

Anna Baumann¹, Dorota Dudek², Małgorzata Sadkowska-Todys¹

ROLA ŚRODOWISKA NATURALNEGO W SZERZENIU SIĘ HANTAWIRUSÓW - MODEL WSPÓLZALEŻNOŚCI POMIĘDZY GOSPODARZEM, PATOGENEM I ZAKAŻENIAMI LUDZI

¹Zakład Epidemiologii PZH w Warszawie

Kierownik: Andrzej Zieliński

² Centrum Badań Ekologicznych PAN w Dziekanowie Leśnym

Dyrektor: Janusz Uchmański

W ostatnich latach coraz większą wagę przykłada się do roli środowiska naturalnego i zachodzących w nim zmian, w tym również tych powodowanych przez człowieka, na powstawanie, ewoluowanie i szerzenie się czynników patogennych wywołujących zachorowania u ludzi. Większość tych chorób to zoonozy powodowane przez wirusy RNA. Dlatego problem ten zaprezentowano na przykładzie hantawirusów. Zagadnienie zobrazowano wynikami współczesnych badań i powstałymi na ich bazie teoriami na temat istniejących zależności pomiędzy hantawirusami a ich naturalnym rezerwuarem, oraz występowaniem zakażeń wśród ludzi.

Słowa kluczowe: hantawirusy, gryzonie, środowisko, Polska

Key words: hantaviruses, rodents, environment, Poland

WSTĘP

Środowisko naturalne to zespół elementów takich jak: klimat, organizmy żywe, gleba, woda, budowa geologiczna oraz ukształtowanie terenu, które są ściśle ze sobą powiązane. Pomiedzy organizmami żywymi a środowiskiem istnieje szereg zależności ekologicznych, które mają istotny wpływ na ich zdolności adaptacyjne oraz zasiedlenie nowych obszarów, w tym także innych organizmów. Człowiek również podlega tym interakcjom. Jednak jego działalność, często w sposób niekorzystny wpływa na elementy środowiska, a przekształcając je narusza jego naturalną równowagę (1). Szybki postęp cywilizacyjny i zmiany z tym związane ułatwiają nie tylko powstawanie nowych, ale i rozprzestrzenianie się już istniejących patogenów, które do tej pory, pomimo, że krążyły w naturze, nie stanowiły zagrożenia dla zdrowia ludzi. Obecnie człowiek w sposób bezpośredni lub pośredni wchodzi w siedliska zamieszkiwane dotąd jedynie przez zwierzęta dzikie. Ponadto, nawet tak ważne z punktu

widzenia zdrowia publicznego, programy eliminacji chorób, takich jak np. wścieklizna powodują wzrost populacji jednego lub kilku gatunków zwierząt, w tym przypadku lisa, tym samym zaburzając równowagę panującą w ekosystemie. Wymierne skutki tego będziemy najprawdopodobniej obserwować już w najbliższych latach. Również uzyskanie możliwości szybkiego przemieszczania się stanowi kolejny element, który w istotny sposób może przyczynić się do zawleczenia chorób z rejonów ich endemicznego występowania i wprowadzenia na dotychczas wolne od nich tereny (2,3,4). Dobrym tego przykładem w ostatnim czasie jest gorączka Chikungunya, która zawleczona z Indii, trafiając na odpowiednie warunki i obecność wektora wywołała epidemię we Włoszech w sierpniu 2007 roku (5).

Hantawirusy są także stosunkowo „nowymi” patogenami, którymi zainteresowano się po wybuchu epidemii wśród amerykańskich żołnierzy walczących w Korei. Po raz pierwszy wirusy te zostały wyizolowane w 1978 roku od myszy polnej (*Apodemus agrarius*). Od początku wywoływane przez hantawirusy zachorowania ludzi były łączone z obecnością gryzoni na danym terenie (6). Obecnie zaś wiadomo, że na zakażenie narażone są przede wszystkim osoby z grup wysokiego ryzyka np. żołnierze przebywający na poligonie, rolnicy, leśnicy, a także osoby zawodowo zajmujące się gryzoniami (zoologami) (7).

