,5 | 4,8 | 129 | 144 | 136-146 |
| Kalium | [mmol/l] | 20 | 3,9 | 3,9 | 0,2 | 3,6 | 4,4 | 3,6-4,6 |
| Leberwerte | | | | | | | | |
| GOT | [U/l] | 21 | 52,9 | 44 | 35,2 | 17 | 167 | bis 38 |
| GPT | [U/l] | 21 | 52,9 | 37,5 | 39,8 | 13 | 177 | bis45 |
| GGT | [U/l] | 20 | 41,9 | 35,5 | 23,2 | 11 | 98 | bis 66 |
| Bilirubin | [mg/dl] | 15 | 0,5 | 0,46 | 0,2 | 0,27 | 0,9 | < 1,30 |
| Nierenwerte | | | | | | | | |
| Kreatinin | [mg/dl] | 22 | 2,4 | 1,9 | 1,5 | 0,65 | 5,87 | 0,55-1,10 |
| Harnstoff | [mg/dl] | 22 | 54,1 | 47,8 | 32,3 | 17,4 | 135,7 | 11-48 |
| GFR-Zyst. C | [ml/min] | 6 | 43,4 | 48,5 | 16,3 | 14,2 | 62 | 90-140 |
| Eiweiß | | | | | | | | |
| Plasmaproteine | [g/l] | 20 | 66,1 | 66,25 | 6 | 57,3 | 77,8 | 62-83 |
| Albumin | [g/l] | 16 | 38 | 35,7 | 9,7 | 24 | 61,8 | 37-53 |
| Entzündungsparameter | | | | | | | | |
| CRP | [mg/dl] | 22 | 9,2 | 6,4 | 7,4 | 1,2 | 25,5 | < 1 |
| Blutbild + Differentialblutbild | | | | | | | | |
| Hämatokrit | [%] | 21 | 41,1 | 42 | 5,3 | 29 | 52 | 37-53 |
| Thrombozyten | [Tsd./µl] | 22 | 115 | 84,5 | 76,8 | 32 | 285 | 150-450 |
| Leukozyten | [Tsd./µl] | 22 | 8 | 7,9 | 2,9 | 2,1 | 14,4 | 4,0-9,0 |
| Neutrophile | [%] | 21 | 63,5 | 66 | 11,2 | 4,1 | 80,2 | 41-70 |
| Eosinophile | [%] | 21 | 3,4 | 3,1 | 2,2 | 1 | 10 | 0-6 |
| Basophile | [%] | 21 | 1 | 1 | 1,3 | 0 | 6 | 0-1 |
| Lymphozyten | [%] | 21 | 18,3 | 16 | 9,2 | 7,3 | 41 | 22-47 |
| Monozyten | [%] | 21 | 9,6 | 10 | 3,6 | 3 | 15 | 0-9 |
| LDH | [U/l] | 21 | 314,4 | 324 | 79,6 | 178 | 492 | 135-225 |
| Haptoglobin | [mg/dl] | 11 | 250,6 | 244 | 68,9 | 120 | 399 | 30-200 |

Insgesamt lag der Mittelwert der Elektrolyte Natrium und Kalium im Normalbereich. Jedoch wurde zum Zeitpunkt der Aufnahme bei 13 Patienten (59%) eine Hyponatriämie nachgewiesen. Die Werte für Kalium lagen allesamt im Normbereich.

Erhöhte Leberwerte GOT und GPT fanden sich bei 13 (62%), bzw. 10 (48%) Patienten. Im Mittel betrug ihr Wert jeweils 52,9 U/l. Im Gegensatz dazu war die GGT allerdings nur bei 4 Patienten (20%) erhöht, das Bilirubin bei keinem.

Deutlich erhöht zeigten sich die Nierenretentionsparameter Kreatinin und Harnstoff. 17 Patienten (77%) zeigten eine Kreatininerhöhung im Blutserum, bei 11 Patienten (50%) wurden erhöhte Harnstoff- Werte gemessen. Der Mittelwert für Kreatinin lag bei Aufnahme bei 2,4 mg/dl, mit Werten zwischen 0,65 mg/dl und 5,87 mg/dl sowie für Harnstoff bei 54,1 mg/dl mit Werten zwischen 17,4 mg/dl und 135,7 mg/dl. In sechs Fällen wurde die glomeruläre Filtrationsrate anhand der Cystatin-C Clearance bestimmt. Bei allen Patienten bestand eine verminderte glomeruläre Filtrationsrate, mit Werten zwischen 14,2 ml/min und 62 ml/min. Die mittlere GFR betrug 43,4 ml/min.

9 Patienten (56%, N=16) hatten zum Zeitpunkt der Aufnahme einen erniedrigten Albuminspiegel. Im Durchschnitt lag dieser bei 38 g/l mit Werten zwischen 24 g/l und 61,8 g/l. Der Plasmaproteinspiegel war lediglich bei 5 Patienten (25%, N=20) erniedrigt mit einer minimalen Konzentration von 57,3 g/l und einer maximalen Konzentration von 77,8 g/l. Durchschnittlich betrug der Wert 66,1 g/l.

Der Entzündungsparameter C-reaktives Protein (CRP) war in allen Fällen bei Aufnahme erhöht, mit Werten zwischen 1,2 mg/dl und 25,5 mg/dl. Im Mittel betrug die Konzentration des CRP 9,2 mg/dl.

Der Hämatokritwert lag bei 18 Patienten im Normbereich. Lediglich in 3 Fällen (14 %, N=21) bestanden erniedrigte Werte. Zum Zeitpunkt der Aufnahme bestand bei 16 Patienten (73%, N=22) eine Thrombozytopenie. Die durchschnittliche Thrombozytenzahl lag bei 115 Tsd./µl mit Werten zwischen 32 Tsd./µl und 285 Tsd./µl. Im Aufnahmelabor fand sich bei 9 Patienten (41%, N=22) eine Leukozytose, eine Leukopenie bestand bei einem Patienten. Der Durchschnittswert der Leukozyten betrug 8 Tsd./µl und lag somit im Normbereich.
Im Differentialblutbild wiesen 7 Patienten (33%, N=21) eine erhöhte Anzahl neutrophiler Granulozyten auf. Der Mittelwert ihres Anteils lag mit 63,5 % Normbereich. Lediglich 2 bzw. 3 Patienten hatten einen erhöhten Anteil an eosinophilen bzw basophilen Granulozyten. Bei 90 % bzw. 85% der Patienten lag ihr Anteil im Normbereich. Im Gegensatz dazu fand sich bei 16 Patienten (76%, N=21) eine Lymphopenie, mit einem durchschnittlichen Lymphozyten-Anteil von 18,3% und Werten zwischen 7,3% und 41%. Eine Monozytose fand sich bei 11 Patienten (52%, N=21), bei den restlichen 10 Patienten lag der Anteil der Monozyten im Normbereich.

Die Laktatdehydrogenase (LDH) war zum Zeitpunkt der Aufnahme bei 18 Patienten (86%, N=21) erhöht, mit Werten zwischen 178 U/l und 492 U/l. Durchschnittlich betrug die LDH Konzentration 314,4 U/l. Bei 11 Patienten wurde das Haptoglobin am Aufnahmetag bestimmt. Neunmal (82%, N=11) wurde eine erhöhte Serumkonzentration gemessen, zweimal lagen die Werte im Normbereich. Der Mittelwert lag bei 250,6 mg/dl.

### 3.2.3 Urinstatus bei stationärer Aufnahme

Der Urin wurde für einen Großteil der Patienten bei stationärer Aufnahme laborchemisch untersucht.

Leukozyten im Urin:
Bei 89% der Patienten (n=18) konnten keine Leukozyten im Urin nachgewiesen werden. Zwei Patienten (11%) zeigten geringe Konzentrationen an Leukozyten. Bei 4 Patienten wurden keine Werte in der Dokumentation gefunden.

Protein im Urin:
Bei 95% der Patienten (n=20) konnte Protein im Urin nachgewiesen werden. Bei einem Patienten (5%) war der Proteinnachweis negativ. Bei 2 Patienten wurden keine Werte in der Dokumentation gefunden.

Erythrozyten im Urin:
Bei 90% der Patienten (n=20) bestand eine Hämaturie. Bei zwei Patienten (10%) wurden keine Erythrozyten im Urin gefunden. Bei 2 Patienten wurden keine Werte in der Dokumentation gefunden.

Urobilinogen im Urin:
Bei 81% der Patienten (n=16) wurde Urobilinogen im Urin gefunden. Bei drei Patienten (19%) konnte kein Urobilinogen im Urin nachgewiesen werden. Bei 6 Patienten wurden keine Werte in der Dokumentation gefunden.

Spezifisches Gewicht des Urins:

Das spezifische Gewicht des Urins lag im Mittel bei 1,01g/ml (±0,006g/ml), der Median betrug ebenfalls 1,01g/ml mit einem Maximalwert von 1,022g/ml und einem Minimalwert von 1g/ml. In keinem Fall (n=16) wurde ein erhöhtes spezifisches Gewicht des Urin gefunden. Allerdings wurde in 6 von 22 Fällen das spezifische Gewicht nicht bestimmt / dokumentiert.

pH-Wert Urin:

Der pH-Wert lag im Mittel bei 6,03 (±1,06), der Median betrug 6 mit einem Maximalwert von 9 und einem Minimalwert von 5. In nur einem Fall (n=18) wurde ein erhöhter pH-Wert des Urin gemessen. Allerdings wurde in 4 von 22 Fällen kein pH-Wert bestimmt / dokumentiert.

Bei vier Patienten lag das Ergebnis einer Urinkultur vor. Alle vier zeigten sich steril.

### 3.2.4 Patientenspezifische Befunde bei Aufnahme

Tabelle 2 stellt die patientenspezifischen Befunde zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme im Überblick dar.

**Tabelle 2: Übersicht der patientenspezifischen Befunde, der an Hantavirus erkrankten Patienten, die im Zeitraum 2003-2012 im Bundeswehrkrankenhaus Ulm stationär behandelt worden sind, zum Zeitpunkt der Aufnahme: • dokumentierte klinische Befunde, □ keine laborchemischen Werte dokumentiert / erhoben / vorhanden.**

| | N | Patient 1 | Patient 2 | Patient 3 | Patient 4 | Patient 5 | Patient 6 | Patient 7 | Patient 8 | Patient 9 | Patient 10 | Patient 11 | Patient 12 | Patient 13 | Patient 14 | Patient 15 | Patient 16 | Patient 17 | Patient 18 | Patient 19 | Patient 20 | Patient 21 | Patient 22 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Klinisches Erscheinungsbild bei stationärer Aufnahme** | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Cephalgie | 22 | | • | • | • | • | | • | • | • | | | • | • | | • | • | • | | • | | |
| AZ reduziert | 22 | • | • | | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • |
| Übelkeit | 22 | | | | • | • | | • | • | • | | | • | • | • | • | • | • | | | • | • |
| Flankenschmerz | 22 | | • | • | • | • | | • | | • | • | • | • | • | • | • | • | • | | | | | • |
| Abdominalschmrz | 22 | | | • | | • | | • | • | | • | • | • | • | | • | • | • | | | • | | |
| Temp. >38°C | 22 | • | • | | • | • | • | | | • | • | | | • | | | • | | • | • | • | | |
| Hep.-/ Splenomegalie | 22 | | | | • | • | • | | • | | • | | | • | • | • | • | | | | | • | • |
| LWS-Schmerz | 22 | | • | | • | • | • | • | • | • | • | | • | | | | | | | | | | • |
| Diarrhoe | 22 | | | | | • | | | | | • | | | | • | | • | • | | | • | | |
| Obstipation | 22 | | • | | | | | • | • | | | • | | | | • | | | • | | | | |
| Haemorrhagie | 22 | • | | | | | | | • | | • | | | | | | | | | | | | |
| Myalgie | 22 | | | • | | | • | • | | | | | | | | | | • | • | | | | |
| Neurolog. Defizit | 22 | | | | | | • | | • | | • | | | | | | • | • | | | | | |
| Ödeme | 22 | | | | | | • | | | | • | | | | | | • | | | | • | | |
| Hypertonie neu | 22 | | | | | | | | | | | | | | | • | | | | | • | | |
| **Blutbild bei stationärer Aufnahme [+ = erhöht, - = erniedrigt, o = normal]** | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Natrium | 22 | - | - | - | o | - | - | - | - | - | - | o | o | o | - | o | - | - | o | - | o | o | o |
| Kalium | 20 | □ | □ | o | o | o | o | o | o | o | o | o | o | o | o | o | o | o | o | o | o | o | o |
| GOT | 21 | + | o | o | + | o | + | + | + | + | o | □ | + | + | + | + | + | + | o | o | o | + | o |
| GPT | 21 | + | o | + | o | o | + | + | + | + | o | o | □ | + | o | o | o | + | o | o | o | + | + |
| GGT | 20 | o | o | □ | o | o | o | o | o | + | o | o | □ | o | + | o | o | o | o | + | o | + | o |
| Bilirubin | 15 | □ | o | □ | o | o | o | □ | o | □ | o | □ | □ | □ | o | o | o | o | o | o | o | o | o | o |
| Kreatinin | 22 | + | + | + | + | o | + | + | o | + | o | + | o | + | o | + | + | + | + | + | + | + | + |
| Harnstoff | 22 | + | + | + | o | o | + | + | o | o | o | + | o | o | o | + | + | o | o | + | o | + | + |
| GFR-Zyst. C | 6 | □ | □ | - | □ | - | □ | □ | □ | □ | □ | □ | □ | - | □ | □ | - | □ | □ | □ | - | - | □ |
| Plasmaproteine | 20 | - | o | o | o | o | - | o | o | o | □ | o | o | o | o | - | - | - | o | o | □ | o | o |
| Albumin | 16 | □ | - | o | - | o | - | o | - | - | □ | - | □ | + | □ | o | o | - | o | - | □ | - | □ |
| CRP | 22 | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + |
| Hämatokrit | 21 | o | o | o | o | o | o | o | o | o | □ | o | o | o | o | o | o | o | - | - | o | - | o |
| Thrombozyten | 22 | - | - | o | - | - | - | o | - | - | - | o | - | - | - | o | - | - | o | - | - | - | o |
| Leukozyten | 22 | + | + | + | o | o | o | o | o | o | + | + | o | o | - | o | + | o | + | + | o | o | + |
| Neutrophile | 21 | + | o | o | o | + | + | o | o | o | o | □ | o | o | o | o | + | + | + | o | o | o | + |
| Eosinophile | 21 | o | o | o | o | o | o | + | o | o | o | □ | o | o | + | o | o | o | o | o | o | o | o |
| Basophile | 21 | o | o | o | o | o | o | o | o | o | o | □ | o | o | + | + | o | o | o | o | o | + | o |
| Lymphozyten | 21 | - | - | - | - | - | - | o | - | o | - | □ | o | - | o | o | - | - | - | - | - | - | - |
| Monozyten | 21 | + | o | + | + | o | o | + | + | + | o | □ | o | o | + | + | + | o | o | o | + | + | o |
| LDH | 21 | + | + | + | + | + | + | □ | + | + | + | + | o | + | + | o | + | + | + | o | + | + | + |
| Haptoglobin | 11 | □ | + | □ | + | □ | + | □ | □ | + | + | □ | □ | □ | □ | + | o | + | o | + | □ | + | □ |
| **Urinstatus bei stationärer Aufnahme [+ = erhöht/pos., - = erniedrigt/neg, o = normal]** | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Leukozyten | 18 | - | - | □ | - | □ | + | □ | - | - | - | - | + | - | - | - | - | - | - | - | □ | - | - |
| Protein | 19 | + | + | □ | + | + | + | □ | + | + | + | + | + | + | + | - | + | + | + | + | + | + | + |
| Erythrozyten | 20 | + | + | □ | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | - | + | + | + | - | □ | + | + |
| Urobilinogen | 16 | + | + | □ | + | □ | + | □ | + | + | + | - | + | - | □ | + | + | + | + | + | □ | - | □ |
| Spezifisches Gewicht | 16 | o | o | □ | o | □ | o | □ | o | o | o | o | □ | o | □ | o | o | o | o | o | □ | o | o |
| pH-Wert | 18 | o | + | □ | o | □ | o | □ | o | o | o | o | o | o | o | o | o | o | o | o | □ | o | o |
| Urinkultur | 4 | □ | □ | - | □ | □ | □ | □ | □ | □ | □ | □ | □ | □ | - | □ | □ | □ | □ | - | - | □ | |

## 3.3 Klinisches Bild und Befunde im stationären Verlauf

Die nicht standardisierte, teilweise unvollständige Befunderhebung und Dokumentation erschwerte in vielen Fällen die Rekonstruktion des exakten klinischen Verlaufs. Für die wichtigsten klinischen und laborchemischen Parameter konnte der Verlauf jedoch näherungsweise rekonstruiert werden.

### 3.3.1 Dauer des Krankenhausaufenthaltes

Für die Länge des Krankenhausaufenthaltes konnte die Aufenthaltsdauer im Bundeswehrkrankenhaus (Mittelwert / Median / Min / Max) aus dem Datenpool (N=22) ermittelt werden.

Die durchschnittliche Dauer des Krankenhausaufenthaltes lag für alle 22 Patienten bei 8,7 Tagen (± 3,9 Tage). Der Median lag bei 8 Tagen. Die kürzeste stationäre Behandlung bei 2 Tagen, die längste bei 21 Tagen.

3 der 22 Patienten (14%, N=22) wurden im Verlauf ihres stationären Aufenthaltes am Bundeswehrkrankenhaus Ulm an ein anderes Krankenhaus verlegt (Pat. 2, 3 und 5). Ihre durchschnittliche Verweildauer betrug 5 Tage. Ein Patient (5%, N=22) wurde aus dem Krankenhaus Ellwangen übernommen (Pat. 13). Dieser wurde für weitere 13 Tage stationär am Bundeswehrkrankenhaus Ulm behandelt. Die Länge des stationären Aufenthaltes ist in Abb. 12 graphisch dargestellt.

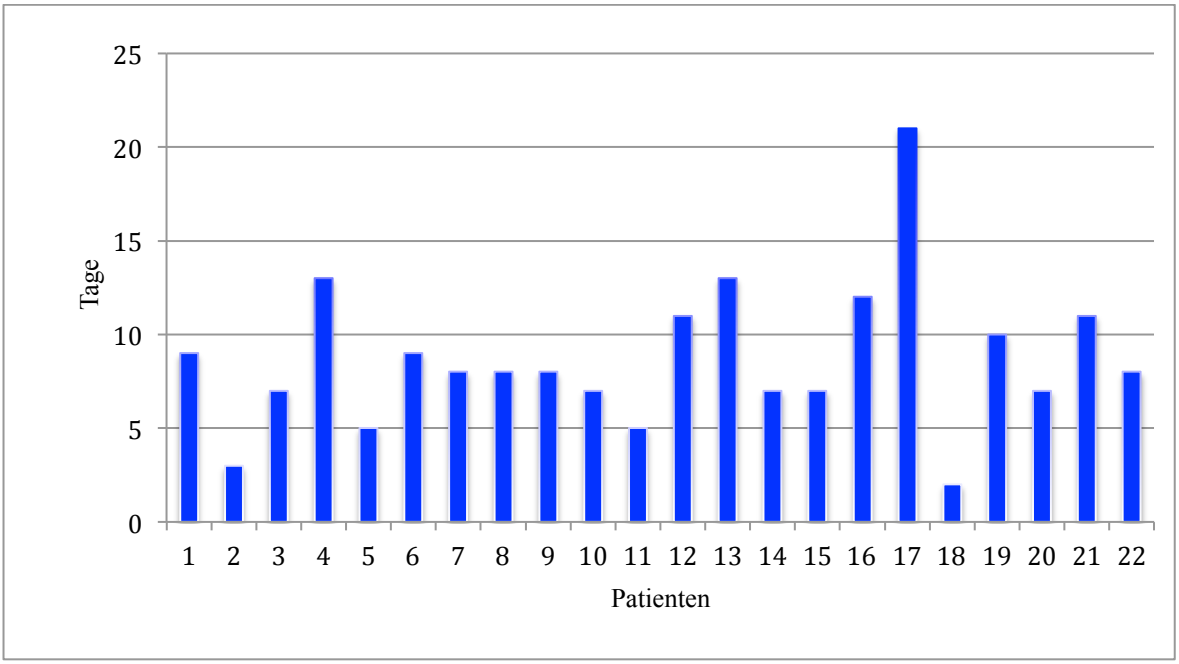


**Abbildung 12: Dauer des stationären Aufenthaltes im Bundeswehrkrankenhaus Ulm in Tagen, der aufgrund einer Hantaviruserkrankung stationär behandelten Patienten, im Zeitraum 2003-2012.**

### 3.3.2 Fieberverlauf

Es wurde die Körperkerntemperatur bei Aufnahme (Mittelwert / Median / Min / Max), die maximale Körperkerntemperatur, sowie der Zeitpunkt dieser während des stationären Verlaufs ermittelt. Zum Zeitpunkt der Aufnahme wurde bei 11 Patienten eine erhöhte Körperkerntemperatur gemessen. Dies entspricht einem Anteil von 50 % (N=22). Ihre gemittelte Körperkerntemperatur lag bei 39,4 °C (± 0,85 °C). Der Median lag bei 39,3 °C, die niedrigste Temperatur bei 38,1 °C und die höchste gemessene Temperatur bei Aufnahme bei 41°C. Weitere elf Patienten (50%, N=22) wiesen zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme keine erhöhte Körperkerntemperatur >38°C auf. Davon gaben jedoch 4 Patienten (36%, N=11) eigenanamnestisch an unmittelbar zuvor Fieber gehabt zu haben. 1 Patient stand dabei seit fünf Tagen unter antipyretischer Therapie mit Paracetamol, 1 Patient wurde aus einem anderen Krankenhaus überwiesen, dort habe er 40 °C Fieber gehabt. Zwei weitere gaben an zuhause unter Fieber gelitten zuhaben. Über die Höhe der Temperatur wurden keine Angaben dokumentiert. Bei sechs weiteren Patienten waren keine Daten über eventuell zuvor bestandenes Fieber zu eruieren. Lediglich 1 Patient entwickelte erst im Rahmen des stationären Aufenthaltes eine erhöhte Körperkerntemperatur. Abb. 13 zeigt graphisch

die Verteilung der Patienten mit Fieber bei Aufnahme sowie derer mit Fieber im Verlauf des stationären Aufenthaltes.

