Open Access

Berl Münch Tierärztl Wochenschr
DOI 10.2376/0005-9366-18003

© 2018 Schlütersche Verlagsgesellschaft mbH & Co. KG
ISSN 0005-9366

Korrespondenzadresse:
Rainer.Ulrich@fli.de

Eingegangen: 03.01.2018
Angenommen: 04.07.2018

Online first: 05.10.2018
http://vetline.de/open-access/158/3216/

Universität Potsdam, Institut für Biochemie und Biologie, AG Tierökologie, Potsdam, Deutschland[1]
Julius Kühn-Institut, Bundesforschungsinstitut für Kulturpflanzen, Institut für Pflanzenschutz in Gartenbau und Forst, Wirbeltierforschung, Münster, Deutschland[2]
Friedrich-Loeffler-Institut, Bundesforschungsinstitut für Tiergesundheit, Institut für neue und neuartige Tierseuchenerreger, Greifswald – Insel Riems, Deutschland[3]
Niedersächsisches Landesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit, Task-Force Veterinärwesen, Fachbereich Schädlingsbekämpfung, Wardenburg, Deutschland[4]
Niedersächsisches Landesgesundheitsamt, Hannover, Deutschland[5]
Institut für Virologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Helmut-Ruska-Haus, Berlin, Deutschland[6]
Labor Berlin GmbH, Berlin, Deutschland[7]

Hantaviren in Deutschland: Aktuelle Erkenntnisse zu Erreger, Reservoir, Verbreitung und Prognosemodellen

Hantaviruses in Germany: current knowledge on pathogens, reservoirs, distribution and forecast models

Daniela Reil[1,2], Florian Binder[3], Jona Freise[4], Christian Imholt[2], Konrad Beyrer[5], Jens Jacob[2], Detlev H. Krüger[6], Jörg Hofmann[6,7], Johannes Dreesman[5], Rainer G. Ulrich[3]

Zusammenfassung

Hantaviren sind Kleinsäuger-assoziierte Krankheitserreger, die vor allem in Nagetieren, aber auch in Spitzmäusen, Maulwürfen und Fledermäusen vorkommen. Ziel dieser Arbeit ist es, einen aktuellen Überblick zur Epidemiologie und Ökologie der Hantaviren in Deutschland zu geben und Modelle zur Vorhersage von Virusausbrüchen zu diskutieren. In Deutschland werden die meisten humanen Erkrankungsfälle beim Menschen durch das von der Rötelmaus (*Myodes glareolus*) übertragene Puumalavirus (PUUV) verursacht. PUUV ist mit der westlichen evolutionären Linie der Rötelmaus assoziiert und fehlt im östlichen und nördlichen Teil Deutschlands. Ein zweites humanpathogenes Hantavirus ist das Dobrava-Belgrad-Virus (DOBV), Genotyp Kurkino, dessen Reservoir die vor allem im östlichen Teil Deutschlands vorkommende Brandmaus (*Apodemus agrarius*) ist. Ein PUUV-verwandtes Hantavirus ist das selten humanpathogene Tulavirus (TULV), das mit der Feldmaus (*Microtus arvalis*) assoziiert ist. Darüber hinaus wurden mit dem Seewis-, Asikkala- und Brugesvirus Spitzmaus- und Maulwurf-assoziierte Hantaviren mit noch unklarer Humanpathogenität gefunden.
Die humanen Erkrankungen sind jeweils mit den verschiedenen Hantaviren in deren regionaler Verteilung assoziiert und können mild bis schwer, aber auch subklinisch verlaufen. Das Auftreten von Häufungen humaner, durch PUUV verursachter Erkrankungen in den Jahren 2007, 2010, 2012, 2015 und 2017 korreliert mit dem Auftreten einer starken Fruktifikation der Buche („Buchenmast") im jeweiligen Vorjahr. Auf der Basis von Wetterparametern sind Modelle zur Vorhersage von PUUV-Erkrankungshäufungen entwickelt worden, die zukünftig validiert und optimiert werden müssen. Neben dem Ausmaß des Virusvorkommens im Reservoir wird das Risiko humaner Infektionen durch das Expositionsverhalten des Menschen beeinflusst. Durch die Anwendung von Prognosemodellen soll der öffentliche Gesundheitsdienst in die Lage versetzt werden, räumlich und zeitlich gezielte und sachgerechte Präventionsempfehlungen für die Bevölkerung abzugeben.

Schlüsselwörter: Frühwarn-System, Hantavirus, Hantavirus-Erkrankung, Nagetiere, Populationsdynamik

Summary

Hantaviruses are small mammal-associated pathogens that are found in rodents but also in shrews, moles and bats. Aim of this manuscript is to give a current overview of the epidemiology and ecology of hantaviruses in Germany and to discuss respective models for the prediction of virus outbreaks. In Germany the majority of human disease cases are caused by the Puumala virus (PUUV), transmitted by the bank vole (*Myodes glareolus*). PUUV is associated with the Western evolutionary lineage of the bank vole and is not present in the eastern and northern parts of Germany. A second

U.S. Copyright Clearance Center Code Statement:
0005-9366/2018/18003 $ 15.00/0

human pathogenic hantavirus is the Dobrava-Belgrade virus (DOBV), genotype Kurkino; its reservoir host, the striped field mouse (*Apodemus agrarius*), is mostly occurring in the eastern part of Germany. A PUUV-related hantavirus is the rarely pathogenic Tula virus (TULV), that is associated with the common vole (*Microtus arvalis*). In addition, Seewis virus, Asikkala virus, and Bruges virus are shrew- and mole-associated hantaviruses with still unknown pathogenicity in humans. Human disease cases are associated with the different hantaviruses according to their regional distribution. The viruses can cause mild to severe but also subclinical courses of the respective disease. The number of human PUUV disease cases in 2007, 2010, 2012, 2015 and 2017 correlates with the occurrence of high levels of seed production of beech trees („beech mast") in the preceding year. Models based on weather parameters for the prediction of PUUV disease clusters as developed in recent years need further validation and optimisation. In addition to the abundance of infected reservoir rodents, the exposure behaviour of humans affects the risk of human infection. The application of robust forecast models can assist the public health service to develop and communicate spatially and temporally targeted information. Thus, further recommendations to mitigate infection risk for the public may be provided.

Keywords: early warning system, hantavirus, hantavirus disease, rodents, population dynamics

Hantaviren und ihre Reservoirwirte

Hantaviren sind Krankheitserreger, die beim Menschen milde bis lebensbedrohliche Erkrankungen auslösen, aber auch weitgehend asymptomatische Infektionen hervorrufen können. Die Entdeckung des ersten Hantavirus, des Hantaanvirus (HTNV), aus einer Brandmaus (*Apodemus agrarius*) erfolgte 1978 in Korea (Lee et al. 1978). Das zunächst als Koreanisches Hämorrhagisches Fieber und später als Hämorrhagisches Fieber mit renalem Syndrom bezeichnete Erkrankungsbild ähnelt dem bereits seit den 1930er-Jahren in Skandinavien bekannten Erkrankungsbild der Nephropathia epidemica. Der Erreger dieser Krankheit, das Puumalavirus (PUUV), wurde Anfang der 1980er-Jahre in Finnland entdeckt (Tab. 1). Der Reservoirwirt dieses Hantavirus ist die Rötelmaus *Myodes glareolus*, früher *Clethrionomys glareolus* genannt. Das PUUV hat eine weite geografische Verbreitung in Europa und Asien (Heyman et al. 2011). Häufungen und Ausbrüche humaner Erkrankungen sind in Skandinavien, Mittel- und Westeuropa beschrieben worden (Heyman et al. 2011). Humane Erkrankungen sind durch einen milden und moderaten Krankheitsverlauf gekennzeichnet; bisher sind nur wenige Todesfälle berichtet worden, die meist mit Vorerkrankungen in Verbindung standen (Vaheri et al. 2013a) (s. Tab. 1). Nahe verwandt mit dem PUUV ist das Tulavirus (TULV), das in seltenen Fällen auch humane Erkrankungen hervorrufen kann (Schmidt et al. 2016) (s. Tab. 1). Der Reservoirwirt des TULV ist die Feldmaus, *Microtus arvalis*, obgleich das Virus auch in anderen Nagetierarten molekular nachgewiesen worden ist. Das Dobrava-Belgrad-Virus (DOBV) kommt in Form von verschiedenen Genotypen vor, die sich in ihrer Pathogenität und geografischen Verbreitung unterscheiden (Klempa et al. 2013) (Tab. 1). In Süd- und Südosteuropa treten die Genotypen Dobrava und Sochi auf, die von der Gelbhalsmaus bzw. der Schwarzmeer-Waldmaus übertragen werden und beim Menschen Erkrankungen mit einer Letalität von bis zu 15 % hervorrufen (Klempa et al. 2013, Krüger et al. 2015).

Im Jahr 1993 wurde ein neues humanpathogenes Hantavirus, das Sin Nombre Virus (SNV), als Verursacher einer bisher nicht bekannten Erkrankung, des Hantaviralen Pulmonalen oder Cardiopulmonalen Syndroms, beschrieben (Nichol et al. 1993). Reservoir dieses Hantavirus ist die Hirschmaus, *Peromyscus maniculatus*, deren Verbreitung sich auf Nordamerika beschränkt. Während bei allen bisher genannten Hantaviren von einer indirekten Übertragung des Virus ausgegangen wird, wurde für das in Südamerika vorkommende, von Reisratten (*Oligoryzomys longicaudatus* u. a.) übertragene Andesvirus (ANDV) auch eine Mensch-zu-Mensch-Übertragung berichtet (Padula et al. 1998).

Das Seoulvirus (SEOV) wurde ursprünglich in wildlebenden Ratten Asiens beschrieben (Lee et al. 1982), später aber auch in Wildrattenarten in Asien, Europa, Nord- und Südamerika gefunden (Heyman et al. 2004). Daneben wurde das Virus auch in als Heimtiere gehaltenen Ratten (sog. „Schmuseratten") nachgewiesen (Jameson et al. 2013). Zusätzlich zu den genannten humanpathogenen Hantaviren gibt es eine Reihe weiterer Nagetier-assoziierter Hantaviren, die teilweise nicht humanpathogen sind.