Znajomość zasad funkcjonowania układu gospodarz - patogen w warunkach naturalnych, a także wpływu zmian zachodzących w środowisku umożliwiają skuteczniejsze prognozowanie zdarzeń, w wyniku których może dojść do zagrożenia zdrowia ludzi. Ponadto wiedza ta niezbędna jest do opracowywania odpowiednich programów prewencyjnych i ich ewentualnych modyfikacji.

HANTAWIRUSY I ICH GOSPODARZE

Hantawirusy zaliczane są do rodziny *Bunyviridae*, rodzaju *Hantavirus*, jako jedyne z tej rodziny nie są przenoszone przez stawonogi. Dlatego też, o ile wirusy należące do rodzaju *Hantavirus* wykazują podobieństwo antygenowe pomiędzy sobą, to nie wykazują go z wirusami należącymi do pozostałych rodzajów w obrębie rodziny *Bunyviridae*. Naturalnym rezerwuarem hantawirusów są różne gatunki gryzoni (*Rodentia*). U zwierząt tych wywołują one trwałe zakażenia, z towarzyszącym im długotrwałym wydalaniem wirusa do środowiska wraz z odchodami i śliną. U swoich gospodarzy wirusy te nie powodują występowania objawów chorobowych (8,9). Taki układ jest wynikiem adaptacji wirusa do gospodarza i ich wspólnym koegzystowaniu od milionów lat. Wspólna koewolucja wirusów i ich zwierzęcych gospodarzy jest w tym przypadku dobrze widoczna w zróżnicowaniu genetycznym w obrębie samych hantawirusów. Na podstawie analizy drzewa filogenetycznego fragmentu genomu hantawirusów - odcinka segmentu S, stwierdzono, że prototypowy hantawirus zasiedlił przodka gospodarza (ancestora) przed ok. 30 mln lat, czyli jeszcze w okresie, zanim nastąpił podział w obrębie rodziny *Muridae* na trzy podrodziny. W drzewie tym wyodrębnione są 3 grupy (klady) - pierwsza związana z podrodziną myszowatych (*Murinae*). W jej skład wchodziły wirusy: *Hantaan*, *Seoul*, *Dobrava* i *Saaremaa*; druga związana z podrodziną nornikowatych (*Arvicolinae*), do niej należą z patogennych dla człowieka wirusy: *Puumala* i *Tula* oraz sześć innych wirusów niepowiązanych dotychczas z zakażeniami u ludzi. Trzecia grupa związana jest z gryzoniami występującymi na kontynencie amerykańskim (tabela I) (8,9,10). W przypadku hantawirusów koewolucje można zaobserwować nie tylko w obrębie całych

Tabela I. Hantawirusy, gospodarze i choroby wywoływane u ludzi (według 6,9)
 Table I. Hantavirus types, their host and disease associations (ref. 6,9)

PODRODZINA GOSPODARZA	SEROTYP WIRUSA	GATUNEK GOSPODARZA	WYSTĘPOWANIE	OBJAWY CHOROBY
ARVICOLINAE	Tula	Nornik zwyczajny (<i>Microtus arvalis</i>)	Europa, Rosja	-
	Puumala	Nornica ruda (<i>Myodes glareolus</i>)	Europa	NE (nefropatia epidemiczna)
	Topografov	(<i>Lemmus sibiricus</i>)	Rosja (Syberia)	-
	Khabarovski	(<i>Microtus fortis</i>)	Azja (Rosja)	-
	Prospect Hill	(<i>Microtus pennsylvanicus</i>)	Ameryka Północna	-
	Isla Vista	(<i>Microtus californicus</i>)	Ameryka Północna	-
MURINAE	Seoul	Szczur wędrowny, szczur śniady (<i>Rattus norvegicus</i> , <i>Rattus rattus</i>)	Azja, Europa	HFRS (gorączka krwotoczna z zespołem nerkowym)
	Dobrava	Mysz leśna (<i>Apodemus flavicollis</i>)	Europa	HFRS
	Saaremaa	Mysz polna (<i>Apodemus agrarius</i>)	Europa	HFRS
	Hantan	Mysz polna (<i>Apodemus agrarius</i>)	Azja, Europejska część Rosji	HFRS
	Amur	(<i>Apodemus peninsulae</i>)	Azja	HFRS
	SIGMODONTINAE	Sin Nombre	<i>Peromyscus maniculatus</i>	Ameryka Północna
New York		<i>Peromyscus leucopus</i>	Ameryka Północna	HPS
Bayou		Szczur ryżowy <i>Oryzomys palustris</i>	Ameryka Północna	HPS
Black Creek Canal		Szczur bawelaniany <i>Sigmodon hispidus</i>	Ameryka Północna	HPS
Andes		<i>Oligoryzomys longicaudatus</i>	Argentyna, Chile	HPS
Oran		<i>Oligoryzomys longicaudatus</i>	Ameryka Południowa	HPS
Lechiguanas		<i>Oligoryzomys flavescens</i>	Ameryka Południowa	HPS
Laguna Negra		<i>Calomys laucha</i>	Ameryka Południowa	HPS