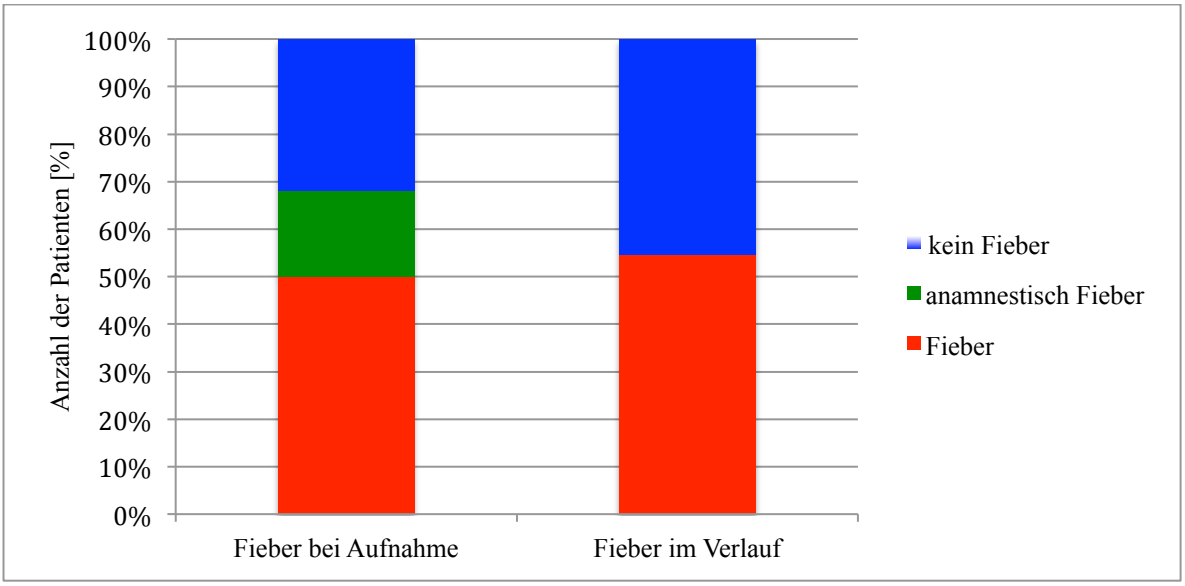


**Abbildung 13: Prozentuale Darstellung der an Hantavirus erkrankten Patienten mit Fieber zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme sowie während des stationären Verlaufes, die im Zeitraum 2003-2012 im Bundeswehrkrankenhaus Ulm stationär behandelt worden sind.**

Die durchschnittliche Dauer der Temperaturerhöhung im stationären Aufenthalt lag bei 2,9 Tagen (± 1,3 Tage). Der Median lag bei 3 Tagen, die kürzeste Dauer bei einem Tag und die Maximaldauer bei 5 Tagen. Die Maximaltemperatur im stationären Aufenthalt lag durchschnittlich bei 39,4 °C (± 0,88 °C), der Median bei 39,4 °C, die niedrigste Temperatur bei 38 °C und die höchste bei 41 °C. Der Zeitpunkt der maximalen Temperatur im Verlauf lag zwischen dem ersten und dem zweiten Tag (MW: 1,4 ). 7 Patienten (58 %, N=12) hatten ihr Temperaturmaximum im stationären Verlauf am Aufnahmetag. 5 Patienten (42 %, N=12) am ersten Tag nach Aufnahme. Zu einem späteren Zeitpunkt wurde kein weiterer Temperaturanstieg dokumentiert.

Die Dauer des Fiebers insgesamt ist aufgrund der anamnestisch erhobenen und vagen Selbstauskünfte Seitens der Patienten nicht sicher zu bestimmen.

### 3.3.3 Thrombozyten

Bei Aufnahme wurde die Thrombozytenzahl im Blutbild (Mittelwert / Median / Min / Max) bestimmt. Aus den Krankenblättern wurde die niedrigste Thrombozytenzahl während des stationären Verlaufes, sowie der Tag an der diese festgestellt wurde, bestimmt. Weiter wurde die Dauer der Thrombozytopenie dargestellt. Bei 16 Patienten (73%, N=22) konnte bei stationärer Aufnahme sowie im Verlauf ihres Krankenhausaufenthaltes eine erniedrigte Thrombozytenzahl (<150/nl) nachgewiesen werden. Bei einem der Patienten wurde lediglich ein Aufnahmewert dokumentiert werden, zu weiteren Verlaufskontrolle ließen sich in den Krankenblättern keine Angaben finden. Die anderen 6 Patienten hatten weder bei Aufnahme noch im weiteren Verlauf eine erniedrigte Thrombozytenzahl. Während des stationären Aufenthaltes entwickelte keiner der 22 Patienten eine neuaufgetretene Thrombozytopenie. Die Dauer der Thrombozytopenie nach Aufnahme (N=15) dauerte im Schnitt 3,9 Tage (± 1,3 Tage) an. Der Median lag bei 4 Tagen. Die kürzeste Dauer der Thrombozytopenie nach Aufnahme lag bei einem Tag, die längste bei 6 Tagen. Die niedrigste Thrombozytenzahl der 16 Patienten lag durchschnittlich bei 67/nl (± 31/nl). Der Median lag bei 56,5/nl. Die geringste gemessene Anzahl lag bei 29/nl, die höchste bei 126/nl. Der Tag der niedrigsten Thrombozytenzahl im stationären Verlauf ist in Abb. 14 graphisch dargestellt.

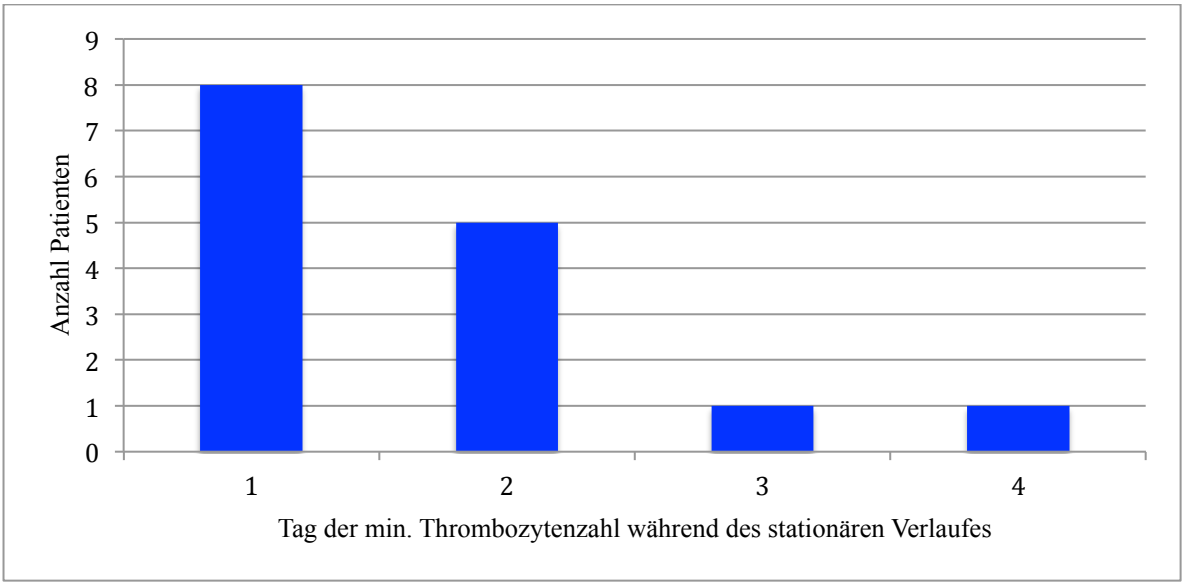


**Abbildung 14: Tag der geringsten Thrombozytenkonzentration während des stationären Aufenthaltes der aufgrund einer Hantaviruserkrankung im Zeitraum 2003-2012 im Bundeswehrkrankenhaus Ulm stationär behandelten Patienten.**

Eine Gegenüberstellung der Thrombozytenzahl/nl bei Aufnahme sowie der minimalsten Konzentration im stationären Verlauf wurde in Abb. 15 graphisch für jeden der 22 Patienten dargestellt. Bei Patienten ohne Thrombozytopenie wurde lediglich die Thrombozytenzahl/nl bei Aufnahme dargestellt.

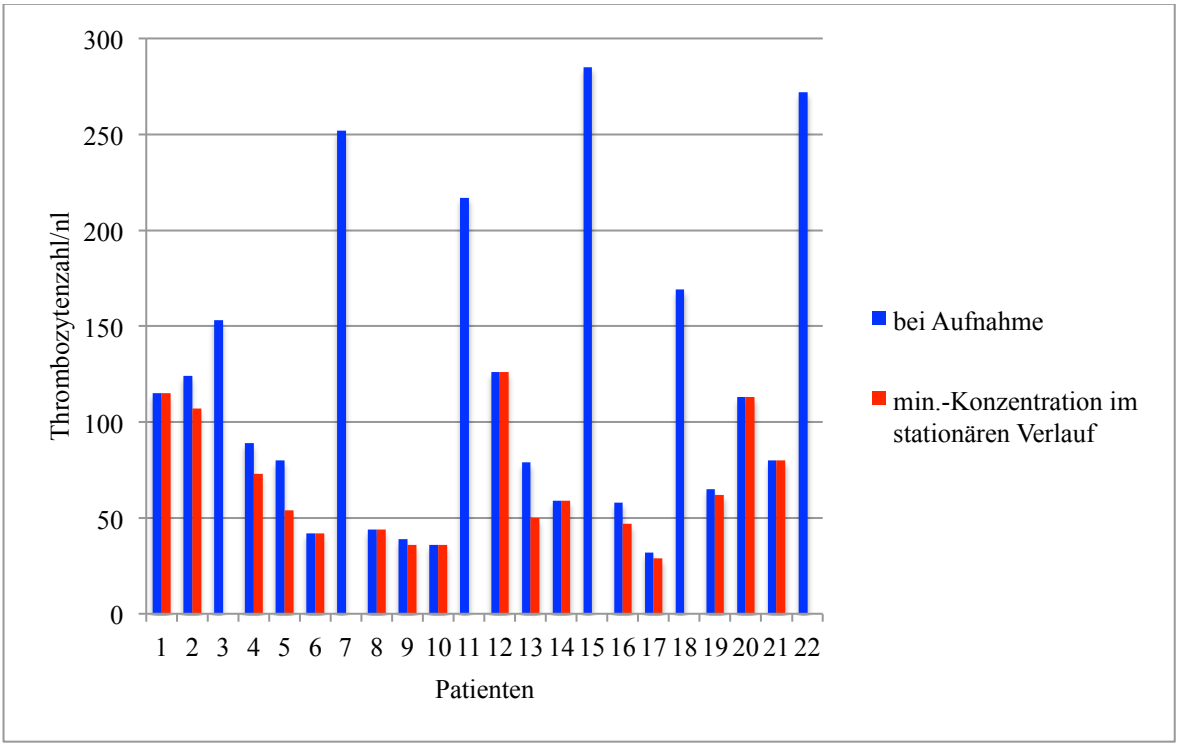


**Abbildung 15: Graphische Gegenüberstellung der Thrombozytenzahl der an Hantavirus erkrankten Patienten die im Zeitraum 2003-2012 im Bundeswehrkrankenhaus Ulm stationär behandelt worden sind zum Zeitpunkt der Aufnahme und die minimalsten Konzentration während des stationären Verlaufes. Für Patienten ohne Thrombozytopenie (> 150/nl) wurde lediglich die Thrombozytenzahl bei Aufnahme dargestellt.**

### 3.3.4 Leukozyten

Bei Aufnahme wurde die Leukozytenzahl (Mittelwert / Median / Min / Max) bestimmt. (siehe Kapitel 3.2.2.) Im weiteren stationären Verlauf wurde die maximale Leukozytenzahl, sowie der Tag, an dem diese gemessen wurde, ermittelt. Zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme konnte eine Leukozytose (>9/nl) bei 9 Patienten (41%, N=22) im Blutbild nachgewiesen werden. Ihre durchschnittliche Konzentration lag bei 10,8/nl (± 1,5) (N=9). Der Median lag bei 10,9/nl. Die niedrigste Konzentration lag bei 9,1/nl und die höchste bei 14,4/nl. 12 Patienten hatten bei Aufnahme eine Leukozytenkonzentration die im Normbe-

reich (4-9/nl) lag. Lediglich ein Patient wurde mit einer Leukopenie (<4/nl) stationär aufgenommen. Insgesamt konnte während des stationären Aufenthaltes bei 13 Patienten eine Leukozytose nachgewiesen werden, d.h. dass 4 Patienten erst nach Aufnahme eine Leukozytose entwickelten. Die durchschnittliche Höhe der maximalen Leukozytenkonzentration aller Patienten mit nachgewiesener Leukozytose im stationären Verlauf lag bei 11,7/nl (± 2,5/nl). Der Median betrug 11/nl, der niedrigste Wert lag bei 9,2/nl und die höchste gemessene Konzentration lag bei 17/nl.

In Abb. 16 sind die Werte bei Aufnahme sowie die maximale Konzentration im stationären Verlauf graphisch dargestellt.

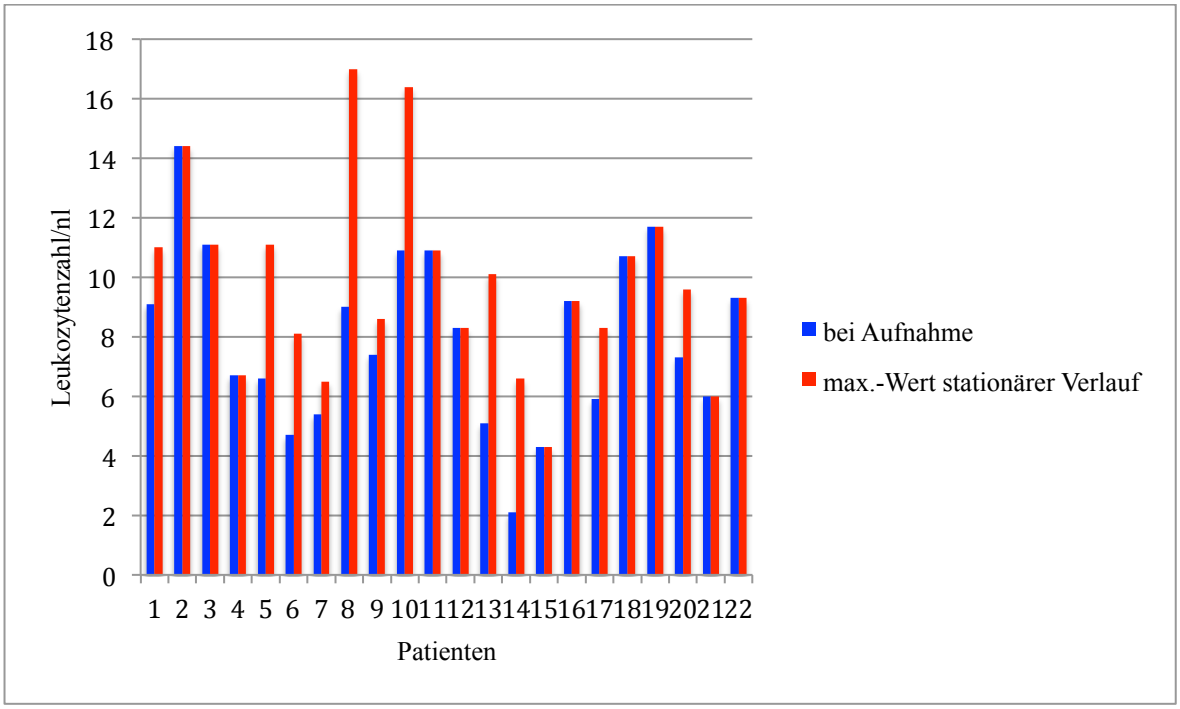


**Abbildung 16: Graphische Gegenüberstellung der Leukozytenzahl der an Hantavirus erkrankten Patienten die im Zeitraum 2003-2012 im Bundeswehrkrankenhaus Ulm stationär behandelt worden sind zum Zeitpunkt der Aufnahme und die maximale Leukozyten-Konzentration während des stationären Verlaufes.**

Der Tag der maximalen Leukozytenkonzentration im stationären Verlauf ist in Abb. 17 graphisch dargestellt.

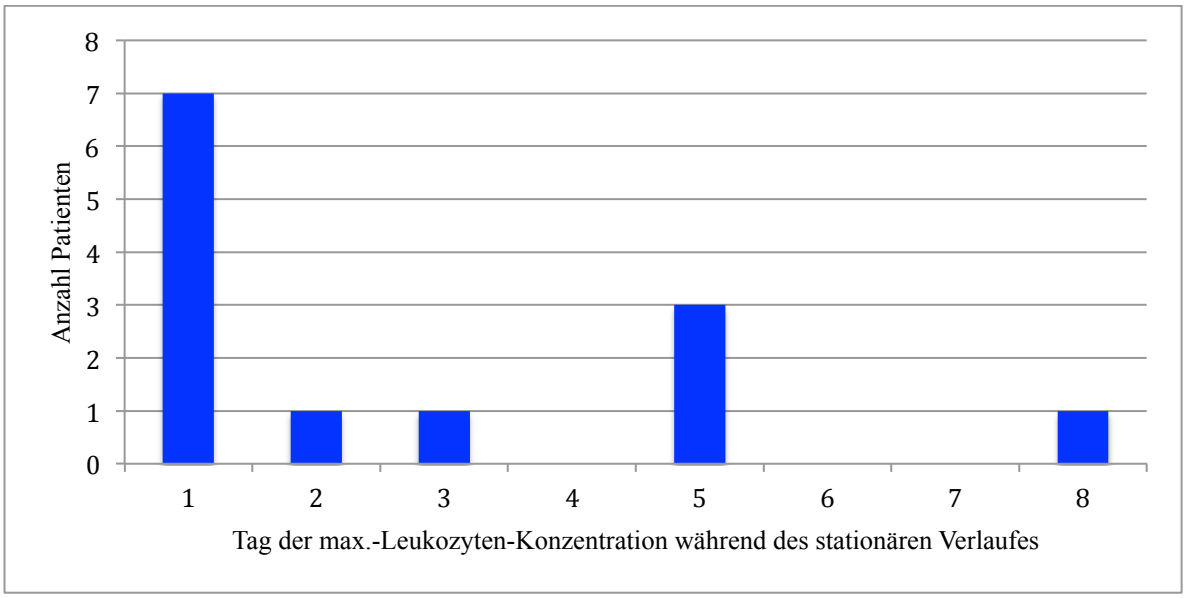


**Abbildung 17: Zeitpunkt der maximalen Leukozyten-Konzentration der an Hantavirus erkrankten Patienten, die im Bundeswehrkrankenhaus Ulm im Zeitraum 2003-2012 stationär behandelt worden sind (n= 13 Patienten).**

### 3.3.5 Nierenretentionsparameter Kreatinin

Bei Aufnahme wurde die Kreatininkonzentration (Mittelwert / Median / Min / Max) bestimmt. Im weiteren stationären Verlauf wurde die maximale Konzentration, sowie der Tag dieser ermittelt. Weiter wurde die Dauer der Konzentrationserhöhung erfasst. Bei Aufnahme zeigten 77% der Patienten (N=22) eine erhöhte Kreatininkonzentration im Serum ( > 1,10 mg/dl). Während des stationären Aufenthaltes zeigten sich bei weiteren 18% der Patienten erhöhte Kreatininwerte. Insgesamt wiesen 95% der aufgenommenen Patienten eine erhöhte Kreatininkonzentration im stationären Verlauf auf. (Abb.18).