In den vergangenen Jahren sind viele neue Hantaviren bei Spitzmäusen, Maulwürfen und Fledermäusen entdeckt worden (Holmes and Zhang 2015, Klempa et al. 2007) (Tab. 1). Das Thottapalayamvirus (TPMV) ist bereits Anfang der 1970er-Jahre, deutlich vor den Nagetier-assoziierten Viren, aus der Asiatischen Hausspitzmaus (*Suncus murinus)* isoliert, aber erst fast 30 Jahre später als Hantavirus identifiziert worden (Song et al. 2007a). Unter den Insektenfresser- und Fledermaus-assoziierten Hantaviren befinden sich auch solche, die ausschließlich in Europa vorkommen. So wurde das Seewisvirus (SWSV) bei der Waldspitzmaus in der Schweiz entdeckt (Schlegel et al. 2012b). Weitere Spitzmaus-assoziierte Hantaviren, das Asikkalavirus (ASIV) und das Boginiavirus (BOGV), wurden in der Zwergspitzmaus bzw. in der Eurasischen Wasserspitzmaus beschrieben (Gu et al. 2013, Radosa et al. 2013). Das Novavirus (NVAV) und das molekularphylogenetisch deutlich differente Brugesvirus (BRGV) wurden in Maulwürfen aus verschiedenen europäischen Ländern nachgewiesen (Kang et al. 2009b, Laenen et al. 2018). Kürzlich wurde erstmals in Europa

TABELLE 1: *Übersicht über in Europa vorkommende Hantaviren*

Hantavirus	Genotyp	Reservoirwirt	Geografisches Vorkommen	Humane Infektionen	Humanpathogenität	Letalität	Literatur
Puumalavirus		Rötelmaus (*Myodes glareolus*)	nahezu europaweit	+	mild bis moderat	< 1 %	Drewes et al. 2017a; Ettinger et al. 2012; Vaheri et al. 2013b
Dobrava-Belgrad-Virus	Kurkino	Brandmaus (*Apodemus agrarius*)	Mittel- und Osteuropa	+	mild bis moderat	0,3–0,9 %	Dzagurova et al. 2009; Hofmann et al. 2014; Klempa et al. 2008, 2013
	Dobrava	Gelbhalsmaus (*Apodemus flavicollis*)	Südosteuropa	+	schwer	bis 12 %	Avšič-Županc et al. 1992, 1999; Klempa et al. 2013
	Sochi	Schwarzmeer-Waldmaus (*Apodemus ponticus*)	südliches europäisches Russland	+	schwer	bis 15 %	Klempa et al. 2008; Krüger et al. 2015
	Saaremaa	Brandmaus (*Apodemus agrarius*)	bisher nur auf der Insel Saaremaa (Ostsee) nachgewiesen	?	?	?	Klempa et al. 2013; Nemirov et al. 1999
Tulavirus		Feldmaus (*Microtus arvalis*)	nahezu europaweit	(+)	bisher nur sehr wenige Fälle beschrieben	?	Klempa et al. 2003; Plyusnin et al. 1994; Schmidt et al. 2016; Zelena et al. 2013
Seoulvirus		Wanderratte (*Rattus norvegicus*)	wahrscheinlich europaweit	+	mild bis moderat	<< 5 %	Heyman et al. 2004, 2009; Hofmann et al. 2018; Reynes et al. 2017
Seewisvirus		Waldspitzmaus (*Sorex araneus*)	wahrscheinlich europaweit	?	?	?	Kang et al. 2009a; Resman et al. 2013; Schlegel et al. 2012b; Song et al. 2007b
Asikkalavirus		Zwergspitzmaus (*Sorex minutus*)	bisher nur in Deutschland, Tschechien und Finnland nachgewiesen	?	?	?	Ling et al. 2014; Radosa et al. 2013
Boginiavirus		Eurasische Wasserspitzmaus (*Neomys fodiens*)	bisher nur in Polen nachgewiesen	?	?	?	Gu et al. 2013
Novavirus		Europäischer Maulwurf (*Talpa europaea*)	in versch. Ländern Europas (Frankreich, Ungarn, Polen, Belgien)	?	?	?	Gu et al. 2014; Kang et al. 2009b; Laenen et al. 2018
Brugesvirus		Europäischer Maulwurf (*Talpa europaea*)	bisher nur in Belgien, England und Deutschland nachgewiesen	?	?	?	Laenen et al. 2018
Brnovirus		Großer Abendsegler (*Nyctalis noctula*)	bisher nur in Tschechien nachgewiesen	?	?	?	Strakova et al. 2017

? = nicht bekannt; + = nachgewiesen

im Großen Abendsegler ein Fledermaus-assoziiertes Hantavirus identifiziert (Strakova et al. 2017). Gegenwärtig ist nicht bekannt, inwiefern die Insektenfresser- und Fledermaus-assoziierten Hantaviren humane Infektionen und Erkrankungen verursachen.

Bedeutung der Populationsdynamik von Nagetieren

Die Populationsgröße von Hantavirus-übertragenden Nagetieren ist nicht statisch, sondern schwankt saisonal und insbesondere im Laufe mehrerer Jahre ganz erheblich. Das trifft vor allem auf Feld- und Waldnager zu, bei denen die Populationsgröße während einer Massenvermehrung um 1–2 (Rötelmaus; Reil et al. 2017) bis mehrere Zehnerpotenzen (z. B. Feldmaus; Cornulier et al. 2013) ansteigen kann. Wichtige Voraussetzungen für die zyklische Populationsdynamik sind hohe Reproduktionsleistung und ein flexibles Sozialsystem, das ein enges Zusammenleben vieler Individuen zulässt (Frank 1957).

Die Ursachen für den zyklischen Anstieg und Abfall der Populationsgröße sind jedoch unklar. Einige Hypothesen (z. B. Effekt von Fressfeinden, Nahrung, Landschaftsstruktur, Pathogenen, Genetik, Verhalten, Demografie) wurden entwickelt, seit Charles Elton die moderne Forschung zu Massenvermehrungen bei Nagetieren begründet hat (Jacob et al. 2014), jedoch gibt es bis heute keine einheitliche empirisch bestätigte Theorie dazu (Lambin et al. 2006).

Wetterfaktoren wie Temperatur und Niederschlag können sich sowohl direkt als auch indirekt, z. B. über die pflanzliche Primärproduktion (Nahrung, Deckung), auf das Überleben und den Reproduktionserfolg von Kleinnagern auswirken und so die Populationsdynamik beeinflussen. Das Wetter übt deshalb auch deutliche indirekte Effekte auf das Vorkommen von Nagetierübertragenen Pathogenen aus. So ist beispielsweise die Buchenmast ausschlaggebend für die Massenvermehrung von Rötelmäusen in Mitteleuropa und damit auch für die dichteabhängige Prävalenz von PUUV bei dieser Nagetierart (Reil et al. 2015). Ähnliche Zusammenhänge finden sich im System Hirschmaus – SNV. In diesen Wirts-Virus-Systemen sind die Populationsgröße und -dichte des Nagetierreservoirs entscheidend für die Prävalenz des Pathogens und damit auch für das humane Infektionsrisiko (Schlegel et al. 2014).

Hantaviren in Deutschland

Die ersten Beschreibungen von Hantavirus-Infektionen in Deutschland gehen auf die 1980er-Jahre zurück (Zeier et al. 1986). Untersuchungen in den 1990er-Jahren zeigten Hantavirus-Endemiegebiete im Süden und Westen Deutschlands (Pilaski et al. 1991, Zoller et al. 1995). Im Jahr 1990 wurde von einem Erkrankungsausbruch bei einem Militärmanöver in Ulm (Baden-Württemberg) berichtet (Clement et al. 1996).

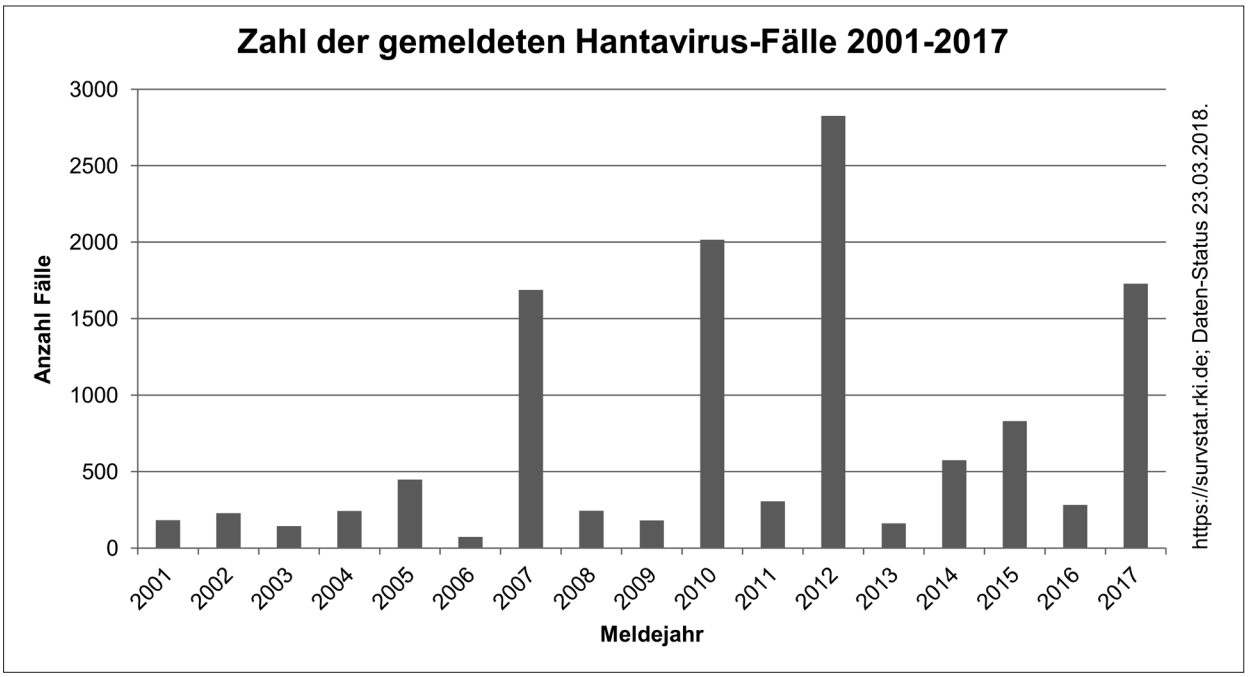

ABBILDUNG 1: *Jährliche Zahl der gemeldeten Hantavirus-Fälle 2001–2017 (Robert Koch-Institut 2018).*

Seit Einführung des Infektionsschutzgesetzes in 2001 besteht eine Labormeldepflicht für Hantavirus-Nachweise, sofern sie auf eine akute Infektion hinweisen, sowie eine Arztmeldepflicht für virusbedingtes hämorrhagisches Fieber (Robert Koch-Institut 2015). Seitdem schwankte die Zahl gemeldeter Fälle beträchtlich zwischen den Jahren mit deutlich erhöhten Werten in den Jahren 2007, 2010, 2012 und 2017 (Abb. 1). Die Mehrzahl (über 90 %) gemeldeter humaner Infektionen in Deutschland wird durch Infektionen mit dem PUUV verursacht. Trotz des deutschlandweiten Vorkommens des Reservoirwirts Rötelmaus ist die geografische Verbreitung der humanen PUUV-Fälle heterogen. Die meisten humanen Infektionen wurden in den Bundesländern Baden-Württemberg, Bayern, Nordrhein-Westfalen und Niedersachsen registriert (s. Abb. 2A). Das gehäufte Auftreten von Hantavirus-Erkrankungen in den Jahren 2007, 2010, 2012 und 2017 betraf insbesondere auch Regionen in diesen Bundesländern (s. Abb. 2B, C). Während des Ausbruchsjahres 2010 wurde erstmals auch eine erhöhte Zahl von Fällen in Hessen und West-Thüringen beobachtet (Ettinger et al. 2012, Faber et al. 2013).