podrodzin, lecz także w obrębie jednego gatunku gospodarza. Najlepszym tego przykładem jest występowanie zróżnicowania genetycznego w obrębie populacji nornicy rudej (*Myodes glareolus*) występującej na terenie Skandynawii i krążących tam wirusów serotypu *Puumala*. Na podstawie analizy sekwencji mitochondrialnego DNA (mtDNA) nornic rudyh,

należących do różnych populacji występujących w Skandynawii, stwierdzono, że należą one do odrębnych linii filogenetycznych. Uważa się, że jest to wynik kolonizacji Półwyspu Skandynawskiego przez te zwierzęta różnymi trasami po ostatnim zlodowaceniu. Podobnie wyniki sekwencjonowania izolowanych od nich szczepów serotypu *Puumala* wykazywały różnicowanie w zależności od miejsca pochodzenia zwierząt. Istniejące pomiędzy izolowanymi szczepami serotypu *Puumala* różnice pozwoliły na zaklasyfikowanie ich do dwóch odrębnych linii: południowej S-SCA oraz północnej N-SCA) (8,10).

Dodatkowo adaptacja do określonego gatunku gryzonia wpływa na rozmieszczenie geograficzne hantawirusów, które zależy od zasięgu gospodarza i odzwierciedla przebieg ewolucji gryzoni np. formowanie nowego gatunku (specjacja allopatryczna), i możliwości jego migracji. Skutkiem tego jest występowanie różnych serotypów wirusa na różnych kontynentach oraz krążenie różnych serotypów hantawirusów na tym samym obszarze geograficznym (8,9).

CZYNNIKI WPLYWAJĄCE NA ROZPOWSZECHNIENIE WIRUSA W POPULACJI GOSPODARZA

Istotne w poznaniu mechanizmów krążenia wirusa w środowisku pozostaje ustalenie, jakie cechy demograficzne populacji oraz cechy gospodarza wpływają na sposób i tempo rozpowszechniania się wirusa wśród gryzoni. Ważna jest też znajomość cech wirusa, które pozwalają mu przetrwać w środowisku naturalnym, poza organizmem gospodarza. Są to przede wszystkim dane na temat jego wrażliwości na: temperaturę, wilgotność oraz promieniowanie UV.

W temperaturze pokojowej np. zasuszone w odchodach gryzoni cząstki wirusa mogą pozostać zakaźne nawet przez 2 tygodnie. Stwierdzono, że wirus może przetrwać około 12-15 dni poza gryzoniem, np. w wyściółce lub materiale gniazdowym, przy czym czynnikami wpływającymi na jego przetrwanie (żywość) w środowisku, poza organizmem gospodarza są panujące tam warunki. Zakłada się, że serotyp *Puumala* znacznie lepiej przeżywa w warunkach zimowych niż podczas lata. Podczas zimy, w północnej Europie pod pokrywą śnieżną, gdzie przebywają nornice, panują bardzo stabilne warunki i wirus jest dodatkowo chroniony przed niekorzystnym wpływem promieniowania UV. Ma to istotne znaczenie w zachowaniu przez cząstkę wirusa infekcyjności przez dłuższy czas już poza organizmem gospodarza, co wpływa na wzrost częstości zakażeń pośrednich, a w konsekwencji na szersze rozpowszechnianie się wirusa w populacji gryzoni. Taki mechanizm ma szczególne znaczenie w utrzymaniu wirusa w środowisku, zwłaszcza przy niskiej liczebności populacji (11). Wiosną, gdy populacja gryzoni zwykle osiąga najniższe liczebności, prawdopodobnie kluczową rolę w rozpowszechnianiu wirusa pełnią te spośród dorosłych osobników, które przeżyły zimę i wezmą udział w drugim sezonie rozrodczym (12,13). Stwierdzono, że osobniki, które przystępowały do rozrodu, były częściej zakażone niż osobniki niedojrzałe i dlatego uznaje się, że sezon rozrodczy jest okresem najintensywniejszej transmisji wirusa między osobnikami danej populacji (14). Potwierdza to również fakt, że w tym okresie zdecydowanie częściej dochodzi do serokonwersji u zwierząt (13). Przypuszcza się, że oprócz zachowań rozrodczych, rolę w przenoszeniu wirusa odgrywają w tym czasie także zachowania agresywne, które często prowadzą do zranień zwierzęcia. Zaobserwowano, że