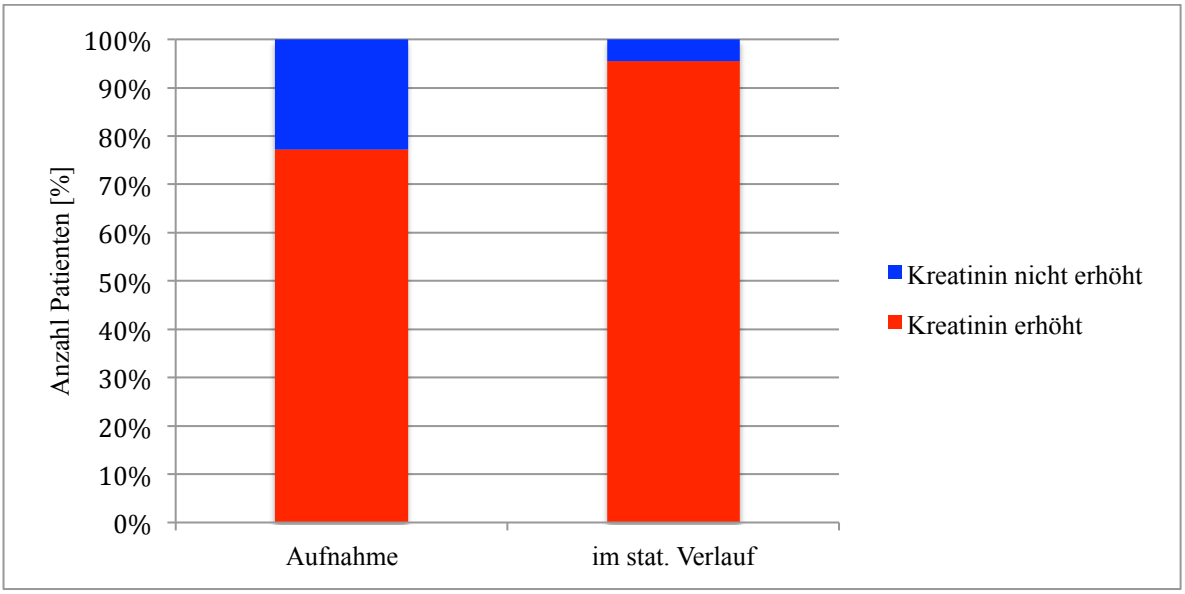


**Abbildung 18: Prozentuale Darstellung der an Hantavirus erkrankten Patienten mit erhöhter Kreatinin-Konzentration zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme sowie während des stationären Verlaufes, die im Zeitraum 2003-2012 im Bundeswehrkrankenhaus Ulm stationär behandelt worden sind.**

Die Maximale Kreatininkonzentration betrug durchschnittlich 3,36 mg/dl (±1,55). Der Median betrug 3,02 mg/dl, mit Maximalwerten von 7,18 mg/dl und einer Minimalkonzentration von 0,98 mg/d. Der Zeitpunkt der maximalen Kreatininkonzentration konnte für 18 Patienten nachvollzogen werden und ist in Abbildung 19 graphisch dargestellt. 3 Patienten wurden im Verlauf verlegt und ein Patient wies keine Konzentrationserhöhung auf.

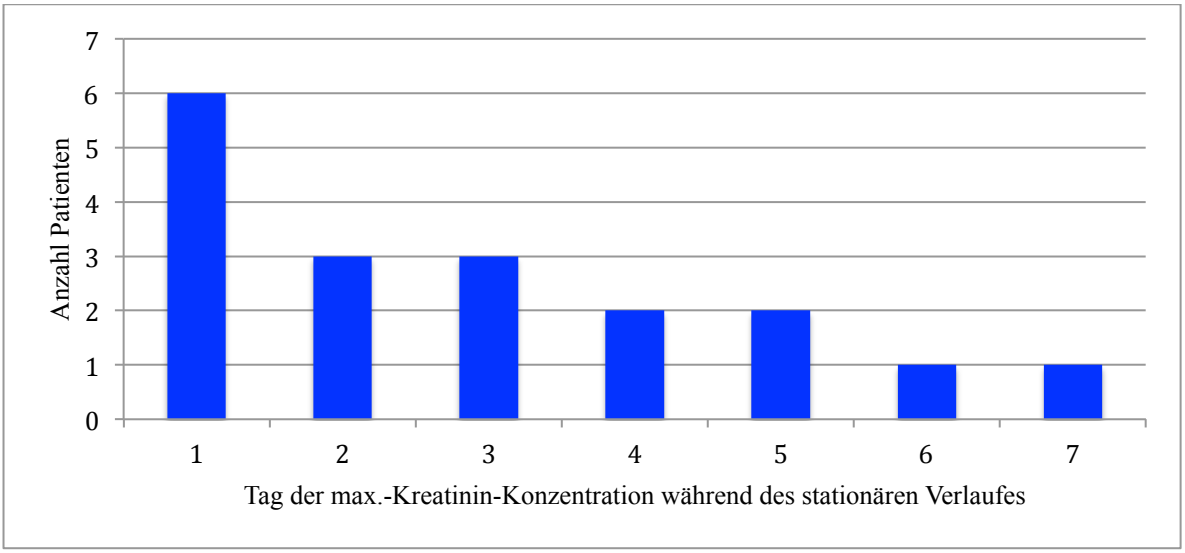


**Abbildung 19: Zeitpunkt der maximalen Kreatinin-Konzentration der an Hantavirus erkrankten Patienten, die im Bundeswehrkrankenhaus Ulm im Zeitraum 2003-2012 stationär behandelt worden sind (n= 18).**

Die Dauer der Kreatininerhöhnung im stationären Verlauf lag im Durchschnitt bei 5,8 Tagen (± 2,3 Tage). Der Median lag bei 6 Tagen, die minimale Dauer bei 2 Tagen und die maximale Dauer bei 10 Tagen. In Abb. 20 ist die Kreatinin-Konzentration bei Aufnahme der maximalen Konzentration im stationären Verlauf graphisch gegenübergestellt.

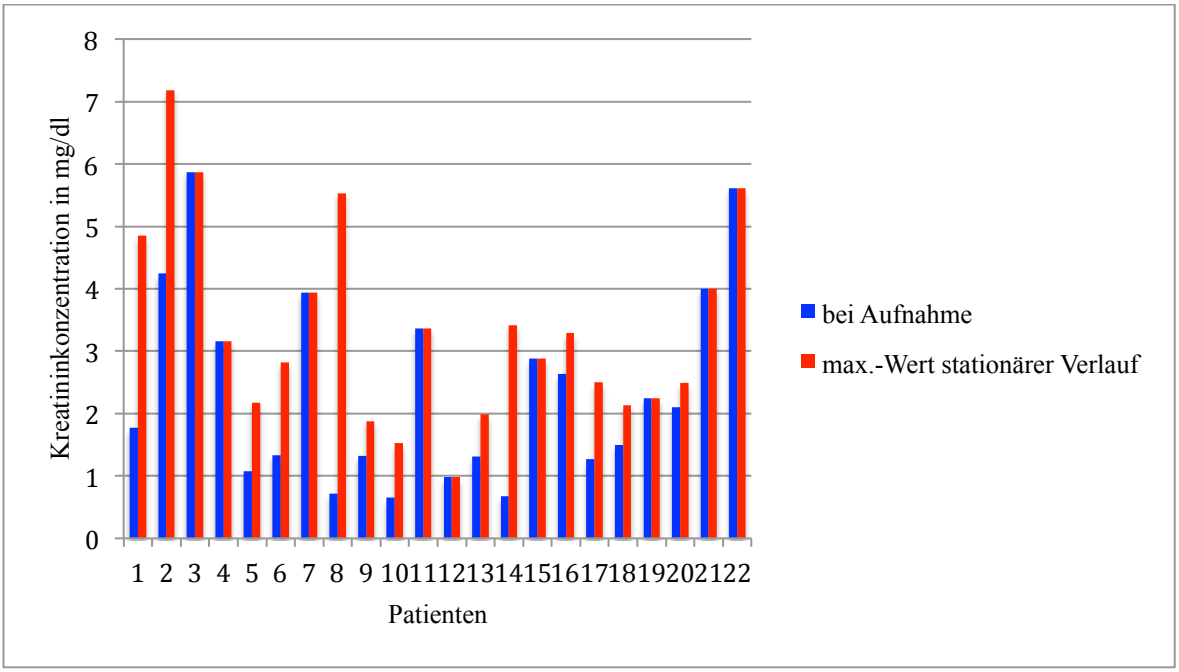


**Abbildung 20: Graphische Darstellung der Kreatinin-Konzentration, der an Hantavirus erkrankten Patienten, die im Zeitraum 2003-2012 im Bundeswehrkrankenhaus Ulm stationär behandelt worden sind, zum Zeitpunkt der Aufnahme sowie die maximale Kreatinin-Konzentration während des stationären Verlaufes.**

### 3.3.6 Nierenretentionsparameter Harnstoff

Zum Zeitpunkt der Aufnahme wurde die Harnstoffkonzentration (Mittelwert / Median / Min / Max) bestimmt. Im weiteren stationären Verlauf wurde die maximale Konzentration, sowie der Tag dieser, ermittelt. Weiter wurde die Dauer der Konzentrationserhöhung erfasst. Bei Aufnahme zeigten lediglich 50% der Patienten (N=22) eine erhöhte Harnstoffkonzentration im Serum ( > 48 mg/dl). Während des stationären Aufenthaltes zeigten sich bei weiteren 36% der Patienten erhöhte Harnstoffwerte. Somit wiesen insgesamt 86% der aufgenommenen Patienten eine erhöhte Harnstoffkonzentration auf (Abb. 21).

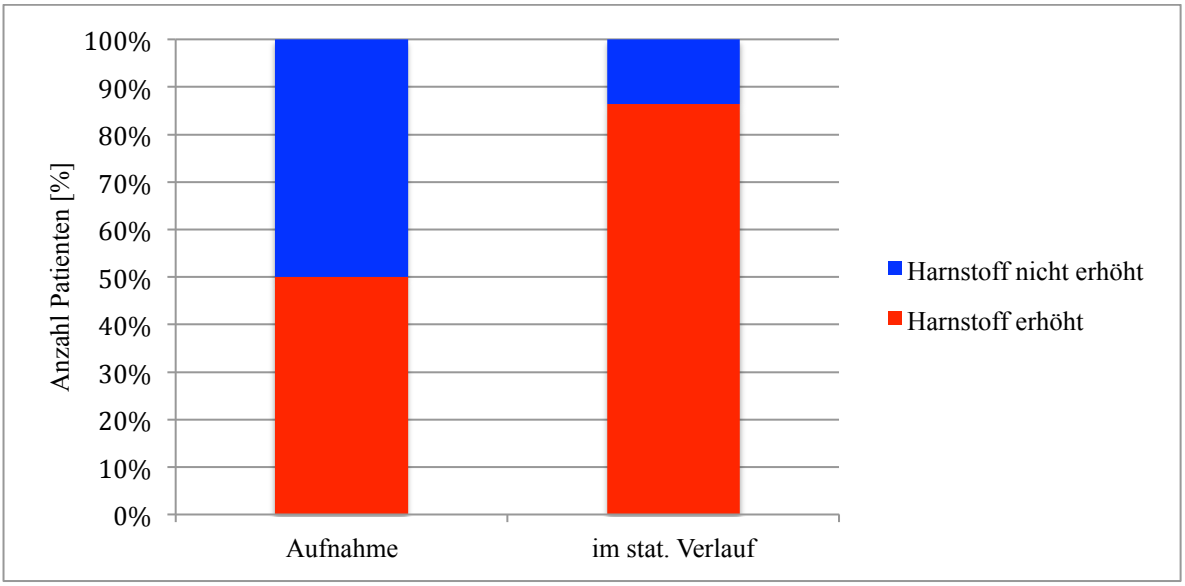


**Abbildung 21: Prozentualer Anteil der an Hantavirus erkrankten Patienten, die im Zeitraum 2003-2012 im Bundeswehrkrankenhaus Ulm stationär behandelt worden sind, mit erhöhter Harnstoff-Konzentration im Serum zum Zeitpunkt der Aufnahme und im klinischen Verlaufs.**

Die maximale Harnstoffkonzentration betrug durchschnittlich 84,93 mg/dl (±35,43). Der Median betrug 79,25 mg/dl, mit Maximalwerten von 153,7 mg/dl und einer Minimalkonzentration von 24,3 mg/dl. Der Zeitpunkt der maximal erhöhten Harnstoffkonzentration konnte für 16 Patienten nachvollzogen werden und ist in Abbildung 22 graphisch dargestellt. 3 Patienten wurden im Verlauf verlegt und 3 Patienten wiesen keine Konzentrationserhöhung auf.

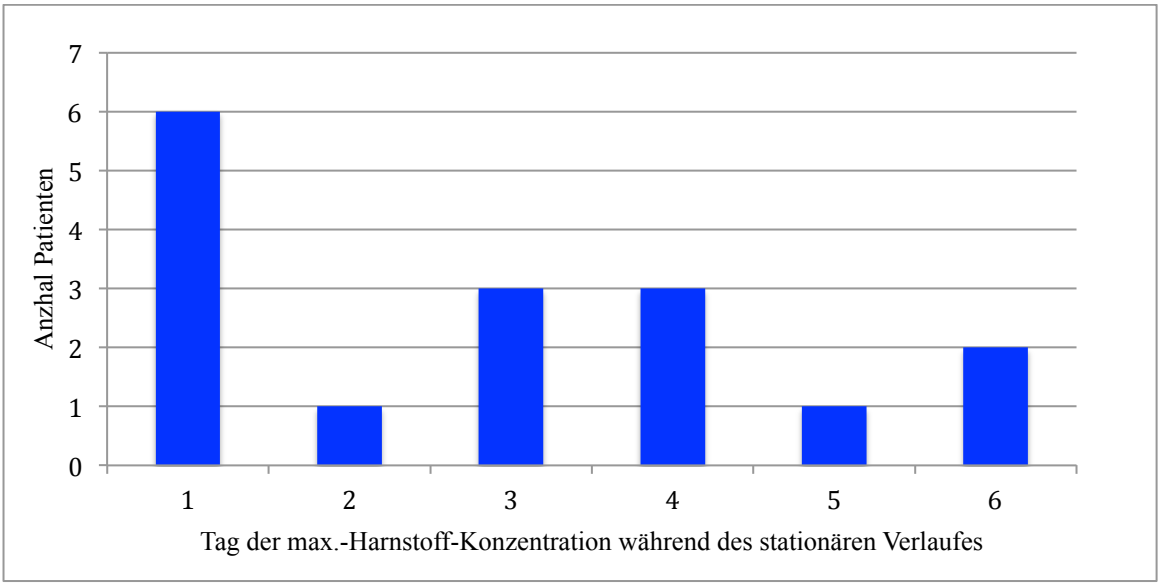


**Abbildung 22: Zeitpunkt der maximalen Harnstoff-Konzentration der an Hantavirus erkrankten Patienten, die im Bundeswehrkrankenhaus Ulm im Zeitraum 2003-2012 stationär behandelt worden sind (n= 16).**

Während des stationären Aufenthaltes war die Harnstoffkonzentration durchschnittlich 3,8 Tage (± 2,2 Tage) erhöht. Der Median lag bei 3,5 Tagen, die minimale Dauer bei einem Tag und die maximale Dauer bei 8 Tagen. In Abb. 23 wurden die Harnstoffkonzentrationen der Patienten bei Aufnahme, sowie der Maximalwert während des stationären Verlaufes, graphisch dargestellt.

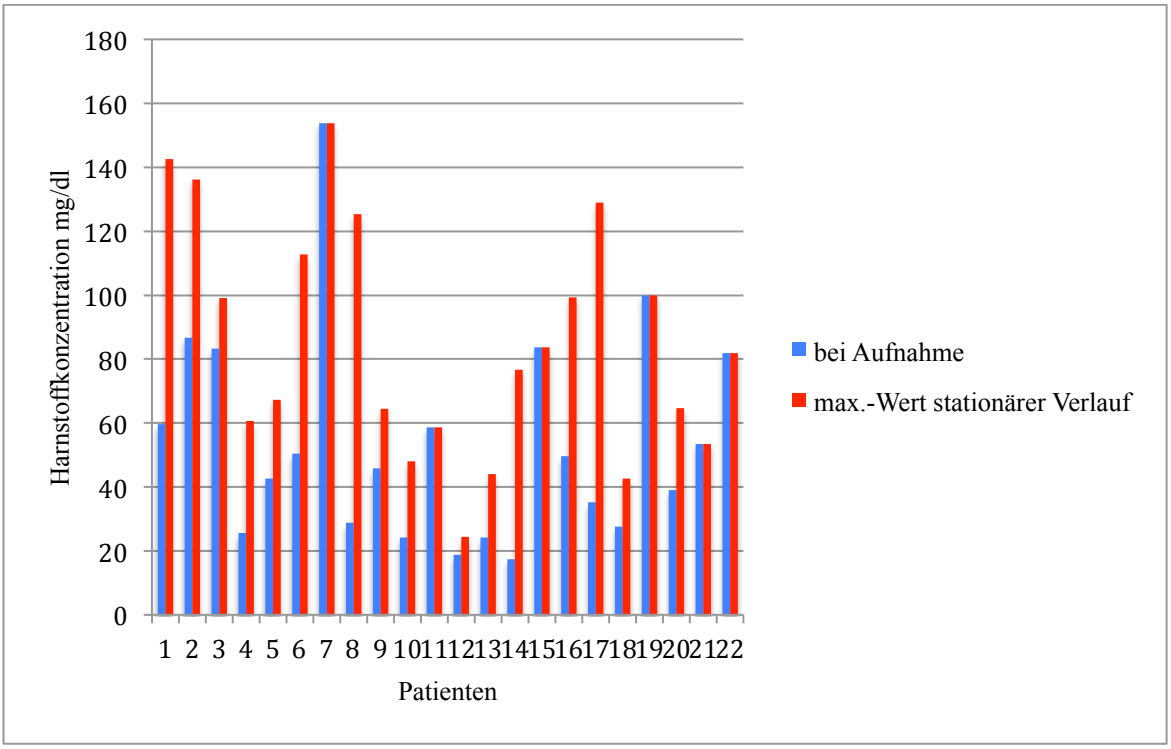


**Abbildung 23: Graphische Darstellung der Harnstoff-Konzentration, der an Hantavirus erkrankten Patienten, die im Zeitraum 2003-2012 im Bundeswehrkrankenhaus Ulm stationär behandelt worden sind, zum Zeitpunkt der Aufnahme sowie die maximale Harnstoff-Konzentration während des stationären Verlaufes.**

## 3.4 Geräte Diagnostik

In den meisten Fällen wurde bei den 22 stationär aufgenommenen Patienten weiterführende Diagnostik betrieben um andere Ursachen der unspezifischen Krankheitssymptome auszuschließen. Diese fiel entsprechend dem unspezifischen Erscheinungsbild der Erkrankung sehr unterschiedlich aus und reichte unter anderem von bildgebenden Verfahren wie Sonographie, Röntgen, CT (CCT) und MRT bis hin zu invasiven Verfahren wie Liquor- bzw. Lumbalpunktion. Auszugsweise handelte es sich bei den Untersuchungen im Einzelnen um folgende:

- Ganzkörperbodyplethysmographie
- Knochenmarkpunktion z.A. MGUS (Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz)
- Quantiferontest bei steriler Leukozyturie
- Abnahme von Blutkulturen (allesamt steril geblieben im Verlauf)

- Transösophageale Echokardiographie (TEE)
- Uroflow bei subjektiver Blasenentleerungsstörung
- Nierenfunktionsszintigraphie
- Nierensonographie
- Oberbauchsonographie
- Röntgen Thorax/LWS/Nasennebenhöhle
- CT Thorax/Abdomen (z.A. prä-/postrenales Nierenversagen, z.A. Abszess im Mediastinum, bei Z.n. Tonsillarabszess vor 7 Tagen)
- CCT aufgrund Cephalgie, meistens vor Lumbalpunktion, z.A. Meningitis, Hirndruck, Abszess, intracranieller Blutung (ICB)
- MRT aufgrund Cephalgie
- Liquor-/ Lumbalpunktion z.A. Meningitis, aufgrund der bestehenden Thrombozytopenie einmal unterlassen
- Vaskulitis-/ Kollagenosenscreening

11 Patienten (50%, N=22) wiesen sonographisch eine Hepato-/Splenomegalie auf. Zudem fand sich dabei häufig die Beschreibung/Dokumentation einer verwaschenen Mark-Rinden-Grenze der Nieren.

## 3.5 Serologischer Virusnachweis

Tabelle 3 zeigt die Anzahl an untersuchten Patienten auf spezifische Antikörper (IgM, IgG) mittels indirekter Immunfluoreszenz sowie Nukleokapsidprotein-ELISA.

