

R. Ulrich<sup>1</sup> · H. Meisel<sup>1</sup> · M. Schütt<sup>2</sup> · J. Schmidt<sup>1</sup> · A. Kunz<sup>3</sup> · B. Klempa<sup>1</sup> · M. Niedrig<sup>4</sup>  
P. Kimmig<sup>5</sup> · G. Pauli<sup>4</sup> · D. H. Krüger<sup>1</sup> · J. Koch<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup> Campus Mitte, Charité, Berlin

<sup>2</sup> Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Lübeck

<sup>3</sup> Klinikum am Steinenberg, Reutlingen

<sup>4</sup> Robert Koch-Institut, Berlin

<sup>5</sup> Landesgesundheitsamt Baden-Württemberg

## Verbreitung von Hantavirusinfektionen in Deutschland

### Hantaviren: „Emerging Viruses“

Im Jahr 1993 traten im Südwesten der USA, in der von den angrenzenden Bundesstaaten Arizona, Colorado, New Mexico und Utah gebildeten so genannten Four Corners-Region, gehäuft Todesfälle bei jungen, ansonsten gesunden Personen auf, die ein akutes Atemnotsyndrom (ARDS) aufwiesen. Serologische Untersuchungen schufen Anhaltspunkte für Infektionen mit einem neuen, bisher unbekanntem Hantavirus. Molekulargenetische Analysen führten dann zur Identifikation eines neuartigen Hantavirus, des Sin Nombre Virus (SNV), das von der Hirschmaus (*Peromyscus maniculatus*) übertragen wird. Aus diesem Grund wurde die Erkrankung als „hantavirales pulmonales Syndrom“ (HPS) bezeichnet. In der Folgezeit wurden weitere Neuwelt-Hantaviren sowohl in Nordamerika als auch in Süd- und Mittelamerika entdeckt. Infektionen mit humanpathogenen Neuwelt-Hantaviren führen zu Krankheitsverläufen, die meist durch Lungenfunktionsstörungen charakterisiert sind. Der Tod geht jedoch in der Regel auf einen kardiogenen Schock zurück. Gegenwärtig geht man davon aus, dass die Letalität nach Infektionen mit humanpathogenen Neuwelt-Hantaviren bei ca. 40% liegt.

In Europa und Asien sind bereits seit der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts Erkrankungsbilder wie das koreanische hämorrhagische Fieber, die hämorrhagische Nephrosonephritis, die Feldne-

phritis oder die Nephropathia epidemica (NE) bekannt [1, 2]. Sie werden heute unter dem Begriff „hämorrhagisches Fieber mit renalem Syndrom“ (HFRS) zusammengefasst [3]. Während das HPS insbesondere durch Lungenfunktionsstörungen gekennzeichnet ist, wird bei HFRS-Patienten in der Regel eine Störung der Nierenfunktion beobachtet, die bei schweren Verläufen eine Dialysetherapie erfordern kann.

Im Zuge von Untersuchungen nach dem Ende des Koreakrieges in den 50er-Jahren wurde das Hantaanvirus (HTNV), das Prototyp-Hantavirus, entdeckt [4]. Dabei handelt es sich um einen hochvirulenten, in Asien vorkommenden Erreger, der zu schweren Verläufen des HFRS mit einer Letalität von 15% führt. Die größte Gefahr für die Bevölkerung in Europa geht im Augenblick vom Dobravavirus (DOBV) aus: Infektionen mit einer hochvirulenten genetischen Linie des DOBV (s. Kapitel „Klinischer Verlauf“) führen bei etwa 12% der Infizierten zum tödlichen Ausgang der Erkrankung [5, 6]. Während in Mitteleuropa bisher meist über milde bis moderate Verläufe von Hantavirusinfektionen berichtet wurde, muss der Möglichkeit der Entstehung neuer, hochvirulenter Erreger oder deren Eindringen/Einschleppung nach Mitteleuropa erhöhte Aufmerksamkeit gewidmet werden. Die Gefährlichkeit der Hantaviren wird auch durch die Tatsache unterstrichen, dass sie von den Centers for Disease Control and Preventi-

on (CDC) in die Gruppe der potenziellen Biowaffen aufgenommen wurden.

Wegen des erstmaligen Auftauchens („emergence“) des SNV und verwandter Neuwelt-Hantaviren und der zyklisch auftretenden Ausbrüche von humanen Hantavirusinfektionen werden diese Viren zur Gruppe der „emerging viruses“ gezählt. Diese zyklischen Ausbrüche von humanen Hantavirusinfektionen sind typisch für zoonotische Erreger. Die Wirte stellen dabei ein Reservoir dar, in dem die evolutionären Adaptationen des Erregers stattfinden, die eine Veränderung der Virulenz hervorrufen können. Die Entdeckung der Hantaviren ist auch eng mit der Verbesserung diagnostischer Verfahren zum Virusnachweis verknüpft (Übersichten in [7, 8, 9]).

### Struktur und Übertragung

Taxonomisch gehören Hantaviren (Genus *Hantavirus*) zur Familie der *Bunyviridae*. Dabei handelt es sich um umhüllte, sphärische Viren mit einem segmentierten Negativstrang-RNA-Genom. In die Wirtszell-abgeleitete Hülle sind die Glykoproteine G1 und G2 eingelagert, die vom viralen M- (medium-)Genomsegment kodiert werden. Im Virion befindet sich das 3-geteilte Genom, das mit dem Nukleokapsidprotein (N-Protein) assoziiert ist, sowie die virale RNA-abhängige RNA-Polymerase. N-Protein und Polymerase werden vom S- (small-) bzw. L- (large-)Genomsegment kodiert.

Hantaviren werden von asymptomatisch, persistent infizierten Nagetieren auf den Menschen übertragen. Sie werden von infizierten Tieren mit Urin, Speichel und Fäzes ausgeschieden und wahrscheinlich vom Menschen als Aerosol aufgenommen. Endemische Ausbrüche von Hantavirusinfektionen werden als Folge einer Zunahme der Nagetier-Reservoirwirt-Population und ihrer Durchseuchung angesehen. So konnte retrospektiv das erstmalige Auftreten von Infektionen mit dem SNV 1993 in den USA auf klimatische Besonderheiten des Vorjahres (El Niño) und eine damit in Zusammenhang stehende starke Vermehrung der Hirschmaus zurückgeführt werden [10]. In Skandinavien haben epidemiologische Untersuchungen einen Anstieg der Rötelmaus-Populationsgröße in einem mehrjährigen Zyklus gezeigt, der mit der Häufigkeit von NE-Fällen korreliert [11]. Bisher gibt es nur für das hochvirulente, in Südamerika vorkommende Andesvirus (ANDV) einen Hinweis auf eine mögliche Übertragung von Mensch zu Mensch [12].

Gegenwärtig werden Hantaviruspezies anhand ihres Vorkommens in bestimmten Nagetierwirten und ihrer molekulargenetischen Eigenschaften definiert. In der Regel findet man eine Hantaviruspezies nur in einem Nagetierwirt (oder in nahe verwandten Spezies einer Gattung). Diese enge Assoziation zwischen der Spezies und dem Reservoirwirt wird durch die Theorie der Koevolution erklärt. Zusätzlich wird noch eine Reihe weiterer Evolutionsfaktoren diskutiert (s. [9]). Das Auftreten von Hantaviren ist an die Verbreitungsgebiete der entsprechenden Nagetierwirte gebunden. So findet man in Amerika Hantaviren, die von Vertretern der Unterfamilien Neuweltmäuse (*Sigmodontinae*) und Wühlmäuse (*Arvicolinae*) übertragen werden. In Europa und Asien bilden bestimmte „Echte Mäuse“ (*Murinae*) und Wühlmäuse (*Arvicolinae*) die Vektoren für Hantaviren.

