

# „Emerging Zoonoses“: Hantavirus-Infektionen

**Die Überwindung der Speziesbarriere eines Erregers von seinem natürlichen Wirt auf den Menschen ist oft mit fatalen Folgen verbunden. Krankheiten, die von Tieren auf Menschen übertragen werden, gewinnen weltweit immer stärker an Bedeutung. SARS und die aviäre Influenza sind aktuelle Beispiele von Zoonosen, deren Ausbreitung als gesundheitliches Risikopotenzial bekannt ist. Ebenfalls im Licht des öffentlichen Interesses befinden sich Erreger des hämorrhagischen Fiebers, wie Ebola- oder Lassa-Viren. Ein eher unbekannter, obwohl weit verbreiteter Erreger von hämorrhagischem Fieber ist das Hantavirus. Am hämorrhagischen Fieber mit renalem Syndrom durch Hantaviren erkranken weltweit mehr als 200.000 Menschen.**

## Erreger

Die zur Familie der *Bunyaviridae* zählenden Hantaviren sind umhüllte Viren mit einem Durchmesser von etwa 100 nm (Abb. 1). In der Hüllmembran sind die beiden Membranproteine Gn und Gc verankert. Im Inneren des Partikels befinden sich die drei einzelsträngige RNA-Genomsegmente S, M und L, die mit dem Nukleokapsidprotein NP assoziiert vorliegen. Das S-Segment kodiert das Nukleokapsidprotein, das M-Segment die beiden Hüllproteine Gn und Gc, und die virale RNA-Polymerase wird vom L-Segment abgelesen.

## Epidemiologie

Während des Korea-Krieges 1951–1953 erkrankten mehrere Tausend Soldaten aus

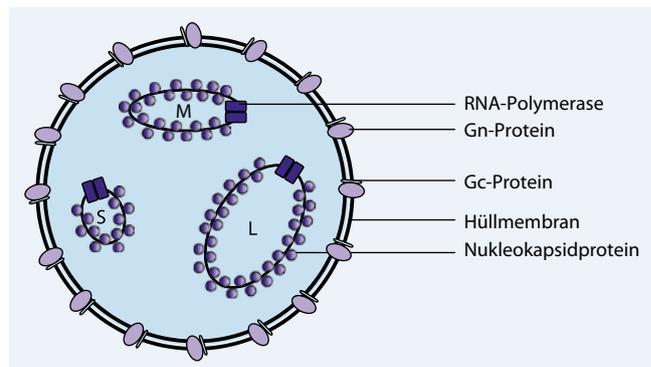
ungeklärter Ursache an Fieber mit akutem Nierenversagen. Erst im Jahr 1978 gelang die Isolation des Erregers, der nach dem Ort seines ersten Auftretens, dem koreanischen Fluss Han, benannt wurde [1, 2]. Das erste Auftreten von Hantavirus-Infektionen auf dem amerikanischen Kontinent wurde 1993 in der Four Corner Region der Staaten Arizona, New Mexico, Colorado und Utah in den USA beobachtet [3]. Bis heute wurden 23 verschiedene Hantavirus-Spezies identifiziert, die meist nach dem Ort ihres Auftretens benannt wurden. Die meisten Vertreter sind nicht humanpathogen.

Nager stellen das natürliche Reservoir der Hantaviren dar und scheiden das Virus über Urin, Speichel und Kot aus. Die persistent infizierten Wirtstiere zeigen keinerlei Krankheitssymptome. Das Fehlen von Krankheitszeichen deutet auf eine Ko-Evolution von Virus und Nager hin, die zu einer optimalen Anpassung des Virus an seinen Wirt führte. Als Folge dieser Anpassung verfügen die Hantavirus-Spezies über ein eng begrenztes Wirtsspektrum, in dem jeder Virustyp auf eine bestimmte Nagerspezies beschränkt ist. Mit dem Wirtsspektrum der einzelnen Han-

tavirus-Spezies korreliert auch deren geographische Verbreitung (Tab. 1; [4]).