Die Abwesenheit des PUUV in Rötelmauspopulationen im östlichen und nördlichen Teil Deutschlands

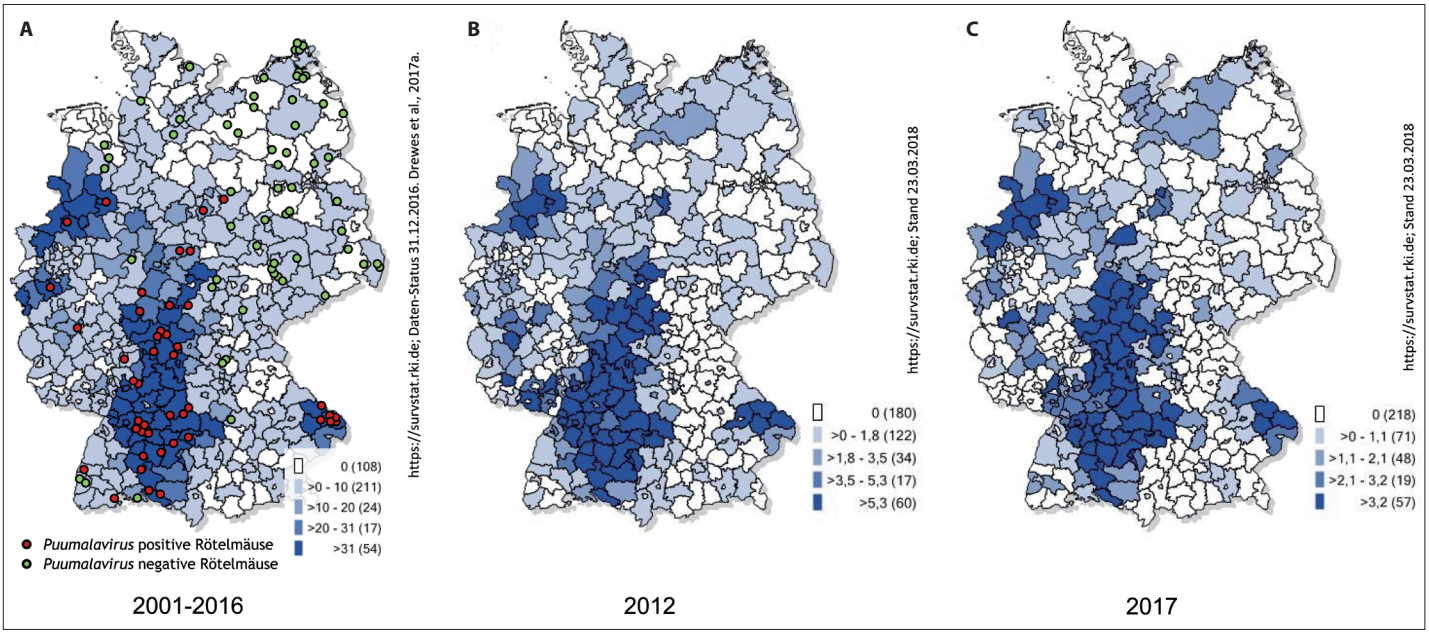

ABBILDUNG 2: *Humane Hantavirus-Fälle in den Jahren 2001–2016 sowie Verbreitung von PUUV in der Rötelmaus (A; Drewes et al., 2017a) und humane Hantavirus-Inzidenzen in den Jahren 2012 (B) und 2017 (C). Werte in Klammern: Zahl der Landkreise bzw. kreisfreien Städte in der entsprechenden Meldezahl-/Inzidenzklasse (Robert Koch-Institut 2018).*

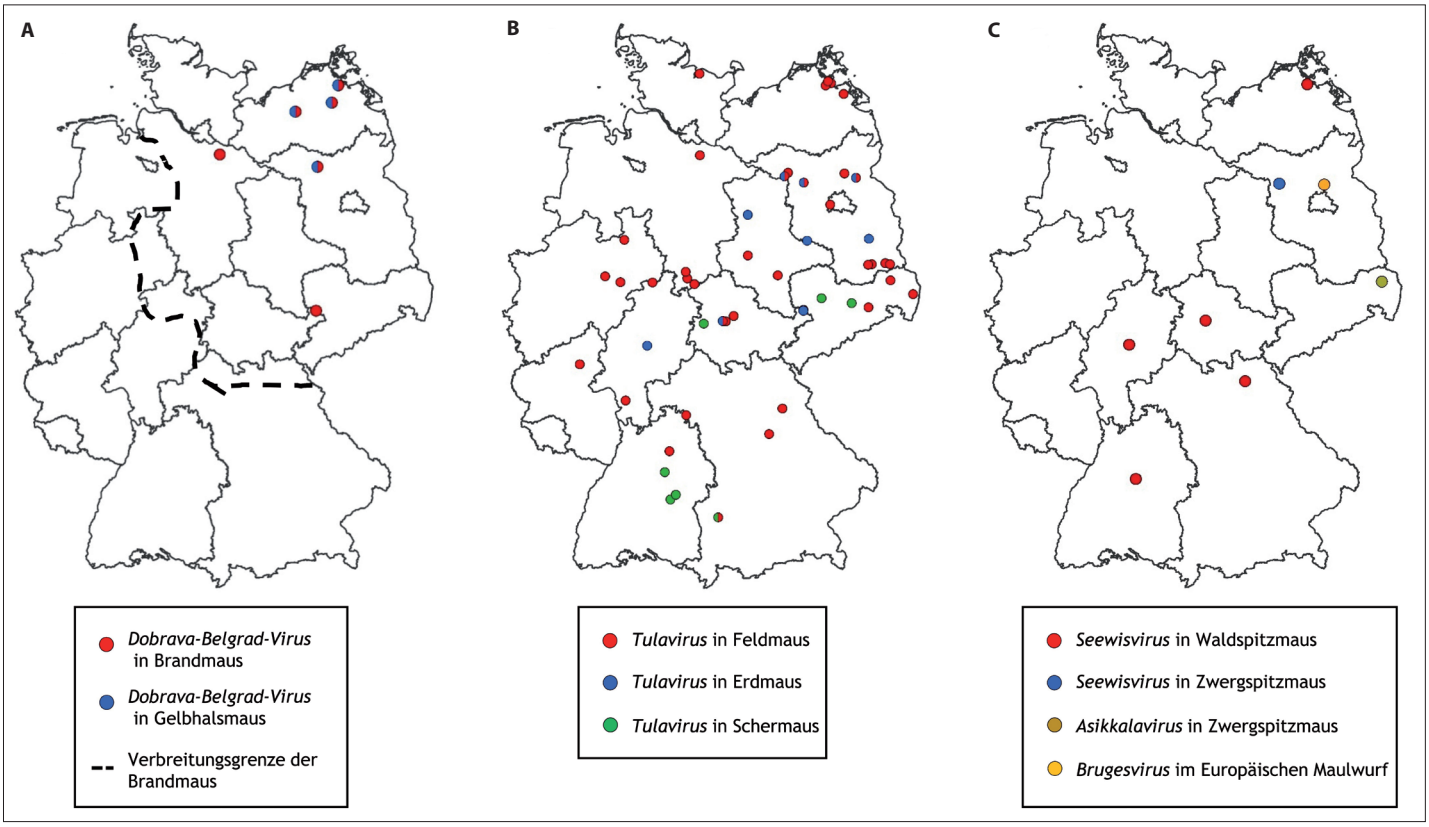

ABBILDUNG 3: *Molekulare Nachweise von Dobrava-Belgrad-Virus in Brand- und Gelbhalsmaus (A; Daten aus Hofmann et al. 2014, Rasche et al. 2015, Schlegel et al. 2009) sowie molekulare Nachweise von Tulavirus in Feld-, Erd- und Schermaus (B; Daten aus Schlegel et al. 2012a, Schmidt-Chanasit et al. 2010, Schmidt et al. 2016) und Nachweis der Spitzmaus-assoziierten Seewisvirus und Asikkalavirus in Waldspitzmaus und Zwergspitzmaus sowie des Brugesvirus im Europäischen Maulwurf (C; Daten aus Laenen et al. 2018, Radosa et al. 2013, Schlegel et al. 2012b).*

(Abb. 2A) ist wohl darauf zurückzuführen, dass das PUUV mit der Rötelmaus nacheiszeitlich eingeschleppt worden ist; hierfür spricht die Assoziation des PUUV in Deutschland und den westlichen Nachbarländern mit der westlichen evolutionären Linie der Rötelmaus (Drewes et al. 2017a). Nur in Regionen mit gleichzeitigem Vorkommen von östlicher oder karpatischer Linie und der westlichen Linie der Rötelmaus – wie in Niedersachsen (Landkreis Osnabrück) bzw. Bayern (Bayerischer Wald) – finden sich auch PUUV-Nachweise in Rötelmäusen der östlichen und karpatischen Linie. In bestimmten Regionen Deutschlands scheint das Virus trotz Anwesenheit der westlichen Linie der Rötelmaus dennoch zu fehlen, z. B. in einem Nord-Süd-Korridor in Bayern und in bestimmten Regionen Baden-Württembergs, z. B. dem Stadtkreis Freiburg (Drewes et al. 2017a, b). Die Abwesenheit humaner Infektionen ist möglicherweise auch mit bestimmten Habitatfaktoren assoziiert (Drewes et al. 2017b). Auch die unterschiedlich ausgeprägte Aufmerksamkeit der Ärzte könnte eine Rolle spielen, wie das erstmals gehäufte Auftreten von humanen Infektionen im Jahr 2010 und der nachfolgende erstmalige Nachweis des PUUV in Rötelmäusen in Thüringen zeigte (Faber et al. 2013).

Das Vorkommen des DOBV ist in Deutschland an die Brandmaus gebunden (Klempa et al. 2005, Schlegel et al. 2009) und betrifft den Genotyp Kurkino. DOBV-Infektionen sind nur im östlichen und nordöstlichen Teil Deutschlands beschrieben worden, weil dort die Hauptverbreitung der Brandmaus liegt (Hofmann et al. 2014) (s. Abb. 3A). In Regionen mit Vorkommen des DOBV im Reservoir sind auch Spillover-Infektionen in der Gelbhalsmaus beobachtet worden (Schlegel et al. 2009). Die bisherigen Untersuchungen deuten auf ein eher lokales/fokales Vorkommen des Virus hin (Hofmann et al. 2014, Schutt et al. 2001).

Im Gegensatz zu den beiden vorher genannten Hantaviren scheint das TULV eine breite geografische Verbreitung zu haben (Abb. 3B). Das Virus wurde molekular vor allem in der Feldmaus als vermutlichem Reservoirwirt gefunden (Klempa et al. 2003, Schmidt et al. 2016), aber auch in Erdmaus und Schermaus (Schlegel et al. 2012a, Schmidt-Chanasit et al. 2010). Das ausschließliche Vorkommen des TULV in der Erdmaus an einem Fangort in Brandenburg legt eine Reservoirfunktion der Erdmaus nahe (Schmidt et al. 2016). Eine Seroprävalenzstudie bei Waldarbeitern aus Brandenburg deutete auf das Vorkommen humaner TULV-Infektionen hin (Mertens et al. 2011). In einem Patienten aus Ostbrandenburg wurde mittels Neutralisationstest ein Hinweis auf eine TULV-Infektion gefunden (Klempa et al. 2003). Die gegenwärtig verwendeten serologischen Testverfahren, ELISA und Immunoblot, sind wegen der starken Kreuzreaktivität von TULV mit PUUV nicht in der Lage, Antikörper gegen die beiden Viren zu unterscheiden.