wśród zarażonych hantawirusami dorosłych osobników więcej było gryzoni ze zranieniami niż wśród osobników niezarażonych. Ponadto wyższy udział osobników zranionych odnotowano jesienią, czyli pod koniec sezonu rozrodczego, niż wiosną (13-16). Nie zawsze jednak częstość zranień wiąże się z ryzykiem zakażenia. W latach o wysokiej liczebności, w populacji nornicy rudej samice były istotnie częściej zranione niż samce, natomiast udział zakażonych osobników obu płci był podobny.

W wielu badaniach podkreśla się także większy udział zakażonych osobników wśród samców niż wśród samic (16,17). W przypadku nornicy rudej, samce poruszają się po dużo większym obszarze niż samice, które zajmują terytoria rozrodcze. Prawdopodobnie, takie zachowanie zwiększa ryzyko spotkania zakażonego osobnika lub przebywania w miejscach, w których wirus został wydalony np. w odchodach. Nie stwierdzono istotnych różnic w wielkościach obszarów, po jakich poruszały się samce zakażone i zdrowe. Pomimo to, osobniki, które uległy zakażeniu w czasie sezonu rozrodczego, zostały złowione dużo dalej niż te, które po powtórny złowieniu nie miały przeciwciał. Najczęściej były zarażone osobniki młode, niedojrzałe płciowo. Nornice w wieku 20-30 dni posiadają przeciwciała od matki, które tracą w ciągu kolejnych 15 dni. Wzrost ryzyka zakażenia gryzonia wraz z wiekiem jest argumentem, że horyzontalne szerzenie się hantawirusów odgrywa najważniejszą rolę w rozprzestrzenianiu się wirusa w populacji gospodarza (14).

Potwierdzono również, że na liczbę zakażeń ma wpływ wielkość populacji – na ogół wyższy odsetek zakażonych gryzoni w populacji wiąże się bezpośrednio z jej wysoką liczebnością. Jednak zależność ta nie jest jednoznacznie potwierdzona w przypadku wszystkich hantawirusów. O ile wyniki badań prowadzonych w Europie wskazują, że odsetek zakażeń wirusem *Puumala* jest najwyższy w latach wysokiej liczebności nornicy rudej, to na kontynencie amerykańskim w populacji myszaka (*Peromyscus leucopus*) zaobserwowano negatywną zależność pomiędzy częstością występowania wirusa *Sin Nombre* a liczebnością jego gospodarza w okresie wiosennym i brak jakiegokolwiek zależności pomiędzy częstością występowania wirusa a liczebnością gospodarza w okresie letnim. Ponadto zarówno obserwacje populacji nornicy rudej w Skandynawii, jak i gryzoni w południowo-zachodniej części Stanów Zjednoczonych, wykazały, że szczyt zakażeń następował po okresie, w którym liczebności populacji gospodarza była największa (12-16).