## Diagnostik

Die klassische Serodiagnostik von Hantavirusinfektionen basiert auf Immunfluoreszenztests (IFT) unter Verwendung

von Hantavirus-infizierten Zellen. Daneben wurden in den vergangenen Jahren Enzymimmunoassays (ELISAs) unter Verwendung viraler Antigene entwickelt. Wegen der hohen Infektionsgefahr beim Umgang mit infektiösen Hantaviren müssen die Arbeiten in speziellen Hochsicherheitslaboren (Sicherheitsstufe L3) durchgeführt werden. ELISAs auf der Basis rekombinanter Antigene können somit die diagnostischen Untersuchungen erleichtern. Das N-Protein der Hantaviren induziert eine starke und lang anhaltende Antikörperantwort, weshalb es sich besonders für die Entwicklung rekombinanter Assays eignet [13,14]. Außerdem wird die Reaktivität von Patientenseren mit einem Abschnitt des SNV-G1-Hüllproteins zum Nachweis von akuten SNV-Infektionen genutzt [15]. N-Proteine verschiedener Hantaviren sind in heterologen Expressionssystemen, wie *E. coli*, Hefe- und Insektenzellen, mit hoher Effizienz gewonnen worden ([15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 23a]. Unter Verwendung rekombinanter N-Proteine von Puumalavirus (PUUV) und HTNV sind direkte und mAb-capture IgG- und  $\mu$ -capture-ELISAs zum Nachweis von Infektionen in Europa entwickelt worden [17, 20, 21, 24]. Serologische Untersuchungen von humanen Serumproben aus Europa haben jedoch gezeigt, dass für einen hochsensitiven Nachweis von DOBV-spezifischen Antikörpern die Verwendung des homologen N-Proteins als diagnostisches Antigen notwendig ist ([25], Meisel et al., eingereicht). Neben ELISAs werden auch Western Blots, Streifenimmunoblots und chromatographische Schnelltests für diagnostische Zwecke eingesetzt [15, 26, 27]. Wegen der Probleme, die mit den *E.-coli*-exprimierten N-Proteinen beobachtet wurden [28], werden gegenwärtig oft Insektenzell- oder Hefezell-exprimierte N-Proteine von PUUV und DOBV verwendet ([21, 29], Meisel et al. eingereicht). Als Bestätigungstests werden meist kommerzielle und In-house-Immunoblots und IFT unter Verwendung Hantavirus-infizierter Zellen eingesetzt ([30], Meisel et al., eingereicht).

Zur Typisierung von Hantavirusinfektionen werden in der Regel Neutralisationstests verwendet [31]. Wird hierfür das Chemilumineszenzprinzip (Che-

milumineszenz-Fokusreduktionsneutralisationstest; c-FRNT) eingesetzt, ist ein gut erkennbarer Nachweis von virusneutralisierenden Antikörpern möglich [32]. Durch den Vergleich der jeweiligen virusneutralisierenden Endpunkttiter mit den eingesetzten Viren kann eine Aussage über die Virusspezies, die mit dem infizierenden Hantavirus am meisten verwandt ist, getroffen werden. Hierin zeigt sich aber auch eine weitere entscheidende Limitation der Neutralisationstests: Die Möglichkeiten der Typisierung sind auf die zur Verfügung stehenden Virusspezies beschränkt. Außerdem wurden in einigen Fällen bei der Verwendung von Seren aus der frühen Phase der Infektion gleiche oder gering unterschiedliche Endpunkttiter für verschiedene Virusspezies beobachtet (■ Tabelle 1; 3-Ho1/41, 4-H632, 5-H636, 7-2462), sodass es notwendig erscheint, Serumproben aus der späten Rekonvaleszenzphase der Infektion zu untersuchen [31, 32a]. Problematisch ist auch die Bewertung von negativen Ergebnissen im FRNT von Serumproben bei positiven ELISA- und Bestätigungstestergebnissen.

Eine Lösung für die genannten Probleme könnte die Nukleinsäurediagnostik sein, die aber problematisch ist, da es nur in den ersten Tagen der akuten Phase der Infektion gelingt, virale Nukleinsäure mittels RT-PCR im Blut oder anderen Körperflüssigkeiten nachzuweisen.

## Seroprävalenz

Erste Hinweise auf das Vorkommen von Hantavirusinfektionen in Deutschland gehen auf Untersuchungen Mitte der 80er-Jahre zurück, bei denen in einem Serumpanel von Soldaten und anderem Militärpersonal durch IFT-Analyse 3 anti-Hantavirus-positive Proben gefunden wurden [33]. In einer ersten großen Seroprävalenzstudie untersuchten Zöller et al. [34] insgesamt 13.358 Seren von Einwohnern unterschiedlicher Regionen Deutschlands. Die durchschnittliche Seroprävalenz wurde mit ca. 1,7% bestimmt, unterschied sich jedoch deutlich zwischen Süd- und Südwestdeutschland (ca. 1,6%) einerseits und Berlin/Brandenburg (0,8%) andererseits. Eine erste Untersuchung der Normalbevölkerung in

Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz 2004 · 47:661–667  
DOI 10.1007/s00103-004-0858-8  
© Springer-Verlag 2004

R. Ulrich · H. Meisel · M. Schütt · J. Schmidt · A. Kunz · B. Klempa · M. Niedrig · P. Kimmig  
G. Pauli · D. H. Krüger · J. Koch

### Verbreitung von Hantavirusinfektionen in Deutschland

#### Zusammenfassung

Hantaviren gehören zur Gruppe der so genannten „emerging viruses“. Die in Europa vorkommenden humanpathogenen Viren rufen ein als „hämorrhagisches Fieber mit renalem Syndrom“ bezeichnetes Krankheitsbild unterschiedlicher Schweregrade hervor. Für die Diagnostik von Hantavirusinfektionen werden in der Regel Immunfluoreszenztests unter Verwendung Virus-infizierter Zellen oder Enzymimmunoassays und Immunoblots unter Verwendung rekombinanter Nukleokapsidprotein-derivate eingesetzt. Für einen hochsensitiven Nachweis im Enzymimmunoassay ist der Einsatz des jeweiligen homologen Hantavirus-Nukleokapsidproteins notwendig. Zur serologischen Typisierung eignen sich Neutralisationstests, die jedoch in einigen Fällen nur bei

Verwendung von Seren aus der späten Rekonvaleszenzphase aussagefähige Ergebnisse liefern. Die Seroprävalenz der Normalbevölkerung in Deutschland beträgt etwa 1%. Bei beruflich exponierten Risikogruppen, wie z. B. Waldarbeitern, wurde eine gegenüber der Normalbevölkerung höhere Seroprävalenz beobachtet. Endemiegebiete für Hantavirusinfektionen befinden sich insbesondere in Baden-Württemberg. In den Jahren 2001–2003 wurden bundesweit jährlich ca. 200 klinisch apparente Hantavirusinfektionen gemeldet. Ergebnisse von Neutralisationstests haben bisher nur Hinweise auf das Vorkommen von humanen Puumala- und Dobravavirusinfektionen, in sehr seltenen Fällen auch auf Infektionen mit Tulaviruses gegeben. Bisher wurden in Deutschland

nur milde bis moderate Verläufe von Hantavirusinfektionen beobachtet. Bis zu 10% der jährlich gemeldeten, klinisch apparenten Hantavirusinfektionen gehen auf importierte Infektionen zurück. Gegenwärtig liegen nur wenige molekulargenetische Befunde zur Verbreitung von Hantaviren in Deutschland vor. Weitere Untersuchungen an Patienten und bei Nagetieren sind notwendig, um diesbezüglich präzisere Informationen zu erlangen und die Gefährdung der Bevölkerung genauer beurteilen zu können.

#### Schlüsselwörter

Hantavirus · Hämorrhagisches Fieber mit renalem Syndrom · Nephropathia epidemica · Seroprävalenz · Risikogruppen · Endemiegebiete

### Epidemiology of hantavirus infections in Germany

#### Abstract

Hantaviruses belong to the group of “emerging” viruses. Pathogenic European hantaviruses can cause a human disease designated “hemorrhagic fever with renal syndrome” of varying severity. In general, diagnostics of hantavirus infections are based on immunofluorescence assays using virus-infected cells or enzyme immunoassays and Western blot tests using recombinant nucleocapsid proteins. For highly sensitive detection of hantavirus-specific antibodies in the enzyme immunoassay, a homologous hantavirus nucleocapsid protein is needed as a diagnostic antigen. Serological typing of hantavirus infections can be obtained by neutralization assays, which in certain cases require the use of late convalescent se-

ra. The seroprevalence in the normal German population is about 1%. In professionally exposed risk groups, e.g., forest workers, a seroprevalence higher than that in the normal population was observed. Endemic regions for hantavirus infections are located mainly in Baden-Württemberg. In the years 2001–2003 an annual number of about 200 clinically apparent hantavirus infections were registered in Germany. Neutralization assays detected almost exclusively human infections caused by Puumala and Dobrava viruses, only very rarely by Tula virus. Until this day in Germany mainly mild to moderate courses of human hantavirus infections have been documented. Besides infections caused by “German” hantaviruses,

up to 10% of the clinically apparent hantavirus infections registered annually in Germany are caused by infections imported from other countries, mainly from Europe. So far only very limited molecular genetic data about the circulating hantaviruses in Germany are available. Additional investigations are needed to get a more precise picture about the distribution of hantaviruses in Germany and to calculate the resulting risk for the human population.