Neben den drei Nagetier-assoziierten Hantaviren wurden auch Spitzmaus- und Maulwurf-assoziierte Hantaviren in Deutschland gefunden. Das SWSV wurde in der Waldspitzmaus an verschiedenen Orten

in Deutschland nachgewiesen (Obiegala et al. 2017, Schlegel et al. 2012b) (Abb. 3C). Demgegenüber erfolgte der Nachweis von ASIV bisher nur an einem Fangort in Sachsen in einer Zwergspitzmaus (Radosa et al. 2013) und des BRGV an einem Fangort in Brandenburg im Europäischen Maulwurf (Laenen et al. 2018) (Abb. 3C). Gegenwärtig liegen (aus Afrika) erste Befunde vor, dass Spitzmaus-assoziierte Hantaviren humane Infektionen auslösen können. Diese Ergebnisse beruhen auf der Anwendung spezifischer serologischer Tests; der klare Beweis einer Humanpathogenität solcher Viren durch Nachweis entsprechender Virusgenome im Patienten steht aber noch aus (Heinemann et al. 2016). Es ist davon auszugehen, dass auch Fledermaus-assoziierte Hantaviren in Deutschland vorkommen.

TABELLE 2: *Ergebnisse von drei gematchten Fall-Kontroll-Studien zu Risikofaktoren bei Hantavirus-Erkrankungen*

	Studie 1 (Siffczyk et al. 2006)	**Studie 2 (Abu Sin et al. 2007)**	**Studie 3 (Winter et al. 2009)**
Untersuchungszeitraum	August 2004–Mai 2005	Mai–August 2005	April–Juni 2007
Untersuchungsregion	Niedersachsen	Bundesweit	Baden-Württemberg
Anzahl Fälle / Kontrollen	30 / 43	154 / 150	191 / 191
Odds-Ratios für Risikofaktoren und 95%-Konfidenzintervalle:			
Wohnen in Waldnähe	3,8* (0,5–26,7) (< 50 m)	2,5* (1,3–4,7) (< 100 m)	
Expositionsträchtige berufliche Tätigkeiten	1,4 (0,4–5,5) (Agrar, Forst, Lager etc.)	4,8* (1,4–17,1) (Bau) 2,7 (1,0–8,3) (Forst)	2,3 (0,7–7,3) (nur Agrar)
Reinigung von Nutzräumen	0,7 (0,2–2,1)		1,9* (1,1–3,0)
Freizeitaktivitäten im Wald	4,3 (1,2–24,1) (vor allem Spaziergänge, Joggen)		3,9* (1,1–14,3) (Aufenthalt in Waldhütten)
Umgang mit Brennholz	2,4 (0,3–28,5)	2,0 (1,0–4,2)	1,5 (0,8–2,6)
Gartenarbeit	0,8 (0,2–3,5)	0,5 (0,3–0,8)	0,7 (0,4–1,1)
Sichtung von Mäusen oder Mäusekot	0,9 (0,3–3,1) (Mäuse) 1,0 (0,3–3,5) (Mäusekot)	3,0* (1,6–6,0) (Mäuse) 2,5 (1,3–5,0) (Mäusekot)	1,8* (1,0–3,4) 6 (1,8–20,4) (Sichtung im eigenen Haus)
Rauchen	1,6 (0,6–5,1)		

Odds-Ratios mit * sind im multivariaten Modell adjustierte Werte, ohne * handelt es sich um unadjustierte Werte.

Die Hantavirus-Erkrankung

Die Krankheitsbilder sind jeweils mit verschiedenen Virustypen assoziiert, und somit folgt ihre regionale Verteilung der Verteilung der Virustypen und ihrer Wirte. In Europa, Asien und weiteren Kontinenten wird die Hantavirus-Erkrankung auch als Hämorrhagisches Fieber mit Renalem Syndrom (HFRS) bezeichnet. Daneben ist das Hantavirale Pulmonale oder Cardiopulmonale Syndrom (HPS oder HCPS) zu erwähnen, für das eine Letalität von 25–40 % angegeben wird (Avšič-Županc et al. 2016, Krüger et al. 2013, Robert Koch-Institut 2015). Da dieses aber durch Hantaviren hervorgerufen wird, die nur auf dem amerikanischen Kontinent zirkulieren, spielt es für Europa keine maßgebliche Rolle. Die Verlaufsform des HFRS kann von milden bis zu schweren und letalen Verläufen variieren, auch subklinische Infektionen sind häufig. Hierbei besteht eine Assoziation der Schwere mit dem Virustyp. Besonders schwere Verläufe werden mit den in Asien vorkommenden Virustypen HTNV, Amur Soochong-Virus und dem in Europa vorkommenden DOBV, Genotypen Dobrava und Sochi, beobachtet (Letalität bis 15 %; Tab. 1). Nach einer mittleren Inkubationszeit von 2–4 Wochen, die in Einzelfällen auch kürzer oder länger (bis zu 6 Wochen; Kramski et al. 2009) sein kann, lassen sich beim HFRS in seiner ausgeprägtesten Form fünf Phasen der Krankheit identifizieren (Avšič-Županc et al. 2016, Krüger et al. 2013, Robert Koch-Institut 2015).

- Erste Phase (3–7 Tage): Abrupter Krankheitsbeginn mit Fieber > 38,5 °C und unspezifischen grippeähnlichen Symptomen wie Kopf-, Muskel- und Rückenschmerzen. In dieser Phase treten häufig auch Bauchschmerzen mit Übelkeit und Erbrechen sowie Sehstörungen auf.
- Zweite Phase (einige Stunden bis 2 Tage): Leitsymptome sind eine Hypotension infolge erhöhter Gefäßpermeabilität, die bis zum Schock führen kann, sowie weitere hämostatische Störungen, die sich in Form von konjunktivalen Einblutungen oder Petechien der Haut und Schleimhäute äußern können. Rund ein Drittel der Todesfälle durch HFRS sind mit einem fulminanten Schock in dieser Phase assoziiert. Thrombozytopenie und Leukozytose sind charakteristisch für diese Phase.
- Dritte Phase (3–7 Tage): Der Blutdruck normalisiert sich und die Beeinträchtigung der Nierenfunktion tritt in den Vordergrund. Proteinurie und Mikrohämaturie, Oligo- oder Anurie treten auf. Es kann sich eine dialysepflichtige Niereninsuffizienz entwickeln. Die Hälfte der letalen Verläufe ereignet sich in dieser Phase. Die Serumwerte für Kreatinin und Harnstoff sind erhöht.
- Vierte Phase (Tage bis Wochen): Die Nierenfunktion verbessert sich und die Urinausscheidung steigt wieder an. Es kann zu einer Polyurie kommen.
- Fünfte Phase (bis zu 6 Monaten): In der Regel kommt es zu einer vollständigen Genesung (Rekonvaleszenz) und Normalisierung der klinischen und labordiagnostischen Parameter. Mögliche, aber seltene Langzeitfolgen sind eine chronische Nierenfunktionsstörung und Hypertension.

Die Hantavirus-Erkrankungen, die durch die in Deutschland beheimateten Viren (PUUV und DOBV-Kurkino) ausgelöst werden, verlaufen in der Regel mild bis moderat. Hämorrhagien und die bis zum Schock führende schwere Hypotension treten nur sehr selten und in leichterer Form auf. Das Krankheitsbild ist durch den Influenza-ähnlichen plötzlichen Fieberbeginn, Muskelschmerzen und eine Nierenbeteiligung charakterisiert. Eine Nierenersatztherapie wird bei ca. 5 % der hospitalisierten Fälle erforderlich. Die Letalität liegt deutlich unter 1 % (Avšič-Županc et al. 2016, Latus et al. 2015, Robert Koch-Institut 2015).

Ein Großteil der Infektionen mit dem in Deutschland vorherrschenden Virustyp PUUV verläuft asymptomatisch oder mit einer nicht behandlungsbedürftigen oder unspezifischen grippeähnlichen Symptomatik, die nicht zur Veranlassung einer spezifischen Hantavirus-Diagnostik führen. Dies ist aus der Abweichung zwischen den Abschätzungen zu den Antikörper-Prävalenzen und den Meldezahlen ersichtlich. Seroprävalenz-Studien aus Deutschland und den Nachbarländern Belgien und Niederlande deuten darauf hin, dass die Antikörper-Prävalenz in der Bevölkerung ohne besondere Risikofaktoren mindestens 1 % betragen dürfte (Olsson et al. 2003, Zoller et al. 1995). Überschlagsmäßig kalkuliert hätten bei einer Bevölkerung von 80 Mio. in Deutschland somit 800.000 Personen die Infektion durchgemacht. Würde der Einfachheit halber eine Lebenserwartung von 100 Jahren angenommen, so müssten sich bundesweit durchschnittlich 8000 Personen jährlich neu infizieren, damit sich ein Gleichgewicht mit dieser Antikörper-Prävalenz einstellt. Bei geringerer Lebenserwartung liegt die dazu benötigte jährliche Anzahl von Neuinfektionen entsprechend höher. Die Anzahl der jährlich gemeldeten Fälle gemäß Infektionsschutzgesetz betrug im Durchschnitt der 10 Jahre 2007–2016 ca. 900 (Robert Koch-Institut 2018). Es ist somit von einem klinischen Manifestationsindex von etwa 10 % und einer Dunkelziffer von ca. 90 % auszugehen.

Infektionsweg und Risikofaktoren

Asymptomatisch infizierte Nagetiere scheiden die Hantaviren mit Kot, Urin oder Speichel aus. Die Erreger können in diesen Ausscheidungen, auch in getrocknetem Zustand, tagelang infektiös bleiben. Menschen können sich mit Hantaviren infizieren, indem sie virushaltige Aerosole, z. B. in aufgewirbelten Stäuben, inhalieren. Weitere mögliche Infektionswege bestehen durch den Kontakt von verletzter Haut mit virushaltigen Materialien oder durch Bisse der Nagetiere (Avšič-Županc et al. 2016, Robert Koch-Institut 2015). Darüber hinaus legen experimentelle Studien den Schluss nahe, dass eine Infektion auch nach oraler Aufnahme der Viren über den Darm möglich ist (Witkowski et al. 2017).

Folglich hängt das Infektionsrisiko einerseits von den oben beschriebenen Umweltfaktoren ab, die die Voraussetzung für das Vorkommen von Hantaviren und ihrer Wirte in der Umwelt sind. Andererseits spielen individuelle Faktoren und Verhaltensweisen eine Rolle, aus denen sich der Kontakt zu Nagetieren und ihren Ausscheidungen ergibt.

Zur Ermittlung solcher Expositionsfaktoren sind in Deutschland bereits einige Fall-Kontroll-Studien durchgeführt worden. Die Ergebnisse von drei Studien sind in Tabelle 2 zusammengestellt. Studie 1 wurde 2004 und 2005 in Niedersachsen durchgeführt, der Großteil der Fälle stammte aus dem Raum Osnabrück, wo das PUUV als Erreger dominiert (Siffczyk et al. 2006). Studie 2 wurde bundesweit im Jahr 2005 durchgeführt, sodass Fälle aus den verschiedenen bundesdeutschen Hochinzidenzgebieten eingeschlossen werden konnten. Entsprechend der regionalen Verteilung der Fälle mit Schwerpunkten in Süd- und Westdeutschland ist ebenfalls von einem weit überwiegenden Anteil von PUUV auszugehen (Abu Sin et al. 2007). Studie 3 wurde im Jahr 2007 bei Erkrankungsfällen aus Baden-Württemberg durchgeführt, bei denen es sich labordiagnostisch gesichert um eine Erkrankung durch PUUV handelte (Winter et al. 2009). Bei allen drei Studien wurden die Kontrollpersonen gemäß einem gematchten Design ausgewählt und durch zufällige Telefonauswahl rekrutiert.