Hantaviren lassen sich nach ihrer geographischen Verbreitung und dem Krankheitsbild in zwei große Gruppen einteilen: Hantavirustypen der Alten Welt lösen das hämorrhagische Fieber mit renalem Syndrom (HFRS) aus, die in Amerika vorkommenden Neuwelt-Hantaviren sind Auslöser des hantaviralen pulmonalen Syndroms (HPS). Die verschiedenen humanpathogenen Virusspezies unterscheiden sich stark hinsichtlich der Schwere der Krankheitsverläufe. Die höchsten Letalitätsraten mit bis zu 50% besitzen HPS-Infektionen ausgelöst durch die Hantaviren Sin Nombre und Andes der Neuen Welt. Epidemiologisch am bedeutsamsten sind die HFRS-auslösenden Spezies Amur, Seoul und Hantaan (HTNV) Eurasiens. Die Letalität von HFRS liegt zwischen 5 und 15%. Die in Europa verbreiteten Virustypen Dobrava (DOBV) und Puumala (PUUV) verursachen eine mildere Form von HFRS, die Nephropathia epidemica (NE) mit einer weitaus geringeren Letalitätsrate von 0,1–3%.

Die Infektion des Menschen mit Hantaviren erfolgt meist durch die Inhalati-



**Abb. 1** ▶ Schematische Darstellung eines Hantavirus-Partikels

on virushaltigen Staubes, der mit Ausscheidungen infizierter Nager kontaminiert wurde. Der Erreger kann im Staub nach Eintrocknen der Exkremente noch für Wochen infektiös bleiben. Auch der Kontakt von Augen, Verletzungen oder Schleimhäuten mit erregerhaltigem Material oder der Biss eines infizierten Nagers können zur Infektion führen. Dass Haustiere, insbesondere Katzen, als Überträger der Hantaviren fungieren, gilt als eher unwahrscheinlich [5]. Eine Übertragung von Mensch zu Mensch findet ebenfalls nicht statt. Eine Ausnahme hiervon stellt das Hantavirus Andes in Südargentinien dar, von dem sporadische Fälle einer Ansteckung durch infizierte Personen berichtet wurden [6].

### Situation in Deutschland

Der in Deutschland vorherrschende Virustyp ist das Puumala-Virus. Es wird durch die Rötelmaus (*Myodes glareolus*), auch Waldwühlmaus genannt, übertragen. Buchenwälder sind der bevorzugte Lebensraum der Rötelmaus, daher tritt das Puumalavirus endemisch in Gebieten mit ausgeprägtem Buchenwaldbestand auf. Zu der geographischen Häufung in Endemiegebieten kommt die saisonale Häufung der Fälle von Mai bis September. Mit der Populationsdichte der Nager in den Endemiegebieten korreliert die Inzidenz der Erkrankungen durch Infektion mit Puumalavirus. Milde Winter und erhöhtes Nahrungsangebot lassen die Mauspopulationen ansteigen und damit auch die Virusprävalenz. Somit beeinflussen klimatische Veränderungen das Auftreten von Hantavirus-Infektionen. Die Fallzahlen steigen in den letzten Jahren kontinuierlich an. Der diesjährige Anstieg der Hantavirus-Infektionen ist besonders massiv. Bis zur 30. Kalenderwoche wurden in Deutschland 1157 Fälle von Hantavirus-Infektionen gemeldet, im gleichen Zeitraum des Vorjahres (2006) nur 27 Fälle [7]. Diese Zunahme begründet sich mit dem milden Winter und wurde begünstigt durch die Buchenmast im Herbst 2006. Am stärksten betroffen sind die Endemiegebiete in Baden-Württemberg, danach folgen Bayern, Nordrhein-Westfalen, Niedersachsen und Hessen [8].