CZYNNIKI ŚRODOWISKA WPLYWAJĄCE NA POPULACJĘ GOSPODARZA

Dynamika liczebności populacji gryzoni, podobnie jak innych zwierząt, zależy od warunków klimatycznych oraz siedliskowych. Na terenie Europy występuje przynajmniej 6 gatunków gryzoni, które są potencjalnymi gospodarzami hantawirusów (tabela I). Jednym z najbardziej rozpowszechnionych gatunków gryzoni jest nornica ruda, która jest gospodarzem serotypu *Puumala*. Występuje ona w całej Europie oprócz rejonu Morza Śródziemnego, Półwyspu Iberyjskiego oraz Grecji (18). W północnej Europie cykle liczebności tego gryzonia występują, co 3-4 lata i są najprawdopodobniej kształtowane przez drapieżniki. Natomiast w umiarkowanym klimacie Europy populacja nornicy rudej i innych gryzoni leśnych jest bardziej stabilna, podlegając sezonowym wahaniom z krótkotrwałym szczytem na jesieni. Jednakże i na tym obszarze występują lata, w których populacja gryzoni gwałtownie wzrasta - są to tak zwane „lata mysie”, ich obecność uzależniona jest od występowania lat

nasiennych w drzewostanach bukowych i dębowych, wpływając na zwiększenie dostępności bazy pokarmowej. Kolejnym czynnikiem wpływającym na liczebność gryzoni jest lesistość. W Europie Centralnej i Zachodniej fragmentacja obszarów leśnych prowadzi do izolacji populacji nornicy rudej. W rezultacie, krążenie wirusa jest ograniczone tylko do tych obszarów. Natomiast większość Skandynawii pokryta jest dużymi zwartymi lasami borealnymi. W odróżnieniu od nornicy rudej i myszy leśnej (*Apodemus flavicolis*), zamieszkujących lasy oraz jego skraje, mysz polna (*Apodemus agrarius*) preferuje pola uprawne oraz parki miejskie. Rozmieszczenie myszy leśnej, która jest gospodarzem serotypu *Dobrava* oraz myszy polnej stanowiącej rezerwuar serotypu *Saaremaa* nakładają się na siebie na większym obszarze Europy (9,19).

Innym równie ważnym czynnikiem środowiskowym regulującym liczebność gryzoni jest klimat. W 1993 roku w USA, w skutek wystąpienia El Nino (1991-1992), uległy poprawie warunki środowiska dla jednego z myszaków (*Peromyscus maniculatus*) (nosiciel serotypu *Sin Nombre*) przyczyniając się do wzrostu jego populacji (3,20).

ZACHOROWANIA LUDZI W EUROPIE SPOWODOWANE HANTAWIRUSAMI

Człowiek dla hantawirusów jest gospodarzem przypadkowym, niezwiązanym z cyklem utrzymywania się wirusa w środowisku i nie ma także bezpośredniego wpływu na jego ewolucję. W Europie dominującym serotypem wywołującym zakażenia u ludzi jest *Puumala*, która powoduje nefropatię epidemiczną (NE) będącą łagodniejszą formą gorączki krwotocznej z zespołem nerkowym (HFRS). Zaobserwowano zależność pomiędzy częstością zachorowań ludzi na gorączki krwotoczne wywołane hantawirusami a dynamiką liczebności i udziałem zakażonych osobników w populacji gospodarza. Stwierdzono na przykład, że w okolicach, gdzie obserwowano przypadki zachorowań ludzi na NE, częstość występowania wirusa *Puumala* w populacji gospodarza była istotnie wyższa niż w populacji kontrolnej (w okolicy gdzie nie stwierdzono zachorowań). Ponadto odnotowano, że w okolicach, gdzie opisano zachorowania, populacje gryzoni w latach szczytu liczebności osiągały wyższe zagęszczenia niż na powierzchniach kontrolnych (6,15,231).

W epidemiologii zakażeń hantawirusami u ludzi istnieją wyraźne różnice - w Europie północnej odnotowuje się, co roku około 1000 zachorowań ludzi na NE, podczas gdy w Europie centralnej i zachodniej, liczba przypadków wynosi około 100. Spowodowane jest to występowaniem różnic w czynnikach wpływających na liczebności populacji oraz warunkami siedliskowymi gospodarza. W umiarkowanym klimacie Europy Centralnej oraz Zachodniej zjawiskiem mającym duże znaczenie na kształtowanie cyklu liczebności populacji gryzoni, ma owocowanie drzew - „lata nasienne”. Lata nasienne mogą synchronicznie występować na dużych obszarach, przyczyniając się do wzrostu zachorowań wśród ludzi spowodowanymi przez hantawirusy, tak jak w roku 1990, 1993, 1996, 1999 oraz 2001 w Ardenach i 1986, 1989, 1995, 2002 na Bałkanach, a ostatnio również w roku 2005 na terenie Niemiec, Ardenów oraz Belgii. Należy podkreślić, że w roku poprzedzającym wystąpienie epidemii zaobserwowano na tych terenach wzrost populacji gryzoni. Zachorowania ludzi na NE występują w czasie szczytu liczebności gryzoni wiosną, latem, z niewielkim wzrostem wczesną zimą. W Skandynawii wzrost zakażeń u ludzi występuje,