Die Tatsache, dass es sich bei den Erkrankungsfällen zu ca. zwei Drittel um männliche Personen handelt und weit überwiegend um Erwachsene mittleren Alters, steht in Einklang mit den in Tabelle 2 dargestellten Risikoerhöhungen durch berufliche Expositionen bei vorwiegend von Männern ausgeübten Tätigkeiten in Land-, Forst- und Bauwirtschaft. Mindestens eine vergleichbare Risikoerhöhung kann Freizeitaktivitäten im Wald zugemessen werden. Hierbei wurden häufig Aktivitäten genannt, die primär wenig risikoträchtig erscheinen, wie Waldspaziergänge mit dem Hund oder Joggen. Weiterhin zeigte sich, dass das Wohnen in Waldnähe und der Umgang mit Holz mit der Erkrankung assoziiert sind, Gartenarbeiten jedoch nicht. Auch das Reinigen von Nutzräumen (Garagen, Speicher, Scheunen etc.) hat sich nicht einheitlich als relevanter Risikofaktor herausgestellt, auch wenn dort die Übertragung durch kontaminierte Stäube als hochplausibel anzusehen ist. In der Gesamtschau kommt dem Wald als Habitat für die Rötelmaus, dem in Deutschland relevanten Wirt, eine wesentliche Bedeutung zu.

Rauchen war in der Untersuchung von Siffczyk et al. (2006) mit einer leichten Risikoerhöhung assoziiert und erwies sich in weiteren Studien als signifikanter Risikofaktor mit Odds-Ratios zwischen 1,7 und 9,1 (Bergstedt Oscarsson et al. 2016, van Loock et al. 1999).

Nagetiermonitoring und Vorhersagemodelle für Hantavirus-Ausbrüche

Nagetiere spielen nicht nur in Bezug auf Infektionskrankheiten eine entscheidende Rolle, sondern verursachen durch ihre Fraßaktivitäten zudem erheblichen Schaden sowohl im Forstbereich als auch in der Landwirtschaft (Imholt et al. 2017, Jacob und Tkadlec 2010). Durch entsprechende Landeseinrichtungen wird daher seit Jahrzehnten ein regelmäßiges Nagetiermonitoring auf ausgewählten Flächen durchgeführt, um Populationsdichteschwankungen von Nagern und die damit verbundenen Massenvermehrungen zu überwachen und gegebenenfalls regulatorisch eingreifen zu können. Diese Langzeitinformationen über das Vorkommen forstschädlicher Nagetiere bildeten die Grundlage für Studien über die zugrunde liegenden Zusammenhänge von Populationsdichteschwankungen in Abhängigkeit von klimatischen Bedingungen oder der Nahrungsverfügbarkeit.

Wegen der Bedeutung humaner PUUV-Infektionen für den Gesundheitsschutz wurden Vorhersagemodelle für Ausbrüche humaner Infektionen entwickelt. Vorangegangene Studien, die o. g. Langzeitinformationen zum Vorkommen des PUUV-Nagetierreservoirs in Verbindung mit Klima und Nahrungsverfügbarkeit untersuchten, belegten eine generelle Vorhersagbarkeit der Populationsdichte von Rötelmäusen durch Wetterkonstellationen und Buchenmastintensität (Imholt et al. 2015, Reil et al. 2016). Weiterhin wurde ein starker Zusammenhang zwischen Rötelmausabundanz und humanen PUUV-Infektionen nachgewiesen (Reil et al.

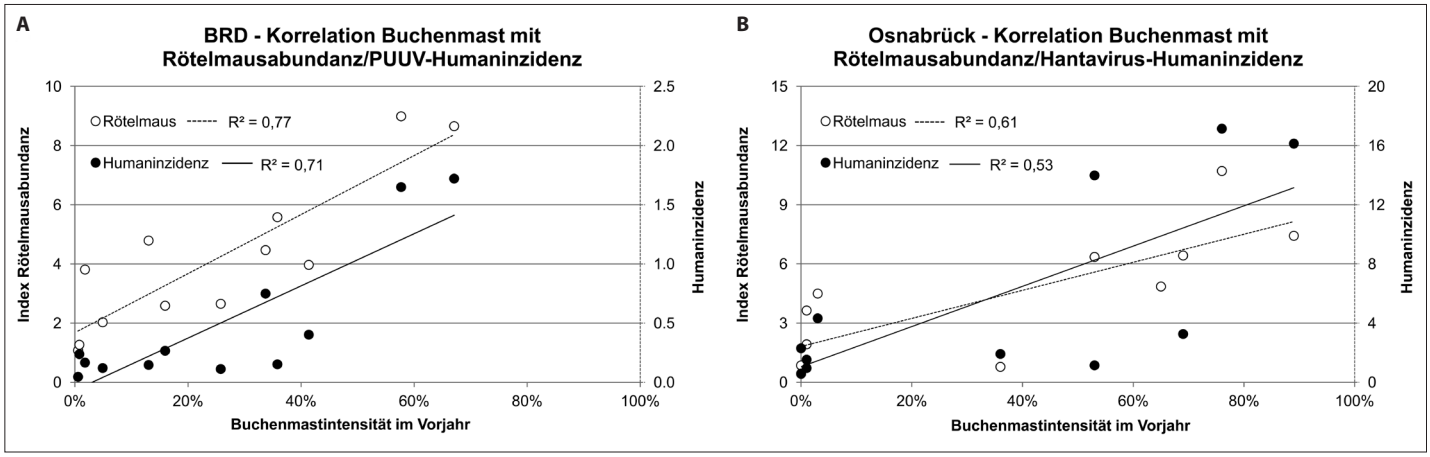

ABBILDUNG 4: *Korrelation von Buchenmast (Intensität der Fruchtbildung [%] im vorhergehenden Jahr) mit der Rötelmausabundanz (Index Tiere pro 100 Fallennächte) und der PUUV-Humaninzidenz (Fälle pro 100.000 Einwohner). Die verwendeten Werte sind Mittelwerte über mehrere Bundesländer (nach Reil et al. 2015) (A). Auftreten von Buchenmasten und Fangzahlen von Rötelmäusen (Freise et al., unveröffentlichte Daten) sowie Hantavirus-Humaninzidenz (Fälle pro 100.000 Einwohner) im Landkreis Osnabrück (Robert Koch-Institut 2017, Datenstand 24.10.2017) (B).*

2015), wodurch auch für humane PUUV-Infektionen in Deutschland eine Vorhersagbarkeit mittels Wetterparametern wahrscheinlich ist. Sowohl die Rötelmausabundanz als auch die PUUV-Humaninzidenz waren in den Jahren 2001–2012 bundesweit und auf Kreisebene eng mit der Intensität der Buchenmast im Vorjahr korreliert (Reil et al. 2015), sodass von einer Massenvermehrung der Rötelmaus und entsprechend hohen Fallzahlen humaner PUUV-Infektionen im Verbreitungsgebiet des Virus im Jahr nach der Buchenmast ausgegangen werden muss (Abb. 4A, B).

In Deutschland konnten solche wetter- und habitatbasierten Prognosemodelle auf Kreisebene für das Vorkommen PUUV-übertragender Rötelmäuse (Nordwestdeutschland) bzw. für humane PUUV-Infektionen (Nordwest- und Süddeutschland) entwickelt werden (Reil et al., unveröffentlichte Daten). Es zeigten sich enge Zusammenhänge mit Wetterparametern aus dem Vorjahr bzw. Vorvorjahr und teilweise auch dem Laubwaldanteil, was überwiegend mit der Nahrungsverfügbarkeit des Nagetierreservoirs in Verbindung steht. Die Prognosemodelle ermöglichen somit Vorhersagen über mögliche Populationsdichteanstiege (Ausbrüche) des PUUV-Nagetierreservoirs bzw. über humane PUUV-Ausbrüche innerhalb Deutschlands ein halbes bis eineinhalb Jahre im Voraus und mit hoher räumlicher Auflösung (Kreisebene). Vorhersagen können in Form von Risikoklassen wie „Niedrig“, „Mittel“ und „Hoch“ pro Landkreis erfolgen und wurden beispielhaft für das Jahr 2017 durchgeführt (Abb. 5). Parameter, die für die Prognose in Süddeutschland (Baden-Württemberg und Bayern) herangezogen wurden, waren Sonnenscheindauer im März 2017 und im Mai 2016, die Maximumtemperatur im August 2015 sowie der Laubwaldanteil im jeweiligen Landkreis. Das Modell ergab für 55 % der Landkreise die Risikoklasse „Mittel“ (ca. 1,91 Fälle/100.000 Einwohner) und für 45 % der Landkreise die Risikoklasse „Hoch“ (ca. 3,8 Fälle/100.000 Einwohner) (Abb. 5). Für Nordwestdeutschland (Niedersachsen und Nordrhein-Westfalen) wurden die Maximumtemperatur im Oktober 2015 und im April 2016, der Niederschlag im Januar 2016 sowie die Sonnenscheindauer im April 2016 herangezogen. Dieses Modell ergab für alle Landkreise die Risikoklasse „Niedrig“ (ca. 1,18 Fälle/100.000 Einwohner) (Abb. 5). Beim Vergleich von Abbildung 2C mit Abbil-

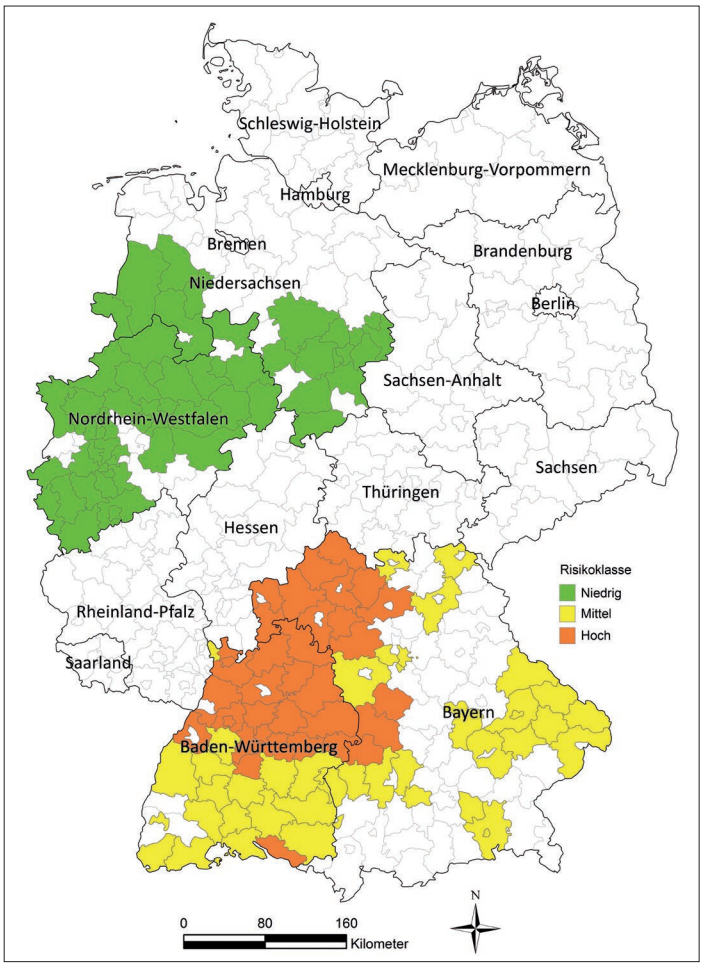

ABBILDUNG 5: *Prognostizierte Risikoklassen für humane PUUV-Infektionen in 2017 auf Landkreisebene in Nordwest- und Süddeutschland (Umrisskarte Bundesamt für Kartografie und Geodäsie).*

dung 5 zeigt sich, dass die Vorhersage die aktuelle Situation für Süddeutschland weitestgehend widerspiegelt, für Nordwestdeutschland die tatsächlich aufgetretene Inzidenz jedoch deutlich unterschätzt.