Der Anstieg der Hantavirus-Infektionen ist nicht auf Deutschland be-

## Zusammenfassung · Abstract

Nephrologe 2008 · 3:8–13 DOI 10.1007/s11560-007-0125-8  
© Springer Medizin Verlag 2007

E. Krautkrämer · M. Zeier

### Emerging Zoonoses: Hantavirus-Infektionen

#### Zusammenfassung

Die weltweite Verbreitung und die jährlich steigende Zahl der Infektion mit Hantaviren lässt die Bedeutung der Hantaviren unter den „emerging viruses“ ansteigen. Die Ansteckung verläuft über das Einatmen von Staub oder Aerosolen, die mit Ausscheidungen infizierter Nagetiere kontaminiert sind. Krankheitsbild und Schwere des Verlaufs hängen vom Virustyp ab, dessen geographisch begrenztes Auftreten vom Vorkommen des virustypspezifischen Nagerreservoirs bestimmt wird. Die Infektion mit in Asien und Europa beheimateten Stämmen löst das hämorrhagische Fieber mit renalem Syndrom (HFRS) aus. Die in Deutschland vorherrschende Virusspezies Puumala löst eine mildere Verlaufsform des HFRS, die Nephropathia epi-

demica (NE), aus. Infektionen mit Hantavirus-Stämmen des amerikanischen Kontinents hingegen führen zu einem Krankheitsbild mit vorwiegend pulmonaler Symptomatik (hantavirales pulmonales Syndrom, HPS). Da für keinen der humanpathogenen Vertreter eine spezifische antivirale Therapie oder ein zugelassener Impfstoff zur Verfügung steht, bleibt zur Eindämmung und Vermeidung der Infektion nur die Kontrolle der Nagerpopulationen und Präventionsmaßnahmen des expositionsgefährdeten Personenkreises.

#### Schlüsselwörter

Hantavirus · Hämorrhagisches Fieber · Nephropathia epidemica · Zoonose · Akutes Nierenversagen

### Emerging zoonoses: Hantavirus infections

#### Abstract

Among the emerging viruses, hantaviruses are being focused on more and more due to their increasing number and worldwide distribution. Transmission occurs via inhalation of aerosolized infected rodent excreta. The symptoms and course of disease vary with the infecting hantavirus species. The distribution of the different hantavirus species correlates with the geographical distribution of the virus-type-specific rodent host. Hantaviruses in Europe and Asia cause hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS). Infection with Puumala, the prevalent virus type in Germany, results in a more moderate form of HFRS, nephropathia epidemi-

ca. Infections with virus species on the American continents lead to a clinical picture with predominantly pulmonary pathology (hantaviral pulmonary syndrome). No specific antiviral therapy or approved vaccines are available for any hantavirus species. Controlling the rodent populations and avoiding contact with rodent excrement are the only measures that can be undertaken to contain and prevent infection.

#### Keywords

Hantavirus · Hemorrhagic fever · Nephropathia epidemica · Zoonoses · Acute renal failure



**Abb. 2** ◀ Nephropathia epidemica: MRT der linken und rechten Niere, perirenale Flüssigkeitsansammlung

schränkt, auch die europäischen Nachbarländer Frankreich, Belgien und Luxemburg melden eine Zunahme von Hantavirus-Infektionen.

### Klinik

Zwar unterscheiden sich die Zielorgane der HPS- und HFRS-verursachenden Hantaviren, jedoch ist für beide Krankheitsbilder der Verlust der Barrierefunktion des Epithels verantwortlich, der zum charakteristischen Anstieg der vaskulären endothelialen Permeabilität in Lunge und Niere führt [9, 10].