#### Keywords

Hantavirus · Hemorrhagic fever with renal syndrome · Nephropathia epidemica · Seroprevalence · Risk groups · Endemic regions

Tabelle 1

## Ausgewählte Ergebnisse von Fokusreduktionsneutralisationstest- (FRNT-)Analysen mit Serumproben von Hantavirus-infizierten Patienten aus verschiedenen Regionen Deutschlands

Serumnummer	Herkunft	Reziproker Endpunkttiter für					
		HTNV	SEOV	DOBV-Af	DOBV-Aa	PUUV	TULV
1-H137/03	Reutlingen	160	n.d.	40	40	2.560	640
2-H102/03	Reutlingen	40	n.d.	<40	<40	2.560	160
3-H01/41	Bottrop	640	<40	640	n.d.	2.560	640
3-H90/01	Bottrop	40	<40	<40	n.d.	≥10.240	160
4-H632	Ulm	640	<40	40	n.d.	640	160
4-H756	Ulm	40	<40	<40	n.d.	2.560	40
5-H636	Ulm	640	<40	160	n.d.	640	640
5-H215	Ulm	40	<40	<40	n.d.	2.560	640
6-99015122C	Karlsburg	<40	<40	160	n.d.	<40	<40
7-2462	Frankfurt/Oder	160	160	160	n.d.	<40	40
7-H611	Frankfurt/Oder	40	40	160	n.d.	<40	40
8-H145	Lübbenau	40	<40	<40	n.d.	40	160
SP 47-7553	Nordvorpommern	<40	<40	<40	n.d.	40	640
9-H143/03	Schleswig-Holstein	160	160	2.560	160	40	40
Kontakt H144/03	Schleswig-Holstein	<40	<40	<40	<40	<40	n.d.
Kontakt H145/03	Schleswig-Holstein	<40	<40	<40	<40	n.d.	<40

HTNV Hantaanvirus; SEOV Seoulvirus; DOBV Dobravavirus; DOBV-Af Gelbhalsmaus-assoziiertes DOBV; DOBV-Aa Brandmaus-assoziiertes DOBV; PUUV Puumalavirus; TULV Tulavivirus; HFRS hämorrhagisches Fieber mit renalem Syndrom; n.d. nicht durchgeführt.

Die Seren stammten von 9 HFRS-Patienten aus Deutschland (1–9), einem Serum aus der Seroprävalenzstudie der deutschen Normalbevölkerung (SP) und 2 Seren von Familienangehörigen eines HFRS-Patienten (Kontakt H144/03, H145/03). Die jeweils höchsten reziproken Endpunkttiter sind hervorgehoben.

Mecklenburg-Vorpommern ergab ebenfalls nur eine niedrige Seroprävalenz (0,9%) [35].

Eine kürzlich durchgeführte Studie unter Verwendung eines repräsentativen Serumpanels der deutschen Bevölkerung, d. h. unter Verwendung von 6.537 Serumproben des Bundes-Gesundheits-surveys [36, 37, 38], zeigte in der Normalbevölkerung eine Seroprävalenz von ca. 1% (Koch et al., in Vorbereitung). Sie unterscheidet sich jedoch zwischen den einzelnen Bundesländern. Die höchsten Seroprävalenzen wurden in Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen und Sachsen-Anhalt beobachtet (■ Abb. 1a).

Bereits Anfang der 90er-Jahre wurden Endemiegebiete für Hantavirusinfektionen in Süd- und Südwestdeutschland, insbesondere in Baden-Württemberg und Bayern, beschrieben [34, 39]. In Übereinstimmung damit war eine deutlich höhere Seroprävalenz in den Regionen Reutlingen (3,12%), Göppingen (2,09%) und Würzburg (1,92%) beobachtet worden

[34]. Auch in der Region Ulm konnten gehäuft klinisch apparente Hantavirusinfektionen gefunden werden [32a, 40]. Klinische Fälle von Hantavirusinfektionen scheinen vor allem in den zentralen Bereichen Baden-Württembergs aufzutreten [41]. Das häufige Auftreten von Hantavirusinfektionen in Baden-Württemberg, insbesondere auf der Schwäbischen Alb, konnte auch in den Jahren 2000–2003 bestätigt werden [42, 43, 44, 44a].

Bestimmte Personengruppen sind wegen ihres Berufes einer erhöhten Exposition gegenüber Hantaviren ausgesetzt. Dies spiegelt sich bei ihnen in einem gehäuftem Auftreten von Infektionen und einer gegenüber der Normalbevölkerung erhöhten Seroprävalenz wider. So wurden erhöhte Seroprävalenzen für Waldarbeiter in Baden-Württemberg und Berlin/Brandenburg (etwa 4fach erhöht) sowie für Bisamjäger und bei Mitarbeitern eines Gestüts in Baden-Württemberg (etwa 6fach erhöht) gefunden [34]. Untersuchungen bei Waldarbeitern in Ba-

den-Württemberg zeigten in den Landkreisen Reutlingen und Tübingen Seroprävalenzen von über 5% [41]. Interessanterweise wurde in 2 voneinander unabhängigen Studien für Mecklenburg-Vorpommern kein oder ein nur geringfügiger Unterschied in den Seroprävalenzen zwischen Waldarbeitern und der Normalbevölkerung gefunden ([35], Koch et al., in Vorbereitung). Eine weitere Risikogruppe sind Soldaten im Feld, wie sich in einem Hantavirusausbruch während eines Militärmanövers in der Nähe von Ulm zeigte [40].

## Epidemiologie

Seit Einführung des Infektionsschutzgesetzes (IfSG) am 1.1.2001 ist nach § 7 Abs. 1 der direkte oder indirekte Nachweis von Hantaviren zu melden, sofern der Nachweis auf eine akute Infektion hinweist. Gemäß § 6 Abs. 1 IfSG besteht zudem eine Meldepflicht für den Krankheitsverdacht, die Erkrankung sowie Hantavirus-

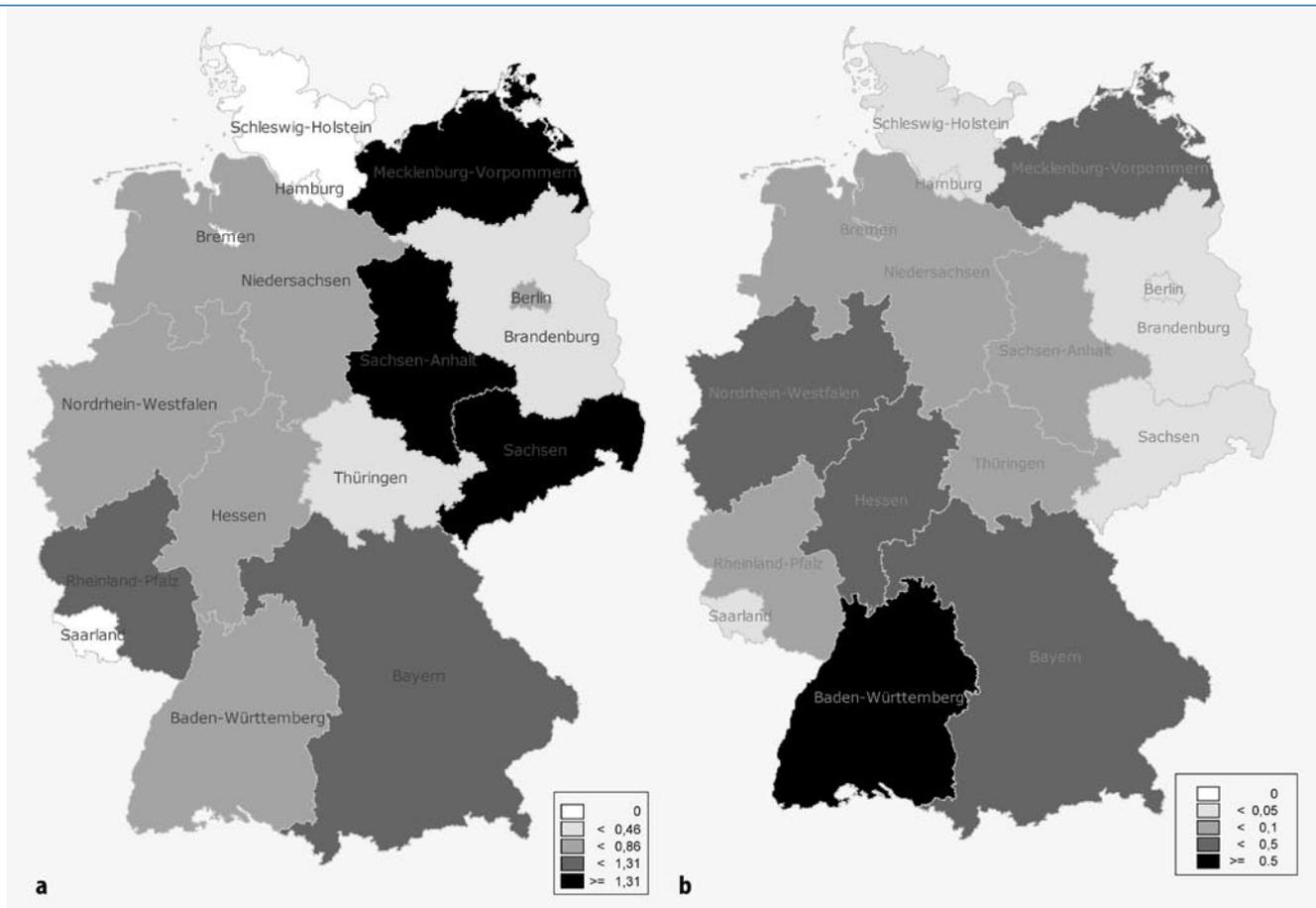


Abb.1 ▲ a Hantavirusseroprävalenz der deutschen Normalbevölkerung in % (Bundes-Gesundheits-survey 1998). In Schleswig-Holstein, Hamburg, Bremen und im Saarland wurden keine Hantavirus-IgG-ELISA-reaktiven, Immunoblot-bestätigten Humanseren nachgewiesen. b Zahl gemeldeter Hantaviruserkrankungen pro 100.000 Einwohner pro Jahr nach Bundesland, 2001–2003 (n=556)