**Tabelle 3: Anzahl N stellt die auf spezifische Antikörper untersuchten, an Hantavirus erkrankten Patienten die im Zeitraum 2003-2012 am Bundeswehrkrankenhaus Ulm stationär behandelt worden sind, dar.**

| | Indirekte Immunfluoreszenz | | Nukleokapsidprotein-ELISA | |
|---|---|---|---|---|
| | Puumala | Hantaan | Puumala | Hantaan |
| IgM | N=21 | N=18 | N=17 | N=17 |
| IgG | N=20 | N=18 | N=16 | N=16 |

## 3.6 Behandlung / Therapie

### 3.6.1 Dialysepflicht

Während des stationären Aufenthaltes im Bundeswehrkrankenhaus Ulm wurde ein Patient im Verlauf der Erkrankung dialysepflichtig. Es erfolgte die Anlage eines Sheldonkatheters zur kontinuierlichen venovenösen Hämodiafiltration (CVVHDF). Im weiteren Verlauf wurde der Patient an eine andere Klinik verlegt.

### 3.6.2 Intensivpflichtigkeit

5 der 22 Patienten wurden im Rahmen ihres stationären Aufenthaltes temporär intensivmedizinisch betreut. Das entspricht einem prozentualen Anteil von 23 %.
Abb. 24 bildet die prozentuale Verteilung ab.

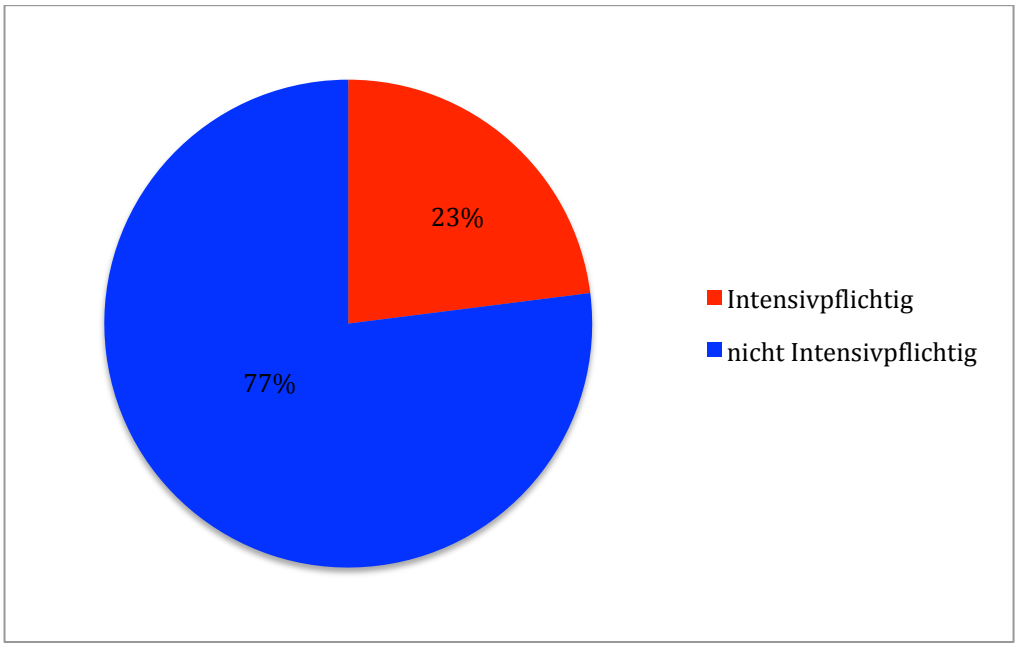


**Abbildung 24: Prozentuale Verteilung der an Hantavirus erkrankten Patienten, die im Rahmen des stationären Aufenthaltes am Bundeswehrkrankenhaus Ulm im Zeitraum 2003-2012 temporär intensivpflichtig waren.**

### 3.6.3 Antibiotikagabe

Knapp 2/3 der Patienten (64%, N=22) wurden im Rahmen ihrer Hantavirus-Infektion antibiotisch behandelt. Unter den verschiedenen Antibiotika fanden sich im Einzelnen:

- Fluorchinolone (Ciprofloxacin, Levofloxacin (Tavanic)),

- beta-Laktam-Antibiotika: Amoxicillin, Sultamicillin (Unacid), Cephalosporine (Cephtriaxon) und Carbapeneme (Imipenem)
- Makrolide (Clarithromycin).
- Cotrimoxacol

In Abb. 25 ist die prozentuale Häufigkeit graphisch dargestellt.

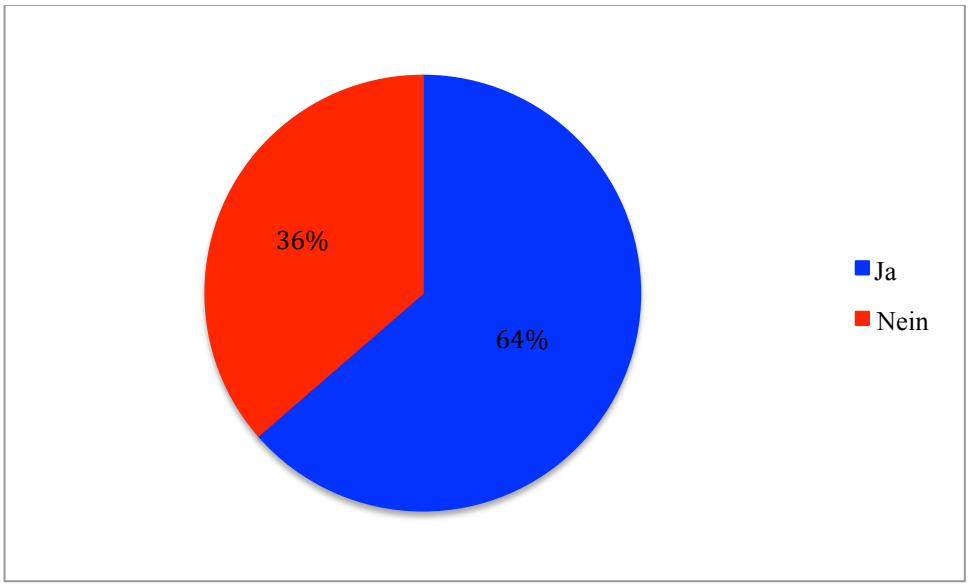


**Abbildung 25: Prozentuale Verteilung der am Bundeswehrkrankenhaus Ulm im Zeitraum 2003-2012 behandelten Patienten, die aufgrund einer Hantavirus-Erkrankung im Rahmen ihrer Infektion vor bzw. und/oder während des stationären Aufenthaltes antibiotisch behandelt worden sind.**

### 3.6.3. Weitere medikamentöse Therapie

Während des stationären Aufenthaltes erhielten 41% der Patienten (N=22) schmerzlindernde Medikamente (Analgetika). Dabei handelte es sich um Novaminsulfon (Novalgin), Piritramid (Dipidolor), Tramadol (Tramal) und Pethidin (Dolantin). Paracetamol wurde hier, trotz analgetischer Komponente, nicht zu den Analgetika gerechnet, sondern unter dem Gesichtspunkt der fiebersenkenden (antipyretischen) Medikation betrachtet. Eine antipyretische Medikation erhielten 7 Patienten (32%, N=22). Abb. 26 stellt die Anzahl an Patienten graphisch dar.

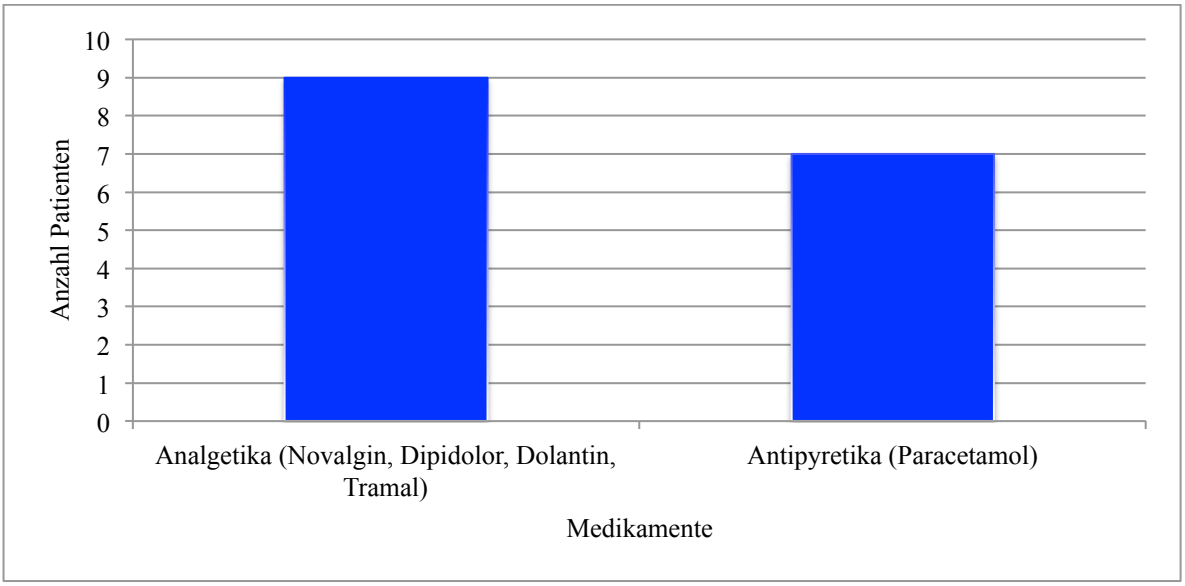


**Abbildung 26: Anzahl der aufgrund einer Hantavirus-Erkrankung am Bundeswehrkrankenhaus Ulm im Zeitraum 2003-2012 behandelten Patienten, die im Rahmen ihrer Infektion vor bzw. und/oder während des stationären Aufenthaltes analgetisch bzw. antipyretisch behandelt worden sind.**

# 4 Diskussion

Ziel dieser Arbeit war es anhand retrospektiver Analyse von Krankenblättern, an Hantavirus erkrankter Patienten im Endemiegebiet Schwäbische Alb, die klinischen Aspekte sowie den Verlauf der Erkrankung zu rekonstruieren, um sie in Relation mit Daten aus anderen Endemiegebieten zu setzen. Anlass für diese Analyse gibt die Vielzahl unterschiedlicher und unspezifischer Symptome in Zusammenhang mit der Hantavirus-assoziierten Erkrankung Nephropatia Epidemica (NE). Die damit verbundene, erschwerte Diagnosestellung machen eine Beschreibung des individuellen klinischen Erscheinungsbildes der NE für das Endemiegebiet Schwäbische Alb notwendig.

Nur durch exakte Kenntnis der klinischen Ausprägung der NE im Endemiegebiet kann eine möglichst frühzeitige Diagnosestellung erfolgen und entsprechende notwendige therapeutische Schritte frühzeitig eingeleitet werden, sowie weitere, eventuell unnötige, invasive und/oder kostenintensive Maßnahmen vermieden werden.

Auf Basis der retrospektiven Datenanalyse von 22 Patientenakten und der deskriptiven Statistik können zusammenfassend folgende Ergebnisse festgehalten werden:

1. Das klinische Erscheinungsbild der NE im Endemiegebiet Schwäbische Alb entspricht weitestgehend dem bereits in der Literatur beschriebenen Verlauf anderer Endemiegebiete mit folgenden Abweichungen:
    - In der untersuchten Patientenkohorte, trat nur selten eine - für die NE pathognomonisch angenommene - transiente Myopie auf.
    - Zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme wurde lediglich bei 50 % der Patienten Fieber dokumentiert.

Die Nullhypothese wird somit mit Ausnahme der Parameter „transiente Myopie“ und „Fieber am Tag der stationären Aufnahme“ weitestgehend bestätigt.

Die retrospektive Auswertung vorliegender Daten stellt ein mögliches Mittel zur Beurteilung klinischer Krankheitsverläufe dar. Allerdings erschwert die nicht standardisierte, teilweise unvollständige Befunderhebung und Dokumentation bei dieser Richtung der Betrachtung die Analyse der Daten. Es erfordert, insbesondere bei geringen Fallzahlen, eine

sorgfältige Analyse und exakte Betrachtung der Einzelfälle, wie sie in der vorliegenden Arbeit durchgeführt wurde. Zu wünschen wären hier in Zukunft prospektiv angelegte Feldstudien, um eine einheitliche Befunderhebung und Dokumentation zu gewährleisten. Allerdings sind diese insbesondere bei seltenen Krankheitsbildern nur schwer zu realisieren und zu finanzieren. Des Weiteren ist gerade bei Krankheitsbildern, die kein "typisches" Erscheinungsbild bei Erstpräsentation bieten, die Einsteuerung in studienkonforme Protokolle erschwert.
Insbesondere bei seltenen Erkrankungen stellt somit die retrospektive Betrachtung ein probates und meist einzig mögliches Mittel dar.
Infektionen durch Hantaviren können prinzipiell in jedem Alter auftreten. Das mittlere Erkrankungsalter wird jedoch in einer finnischen Studie mit 35-42 Jahren angegeben [106]. In dieser Kohorte lag das mittlere Erkrankungsalter ebenfalls bei 35 Jahren (+/- 14,12 Jahre). Der Median lag mit 30 Jahren etwas darunter. Der jüngste Patient war zum Zeitpunkt der Erkrankung 21, der Älteste 73 Jahre alt. In einer Studie von Martens et. al betrug das durchschnittliche Patientenalter 42,2 Jahre und liegt damit deutlich darüber [62]. Ein Grund für das relativ junge Durchschnittsalter dieser Kohorte mag der Tatsache geschuldet sein, dass diese Studie anhand von Patientendaten des Bundeswehrkrankenhauses Ulm durchgeführt wurde. Unter den 22 Patienten befanden sich 8 Soldaten. Ihr Durchschnittsalter bei lag zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme bei 25,9 Jahren. Das Bundeswehrkrankenhaus Ulm verfügt über keine pädiatrische Station in der Patienten unter 18 Jahren behandelt werden, wie beispielsweise in anderen zivilen Krankenhäusern üblich. Somit befanden sich keine minderjährigen Patienten in dieser Kohorte.

Geschlechtsverteilung:
Die untersuchte Kohorte zeigte ein Männer-Frauen-Verhältnis von 4:1. Laut dem Robert-Koch-Institut lag die Geschlechtsverteilung im Jahr 2012, dem Jahr mit der bis heute höchsten Anzahl an gemeldeten Fällen (2955 Fälle, 2070 männlich, 879 weiblich, 6 unbekannt), seit Einführung der Meldepflicht laut Infektionsschutzgesetz 2001, bei ca. 2,4 : 1 [80]. Das Verhältnis von erkrankten Männern zu erkrankten Frauen reicht im europäischen Vergleich von 2:1 beispielsweise in Fennoskandinavien [106] bis zu 5:1 in Frankreich [82]. Auch der in dieser Kohorte hohe Männeranteil von 82 % lässt sich mit der Zugehörigkeit zu gewissen Berufsgruppen und einem damit verbundenen erhöhtem Expositionsrisiko erklären. In diesem Zusammenhang kann auf die hohe Quote an männlichen Soldaten

in dieser Kohorte verwiesen werden, welche durch beispielsweise häufige Manöver im Feld eine Risikogruppe darstellen [1, 6].

Risikogruppen, Beruf-und Freizeitanamnese:
Eine Berufs-und/oder Freizeitanamnese konnte bei 19 der 22 Patienten erhoben werden. Bei drei Patienten konnten keine Information gefunden werden. Zu Risikogruppen gehören unter anderem Waldarbeiter, Bauarbeiter, Bauern, Soldaten im Manöver etc. [1, 6, 9, 105]. In der hier untersuchten Kohorte konnten 68% einer Risikogruppe zugeordnet werden. Anamnestisch bestand bei 5 der 19 Patienten ein direkter Kontakt zu Mäusen und/ oder deren Exkrementen. Bei den restlichen Patienten konnte diesbezüglich keine Information gefunden werden. Vermutlich wurde zum Zeitpunkt der Anamneseerhebung differentialdiagnostisch initial nicht an eine Hantavirus-Infektion gedacht und somit auch nicht explizit eruiert. Auch nach serologischer Testung und Bestätigung der Infektion wurde diesbezüglich keine nachträgliche Vervollständigung der Anamnese erhoben bzw. dokumentiert. Ein weiterer Grund liegt vermutlich in der langen Inkubationszeit von ca. 3 Wochen, bzw. zwischen 5 – 60 Tagen [40, 74]. Aufgrund der lückenhaft dokumentierten Daten konnte bei der vorliegenden Kohorte die Inkubationszeit nicht ermittelt werden. In einigen Publikationen wird darüber diskutiert, ob der Zustand des Atemtraktes das Infektionsrisiko, durch Inhalation, beeinflusst. So scheinen Raucher ein höheres Infektionsrisiko zu haben als Nichtraucher, was möglicherweise an der chronischen Reizung des Atemtraktes liegt [104]. Interessanterweise scheinen Raucher laut einer Studie von Kitterer et al aus dem Jahr 2016 ebenfalls an einer deutlich schwereren Nierenschädigung im Rahmen der NE zu leiden [37]. 45% dieser Kohorte (10/22) wiesen eine positive Raucheranamnese auf. Laut der DEGS1-Studie des Robert-Koch-Instituts lag die Prävalenz des Rauchens in der deutschen Bevölkerung der 18-79 jährigen in den Jahren 2008-2011 bei 29,7 % [79]. Somit liegt der Anteil an Hantavirus Erkrankter Raucher innerhalb der Kohorte höher als der in der deutschen Gesamtbevölkerung. Dies scheint die These zu stützen, dass Raucher ein höheres Risiko tragen an Nephropathia Epidemica zu erkranken.

Erkrankungsbeginn/ saisonale Häufung:
Die in vielen Publikationen beschriebenen jahreszeitlichen Schwankungen der Nephropathia Epidemica [69, 77] mit einem Erkrankungsgipfel in den Sommermonaten sowie einem weiteren in den Wintermonaten lässt sich mit den erhobenen Daten dieser Kohorte nur bedingt in Einklang bringen. So erkrankten zwar in den Sommermonaten von April bis

September 14 von 22 Patienten was einem Anteil 64 % entspricht, in den Wintermonaten von November bis März ließ sich jedoch kein deutlicher Anstieg erkennen. Dies mag durch die geringe Fallzahl zu erklären sein. Eine Ursache für die saisonale Häufung liefert die Theorie dass das Expositionsrisiko in den Sommermonaten deutlich steigt, wenn Personen sich häufig in der freien Natur aufhalten, beispielsweise nach dem Winter Schuppen und Garagen, die von Mäusen bewohnt wurden, reinigen [106]. In den Wintermonaten dagegen scheinen die Nagetiere Schutz vor Kälte in, oder in unmittelbarer Nähe menschlicher Unterkünfte zu suchen. Neben der saisonalen Häufung gibt es große Unterschiede was die Fallzahlen pro Jahr deutschlandweit, bzw. innerhalb der bekannten Endemiegebiete betrifft. So waren die Jahre 2007, 2010 und 2012 von epidemischen Zunahmen geprägt, wobei das Jahr 2012 mit 2955 gemeldeten Fällen die bisherige Höchstmarke setzt [80]. Diese Tendenz spiegelt sich auch in der hier zugrunde liegenden Kohorte wieder. In den Jahren 2007, 2010 und 2012 erkrankten 14 der 22 Patienten. In den Jahren 2004, 2005, 2006 sowie 2011 gab es am Bundeswehrkrankenhaus Ulm keinen einzigen dokumentierten Fall von NE. Gründe dieser zeitlichen Variabilität sind unter anderem auf Schwankungen der Rötelmaus-Populationsgröße sowie deren Durchseuchung mit dem entsprechenden Virustyp zurückzuführen. So wurden steigende Infektionsraten in Folge von Jahren mit starker Buchenmast (sog. Mastjahre) beobachtet. Das gute Nahrungsangebot sowie ein milder Winter begünstigen vermutlich das Überleben der Tiere. Dies führt im darauffolgenden Jahr zu einer raschen Entwicklung einer großen Population [77]. (siehe Kapitel 1.5.) Dem in dieser Kohorte am stärksten betroffenen Jahr 2007 ging der mildeste Winter seit Beginn der flächendeckenden Wetteraufzeichnung im Jahre 1901 voraus [11]. Ein weiterer möglicher Grund für die in den letzten Jahren gestiegenen Anzahl gemeldeter Hantavirus Erkrankungen, liegt eventuell auch an der zunehmend stärkeren öffentlichen Wahrnehmung durch Presse, Funk und Fernsehen.

Reiseanamnese :

Der weitaus größte Teil der Hantavirus-Infektionen im Gebiet Schwäbische Alb wird durch den Subtyp Puumala verursacht, die sogenannte Nephropathia Epidemica, eine mildere Verlaufsform des HFRS [74]. Er ist in dieser Region endemisch. Jedoch ist aufgrund zunehmender Vernetzung und Globalisierung die Kenntnis über Symptome und Erscheinungsbilder anderer Hantavirussubtypen von großer Bedeutung. Diese sind in der Region Schwäbische Alb insgesamt selten, jedoch nicht gänzlich auszuschließen. Eine sorgfältig

erhobene Reiseanamnese ist, vor allem bei unspezifischen Symptomen, von großer Bedeutung.