co 3-4 lata i jest związany podobnie jak w Europie Centralnej i Zachodniej ze szczytem liczebności populacji nornicy rudej (22,23,24).

PODSUMOWANIE

Zmiany w liczebności gospodarza zwiększają ryzyko zakażenia ludzi, co ma swoje odzwierciedlenie w występowaniu NE (*nephropathia epidemica*) epidemicznej jesienią oraz wczesną zimą w roku o najwyższej liczebności populacji gryzoni. Do różnic w rozpowszechnieniu zakażeń hantawirusami w Europie przyczyniają się między innymi ukształtowanie zalesienia na danym obszarze. Duże, zwarte obszary leśne na północy mają wpływ na występowaniem dużej liczby zakażeń wśród ludzi serotypem *Puumala* oraz zachorowań na NE.

Zbadanie i opisanie zależności między czynnikami środowiskowymi, zagęszczeniem populacji gospodarza, sposobem przenoszenia się wirusa oraz częstością występowania zakażeń w populacji gospodarza pozwoli na bardziej precyzyjne modelowanie procesów wpływających na szerzenie się zakażeń, przewidywać wzrost ryzyka infekcji hantawirusami oraz ich transmisje do populacji ludzkiej

A Baumann, D Dudek, M Sadkowska-Todys

THE ROLE OF NATURAL ENVIRONMENT IN SPREADING OF HANTAVIRUS - MODEL OF THE CORRELATION BETWEEN HOST, PATHOGEN AND HUMAN INFECTIONS

SUMMARY

The environmental changes caused by humans influence ecosystem and thus have significant impact on occurrence of emerging and re-emerging diseases.

The hantavirus infection belong to the one of them. The aim of this paper was to present current knowledge about relationship between hantavirus, their natural host and the spread of the infection to people.

Rodents constitute both the natural host of the hantaviruses and the reservoir of hantavirus for environment. Circulation of the virus in the rodent population is crucial to maintain the virus in the environment. The individual characteristics of rodents influence on risk of infection with hantavirus. However, this relationship is still unexplained. Risk of pathogen exposure often increases with age and behavioral differences associated with the sex of the susceptible individual. Mating behaviors seem to play an important role in the spread of the virus among rodents.

Human incidence of hantavirus infection has in general been found to correlate to the population size of rodent host especially in the model of nephropathia epidemica (NE; a mild form of HFRS), Puumala virus (PUU) and bank voles. The occurrence of hantavirus infections in humans is assumed to rise as a secondary effect from altered population sizes of rodents in a changing environment due to e.g. mast years, forest fragmentation, global warming.

PIŚMIENNICTWO

1. Kirschner H. Środowiskowe uwarunkowania stanu zdrowia – systematyzacja problematyki. W: Medycyna zapobiegawcza i środowiskowa. Red. Z. Jethon i A. Grzybowski. Warszawa: Wydaw. Lek. PZWL 2000; 15-20.