bedingte Todesfälle an einem hämorrhagischen Fieber. Gegenwärtig liegen epidemiologische Daten für 3 Berichtsjahre vor. In die im Folgenden dargestellte Datenauswertung sind ausschließlich Ergebnisse von klinisch-labordiagnostisch bestätigten Hantavirusinfektionen eingegangen, d. h. von Patienten mit Symptomen einer akuten Hantavirusinfektion (s. Kapitel „Klinischer Verlauf“) und einem labordiagnostischen Nachweis einer akuten Erkrankung (in der Regel IgM-Antikörpernachweis und/oder IgG-Antikörpertiteranstieg, theoretisch auch positiver PCR-Befund oder Virusisolierung). Aufgrund der häufig unspezifischen Symptomatik einer Hantavirusinfektion muss von einer Untererfassung ausgegangen werden [45].

Im Zeitraum zwischen dem 1.1.2001 und dem 31.12.2003 sind dem Robert Koch-Institut bisher insgesamt 556 klinisch-labordiagnostisch bestätigte Hanta-

virusinfektionen übermittelt worden. Im Jahr 2002 (■ Abb.2b) sind im Vergleich zu den anderen Jahren (■ Abb.2a, d) deutlich mehr Erkrankungen aufgetreten. Diese Häufung ist auf ein epidemisches Geschehen in Baden-Württemberg zurückzuführen (■ Abb.2c), das sich in der Region der Schwäbischen Alb zugetragen hat. Die Ursachen sind in einer überdurchschnittlich starken Vermehrung der Rötelmäuse zu suchen. Diese Nagertart hatte durch den vorangegangenen milden Winter und das Nahrungsüberangebot („Buchmast“) extrem zugenommen [46]. Betrachtet man den zeitlichen Verlauf der durchschnittlich übermittelten Hantavirusinfektionen in den Jahren 2001–2003, so fällt ein deutlicher saisonaler Gipfel zwischen der 20. und 33. Meldeweche (Mitte Mai bis Mitte August) auf, in dem 43% aller Fälle übermittelt wurden (■ Abb.2).

Die Inzidenz für Hantavirusinfektionen liegt bundesweit im Durchschnitt

bei 0,2 Erkrankungen/100.000 Einwohner. Die berechneten Werte zeigen jedoch zwischen den einzelnen Jahren und den einzelnen Bundesländern große Schwankungen. In Baden-Württemberg, wo bekannte Endemiegebiete für Hantavirusinfektionen liegen, wurden in allen 3 Jahren die höchsten Inzidenzraten mit Werten zwischen 0,56 und 1,55 Erkrankungen/100.000 Einwohner beobachtet. Insgesamt wurden 52% aller bisher übermittelten Hantavirusinfektionen aus Baden-Württemberg gemeldet. In Mecklenburg-Vorpommern lagen die Inzidenzraten in den 3 Berichtsjahren mit Werten zwischen 0,23 und 0,45 Erkrankungen/100.000 Einwohner ebenfalls über dem Bundesdurchschnitt. In Nordrhein-Westfalen, Hessen und Bayern wurden im Berichtszeitraum in einzelnen Jahren Inzidenzraten oberhalb des Durchschnittswertes ermittelt (■ Abb.1b). Die niedrigsten Inzidenzraten (≤ 0,03 Erkrankun-

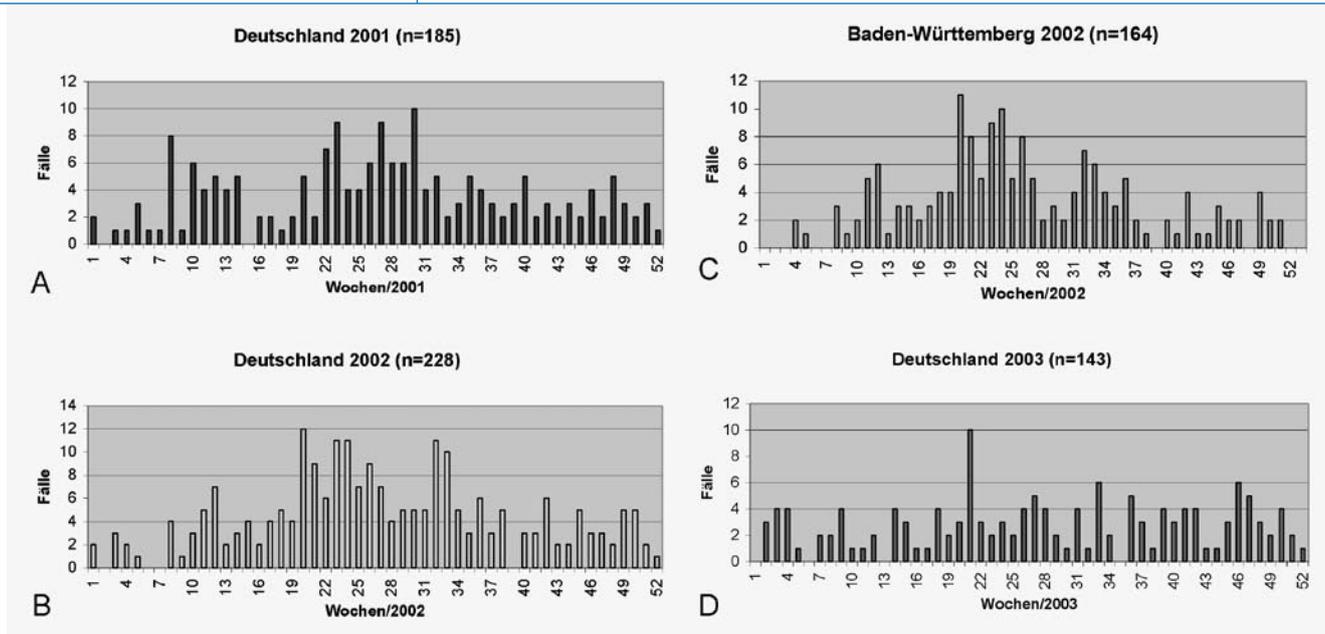


Abb.2 ▲ Anzahl der übermittelten klinisch apparenten Hantavirusinfektionen in Deutschland nach Meldewoche in den Jahren 2001 (a), 2002 (b) und 2003 (d). Als Vergleich ist die im Jahre 2002 aus Baden-Württemberg gemeldete Fallzahl gezeigt (c)

gen/100.000 Einwohner) zeigten die Bundesländer Sachsen, Brandenburg, Berlin, Schleswig-Holstein, Hamburg und das Saarland.

Etwas mehr als drei Viertel der übermittelten Hantavirusinfektionen ( $n=420$ ; 76%) entfielen auf Männer. Die ermittelten Inzidenzraten lagen in den 3 Berichtsjahren für Männer (0,35 Erkrankungen/100.000 Einwohner) 3-mal höher als für Frauen (0,11 Erkrankungen/100.000 Einwohner). Betroffen waren insbesondere Männer im berufstätigen Alter zwischen 20 und 59 Jahren (■ Tabelle 2).

### Klinischer Verlauf

Der klinische Verlauf eines HFRS kann in Abhängigkeit vom verursachenden Hantavirustyp und weiterer bislang unbekannter Faktoren äußerst variabel sein. Generell ist die Erkrankung durch 5 verschiedene Phasen (febrile, hypotensive, oligurische, polyurische und Rekonvaleszenzphase) mit typischen klinischen und laborchemischen Veränderungen charakterisiert (■ Tabelle 3) [47].