Wohnort/ wahrscheinlichster Infektionsort:
20 der 22 Patienten dieser Kohorte haben ihren Wohnsitz auf der Schwäbischen Alb. Die Schwäbische Alb umfasst laut Wikipedia ein Gebiet von ca. 5887,35 $km^2$. Die Schwäbische Alb ist ein bekanntes Hantavirus-Endemiegebiet innerhalb Deutschlands, neben weiteren wie dem Bayrischen Wald, dem Spessart sowie Nord-Ost-Hessen und dem Raum Osnabrück/Münster [34, 71, 76, 77, 108]. Der Meldeort zum Zeitpunkt der Erkrankung lag für zwei Patienten außerhalb des Endemiegebietes. Beide waren allerdings zum Zeitpunkt der Infektion als Soldaten in einer Kaserne im Großraum Ulm stationiert. Somit wird bei allen Patienten als wahrscheinlichster Infektionsort das Endemiegebiet Schwäbische Alb angenommen. Weitere Infektionsorte können an dieser Stelle jedoch nicht ausgeschlossen werden. Mögliche Gründe hierfür liegen ebenfalls in der unzureichend dokumentierten Reise-/ Anamneseerhebung, sowie der langen Inkubationszeit von 5-60 Tagen.

Aufnehmende Fachdisziplin:
Das unspezifische und vielfältige Erscheinungsbild der Nephropathia Epidemica spiegelt sich in den verschiedenen aufnehmenden Fachdisziplinen wieder. So wurden in der hier untersuchten Kohorte 15 Patienten primär über eine internistische Abteilung, fünf über eine urologische, einer über die Hals-Nasen-Ohren Abteilung sowie ein weiterer über die Neurologie aufgenommen. Diese Ergebnisse decken sich mit den Ergebnissen einer Studie aus dem Jahr 2015 von Ketterer et al, in der die stationäre Aufnahme durch insgesamt 12 verschiedene Fachdisziplinen erfolgte [35]. Eine mögliche Rolle dabei scheinen die unterschiedlichen Einweisungsdiagnosen zu spielen. So wurde der neurologische Patient mit „V.a. Migräne mit Visusminderung“ eingewiesen. Zur Aufnahme in die Hals-Nasen-Ohren Klinik kam es vermutlich aufgrund eines sieben Tage zuvor stationär in der HNO Abteilung behandelten Peritonsillarabszeßes mit „V.a. Sepsis“. Auch urologische Krankheitsbilder können durch eine Hantavirus-Infektion imitiert werden. Ein Patient wurde mit „V.a. Nierenkolik und beidseitigen Flankenschmerzen“ eingewiesen. Ein weiterer Patient litt unter „Fieber und Makrohämaturie“, sowie drei weitere mit „V.a. Pyelonephritis beidseits“, „V.a. Glomerulonephritis, Poststreptokokken-Glomerulonephritis nach Sinusitis“ und „hochfieberhafter Infekt, V.a. Glomerulonephritis“. Unter allen eingewiesen Patienten befand sich lediglich ein einzelner Patient, der mit der Verdachtsdiagnose „Hantanephritis“

aufgenommen wurde. Interessant dabei ist, dass der Patient sich selbständig in stationäre Behandlung begab und nicht durch einen Hausarzt, bzw. Truppenarzt eingewiesen wurde. Dies lässt den Rückschluss zu, dass der aufnehmende Arzt bzw. Ärztin der Notaufnahme des Bundeswehrkrankenhauses Ulm eine mögliche Hantavirus-Infektion vermutete. Unter den Einweisung-, bzw. Verdachtsdiagnosen der internistisch aufgenommen Patienten fanden sich häufig: „unklare Sepsis mit Thrombozytopenie“, „hochfieberhafter Infekt“, „akutes Nierenversagen“, „Infekt unklarer Genese“, „unklarer Infekt mit Rückenschmerzen“, „akutes Nierenversagen mit Kreatininerhöhung und Dyspnoe“, „Fieber unklarer Genese“ sowie „Enteritis, akutes Nierenversagen, Thrombozytopenie“. In Zusammenschau aller Verdachtsdiagnosen bzw. aufgeführten Symptome die zur stationären Aufnahme führten, zeichnen sich bestimmte pathognomonische Symptome wie beispielsweise Fieber, Flanken-/ Rückenschmerzen, akutes Nierenversagen, Kreatininerhöhung und Thrombozytopenie ab [92]. Aufgrund der vielfältigen und unspezifischen Symptome sind andere virale oder bakterielle Erkrankungen mit Nierenbeteiligung sowie akute Nierenerkrankungen abzugrenzen. Zu den wichtigsten Differentialdiagnosen gehören die Thrombotische Mikroangiopahtie (HUS, TTP), die Analgetikanephropathie (Phenacetin-Niere) sowie die Leptospirose [20, 31].
Einzeln für sich genommen ist es gut nachvollziehbar wie schwierig es ist, initial die richtige Arbeitsdiagnose „Hantaviruserkankung“ zu stellen. Diese Auflistung verdeutlicht, dass die einzelnen, unspezifischen Symptome in unterschiedlichster Konstellation auftreten können.

Chronische Vorerkrankungen:
In der vorliegenden Kohorte bestanden bei 3 der 22 Patienten zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme chronische Vorerkrankungen. Einer dieser Patienten litt unter Altersdemenz sowie einer Koronaren Herzkrankheit, bei einem zweiten war ein kongenitales Klappenvitium beschrieben, das nicht näher bezeichnet wurde und ein dritter wies relevante kardiovaskuläre Risikofaktoren (HLP, DM Typ 2, Adipositas, arterielle Hypertonie) auf. Auffällig ist, dass bei 19 Patienten hingegen keinerlei chronische Vorerkrankungen bestanden bzw. dokumentiert wurden. So sollte bei jungen, gesunden Patienten innerhalb eines Endemiegebietes, die aus völligem Wohlbefinden heraus akut unter Symptomen wie Fieber und akutem Nierenversagen leiden, differentialdiagnostisch stets an eine Hantavirus-Infektion gedacht werden. Die in dieser Kohorte beschriebenen chronischen Vorerkrankungen scheinen jedoch keinen relevanten Einfluss auf die Infektion bzw. den Krankheits-

verlauf zu nehmen, wobei die geringe Patientenzahl in diesem Zusammenhang keinen Rückschluss zulässt. Bis heute ist noch ungeklärt inwieweit bzw. ob relevante Vorerkrankungen existieren, die eine Infektion möglicherweise begünstigen. Jedoch scheint eine genetische Komponente Einfluss auf die Schwere und den Verlauf der Erkrankung zu nehmen [67, 68]. Eine Genotyp Analyse wurde bei keinem der in dieser Kohorte untersuchten Patienten durchgeführt bzw. konnte kein Nachweis in den untersuchten Krankenblättern eruiert werden.

Zeitraum zwischen ersten Symptomen und stationärer Aufnahme:
Der Zeitraum zwischen den ersten Krankheitssymptomen und der stationären Aufnahme vergingen laut Anamneseerhebung durchschnittlich 4,8 (+/- 2,1) Tage. Hierzu wurden die Daten von 21 der 22 Patienten herangezogen. Bei einem Patienten wurden keine Angaben dokumentiert. Der kürzeste Zeitraum bis zur stationären Aufnahme lag bei 2, der längste bei 10 Tagen. Über die Gründe warum bis zur stationären Aufnahme im Schnitt knapp eine Woche vergeht kann nur spekuliert werden. Denkbar wäre, dass seitens der Erkrankten in der Prodromalphase aufgrund der unspezifischen grippalen Allgemeinsymptome wie Fieber, Kopf-, Abdominal-und Gliederschmerzen, Übelkeit sowie Obstipation oder Diarrhoe [27] zunächst abgewartet wird, ob sich eine spontane Besserung der Symptomatik einstellt. Persistiert das Fieber wird der Patient durch den Haus-/Truppenarzt entweder direkt in eine Klinik zur weiteren Abklärung eingewiesen, bzw. eine ambulante antiinfektive Therapie begonnen und/oder eine Blutentnahme veranlasst. Bei Beschwerdepersistenz bzw. Progress oder auf Basis der pathologisch veränderten laborchemischen Parameter erfolgt die Einweisung in eine Klinik mit besagten Verdachtsdiagnosen zur weiteren Abklärung dieser. Bei knapp einem Viertel der in dieser Kohorte untersuchten Patienten (5/21) schien die Infektion fulminanter zu verlaufen. So wurden diese bereits am zweiten Tag nach Auftreten der ersten Symptome stationär eingewiesen/aufgenommen. Betrachtet man die Verdachtsdiagnosen dieser Patienten, so fällt auf, dass es sich bei drei dieser Patienten um den Verdacht einer akuten neurologischen Erkrankung handelte („plötzliche Visusminderung“, „Ausschluss einer Hirnhautentzündung (Meningits) bei Zustand nach Synkope“, „starken Kopfschmerzen mit Erbrechen“). Bei den zwei weiteren Patienten bestand der Verdacht einer akuten Nierenerkrankung wie Pyelo- und Glomerulonephritis. In allen Fällen stand die Einleitung einer schnellstmöglichen Therapie/Diagnostik im Vordergrund.

Aufgrund der spärlichen Datenlage aus anderen europäischen Ländern, welche den Zeitraum zwischen Symptombeginn und Einweisung/stationäre Aufnahme in eine Klinik abbilden, ist eine Einordnung der Ergebnisse der hier untersuchten Kohorte nicht möglich. Interessant wäre in diesem Punkt ob eine Abhängigkeit vom vorherrschenden Virustyp oder andere Faktoren, wie beispielsweise Zugänglichkeit zu medizinischen Resourcen, einen möglichen Einfluss auf den Zeitraum zwischen Symptombeginn und stationärer Aufnahme haben.

Klinisches Erscheinungsbild bei stationärer Aufnahme:
Das klinische Erscheinungsbild der untersuchten Kohorte entspricht weitestgehend dem, in der bisher veröffentlichten Literatur beschriebenen. Die klassischen Stadien der schwerwiegenderen asiatischen Verlaufsform der Hantavirus-Infektion (HFRS) sind bei der Nephropathia epidemica nicht in dieser Deutlichkeit ausgeprägt [27]. So lassen sich meist nur eine febrile und ein renale Phase unterscheiden. Settergren et al. beschreibt in einer Publikation aus dem Jahre 2000 typische Kennzeichen einer Nephropathia Epidemica, wie Fieber, Abdominal- und/oder Rückenschmerzen und/oder Kopfschmerzen sowie Zeichen einer renalen Beteiligung. In der Tat kann fast jedes Organsystem von einer NE betroffen bzw. daran beteiligt sein, was in den zuvor beschriebenen unterschiedlichen Symptomen Ausdruck findet [92]. Bei stationärer Aufnahme wurde der Allgemeinzustand bei 90 % der Patienten (18/20) als reduziert eingestuft. Keine Angaben zum Allgemeinzustand fanden sich bei zwei Patienten. Dieses Kriterium lässt sich nur schwer einordnen, da dies ein sehr subjektiver Eindruck des aufnehmenden Arztes bzw. der aufnehmenden Ärztin ist. Fieber wird häufig in der Literatur als pathognomonisch angesehen [27]. In dieser Kohorte wiesen am Tag der stationären Aufnahme lediglich 11 von 22 Patienten eine Körpertemperatur von über 38 °C auf. Dies entspricht einem prozentualen Anteil von 50 Prozent und ist damit um ca. die Hälfte niedriger als in anderen Veröffentlichungen, wie beispielsweise in einer untersuchten Kohorte in Finnland. Dort beschreibt Lähdevirta et al. einen prozentualen Anteil an NE-Patienten mit Fieber von 100% [50]. Auch Settergren et al. beschreibt einen Anteil von 99% mit Fieber unter den untersuchten NE Patienten [94]. Rollin et al. kommt mit einem Anteil von 97% in Frankreich auf ähnlich hohe Werte [82]. In einer Studie von Kitterer et al. aus dem Jahr 2015 bestand bei 90 % an NE erkrankter Patienten im süddeutschen Raum Fieber [35]. Eine mögliche Erklärung dieser Diskrepanz ist, dass in der vorliegenden Kohorte die anamnestischen Angaben der Patienten, die nach eigener Aussage lediglich vor stationärer Aufnahme eine Körpertemperatur > 38 °C aufwiesen,

nicht in die Auswertung eingeflossen sind. Diese Angaben sind nicht validiert und stellen somit keine verlässlichen Daten dar. Würde man diese Patienten in der Auswertung berücksichtigen, so läge der Anteil bei 76 % (16/21). Zählte man zusätzlich noch den einzelnen Patienten hinzu, der erst nach stationärer Aufnahme Fieber entwickelte, so läge der Anteil bei 77 % (17/21). Auch hier ist eine exakte Einordung der Daten kaum möglich, da in den aufgeführten Studien keine explizite Differenzierung zwischen „Fieber“ prästationär, am Aufnahmetag bzw. im stationären Verlauf erfolgte. Über den exakten prästationären Fieberverlauf mit Dauer und Durchschnittstemperatur kann in dieser Studie keine fundierte Aussage getroffen werden. Es zeigt jedoch, dass die Komponente „Fieber“ im Endemiegebiet Schwäbische Alb ebenfalls ein wichtiges Diagnosekriterium der NE zu sein scheint. Die durchschnittliche Körpertemperatur aller 22 Patienten zum Zeitpunkt der Aufnahme lag bei 38,26 °C. Die höchste gemessene Temperatur zu diesem Zeitpunkt lag bei 41 °C. Da lediglich nur noch bei 50 % der Patienten zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme eine Körperkerntemperatur von über 38 °C bestand, scheint die febrile Phase zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme bereits abzuklingen. Möglicherweise beeinflusst eine bereits prästationär erfolgte, antipyretische Therapie diesen Effekt. Eine normale Körpertemperatur schließt eine Hantaviruserkrankung somit jedoch keinesfalls aus. Bei Verdacht sollte gezielt anamnestisch nach erhöhter Körperkerntemperatur in den vorausgegangen Tagen gefragt werden. 65% der in dieser Studie untersuchten Patienten klagten zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme über Kopfschmerzen. Kitterer et al beschreibt in einer Studie aus dem süddeutschen Raum aus dem Jahr 2015 ebenfalls einen prozentualen Anteil von 68 % [35]. Verglichen mit weiteren Ergebnissen aus Finnland, Schweden und Frankreich, mit Werten von 70%, 85% und 79% [50, 82, 94], scheint das Symptom „Kopfschmerz“ in der untersuchten Kohorte etwas seltener aufzutreten. Übelkeit gaben 77% der Patientenkohorte an. Somit liegt das Ergebnis dieser Studie über denen aus Deutschland (46 %), Finnland (61%) und Frankreich (59%), jedoch unter dem aus Schweden (84%). Tiefsitzende Rückenschmerzen beklagten in der vorliegenden Kohorte 45 %, und damit deutlich weniger als im Vergleich zu Schweden mit 82% und Frankreich mit 63 %. Ebenfalls deutlich höher lag der Anteil an Patienten mit Rückenschmerzen in der süddeutschen Studie. Dieser lag bei 68 % [35]. Aus Finnland lagen hierzu keine entsprechenden Daten vor. Es ist zu erwähnen, dass in der vorliegenden Studie explizit zwischen tiefsitzendem Rückenschmerz und Flankenschmerz unterschieden wurde. So traten bei 68% der untersuchten Patienten Flankenschmerzen auf. Dieses Ergebnis deckt sich mit den Daten von Kitterer et. al. Hier lag der prozentuale Anteil ebenfalls bei 69 % [35]. In den europäischen

Vergleichsstudien wurde in diesem Punkt nicht explizit unterschieden. Abdominelle Schmerzen gaben 55% der in dieser Studie untersuchten Patienten an, im Vergleich zu 24% in Finnland, 65% in Schweden, 75% in Frankreich sowie 31 % in Süddeutschland an. Knapp 41% der untersuchten Patienten mussten sich mindestens einmal übergeben. Dieser Anteil spiegelt sich auch in den Daten von Ketterer et. al wider (46 %). Dem gegenüber stehen 61% der finnischen, 70% der schwedischen und 55% der französischen Patienten. So scheint das Symptom „Erbrechen", im Vergleich zum europäischem Ausland, im Endemiegebiet Schwäbische Alb seltener aufzutreten. Anzeichen für eine Beteiligung des Zentralen Nervensystems wie Somnolenz oder Schwindel können auftreten [27]. Lediglich 2 Patienten berichteten über Taumeln, Schwindel und Koordinationsprobleme. Die in der Literatur beschriebene, für die NE pathognomonische passagere Myopie, trat in dieser Kohorte bei 4 Patienten auf [39]. Sie klagten über „Verschwommen sehen" „Sehstörungen". Dies entspricht einem Anteil von unter 20%. In der von Rollin et al. untersuchten Kohorte in Frankreich waren mehr als ein Drittel davon betroffen [82]. In einer Studie von Kitterer et al. lag der Anteil im süddeutschen Raum ebenfalls nur bei 23 % [35]. Krautkrämer et al. beschrieb in einer Studie aus dem Jahr 2013 einen Anteil von 28 % [42]. Es wurde dokumentiert, dass bei einer Patientin der untersuchten Kohorte nur auf explizites Nachfragen eine Verschlechterung des Sehens eingeräumt wurde. Es scheint möglich, dass Patienten zwar eine passagere Beeinträchtigung des Sehens wahrgenommen haben, dies jedoch nicht für erwähnenswert hielten. Es scheint, dass die für die NE angenommene pathognomonische passagere Myopie im süddeutschen Raum eher selten auftritt. Die während der renalen Phase auftretende hämorrhagische Komponente der NE wird in der Literatur als eher mild beschrieben. Sie äußert sich meist in Form von Petechien, Epistaxis, subkonjunktivalen Einblutungen oder Mikrohämaturie [27, 30]. In der untersuchten Kohorte wies ein Patient Petechien am Unterarm auf, ein weiterer sklerale Einblutungen und bei einem Dritten wurden petechiale Einblutungen im Oropharynx dokumentiert. Hierbei wurden nur die makroskopischen Hämorrhagien berücksichtigt. Wird die Mikrohämaturie zusätzlich berücksichtigt, so steigt der Anteil von 3 auf 18 der 20 Patienten, wobei 2 Patienten nicht auf Erythrozyten im Urin getestet wurden. Zu schweren hämorrhagischen Komplikationen mit Makrohämaturie, Meläna oder Hämatemesis kommt es laut Settergren et al. in rund 5% der Fälle [92]. Dies deckt sich mit den Ergebnissen dieser Kohorte, in der es bei lediglich einem Patienten anamnestisch zu, seit fünf Tagen bestehender, Makrohämaturie kam. Somit sind schwere hämorrhagische Komplikationen bei der NE selten anzutreffen. Latus et. al. beschreibt in einer Studie aus dem Jahr 2015 ebenfalls die Häufigkeit einer ausgeprägten

Thrombozytopenie im Rahmen der NE, die mit einem schwereren Verlauf der NE assoziiert zu sein scheint, bei jedoch insgesamt seltenen Blutungskomplikationen [53]. Eine hämoglobinrelevante Blutung bestand bei keinem der untersuchten Patienten dieser Kohorte. Der Hämatokritwert war lediglich bei drei Patienten geringfügig erniedrigt. Ein Zusammenhang zwischen Puumala-Virus bzw. anderen Hantavirus-Infektionen und Hypertension wird debattiert [19, 106]. Für zwei Patienten war ein Hypertonus im Vorfeld der stationären Aufnahme dokumentiert bzw. bereits bekannt. Bei zwei Patienten wurde ein neu aufgetretener Hypertonus dokumentiert. Mit Blutdruckwerten von 230/120 mmHg die eine temporäre antihypertensive Therapie mittels Urapidil-Perfusor notwendig machte. In Studien von Miettinen et al. wurde sechs Jahre nach akuter NE eine erhöhte Proteinurie sowie ein erhöhter Blutdruck beobachtet. Dieser Effekt war jedoch nach zehn Jahren nicht mehr signifikant [63, 64].