### Nephropathia epidemica (NE)

Die meisten Infektionen mit der Hantavirus-Spezies Puumala verlaufen inapparent oder mit wenig ausgeprägter Symptomatik, aber es gibt auch schwere Verläufe und Todesfälle. Die Inkubation liegt bei 2–5 Wochen. Der Beginn der NE ist gekennzeichnet durch plötzlich einsetzendes hohes Fieber und unspezifische grippeähnliche Symptome wie Kopf-, Rückenschmerzen, Myalgien, Schüttelfrost, Übelkeit und Sehstörungen. Die frühe Phase ist oft begleitet von einer milden Thrombozytopenie. In der zweiten Phase der Erkrankung setzen die renalen Symptome ein (▣ **Abb. 2**): Oligurie, Azotämie,

Proteinurie und Hämaturie bis hin zum akuten Nierenversagen, das bei einem Teil der Patienten die Hämodialyse erforderlich macht. Selten treten Petechien an Konjunktiven, Rachen und Rumpf auf. An diese renale oligurische Phase schließt sich die polyurische Phase an. Die Rekonvaleszenz kann mehrere Wochen dauern. Zu den auftretenden extrarenalen Manifestationen gehören neurologische und pulmonale Symptome, sowie kardiakale Komplikationen wie Myokarditis mit Herzrhythmusstörungen. Spätfolgen sind jedoch selten, und die Infektion hinterlässt Immunität, wobei zu beachten ist, dass diese Immunität spezifisch für den Virustyp ist und über die Kreuzimmunität gegenüber anderen Hantavirus-Spezies wenig bekannt ist.

### Hämorrhagisches Fieber mit renalem Syndrom (HFRS)

Das Krankheitsbild HFRS ist geprägt von der systemischen Schädigung des vaskulären Systems mit schweren Verläufen. Der Krankheitsverlauf gliedert sich in vier Phasen: febrile, hypotensive und renale sowie Rekonvaleszenz.

Der Krankheitsbeginn von HFRS ist ähnlich wie bei NE: plötzlich einsetzendes hohes Fieber, Rücken-, Muskel- und Abdominalschmerzen. Es treten Photopho-

bie, Petechien an Gaumen und Einblutungen in die Konjunktiva auf. Die hypotensive Phase geht mit polymorphonukleärer Leukozytose und Thrombozytopenie einher. Die Störung der vaskulären Permeabilität führt zum Blutdruckabfall und eventuell zum Schock. Die Beteiligung der Niere zeigt sich in Hämaturie und schwerer Proteinurie. Als Folge der interstitiellen Hämorrhagien und Infiltrate kann es zum akuten Nierenversagen kommen. In sehr seltenen Fällen kommt es zum chronischen Nierenversagen. Als weitere Spätfolge kann eine arterielle Hypertonie bestehen bleiben.

Auch beim HFRS können weitere Organe, wie Lunge, Leber, ZNS und Myokard von der Infektion betroffen sein.

### Hantavirales pulmonales Syndrom (HPS)

Hohes Fieber und grippeähnliche Symptome gehören auch zu der Anfangsphase von HPS. Allerdings manifestiert sich die Infektion nicht in der Niere, sondern in der Lunge, sodass es weiterhin zu pulmonalen Symptomen wie Husten oder Dyspnoe kommt. Infolge der Erhöhung der vaskulären Permeabilität der pulmonalen Kapillaren kommt es zur kardiopulmonalen Phase mit anfänglicher Thrombozytopenie und Hämatokonzentration, später schwerer respiratorischer Insuffizienz durch pulmonale Ödeme und Hypotonie, die in 75% eine künstliche Beatmung erfordert. Tödlich verlaufen 50% der HPS-Erkrankungen.

Auch beim HPS gibt es Manifestationen außerhalb des Hauptzielorgans, so tritt auch bei Infektionen mit HPS-verursachenden Hantavirus-Spezies eine Nierenbeteiligung auf.

### Pathogenese

Über die Pathogenese des HFRS und des HPS ist bisher nur wenig bekannt. Beide werden durch die erhöhte Permeabilität der Kapillargefäße hervorgerufen. Die Ursachen für den Funktionsverlust der endothelialen Barriere konnte bisher nicht geklärt werden. Diskutiert werden sowohl virusspezifische als auch Effekte des Immunsystems auf die Endothelzellen.

Hier steht eine Anzeige.