Nach einer durchschnittlichen Inkubationszeit von 2–5 Wochen beginnt die Erkrankung vorwiegend abrupt mit hohem Fieber und allgemeinen grippalen Symptomen. Es können auch eine kon-

junktivale Injektion, ein Exanthem und abdominale Beschwerden vorhanden sein. Die febrile Phase umfasst ca. 3–5 Tage und geht mit dem Auftreten einer Proteinurie in die hypotensive Phase über. Die Hypotension kann mild bis schwerwiegend verlaufen. Neben einer vorübergehenden Senkung des Blutdrucks sind auch protrahierte kollaptische Zustände oder eine Schocksymptomatik möglich. Pathophysiologisch scheint hierbei eine erhöhte Gefäßpermeabilität, die zu einem intravasalen Plasmaverlust führt, im Vordergrund zu stehen [48]. Charakteristische laborchemische Veränderungen dieser Phase sind eine Thrombozytopenie, eine Leukozytose sowie ein erhöhter Hämatokritwert. Nach Normalisierung des Blutdrucks folgt die oligurische Phase, deren Ausmaß oft in Relation zum Schweregrad der Erkrankung steht. Trotz Normalisierung der Thrombozytenzahl können in dieser Phase hämorrhagische Komplikationen auftreten, die jedoch nur selten schwerwiegend verlaufen. Aufgrund der Niereninsuffizienz ist in einigen Fällen eine vorübergehende Dialysebehandlung notwendig. Die Dauer der oligurischen Phase liegt bei ca. 2–5 Tagen. 13–21 Tage nach Erkrankungsbeginn tritt die polyurische Phase ein, die durch eine langsame Normalisie-

rung der Nierenfunktion, Reduktion der Proteinurie sowie eine Polyurie gekennzeichnet ist. Die anschließende Rekonvaleszenzphase mit Erreichen einer normalen Nierenfunktion umfasst mehrere Wochen bis Monate [47].

In Deutschland wurde seit Beschreibung des ersten klinischen Falls einer Hantavirusinfektion [49] über weitere Fälle mit zumeist milden bis moderaten Verläufen berichtet [50, 51, 52, 53, 54], während schwere Krankheitsverläufe sehr selten waren [55, 56, 57]. Bisher wurde die Hantavirusinfektion nur in einer Fallbeschreibung als kausales Ereignis für einen letalen Krankheitsverlauf diskutiert [58]. Diese in Deutschland beobachtete weniger schwere Form des HFRS führt kaum zu hämorrhagischen Komplikationen. Extrarenale Manifestationen können eine Begleithepatitis umfassen, vereinzelt wurde auch von einer Myokarditis sowie von Beteiligungen der Lunge [30, 57, 59, 60] oder des zentralen Nervensystems [61] berichtet.

Die NE stellt den typischen Verlauf einer Hantavirusinfektion in nord- und mitteleuropäischen Ländern, in denen das PUUV endemisch vorkommt, dar. In Deutschland sind jedoch mindestens 2 Virustypen endemisch. Infektionen durch PUUV treten vor allem im Süden und

Westen Deutschlands auf, während im Norden und Osten überwiegend DOBV-Infektionen nachgewiesen werden. Nach bisherigem Erkenntnisstand verlaufen klinische Fälle durch Infektionen mit dem DOBV, die in Nord- und Ostdeutschland akquiriert wurden, ähnlich wie PUUV-Infektionen, sodass vorgeschlagen wurde, auch dieses Krankheitsbild als NE zu bezeichnen [54]. Im Vergleich mit diesen wahrscheinlich durch die Brandmaus (*Apodemus agrarius*) übertragenen milden DOBV-Aa-Infektionen können Infektionen mit dem südosteuropäischen DOBV-Typ (DOBV-Af), der durch die Gelbhalsmaus (*A. flavicollis*) übertragen wird, schwere klinische Verläufe verursachen, die Infektionen mit dem asiatischen HTNV ähneln.

Eine Therapie der Hantavirusinfektion ist zurzeit nicht möglich, sodass die Behandlung betroffener Patienten in erster Linie symptomatisch ist. In einer chinesischen Studie zeigte die Applikation von Ribavirin einen positiven Einfluss auf schwere Krankheitsverläufe. Hier war das Auftreten einer Oligurie und von Hämorrhagien mit einer schweren Verlaufsform assoziiert [62]. Bislang gibt es jedoch kaum Studien, die eine frühzeitige prognostische Einschätzung des Krankheitsverlaufs aufgrund klinischer oder laborchemischer Daten sicher zulassen. Es ist davon auszugehen, dass in Deutschland die überwiegende Zahl von Hantavirusinfektionen asymptomatisch bzw. mit unspezifischen Allgemeinsymptomen verläuft, sodass eine Diagnosestellung oft nicht erfolgt. Dieses erklärt, dass die Zahl der gemeldeten Hantavirusinfektionen deutlich geringer ist als die Zahl der zu erwartenden jährlich auftretenden Infektionen, die sich aus der Seroprävalenz ableiten lässt.

### Infektionen mit Puumala- und Dobravavirus

Serologische Untersuchungen legten nahe, dass in Deutschland Infektionen mit PUUV- und HTNV-verwandten Hantaviren vorkommen [34]. In Übereinstimmung damit wurde bei über 90% der an das RKI gemeldeten Hantavirusinfektionen PUUV als Erreger angegeben. Bei den restlichen Infektionen ist wahrschein-

Tabelle 2

Durchschnittlich übermittelte Hantavirusfälle pro 100.000 Einwohner nach Alter und Geschlecht, Deutschland 2001–2003			
Altersgruppe/Jahre	Zahl der gemeldeten Hantavirusfälle pro 100.000 Einwohner		
	Männer	Frauen	Gesamt
0–14	0,05	0,02	0,04
15–19	0,28	0,10	0,19
20–24	0,54	0,15	0,35
25–29	0,45	0,12	0,29
30–39	0,57	0,16	0,37
40–49	0,59	0,20	0,40
50–59	0,37	0,12	0,24
60–69	0,19	0,09	0,14
≥70	0,04	0,04	0,04
Gesamt	0,35	0,11	0,22

Tabelle 3

Vergleich der klinischen Parameter bei Infektionen mit dem Puumalavirus (PUUV) in Europa und mit dem Hantaanvirus (HTNV) in Asien (aus [45]; modifiziert). Klinische Verläufe von apparenten Infektionen mit dem mitteleuropäischen Dobravavirus (DOBV-Aa) ähneln wahrscheinlich den Verläufen bei PUUV-Infektionen; Infektionen mit dem südosteuropäischen DOBV (DOBV-Af) denen bei HTNV-Infektionen (die Zahl von klinisch charakterisierten DOBV-Infektionen in Mitteleuropa ist im Moment noch zu gering, um statistische Angaben zu ermöglichen)

Parameter	Häufigkeit (in %) bei Infektion mit	
	PUUV (Europa)	HTNV (Asien)
<i>Allgemeine Symptome</i>		
Fieber ≥39°C	95–100	100
Kopfschmerz	79–90	86–97
Abdominalschmerz	50–75	85–92
Rückenschmerz	63–85	91–95
Hypotension (<90/60 mmHg)	40	40–80
<i>Nephrologische Komplikationen</i>		
Oligurie (<0,3 l/d)	30–70	60–70
Proteinurie (>3 g/d)	62–100	100
Mikrohämaturie	58–85	85
<i>Hämorrhagische Komplikationen</i>		
Konjunktivale Einblutungen	18	25–64
Petechien	12	32–94
Epistaxis, Hämatemesis, Meläna	10	72
<i>Laborparameter</i>		
Thrombozytopenie (<100.000/μl)	50–80	60–80
Serumkreatininerhöhung (>265 μmol/l)	70–95	90–100

lich DOBV der Auslöser der Erkrankung. Wegen der Probleme der Hantavirusserodiagnostik sind weitere gemeinsame Untersuchungen durch das RKI und das Konsiliarlabor für Hantaviren (Institut für Virologie der Charité) angezeigt, um bei klinisch apparenten Infektionen ge-

nauere Angaben zur auslösenden Hantavirusart bei klinisch apparenten Infektionen machen zu können.

