

Eva Katharina Urban
Dr. med.

Untersuchung zu geschlechtsspezifischen Unterschieden in Epidemiologie und Klinik der Hantavirusinfektion

Fach: Nephrologie
Doktorvater: Prof. Dr. med. Martin Zeier

Das weltweit vorkommende Hantavirus mit seinen regional variierenden Serotypen hat seit Einführung der Meldepflicht in Deutschland im Jahr 2001 stetig an Fallzahlen zugenommen. Menschen infizieren sich vor allem über die Inhalation virushaltiger Aerosole aus Nagerexkrementen. Infektionen treten in Deutschland besonders in den Sommermonaten auf. Im skandinavischen Raum als der Region Europas mit den meisten Fallzahlen werden saisonale Peaks hingegen insbesondere in den Wintermonaten verzeichnet. Alle 2-4 Jahre kommt es dabei zu epidemieartigen Ausbrüchen in den Endemiegebieten Deutschlands und Europas. Diese sich zyklusartig wiederholenden Epidemien finden innerhalb des europäischen Kontinents zu unterschiedlichen Zeitpunkten statt. Männer erkranken durchschnittlich 2,5 Mal häufiger als Frauen an der Nephropathia epidemica (NE), die durch den in Europa am häufigsten auftretenden Puumala-Serotypen hervorgerufen wird. Die Gründe dafür sind noch nicht sicher geklärt.

Die Nephropathia epidemica äußert sich primär in grippeartigen Symptomen. Initial fällt laborchemisch oft eine Thrombozytopenie auf, während es im Verlauf meist zu einer interstitiellen Nephritis mit Protein- und Hämaturie sowie deutlich erhöhten Entzündungsparametern im Blut kommt. Das Hantavirus kann neben der Niere auch andere Organe wie das Herz, die Lunge, das zentrale Nervensystem und die Augen befallen. Spätschäden wie bleibende Nieren- und ZNS-Funktionsstörungen sowie die Entwicklung eines Bluthochdrucks oder von Lymphomen werden diskutiert. Die Erkrankungsausprägung reicht demnach von subklinisch bis fatal und seltener letal. Die Letalität der NE liegt unter 1%, während die des vornehmlich im asiatischen Raum auftretenden Hämorrhagischen Fiebers mit renalem Syndrom (HFRS) mit 10% deutlich höher veranschlagt ist. Im Zusammenhang mit der großen Varianz der Krankheitsausprägung und der derzeit noch fehlenden Impfung und Kausaltherapie wurden bereits große Studien zur Detektion etwaiger Risikofaktoren für einen gravierenden Verlauf durchgeführt. Dabei zeigte sich in Schweden und China, dass Frauen in bestimmten Altersgruppen ein erhöhtes Risiko für einen letalen Ausgang des HFRS bzw. der NE haben könnten. Eine mögliche Begründung dafür lieferten weitere Daten zur geschlechtsverschiedenen Zytokinantwort in der akuten Phase der Hantavirusinfektion. Frauen wiesen im Vergleich zu den untersuchten Männern insbesondere erhöhte Konzentrationen von GM-CSF und FGF-2 auf.

Daten zum klinischen Vergleich von mit dem Puumala-Virus infizierten Männern und Frauen in Deutschland lagen bisher noch nicht vor. In der hier vorliegenden Arbeit wurde untersucht, ob das Geschlecht auch einen Risikofaktor für einen schweren NE-Verlauf in Deutschland darstellt. Dazu wurde eine Kohorte aus 79 Patienten - 61 Männer, 18 Frauen - mit akuter, serologisch mittels Western-Blot gesicherter Puumala-Infektion gewählt.

In einer überwiegend retrospektiv-induktiven Beobachtungsstudie wurden die männlichen und weiblichen Studienpatienten hinsichtlich ihres klinischen und laborchemischen Infektionsverlaufs verglichen. Die Konzentrationsbestimmung von GM-CSF und FGF-2 im Serum von insgesamt 26 Patienten - 14 Männer, 12 Frauen - fand anhand der gängigen ELISA-Methode (Enzyme-linked Immunosorbent Assay) statt. Es ergaben sich insgesamt keine statistisch relevanten Unterschiede zwischen den untersuchten Männern und Frauen. Die Mehrheit der Patienten zeigte einen milden Krankheitsverlauf mit typischen Erstsymptomen und diagnostischen Auffälligkeiten. Ein akutes Nierenversagen mit erhöhten Retentionsparametern trat in den meisten Fällen ebenso auf wie eine Thrombozytopenie, Leukozytose und CRP-Erhöhung. Einige Patienten zeigten Organmanifestationen an Herz, Lunge, ZNS, den Augen sowie der Leber und Milz. Bei 10% der Patienten zeigte sich - unabhängig vom Geschlecht - ein auch nach der stationären Entlassung therapiebedürftiger Bluthochdruck. Die Konzentrationen von GM-CSF und FGF-2 waren in den meisten Fällen bei den getesteten Männern höher als bei den Frauen. Es ergab sich hinsichtlich der Ausprägung Zytokinantwort in der akuten Infektionsphase kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern.

Daneben fand auf Basis der Hypothese, dass ein Nikotinabusus für eine Infektion mit dem inhalativ aufgenommenen Hantavirus prädisponiere, ein statistischer Vergleich von Rauchern und Nichtrauchern innerhalb des Kollektivs statt. Im Studienkollektiv lag der Anteil an männlichen und weiblichen Rauchern jeweils über dem nationalen Durchschnitt, so dass davon auszugehen ist, dass das Rauchen einen Risikofaktor für eine Infektion mit dem Hantavirus darstellt. Im klinischen Vergleich mit den Nichtrauchern zeigten die Raucher allerdings keinen schwereren Verlauf.

Bei der Frage nach der wahrscheinlichen Ansteckungsquelle zeigte sich, dass eine Ansteckung der Patienten mehrheitlich in der Freizeit stattgefunden hatte. Nur 8% der Männer und keine Frau gingen einem prädisponierenden Beruf mit erhöhtem expositionellem Risiko nach. Im Vergleich mit anderen Infektionskrankheiten wurde nachgewiesen, dass bei den von Vektoren oder Nagern übertragenen Infektionsfällen ein deutlich höherer Männeranteil vorliegt als bei anderen Infektionskrankheiten mit einer fäkal-oralen Transmission oder Tröpfcheninfektion.

Es zeigte sich, dass weder das Rauchen noch das Geschlecht einen Risikofaktor für einen schweren Verlauf der Nephropathia epidemica verkörpern. Im Gegensatz zu den in Schweden und China festgestellten Unterschieden konnte für Deutschland anhand der vorliegenden Kohorte nicht gezeigt werden, dass Frauen ein erhöhtes Risiko für einen gravierenden Krankheitsverlauf haben. Es zeigten sich auch keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Stärke der Zytokinantwort.

Wie bereits in verschiedenen Studien herausgestellt wurde, fand sich eine deutlich höhere Inzidenz der Puumala-Virus-Infektion bei den Männern. In der hier vorgelegten Arbeit wurde dargelegt, dass die unterschiedliche Inzidenz durch ein geschlechtsverschiedenes Alltagsverhalten und einem damit einhergehenden zwischen den Geschlechtern variierenden Expositionsrisiko durch die über Nagerexkremate stattfindende Virusübertragung bedingt sein könnte. In Zukunft werden weitere klinische und epidemiologische Studien mit größeren Patientengruppen und ggf. Kontrollgruppen notwendig sein, um die hier gefundene Assoziation zwischen der erhöhten Inzidenz für die Hantavirus-Infektion bei Männern und der Exposition zu belegen.