**Tab. 1** Verbreitung und Wirtsreservoir einiger humanpathogener Hantaviren

Virus	Krankheit	Verbreitung	Reservoir
<b>Altwelt-Hantaviren</b>			
Hantaan	HFRS	Südostasien, östliches Russland, Südeuropa	Brandmaus ( <i>Apodemus agrarius</i> )
Puumala	NE	Mittel-, Nord-, Westeuropa	Rötelmaus ( <i>Myodes glareolus</i> )
Dobrava (DOBV-Af)	HFRS	Balkanländer, Südosteuropa	Gelbhalsmaus ( <i>Apodemus flavicollis</i> )
Dobrava (DOBV-Aa)	HFRS/NE	Mitteleuropa	Brandmaus ( <i>Apodemus agrarius</i> )
Seoul	HFRS	Weltweit	Ratte ( <i>Rattus norvegicus</i> , <i>Rattus rattus</i> )
<b>Neuwelt-Hantaviren</b>			
Sin Nombre	HPS	Kanada, USA	Hirschmaus ( <i>Peromyscus maniculatus</i> )
Andes	HPS	Südamerika	Reisratte ( <i>Oligoryzomys longicaudatus</i> )

**Tab. 2** Kriterien für die Verdachtsdiagnose einer Hantavirus-Infektion. (Mod. nach [19])

Akuter Krankheitsbeginn mit Fieber
Rücken-, Abdominal- oder Kopfschmerz
Proteinurie oder Hämaturie
Erhöhung des Serumkreatinins
Thrombozytopenie
Oligurie oder Polyurie

## Histopathologie

Histopathologisch zeigen sich in Nierengewebeschnitten hantavirusinfizierter Patienten schwere Schädigungen des Tubulusepithels mit Nekrosen und luminalen Veränderungen. Die Morphologie der Glomeruli ist normal. Im Tubulointerstitium finden sich Hämorrhagien und Infiltrate mit Immunzellen, wobei es sich vorwiegend um CD8-positive zytotoxische T-Zellen handelt. Das histopathologische Bild der NE entspricht dem einer akuten interstitiellen Nephritis. Virale Partikel sind vor allem in endothelialen und tubulären Zellen des renalen Gewebes nachweisbar.

## Viraler Replikationszyklus

Über die Ausbreitung des Virus im Körper und den Wirtszelltropismus ist bisher wenig bekannt. Das Virus gelangt durch Aerosole auf die Schleimhäute von Mund, Nase und Rachen. Die Replikation des Erregers findet in endothelialen, epithelialen und Zellen der Monozyten/Makrophagen-Linie statt. Der Viruseintritt in die Zelle verläuft über die Bindung an den zellulären Rezep-

tor  $\beta_3$ -Integrin und die anschließende Endozytose des Partikels [11, 12]. Anschließend beginnt die Transkription und Translation des viralen Genoms und die Generation neuer infektiöser Partikel. Wahrscheinlich werden diese an den Membranen des Golgi-Komplexes zusammengebaut und durch Exozytose freigesetzt [13]. Da Zellen, in denen das Virus repliziert, keinen zytopathischen Effekt *in vitro* zeigen und auch die Freisetzung neuer Partikel nicht mit der Lyse der Wirtszelle einhergeht, geht man davon aus, dass bei der Pathogenese vor allem die Immunreaktion eine Rolle spielt.

## Immunpathogenese

In den Infiltraten der Läsionen finden sich aktivierte Immunzellen, Monozyten/Makrophagen, Eosinophile, Neutrophile und T-Zellen, vor allem zytotoxische CD8-positive T-Zellen. Die Plasmawerte inflammatorischer Zytokine sind deutlich erhöht. Während der Infektion werden erhöhte Spiegel an TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-2 und IL-6 beobachtet [14, 15]. Zytokine und Chemokine spielen eine wichtige Rolle bei der Regulation der vaskulären Permeabilität und Inflammation. Des Weiteren ist die Expression der Adhäsionsmoleküle ICAM-1, VCAM-1 und PECAM erhöht [16]. Adhäsionsmoleküle vermitteln die Adhäsion zirkulierender Immunzellen an das Endothelium und leiten somit deren Migration in das Gewebe ein. Die Aktivierung der Zytokin-Adhäsionskaskade durch die Infektion und die daraus resultierende Einwanderung von Immunzellen

spielen daher wahrscheinlich eine Rolle bei der funktionellen Störung des Endothels und die klinischen Symptome.