Vorhersagemodelle für Hantavirus-Ausbrüche in Deutschland ausschließlich auf Grundlage von Wetterparametern (Imholt et al. 2015, Reil et al., unveröffentlichte Daten) erfordern keine direkten Informationen über die Abundanz des Nagetierreservoirs (Kallio et al. 2009, Olsson et al. 2003), sodass umfangreiche Nagetierfänge nicht erforderlich sind. Das allgemeine Infektionsrisiko für den Menschen mit dem PUUV lässt sich bereits mittels Wetterkonstellationen und damit auf Grundlage von prognostizierten Nagetierwirtsabundanzen vorhersagen (Reil et al. 2015, 2016). Wetterdaten stehen durch engmaschiges Monitoring durch Wetterstationen und hochauflösend interpolierte Daten umfangreich zur Verfügung, um die Modelle zu parametrisieren. Allerdings können eine Vielzahl weiterer statischer und dynamischer Parameter auf den Ebenen Virus, Nagetierwirt und Mensch auf das humane Infektionsrisiko wirken (s. Abschnitt Bedeutung der Populationsdynamik von Nagetieren). Beispielsweise konnten Drewes et al. (2017b) einen additiven Effekt des Laubwaldanteils eines Landkreises auf den Zusammenhang zwischen Buchenmastintensität und Humanfällen zeigen. Für die Prognose des PUUV-Infektionsrisikos, aber auch für die Vorhersage anderer Nagetier-übertragenen Zoonosen ist es deshalb wichtig, weitere Parameter einzubeziehen, um kleinskalig robuste Vorhersagen mit möglichst langer Vorlaufzeit bereitstellen zu können.

Meldezahlen von Hantavirus-Erkrankungen

Hantavirus-Erkrankungen werden gemäß Infektionsschutzgesetz regelmäßig an das Robert Koch-Institut übermittelt (Robert Koch-Institut 2018) (Abb. 1). Für das Meldejahr 2017 wurden bis zur 18. Kalenderwoche 443 Hantavirus-Erkrankungen gemeldet (Robert Koch-Institut 2018). Mehr als 400 Erkrankungen bis Meldewoche 18 wurden bisher nur in den Ausbruchsjahren 2010 und 2012 beobachtet, wohingegen in den Nicht-Ausbruchsjahren 2008, 2009, 2011, 2013, 2014 und 2016 in dieser Zeit nie mehr als 110 Fälle registriert wurden (Robert Koch-Institut 2018).

Dem Jahr 2017 ging, wie den Ausbruchsjahren 2007, 2010, 2012 und 2015, eine Buchenmast voraus (s. Abb. 4A, B). Darüber hinaus zeigten die Kleinsäugerfänge im Landkreis Osnabrück im Frühjahr 2017 einen Anstieg der Rötelmauspopulation (Freise et al., unveröffentlichte Daten). Die gemeldeten Hantavirus-Erkrankungen wurden im Jahr 2017 (Abb. 2C) erneut in den bekannten Endemiegebieten und den im jüngsten großen Ausbruchsjahr 2012 am meisten betroffenen Regionen registriert (Abb. 2B).

Schlussfolgerungen

In Deutschland kommen ca. 30 Nagetierarten und ca. 10 Insektenfresserarten vor. Gegenwärtig ist nur für einen Bruchteil dieser Arten das Vorkommen von Hantaviren untersucht worden. Neben den bisher in Deutschland beschriebenen drei humanpathogenen Nagetier-assozierten Hantaviren PUUV, DOBV und TULV sowie den Spitzmaus- und Maulwurf-assoziierten Hantaviren SWSV, ASIV und BRGV ist davon auszugehen, dass zumindest weitere Spitzmaus- und Maulwurf-assoziierte Hantaviren, wie Boginia- und Novavirus, und Fledermaus-assoziierte Hantaviren, wie Brnovirus, auch in Deutschland vorkommen. Auch bei den seltenen oder regional verbreiteten Nagetierarten wie Feldhamster, Kurzohrmaus und Zwergmaus ist das Vorkommen weiterer Hantavirusarten möglich.

Die Untersuchungen von Rötelmäusen deuten eine nördliche und östliche Verbreitungsgrenze des PUUV in Niedersachsen an, obwohl die westliche evolutionäre Linie der Rötelmaus bereits eine weitere nördliche und östliche Ausbreitung gefunden hat. Die (scheinbare) Abwesenheit des PUUV in einem Korridor in Bayern und in bestimmten Regionen Baden-Württembergs deutet zudem auf komplexe ökologische/Umweltfaktoren hin, die das Vorkommen des PUUV in lokalen Rötelmauspopulationen beeinflussen und in den bisherigen Vorhersagemodellen nicht berücksichtigt sind. Möglicherweise spielen hier auch Koinfektionen mit anderen Erregern bei der Rötelmaus eine Rolle – im Rahmen der Untersuchungen des Netzwerkes „Nagetier-übertragene Pathogene" wurden in den vergangenen Jahren eine Reihe neuer, in der Rötelmaus vorkommender Erreger, wie Hepaci-, Polyoma- und Herpesviren, entdeckt.

Häufungen von humanen PUUV-Erkrankungen in Deutschland können, wie in den mitteleuropäischen Nachbarländern, vor allem auf die Buchenmast zurückgeführt werden. Im Gegensatz dazu basiert das gehäufte Auftreten von humanen PUUV-Erkrankungen in Skandinavien auf z. T. klimatischen Faktoren aber auch Räuber-Beute-Interaktionen für die Wirtsspezies. Zur Vorhersage von humanen Erkrankungshäufungen in Deutschland kamen regionalspezifische, wetter- und habitatbasierte Modelle zum Einsatz. Diese lieferten korrekte Prognosen des generellen Trends für die Entwicklung von humanen Hantavirus-Infektionen. So traf die Vorhersage einer erhöhten Zahl von Erkrankungen (vor allem PUUV) für das Jahr 2015 weitgehend zu (Reil et al. 2016), auch wenn 2015 das schwächste der bisher erfassten Ausbruchsjahre war. Für das Jahr 2017 wurden unter Verwendung wetterbasierter Modelle z. T. moderate (Nordwesten) sowie erhöhte Zahlen (Süden) von Erkrankungen vorhergesagt. Diese Vorhersagen zeigen jedoch für einzelne Kreise Abweichungen von den gemeldeten Fallzahlen und somit die Notwendigkeit einer weiteren Optimierung entsprechender Modelle.

Zum räumlichen und zeitlichen Auftreten humaner DOBV-Infektionen in Deutschland liegen erst wenige Daten vor, die mit der Situation in den Reservoirpopulationen assoziiert werden könnten. Erste Monitoringstudien deuten auf ein fokales und vermutlich zeitlich begrenztes Auftreten des Virus in Brandmaus-Populationen hin. Für das TULV gibt es momentan wenige Daten zum Auftreten humaner Infektionen und zu Erkrankungen beim Menschen. Für die gemeldeten PUUV-Erkrankungen ist jedoch nur in wenigen Fällen eine hochspezialisierte serologische und molekularbiologische Diagnostik (Fokusreduktionsneutralisationstest bzw. Nukleinsäuresequenzierung) eingesetzt worden, um eine Unterscheidung von PUUV- und TULV-Infektionen zu überprüfen. Mittels klassischer serologischer Verfahren, wie ELISA und Immunoblot, lassen sich PUUV- und TULV-kreuzreaktive Antikörper nicht unterscheiden.

Ausblick

Gegenwärtige Untersuchungen haben eine heterogene Verteilung humaner PUUV- und DOBV-Infektionen und -Erkrankungen gezeigt. Der aktuelle Verlauf der Verbreitungsgrenze der Viren und der Reservoirwirte (westliche evolutionäre Linie der Rötelmaus, Brandmaus) kann momentan nur grob charakterisiert werden. Deshalb sind weitere Untersuchungen erforderlich, um die Ausbreitung des PUUV mit der westlichen Rötelmauslinie und dessen Übertragung auf die sympatrisch vorkommenden östlichen bzw. karpatischen Linien der Rötelmaus durch weitere Feldstudien und experimentelle Untersuchungen zu prüfen.

Die erheblichen regionalen und zeitlichen Schwankungen der humanen Erkrankungsinzidenz machen deutlich, welchen starken Einfluss die ökologischen Faktoren in Kombination mit dem individuellen Expositionsrisiko haben. Auch wenn bereits einige Studien zur Ermittlung der maßgeblichen Expositionen durchgeführt wurden, so sind die Ergebnisse nicht einheitlich, z. B. in Bezug auf die Risiken durch Freizeitverhalten im Wald. Hierzu sollten weitere Erkenntnisse gesammelt werden, damit spezifischere Empfehlungen zur Expositionsprävention gegeben werden können.

Die Weiterentwicklung und Optimierung der existierenden wetterbasierten Modelle zur Vorhersage, auch auf europäischer Ebene, sollte vorangetrieben werden, damit Präventionsbotschaften räumlich und zeitlich gezielt und mit langem Vorlauf herausgegeben werden können, um dadurch eine hohe Akzeptanz und Wirksamkeit zu erzielen.

Conflict of interest

Die Autoren erklären, dass die Inhalte dieser Publikation durch keinen finanziellen, beruflichen oder persönlichen Interessenskonflikt beeinflusst wurden.

Ethical approval

Nicht notwendig.

Funding

Die Untersuchungen der Autoren werden im Rahmen des Forschungsnetzes zoonotische Infektionskrankheiten im Verbund RoBoPub durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung (FKZ 01KI1721A, RGU) und vom Umweltbundesamt (UBA) durch den Umweltforschungsplan des Bundesministeriums für Umwelt, Naturschutz, Bau und Reaktorsicherheit (BMUB) (FKZ 3709 41 401 und 3713 48 401, JJ) gefördert.

Autorenbeitrag

Konzeption der Veröffentlichung: RGU, JD und JJ. Erstellen des Textes der Veröffentlichung: RGU, FB, JD, KB, JF, JJ, CI, DHK, JH und DR. Erstellen der Abbildungen: FB, DR, DHK, JJ, RGU. Erstellen der Tabellen: FB, JD, DHK. Übermittlung unveröffentlichter Daten: JF, DR, JJ. Alle Autoren waren an der Erstellung der finalen Version des Manuskripts beteiligt und stimmten der Veröffentlichung zu.