Die Typisierung der in Deutschland vorkommenden humanpathogenen Hantaviren beruht vor allem auf den Ergebnissen von Neutralisationstests. So wur-

Tabelle 4

## Hinweise auf Hantavirusinfektionen bei in Deutschland vorkommenden potenziellen Hantavirus-Reservoirwirten

Nagetier-Spezies	Fanggebiet Bundesland	Hantavirusnachweis		Referenz
		Antikörper	Nukleinsäure	
Rötelmaus ( <i>Clethrionomys glareolus</i> )	Lonsee/Ulm/Baden-Württemberg	+	n.d.	Pilaski et al., 1991b [64]
	Baden-Württemberg	n.d.	n.d. (Antigen-positiv)	Clement et al., 1996 [40]
	Nordrhein-Westfalen	+	+	Heiske et al., 1999 [67]
	Baden-Württemberg	+	+	Kimmig et al., 2001 [41]
Feldmaus ( <i>Microtus arvalis</i> )	Oldenbrock/Niedersachsen	+	n.d.	Pilaski et al., 1991b [64]
	Baden-Württemberg	+	+	Kimmig et al., 2001 [41]
	Brandenburg	+	+	Klempa et al., 2003 [63]
( <i>Apodemus</i> spp.)	Baden-Württemberg	+	n.d.	Kimmig et al., 2001 [41]
Wanderratte ( <i>Rattus norvegicus</i> )	Heinsen, Stade/Niedersachsen	+	n.d.	Pilaski et al., 1991b [64]
Westliche Hausmaus ( <i>Mus domesticus</i> )	Celle/Niedersachsen	+	n.d.	Pilaski et al., 1991b [64]
Bisam ( <i>Ondatra zibethicus</i> )	Brandenburg, Sachsen-Anhalt	+	+	Vahlenkamp et al., 1998 [69]
Schermaus ( <i>Arvicola terrestris</i> )	Baden-Württemberg	+	n.d.	Kimmig et al., 2001 [41]

n.d. nicht durchgeführt.

den mithilfe von FRNTs und c-FRNTs in Deutschland bisher fast ausschließlich PUUV- und DOBV-Infektionen diagnostiziert ([30, 32a, 52, 54, 60]; Meisel u. Ulrich, unveröffentlichte Daten). Bisher lagen nur 2 Serumproben vor, die auf Infektionen mit TULV oder einem TULV-verwandten Hantavirus zurückzuführen sind ([63], Koch et al., in Vorbereitung). **■ Tabelle 1** zeigt Beispiele für die Reaktivität von DOBV-, PUUV- und TULV-reaktiven Humansenen aus Deutschland. Bei einem HFRS-Patienten aus Norddeutschland (9-H143/03) wurden auch die Familienmitglieder (H144/03; H145/03) getestet, ohne jedoch einen Hinweis auf eine Infektion zu bekommen.

Ogleich frühere Daten, insbesondere der Nachweis von Hantavirus-infizierten Ratten in Deutschland [64], auch das Vorkommen von humanen Seoulvirus- (SEOV-)Infektionen nahe legten (**■ Tabelle 4**), zeigten alle bisherigen Neutralisationstests mit Patientenserum aus Deutschland keine diesbezüglichen Hinweise ([30], Ulrich et al., unveröffentlichte Daten).

Sollten die milden klinischen Verläufe des HFRS in Nord- und Ostdeutschland durch das weniger virulente Brandmaus-assoziierte DOBV-Aa hervorgerufen werden, sollte sich dieses möglicherweise in einem entsprechenden Muster der c-FRNT-Reaktivitäten, d. h. in einer stärkeren Reaktivität der Seren mit DOBV-Aa

als mit DOBV-Af, widerspiegeln. Bisherige c-FRNT-Untersuchungen zeigen sowohl Seren mit gleichen Endpunkttitern für DOBV-Aa und DOBV-Af als auch Seren, die mit DOBV-Aa oder DOBV-Af stärker reagieren (Klempa et al., eingereicht; Ulrich et al., unveröffentlichte Daten). Aus diesem Grund kommt der Aufklärung der Nukleinsäuresequenzen der in Deutschland zirkulierenden Hantaviren große Bedeutung zu. Bisher liegen jedoch nur Hantavirussequenzdaten von 2 Patienten vor. Bereits vor einigen Jahren war bei einem deutschen Patienten mit einem schweren HFRS-Verlauf eine PUUV-Sequenz identifiziert worden [56]. Einen Durchbruch stellt die erstmalige Auffindung einer DOBV-Aa-verwandten Sequenz bei einem HFRS-Patienten in Norddeutschland dar [65] (**■ Abb. 3**).

Für die Abschätzung von Infektionsrisiken für die Bevölkerung sind auch Untersuchungen in Nagetierpopulationen von großer Bedeutung. In Deutschland kommt eine Reihe von Nagetierspezies vor, die als potenzielle Wirte von Hantaviren beschrieben worden sind, wie z. B. Brand- und Gelbhalsmaus, Erd- und Feldmaus, Haus- und Wanderratte und Rötelmaus [66] (**■ Tabelle 4**). Bisher liegen nur wenige molekulargenetische Befunde vor, die das Vorkommen von PUUV und TULV in der Rötel- bzw. Feldmaus in Deutschland belegen [63, 67] (**■ Tabelle 4**). Einzelne Nachweise von Hantavirus-

spezifischen Antikörpern in Nagetierwirten (**■ Tabelle 4**) können auch auf sog. Spill-over-Infektionen zurückgehen, bei denen das Hantavirus nicht weiter übertragen wird. Intensive gemeinsame molekularepidemiologische Untersuchungen durch Kliniker, Zoologen/Säugetierkundler und Virologen sind notwendig, um die in Deutschland vorkommenden humanpathogenen Hantaviren genauer zu charakterisieren.

### Hinweise auf importierte Hantavirusinfektionen

Im Jahr 2002 wurde über die erste nach Europa importierte Infektion mit einem Neuwelt-Hantavirus berichtet [68]. In Deutschland liegen für 85% der in den Jahren 2001–2003 an das RKI gemeldeten Infektionen Angaben zum wahrscheinlichen Infektionsland vor. 91% wurden in Deutschland erworben, die übrigen Infektionen stammen zum überwiegenden Teil (8%) aus dem europäischen Ausland [43, 44].

Für Deutschland liegen bisher keine Hinweise auf importierte Infektionen mit den hochvirulenten Neuwelt-Hantaviren vor. Die Etablierung von IgM- und IgG-ELISAs auf der Basis Hefe-exprimierter N-Proteine des nordamerikanischen SNV und des südamerikanischen ANDV zeigten jedoch die Notwendigkeit der Verwendung eines homologen Antigens für

einen hochsensitiven Antikörpernachweis an (Schmidt et al., eingereicht). Interessanterweise wurden vor kurzem bei einem Patienten mit Nierensymptomatik ausschließlich SNV- und ANDV-IgG-Antikörper, jedoch keine PUUV-, HTNV- oder DOBV-spezifischen Antikörper nachgewiesen (Schmidt, Ulrich, Meisel, unveröffentlichte Daten). Der in den USA verwendete Streifenimmunoblot-Test [15] bestätigte diesen Befund (Hjelle, persönliche Mitteilung), sodass von einer Infektion mit einem bisher nicht bekannten, möglicherweise importierten Hantavirus ausgegangen wird. Auch die hohe Seroprävalenz von Hantavirus-spezifischen Antikörpern bei russischen Umsiedlern in Mecklenburg-Vorpommern ist sehr wahrscheinlich auf Infektionen außerhalb Deutschlands zurückzuführen [35].

### Schlussfolgerungen und Ausblick

Im Vergleich zu osteuropäischen und skandinavischen Ländern ist die Seroprävalenz der Normalbevölkerung für Hantaviren in Deutschland niedrig. In bestimmten endemischen Regionen Süd- und Südwestdeutschlands ist sie jedoch deutlich erhöht. Außerdem werden dort saisonale Häufungen von klinisch apparenten Hantavirusinfektionen beobachtet. Durch eine enge Vernetzung von Klinikern, Laboratoriumsmedizinern, dem RKI und dem Konsiliarlabor für Hantaviren sollte die serologische Diagnostik von Hantavirusinfektionen weiter verbessert werden. Bei Patienten mit akutem Nierenversagen sollte eine Hantavirusinfektion differenzialdiagnostisch in Betracht gezogen und nach Rücksprache mit Expertenlaboren frühzeitig Materialien (Vollblut, Serum, Urin) entnommen und sachgerecht in das Untersuchungslabor transportiert werden. Neben Infektionen mit „heimischen“ Hantaviren ist der Möglichkeit importierter Hantavirusinfektionen größeres Augenmerk zu widmen. Zusätzlich sollte die molekulargenetische Diagnostik von Hantaviren weiterentwickelt werden. Sero- und molekularepidemiologische Studien an Nagetierpopulationen sind notwendig, um eine genauere Kenntnis der zirkulierenden Hantavi-