Ein Grund für die mangelnde Kenntnis der Hantavirus-Pathogenese ist das Fehlen eines geeigneten Tiermodells. Immunkompetente adulte Nager erkranken nicht, und für neugeborene oder immundefiziente Mäuse ist die Infektion letal, ohne jedoch ein HFRS- oder HPS-ähnliches Krankheitsbild hervorzurufen [17]. Puumala-infizierte Javaneraffen (*Macaca fascicularis*) hingegen zeigen eine ähnliche Symptomatik wie NE, sie können daher als Modell zur Erforschung der Pathogenese und Entwicklung von Therapeutika und Vakzinen dienen [18].

## Diagnostik

Die Verdachtsdiagnose basiert auf dem klinischen und labordiagnostischen Befund und wird serologisch bestätigt. Zu den Kriterien für die Verdachtsdiagnose gehören hohes Fieber, lumbale und abdominelle Schmerzen, Thrombozytopenie, Hämaturie, Proteinurie, Oligurie und die Erhöhung des Serumkreatinins (■ Tab. 2).

Über ELISA oder Immunblot werden spezifische IgM- oder IgG-Antikörper gegen rekombinant hergestellte Epitope der Nukleokapsidproteine verschiedener Hantavirus-Spezies nachgewiesen. IgM- und auch IgG-Antikörper treten schon früh mit dem Einsetzen klinischer Symptome auf. Die in der Routinediagnostik eingesetzten Tests erlauben die Unterscheidung von Antikörpern gegen die Antigene der Virustypen Puumala, Seoul, Dobrava und Hantaan. IgM-Antikörper weisen auf eine frische Infektion hin und persistieren für ca. vier bis zwölf Wochen, IgG-Antikörper persistieren wahrscheinlich lebenslang. Bei dem früher gebräuchlichen und heute seltener durchgeführten Immunfluoreszenz-Test werden virusinfizierte Zellen zum Nachweis der Antikörper im Patientenserum herangezogen. Da der Nachweis von IgM-Antikörpern per Immunfluoreszenztest nicht immer möglich ist, basiert die Diagnose einer akuten Infektion auf einem signifikanten Titeranstieg. Der Virusgenomnachweis aus Blut, Urin und Biopsiematerial mittels RT-PCR ist möglich und dient vor allem der Subtypisierung der Hantaviren. Jedoch ist die Virämie auf wenige Ta-

ge während der akuten klinischen Phase beschränkt, sodass die Amplifikation der Erreger-RNA aus dem Blut schwierig ist.

## Meldepflicht

Krankheitsverdacht, Erkrankung und Tod an virusbedingtem hämorrhagischem Fieber sind namentlich durch den behandelnden Arzt an das zuständige Gesundheitsamt zu melden. Ebenso ist der direkte oder indirekte Nachweis des Hantavirus durch das Labor meldepflichtig.

## Therapie

Derzeit steht keine wirksame antivirale Therapie der Hantavirus-Infektion zur Verfügung. Die Behandlung von NE, HFRS und HPS beschränkt sich daher auf die symptomatische Therapie. Das Virostatikum Ribavirin, ein Guanosin-Analagon, hemmt die Replikation zahlreicher DNA- und RNA-Viren in Zellkultur und Tierversuch, unter anderem die von HFRS-auslösenden Hantaviren. Studien in den 90er-Jahren zeigten, dass die intravenöse Gabe von Ribavirin in schweren Fällen von HFRS den Krankheitsverlauf positiv beeinflussen kann [20]. Dieser günstige Einfluss zeigte sich jedoch nicht bei der Behandlung von HPS mit Ribavirin [21].