Literatur

Abu Sin M, Stark K, van Treeck U, Dieckmann H, Uphoff H, Hautmann W, Bornhofen B, Jensen E, Pfaff G, Koch J (2007): Risk factors for hantavirus infection in Germany, 2005. Emerg Infect Dis 13: 1364–1366.

Avšič-Županc T, Saksida A, Korva M (2016): Hantavirus infections. Clin Microbiol Infect. DOI: 10.1111/1469-0691.12291.

Avšič-Županc T, Petrovec M, Furlan P, Kapš R, Elgh F, Lundkvist Å (1999): Hemorrhagic fever with renal syndrome in the Dolenjska region of Slovenia – a 10-year survey. Clin Infect Dis 28: 860–865.

Avšič-Županc T, Xiao S-Y, Stojanovic R, Gligic A, Van der Groen G, Leduc JW (1992): Characterization of Dobrava virus: a hantavirus from Slovenia, Yugoslavia. J Med Virol 38: 132–137.

Bergstedt Oscarsson K, Brorstad A, Baudin M, Lindberg A, Forssen A, Evander M, Eriksson M, Ahlm C (2016): Human Puumala hantavirus infection in northern Sweden; increased seroprevalence and association to risk and health factors. BMC Infect Dis 16: 566.

Clement J, Underwood P, Ward D, Pilaski J, LeDuc J (1996): Hantavirus outbreak during military manoeuvres in Germany. Lancet 347: 336.

Cornulier T, Yoccoz NG, Bretagnolle V, Brommer JE, Butet A, Ecke F, Elston DA, Framstad E, Henttonen H, Hornfeldt B, Huitu O, Imholt C, Ims RA, Jacob J, Jedrzejewska B, Millon A, Petty SJ, Pietiainen H, Tkadlec E, Zub K, Lambin X (2013): Europe-wide dampening of population cycles in keystone herbivores. Science 340: 63–66.

Drewes S, Ali HS, Saxenhofer M, Rosenfeld UM, Binder F, Cuypers F, Schlegel M, Röhrs S, Heckel G, Ulrich RG (2017a): Host-associated absence of human Puumala virus infections in Northern and Eastern Germany. Emerg Infect Dis 23: 83–86.

Drewes S, Turni H, Rosenfeld UM, Obiegala A, Strakova P, Imholt C, Glatthaar E, Dressel K, Pfeffer M, Jacob J, Wagner-Wiening C, Ulrich RG (2017b): Reservoir-driven heterogeneous distribution of recorded human Puumala virus cases in South-West Germany. Zoonoses Public Health 64: 381–390.

Dzagurova TK, Klempa B, Tkachenko EA, Slyusareva GP, Morozov VG, Auste B, Krüger DH (2009): Molecular diagnostics of hemorrhagic fever with renal syndrome during a Dobrava virus infection outbreak in the European part of Russia. J Clin Microbiol 47: 4029–4036.

Ettinger J, Hofmann J, Enders M, Tewald F, Oehme RM, Rosenfeld UM, Ali HS, Schlegel M, Essbauer S, Osterberg A, Jacob J, Reil D, Klempa B, Ulrich RG, Krüger DH (2012): Multiple synchronous outbreaks of Puumala virus, Germany, 2010. Emerg Infect Dis 18: 1461–1464.

Faber M, Wollny T, Schlegel M, Wanka KM, Thiel J, Frank C, Rimek D, Ulrich RG, Stark K (2013): Puumala virus outbreak in Western Thuringia, Germany, 2010: epidemiology and strain identification. Zoonoses Public Health 60: 549–554.

Frank F (1957): The causality of Microtine cycles in Germany. J Wildl Manag 21: 113-121.

Gu SH, Dormion J, Hugot JP, Yanagihara R (2014): High prevalence of Nova hantavirus infection in the European mole (*Talpa europaea*) in France. Epidemiol Infect 142: 1167–1171.

Gu SH, Markowski J, Kang HJ, Hejduk J, Sikorska B, Liberski PP, Yanagihara R (2013): Boginia virus, a newfound hantavirus harbored by the Eurasian water shrew (*Neomys fodiens*) in Poland. Virol J 10: 1–5.

Heinemann P, Tia M, Alabi A, Anon JC, Auste B, Essbauer S, Gnionsahe A, Kigninlman H, Klempa B, Kraef C, Kruger N, Leendertz FH, Ndhatz-Sanogo M, Schaumburg F, Witkowski PT, Akoua-Koffi CG, Kruger DH (2016): Human infections by non-rodent-associated hantaviruses in Africa. J Infect Dis 214: 1507–1511.

Heyman P, Ceianu S, Christova I, Tordo N, Beersma M, João Alves M, Lundkvist A, Hukic M, Papa A, Tenorio A, Zelená

H, Essbauer S, Visontai I, Golovljova I, Connell J, Nicoletti L, Van Esbroeck M, Gjeruldsen Dudman S, Aberle SW, Avšić-Županc T, Korukluoglu G, Nowakowska A, Klempa B, Ulrich RG, Bino S, Engler O, Opp M, Vaheri A (2011): A five-year perspective on the situation of haemorrhagic fever with renal syndrome and status of the hantavirus reservoirs in Europe, 2005–2010. Euro Surveill 16: pii: 19961.

Heyman P, Baert K, Plyusnina A, Cochez C, Lundkvist A, Esbroeck MV, Goossens E, Vandenvelde C, Plyusnin A, Stuyck J (2009): Serological and genetic evidence for the presence of Seoul hantavirus in *Rattus norvegicus* in Flanders, Belgium. Scand J Infect Dis 41: 51–56.

Heyman P, Plyusnina A, Berny P, Cochez C, Artois M, Zizi M, Pirnay JP, Plyusnin A (2004): Seoul hantavirus in Europe: first demonstration of the virus genome in wild *Rattus norvegicus* captured in France. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 23: 711–717.

Hofmann J, Weiss S, Kuhns M, Zinke A, Heinsberger H, Krüger DH (2018): Importation of human Seoul virus infection to Germany from Indonesia. Emerg Infect Dis 24: 1098-1101.

Hofmann J, Meier M, Enders M, Fuhrer A, Ettinger J, Klempa B, Schmidt S, Ulrich RG, Krüger DH (2014): Hantavirus disease in Germany due to infection with Dobrava-Belgrade virus genotype Kurkino. Clin Microbiol Infect 20: O648–O655.

Holmes EC, Zhang YZ (2015): The evolution and emergence of hantaviruses. Curr Opin Virol 10: 27–33.

Imholt C, Reil D, Plasil P, Rodiger K, Jacob J (2017): Long-term population patterns of rodents and associated damage in German forestry. Pest Manag Sci 73: 332–340.

Imholt C, Reil D, Eccard JA, Jacob D, Hempelmann N, Jacob J (2015): Quantifying the past and future impact of climate on outbreak patterns of bank voles (*Myodes glareolus*). Pest Man Sci 71: 166–172.

Jacob J, Manson P, Barfknecht R, Fredricks T (2014): Common vole (*Microtus arvalis*) ecology and management: implications for risk assessment of plant protection products. Pest Man Sci 70: 869–878.

Jacob J, Tkadlec E (2010): Rodent outbreaks in Europe: dynamics and damage. In: Singleton GR, Belmain SR, Brown PR, Hardy B (eds.), Rodent Outbreaks: Ecology and Impacts. International Rice Research Institute, Los Banos, Philippines; 207–223.

Jameson LJ, Taori SK, Atkinson B, Levick P, Featherstone CA, van der Burgt G, McCarthy N, Hart J, Osborne JC, Walsh AL, Brooks TJ, Hewson R (2013): Pet rats as a source of hantavirus in England and Wales, 2013. Euro Surveill 18: pii: 20415.

Kallio ER, Begon M, Henttonen H, Koskela E, Mappes T, Vaheri A, Vapalahti O (2009): Cyclic hantavirus epidemics in humans – predicted by rodent host dynamics. Epidemics 1: 101–107.

Kang HJ, Arai S, Hope AG, Song JW, Cook JA, Yanagihara R (2009a): Genetic diversity and phylogeography of Seewis virus in the Eurasian common shrew in Finland and Hungary. Virol J 6: 208.

Kang HJ, Bennett SN, Sumibcay L, Arai S, Hope AG, Mocz G, Song JW, Cook JA, Yanagihara R (2009b): Evolutionary insights from a genetically divergent hantavirus harbored by the European common mole (*Talpa europaea*). PLoS One 4: e6149.

Klempa B, Avsic-Zupanc T, Clement J, Dzagurova TK, Henttonen H, Heyman P, Jakab F, Krüger DH, Maes P, Papa A, Tkachenko EA, Ulrich RG, Vapalahti O, Vaheri A (2013): Complex evolution and epidemiology of Dobrava-Belgrade hantavirus: definition of genotypes and their characteristics. Arch Virol 158: 521–529.

Klempa B, Tkachenko EA, Dzagurova TK, Yunicheva YV, Morozov VG, Okulova NM, Slyusareva GP, Smirnov A, Krüger DH (2008): Hemorrhagic fever with renal syndrome caused by 2 lineages of Dobrava hantavirus, Russia. Emerg Infect Dis 14: 617–625.

Klempa B, Fichet-Calvet E, Lecompte E, Auste B, Aniskin V, Meisel H, Barrière P, Koivogui L, ter Meulen J, Krüger DH (2007): Novel hantavirus sequences in shrew, Guinea. Emerg Infect Dis 13: 520–522.

Klempa B, Stanko M, Labuda M, Ulrich R, Meisel H, Krüger DH (2005): Central European Dobrava hantavirus isolate from a striped field mouse (*Apodemus agrarius*). J Clin Microbiol 43: 2756–2763.

Klempa B, Meisel H, Rath S, Bartel J, Ulrich R, Krüger DH (2003): Occurrence of renal and pulmonary syndrome in a region of Northeast Germany where Tula hantavirus circulates. J Clin Microbiol 41: 4894–4897.

Kramski M, Achazi K, Klempa B, Krüger DH (2009): Nephropathia epidemica with a 6-week incubation period after occupational exposure to Puumala hantavirus. J Clin Virol 44: 99–101.

Krüger DH, Tkachenko EA, Morozov VG, Yunicheva YV, Pilikova OM, Malkin G, Ishmukhametov AA, Heinemann P, Witkowski PT, Klempa B (2015): Life-threatening Sochi virus infections, Russia. Emerg Infect Dis 21: 2204–2208.

Krüger DH, Ulrich RG, Hofmann J (2013): Hantaviruses as zoonotic pathogens in Germany. Dtsch Arztebl Int 110: 461–467.

Laenen L, Vergote V, Kafetzopoulou LE, Wawina TB, Vassou D, Cook JA, Hugot JP, Deboutte W, Kang HJ, Witkowski PT, Koppen-Rung P, Krüger DH, Lickova M, Stang A, Strieskova L, Szemes T, Markowski J, Hejduk J, Kafetzopoulos D, Van Ranst M, Yanagihara R, Klempa B, Maes P (2018): A novel hantavirus of the European mole, Bruges virus, is involved in frequent Nova virus coinfections. Genome Biol Evol 10: 45–55.

Lambin X, Bretagnolle V, Yoccoz NG (2006): Vole population cycles in northern and southern Europe: is there a need for different explanations for single pattern? J Anim Ecol 75: 340–349.