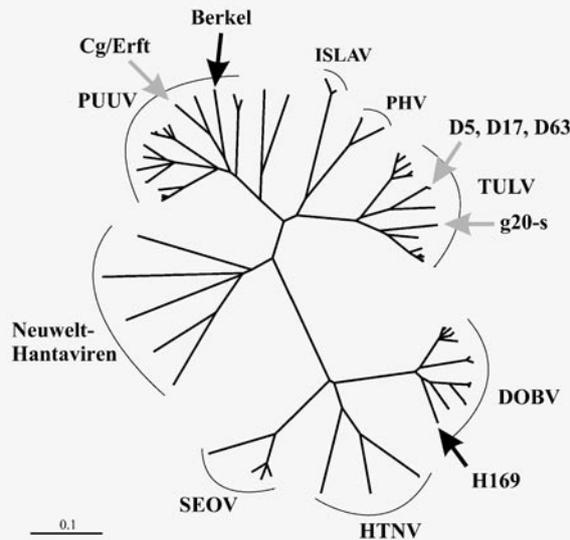


Abb.3 ▲ Phylogenetischer Stammbaum (Neighbor-joining-Methode nach dem Evolutionsmodell von Tamura-Nei) der Nukleokapsidprotein-kodierenden Sequenzen von in Europa vorkommenden Hantaviren und ausgewählten asiatischen und amerikanischen Hantaviren (für Details s. [63, 65]). Die aus Deutschland stammenden Hantavirussequenzen aus Nagetieren und von HFRS-Patienten sind durch Pfeile markiert (Nagetiere: grau; HFRS-Patienten: schwarz). Bisher liegen 2 Hantavirussequenzen von Patienten vor: PUUV [56] und DOBV-Aa (H169/02; [65]). In Rötelmaus *Clethrionomys glareolus* (Cg-Erft) und Feldmaus *Microtus arvalis* (D5, D17, D63, g20-s) sind PUUV- bzw. TULV-Sequenzen detektiert worden ([63, 67], Scharninghausen et al., GenBank AF164093). Verglichen wurden die Sequenzen von Neuwelt-Hantaviren sowie Puumalavirus (PUUV), Isla Vista Virus (ISLAV), Prospect Hill Virus (PHV), Tulavirius (TULV), Dobravavirus (DOBV), Hantaanvirus (HTNV) und Seoulvirus (SEOV)

russpezies und damit der Gefährdung der Bevölkerung zu erhalten.

### Korrespondierender Autor

Dr. R. Ulrich

Bundesforschungsanstalt für Viruskrankheiten der Tiere, Institut für Epidemiologie, Seestraße 55, 16868 Wusterhausen  
E-Mail: rainer.ulrich@was.bfaw.de

### Danksagung

Die Herstellung und Charakterisierung der rekombinanten Nukleokapsidproteine und ihre Verwendung erfolgte in enger Kooperation mit dem Institut für Biotechnologie, Vilnius, und dem Biomedizinischen Forschungszentrum, Riga. Die Untersuchungen wurden durch das Bundesministerium für Gesundheit (Projekt 325-4471-02/40), die Europäische Union (QLK2-CT-1999-01119), das Bundesministerium für Bildung und Forschung/Internationales Büro der DLR (LTU 00/001) und die Charité unterstützt. Die Autoren möchten den vielzähligen Kolleginnen und Kollegen im In- und Ausland für die freundliche Überlassung von biologischen Proben herzlich danken.

**Interessenkonflikt:** Keine Angaben

### Literatur

1. Johnson KM (2001) Hantaviruses: history and overview. In: Schmaljohn CS, Nichol ST (eds) Hantaviruses. Curr Top Microbiol Immunol 256:1–14
2. Sirotni BZ, Keiser NP (2001) On the history of the study of haemorrhagic fever with renal syndrome in eastern Russia. Nephrol Dial Transplant 16:1288–1290
3. World Health Organization (1983) Haemorrhagic fever with renal syndrome: memorandum from a WHO meeting. Bull WHO 61:269–275
4. Lee HW, Lee PW, Johnson KM (1978) Isolation of the etiologic agent of Korean hemorrhagic fever. J Infect Dis 137:298–308
5. Papa A, Johnson AM, Stockton PC et al. (1998) Retrospective serological and genetic study of the distribution of hantaviruses in Greece. J Med Virol 55:321–327
6. Avsic-Zupanc T, Petrovec M, Furlan P et al. (1999) Hemorrhagic fever with renal syndrome in the Dolenjska region of Slovenia – a 10-year survey. Clin Infect Dis 28:860–865
7. Schmaljohn C, Hjelle B (1997) Hantaviruses: a global disease problem. Emerg Infect Dis 3:95–104
8. Krüger DH, Ulrich R, Lundkvist Å (2001) Hantavirus infections and their prevention. Microbes Infect 3:1129–1144
9. Ulrich R, Hjelle B, Pitra C, Krüger DH (2002) Emerging viruses: The case „Hantavirus“. Intervirology 45:318–327
10. Hjelle B, Glass GE (2000) Outbreak of hantavirus infection in the Four Corners region of the United States in the wake of the 1997–1998 El Niño-southern oscillation. J Infect Dis 181:1569–1573