Auch die Entwicklung eines wirksamen Impfstoffes war bisher nicht erfolgreich. So zeigten sich für aus formalinaktivierten Hantaanviren entwickelte Vakzine zwar anfänglich hohe spezifische, neutralisierende IgG-Titer, doch die langfristigen Protektionsraten waren sehr niedrig [22, 23]. Des Weiteren existieren Bemühungen, einen Impfstoff auf Basis rekombinanter Virusproteine oder immunogener Epitope zu entwickeln. Impfstoffe, die sich gegen Strukturproteine der Hantaviren richten, wurden erfolgreich im Tierversuch getestet [24, 25, 26].

## Prävention

Das Fehlen einer wirksamen Impfung oder antiviralen Therapie erfordert die Prävention der Infektion, insbesondere bei Hantavirus-Spezies mit hoher Mortalität.

Ein besonders hohes Infektionsrisiko besteht beim Kontakt mit Mäusen und deren Ausscheidungen in Endemiegebieten,

dazu gehören der Aufenthalt und die Arbeit im Wald, auf Dachböden, in Kellern, Ställen oder Scheunen mit Nagetierbefall.

Zur Prävention der Ansteckung mit Hantaviren gehört daher das Vermeiden des Kontaktes mit Mäusen und deren Ausscheidung. Kadaver oder Exkremate von Nagern sollen vor der Entsorgung desinfiziert werden. Bei Arbeiten mit Staubentwicklung in Bereichen, in denen sich Mäuse befanden, sollen eine Atemschutzmaske und Einweghandschuhe getragen werden. Als weitere Maßnahme gilt es, die Nagetierpopulationen in Wohnbereichen einzudämmen und die Aufklärung der Bevölkerung über das Risiko einer Hantavirus-Infektion und deren Prävention.

## Fazit für die Praxis

**Bei ungeklärtem akutem Nierenversagen oder Niereninsuffizienz sollte als Auslöser auch stets eine Hantavirus-Infektion in Betracht gezogen werden. Dies gilt vor allem für Gebiete, in denen das Virus endemisch ist oder bei vorangegangener Reise in Endemiegebiete. Der klinischen Verdachtsdiagnostik (Tab. 2) sollte dann eine serologische Untersuchung mittels Immunblot oder ELISA folgen.**

## Korrespondenzadresse

**Dr. rer. nat. E. Krautkrämer**



Nephrologie, Universitätsklinik Heidelberg  
Im Neuenheimer Feld 162,  
69120 Heidelberg  
ellen\_krautkraemer@med.uni-heidelberg.de

**Interessenkonflikt.** Die korrespondierende Autorin gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

## Literatur

1. Johnson KM (2001) Hantaviruses: history and overview. *Curr Top Microbiol Immunol* 256: 1–14
2. Lee HW, Lee PW, Johnson KM (1978) Isolation of the etiologic agent of Korean Hemorrhagic fever. *J Infect Dis* 137: 298–308
3. Hjelle B, Jenison S, Torrez-Martinez N et al. (1994) A novel hantavirus associated with an outbreak of fatal respiratory disease in the southwestern United States: evolutionary relationships to known hantaviruses. *J Virol* 68: 592–596
4. Muranyi W, Bahr U, Zeier M et al. (2005) Hantavirus infection. *J Am Soc Nephrol* 16: 3669–3679
5. Zeier M, Handermann M, Bahr U et al. (2005) New ecological aspects of hantavirus infection: a change of a paradigm and a challenge of prevention—a review. *Virus Genes* 30: 157–180