Latus J, Schwab M, Tacconelli E, Pieper FM, Wegener D, Dippon J, Muller S, Zakim D, Segerer S, Kitterer D, Priwitzer M, Mezger B, Walter-Frank B, Corea A, Wiedenmann A, Brockmann S, Pohlmann C, Alscher MD, Braun N (2015): Clinical course and long-term outcome of hantavirus-associated nephropathia epidemica, Germany. Emerg Infect Dis 21: 76–83.

Lee HW, Baek LJ, Johnson KM (1982): Isolation of Hantaan virus, the etiologic agent of Korean hemorrhagic fever, from wild urban rats. J Infect Dis 146: 638–644.

Lee HW, Lee PW, Johnson KM (1978): Isolation of the etiologic agent of Korean Hemorrhagic fever. J Infect Dis 137: 298–308.

Ling J, Sironen T, Voutilainen L, Hepojoki S, Niemimaa J, Isoviita VM, Vaheri A, Henttonen H, Vapalahti O (2014): Hantaviruses in Finnish soricomorphs: evidence for two distinct hantaviruses carried by *Sorex araneus* suggesting ancient host-switch. Infect Genet Evol 27: 51–61.

Mertens M, Hofmann J, Petraityte-Burneikiene R, Ziller M, Sasnauskas K, Friedrich R, Niederstrasser O, Krüger DH, Groschup MH, Petri E, Werdermann S, Ulrich RG (2011): Seroprevalence study in forestry workers of a non-endemic region in eastern Germany reveals infections by Tula and Dobrava-Belgrade hantaviruses. Med Microbiol Immunol 200: 263–268.

Nemirov K, Vapalahti O, Lundkvist A, Plyusnina A, Niemimaa J, Plyusnin A (1999): Isolation and characterization of Dobrava hantavirus carried by the striped field mouse (*Apodemus agrarius*) in Estonia. J Gen Virol 80: 371–379.

Nichol ST, Spiropoulou CF, Morzunov S, Rollin PE, Ksiazek TG, Feldmann H, Sanchez A, Childs J, Zaki S, Peters CJ (1993): Genetic identification of a hantavirus associated with an outbreak of acute respiratory illness. Science 262: 914–917.

Obiegala A, Albrecht C, Dafalla M, Drewes S, Oltersdorf C, Turni H, Imholt C, Jacob J, Wagner-Wiening C, Ulrich R, Pfeffer M (2017): *Leptospira* spp. in small mammals from areas with low and high human hantavirus incidences in South-West Germany. Vector Borne Zoonotic Dis 17: 312–318.

Olsson GE, Dalerum F, Hörnfeldt B, Elgh F, Palo TR, Juto P, Ahlm C (2003): Human hantavirus infections, Sweden. Emerg Infect Dis 9: 1395–1401.

Padula, Edelstein A, Miguel SD, López NM, Rossi CM, Rabinovich RD (1998): Hantavirus pulmonary syndrome outbreak in Argentina: molecular evidence for person-to-person transmission of Andes virus. Virology 241: 323–330.

Pilaski J, Ellerich C, Kreutzer T, Benik W, Lewandowski B, Lang A, Autenrieth IB, Vanek E (1991): Endemic occurrence of hemorrhagic fever with renal syndrome in the Federal Republic of Germany. Z Arztl Fortb 85: 869–874.

Plyusnin A, Vapalahti O, Lankinen H, Lehvaslaiho H, Apekina N, Myasnikov Y, Kallio-Kokko H, Henttonen H, Lundkvist A, Brummer-Korvenkontio M, Gavrilovskaya I, Vaheri A (1994): Tula virus: a newly detected hantavirus carried by European common voles. Virol J 68: 7833–7839.

Radosa L, Schlegel M, Gebauer P, Ansorge H, Heroldova M, Janova E, Stanko M, Mosansky L, Fricova J, Pejcoch M, Suchomel J, Purchart L, Groschup MH, Krüger DH, Ulrich RG, Klempa B (2013): Detection of shrew-borne hantavirus in Eurasian pygmy shrew (*Sorex minutus*) in Central Europe. Infect Genet Evol 19: 403–410.

Rasche FM, Schmidt S, Kretzschmar C, Mertens M, Thiel J, Groschup MH, Schlegel M, Mayer C, Lindner TH, Schiekofer S (2015): Autochthonous Dobrava-Belgrade virus infection in Eastern Germany. Clin Nephrol 83: 111–116.

Reil D, Rosenfeld UM, Imholt C, Schmidt S, Ulrich RG, Eccard JA, Jacob J (2017): Puumala hantavirus infections in bank vole populations: host and virus dynamics in Central Europe. BMC Ecol 17: 9.

Reil D, Imholt C, Drewes S, Ulrich R, Eccard J, Jacob J (2016): Environmental conditions in favour of a hantavirus outbreak in 2015 in Germany? Zoonoses Public Health 63: 83–88.

Reil D, Imholt C, Eccard JA, Jacob J (2015): Beech fructification and bank vole population dynamics – combined analyses of promoters of human Puumala virus infections in Germany. PLoS One 10: 1–14.

Resman K, Korva M, Fajs L, Zidarič T, Trilar T, Avšič-Županc T (2013): Molecular evidence and high genetic diversity of shrew-borne Seewis virus in Slovenia. Virus Res 177: 113–117.

Reynes J-M, Carli D, Bour J-B, Boudjeltia S, Dewilde A, Gerbier G, Nussbaumer T, Jacomo V, Rapt M-P, Rollin PE (2017): Seoul virus infection in humans, France, 2014–2016. Emerg Infect Dis 23: 973–977.

Robert Koch-Institut (2015): Hantavirus-Erkrankung. In: RKI-Ratgeber für Ärzte. www.rki.de.

Robert Koch-Institut (2018): SurvStat@RKI 2.0, https://survstat.rki.de.

Schlegel M, Jacob J, Krüger DH, Rang A, Ulrich RG (2014): Hantavirus emergence in rodents, insectivores and bats: What comes next? In: Johnson N (ed.), The role of animals in emerging viral diseases. Academic Press, Elsevier, San Diego, CA; 235–292.

Schlegel M, Kindler E, Essbauer SS, Wolf R, Thiel J, Groschup MH, Heckel G, Oehme RM, Ulrich RG (2012a): Tula virus infections in the Eurasian water vole in Central Europe. Vector Borne Zoonotic Dis 12: 503–513.

Schlegel M, Radosa L, Rosenfeld UM, Schmidt S, Triebenbacher C, Lohr P, Fuchs D, Heroldova M, Janova E, Stanko M, Mosansky L, Fricova J, Pejcoch M, Suchomel J, Purchart L, Groschup M, Krüger D, Klempa B, Ulrich RG (2012b): Broad geographical distribution and high genetic diversity of shrew-borne Seewis hantavirus in Central Europe. Virus Genes 45: 48–55.

Schlegel M, Klempa B, Auste B, Bemmann M, Schmidt-Chanasit J, Buchner T, Groschup M, Meier M, Balkema-Buschmann A, Zoller H, Krüger D, Ulrich R (2009): Dobrava-Belgrade virus spillover infections, Germany. Emerg Infect Dis 15: 2017–2020.

Schmidt-Chanasit J, Essbauer S, Petraityte R, Yoshimatsu K, Tackmann K, Conraths FJ, Sasnauskas K, Arikawa J, Thomas A, Pfeffer M (2010): Extensive host sharing of central European Tula virus. J Virol 84: 459–474.

Schmidt S, Saxenhofer M, Drewes S, Schlegel M, Wanka KM, Frank R, Klimpel S, von Blanckenhagen F, Maaz D, Herden C, Freise J, Wolf R, Stubbe M, Borkenhagen P, Ansorge H, Eccard JA, Lang J, Jourdain E, Jacob J, Marianneau P, Heckel G, Ulrich RG (2016): High genetic structuring of Tula hantavirus. Arch Virol 161: 1135–1149.

Schutt M, Gerke P, Meisel H, Ulrich R, Krüger DH (2001): Clinical characterization of Dobrava hantavirus infections in Germany. Clin Nephrol 55: 371–374.

Siffczyk C, Bradt K, Dreesmann J (2006): Hantavirus-Erkrankungen: Niedersächsische Fall-Kontroll-Studie zum gehäuften Auftreten in den Jahren 2004 und 2005. Epidemiologisches Bulletin. Robert Koch-Institut 2: 15–16.

Song J-W, Baek LJ, Schmaljohn CS, Yanagihara R (2007a): Thottapalayam virus, a prototype shrewborne hantavirus. Emerg Infect Dis 13: 980–985.

Song JW, Gu SH, Bennett SN, Arai S, Puorger M, Hilbe M, Yanagihara R (2007b): Seewis virus, a genetically distinct hantavirus in the Eurasian common shrew (*Sorex araneus*). Virol J 4: 114.

Strakova P, Dufkova L, Sirmarova J, Salat J, Bartonicka T, Klempa B, Pfaff F, Hoper D, Hoffmann B, Ulrich RG, Ruzek D (2017): Novel hantavirus identified in European bat species *Nyctalus noctula*. Infect Genet Evol 48: 127–130.

Vaheri A, Henttonen H, Voutilainen L, Mustonen J, Sironen T, Vapalahti O (2013a): Hantavirus infections in Europe and their impact on public health. Rev Med Virol 23: 35–49.

Vaheri A, Strandin T, Hepojoki J, Sironen T, Henttonen H, Mäkelä S, Mustonen J (2013b): Uncovering the mysteries of hantavirus infections. Nat Rev Microbiol 11: 539–550.

van Loock F, Thomas I, Clement J, Ghoos S, Colson P (1999): A case-control study after a hantavirus infection outbreak in the south of Belgium: who is at risk? Clin Infect Dis 28: 834–839.

Winter CH, Brockmann SO, Piechotowski I, Alpers K, an der Heiden M, Koch J, Stark K, Pfaff G (2009): Survey and case-control study during epidemics of Puumala virus infection. Epidemiol Infect 137: 1479–1485.

Witkowski PT, Perley CC, Brocato RL, Hooper JW, Jürgensen C, Schulzke J-D, Krüger DH, Bücker R (2017): Gastrointestinal tract as entry route for hantavirus infection. Front Microbiol 8: 1721.

Zeier M, Andrassy K, Waldherr R, Ritz E (1986): Acute kidney failure caused by Hantaan virus. Case report from the West Germany. Dtsch Med Wochenschr 111: 207–210.

Zelena H, Mrazek J, Kuhn T (2013): Tula hantavirus infection in immunocom-promised host, Czech Republic. Emerg Infect Dis 19: 1873–1875.

Zöller L, Faulde M, Meisel H, Ruh B, Kimmig P, Schelling U, Zeier M, Kulzer P, Becker C, Roggendorf M, Bautz EKF, Krüger DH, Darai G (1995): Seroprevalence of hantavirus antibodies in Germany as determined by a new recombinant enzyme immunoassay. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 14: 305–313.

Korrespondenzadresse:
Rainer Ulrich
Institut für neue und neuartige Tierseuchenerreger
Friedrich-Loeffler-Institut, Bundesforschungsinstitut für Tiergesundheit
Südufer 10
17493 Greifswald – Insel Riems
Rainer.Ulrich@fli.de