Blutbild bei stationärer Aufnahme:

Der Mittelwert der Serumelektrolyte Natrium und Kalium lag zum Zeitpunkt der Aufnahme im Normbereich. Jedoch wurden bei 59% der Patienten dieser Kohorte erniedrigte Serum-Natriumwerte festgestellt. Dies deckt sich mit den Ergebnissen einer Studie von Mustonen et al., 58% der dort untersuchten Patienten wiesen einen erniedrigten Natriumspiegel im Blut auf [66]. Gründe hierfür sind vermutlich in der gestörten Endothelbarrierefunktion der Nieren zu sehen, der exakte Pathomechanismus ist jedoch unbekannt. Ein möglicher Verdünnungseffekt durch massive Transfundierung intravenöser Infusionslösungen ist eher unwahrscheinlich, da davon auszugehen ist, dass die gemessen Konzentration zum Zeitpunkt der Aufnahme und damit in der Regel vor intravenöser Flüssigkeitszufuhr bestimmt worden sind. Erhöhte Transaminasen können bei der NE auftreten und sprechen für eine Beteiligung der Leber wie sie auch von Lähdevirta et al. und Settergren et al. beschrieben wurde [50, 94]. Erhöhte GOT und GPT Werte fanden sich in der vorliegenden Kohorte bei 62% bzw. 48% der Patienten. Ihre Mittelwerte lagen bei 52,9 U/l für die GOT sowie auch für die GPT. Somit liegt in der untersuchten Kohorte eine milde Leberbeteiligung vor. Der Cholestase Parameter GGT war lediglich bei 20% der Patienten erhöht. Das Bilirubin wurde bei 15 Patienten bestimmt, jedoch lagen die Werte allesamt im Normbereich. Im Falle einer Leptospirose wären erhöhte Bilirubin-Werte zu erwarten. Somit spielt die Bilirubinkonzentraion möglicherweise eine wichtige Rolle in der differentialdiagnostischen Abgrenzung. Kitterer et al untersuchte in einer Studie von 2015 die Prävalenz erhöhter Lipasewerte im Zusammenhang mit einer akuten Pankreatitis bei Patienten mit einer NE, mit

dem Ergebnis, dass die NE keine akute Pankreatits verursacht. Jedoch scheinen erhöhte Lipasewerte im Zusammenhang mit einem schwereren Verlauf der NE in Verbindung zu stehen [36]. Im Vordergrund der oligurischen bzw. renalen Phase steht die charakteristische vorübergehende Nierenfunktionseinschränkung mit erhöhten Werten der Serum-Kreatininkonzentration sowie der Serum-Harnstoffkonzentration [30]. Erhöhte Serumkreatininwerte fanden sich bei 77% der Patienten bereits am Tag der Aufnahme. 50% der Patienten wiesen zudem erhöhte Harnstoffwerte im Blut auf. Der Mittelwert betrug für Kreatinin 2,4 mg/dl mit Werten zwischen 0,65 mg/dl und 5,87 mg/dl, sowie für Harnstoff 54,1 mg/dl mit Werten zwischen 17,4 mg/dl und 135,7 mg/dl. Vergleicht man die Durchschnittswerte mit dem Referenzbereich (Kreatinin: 0,55- 1,10 mg/dl), so zeigt sich eine deutliche Nierenfunktioneinschränkung. Keiner der Patienten wies eine vorbestehende Nierenfunktioneinschränkung auf. Die Ergebnisse dieser Studie decken sich mit den Ergebnissen von Kitterer et al. In der dort beschriebenen Kohorte lag der durchschnittliche Serumkreatininspiegel bei 1,9 mg/dl [35] Der Effekt auf die Harnstoffkonzentration (Referenzbereich: 11-48 mg/dl) fiel in dieser Kohorte nicht in dieser Deutlichkeit auf. In sechs Fällen wurde die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) anhand der Cystatin-C Konzentration im Serum bestimmt. Bei allen sechs Patienten betrug die glomeruläre Filtrationsrate im Schnitt 43,4 ml/min und war damit deutlich erniedrigt. Die niedrigste GFR lag bei 14,2 ml/min. Settergren et al beschrieb in einer Studie das 96% der an NE erkrankten Patienten erhöhte Serumkreatininwerte aufwiesen [95]. In Settergrens Untersuchung erfolgte jedoch keine Unterscheidung zwischen erhöhten Kreatinin-Werten zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme und erhöhten Werten während des stationären Krankenhausaufenthalt. Addiert man die Anzahl der Patienten hinzu, die erst im Verlauf des stationären Aufenthaltes erhöhte Kreatininspiegel entwickelten, so liegt der Anteil bei insgesamt 95%. Der Zeitpunkt der stationären Aufnahme lag somit im Übergang von der febrilen zur renalen Phase. In einer weiteren Studie beschreibt Settergren et al. die Assoziation zwischen NE und dem Nephrotischen Syndrom wie beispielsweise Proteinurie, Ödeme und Hypoalbuminämie [96]. Auch diese Merkmale decken sich mit den Ergebnissen der hier untersuchten Kohorte. Der Albuminspiegel wurde bei 16 von 22 Patienten bestimmt. 9 davon (56%) zeigten einen erniedrigten Albuminspiegel. Durchschnittlich lag der Serum Albuminwert aller 16 Patienten bei 38 g/l und damit im unteren Bereich des Referenzbereichs. Der Plasmaproteinspiegel war lediglich bei 5 Patienten (25%, N=20) erniedrigt. Vermutlich lässt sich dies durch eine Verschiebung innerhalb der Proteinfraktion erklären wobei das fehlende Albumin durch den Anstieg des Haptoglobins als akute-Phase Protein in der alpha2-, der

Komplementfaktoren in der beta- sowie den Immunglobulinen der gamma- Fraktion kompensiert wird.

Eine Thrombozytopenie, also ein Abfall der Anzahl der Thrombozytenzahl im Blut, wird für die NE als pathognomonisch angesehen und kann extreme Ausmaße annehmen und bis auf 2000/µl abfallen [14]. Bei knapp drei Viertel der Patienten (73%, 16/22) bestand zum Zeitpunkt der Aufnahme eine verminderte Thrombozytenzahl. Im Mittel betrug die Thrombozytenzahl 115 Tsd/µl. Die niedrigste Anzahl an Thrombozyten zum Zeitpunkt der Aufnahme betrug 32 Tsd/µl. Ein Differentialblutbild wurde in fast allen Fällen (N=21) bestimmt. Bei 16 Patienten (76% ) der untersuchten Kohorte zeigte sich eine Lymphopenie. Bei viralen Infektionen ist eine relative Lymphopenie im Differentialblutbild nicht ungewöhnlich. Ihr Anteil ist bei gleichzeitig bestehender Granulozytose relativ vermindert. Jedoch bestand bei nur bei 7 Patienten eine zeitgleiche neutrophile Granulozytose. Das Vorliegen einer Lymphopenie kann differentialdiagnostisch den Verdacht einer Virusinfektion als Ursache der Symptome stützen. Die Laktatdehydrogenase (LDH) war bei 18 Patienten erhöht. Dies entspricht einem Anteil von 86%. Sie stellt einen unspezifischen Marker für Zellzerfall dar, was im Rahmen der NE durch intravasale Hämolyse zu erwarten ist. Ein niedriger Haptoglobinspiegel gilt als kennzeichnend für eine intravasale Hämolyse. So wäre bei den Patienten der hier untersuchten Kohorte ein erniedrigter Haptoglobinspiegel zu erwarten gewesen. Bei elf Patienten wurde das Haptoglobin am Aufnahmetag bestimmt. In neun Fällen wurden erhöhte Haptoglobinspiegel gemessen, in zwei Fällen lagen die Werte im Normbereich. Haptoglobin ist neben der Funktion als Hämolysemarker zusätzlich noch ein Akute-Phase-Protein (wie z.B. CRP, Ferritin) und kann bei Infektionen jeglicher Art erhöht sein. Bei Hämolyse und gleichzeitig vorliegender Infektkonstellation kann der Haptoglobinspiegel normal bzw. sogar etwas erhöht sein. Ein normaler oder erhöhter Haptoglobinspiegel schließt eine intravasale Hämolyse somit nicht aus.

Urinstatus bei Aufnahme:

Der Urinstatus wurde für einen Großteil der Patienten zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme bestimmt. Dabei wurde der Urin auf den Nachweis von Leukozyten, Protein, Erythrozyten und Urobilinogen untersucht. Das spezifische Gewicht sowie der pH-Wert des Urins wurden ebenfalls bestimmt. In vier Fällen wurde zusätzlich eine Urinkultur angelegt. Diese blieben im Verlauf allesamt steril. Ein bakterieller Harnwegsinfekt bzw. eine Mykose des Urogenitaltraktes konnte als Ursache der Symptomatik somit ausgeschlossen werden. Bei Infektionen des harnableitenden Systems besteht häufig eine Leukozyturie. In der

vorliegenden Kohorte konnte dies bei lediglich 11 % (N=18) nachgewiesen werden. Dies deckt sich mit den Ergebnissen einer Studie aus dem süddeutschen Raum von Kitterer et al. aus dem Jahr 2015. Dabei konnte ebenfalls für lediglich 12 % der Patienten eine Leukozyturie nachgewiesen werden [35]. Für zwei der in dieser Studie untersuchten Patienten ließen sich Leukozyten im Urin nachweisen. Möglicherweise bestand bei ihnen zusätzlich ein Harnwegsinfekt. In beiden Fällen wurde keine Urinkultur angelegt, bzw. fanden sich keine Angaben hierzu. Die in der Literatur beschriebene Proteinurie [96] fand sich bei 95 % (N=20) der untersuchten Kohorte. Dies deckt sich mit den Ergebnissen von Mustonen et al. sowie Settergren et al. In diesen Studien fand sich bei 94-100% der Patienten eine Proteinurie [66, 94]. In einer untersuchten Kohorte von Kitterer et. al. lag der prozentuale Anteil an Patienten mit Proteinurie bei 80 % und somit etwas darunter [35]. 90 % (N=20) der in dieser Studie untersuchten Patienten zeigten eine Hämaturie. Ähnliche Werte beschreiben Mustonen und Settergren mit einem prozentualen Anteil von 58-85 % [66, 94]. Die Proteinurie sowie die Hämaturie sind Ausdruck der NE-vermittelten pathophysiologischen Veränderungen des renalen Systems (siehe Kapitel 1.9.). Für zwei Patienten dieser Kohorte konnten keine Angaben zu Protein- bzw. Hämaturie gefunden werden.

Das bei Abbau bzw. Zerfall roter Blutkörperchen vermehrt anfallende Urobilinogen im Urin ist durch die hämolytische Komponente der NE plausibel. Bei 81% (N=16) fand sich ein positiver Urobilinogen-Nachweis im Urin. In sechs Fällen wurde der Urin nicht auf Urobilinogen getestet. Das spezifische Gewicht des Urins lag in allen untersuchten Fällen im Normbereich. Ein fehlender Anstieg des spezifischen Gewichtes kann bei niedriger Flüssigkeitszufuhr auf eine herabgesetzte Konzentrationsfähigkeit der Nieren zurückzuführen werden. Bei 94% (N=18) lag der pH-Wert des Urins im Normbereich. Lediglich in einem Fall wurde ein erhöhter pH-Wert gemessen. Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass bei typischer Symptomatik der fehlende Nachweis von Leukozyten im Urin bei bestehender Protein- und Hämaturie bei der Differenzierung zwischen NE und einer Harnwegsinfektion eher für eine NE spricht. Aufgrund der niedrigen Fallzahl lässt sich jedoch keine Aussage zur Signifikanz dieses Ergebnisses treffen.

Klinisches Bild und Befunde im stationären Verlauf:

Die durchschnittliche Dauer des Krankenhausaufenthaltes am Bundeswehrkrankenhaus Ulm für Patienten mit einer Hantavirus-Infektion lag in dieser Kohorte bei 8,7 Tagen (+/- 3,9 Tage). Die kürzeste stationäre Verweildauer betrug dabei 2, die längste 21 Tage. Kaya et al. gibt in einer Studie von 2002 eine durchschnittliche stationäre Verweildauer von 21

+/- 24 Tage an [32]. Damit liegt die Verweildauer der untersuchten Kohorte deutlich darunter. Eine Rolle hierbei mag die Verlegung dreier Patienten in die nephrologische Abteilung der Universität Ulm bzw. andere Kliniken sein. Sie wurden jeweils am dritten, fünften und siebten Tag nach stationärer Aufnahme am Bundeswehrkrankenhaus Ulm verlegt. Die genauen Gründe sowie der weitere Verlauf ließen sich leider nicht eruieren. Hinzu kommt, dass ein weiterer Patient zuvor für 13 Tage an einem externen Klinikum initial behandelt, und erst im weiteren Verlauf an das Bundeswehrkrankenhaus Ulm verlegt wurde. Die Versorgung von NE-Patienten stellt gewisse Voraussetzungen an die behandelnde Klinik dar. Diese können allerdings, vor allem von kleineren Krankenhäusern, nicht immer erfüllt werden. Bei Verdacht auf einen schweren Verlauf , ist eine frühzeitige Überweisung an größere Zentren mit spezialisierten nephrologischen Abteilungen bzw. der Möglichkeit eines passageren Nierenersatzverfahrens zu empfehlen.
Für insgesamt 5 Patienten der beschriebenen Kohorte wurde ein temporärer intensivmedizinischer Aufenthalt dokumentiert. Gründe hierfür waren pulmonale Insuffizienz bei Anurie, Sheldonkatheter-Anlage zu CVVHDF, ZVK-Anlage auf Intensivstation sowie Liquorpunktion und CCT bei Verdacht auf eine intracranielle Blutung, hypertensive Krise sowie Anasarka bei Anurie mit neurologischen Symptomen bei Verdacht auf Meningitis.

Fieberverlauf während des stationären Aufenthaltes/ Übergang febrile Phase/ renale Phase

Zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme wurde lediglich bei 50 % der Patienten (11/22) eine erhöhte Körpertemperatur gemessen. Die febrile Phase schien zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme bereits abzuklingen bzw. bereits vorüber zu sein. Beleg hierfür ist, dass bei 58 % der Patienten mit Fieber zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme, die maximale Körpertemperatur an selbigem Tag bestand. Für 42% bestand die Fieberspitze am ersten Tag nach stationärer Aufnahme.. Zu einem späteren Zeitpunkt wurde kein weiterer Temperaturanstieg dokumentiert. Lediglich ein einzelner Patient entwickelte erst im Rahmen des stationären Aufenthaltes Fieber. Eine normale Körpertemperatur zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme scheint häufig und darf nicht als Ausschlusskriterium einer Hantavirus-Infektion interpretiert werden. Ein weiteres Indiz für das Abklingen der febrilen Phase zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme liegt in der relativ kurzen Dauer der erhöhten Körpertemperatur von durchschnittlich gerade einmal knapp 3 Tagen nach Aufnahme. Vergleichbare Daten aus Studien anderer Endemiegebiete konnten nicht gefunden werden. In den verfügbaren Studien erfolgte keine genauere Betrachtung/Differenzierung des Fieberver-

laufs in Bezug auf den stationären Verlauf. Eine Einordnung der Ergebnisse im europäischen/innerdeutschen Vergleich konnte somit an dieser Stelle nicht erfolgen.
Der febrilen Phase schließt sich überlappend die renale Phase an. Ausdruck hierfür sind die erhöhten Nierenretentionsparameter . Dies spiegelt sich auch in der untersuchten Kohorte wieder. So zeigten bei Aufnahme 77% der Patienten (N=22) eine erhöhte Serum-Kreatininkonzentration. Während des stationären Aufenthaltes stieg dieser Wert noch um weitere 18% an. Somit konnte bei insgesamt 95% der Patienten erhöhte Serumkreatininkonzentrationen während des stationären Aufenthaltes nachgewiesen werden. Der durchschnittliche Maximalwert des Serumkreatininwertes lag bei 3,02 mg/dl. Dies deckt sich mit den Ergebnissen von Kitterer et. al. aus dem süddeutschen Raum. Dort betrug die maximale Kreatininkonzentration durchschnittlich 2,9 mg/dl [35]. Interessanterweise steigen bei 13 Patienten der in dieser untersuchten Kohorte die Serumkreatinin-Werte während des stationären Verlaufes noch weiter an. Ein weiterer Beleg dafür, dass sich der Zeitpunkt der stationären Aufnahme im Übergang der febrilen zur renalen Phase befindet. Bei der NE ist also mit einem weiteren Kreatininanstieg während der stationären Behandlung zu rechen. Eine engmaschige Kontrolle der Retentionsparameter ist obligat. In der untersuchten Kohorte dauerte die Kreatininerhöhung durchschnittlich 5,8 Tage an (+/- 2,3 Tage). Bei einem Patienten erfolgte die notfallmäßige Anlage eines Sheldonkatheters zur kontinuierlichen venovenösen Hämodiafiltration (CVVHDF) Dieser wurde, wie zwei weitere Patienten, im Verlauf in die nephrologische Abteilung der Universität Ulm bzw. andere Kliniken verlegt. Angaben über ein dortiges passageres Nierenersatzverfahren konnten nicht eruiert werden. Dies deckt sich mit Ergebnissen von Settergren et al. [92]. Dort wurden 10% der Patienten mit NE dialysiert. Als weiterer Nierenretentionsparamter verhält sich die Harnstoffkonzentration analog zum Serumkreatinin. 50 % der Patienten wiesen zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme bereits erhöhte Harnstoffkonzentrationen im Blut auf. Während des stationären Verlaufs stieg der prozentuale Anteil an Patienten mit erhöhten Harnstoffspiegeln um weitere 36 % an, auf insgesamt 86 %. Die Dauer der erhöhten Harnstoffkonzentration betrug durchschnittlich 2 Tage weniger als die der Serumkreatininkonzentration.
Während für Patienten mit normalen Nierenretentionsparametern ab dem Zeitpunkt der stationären Aufnahme noch mit einem Anstieg dieser im Verlauf zu rechnen ist, konnte dies für die NE pathognomonische Thrombozytopenie, im Sinne eines weiteren Abfalls, nicht beobachtet werden. Für 27 % der Patienten konnte weder zum Aufnahmezeitpunkt noch im Verlauf des stationären Aufenthaltes eine verminderte Thrombozytenzahl nachgewiesen werden. Zur Klärung der Frage ob bei diesen Patienten im Vorfeld des stationä-

ren Aufenthaltes eine Thrombozytopenie bestand, oder ob sich die Anzahl der Thrombozyten bis zum Zeitpunkt der Aufnahme bereits normalisiert hatte, kann keine Aussage getroffen werden. Für knapp ¾ der Patienten (73 %, N=22) konnte zum Zeitpunkt der Aufnahme eine Thrombozytopenie nachgewiesen werden. Diese bestand durchschnittlich ab dem Tag der stationären Aufnahme für knapp weitere vier Tage. Der Zeitpunkt der niedrigsten Thrombozytenkonzentration bestand zum größten Teil (87%, N=15) am ersten oder zweiten Tag und somit in einer frühen Phase des stationären Aufenthaltes. Dies spricht für eine Erholung der Thrombozytenzahl im Verlauf und ähnelt dem zeitlichen Verlauf der febrilen Phase. Zur Diagnosestellung einer NE gilt somit der Nachweis einer Thrombozytopenie als wichtiges Kriterium, auch wenn eine normwertige Thrombozytenzahl eine NE nicht ausschließt. Über die absolute minimale Thrombozytenkonzentration kann keine sichere Aussage getroffen werden, da keine Angaben der Thrombozytenzahl im Vorfeld der stationären Aufnahme vorlagen. Rasche et al. beschrieb in einer 2004 veröffentlichten Studie den Zusammenhang zwischen einer schweren Thrombozytopenie < 60000/µL als frühprognostischer Parameter für eine schweres Nierenversagen. Hingegen ist eine Thrombozytenkonzentration > 60000/µL in der Frühphase der Infektion eine prädiktiver Faktor für ein mildes Nierenversagen [72].

Eine Hantaviruserkrankung ist nicht zwingend mit einer Leukozytose assoziiert, tritt jedoch in vielen Fällen im Laufe der Erkrankung auf. In der untersuchten Kohorte wiesen, zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme, knapp über 40% der Patienten eine Leukozytose auf. Bei einem Patienten wurde eine Leukopenie nachgewiesen. Während des stationären Aufenthaltes entwickelten weitere 18% eine Leukozytose. Somit ist, im Gegensatz zur febrilen Phase beispielsweise, mit einer Entwicklung einer Leukozytose im stationären Verlauf zu rechnen. Diese verläuft jedoch eher mild bis mittelgradig. Dies gilt ebenso für den unspezifischen Entzündungsmarker C-reaktives Protein (CRP), der am Tag der Aufnahme bei allen Patienten oberhalb des Normbereichs/ Referenzbereichs (<1 mg/dl) lag, jedoch im Schnitt lediglich 9 mg/dl (± 7,4) betrug, mit einem Maximalwert von 25,5 mg/dl. Settergren et. al. beschreibt in einer Studie, dass das C-reaktive Protein bei Patienten mit NE auf Werte steigen kann, die sonst nur bei bakteriellen Infektionen vorkommt [94]. Dies konnte in der vorliegenden Kohorte nicht bestätigt werden. In einer Studie von Kitterer et. al. aus dem Jahr 2015 konnte gezeigt werden, dass der Procalcitoninspiegel (PCT) in 56 % der Patienten mit NE erhöht war und somit nicht zur Differenzierung zwischen einer Hantavirus-Infektion und einer bakteriellen Infektionen beiträgt [35]. Der Procalcitonin-Spiegel wurde in der untersuchten Kohorte bei keinem der Patienten bestimmt.

Zwei Drittel der in dieser Kohorte untersuchten Patienten erhielt vor bzw. während des stationären Aufenthaltes eine kalkulierte antiinfektive Therapie. Ursächlich hierfür mag das häufige Auftreten des Symptoms „Fieber“ gewesen sein. Wie bereits beschrieben ist eine Differenzierung zwischen viraler und bakterieller Genese der Infektion bei unspezifisch erhöhten Infektparametern (Leukozyten, CRP, PCT) nicht trivial, und die Entscheidung im Einzelfall bei Betrachtung der initialen Verdachtsdiagnose nachvollziehbar. Dies mag ebenfalls eine Erklärung für die Vielzahl unterschiedlichster medizinischer Untersuchungen, zu Beginn bzw. während des stationären Aufenthaltes sein, die wiederum durch die unterschiedlichen, aufnehmenden Fachdisziplinen veranlasst wurden. So erfolgte die Durchführung invasiver bzw. potentiell schädlicher und oder kostenintensiver Untersuchungen wie beispielsweise Lumbalpunktionen, Knochenmarkpunktionen, Kollagenosen/Vaskulitis-Screening oder Computertomographie (siehe Kapitel 3.4.). Dies deckt sich mit den Ergebnissen einer Untersuchung von Kitterer et. al. in der die Vielzahl an unterschiedlichen, beteiligten Fachdisziplinen sowie Durchführung unterschiedlichster Untersuchungen beschrieben wurde [35]. Invasive Maßnahmen wie beispielsweise Lumbal- bzw. Knochenmarkpunktionen können zu schweren Blutungskomplikationen führen, vor allem bei Patienten mit Thrombozytopenie im Rahmen einer NE.