6. Martinez VP, Bellomo C, San Juan J et al. (2005) Person-to-person transmission of Andes virus. *Emerg Infect Dis* 11: 1848–1853
7. Robert-Koch-Institut (2007) *Epidemiologisches Bulletin* Nr. 33. Berlin
8. Robert-Koch-Institut (2007) *Epidemiologisches Bulletin* Nr. 20. Berlin
9. Kanerva M, Mustonen J, Vaheeri A (1998) Pathogenesis of puumala and other hantavirus infections. *Rev Med Virol* 8: 67–86
10. Zaki SR, Greer PW, Coffield LM et al. (1995) Hantavirus pulmonary syndrome. Pathogenesis of an emerging infectious disease. *Am J Pathol* 146: 552–579
11. Gavrilovskaya IN, Shepley M, Shaw R et al. (1998) Beta3 Integrins mediate the cellular entry of hantaviruses that cause respiratory failure. *Proc Natl Acad Sci U S A* 95: 7074–7079
12. Jin M, Park J, Lee S et al. (2002) Hantaan virus enters cells by clathrin-dependent receptor-mediated endocytosis. *Virology* 294: 60–69
13. Ramanathan HN, Chung DH, Plane SJ et al. (2007) Dynein-dependent transport of the hantaan virus nucleocapsid protein to the endoplasmic reticulum-Golgi intermediate compartment. *J Virol* 81: 8634–8647
14. Linderholm M, Ahlm C, Settergren B et al. (1996) Elevated plasma levels of tumor necrosis factor (TNF)-alpha, soluble TNF receptors, interleukin (IL)-6, and IL-10 in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome. *J Infect Dis* 173: 38–43
15. Makela S, Mustonen J, Ala-Houhala I et al. (2004) Urinary excretion of interleukin-6 correlates with proteinuria in acute Puumala hantavirus-induced nephritis. *Am J Kidney Dis* 43: 809–816
16. Temonen M, Mustonen J, Helin H et al. (1996) Cytokines, adhesion molecules, and cellular infiltration in nephropathia epidemica kidneys: an immunohistochemical study. *Clin Immunol Immunopathol* 78: 47–55
17. Kim GR, McKee KT Jr (1985) Pathogenesis of Hantaan virus infection in suckling mice: clinical, virologic, and serologic observations. *Am J Trop Med Hyg* 34: 388–395
18. Groen J, Gerding M, Koeman JP et al. (1995) A macaque model for hantavirus infection. *J Infect Dis* 172: 38–44
19. Settergren B, Juto P, Wadell G et al. (1988) Incidence and geographic distribution of serologically verified cases of nephropathia epidemica in Sweden. *Am J Epidemiol* 127: 801–807
20. Huggins JW, Hsiang CM, Cosgriff TM et al. (1991) Prospective, double-blind, concurrent, placebo-controlled clinical trial of intravenous ribavirin therapy of hemorrhagic fever with renal syndrome. *J Infect Dis* 164: 1119–1127
21. Chapman LE, Mertz GJ, Peters CJ et al. (1999) Intravenous ribavirin for hantavirus pulmonary syndrome: safety and tolerance during 1 year of open-label experience. Ribavirin Study Group. *Antivir Ther* 4: 211–219
22. Hooper JW, Li D (2001) Vaccines against hantaviruses. *Curr Top Microbiol Immunol* 256: 171–191
23. Cho HW, Howard CR, Lee HW (2002) Review of an inactivated vaccine against hantaviruses. *Intervirology* 45: 328–333
24. Maes P, Keyaerts E, Bonnet V et al. (2006) Truncated recombinant Dobrava hantavirus nucleocapsid proteins induce strong, long-lasting immune responses in mice. *Intervirology* 49: 253–260
25. Lindkvist M, Lahti K, Lilliehook B et al. (2007) Cross-reactive immune responses in mice after genetic vaccination with cDNA encoding hantavirus nucleocapsid proteins. *Vaccine* 25: 1690–1699
26. Lee BH, Yoshimatsu K, Araki K et al. (2006) A pseudotype vesicular stomatitis virus containing Hantaan virus envelope glycoproteins G1 and G2 as an alternative to hantavirus vaccine in mice. *Vaccine* 24: 2928–2934