2. Diaz J. H. Global climate changes, natural disasters, and travel health risk. *J Travel Med* 2006; 13 (6): 361 – 372.
3. Hjelle B, Glass G E. Outbreak of hantavirus infection in the Four Corners region of the United States in the wake of the 1997-1998 El Nino-southern oscillation. *J Infect Dis* 2000; 181:1569-1573.
4. Dane Zarządu Głównego Polskiego Związku Łowieckiego w Warszawie ul. Nowy Świat 35 00-029 Warszawa.
5. Angelini R, Finarelli AC, Angelini P, i in. An outbreak of chikungunya in the province of Ravenna, Italy. *Eurosurveillance* 2007; 12 (9).
6. McCaughey C, Hart C A. Hantaviruses. *J Med Microbiol* 2000; 49: 587 – 599.
7. Sadkowska-Todys M, Gut W, Baumann A, Siennicka J, Litwińska B, Zieliński A. Ocena problemu występowania zakażeń ludzi hantawirusami na terenie Polski, ze szczególnym uwzględnieniem wirusa *Puumala*. *Przegl Epidemiol* 2007; 61 (4): 497-503.
8. Plyusnin A, Marzunov S P. Virus evolution and genetic diversity of hantavirus and their rodent hosts. *Hantavirus*. Red. Schmaljohn i Nichol S.T. Springer 2001: 47-75.
9. Vapalahti O, Mustonen J, Lundkvist Å, i in. Hantavirus infections in Europe. *Lancet Infect Dis* 2003; 3:653-61.
10. Asikainen K, Hanninen T, Henttonen H, i in. Molecular evolution of Puumala hantavirus in Fennoscandia: phylogenetic analysis of strains from two recolonization routes, Karelia and Denmark. *J Gen Virol* 2000; 81: 2833–2841.
11. Kallio E.R., Klingstrom J, Gustafsson E, i in. Prolonged survival of Puumala hantavirus outside the host: evidence for indirect transmission via the environment. *J Gen Virol* 2006; 87: 2127–2134.
12. Mills J N, Ksiazek T G, Peters C J, Childs J E. Long-Term Studies of Hantavirus Reservoir Populations in the Southwestern United States: A Synthesis. *Emerg Infect Dis* 1999; 5 (1): 135-142.
13. Bernshtein A D, Apekina N S, Mikhailova T V, i in. Dynamics of Puumala hantavirus infection in naturally infected bank voles (*Clethrionomys glareolus*). *Arch Virol* 1999; 144: 2415–2428.
14. Ecutenaire S, Chalon P, De Jaegere F, i in. Behavioral, physiologic, and habitat influences on the dynamics of *Puumala virus* infection in bank voles (*Clethrionomys glareolus*). *Emerg Infect Dis* 2002; 8(9): 930 – 936.
15. Olsson G E, Ahlm C, Elgh F, i in. Hantavirus antibody occurrence in bank voles (*Clethrionomys glareolus*) during a vole population cycle. *J Wildl Dis* 2003; 39: 299-305.
16. Olsson G E, White N, Ahlm C, i in. Demographic factors associated with Hantavirus infection in bank voles (*Clethrionomys glareolus*). *Emerg Infect Dis* 2002; 8: 924-929.
17. Pearce-Duvet M C, St. Jeor S C, Boone J D, Dearing M D. Changes in Sin Nombre Virus Antibody Prevalence in Deer Mice Across Seasons: The Interaction Between Habitat, Sex, and Infection in Deer Mice. *J Wildl Dis* 2006; 42(4): 819 - 824.
18. Mitchell-Jones A J, Amori G, Bogdanowicz W, i in., red. The atlas of European mammals. Poyser Natural History:1999.
19. Hansson L, Jędrzejewska B, Jędrzejewski W. Regional differences in dynamics of bank vole populations in Europe. *Pol J Ecol* 2000; 48 suppl.: 163 – 177.
20. Kahn AS, i wsp. Hantavirus pulmonary syndrome: the first 100 US cases. *J Infect Dis* 1996; 173: 1297-1303.
21. Niklasson B, Hornfeld B, Lundkvist A, i in. Temporal dynamic of Puumala virus antibody prevalence in voles and nephropathia epidemica incidence in humans. *Am J Trop Med Hyg* 1995; 53: 134-140.
22. Mailles A, Sin M A, Ducoffre G, i in. Larger than usual increase in cases of hantavirus infections in Belgium, France and Germany, June 2005. *Eurosurveillance* 2005; 10 (7) E050721.4

23. Rose MC, Vapalahti O, Lyytikäinen O, Nuorti P. Patterns of Puumala virus infection in Finland. *Eurosurveillance* 2003;8(1):9-13.

Otrzymano: 25.09.2007 r.

Adres autora:

Anna Baumann
Zakład Epidemiologii PZH
Chocimska 24
00-791 Warszawa
abaumann@pzh.gov.pl