Die Durchführung einer Computertomographie ist mit einem gewissen Grad an schädlicher Strahlenbelastung assoziiert. Zusätzlich vermag der Einsatz von Kontrastmittel die bereits im Rahmen der NE bestehende Nierenfunktionseinschränkung zu verschärfen.

Kollagenosen- bzw. Vaskulitis-Screening-Untersuchungen, bei Verdacht auf eine Autoimmunkrankheit, verursachen nicht nur hohe Gesundheitskosten, sie können bei falsch positivem Testergebnis Anlass zu weiteren invasiven Untersuchungen geben (z.B. Nierenbiopsie bei Verdacht auf Glomerulonephritis) [35].

41 % der Patienten der untersuchten Kohorte wurden aufgrund der starken Schmerzsymptomatik (Kopf- und Flankenschmerz) während ihres stationären Aufenthaltes Analgetika verabreicht. Im Einzelnen handelte es sich dabei um Novaminsulfon, das zusätzlich eine antipyretische Komponente besitzt, Piritramid (Dipidolor), Tramadol (Tramal) sowie Pethidin (Dolantin). Paracetamol wurde, trotz guter analgetischer Effekte, hierbei nicht primär als Analgetika gewertet, sondern unter dem Gesichtspunkt der antipyretischen Medikation betrachtet. Es erhielten 32 % der Patienten eine fiebersenkende medikamentöse Therapie durch Paracetamol. Diese Zahlen verdeutlichen den Stellenwert einer suffizienten analgetischen sowie antipyretischen Therapie. Allerdings sollte, gerade bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, vom Einsatz potentiell nephrotoxischer Substanzen wie

beispielsweise NSAR abgesehen werden. Dies belegt eine Arbeit aus dem Jahr 2015, in der die Einnahme von NASR von Patienten mit nachgewiesener Hantvirusnephritis mit einer signifikant höheren Serum-Kreatinin-Konzentration assoziiert war [90].

# 5 Zusammenfassung

Hantaviruserkrankungen gehören zu den emerging infectious diseases und verursachen in Asien und Europa das Hämorrhagische Fieber mit renalem Syndrom (HFRS). Im Endemiegebiet Schwäbische Alb wird in der Regel eine milde bis moderate Verlaufsform des HFRS, die sogenannte Nephropathia epidemica (NE), ausgelöst durch das Puumala-Virus, beobachtet. Selbst in Endemiegebieten wie der Schwäbischen Alb, gibt es nach wie vor noch geringes Wissen über den tatsächlichen klinischen Verlauf einer Hantavirus-Infektion. Aufgrund der Vielzahl an unspezifischen Symptomen stellt die Diagnose Hantavirus-Erkrankung nach wie vor eine große Herausforderung an die behandelnden Ärzte/Ärztinnen unterschiedlichster Fachdisziplinen dar. Eine schnelle Diagnosestellung, um zeitnah notwendige therapeutische Schritte einzuleiten, sowie eventuell unnötige, invasive und kostenintensive Maßnahmen beziehungsweise Untersuchungen zu vermeiden, ist von großer Wichtigkeit.
Anhand retrospektiver Analyse der Krankenblätter von 22 an Hantavirus erkrankter Patienten, die im Zeitraum 2003 bis 2012 im Bundeswehrkrankenhaus Ulm behandelt worden sind, erfolgte die Rekonstruktion des klinischen Verlaufs der NE ab dem Zeitpunkt der stationären Aufnahme. Aufgrund der niedrigen Fallzahl dieser Studie waren vergleichende statistische Methoden nicht angezeigt und die Auswertung der Fälle und Daten erfolgte rein deskriptiv.

Auf Basis der erhobenen Daten scheint das klinische Erscheinungsbild der NE im Endemiegebiet Schwäbische Alb vergleichsweise ähnlich zu anderen NE-Endemiegebieten zu verlaufen. Eine Ausnahme stellt die für pathognomonisch angenommene transiente Myopie dar, die im untersuchten Endemiegebiet deutlich seltener auftritt. Im Gegensatz dazu scheinen die unspezifischen Symptome Kopfschmerzen etwas seltener sowie Übelkeit vergleichsweise häufiger aufzutreten. Zudem bestand zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme lediglich nur noch bei 50 % der Patienten Fieber.

Das Bild eines „typischen“ klinischen Verlaufs im Endemiegebiet Schwäbische Alb ließe sich wie folgt beschreiben: 35-jähriger, gesunder, männlicher Raucher ohne wesentliche, chronische Vorerkrankungen. Aus völligem Wohlbefinden heraus plötzlich einsetzendes

hohes Fieber über 38°C, sowie begleitend auftretendem uni- bzw. bilateralem Flankenschmerz.
Die stationäre Aufnahme erfolgt meist zum Zeitpunkt des Übergangs der febrilen in die renale Phase der Erkrankung. Laborchemisch imponieren zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme häufig eine Hyponatriämie, Thrombozytopenie, milde Leukozytose, CRP-Erhöhung, erhöhte Transaminasen, erhöhte Nierenretentionsparameter (Kreatinin und Harnstoff), eine erhöhte Laktatdehydrogenase sowie eine Lymphopenie im Differentialblutbild. Weiterhin sollte bei Vorliegen einer Proteinurie, gepaart mit einer Mikrohämaturie sowie einer erhöhten Urobilinogenkonzentartion im Urin bei gleichzeitigem Fehlen einer Leukozyturie die Differentialdiagnose Hantavirus-Erkrankung in Betracht gezogen werden.

Die vorliegende Arbeit soll dazu beitragen, zukünftig die Diagnose Hantavirus im Endemiegebiet Schwäbische Alb möglichst zeitnah zu stellen, um unnötige, kostenintensive und möglicherweise invasive Diagnostik zu vermeiden. Hierzu sind neben der saisonalen Häufung sowie der Verbreitung innerhalb umschriebener Endemiegebiete, auch Kenntnisse über das lokal spezifische Erscheinungsbild der NE, von großer Wichtigkeit.

# 6 Literaturverzeichnis


1. Abu Sin M, Stark K, van Treeck U, Dieckmann H, Uphoff H, Hautmann W, Bornhofen B, Jensen E, Pfaff G, Koch J. Risk factors for hantavirus infection in Germany. Emerging Infectious Diseases. 2005; 1364-1366.
2. Akira S, Hirano T, Taga T, Kishimoto T. Biology of multifunctional cytokines: IL 6 and related molecules (IL 1 and TNF). Federation of American Societies For Experimental Biology. 1990; 2860-2867.
3. Bossi F, Fischetti F, Pellis V, Bulla R, Ferrero E, Mollnes TE, Regoli D, Tedesco F. Platelet-activating factor and kinin-dependent vascular leakage as a novel functional activity of the soluble terminal complement complex. Journal of Immunology. 2004; 6921-6927.
4. Centers-for-Disease-Control-and-Prevention. Annual U.S. Hantavirus Disease and HPS Case Fatality, 1993-2016 13.09.2017 [26.05.2018]. Available from: http://www.cdc.gov/hantavirus/surveillance/annual-cases.html.
5. Childs JE, Glass GE, Korch GW, LeDuc JW. Effects of hantaviral infection on survival, growth and fertility in wild rat (Rattus norvegicus) populations of Baltimore, Maryland. Journal of Wildlife Diseases. 1989; 469-476.
6. Clement J, Underwood P, Ward D, Pilaski J, LeDuc J. Hantavirus outbreak during military manoeuvres in Germany. Lancet. 1996; 336.
7. Cosgriff TM. Hemorrhagic fever with renal syndrome: four decades of research. Annals of Internal Medicine. 1989; 313-316.
8. Cosgriff TM, Lee HW, See AF, Parrish DB, Moon JS, Kim DJ, Lewis RM. Platelet dysfunction contributes to the haemostatic defect in haemorrhagic fever with renal syndrome. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene. 1991; 660-663.
9. Crowcroft NS, Infuso A, Ilef D, Le Guenno B, Desenclos JC, Van Loock F, Clement J. Risk factors for human hantavirus infection: Franco-Belgian collaborative case-control study during 1995-6 epidemic. British Medical Journal. 1999; 1737-1738.
10. Desmyter J, LeDuc JW, Johnson KM, Brasseur F, Deckers C, van Ypersele de Strihou C. Laboratory rat associated outbreak of haemorrhagic fever with renal syndrome due to Hantaan-like virus in Belgium. Lancet. 1983; 1445-1448.
11. Deutscher-Wetterdienst-Pressestelle. Der wärmste Winter seit Aufzeichnungsbeginn? 12.02.2016 [26.05.2018].
    Available from: https://www.dwd.de/DE/wetter/thema_des_tages/2016/2/12.html.
12. Dobly A, Cochez C, Goossens E, De Bosschere H, Hansen P, Roels S, Heyman P. Sero-epidemiological study of the presence of hantaviruses in domestic dogs and cats from Belgium. Research in Veterinary Science. 2011; 221-224.
13. Douglass RJ, Calisher CH, Wagoner KD, Mills JN. Sin Nombre virus infection of deer mice in Montana: characteristics of newly infected mice, incidence, and temporal pattern of infection. Journal of Wildlife Diseases. 2007; 12-22.
14. Dunst R, Mettang T, Kuhlmann U. Severe thrombocytopenia and response to corticosteroids in a case of nephropathia epidemica. American Journal of Kidney Diseases. 1998; 116-120.
15. Easterbrook JD, Klein SL. Immunological mechanisms mediating hantavirus persistence in rodent reservoirs. Public Library of Science Pathogens. 2008; e1000172.

16. Elgh F, Lundkvist A, Alexeyev OA, Stenlund H, Avsic-Zupanc T, Hjelle B, Lee HW, Smith KJ, Vainionpaa R, Wiger D, Wadell G, Juto P. Serological diagnosis of hantavirus infections by an enzyme-linked immunosorbent assay based on detection of immunoglobulin G and M responses to recombinant nucleocapsid proteins of five viral serotypes. Journal of Clinical Microbiology. 1997; 1122-1130.
17. Ferres M, Vial P, Marco C, Yanez L, Godoy P, Castillo C, Hjelle B, Delgado I, Lee SJ, Mertz GJ. Prospective evaluation of household contacts of persons with hantavirus cardiopulmonary syndrome in chile. Journal of Infectious Diseases. 2007; 1563-1571.
18. Glass GE, Childs JE, Korch GW, LeDuc JW. Association of intraspecific wounding with hantaviral infection in wild rats (Rattus norvegicus). Epidemiology and Infection. 1988; 459-472.
19. 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. Journal of Infectious Diseases. 1993; 614-620.
20. Goeijenbier M, Hartskeerl RA, Reimerink J, Verner-Carlsson J, Wagenaar JF, Goris MG, Martina BE, Lundkvist A, Koopmans M, Osterhaus AD, van Gorp EC, Reusken CB. The hanta hunting study: underdiagnosis of Puumala hantavirus infections in symptomatic non-travelling leptospirosis-suspected patients in the Netherlands, in 2010 and April to November 2011. Euro Surveillance. 2014; 1-12.
21. Gupta S, Braun M, Tischler ND, Stoltz M, Sundstrom KB, Bjorkstrom NK, Ljunggren HG, Klingstrom J. Hantavirus-infection confers resistance to cytotoxic lymphocyte-mediated apoptosis. Public Library of Science Pathogens. 2013; e1003272.
22. Hepojoki J, Strandin T, Lankinen H, Vaheri A. Hantavirus structure--molecular interactions behind the scene. Journal of General Virology. 2012; 1631-1644.
23. Holland JJ, De La Torre JC, Steinhauer DA. RNA virus populations as quasispecies. Current Topics in Microbiology and Immunology. 1992; 1-20.
24. Huggins JW, Hsiang CM, Cosgriff TM, Guang MY, Smith JI, Wu ZO, LeDuc JW, Zheng ZM, Meegan JM, Wang QN, et al. Prospective, double-blind, concurrent, placebo-controlled clinical trial of intravenous ribavirin therapy of hemorrhagic fever with renal syndrome. Journal of Infectious Diseases. 1991; 1119-1127.
25. Hussein IT, Haseeb A, Haque A, Mir MA. Recent advances in hantavirus molecular biology and disease. Advances in Applied Microbiology. 2011; 35-75.
26. Issa N, Guisset O, Mourissoux G, Gabinski C, Camou F. Leptospirosis and thrombocytopenia. Revue de Médecine Interne. 2015; 558-560.
27. Jonsson CB, Figueiredo LT, Vapalahti O. A global perspective on hantavirus ecology, epidemiology, and disease. Clinical Microbiology Reviews. 2010; 412-441.
28. Kallio ER, Klingstrom J, Gustafsson E, Manni T, Vaheri A, Henttonen H, Vapalahti O, Lundkvist A. Prolonged survival of Puumala hantavirus outside the host: evidence for indirect transmission via the environment. Journal of General Virology. 2006; 2127-2134.
29. Kallio-Kokko H, Leveelahti R, Brummer-Korvenkontio M, Lundkvist A, Vaheri A, Vapalahti O. Human immune response to Puumala virus glycoproteins and nucleocapsid protein expressed in mammalian cells. Journal of Medical Virology. 2001; 605-613.
30. Kanerva M, Mustonen J, Vaheri A. Pathogenesis of puumala and other hantavirus infections. Reviews in Medical Virology. 1998; 67-86.

31. Kappler S, Ronan-Bentle S, Graham A. Thrombotic microangiopathies (TTP, HUS, HELLP). Emergency Medicine Clinics of North America. 2014; 649-671.
32. Kaya S, Caglayik DY, Uyar Y, Yilmaz H, Engin A, Onguru P, Yilmaz G, Koksal I. Can hantavirus infections be predicted on admission to hospital? Journal of Medical Virology. 2012; 1790-1796.
33. Kim GR, Lee YT, Park CH. A new natural reservoir of hantavirus: isolation of hantaviruses from lung tissues of bats. Archives of Virology. 1994; 85-95.
34. Kimmig P, Silva-González R, Backe H, Brockmann S, Oehme R, Ernst E, Mackenstedt U. Epidemiologie von Hantaviren in Baden-Württemberg. Gesundheitswesen. 2001; 107-112.
35. Kitterer D, Segerer S, Alscher MD, Braun N, Latus J. Puumala Hantavirus-Induced Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome Must Be Considered across the Borders of Nephrology to Avoid Unnecessary Diagnostic Procedures. Public Library of Science One. 2015; e0144622.
36. Kitterer D, Artunc F, Segerer S, Alscher MD, Braun N, Latus J. Evaluation of lipase levels in patients with nephropathia epidemica--no evidence for acute pancreatitis. BioMed Central Infectious Diseases. 2015; 286.
37. Kitterer D, Segerer S, Dippon J, Alscher MD, Braun N, Latus J. Smoking Is a Risk Factor for Severe Acute Kidney Injury in Hantavirus-Induced Nephropathia Epidemica. Nephron. 2016; 89-94.
38. Klempa B, Fichet-Calvet E, Lecompte E, Auste B, Aniskin V, Meisel H, Barriere P, Koivogui L, ter Meulen J, Kruger DH. Novel hantavirus sequences in Shrew, Guinea. Emerging Infectious Diseases. 2007; 520-522.
39. Kontkanen M, Puustjarvi T, Lahdevirta J. Myopic shift and its mechanism in nephropathia epidemica or Puumala virus infection. British Journal of Ophthalmology. 1994; 903-906.
40. Kramski M, Achazi K, Klempa B, Kruger DH. Nephropathia epidemica with a 6-week incubation period after occupational exposure to Puumala hantavirus. Journal of Clinical Virology. 2009; 99-101.
41. Krautkramer 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. Journal of Virology. 2011; 9811-9823.
42. Krautkramer E, Grouls S, Urban E, Schnitzler P, Zeier M. No gender-related differences in the severity of nephropathia epidemica, Germany. BioMed Central Infectious Diseases. 2013; 457.
43. Krüger DH. Hantavirusinfektionen [12.11.2013]. Available from: http://www.g-f-v.org/docs/1102000392.pdf.
44. Krüger DH, Ulrich R, Lundkvist Å. Hantavirus infections and their prevention. Microbes and Infection. 2001; 1129-1144.
45. Krüger DH, Schönrich G, Klempa B. Human pathogenic hantaviruses and prevention of infection. Human Vaccines. 2011; 685-693.
46. Krüger DH, Ulrich RG, Hofmann J. Hantaviren als zoonotische Krankheitserreger in Deutschland. Deutsches Ärzteblatt International. 2013; 461-467.
47. Krüger DHU, Rainer G.; Hofmann, Jörg. Hantaviren als zoonotische Krankheitserreger in Deutschland. Deutsches Ärzteblatt International. 2013; 461-467.
48. Kuzman I. Clinical picture of hemorrhagic fever with renal syndrome in Croatia. Acta Medica Croatica. 2003; 393-397.
49. Lahdevirta J. Nephropathia epidemica in Finland. A clinical histological and epidemiological study. Annals of Clinical Research. 1971; 1-54.

50. Lahdevirta J, Savola J, Brummer-Korvenkontio M, Berndt R, Illikainen R, Vaheri A. Clinical and serological diagnosis of Nephropathia epidemica, the mild type of haemorrhagic fever with renal syndrome. Journal of Infection. 1984; 230-238.
51. Laine O, Makela S, Mustonen J, Helminen M, Vaheri A, Lassila R, Joutsi-Korhonen L. Platelet ligands and ADAMTS13 during Puumala hantavirus infection and associated thrombocytopenia. Blood Coagulation and Fibrinolysis. 2011; 468-472.
52. Laine O, Makela S, Mustonen J, Huhtala H, Szanto T, Vaheri A, Lassila R, Joutsi-Korhonen L. Enhanced thrombin formation and fibrinolysis during acute Puumala hantavirus infection. Thrombosis Research. 2010; 154-158.
53. Latus J, Kitterer D, Segerer S, Artunc F, Alscher MD, Braun N. Severe thrombocytopenia in hantavirus-induced nephropathia epidemica. Infection. 2015; 83-87.
54. Lee EY, Song CH, Choi SO. Acute polyarthritis associated with hantavirus infection. Nephrology, Dialysis, Transplantation. 1999; 2204-2205.
55. Lee HW, van der Groen G. Hemorrhagic fever with renal syndrome. Progress in Medical Virology. 1989; 62-102.
56. Lee JS. Clinical features of hemorrhagic fever with renal syndrome in Korea. Kidney International Supplement. 1991; 88-93.
57. Linderholm M, Billstrom A, Settergren B, Tarnvik A. Pulmonary involvement in nephropathia epidemica as demonstrated by computed tomography. Infection. 1992; 263-266.
58. Lindkvist M, Naslund J, Ahlm C, Bucht G. Cross-reactive and serospecific epitopes of nucleocapsid proteins of three hantaviruses: prospects for new diagnostic tools. Virus Research. 2008; 97-105.
59. Mackow ER, Gavrilovskaya IN. Hantavirus regulation of endothelial cell functions. Thrombosis and Haemostasis. 2009; 1030-1041.
60. Mahonen SM, Sironen T, Vapalahti O, Paakko E, Hautala N, Ilonen J, Glumoff V, Vainio O, Kauma H, Vaheri A, Plyusnin A, Hautala T. Puumala virus RNA in cerebrospinal fluid in a patient with uncomplicated nephropathia epidemica. Journal of Clinical Virology. 2007; 248-251.
61. Makela S, Kokkonen L, Ala-Houhala I, Groundstroem K, Harmoinen A, Huhtala H, Hurme M, Paakkala A, Porsti I, Virtanen V, Vaheri A, Mustonen J. More than half of the patients with acute Puumala hantavirus infection have abnormal cardiac findings. Scandinavian Journal of Infectious Diseases. 2009; 57-62.
62. Martens H. Serologic study of the prevalence and course of Hantavirus infections in Mecklenburg-Vorpommern. Gesundheitswesen (Bundesverband der Arzte des Offentlichen Gesundheitsdienstes). 2000; 71-77.
63. Miettinen MH, Makela SM, Ala-Houhala IO, Huhtala HS, Koobi T, Vaheri AI, Pasternack AI, Porsti IH, Mustonen JT. Ten-year prognosis of Puumala hantavirus-induced acute interstitial nephritis. Kidney International. 2006; 2043-2048.
64. Miettinen MH, Makela SM, Ala-Houhala IO, Huhtala HS, Koobi T, Vaheri AI, Pasternack AI, Porsti IH, Mustonen JT. Tubular proteinuria and glomerular filtration 6 years after puumala hantavirus-induced acute interstitial nephritis. Nephron: Clinical Practice. 2009; 115-120.
65. Misic-Majerus L, Habus J, Stritof Z, Bujic N, Madaric V, Kolaric-Sviben G, Vince S, Persic Z, Turk N. Epidemiological and clinical features of leptospirosis in a highly endemic area over three time periods. Tropical Medicine and International Health. 2017; 1405-1413.