11. Niklasson B, Hornfeldt B, Lundkvist Å et al. (1995) Temporal dynamics of Puumala virus antibody prevalence in voles and of nephropathia epidemica incidence in humans. *Am J Trop Med Hyg* 53:134–140
12. Padula PJ, Edelstein A, Miguel SD et al. (1998) Hantavirus pulmonary syndrome outbreak in Argentina: molecular evidence for person-to-person transmission of Andes virus. *Virology* 241:323–330
13. Zöller L, Scholz J, Stohwasser R et al. (1989) Immunoblot analysis of the serological response in hantavirus infections. *J Med Virol* 27:231–237
14. Lundkvist Å, Hörling J, Niklasson B (1993) The humoral response to Puumala virus infection (nephropathia epidemica) investigated by viral protein specific immunoassays. *Arch Virol* 130:121–130
15. Hjelle B, Jenison S, Torrez-Martinez N et al. (1997) Rapid and specific detection of Sin Nombre virus antibodies in patients with hantavirus pulmonary syndrome by a strip immunoblot assay suitable for field diagnosis. *J Clin Microbiol* 35:600–608
16. Feldmann H, Sanchez A, Morzunov S et al. (1993) Utilization of autopsy RNA for the synthesis of the nucleocapsid antigen of a newly recognized virus associated with hantavirus pulmonary syndrome. *Virus Res* 30:351–367
17. Zöller L, Yang S, Gött P et al. (1993) Use of recombinant nucleocapsid proteins of the Hantaan and Nephropathia epidemica serotypes of hantaviruses as immunodiagnostic antigens. *J Med Virol* 39:200–207
18. Jenison S, Yamada T, Morris C et al. (1994) Characterization of human antibody responses to four corners hantavirus infections among patients with hantavirus pulmonary syndrome. *J Virol* 68:3000–3006
19. Yamada T, Hjelle B, Lanzi R et al. (1995) Antibody responses to Four Corners hantavirus infections in the deer mouse (*Peromyscus maniculatus*): identification of an immunodominant region of the viral nucleocapsid protein. *J Virol* 69:1939–1943
20. Vapalahti O, Lundkvist Å, Kallio-Kokko H et al. (1996) Antigenic properties and diagnostic potential of Puumala virus nucleocapsid protein expressed in insect cells. *J Clin Microbiol* 34:119–125
21. Kallio-Kokko H, Vapalahti O, Lundkvist Å, Vaheiri A (1998) Evaluation of Puumala virus IgG and IgM enzyme immunoassays based on recombinant baculovirus-expressed nucleocapsid protein for early nephropathia epidemica diagnosis. *Clin Diagn Virol* 10:83–90
22. Brus Sjölander K, Golovljova I, Plyusnin A, Lundkvist Å (2000) Diagnostic potential of Puumala virus nucleocapsid protein in *Drosophila melanogaster* cells. *J Clin Microbiol* 38:2324–2329
23. Dargeviciute A, Brus Sjölander K, Sasnauskas K et al. (2002) Yeast-expressed Puumala hantavirus nucleocapsid protein induces protection in a bank vole model. *Vaccine* 20:3523–3531
- 23a. Razanskiene A, Schmidt J, Geldmacher A, Ritzi A, Niedrig M, Lundkvist A, Krüger DH, Meisel H, Sasnauskas K, Ulrich R (2004) High yields of stable and highly pure nucleocapsid proteins of different hantaviruses can be generated in the yeast *Saccharomyces cerevisiae*. *J Biotechnol* (im Druck)
24. Zöller LG, Yang S, Gött P et al. (1993) A novel  $\mu$ -capture enzyme-linked immunosorbent assay based on recombinant proteins for sensitive and specific diagnosis of hemorrhagic fever with renal syndrome. *J Clin Microbiol* 31:1194–1199
25. Sjölander KB, Lundkvist Å (1999) Dobrava virus infection: serological diagnosis and cross-reactions to other hantaviruses. *J Virol Methods* 80:137–143
26. Schubert J, Tollmann F, Weissbrich B (2001) Evaluation of a pan-reactive hantavirus enzyme immunoassay and of a hantavirus immunoblot for the diagnosis of nephropathia epidemica. *J Clin Virol* 21:63–74
27. Hujakka H, Koistinen V, Kuronen I et al. (2003) Diagnostic rapid tests for acute hantavirus infections: specific tests for Hantaan, Dobrava and Puumala viruses versus a hantavirus combination test. *J Virol Methods* 108:117–122
28. Sjölander KB, Elgh F, Kallio-Kokko H et al. (1997) Evaluation of serological methods for diagnosis of Puumala hantavirus infection (nephropathia epidemica). *J Clin Microbiol* 35:3264–3268
29. Kallio-Kokko H, Lundkvist Å, Plyusnin A et al. (2000) Antigenic properties and diagnostic potential of recombinant Dobrava virus nucleocapsid protein. *J Med Virol* 61:266–274
30. Sibold C, Ulrich R, Labuda M et al. (2001) Dobrava hantavirus causes hemorrhagic fever with renal syndrome in central Europe and is carried by two different *Apodemus* mice species. *J Med Virol* 63:158–167
31. Lundkvist Å, Hukic M, Hörling J et al. (1997) Puumala and Dobrava viruses cause hemorrhagic fever with renal syndrome in Bosnia-Herzegovina: evidence of highly cross-neutralizing antibody responses in early patient sera. *J Med Virol* 53:51–59
32. Heider H, Ziaja B, Priemer C et al. (2001) A chemiluminescence detection method of hantaviral antigens in neutralisation assays and inhibitor studies. *J Virol Methods* 96:17–23
- 32a. Rasche FM, Uhel B, Ulrich R, Krüger DH, Karges W, Czock D, Hampf W, Keller F, Meisel H, von Müller L (2004) Thrombocytopenia is a predictor for acute renal failure in Puumala hantavirus infections. *Emerg Infect Dis* (im Druck)
33. Antoniadis A, Pilaski J, Klein H et al. (1985) Serologic evidence for Korean Haemorrhagic Fever in Western Germany. *Zbl Bakt Hyg A* 260:459
34. Zöller L, Faulde M, Meisel H et al. (1995) Seroprevalence of hantavirus antibodies in Germany as determined by a new recombinant enzyme immunoassay. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 14:305–313
35. Martens H (2000) Serologische Untersuchungen zur Prävalenz und zum Verlauf von Hantavirus-Infektionen in Mecklenburg-Vorpommern. *Gesundheitswesen* 52:71–77
36. Thierfelder W, Seher C, Thefeld W (1998) Der Bundes-Gesundheitssurvey. *Gesundheitswesen* 60:69–76
37. Bellach BM, Knopf H, Thefeld W (1998) Der Bundes-Gesundheitssurvey 1997/98. *Gesundheitswesen* 60:59–68
38. Thefeld W, Stolzenberg H, Bellach BM (1999) Bundes-Gesundheitssurvey: Response, Zusammensetzung der Teilnehmer und Non-Responder-Analyse. *Gesundheitswesen* 61:57–61
39. Pilaski J, Ellerich C, Kreutzer T et al. (1991) Haemorrhagic fever with renal syndrome in Germany. *Lancet* 337:111
40. Clement J, Underwood P, Ward D et al. (1996) Hantavirus outbreak during military manoeuvres in Germany. *Lancet* 347:336
41. Kimmig P, Silva Gonzalez R, Backe H et al. (2001) Epidemiologie von Hantaviren in Baden-Württemberg. *Gesundheitswesen* 63:107–112
42. Kunz A, Susset MA, Szepeanski B, Braun B (2002) Die Nephropathia epidemica. Wichtige Differentialdiagnose des akuten Nierenversagens im Endemiegebiet Reutlingen. *Dtsch Med Wochenschr* 127:1685–1689
43. Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2001 (2002) Robert Koch-Institut, Berlin, S 61–63
44. Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2002 (2003) Robert Koch-Institut, Berlin, S 65–68
- 44a. Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2003 (2004) Robert Koch-Institut, Berlin, S 73–77
45. Krüger DH, Ulrich R, Schütt M, Meisel H (2002) „Emerging viruses“: Hantavirus-Infektionen als Ursache des akuten Nierenversagens. *Dtsch Arztebl* 99:A645–651
46. Kimmig P, Wagner-Wiening C, Hassler D (2002) Hantaviren – „exotische“ Viren in Deutschland. *Dtsch Med Wochenschr* 127:2369–2370
47. Hjelle B, Jenison SA, Goade DE et al. (1995) Hantaviruses: clinical, microbiologic, and epidemiologic aspects. *Crit Rev Clin Lab Sci* 32:469–508
48. Khaiboullina SF, St Jeor SC (2002) Hantavirus immunology. *Viral Immunol* 15:609–625
49. Zeier M, Andrassy K, Waldherr R, Ritz E (1986) Akutes Nierenversagen durch Hantavirus. Fallbeobachtung in der Bundesrepublik. *Dtsch Med Wochenschr* 111:207–210
50. Gärtner L, Emmerich P, Schmitz H (1988) Hantavirusinfektionen als Ursache von akutem Nierenversagen. *Dtsch Med Wochenschr* 113:937–940
51. Kaczmarek S, Stolpe H, Adomßent G (1994) Akute Niereninsuffizienz im Kindesalter durch Hantaviren. *Monatsschr Kinderheilkd* 142:262–265
52. Meisel H, Lundkvist Å, Gantzer K et al. (1998) First case of infection with hantavirus Dobrava in Germany. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 17:884–885
53. Aker S, Ivens K, Pilaski J et al. (2000) Akutes Nierenversagen bei Hantavirusinfektionen. *Med Klin (München)* 95:213–217
54. Schütt M, Gerke P, Meisel H et al. (2001) Clinical characterization of Dobrava hantavirus infections in Germany. *Clin Nephrol* 55:371–374
55. Zeier M, Zöller L, Weinreich T et al. (1992) Severe hemorrhagic complications from infection with nephropathia epidemica strain of hantavirus. *Clin Nephrol* 38:190–192
56. Pilaski J, Feldmann H, Morzunov S et al. (1994) Genetic identification of a new Puumala virus strain causing severe hemorrhagic fever with renal syndrome in Germany. *J Infect Dis* 170:1456–1462
57. Schütt M, Meisel H, Krüger DH et al. (2004) Life-threatening Dobrava hantavirus infection with unusually extended pulmonary involvement. *Clin Nephrol* (im Druck)
58. Tenstedt C, Wünschmann S, Schmitz H, Schreiber M (1994) Pathologisch-anatomische Befunde nach serologisch und molekularbiologisch nachgewiesener Hantaanvirus-Infektion. *Zentralbl Pathol* 140:173–180
59. Schreiber M, Laue T, Wolff C (1996) Hantavirus pulmonary syndrome in Germany. *Lancet* 347:336–337
60. Mentel R, Bordihn N, Wegner U et al. (1999) Hantavirus Dobrava infection with pulmonary manifestation. *Med Microbiol Immunol (Berl)* 188:51–53
61. Bergmann F, Krone B, Bleich S et al. (2002) Encephalitis due to a hantavirus infection. *J Infect* 45:58–59
62. 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
63. Klempa B, Meisel H, Rätz S et al. (2003) Occurrence of renal and pulmonary syndrome in a region of North-East Germany where Tula hantavirus circulates. *J Clin Microbiol* 41:4894–4897
64. Pilaski J, Ellerich C, Kreutzer T et al. (1991) Endemisches Vorkommen des hämorrhagischen Fiebers mit renalem Syndrom (HFRS) in der Bundesrepublik Deutschland. *Z Ärztl Fortbild (Jena)* 85:869–874
65. Klempa B, Schütt M, Auste B et al. (2004) First molecular identification of human Dobrava virus infection in Central Europe. *J Clin Microbiol* 42:1322–1325
66. Mitchell-Jones AJ, Amori G, Bogdanowicz W et al. (1999) The atlas of European mammals. Academic Press, London, San Diego (CA)
67. Heiske A, Anheier B, Pilaski J et al. (1999) A new *Clethrionomys*-derived hantavirus from Germany: evidence for distinct genetic sublineages of Puumala viruses in Western Europe. *Virus Res* 61:101–112
68. Murgue B, Domart Y, Coudrier D et al. (2002) First reported case of imported hantavirus pulmonary syndrome in Europe. *Emerg Infect Dis* 8:106–107
69. Vahlenkamp M, Müller T, Tackmann K, Löschner U, Schmitz H, Schreiber M (1998) The muskrat (*Ondatra zibethicus*) as a new reservoir for Puumala-like hantavirus in Europe. *Virus Res* 57:139–150