66. Mustonen J, Brummer-Korvenkontio M, Hedman K, Pasternack A, Pietila K, Vaheri A. Nephropathia epidemica in Finland: a retrospective study of 126 cases. Scandinavian Journal of Infectious Diseases. 1994; 7-13.
67. Mustonen J, Partanen J, Kanerva M, Pietila K, Vapalahti O, Pasternack A, Vaheri A. Genetic susceptibility to severe course of nephropathia epidemica caused by Puumala hantavirus. Kidney International. 1996; 217-221.
68. Mustonen J, Partanen J, Kanerva M, Pietila K, Vapalahti O, Pasternack A, Vaheri A. Association of HLA B27 with benign clinical course of nephropathia epidemica caused by Puumala hantavirus. Scandinavian Journal of Immunology. 1998; 277-279.
69. Olsson GE, Hjertqvist M, Lundkvist A, Hornfeldt B. Predicting high risk for human hantavirus infections, Sweden. Emerging Infectious Diseases. 2009; 104-106.
70. Padula PJ, Edelstein A, Miguel SD, Lopez NM, Rossi CM, Rabinovich RD. Epidemic outbreak of Hantavirus pulmonary syndrome in Argentina. Molecular evidence of person to person transmission of Andes virus. Medicina (Buenos Aires). 1998; 27-36.
71. Pilaski J, Ellerich C, Kreutzer T, Benik W, Lewandowski B, Lang A, Autenrieth IB, Vanek E. Endemic occurrence of hemorrhagic fever with renal syndrome in the Federal Republic of Germany. Zeitschrift fur Arztliche Fortbildung (Jena). 1991; 869-874.
72. Rasche FM, Uhel B, Kruger DH, Karges W, Czock D, Hampl W, Keller F, Meisel H, von Muller L. Thrombocytopenia and acute renal failure in Puumala hantavirus infections. Emerging Infectious Diseases. 2004; 1420-1425.
73. Razzauti M, Plyusnina A, Henttonen H, Plyusnin A. Accumulation of point mutations and reassortment of genomic RNA segments are involved in the microevolution of Puumala hantavirus in a bank vole (Myodes glareolus) population. Journal of General Virology. 2008; 1649-1660.
74. Robert-Koch-Institut. RKI-Ratgeber für Ärzte - Hantavirus-Erkrankungen. [cited 2011 02.06.2011]. Available from: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Hantaviren.html.
75. Robert-Koch-Institut. Hantavirus-Erkrankungen im Zeitraum 2001 bis 2005. Epidemiologisches Bulletin. 2006; 341-346.
76. Robert-Koch-Institut. Molekulare Unterscheidbarkeit der zirkulierenden Hantavirus-Stämme in den verschiedenen Ausbruchsregionen Deutschlands. Epidemiologisches Bulletin. 2012; 228-231.
77. Robert-Koch-Institut. Hantavirus-Erkrankungen: Hinweise auf Anstieg der Fallzahlen in 2012. Epidemiologisches Bulletin. 2012; 79-81.
78. Robert-Koch-Institut. Infektionsepidemiologisches Jahrbuch für 2012. 2013; 34.
79. Robert-Koch-Institut. RKI DEGS1-Studie: Verbreitung des Rauchens in der Erwachsenenbevölkerung in Deutschland 2013 [26.05.2018]. Available from: http://edoc.rki.de/oa/articles/reOZq3ixOGRrQ/PDF/228PlqRb1pJAU.pdf.
80. Robert-Koch-Institut. Survstat@rki 2.0 2015. Available from: https://survstat.rki.de/Content/Query/Create.aspx.
81. Robert-Koch-Institut. SurvStat. 2.0 2017. Available from: http://www3.rki.de/SurvStat.
82. Rollin PE, Coudrier D, Sureau P. Hantavirus epidemic in Europe, 1993. Lancet. 1994; 115-116.

83. Saksida A, Duh D, Korva M, Avsic-Zupanc T. Dobrava virus RNA load in patients who have hemorrhagic fever with renal syndrome. Journal of Infectious Diseases. 2008; 681-685.
84. 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. Critical Reviews in Microbiology. 2012; 317-329.
85. Schilling S, Emmerich P, Klempa B, Auste B, Schnaith E, Schmitz H, Kruger DH, Gunther S, Meisel H. Hantavirus disease outbreak in Germany: limitations of routine serological diagnostics and clustering of virus sequences of human and rodent origin. Journal of Clinical Microbiology. 2007; 3008-3014.
86. Schmaljohn CS, Dalrymple JM. Analysis of Hantaan virus RNA: evidence for a new genus of bunyaviridae. Virology. 1983; 482-491.
87. Schmaljohn CS, Hasty SE, Harrison SA, Dalrymple JM. Characterization of Hantaan virions, the prototype virus of hemorrhagic fever with renal syndrome. Journal of Infectious Diseases. 1983; 1005-1012.
88. Schmaljohn CS, Hasty SE, Dalrymple JM, LeDuc JW, Lee HW, von Bonsdorff CH, Brummer-Korvenkontio M, Vaheri A, Tsai TF, Regnery HL. Antigenic and genetic properties of viruses linked to hemorrhagic fever with renal syndrome. Science. 1985; 1041-1044.
89. Schneider F, Vidal L, Auvray C, Khider Y, Graesslin O. The first French hemorrhagic fever with renal syndrome in pregnant woman. Journal de Gynécologie, Obstétrique et Biologie de la Reproduction. 2009; 440-442.
90. Schraut J. Influence of ibuprofen, diclofenac or paracetamol on kidney function in patients with hantavirus infection. Med Dissertation, Universität Ulm. 2015.
91. Seitsonen E, Hynninen M, Kolho E, Kallio-Kokko H, Pettila V. Corticosteroids combined with continuous veno-venous hemodiafiltration for treatment of hantavirus pulmonary syndrome caused by Puumala virus infection. European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. 2006; 261-266.
92. Settergren B. Clinical Aspects of Nephropathia Epidemica (Puumala Virus Infection) in Europe: A Review. Scandinavian Journal of Infectious Diseases. 2000; 125–132.
93. Settergren B, Ahlm C, Juto P, Niklasson B. Specific Puumala IgG virus half a century after haemorrhagic fever with renal syndrome. Lancet. 1991; 66.
94. Settergren B, Juto P, Trollfors B, Wadell G, Norrby SR. Clinical characteristics of nephropathia epidemica in Sweden: prospective study of 74 cases. Reviews of Infectious Diseases. 1989; 921-927.
95. Settergren B, Trollfors B, Fasth A, Hultberg B, Norrby SR. Glomerular filtration rate and tubular involvement during acute disease and convalescence in patients with nephropathia epidemica. Journal of Infectious Diseases. 1990; 716-720.
96. Settergren B, Boman J, Linderholm M, Wistrom J, Hagg E, Arvidsson PA. A case of nephropathia epidemica associated with panhypopituitarism and nephrotic syndrome. Nephron. 1992; 234-235.
97. Severson WE, Schmaljohn CS, Javadian A, Jonsson CB. Ribavirin causes error catastrophe during Hantaan virus replication. Journal of Virology. 2003; 481-488.
98. Sidel'nikov Iu N, Martynenko A. Outcome of antibiotic therapy in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome. Terapevticheskii Arkhiv. 2001; 78-81.
99. Sinisalo M, Vapalahti O, Ekblom-Kullberg S, Laine O, Makela S, Rintala H, Vaheri A. Headache and low platelets in a patient with acute leukemia. Journal of Clinical Virology. 2010; 159-161.

100. Slonova RA, Tkachenko EA, Kushnarev EL, Dzagurova TK, Astakova TI. Hantavirus isolation from birds. Acta Virologica. 1992; 493.
101. Umenai T, Lee HW, Lee PW, Saito T, Toyoda T, Hongo M, Yoshinaga K, Nobunaga T, Horiuchi T, Ishida N. Korean haemorrhagic fever in staff in an animal laboratory. Lancet. 1314-1316.
102. Vaheri A, Vapalahti O, Plyusnin A. How to diagnose hantavirus infections and detect them in rodents and insectivores. Reviews in Medical Virology. 2008; 277-288.
103. Vaheri A, Strandin T, Hepojoki J, Sironen T, Henttonen H, Makela S, Mustonen J. Uncovering the mysteries of hantavirus infections. Nature Reviews Microbiology. 2013; 539-550.
104. Vapalahti K, Virtala AM, Vaheri A, Vapalahti O. Case-control study on Puumala virus infection: smoking is a risk factor. Epidemiology and Infection. 2010; 576-584.
105. Vapalahti K, Paunio M, Brummer-Korvenkontio M, Vaheri A, Vapalahti O. Puumala virus infections in Finland: increased occupational risk for farmers. American Journal of Epidemiology. 1999; 1142-1151.
106. Vapalahti O, Mustonen J, Lundkvist A, Henttonen H, Plyusnin A, Vaheri A. Hantavirus infections in Europe. Lancet Infectious Diseases. 2003; 653-661.
107. Wong TW, Chan YC, Yap EH, Joo YG, Lee HW, Lee PW, Yanagihara R, Gibbs CJ, Jr., Gajdusek DC. Serological evidence of hantavirus infection in laboratory rats and personnel. International Journal of Epidemiology. 1988; 887-890.
108. Zoller L, Faulde M, Meisel H, Ruh B, Kimmig P, Schelling U, Zeier M, Kulzer P, Becker C, Roggendorf M, et al. Seroprevalence of hantavirus antibodies in Germany as determined by a new recombinant enzyme immunoassay. European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. 1995; 305-313.

# 7 Anhang

## 7.1 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht über die zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme bestimmten laborchemischen Parameter, der an Hantavirus erkrankten Patienten, die im Bundeswehrkrankenhaus Ulm im Zeitraum 2003-2012 stationär behandelt worden sind..... 33

Tabelle 2: Übersicht der patientenspezifischen Befunde, der an Hantavirus erkrankten Patienten, die im Zeitraum 2003-2012 im Bundeswehrkrankenhaus Ulm stationär behandelt worden sind, zum Zeitpunkt der Aufnahme: • dokumentierte klinische Befunde, □ keine laborchemischen Werte dokumentiert / erhoben / vorhanden. ..... 37

Tabelle 3: Anzahl N stellt die auf spezifische Antikörper untersuchten, an Hantavirus erkrankten Patienten die im Zeitraum 2003-2012 am Bundeswehrkrankenhaus Ulm stationär behandelt worden sind, dar. ..... 50

## 7.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Phylogenetische Beziehung der Hauptstämme der Hantaviren in Bezug auf die drei Subfamilien der Muridae rodents. Eigene Darstellung nach Klempa et. al [48]..... 3
Abbildung 2: Altersverteilung der an Hantavirus erkrankten Patienten zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme, die im Zeitraum 2003-2012 am Bundeswehrkrankenhaus Ulm stationär behandelt worden sind. ..... 24
Abbildung 3: Prozentuale Geschlechtsverteilung der aufgrund einer Hantaviruserkrankung behandelten Patienten, die im Bundeswehrkrankenhaus Ulm im Zeitraum 2003-2012 stationär behandelt worden sind. ..... 24
Abbildung 4: Saisonale Verteilung dargestellt als Anzahl der Patienten pro Monat, die aufgrund einer Hantaviruserkrankung im Bundeswehrkrankenhaus Ulm zwischen 2003-2012 stationär behandelt worden sind. ..... 25
Abbildung 5: Anzahl der Patienten pro Jahr, die aufgrund einer Hantaviruserkrankung im Bundeswehrkrankenhaus Ulm zwischen 2003-2012 stationär behandelt worden sind. ..... 26
Abbildung 6: Kartographische Darstellung der Melde- / Wohnorte zum Zeitpunkt der Infektion, korrelierend mit den vermuteten Infektionsorten der an Hantavirus erkrankten Patienten, die im Zeitraum 2003-2012 im Bundeswehrkrankenhaus stationär behandelt worden sind (https://www.stepmap.de/)..... 27
Abbildung 7: Prozentuale Verteilung der aufgrund einer Hantaviruserkrankung im Bundeswehrkrankenhaus Ulm stationär behandelten Patienten im Zeitraum 2003-2012 in Zugehörigkeit zu einer Risikogruppe für Hantaviruserkrankungen. ..... 28
Abbildung 8: Prozentuale Verteilung Raucher und Nichtraucher der aufgrund einer Hantaviruserkrankung im Bundeswehrkrankenhaus Ulm stationär behandelten Patienten im Zeitraum 2003-2012 ..... 28
Abbildung 9: Prozentualer Anteil der aufnehmenden Fachdisziplin, der an Hantavirus erkrankten Patienten im Bundeswehrkrankenhaus Ulm, im Zeitraum 2003-2012. .... 29
Abbildung 10: Darstellung der Anzahl an Tagen zwischen dem Auftreten der ersten Symptome und der stationären Aufnahme der an Hantavirus erkrankten Patienten, die im Zeitraum 2003-2012 im Bundeswehrkrankenhaus Ulm behandelt worden sind. .. 30

Abbildung 11: Darstellung der prozentualen Verteilung der klinischen Symptome / Befunde, der aufgrund einer Hantaviruserkrankung im Bundeswehrkrankenhaus Ulm stationär behandelten Patienten im Zeitraum 2003-2012 zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme. ..... 32
Abbildung 12: Dauer des stationären Aufenthaltes im Bundeswehrkrankenhaus Ulm in Tagen, der aufgrund einer Hantaviruserkrankung stationär behandelten Patienten, im Zeitraum 2003-2012. ..... 39
Abbildung 13: Prozentuale Darstellung der an Hantavirus erkrankten Patienten mit Fieber zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme sowie während des stationären Verlaufes, die im Zeitraum 2003-2012 im Bundeswehrkrankenhaus Ulm stationär behandelt worden sind..... 40
Abbildung 14: Tag der geringsten Thrombozytenkonzentration während des stationären Aufenthaltes der aufgrund einer Hantaviruserkrankung im Zeitraum 2003-2012 im Bundeswehrkrankenhaus Ulm stationär behandelten Patienten. ..... 41
Abbildung 15: Graphische Gegenüberstellung der Thrombozytenzahl der an Hantavirus erkrankten Patienten die im Zeitraum 2003-2012 im Bundeswehrkrankenhaus Ulm stationär behandelt worden sind zum Zeitpunkt der Aufnahme und die minimalsten Konzentration während des stationären Verlaufes. Für Patienten ohne Thrombozytopenie (> 150/nl) wurde lediglich die Thrombozytenzahl bei Aufnahme dargestellt..... 42
Abbildung 16: Graphische Gegenüberstellung der Leukozytenzahl der an Hantavirus erkrankten Patienten die im Zeitraum 2003-2012 im Bundeswehrkrankenhaus Ulm stationär behandelt worden sind zum Zeitpunkt der Aufnahme und die maximale Leukozyten-Konzentration während des stationären Verlaufes. ..... 43
Abbildung 17: Zeitpunkt der maximalen Leukozyten-Konzentration der an Hantavirus erkrankten Patienten, die im Bundeswehrkrankenhaus Ulm im Zeitraum 2003-2012 stationär behandelt worden sind (n= 13 Patienten). ..... 44
Abbildung 18: Prozentuale Darstellung der an Hantavirus erkrankten Patienten mit erhöhter Kreatinin-Konzentration zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme sowie während des stationären Verlaufes, die im Zeitraum 2003-2012 im Bundeswehrkrankenhaus Ulm stationär behandelt worden sind. ..... 45
Abbildung 19: Zeitpunkt der maximalen Kreatinin-Konzentration der an Hantavirus erkrankten Patienten, die im Bundeswehrkrankenhaus Ulm im Zeitraum 2003-2012 stationär behandelt worden sind (n= 18). ..... 45

Abbildung 20: Graphische Darstellung der Kreatinin-Konzentration, der an Hantavirus erkrankten Patienten, die im Zeitraum 2003-2012 im Bundeswehrkrankenhaus Ulm stationär behandelt worden sind, zum Zeitpunkt der Aufnahme sowie die maximale Kreatinin-Konzentration während des stationären Verlaufes. ..... 46
Abbildung 21: Prozentualer Anteil der an Hantavirus erkrankten Patienten, die im Zeitraum 2003-2012 im Bundeswehrkrankenhaus Ulm stationär behandelt worden sind, mit erhöhter Harnstoff-Konzentration im Serum zum Zeitpunkt der Aufnahme und im klinischen Verlaufs. ..... 47
Abbildung 22: Zeitpunkt der maximalen Harnstoff-Konzentration der an Hantavirus erkrankten Patienten, die im Bundeswehrkrankenhaus Ulm im Zeitraum 2003-2012 stationär behandelt worden sind (n= 16). ..... 48
Abbildung 23: Graphische Darstellung der Harnstoff-Konzentration, der an Hantavirus erkrankten Patienten, die im Zeitraum 2003-2012 im Bundeswehrkrankenhaus Ulm stationär behandelt worden sind, zum Zeitpunkt der Aufnahme sowie die maximale Harnstoff-Konzentration während des stationären Verlaufes. ..... 49
Abbildung 24: Prozentuale Verteilung der an Hantavirus erkrankten Patienten, die im Rahmen des stationären Aufenthaltes am Bundeswehrkrankenhaus Ulm im Zeitraum 2003-2012 temporär intensivpflichtig waren. ..... 51
Abbildung 25: Prozentuale Verteilung der am Bundeswehrkrankenhaus Ulm im Zeitraum 2003-2012 behandelten Patienten, die aufgrund einer Hantavirus-Erkrankung im Rahmen ihrer Infektion vor bzw. und/oder während des stationären Aufenthaltes antibiotisch behandelt worden sind. ..... 52
Abbildung 26: Anzahl der aufgrund einer Hantavirus-Erkrankung am Bundeswehrkrankenhaus Ulm im Zeitraum 2003-2012 behandelten Patienten, die im Rahmen ihrer Infektion vor bzw. und/oder während des stationären Aufenthaltes analgetisch bzw. antipyretisch behandelt worden sind. ..... 53

## 7.3 Eidesstattliche Erklärung

Die Eidesstattliche Erklärung wurde aus datenschutzrechtlichen Gründen entfernt.

# 8 Danksagung

Mein ausdrücklicher Dank gilt Herrn Prof. Dr. Christoph Sparwasser für die Überlassung des Themas, das mir entgegengebrachte Vertrauen und die Betreuung während der Entstehung dieser Arbeit.

Ein besonderes Dankeschön gilt Herrn Dr. Andreas Martinschek für die hervorragende fachliche sowie seine wohlwollende persönliche Unterstützung.

Zudem möchte ich meiner Familie, meiner Freundin und allen Freunden für die aufmunternden Worte zwischendurch und ihre Unterstützung danken.

# 9 Lebenslauf

## PERSÖNLICHES

| | |
|---|---|
| Name: | Steffen Güth |
| Geburtsjahr: | 1983 |
| Geburtsort: | Nagold, Deutschland |

## BERUFLICHER WERDEGANG

| | |
|---|---|
| 2015 | Beginn Facharztweiterbildung<br>Klinik für Viszeral-Gefäß- und Thoraxchirurgie Klinikum Heidenheim,<br>Chefarzt Prof. Dr. med. Andreas Imdahl |
| 2015 | Praktisches Jahr am Klinikum Heidenheim<br>1. Tertial: Innere Medizin<br>2. Tertial: Anästhesie (Wahlfach)<br>3. Tertial: Chirurgie<br>Voraussichtlicher Abschluss des Studiums im Mai 2015 |
| 2014 | Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung |
| 2010 | Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung |
| 2008 | Studiums der Humanmedizin<br>Universität Ulm |
| 2007 | Anstellung als Rettungsassistent<br>Deutsches Rotes Kreuz, KV Heidenheim |
| 2007 | Anerkennungsjahr Rettungsassistent (RAIP)<br>Deutsches Rotes Kreuz, KV Heidenheim |
| 2006 | Ausbildung zum Rettungsassistenten<br>DRK-Landesschule, Pfalzgrafenweiler |
| 2005 | Ausbildung zum Rettungssanitäter<br>DRK-Landesschule, Pfalzgrafenweiler |

| | |
|---|---|
| 2004 | Rettungshelfer im Rettungsdienst<br>Deutsches Rotes Kreuz, KV Freudenstadt |
| 2003 | Zivildienst im Rettungsdienst<br>Deutsches Rotes Kreuz, KV Freudenstadt,<br>Ausbildung zum Rettungshelfer |
| 2003 | Abitur<br>Kepler-Gymnasium Freudenstadt |

## AUSLANDSERFAHRUNG

| | |
|---|---|
| 2001 | Highschool-Year an der West Brunswick Highschool, Shalotte, NC, USA |